

Tema 26. Metabolismo del grupo amino de los aminoácidos.

Enzimas clave del metabolismo de aminoácidos. Transaminasas y vitamina B6. Glutaminasa. Glutamato dehidrogenasa. Glutamina sintetasa. Ciclo de la glucosa-alanina. Toxicidad del amonio en animales Eliminación del grupo amino. Estrategias. Ciclo de la urea. Relación con el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Regulación del ciclo de la urea. Patologías relacionadas con defectos enzimáticos en el ciclo de la urea.

BIOQUÍMICA-1º de Medicina Departamento de Biología Molecular Javier León

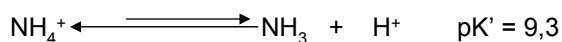


Tema 26

1

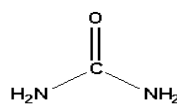
Toxicidad del amoníaco

1. El amoníaco es una base fuerte y podría producir un cambio de pH



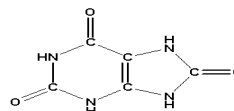
A pH fisiológico (7,4) la concentración de NH_4^+ es casi 100 veces la del NH_3 , que es la forma neutra, permeable a membranas.

Formas de excreción
de amonio en
animales terrestres



Urea

Mamíferos
tiburomes



Acido úrico

Reptiles
Aves



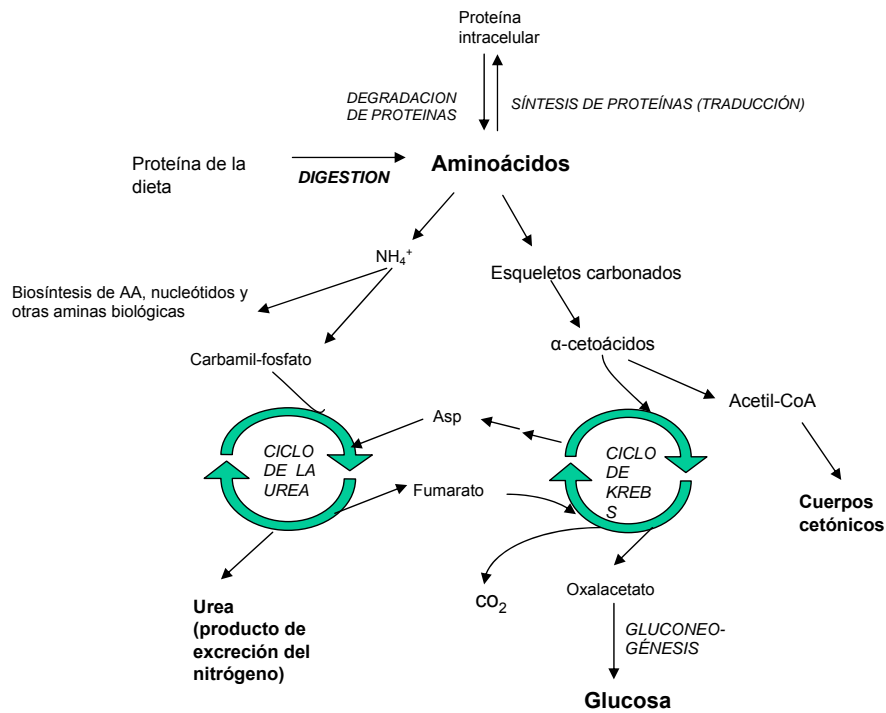
Friedrich Wöhler (1800-1882)



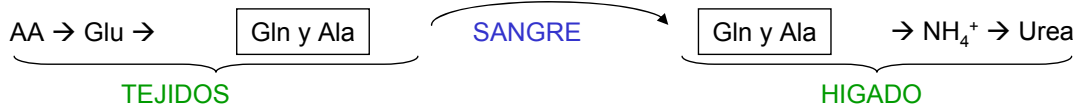
Tema 26

2

Catabolismo de aminoácidos



1. El amonio (-> NH₃) es tóxico, sobre todo para el tejido nervioso
 2. El amonio se convierte en urea en el hígado
- El amonio se ha de transportar al hígado en una forma distinta de NH₄⁺



Enzimas clave del metabolismo del grupo amino

- Transaminasas o aminotransferasas: pueden transferir grupos aminos entre aminoácidos
- Glutaminasa: genera NH₄⁺ y glutamato a partir de Gln.
- Glutamato dehidrogenasa: produce NH₄⁺ y α-CG a partir de Glu en una reacción de desaminación oxidativa
- Glutamina sintetasa: incorpora NH₄⁺ en Glutamato

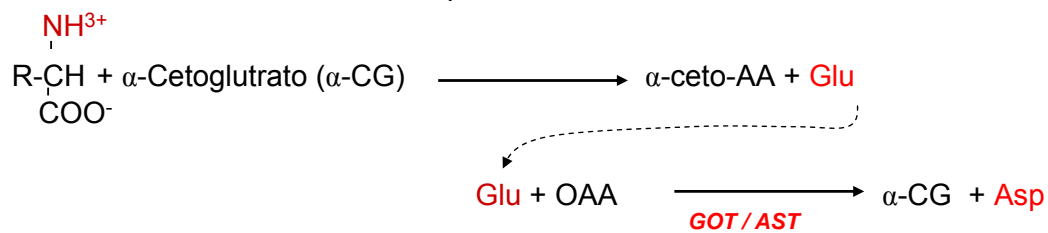
ENZIMAS DEL CICLO DE LA UREA:

- Carbamil-fosfato sintetasa: condensa CO₂ y NH₄⁺ para dar carbamil-fosfato (primer enzima del ciclo de la urea)
- Otras cuatro enzimas del ciclo de la urea

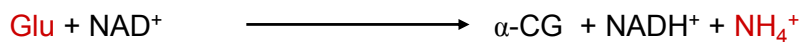
¿De dónde viene el nitrógeno que entra en el ciclo de la urea?

→ Uno de los dos nitrógenos de la urea viene del NH_4^+ libre y el otro del $-\text{NH}_2$ del aspartato

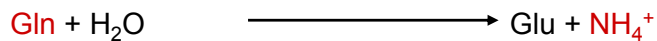
1. Reacciones de transaminación por transaminasas



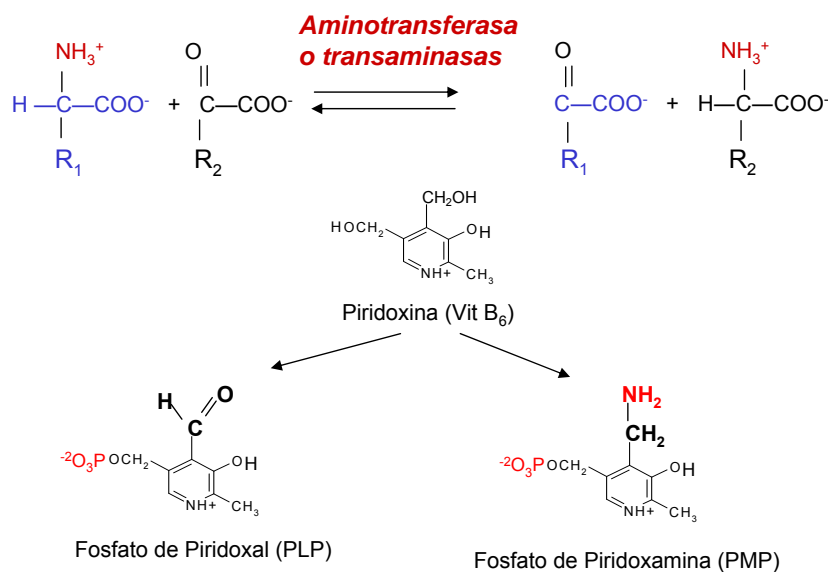
2. Reacción de la glutamato dehidrogenasa (deaminación oxidativa)



3. Reacción de la glutaminasa

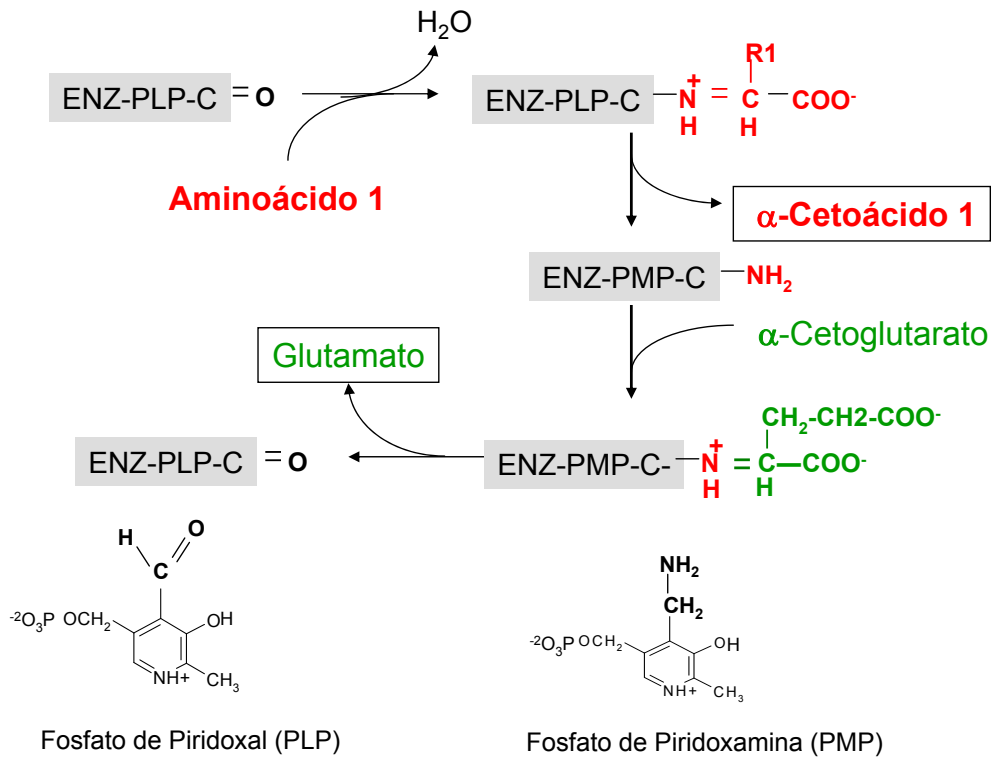


Reacciones de transaminación: aminotransferasas, transaminasas

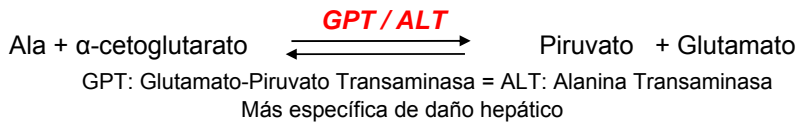


Grupo prostético de las transaminasas, unido covalentemente a una Lys del centro activo

Mecanismo enzimático de las aminotransferasas es del tipo "ping-pong"



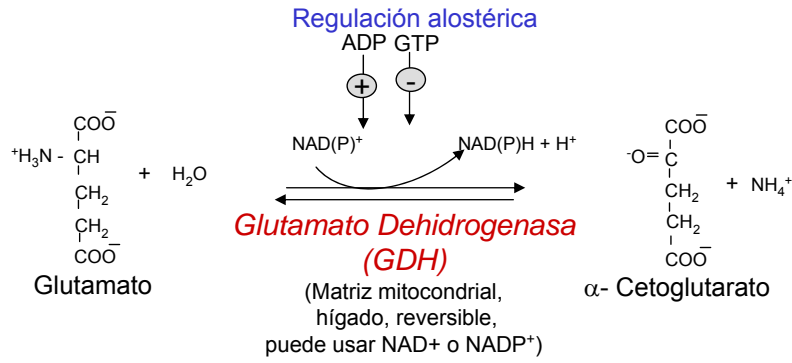
Hay dos transaminasas que informan de la salud del hígado y del corazón



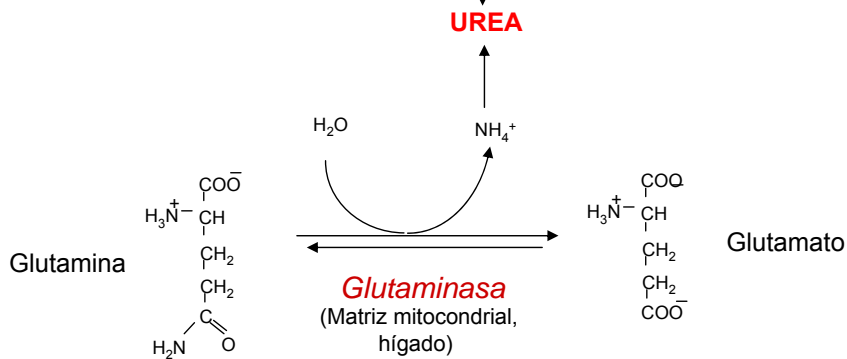
GOT: Glutamato-Oxalacetato Transaminasa = AST: Aspartato Transaminasa

Valores normales en sangre: 2-40 mU /ml. Puede llegar a 1000 en casos de hepatitis viral, cirrosis, isquemia cardiaca, hepatotoxicidad

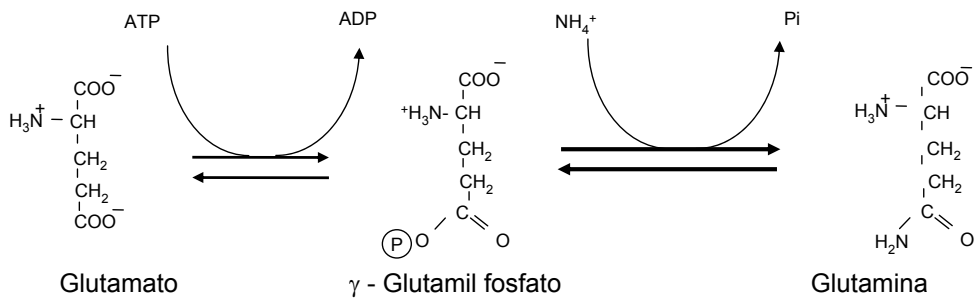
BIOQUIMICA GENERAL			
GLUCOSA	108	mg/dL	(70 -110)
UREA	* 52	mg/dL	(5 -50)
CREATININA	1.3	mg/dL	(0.6 -1.3)
ACIDO URICO	* 5.4	mg/dL	(3.4 -7.0)
COLESTEROL	* 261	mg/dL	(150 -240)
HDL-COLESTEROL	52	mg/dL	(35 -85)
LDL-COLESTEROL	* 186	mg/dL	(65 -175)
TRIGLICERIDOS	114	mg/dL	(30 -200)
LDH	453	U/L	(230 -460)
PROTEINAS TOTALES	7.7	g/dL	(6.0 -8.0)
ALBUMINA	4.7	g/dL	(3.1 -5.5)
CALCIO	9.5	mg/dL	(8.1 -10.4)
SODIO	141	mEq/L	(135 -145)
POTASIO	4.7	mEq/L	(3.5 -5.0)
GOT	28	U/L	(2 -37)
GPT	* 43	U/L	(2 -40)
GAMMA-GT	* 64	U/L	(11 -50)
F. ALCALINA	70	U/L	(40 -129)
BILIRRUBINA TOTAL	0.7	mg/dL	(0.1 -1.2)



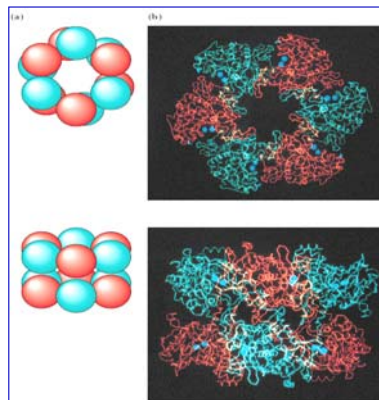
Suma de las reacciones de aminotransferasas y GDH:
Aminoácido + NAD⁺ → α-cetoácido + NH₄ (mit) + NADH + H⁺



Glutamina Sintetasa



Gln sintetasa y GluDH presentes en todos los organismos
Gln Sintetasa: citosólica
GDH: mitocondrial

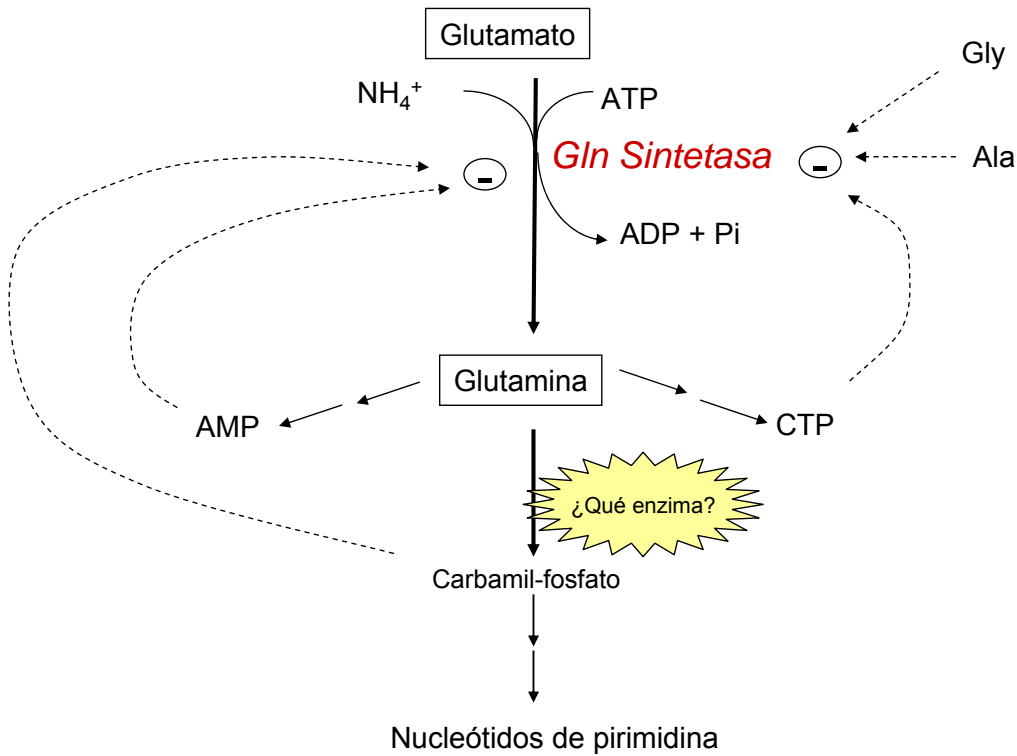


12 subs x 50 kDa.

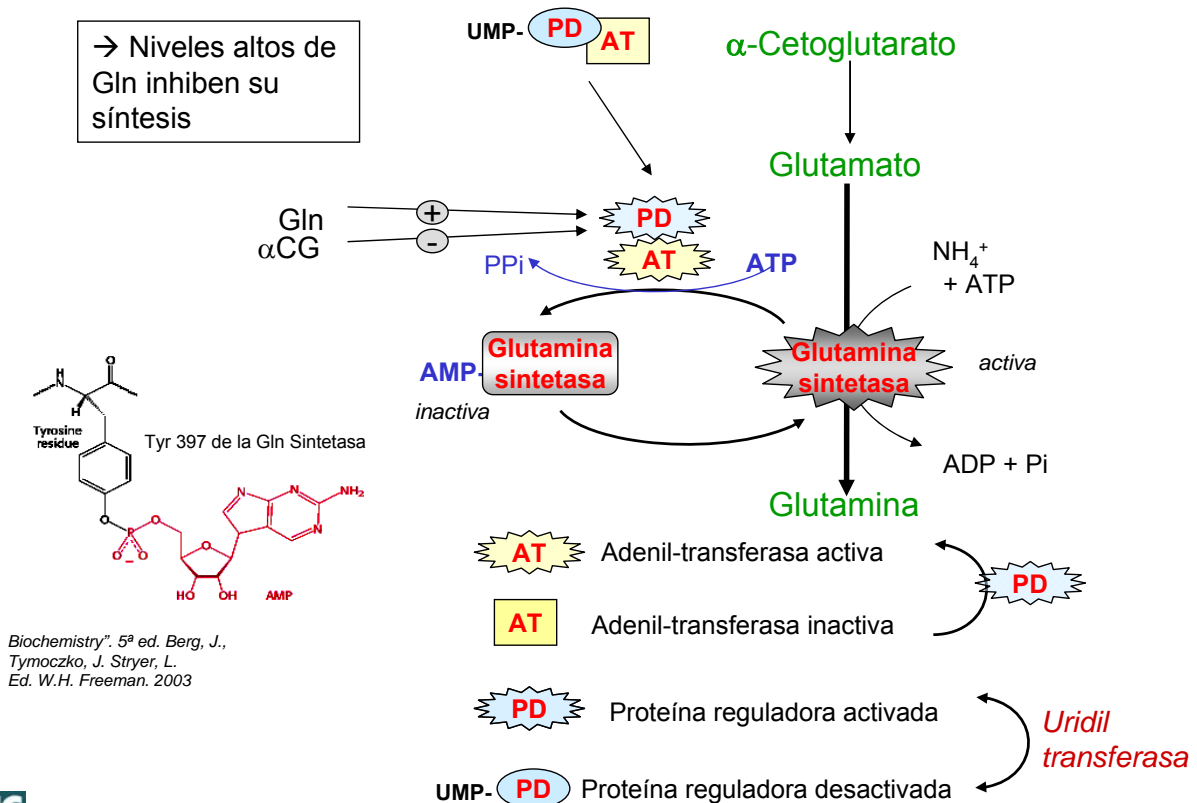
"Biochemistry". 5ª ed. Berg, J., Tymoczko, J. Stryer, L. Ed. W.H. Freeman. 2003.



Regulación alostérica de la Gln Sintetasa

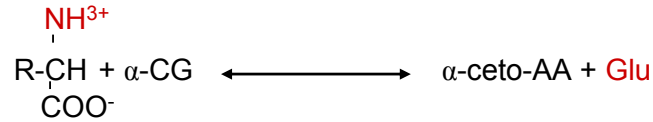


Regulación de la Gln Sintetasa por modificación covalente

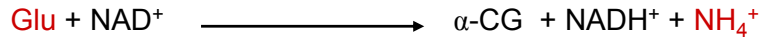


Reacciones de desaminación

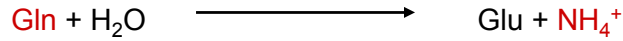
1. Aminotransferasas (suelen usar α -CG y son específicas para el AA)



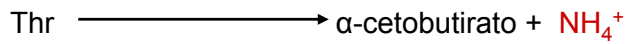
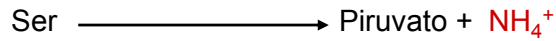
2. Glutamato dehidrogenasa (deaminación oxidativa)



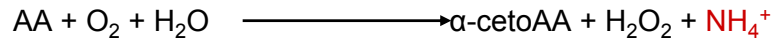
3. Glutaminasa



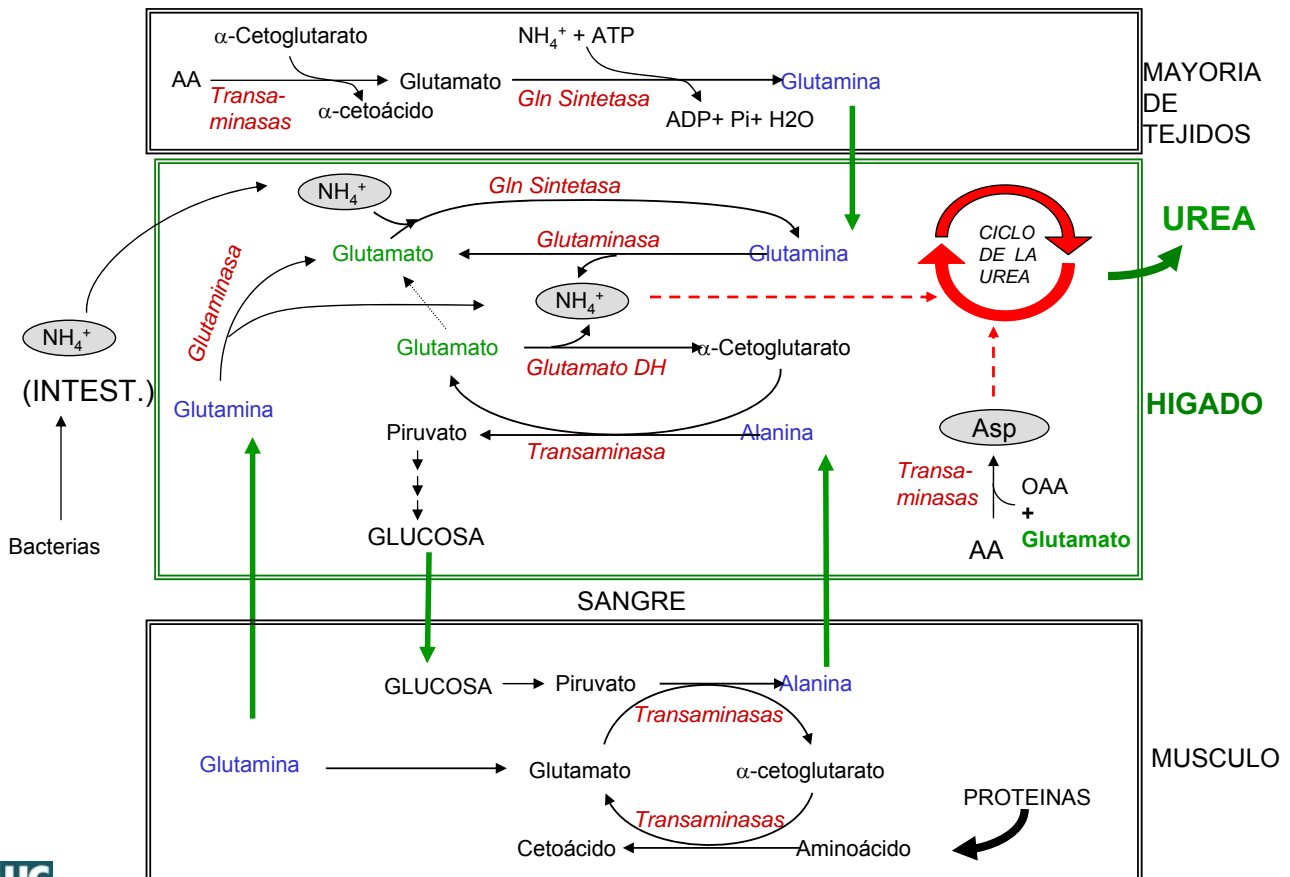
4. Desaminación directa (Ser-dehidratasa y Thr dehidratasa)



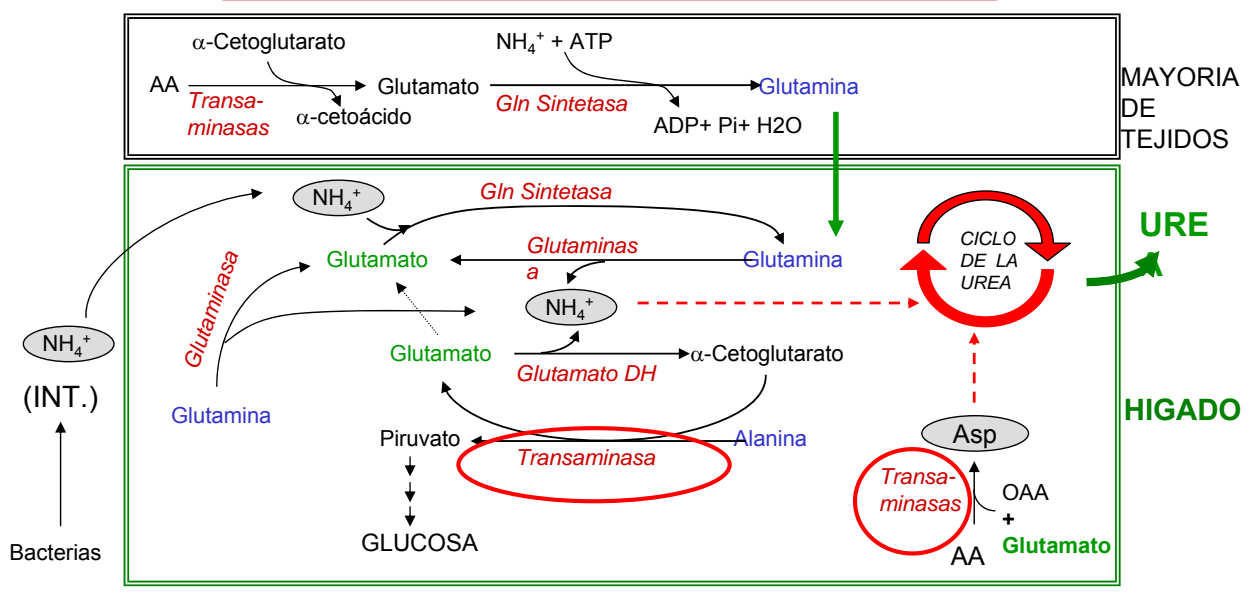
5. Aminoacido oxidasa



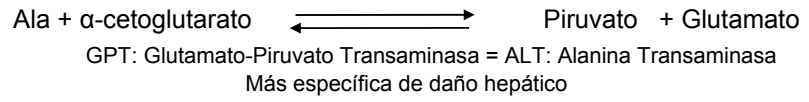
Transporte de N al hígado



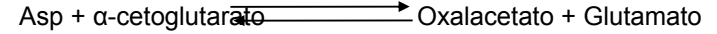
Transaminasas con marcadores de daño hepático



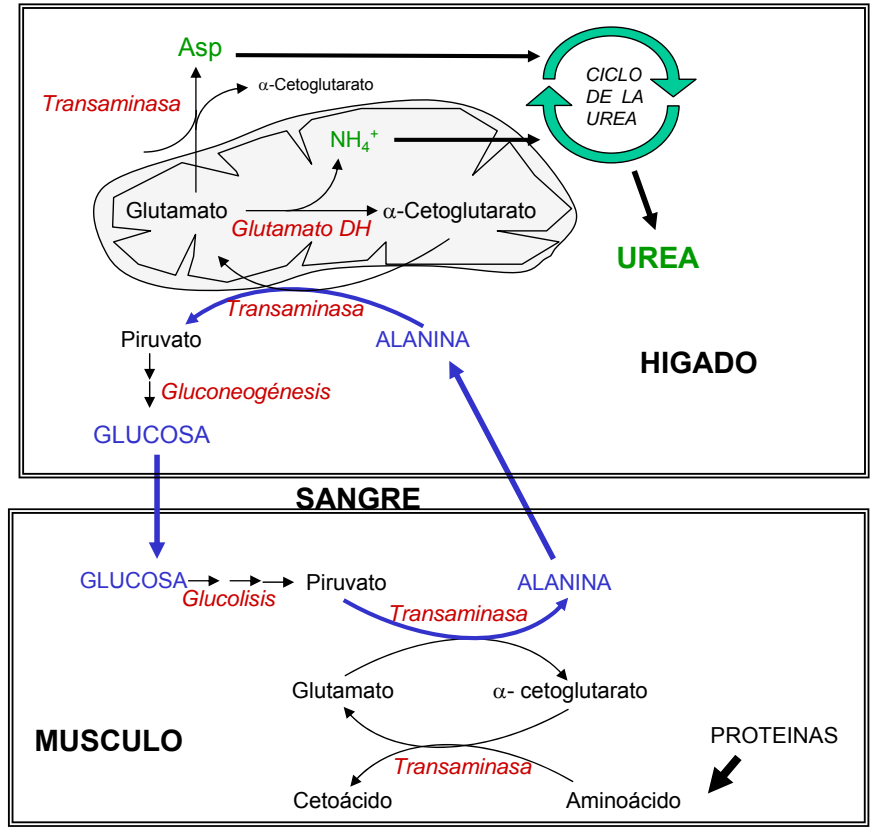
GPT / ALT



GOT / AST



Ciclo de la glucosa-alanina



Posibles causas de la toxicidad del amonio

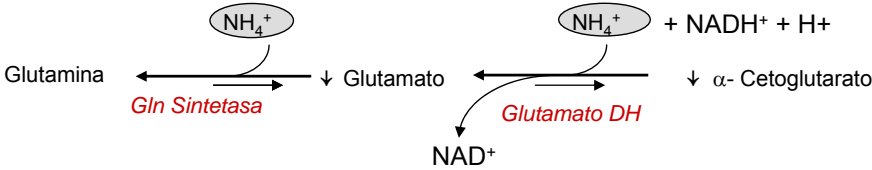
Concentración de amonio en sangre: 30-60 uM. Supone el 2-3% del nitrógeno excretado en orina (85% es urea, 30 g/24 h; el resto creatinina y ácido úrico)

- A concentraciones mayores de amonio (>0.2 mM): visión borrosa, pérdida de conciencia, letargia, lesiones cerebrales, coma.
- El mal funcionamiento del ciclo de la urea por deficiencia en alguna de sus enzimas o por patología hepática (por ej cirrosis alcohólica) produce hiperamonemia.

POSIBLES CAUSAS:

1) Bajan los niveles de α -cetoglutarato al empujar la reacción de la GluDH hacia la formación de Glu y la de la Gln sintetasa hacia formación de Gln (ambas enzimas abundantes en tejido nervioso)
 → baja la actividad del ciclo de Krebs → baja la producción de ATP en la neurona

2) Baja la relación NADH/NAD⁺ → baja la producción de ATP

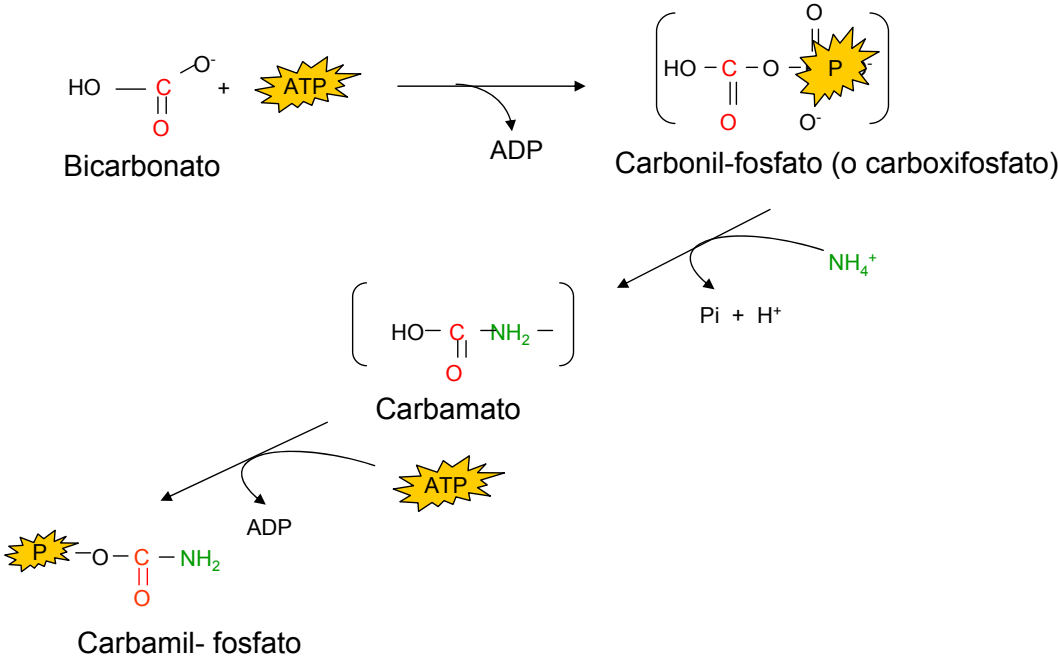


3) Bajan los niveles de glutamato al empujar la reacción de la Gln Sintetasa hacia la formación de Gln
 → Baja la concentración de neurotransmisores glutamato y su derivado gamma-aminobutirato (GABA)

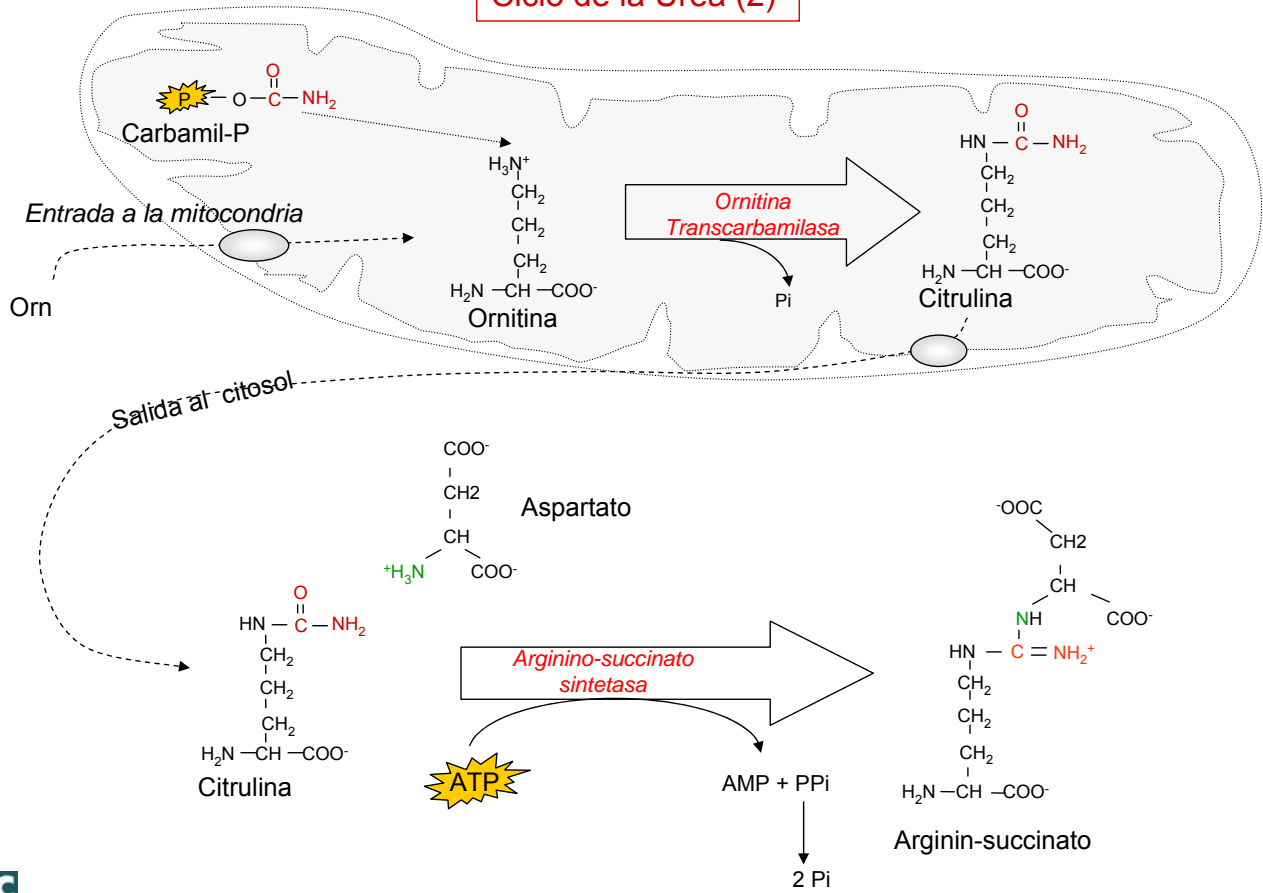
Ciclo de la Urea (1) (ciclo de la ornitina, ciclo de Krebs-Henseleit)

Carbamil fosfato sintetasa I (CPSI, mitocondrial)

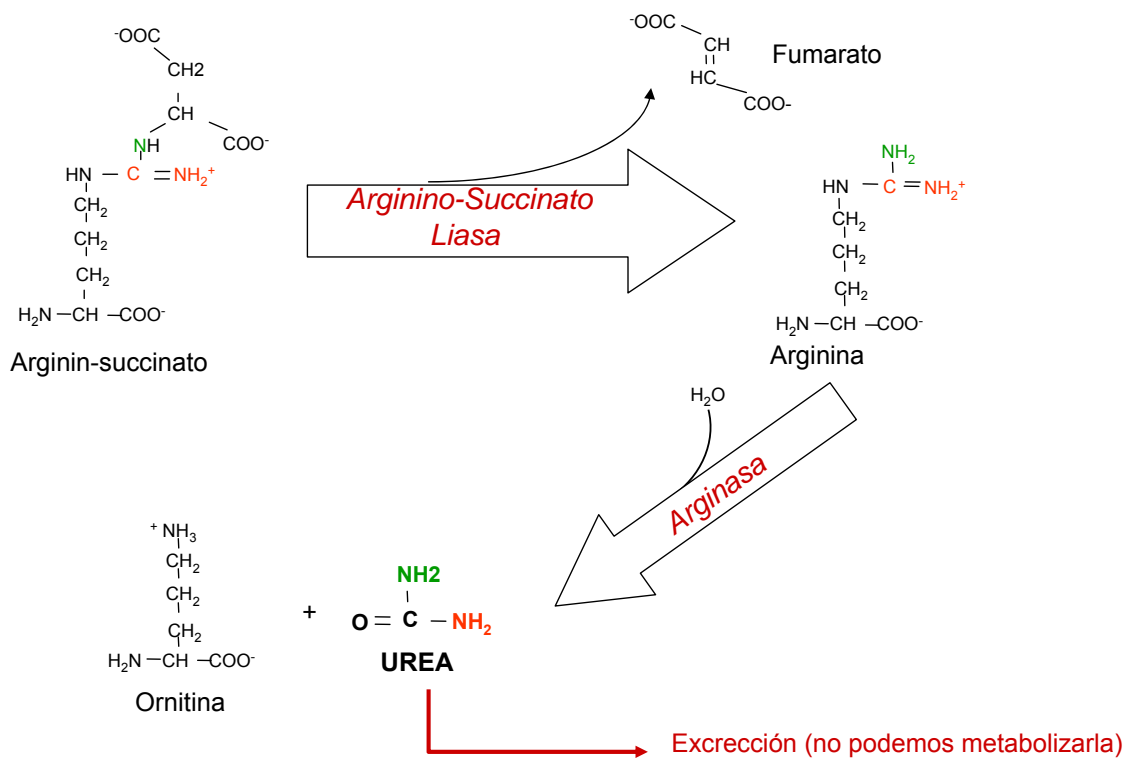
¿por qué se necesitan dos ATPs si sólo hay un fosfato en el carbamil-fosfato?



Ciclo de la Urea (2)

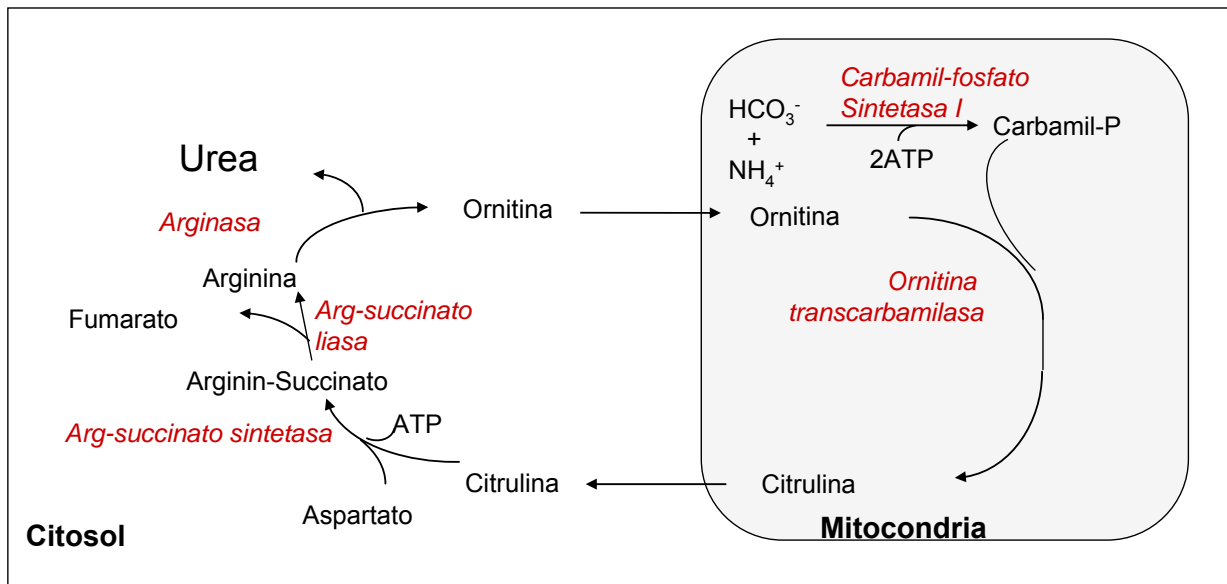


Ciclo de la Urea (3)



Urea es el 85-90% del nitrógeno en orina.
El resto: amonio (2-3%), ácido úrico y creatinina

Balance del ciclo de la urea

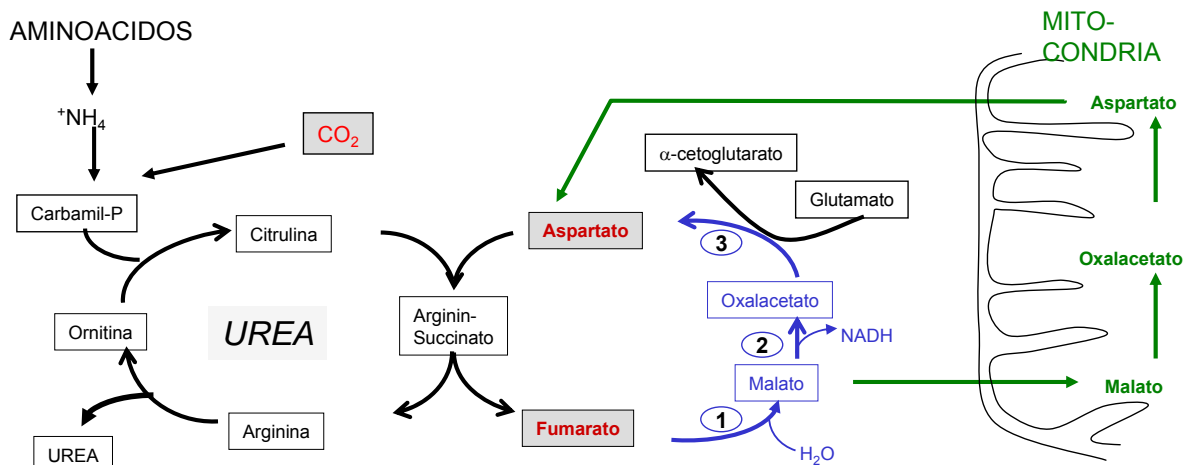


BALANCE (sin tener en cuenta el fumarato)



2 Pi + H₂O → se gastan 4 ATPs en total por urea

Relaciones entre el ciclo de la urea y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (1)



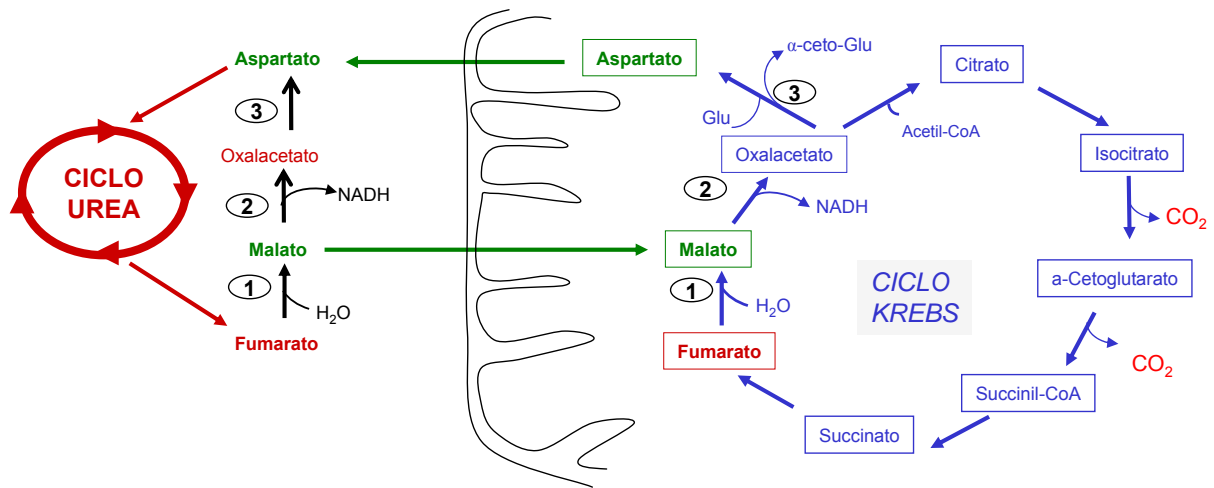
- ① Fumarasa: isozimas citosólica y mitocondrial
- ② Malato dehidrogenasa: isozimas citosólica y mitocondrial



BALANCE GLOBAL DE LA SINTESIS DE UREA = 4 - 2.5 = 1,5 ATP

- ③ GOT/AST aminotransferase

Relaciones entre el ciclo de la urea y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (2)



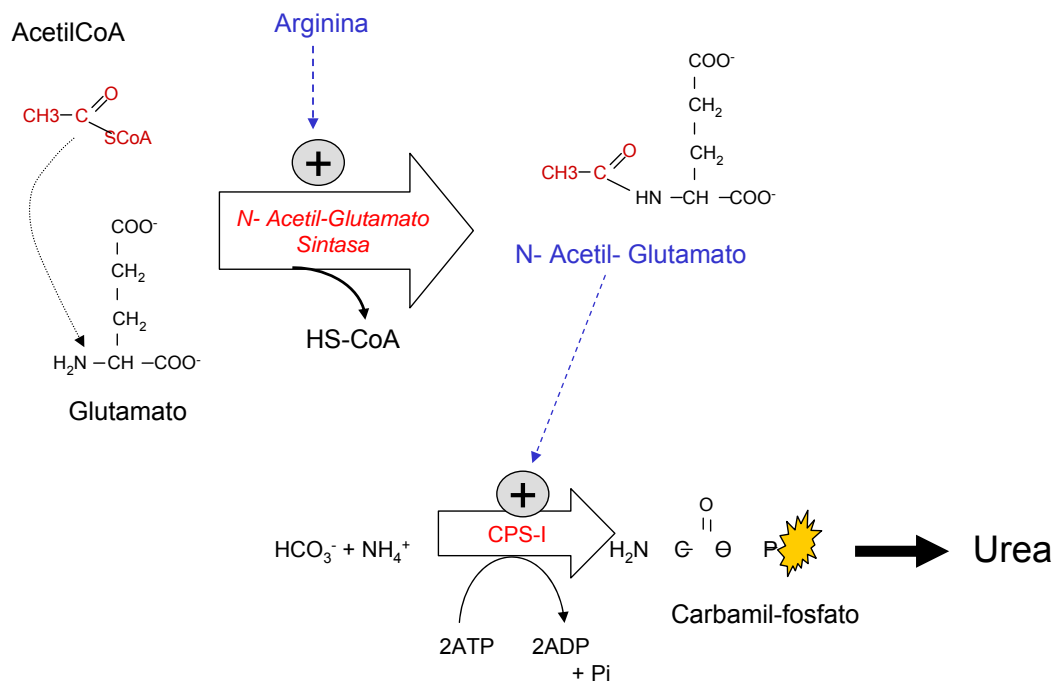
- ① Fumarasa: isozimas citosólica y mitocondrial
- ② Malato dehidrogenasa: isozimas citosólica y mitocondrial
- ③ GOT/AST aminotransferase

⇔ Lanzadera Aspartato-Malato

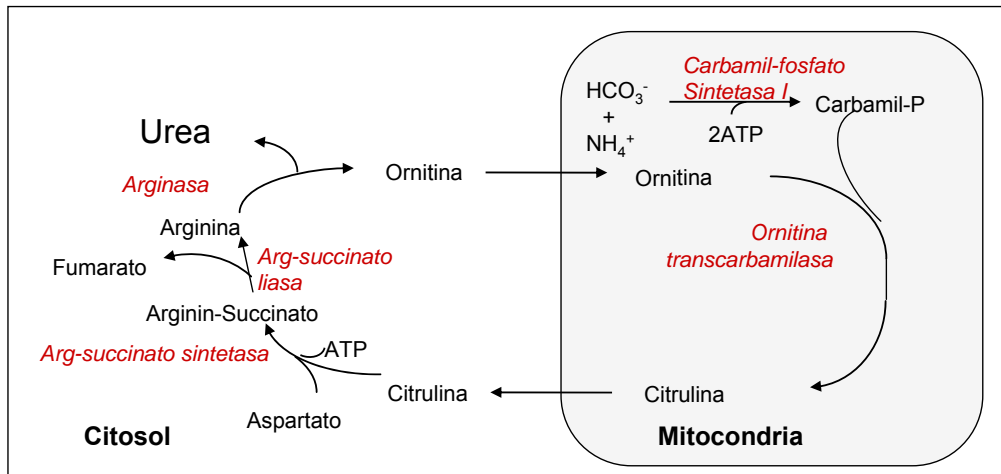
→ Ciclo de Krebs -TCA

Regulación del ciclo de la urea

- Inducción de enzimas por dieta rica en proteína
- Regulación alostérica de la CPSI

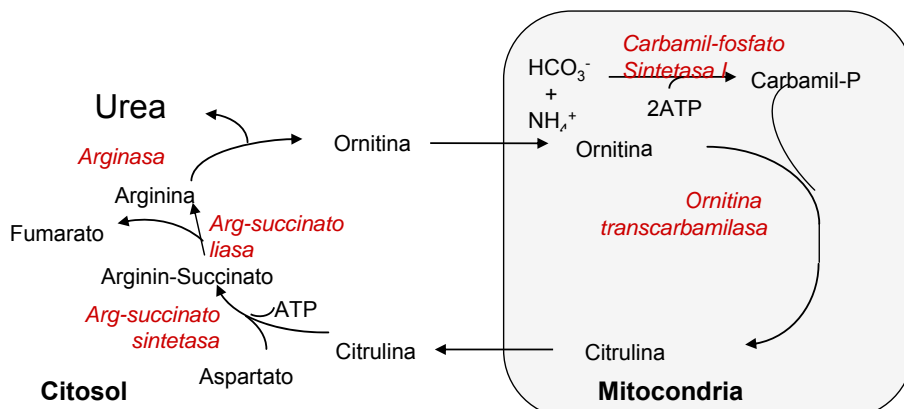


El ciclo de la urea está compartimentalizado en la célula y en el hígado



Enfermedades metabólicas del ciclo de la urea

Nombre	Déficit enzimático	Otras características
1) Deficiencia en CPS (Hiperamonemia I)	CPS I	Glicina en plasma aumentada
2) Deficiencia en OTC (Hiperamonemia tipo II)	Orn Transcarbamilasa (OTC)	Glutamina en plasma aumentada Ligada al X. Retraso mental
3) Citrulinemia	Arginino succinato sintetasa	Gln y Citrulina aumentadas en plasma Citrulina en orina aumentada. Rara
4) Arginino succinato aciduria	Arginino succinato liasa	Arginin- succinato en plasma y orina. Rara
5) Argininemia	Arginasa	Arginina elevada en plasma



Terapias bioquímicas de defectos en el ciclo de la Urea

Las deficiencias en CPSI y deficiencia en OTC son tratables con fenilacetato

