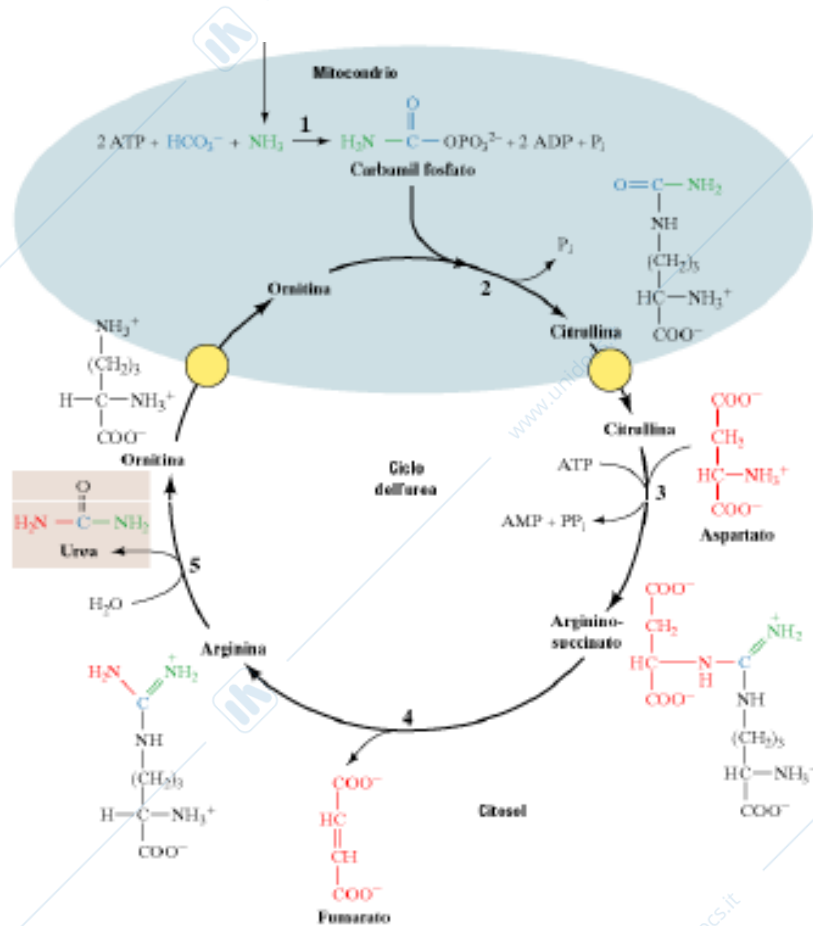


CICLO DELL'UREA

Avviene nel **fegato** e comprende **4 reazioni**. La **prima reazione** si verifica nella **matrice mitocondriale** degli epatociti, mentre le altre **3** hanno luogo nel citosol.



① (corrisponde alla reazione 2 dello schema) formazione della citrullina: in una reazione di S_NAc, catalizzata dall'**ornitina transcarbamilasi**, il gruppo amminico laterale dell'**ornitina** agisce da N_ü, attaccando il carbonile del **carbamil fosfato**. Il fosfato funge da GU. In questa reazione il carbamil fosfato fornisce il primo gruppo amminico dell'urea il cui azoto deriva dall'ammoniaca la quale in soluzione acquosa è in equilibrio con lo ione ammonio NH₄⁺. La citrullina prodotta viene trasportata nel citosol dove si svolgono le altre reazioni del ciclo

② formazione dell'argininosuccinato: la citrullina subisce una condensazione con l'**aspartato** che fornisce il 2° gruppo amminico dell'urea. Questa reazione, catalizzata dall'**argininosuccinato sintetasi**, necessita di ATP e procede attraverso la formazione dell'intermedio citrullil-AMP



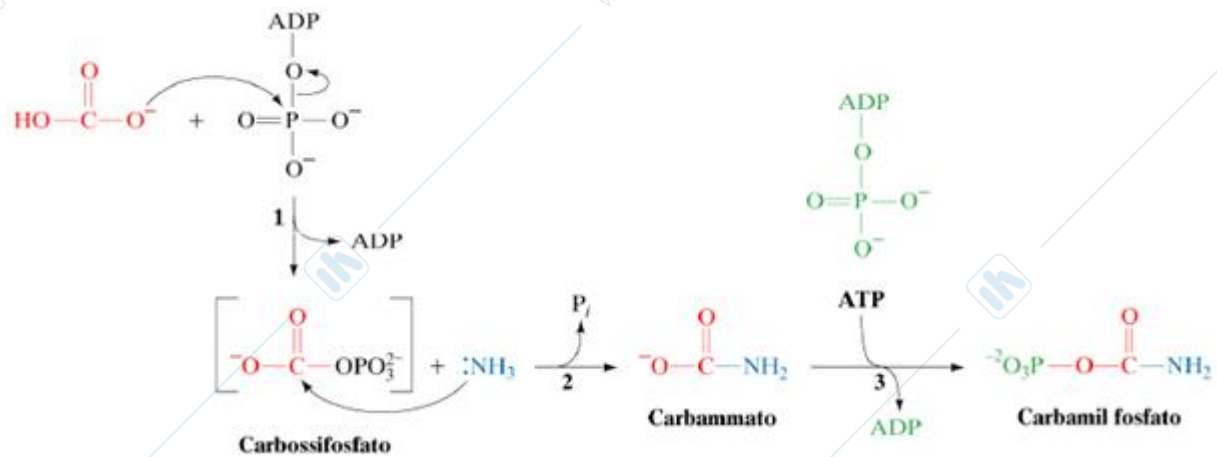
③ scissione non idrolitica dell'argininosuccinato in arginina e fumarato: questa reazione di eliminazione è catalizzata dall' **argininosuccinato liasi**.

④ idrolisi dell'arginina in urea ed ornitina: la reazione è catalizzata dall'arginasi. L'ornitina rigenerata viene portata nella matrice mitocondriale dove è pronta a iniziare un nuovo giro del ciclo dell'urea. Il trasporto dell'ornitina è un antiporto che avviene tramite uno scambiatore che simultaneamente fa entrare ornitina ed uscire citrullina

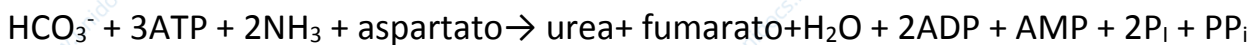
ANTIORTO = trasporto contemporaneo di due specie ioniche o di altri soluti che si muovono in direzioni opposte attraverso la membrana

L'urea, essendo una piccola molecola non carica (quindi non altera il pH della soluzione in cui si trova) solubilissima, diffonde fuori dal fegato e viene trasportata dal sangue ai reni dove viene escreta con le urine. Si chiama urea proprio perché è contenuta abbondantemente nelle urine. Tramite l'urea si riescono ad eliminare 2 gruppi amminici

L'atomo di C dell'urea deriva dall' HCO_3^- (viene prodotto grazie all'idratazione dell'anidride carbonica), che all'interno della matrice mitocondriale condensa con l'ammoniaca formando il carbamil fosfato. Questa reazione, catalizzata dalla **carbamil fosfato sintetasi I** (nel citosol esiste la carbamil fosfato sintetasi II che è, invece, coinvolta nella biosintesi delle pirimidine), consuma 2 molecole di ATP ed avviene in 3 stadi. Nel primo stadio una molecola di ATP attiva lo ione bicarbonato formando carbossi fosfato ed ADP. Nel secondo stadio si ha una sostituzione nucleofila acilica tra il carbossi fosfato e l'ammoniaca (normalmente in soluzione acquosa è ionizzata, ma la carbamil fosfato sintetasi I deprotona lo ione ammonio ed utilizza ammoniaca neutra come substrato) presente nei mitocondri. Si forma un carbammato e viene liberato fosfato inorganico. Nel terzo stadio il carbammato prodotto viene fosforilato a carbamil fosfato da un'altra molecola di ATP.

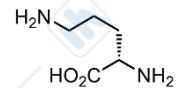


La stechiometria del ciclo dell'urea è quindi:



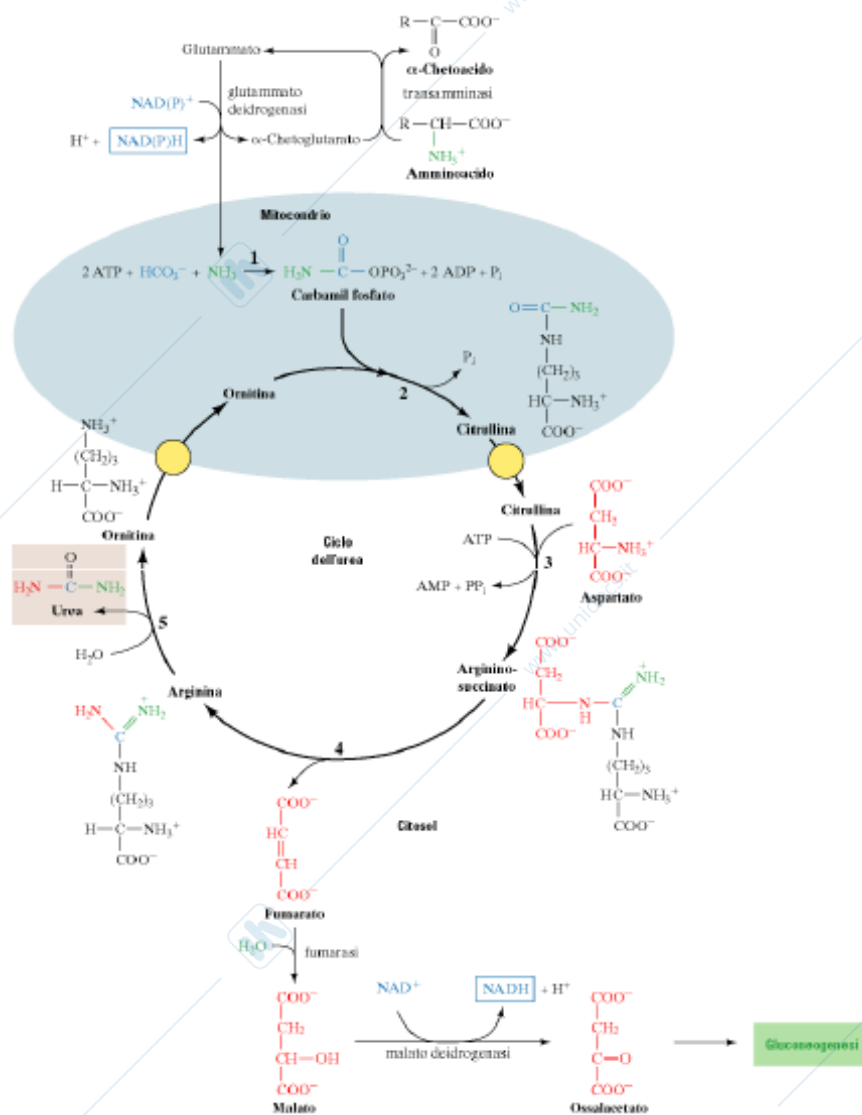
Il ciclo dell'urea di conseguenza costa un discreto consumo di energia (3ATP) (2 molecole x produrre carbamil fosfato ed una molecola x produrre argininsuccinato)

L'ornitina è un α -amminoacido ma non fa parte degli amminoacidi che formano le proteine.



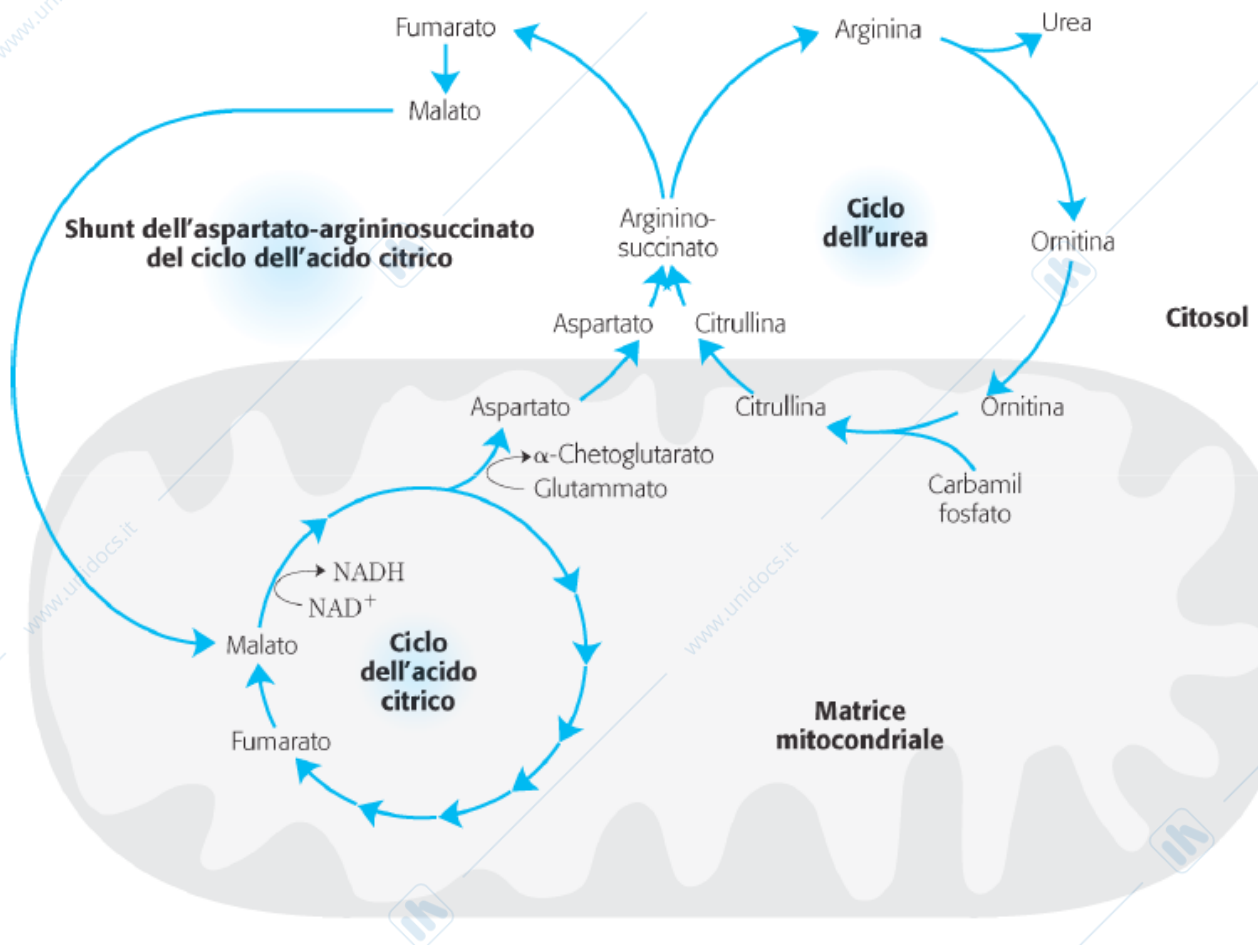
Il fumarato prodotto nella reazione catalizzata dall'argininsuccinato liasi può essere convertito in malato e trasportato nei mitocondri, dove è metabolizzato ad ossalacetato ad opera della malato deidrogenasi nel ciclo dell'acido citrico.

L'ossalacetato può venire transamminato e convertito in aspartato il quale nel citosol agisce da donatore di azoto nella reazione del ciclo dell'urea catalizzata dall'argininsuccinato sintetasi.



L'interconnessione tra i cicli dell'urea e dell'acido ciclico è stata denominata **ciclo di Krebs-Henseleit**, mentre le reazioni che collegano tali cicli sono conosciute come **shunt dell'aspartato-argininosuccinato**.

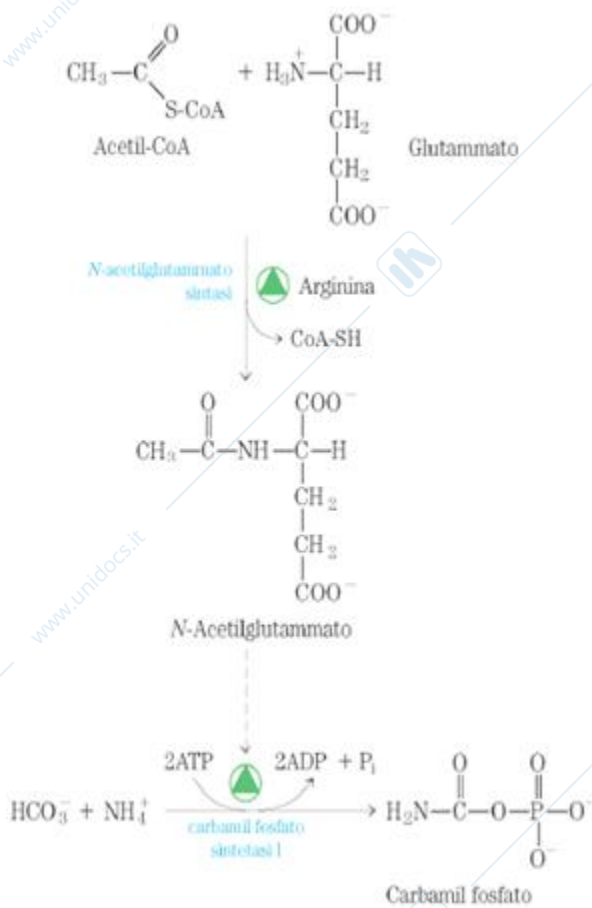
Shunt = deviazione



Regolazione del ciclo dell'urea

La velocità del ciclo dell'urea dipende dalla disponibilità di AA e quindi dalla quantità di ammoniaca che giunge al fegato.

Gli enzimi del ciclo dell'urea, essendo infatti inducibili, sono maggiormente sintetizzati se la concentrazione degli amminoacidi provenienti dalla degradazione delle proteine è elevata. Questa è una situazione che si verifica in caso di digiuno prolungato (occorre metabolizzare le proteine corporee x ricavare scheletri carboniosi necessari alla produzione di energia) o di una dieta iperproteica.



La **carbamil fosfato sintetasi I** è attivato allostericamente dall'**N-acetilglutammato sintasi** che è sintetizzato a partire dal Glu e dall'acetyl-CoA ad opera dell'enzima N-acetilglutammato sintasi che è a sua volta attivato dall'arginina.