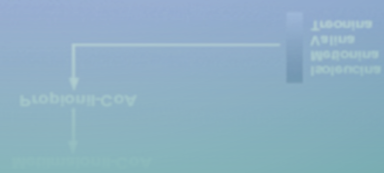
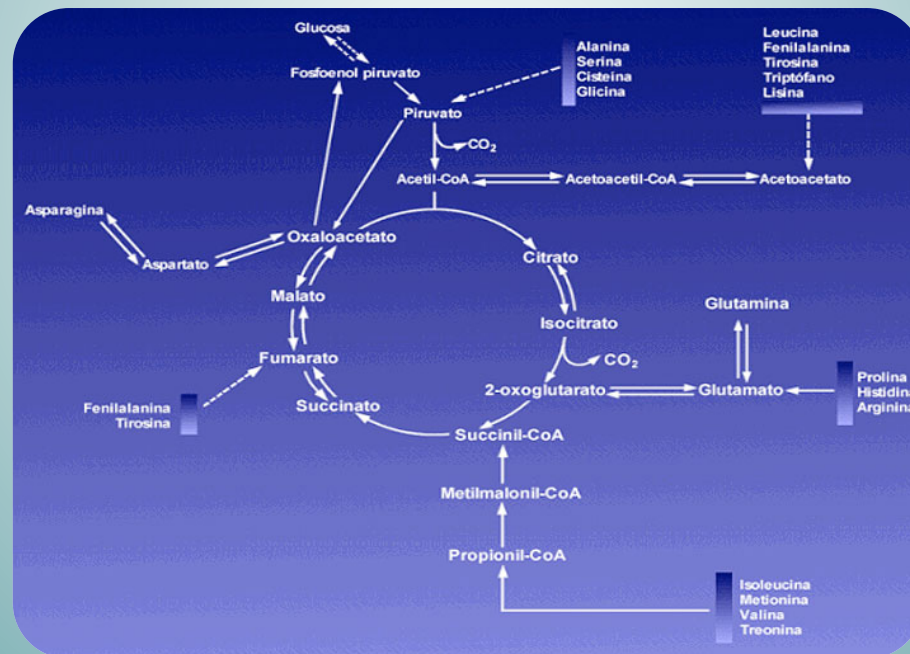


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 17. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea

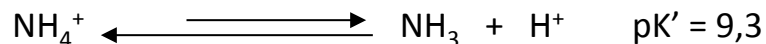


TEMA 17. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea.

Origen del nitrógeno de la urea. Transaminasas. Glutaminasa. Glutamato dehidrogenasa. Glutamina sintetasa. Ciclo de la glucosa-alanina. Ciclo de la urea. Regulación del ciclo de la urea. Rutas de degradación y destino de las cadenas de los aminoácidos. Coenzimas transportadoras de restos monocarbonados. Aminoácidos glucogénicos y cetogénicos. Destinos metabólicos de los aminoácidos. Degradación de la fenilalanina. Fenilcetonuria, tirosinemias, alcaptonuria. Degradación de aminoácidos de cadenas ramificadas. Patología asociada.

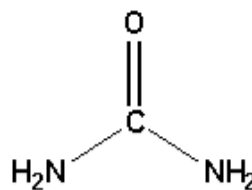
Moléculas de excreción del amoníaco/amonio en animales terrestres

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



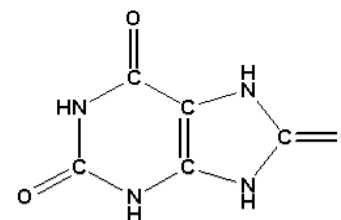
A pH fisiológico (7,4) la concentración de NH_4^+ es casi 100 veces la del NH_3 , que es la forma neutra, permeable a membranas.

Formas de excreción
de amonio en
animales terrestres.



Urea

Mamíferos,
tiburones.



Ácido úrico

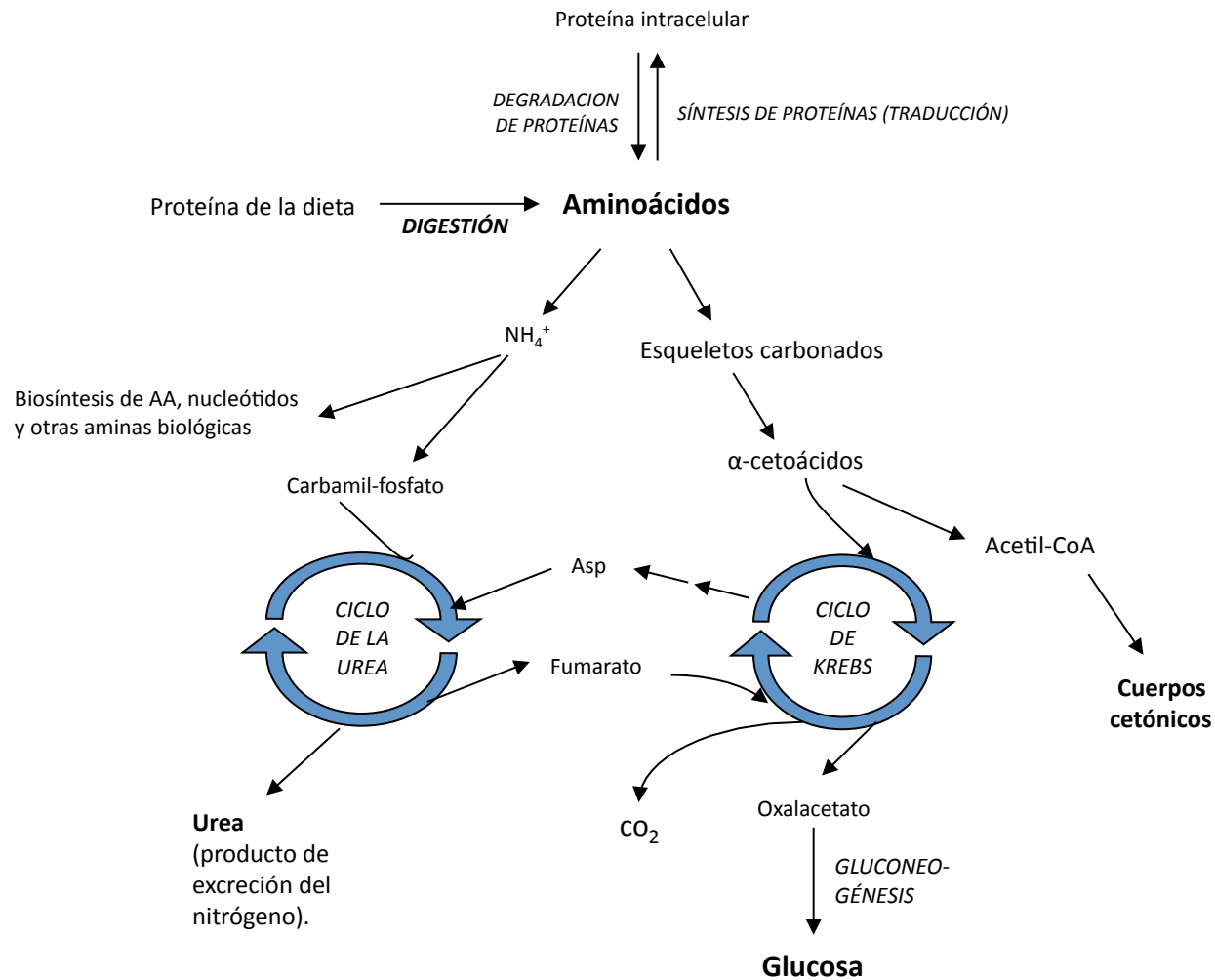
Reptiles,
aves.



Friedrich Wöhler (1800-1882)

Sintetizó por primera vez una molécula considerada «orgánica» como la urea a partir de moléculas «inorgánicas» (cianuro potásico y sulfato amónico).

Catabolismo de aminoácidos



1. El amonio ($\rightarrow \text{NH}_3$) es tóxico, sobre todo para el tejido nervioso.
 2. El amonio se convierte en urea en el hígado.
- \rightarrow El amonio se ha de transportar al hígado en una forma distinta de NH_4^+



Enzimas clave del metabolismo del grupo amino

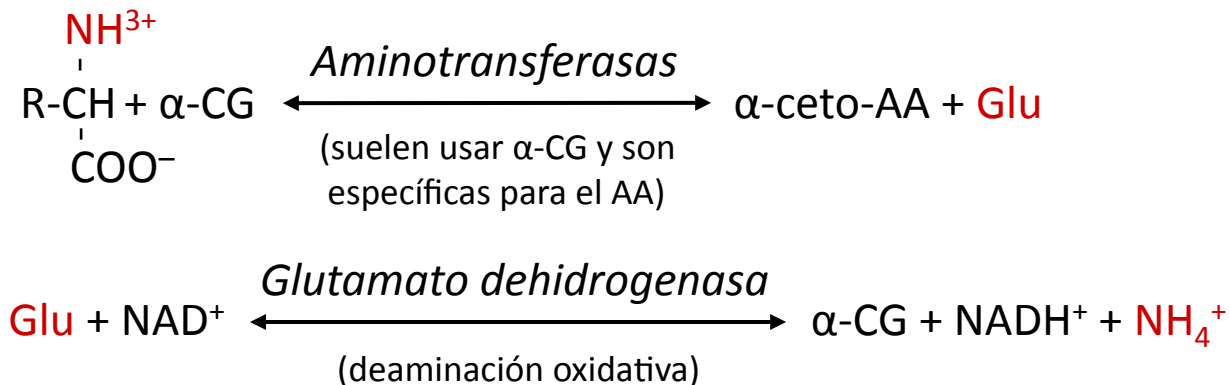
- **Transaminasas o aminotransferasas:** pueden transferir grupos aminos entre aminoácidos.
- **Glutaminasa:** genera NH_4^+ y glutamato a partir de Gln.
- **Glutamato dehidrogenasa:** produce NH_4^+ y $\alpha\text{-CG}$ a partir de Glu en una reacción de desaminación oxidativa. En hígado. Reversible.
- **Glutamina sintetasa:** incorpora NH_4^+ en Glutamato.

CINCO ENZIMAS DEL CICLO DE LA UREA:

- **La Carbamil-fosfato sintetasa:** condensa CO_2 y NH_4^+ para dar carbamil-fosfato.

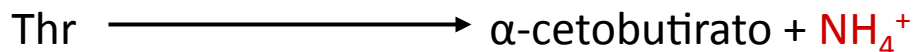
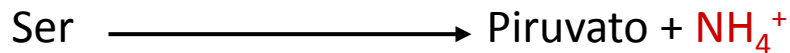
Reacciones bioquímicas que generan amonio

1. Aminotransferasas + glutamato dehidrogenasa (GDH)

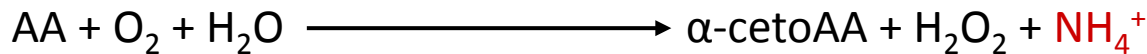


Menos importantes

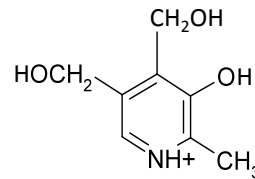
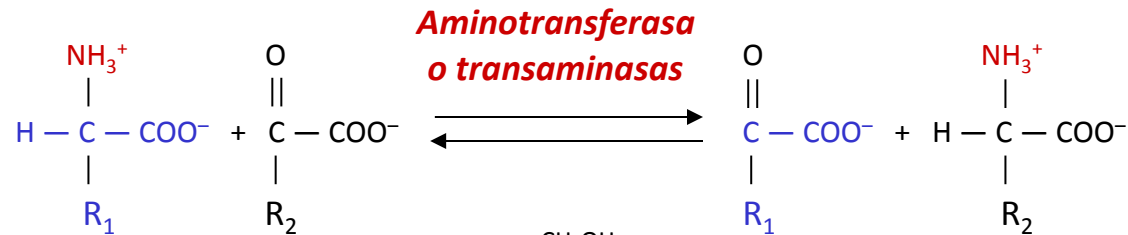
4. Desaminación directa (Ser-dehidratasa y Thr dehidratasa)



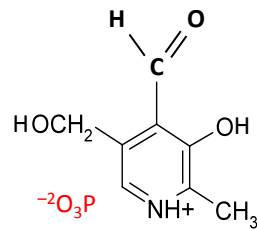
5. Aminoácido oxidasa



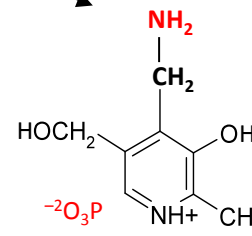
Reacciones de transaminación: aminotransferasas, transaminasas



Piridoxina (Vit B₆)



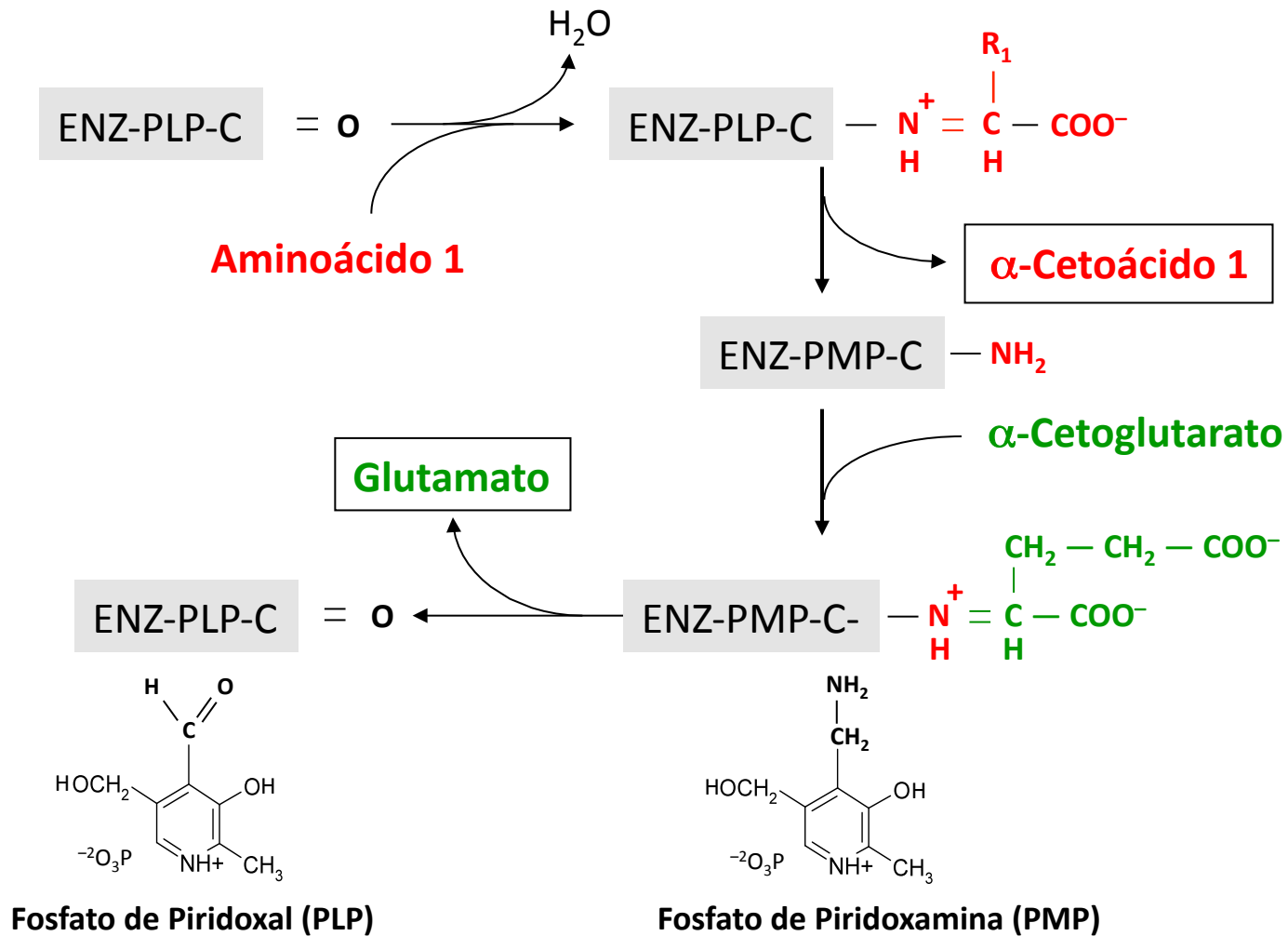
Fosfato de Piridoxal (PLP)



Fosfato de Piridoxamina (PMP)

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 corazón



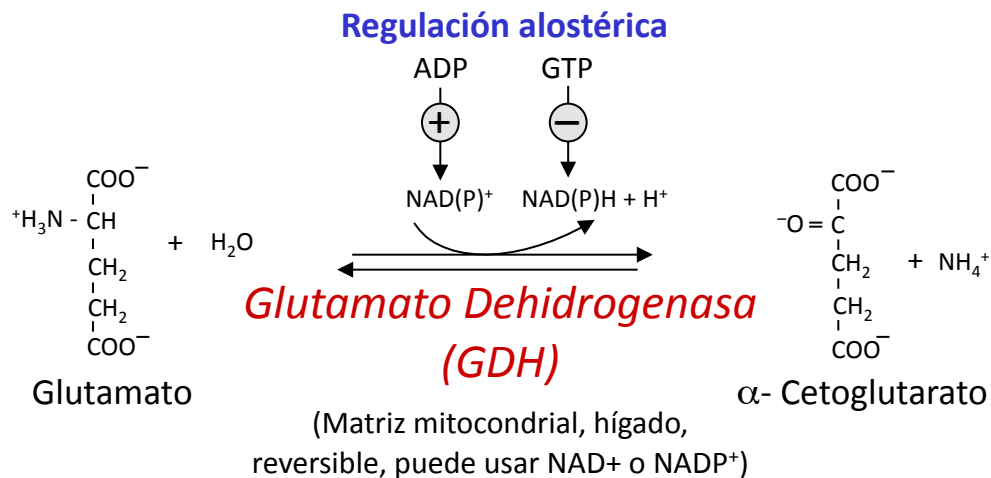
GPT: Glutamato-Piruvato Transaminasa = ALT: Alanina Transaminasa.
Más específica de daño hepático.



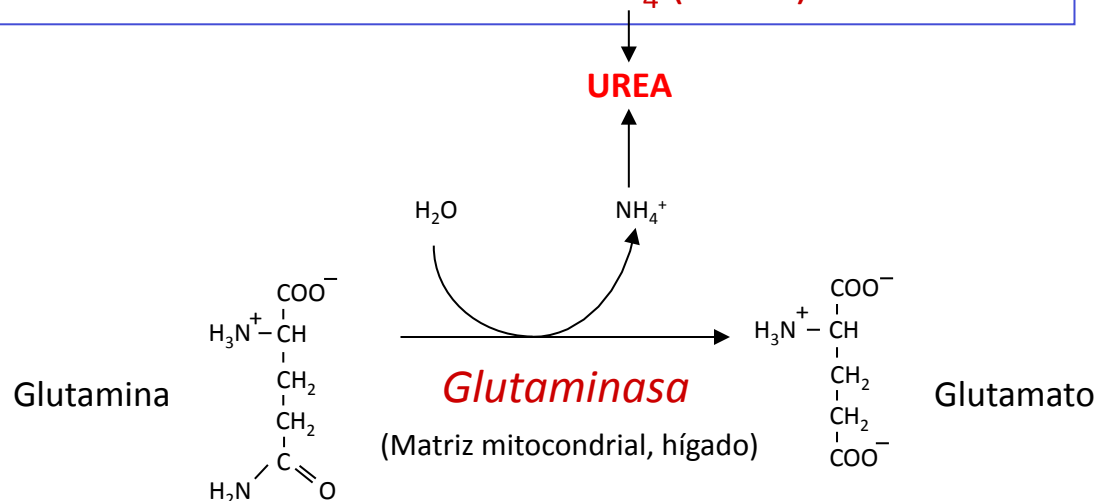
GOT: Glutamato-Oxalacetato Transaminasa = AST: Aspartato Transaminasa.

Valores normales en sangre: 2-40 mU /ml. Puede llegar a 1.000 en casos de hepatitis viral, cirrosis, isquemia cardíaca, hepatotoxicidad.

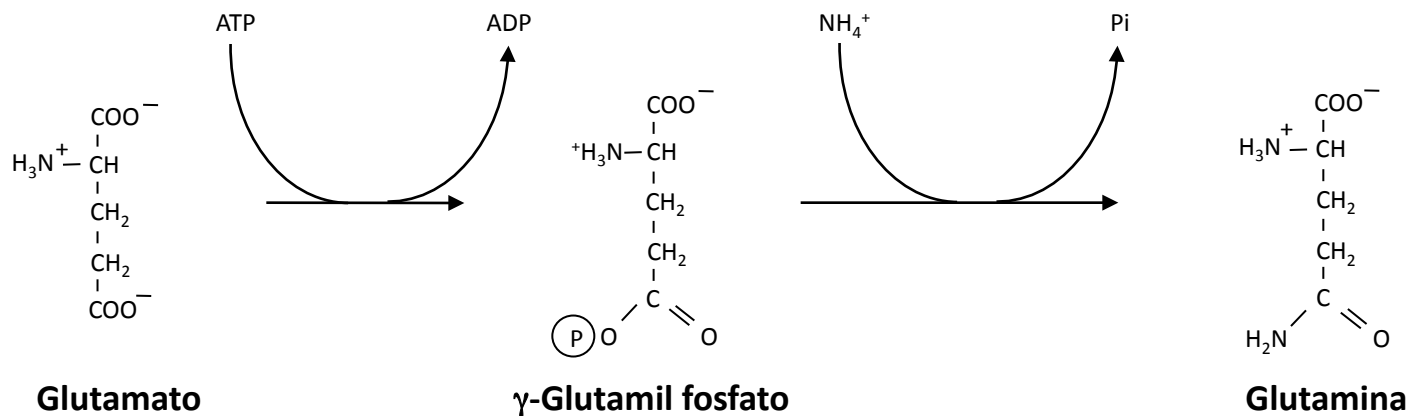
TEMA 17. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea



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



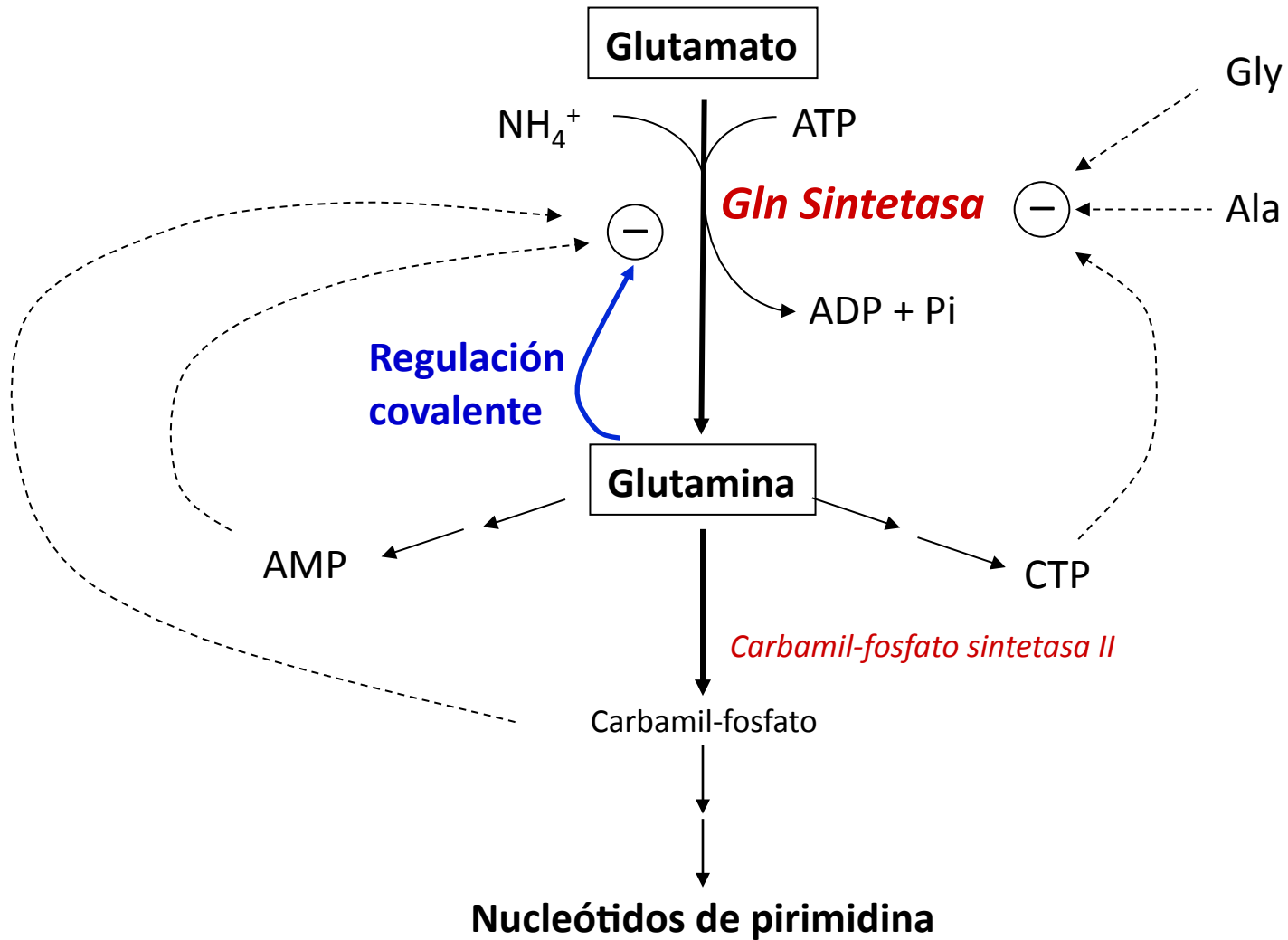
Glutamina Sintetasa



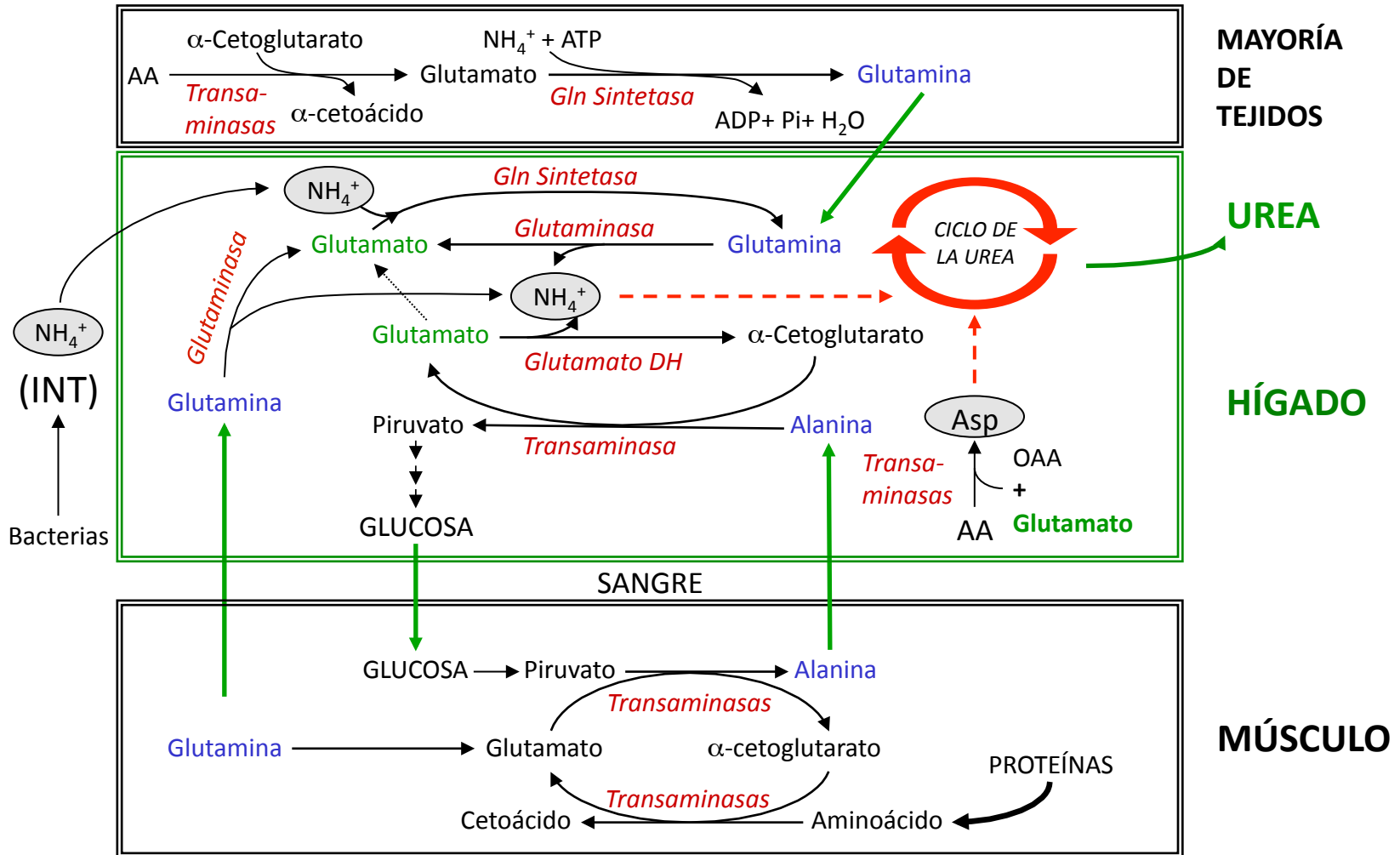
12 subunidades de x 50 kDa.
Citosólica.

- Gln sintetasa (GS) y Glutamato dehidrogenasa (GDH) presentes en todos los organismos.
- GS: citosólica.
- GDH: mitocondrial.
- Glutaminasa en todos los tejidos, más abundante en intestino, hígado, riñón, cerebro (astrocitos).

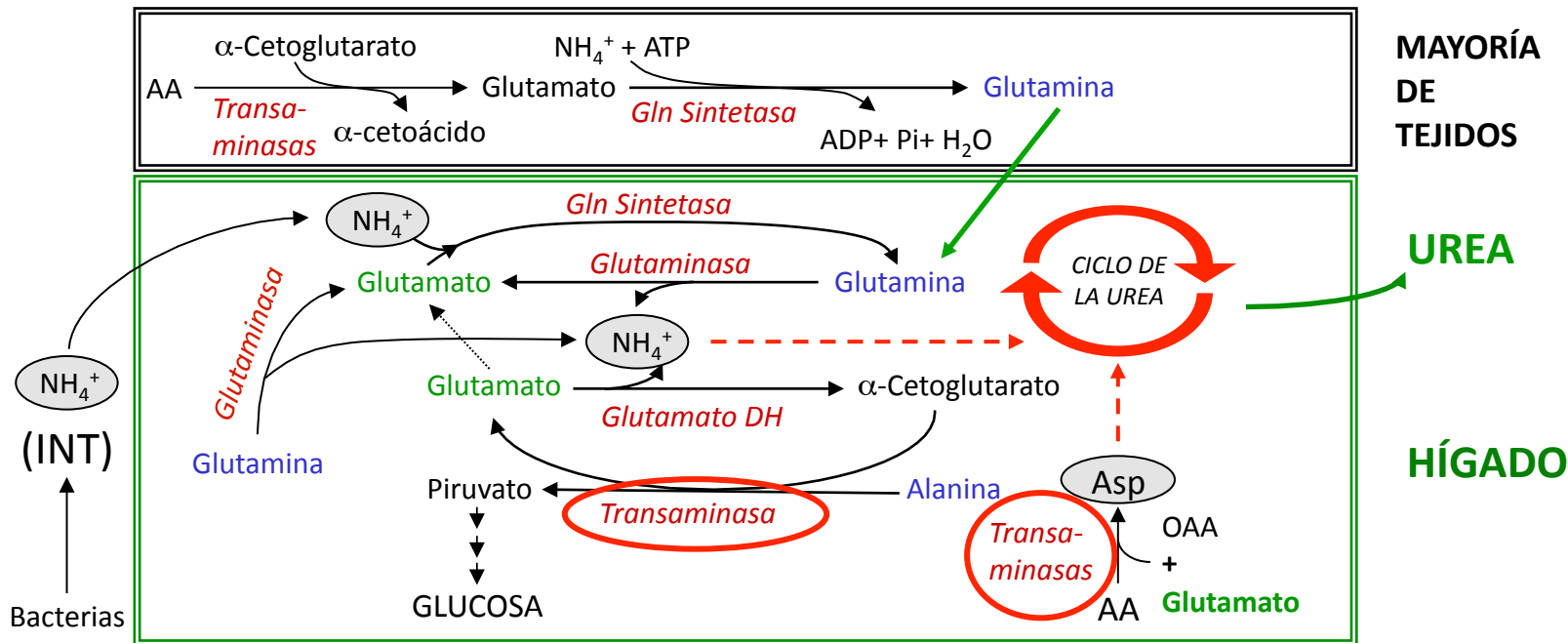
Regulación alostérica de la Gln Sintetasa



Transporte de N al hígado



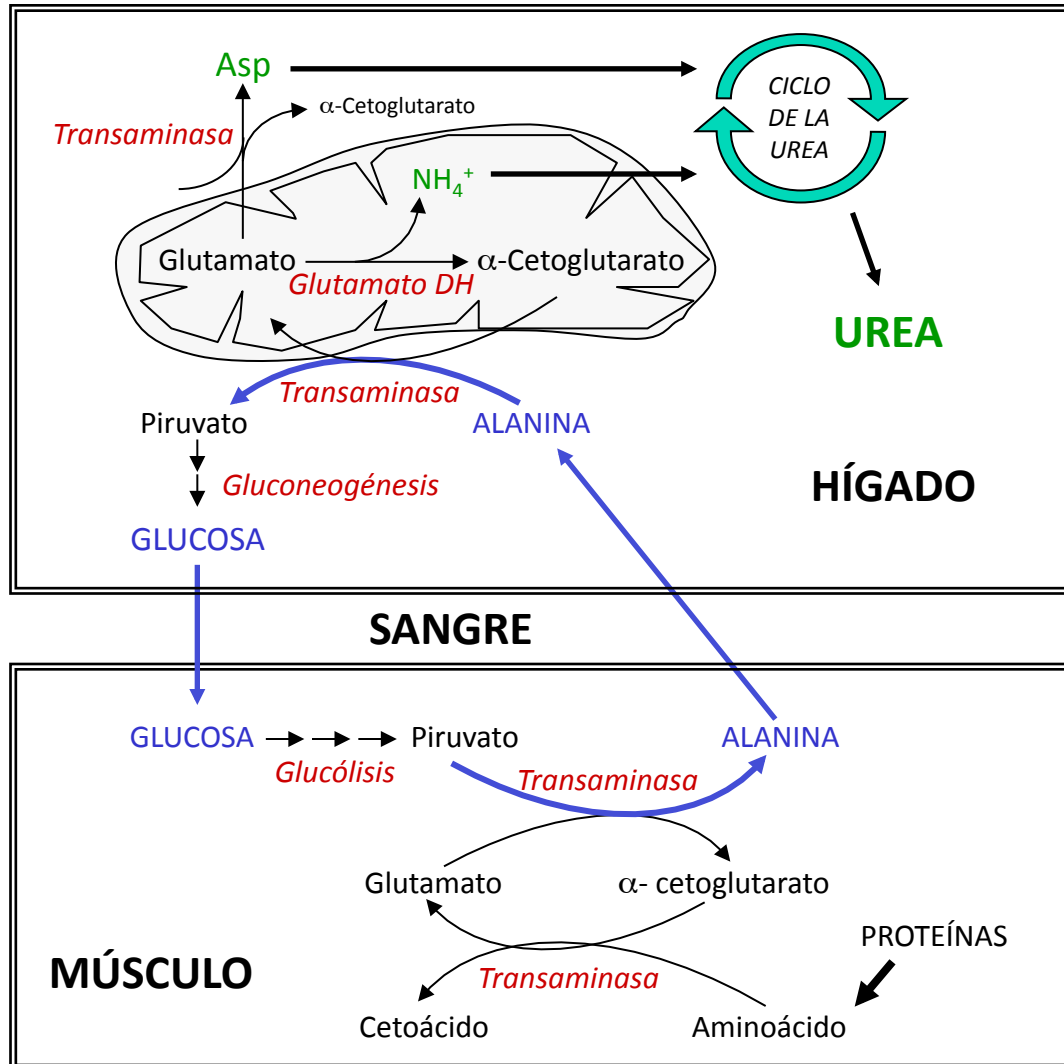
Transaminasas con marcadores de daño hepático



GPT: Glutamato-Piruvato Transaminasa = ALT: Alanina Transaminasa.
Más específica de daño hepático.



Ciclo de la glucosa-alanina



Posibles causas de la toxicidad del amonio

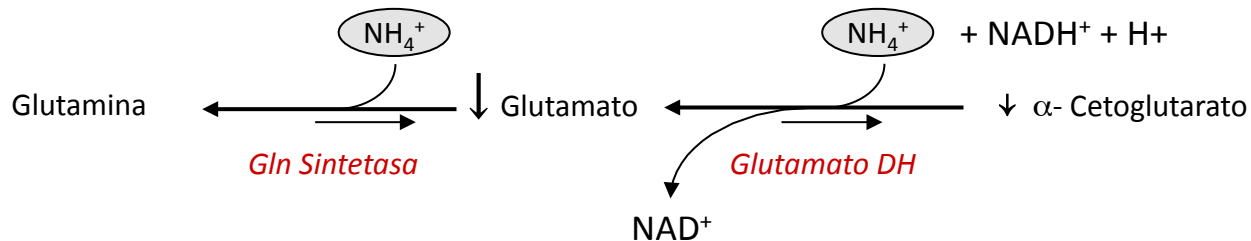
Concentración de amonio en sangre: 30-60 μM . Supone el 2-3% del nitrógeno excretado en orina (85% es urea, 30 g/24 h; el resto creatinina, creatina y ácido úrico).

- A concentraciones mayores de amonio ($> 0.2 \text{ mM}$): 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 ejemplo, 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.

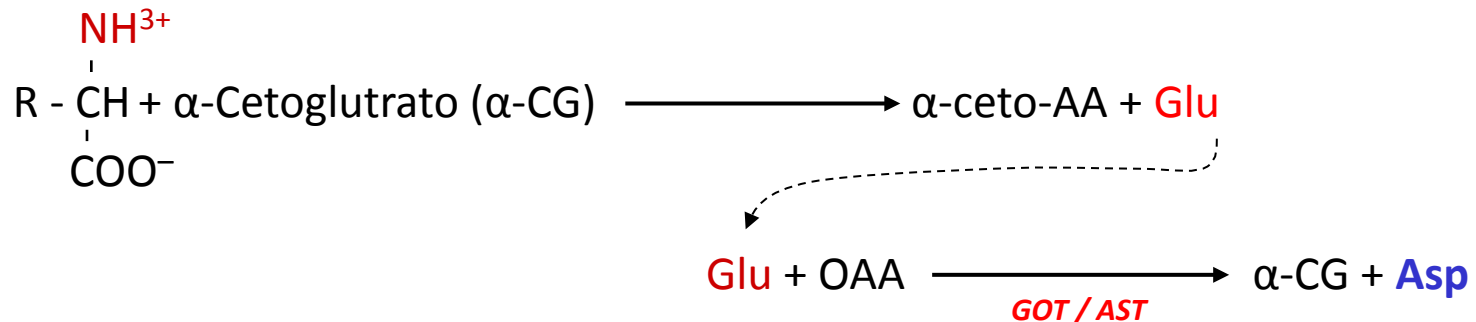


- 3) Bajan los niveles de glutamato al acelerar la síntesis de Gln por la Gln Sintetasa → Baja la concentración del neurotransmisores glutamato y su derivado gamma-aminobutirato (GABA).
- 4) El exceso de Gln es tóxico para astrocitos.

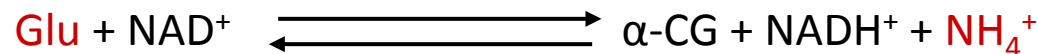
¿De dónde viene el nitrógeno que entra en el ciclo de la urea?

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

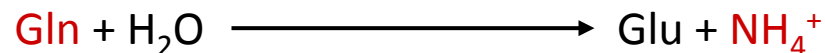
1. Reacciones de transaminación por **transaminasas + glutamato dehidrogenasa**:



Reacción de la **glutamato dehidrogenasa** (deaminación oxidativa):



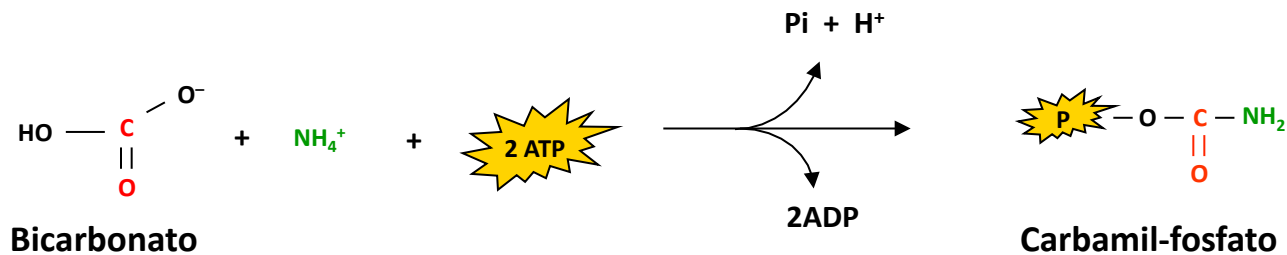
2. Reacción de la **glutaminasa**:



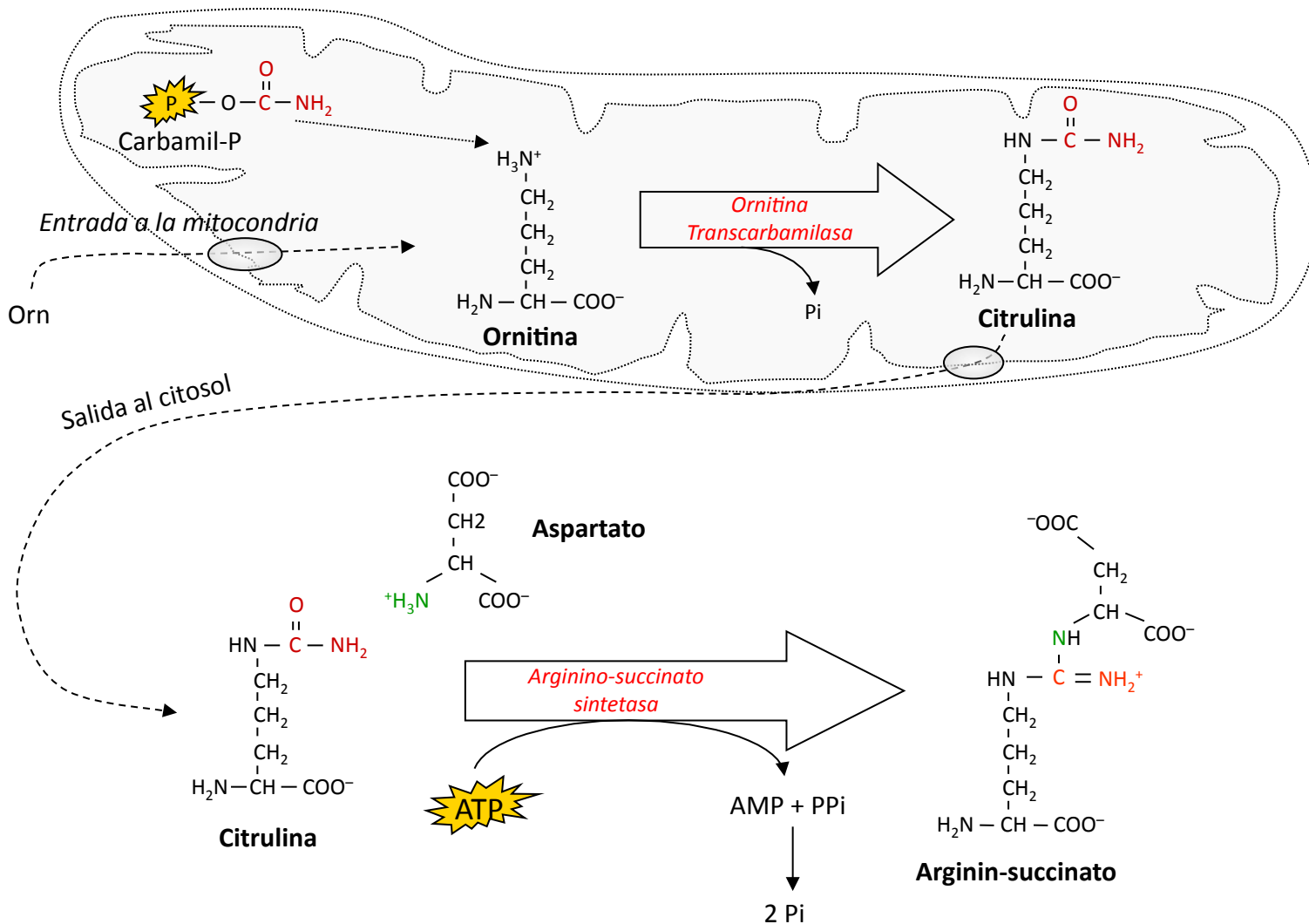
Ciclo de la Urea (1)
(Ciclo de la ornitina, Ciclo de Krebs-Henseleit)

Carbamil fostato sintetasa I (CPSI, mitocondrial)

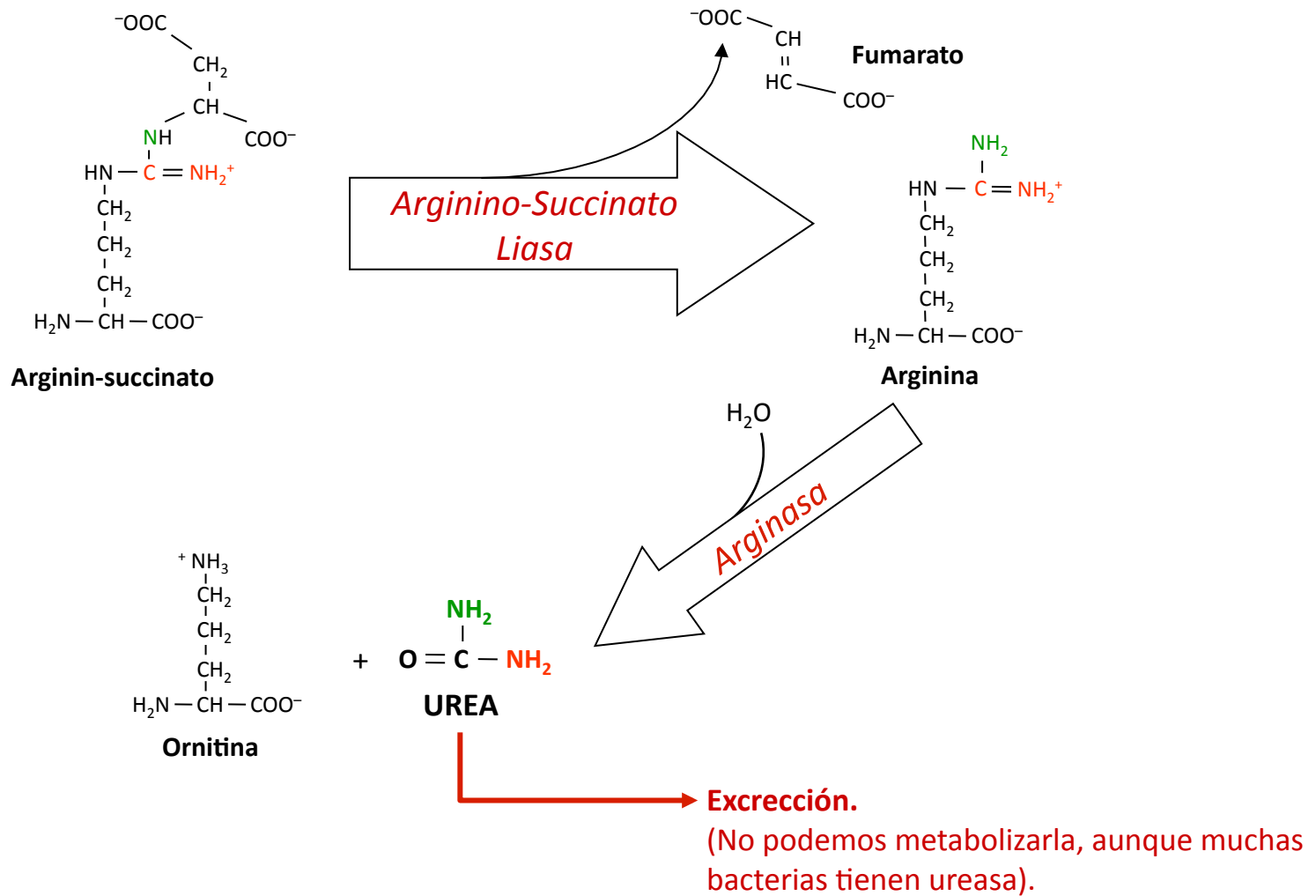
¿Por qué se necesitan dos ATPs si sólo hay un fosfato en el carbamil-fosfato?



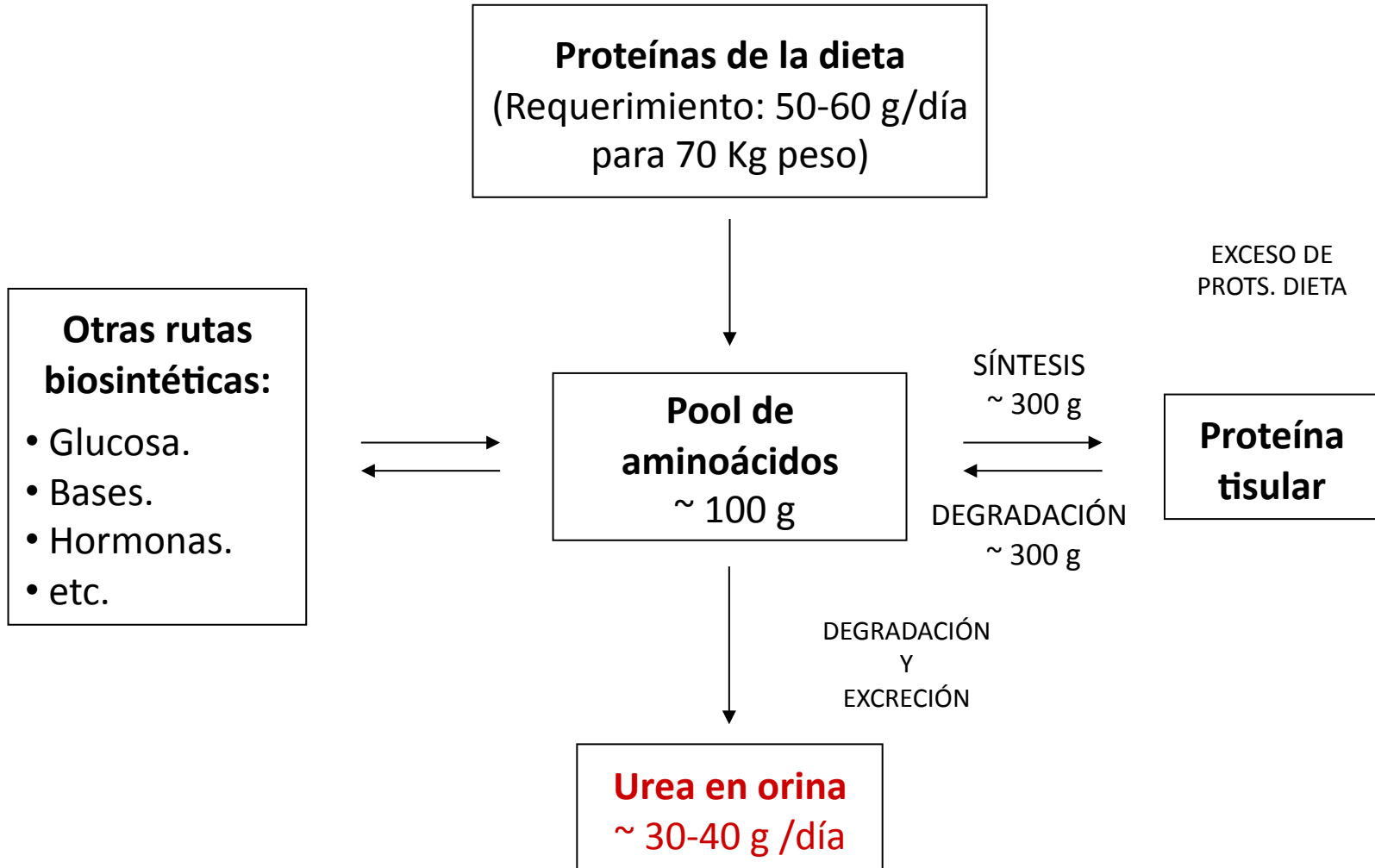
Ciclo de la Urea (2)



Ciclo de la Urea (3)



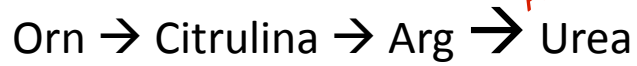
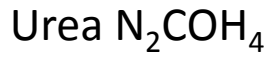
TEMA 17. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea



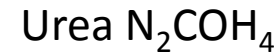
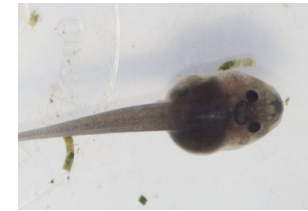
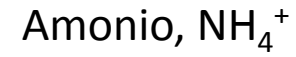
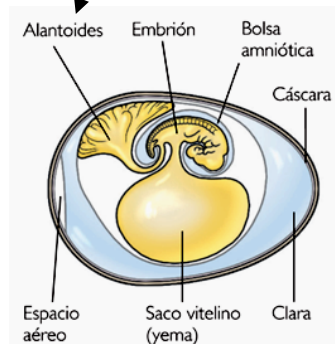
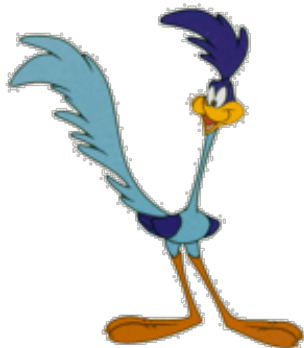
Composición de la orina

1. 0,5 a 2 L de orina/día.
 2. Urea es el 85-90% del nitrógeno en orina (20-35 g/24 h).
 3. Amonio es 2-3% (0,7-1 g).
 4. El resto de compuestos nitrogenados (10%): amonio, creatinina, ácido úrico.
 5. Componentes nitrogenados: Urea (20-35 g/24 h) >> NH_4^+ > creatinina > > úrico >> otros componentes orgánicos no nitrogenados*.
- * Componentes no nitrogenados de la orina: *Aminoácidos (1-3 g) >> cuerpos cetónicos, glucosa, proteínas (muy poco).

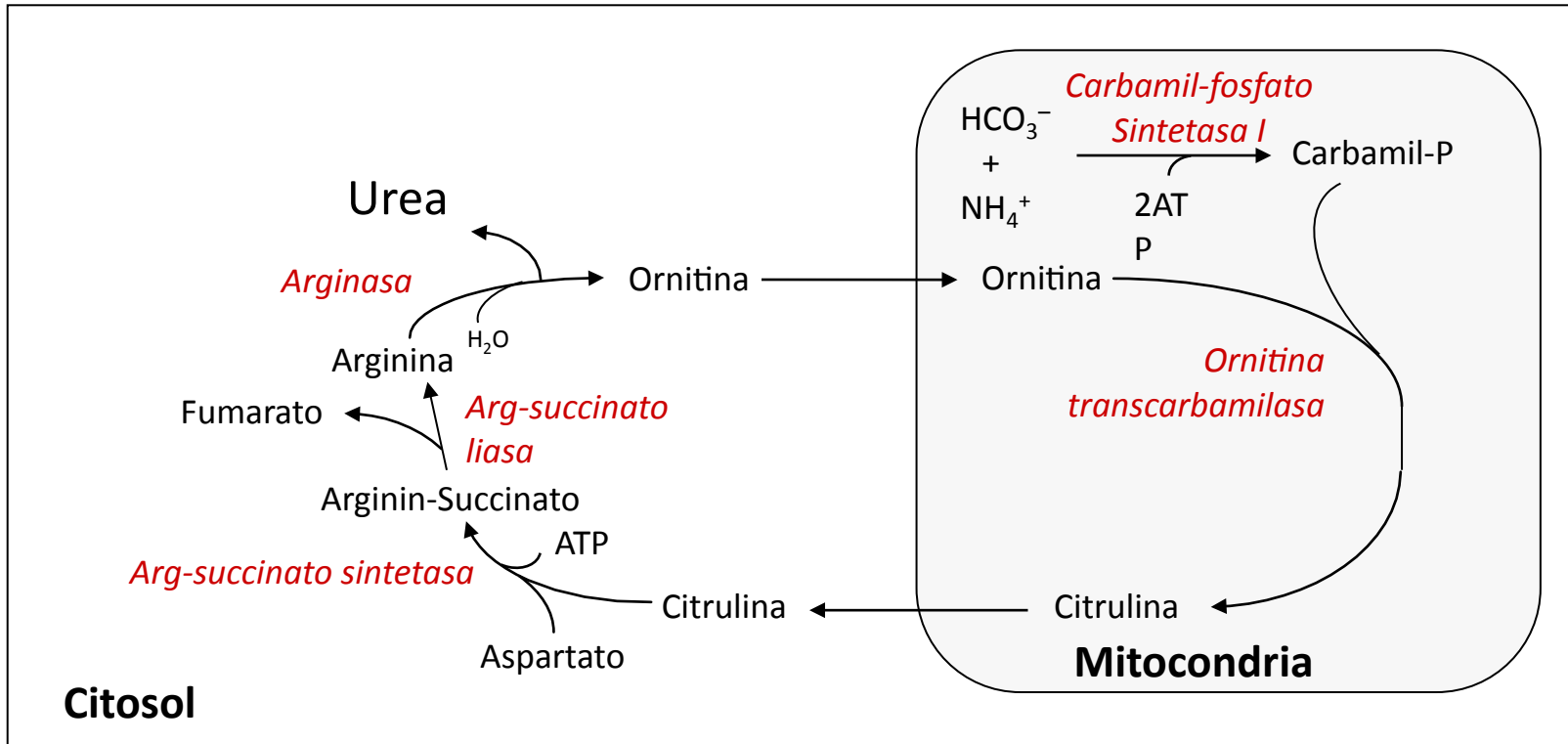
Moléculas de excreción del nitrógeno procedente del catabolismo



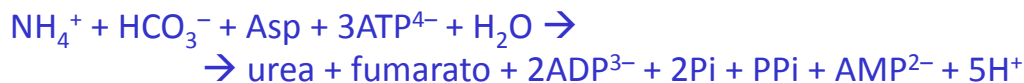
Arginasa



Balance del ciclo de la urea

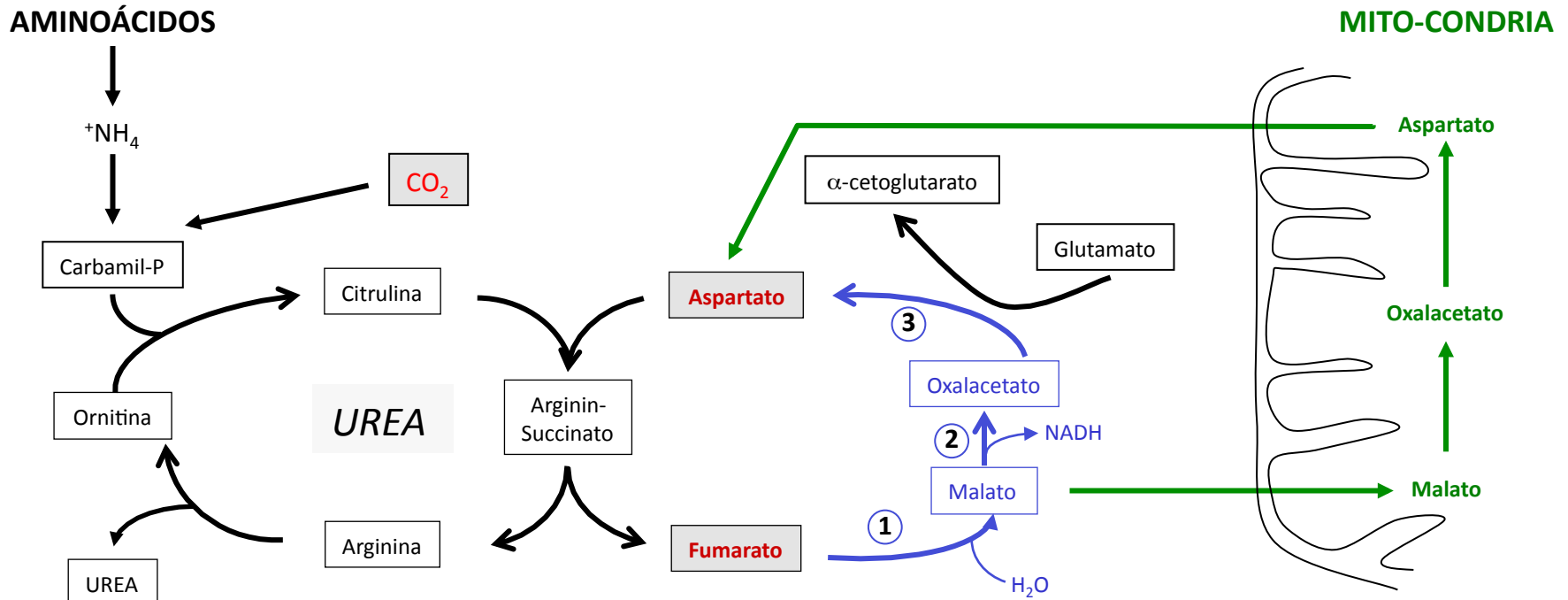


BALANCE (sin tener en cuenta el fumarato)



$2\text{Pi} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ 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.

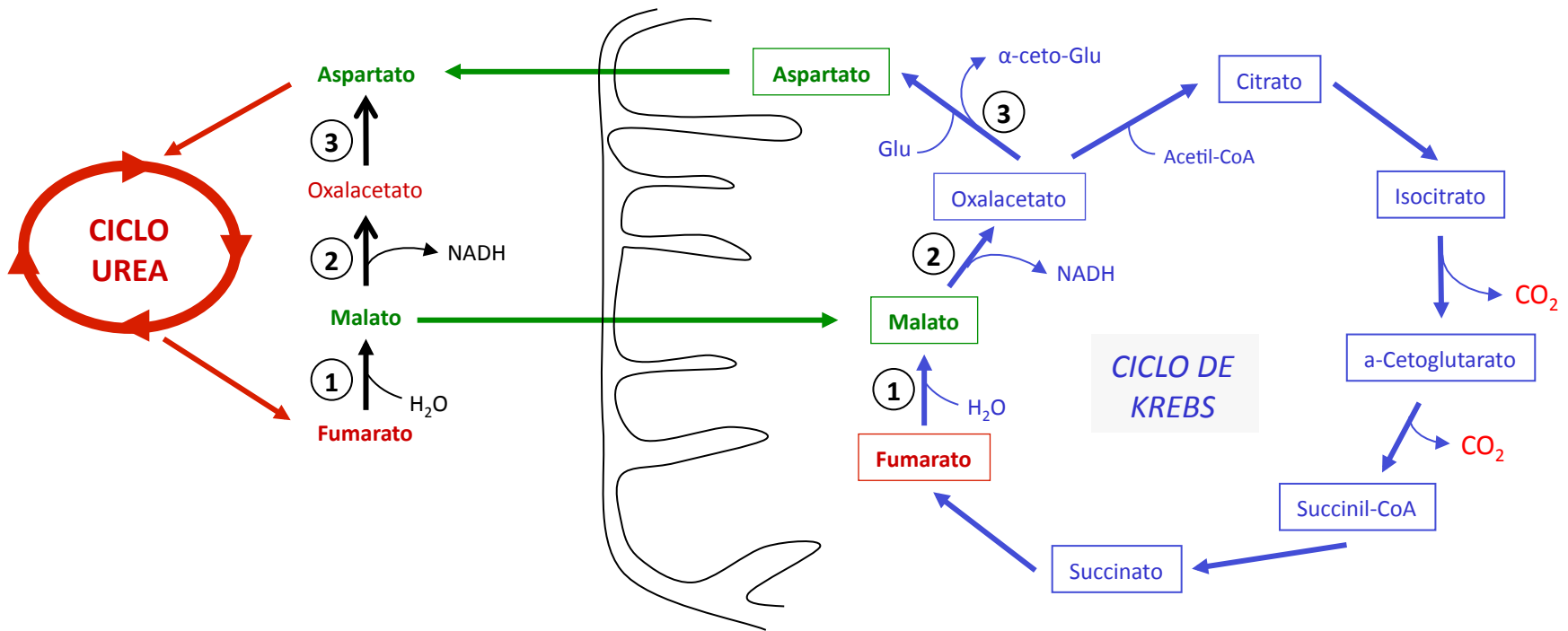
② **Malato dehidrogenasa:** isozimas citosólica y mitocondrial.



BALANCE GLOBAL DE LA SÍNTESIS 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)

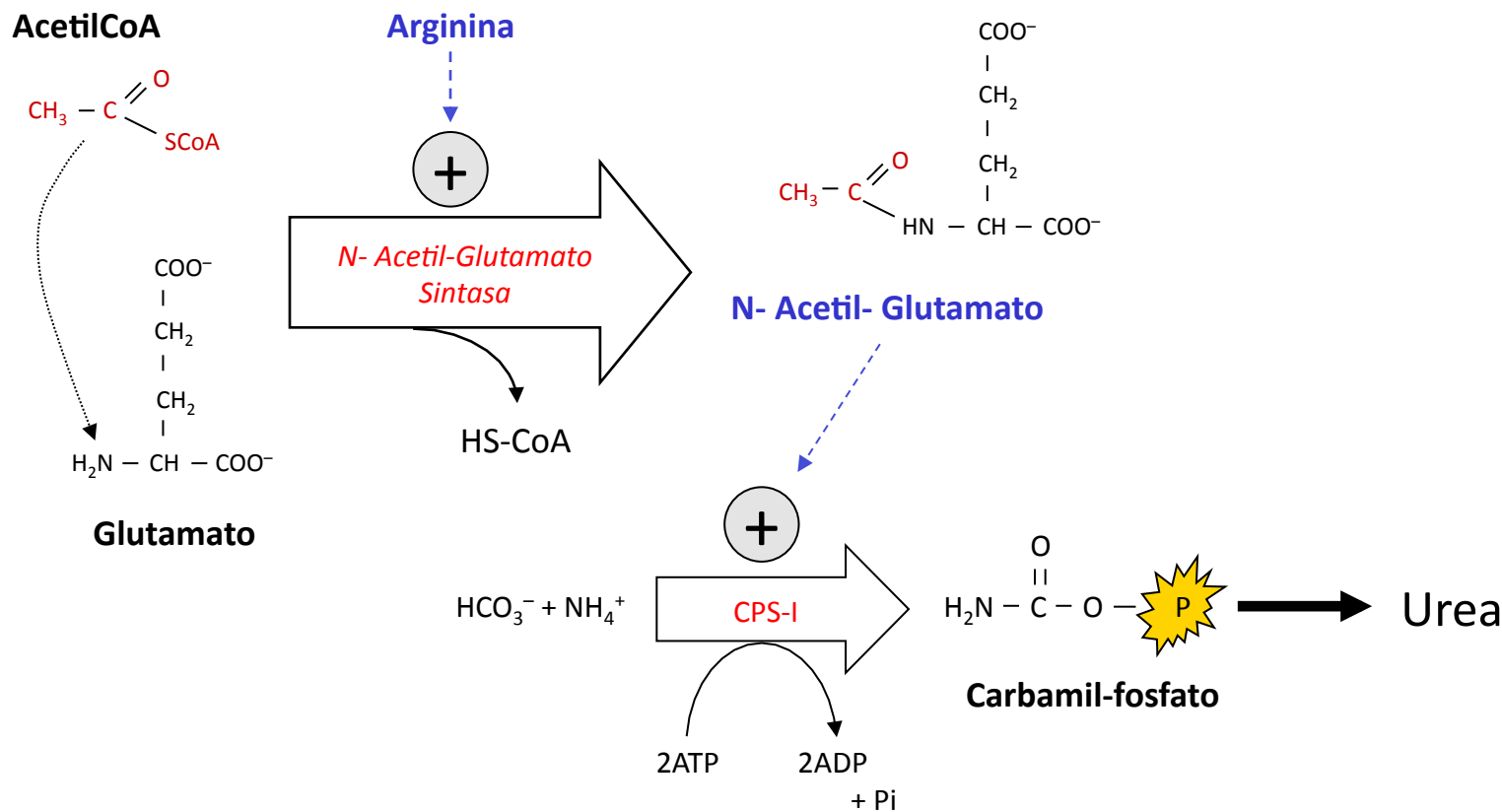


- ① **Fumarasa:** isozimas citosólica y mitocondrial.
- ② **Malato dehidrogenasa:** isozimas citosólica y mitocondrial.
- ③ **GOT/AST aminotransferase.**

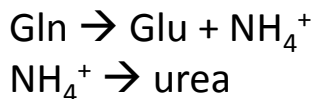
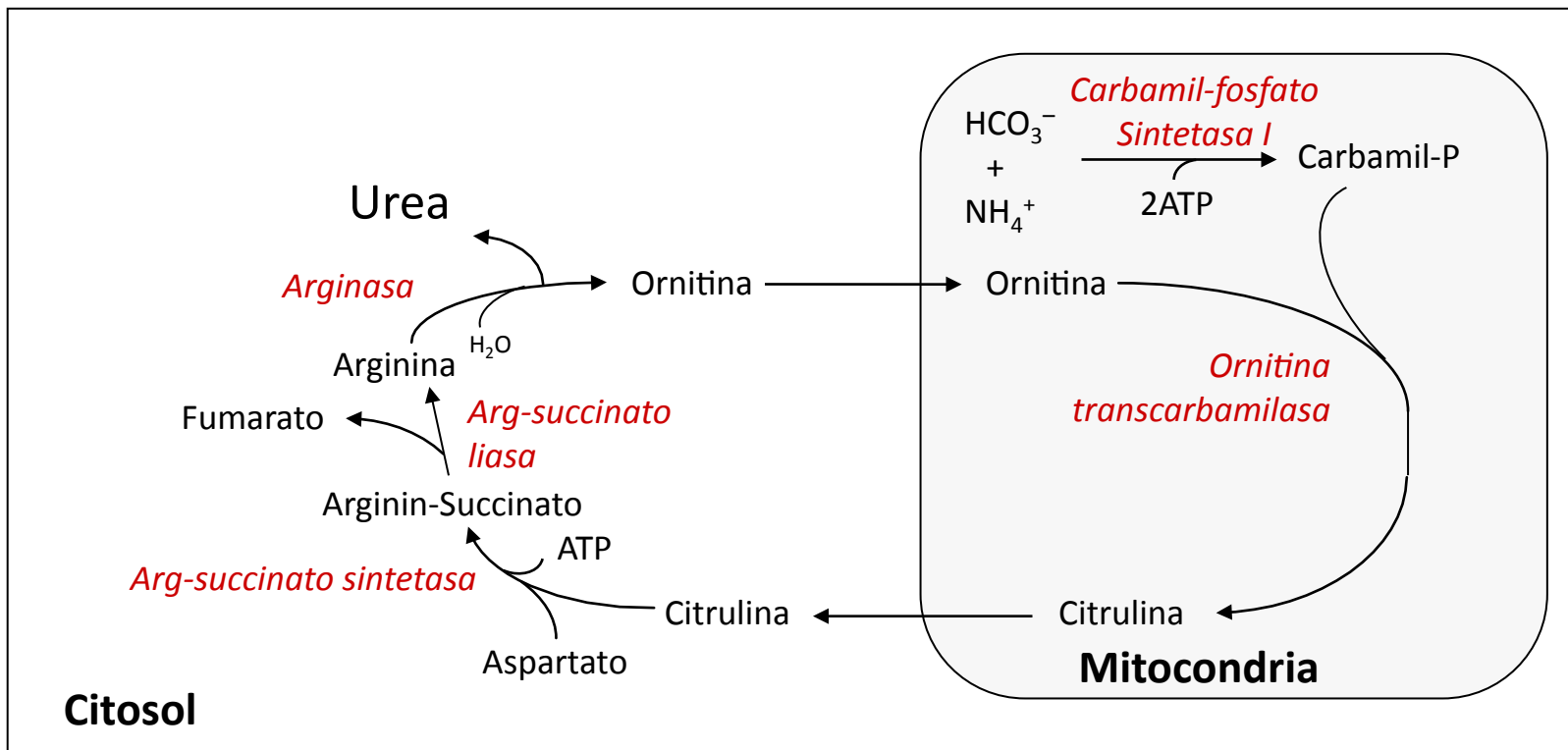
⇔ **Lanzadera Aspartato-Malato.**
→ **Ciclo de Krebs-TCA.**

Regulación del ciclo de la urea

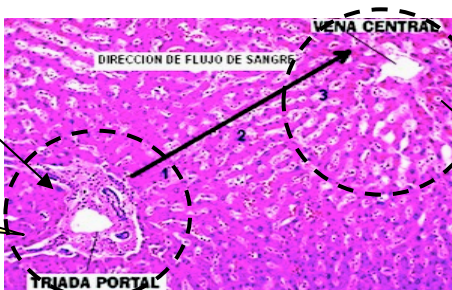
- Inducción de enzimas por dieta rica en proteína.
- Regulación alostérica de la CPSI.



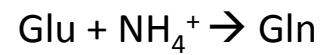
El ciclo de la urea está compartimentalizado en la célula y en el hígado



Glutaminasa
Ciclo urea



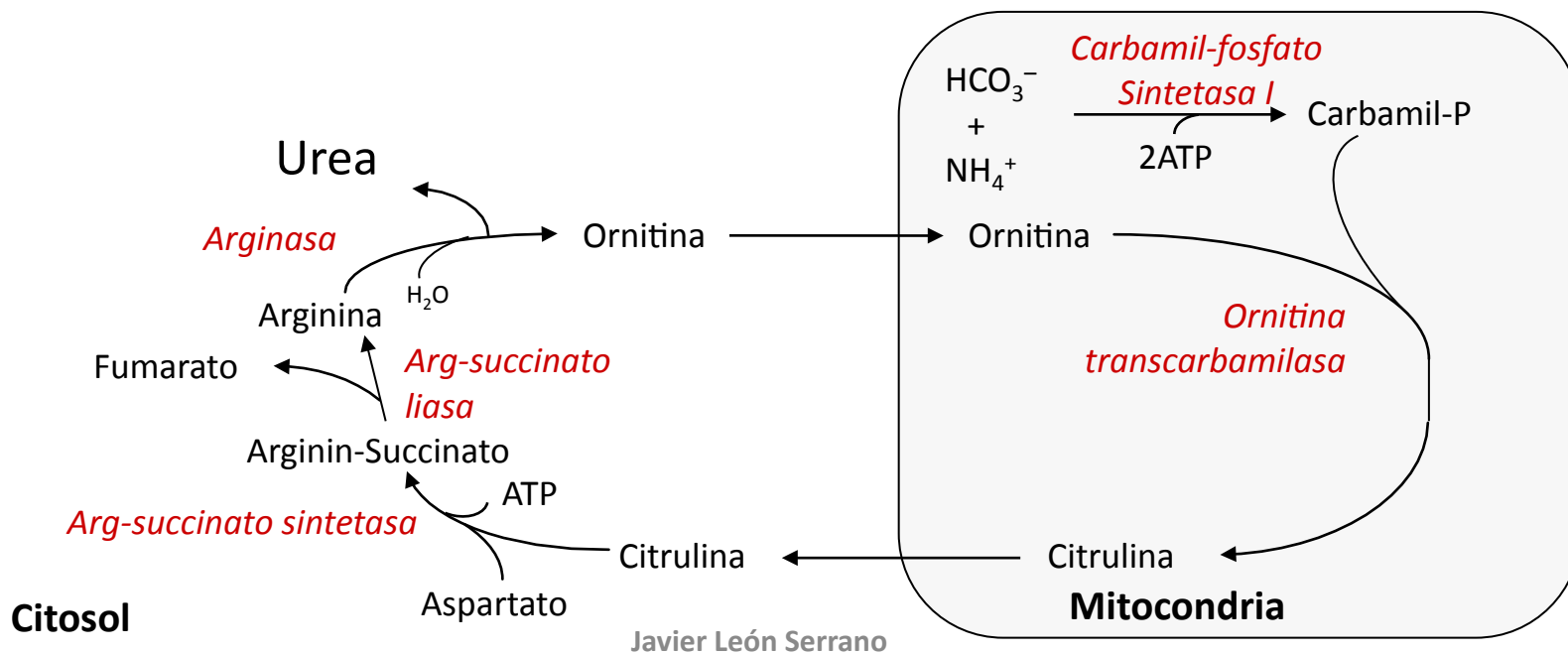
Glutamina
sintetasa



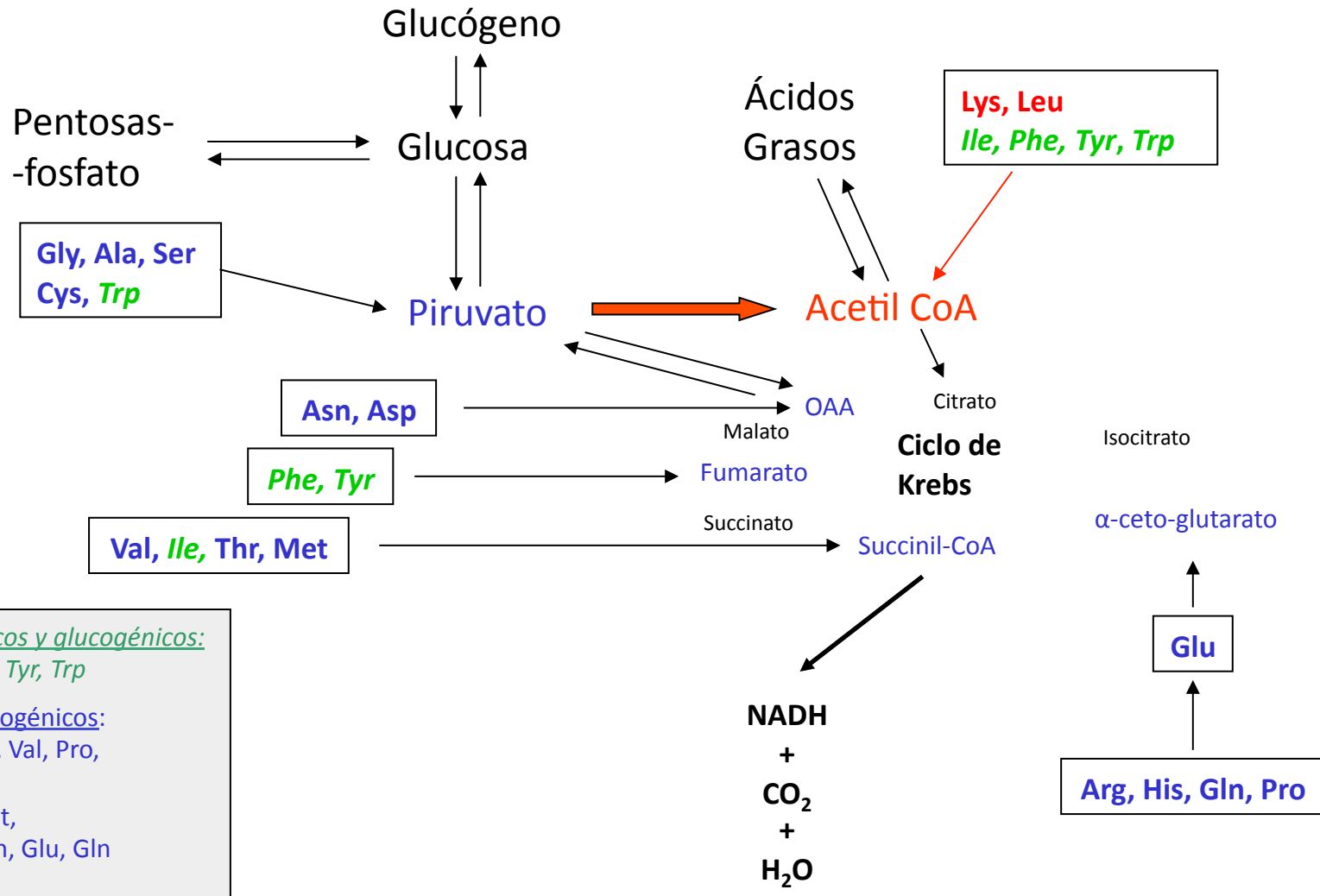
SANGRE
(al resto de tejidos).

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.



Catabolismo de los esqueletos carbonados de los aminoácidos



Cetogénicos y glucogénicos:

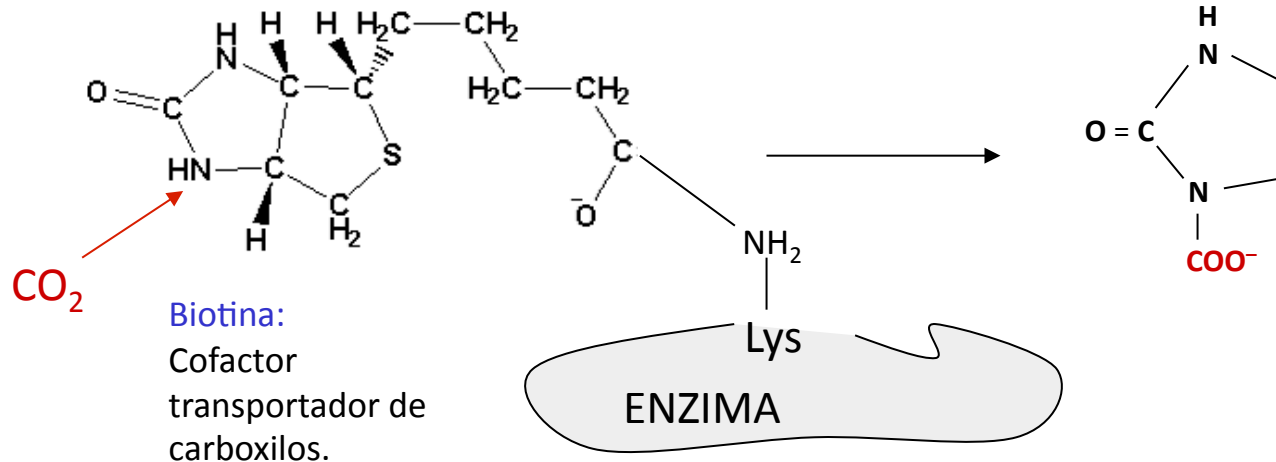
Ile, Phe, Tyr, Trp

Sólo glucogénicos:

Gly, Ala, Val, Pro,
Ser, Thr
Cys, Met,
Asp, Asn, Glu, Gln
His, Arg

Sólo cetogénicos: Leu, Lys

Transportadores de restos monocarbonados: 1) Biotina



La biotina es la coenzima de enzimas (carboxilasas) importantes:

Propionil-CoA carboxilasa:

Propionil-CoA → D-metilmalonil-CoA (catabolismo de Val, Ile, Met, Thr y de ácidos grasos impares).

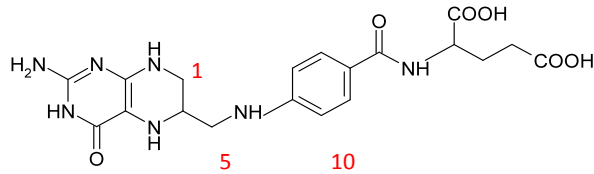
Piruvato carboxilas:

Piruvato → Oxalacetato (Gluconeogénesis).

Acetil-CoA carboxilasa:

Acetil-CoA → Malonil-CoA (síntesis de AG).

Transportadores de restos monocarbonados: 2) Tetrahidrofolato

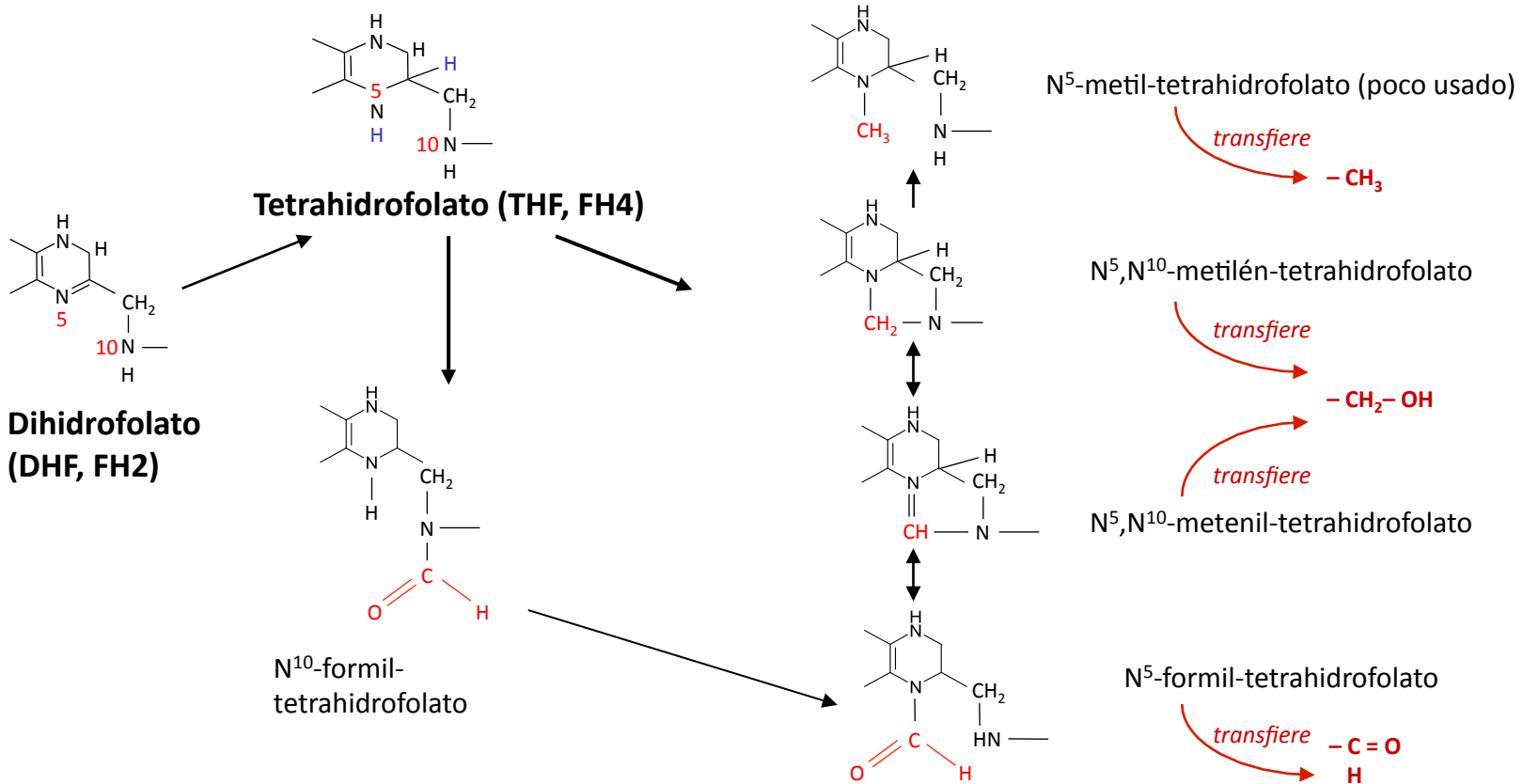


Pteridina

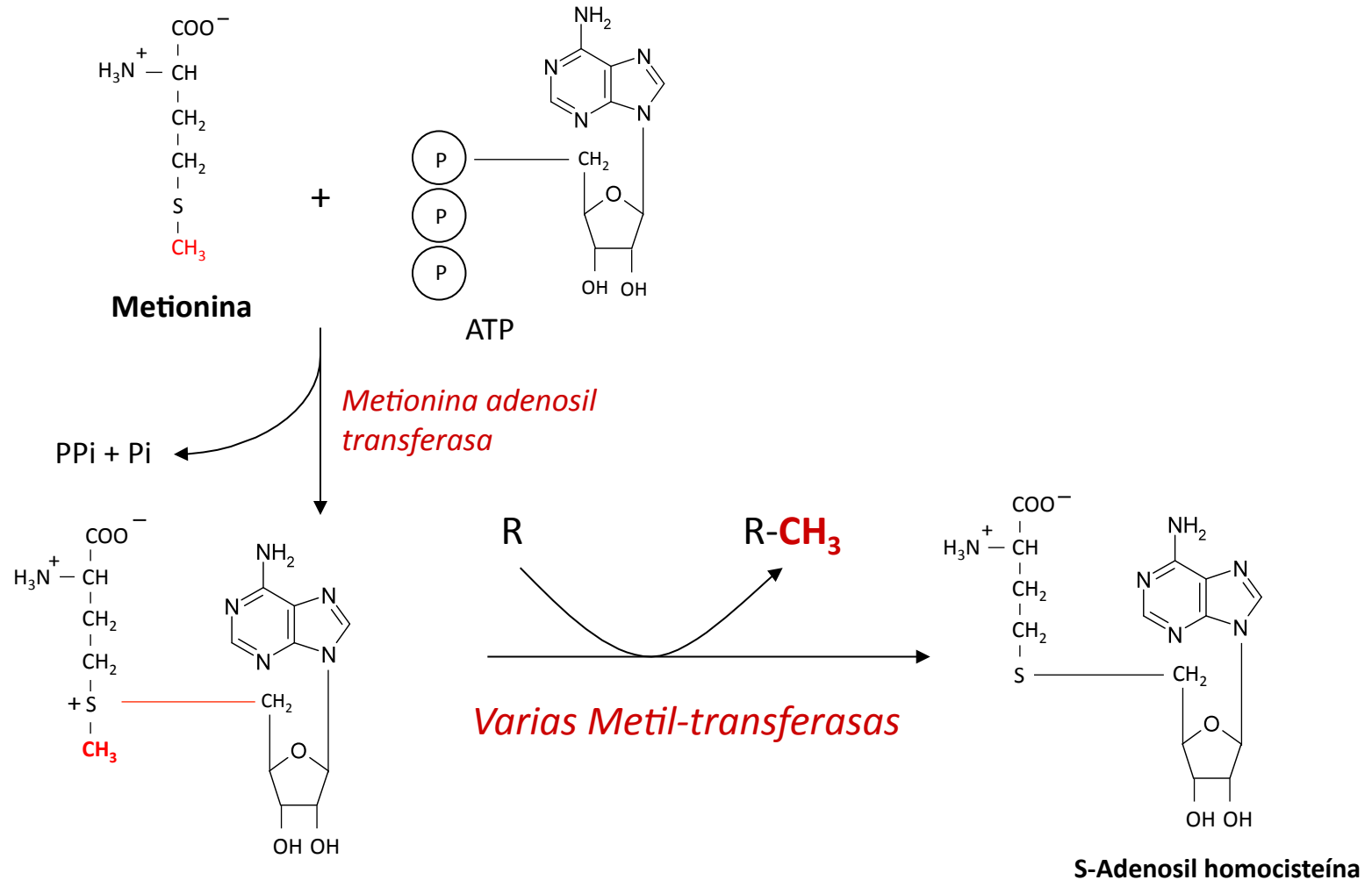
P- aminobenzoato

Glutamato

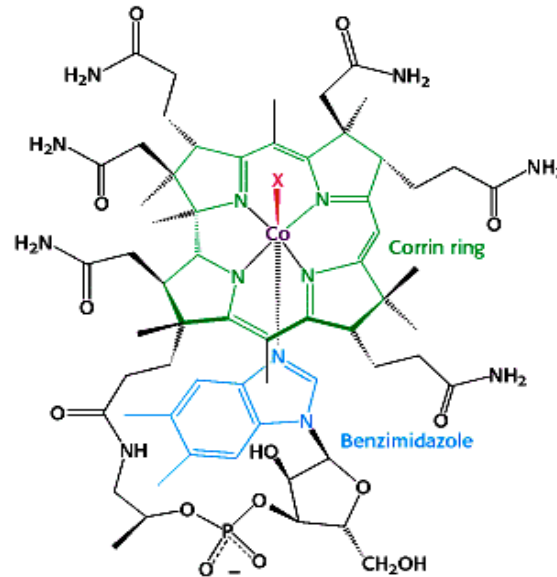
El tetrahidrofolato es un transportador de fragmentos monocarbonados con diferentes estados de oxidación del átomo de carbono.



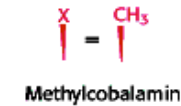
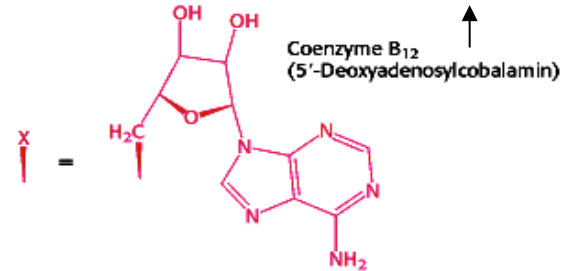
Transportadores de restos monocarbonados: 3) S-adenosilmetionina, AdoMet



Transportadores de restos monocarbonados: 4) Cobalamina



Catabolismo AA y AG



Síntesis de Met y de AdoMet

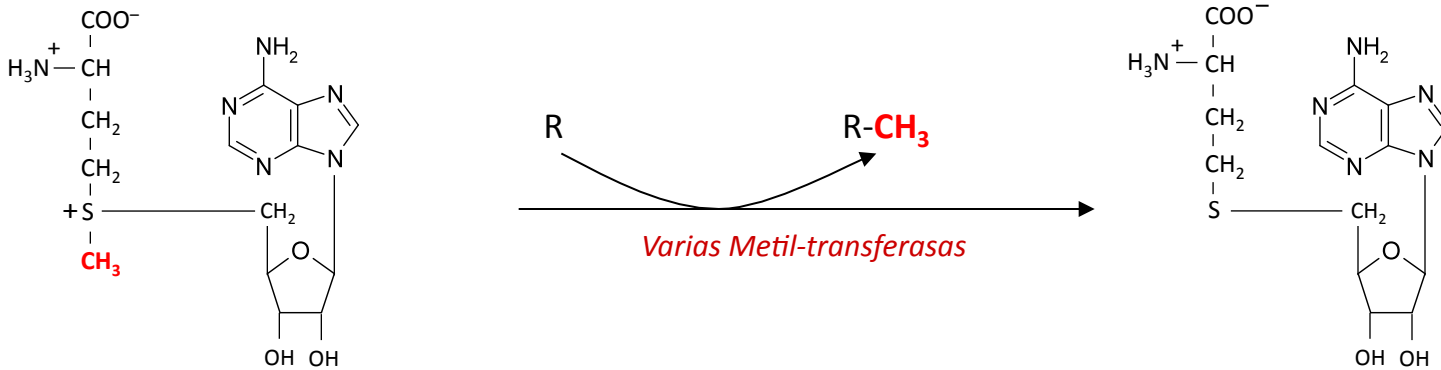
Descubierta en estudios de anemia perniciosa en 1926.
Estructura de la ciano-B12 resuelta por Dorothy Crowfoot Hodgkin.
Se presenta en dos formas que participan en dos rutas del metabolismo humano.

Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994). Premio Nobel de Química en 1964.
«For her determinations by X-ray techniques of the structures of important biochemical substances» (sobre todo Penicilina y Vit. B12).



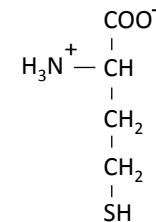
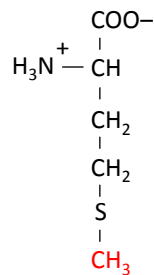
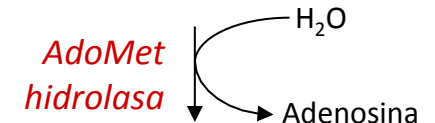
Berg, Tymoczko and Stryer. Biochemistry, 7ª ed. W.H. Freeman, 2011.

Regeneración de AdoMet (requiere Metil-cobalamina)



S-Adenosil metionina (AdoMet)

S-Adenosil homocisteína



Metionina

Cobalamina

Metil-Cobalamina

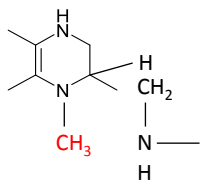
Homocisteína

Vit B12

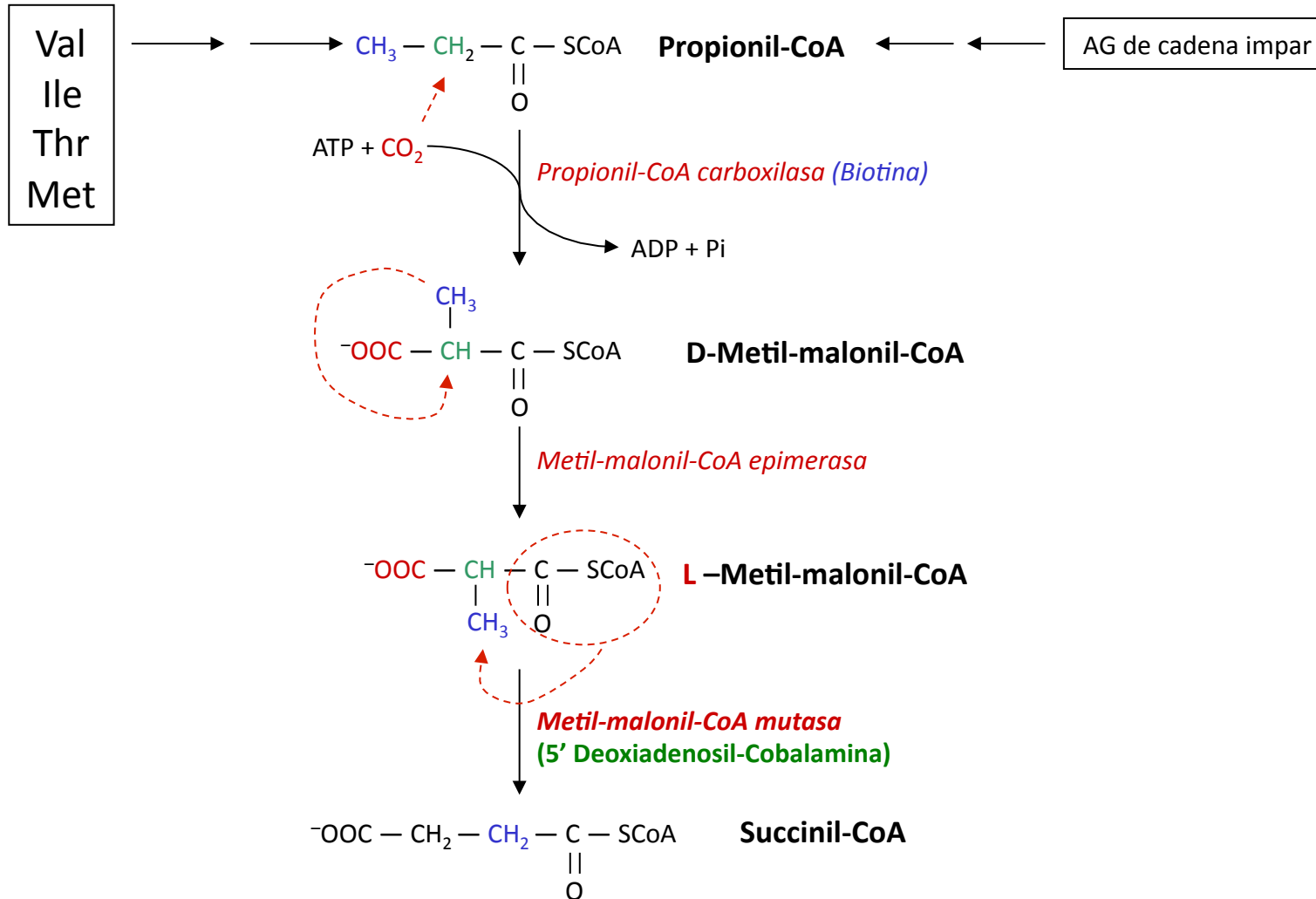
5N-metil-THF

THF (Tetrahidrofolato)

Metionina Sintasa



Fase final de la degradación de Trp, Ile, Val y Met (requiere 5'deoxiadenosil-cobalamina)



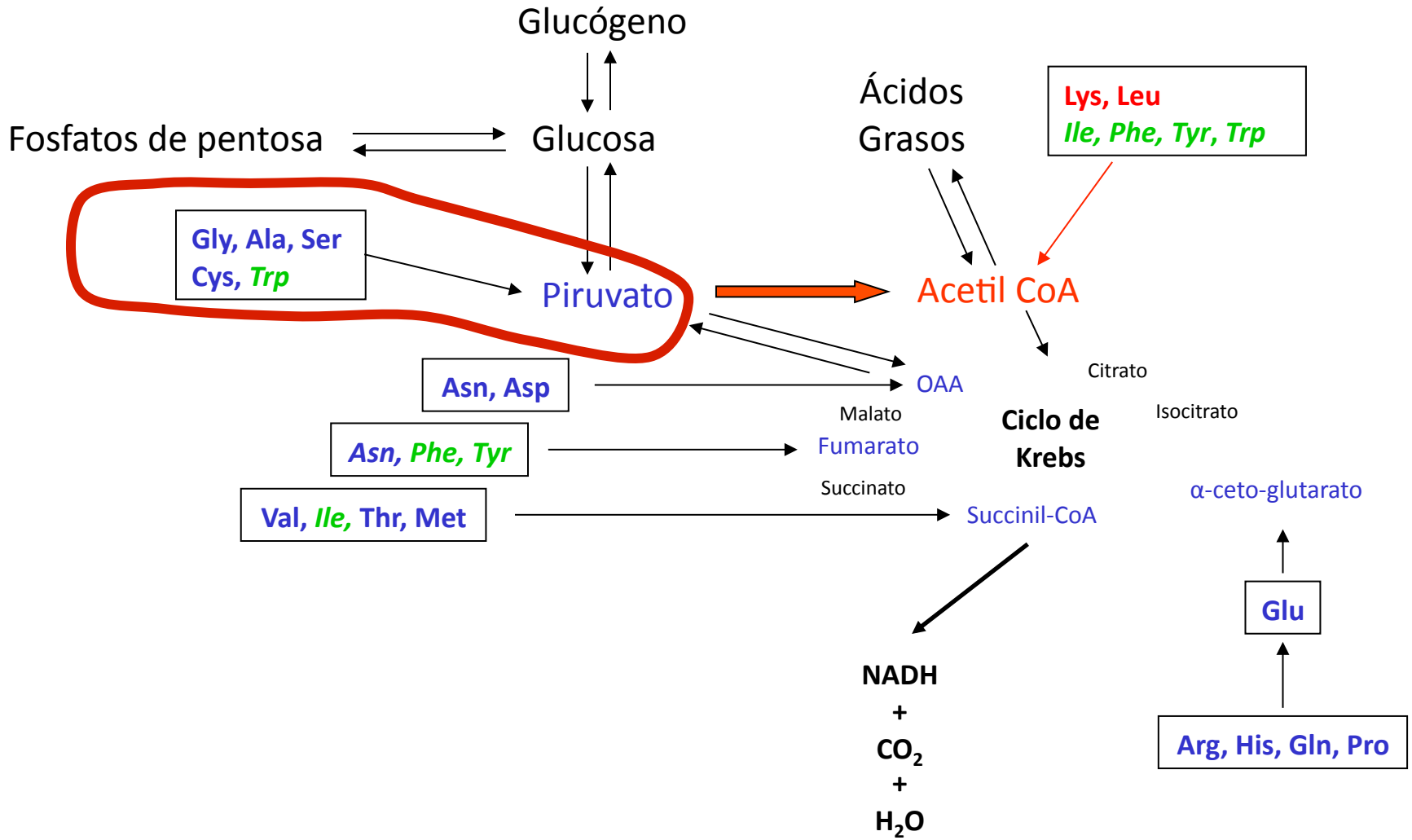
Vitaminas y metabolismo

VITAMINA	COENZIMA	ENZIMA	Grupo transportado
B1, Tiamina	TPP	Piruvato deshidrogenasa α -cetoglutarato DH α -cetoácido DH	Aldehido
B2, Riboflavina	FAD, FMN	Deshidrogenasas (flavoproteínas)	electrones
B3, Niacina	NAD, NADPH	Deshidrogenasas	electrones
B5, Pantotenato	CoA	Pir-DH, α -KG -DH, aci-CoA sintetasas...	acilos
B6, Piridoxina	Piridoxal fosfato	Aminotransferasas (Glucógeno fosforilasa)	amino
B8, Biotina	Biotina	Carboxilasas	CO ₂
B9, Folato	Tetrahydrofolato	Metab. aminoácidos y pirimidinas	grupos monocarbonados
B12, cobalamina	Coenzima B12	Catab. aminoácidos	hidrógenos

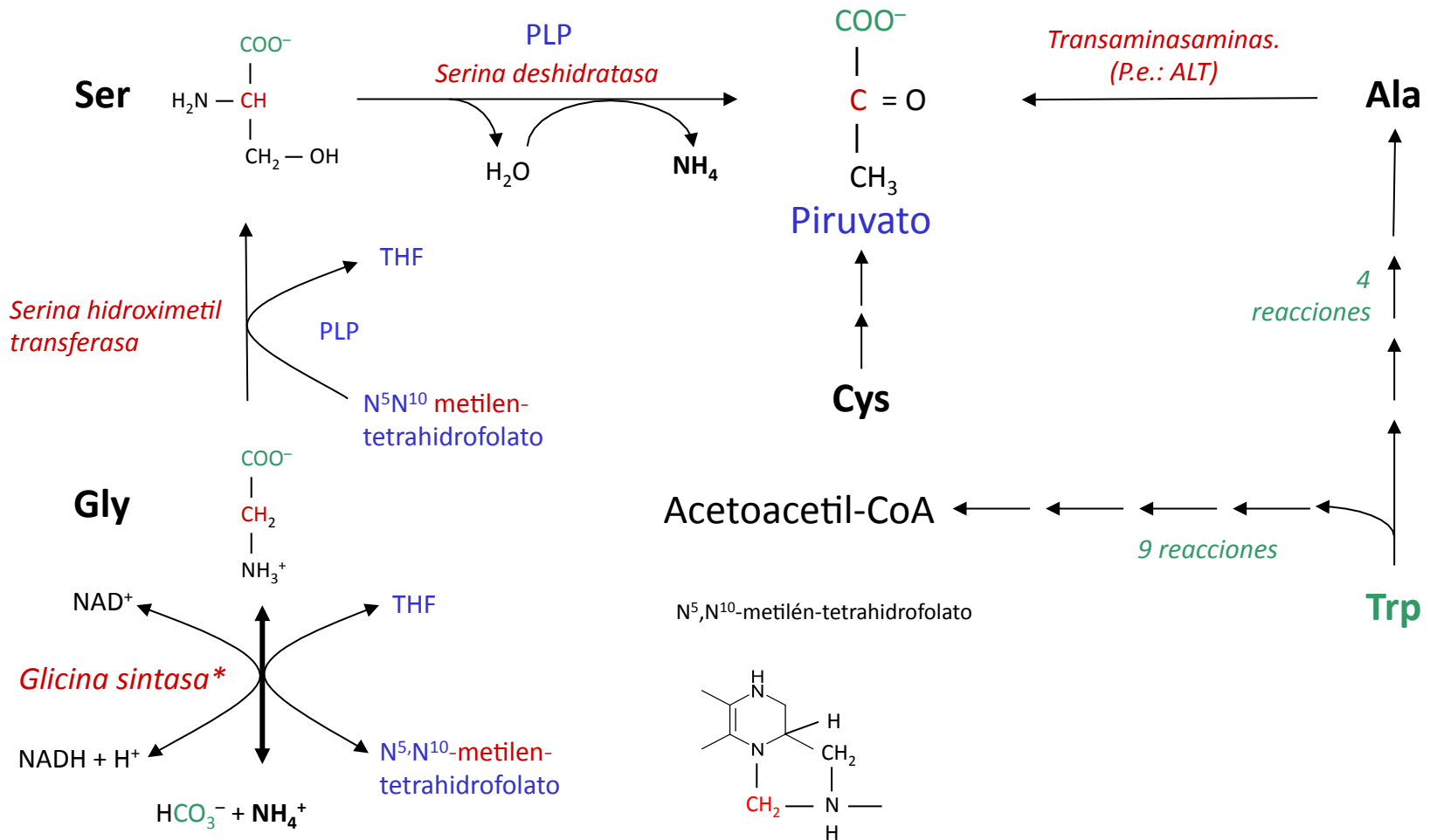
Más relacionados con el metabolismo de glúcidos.

Más relacionados con el metabolismo de aminoácidos.

Cinco aminoácidos se degradan a piruvato

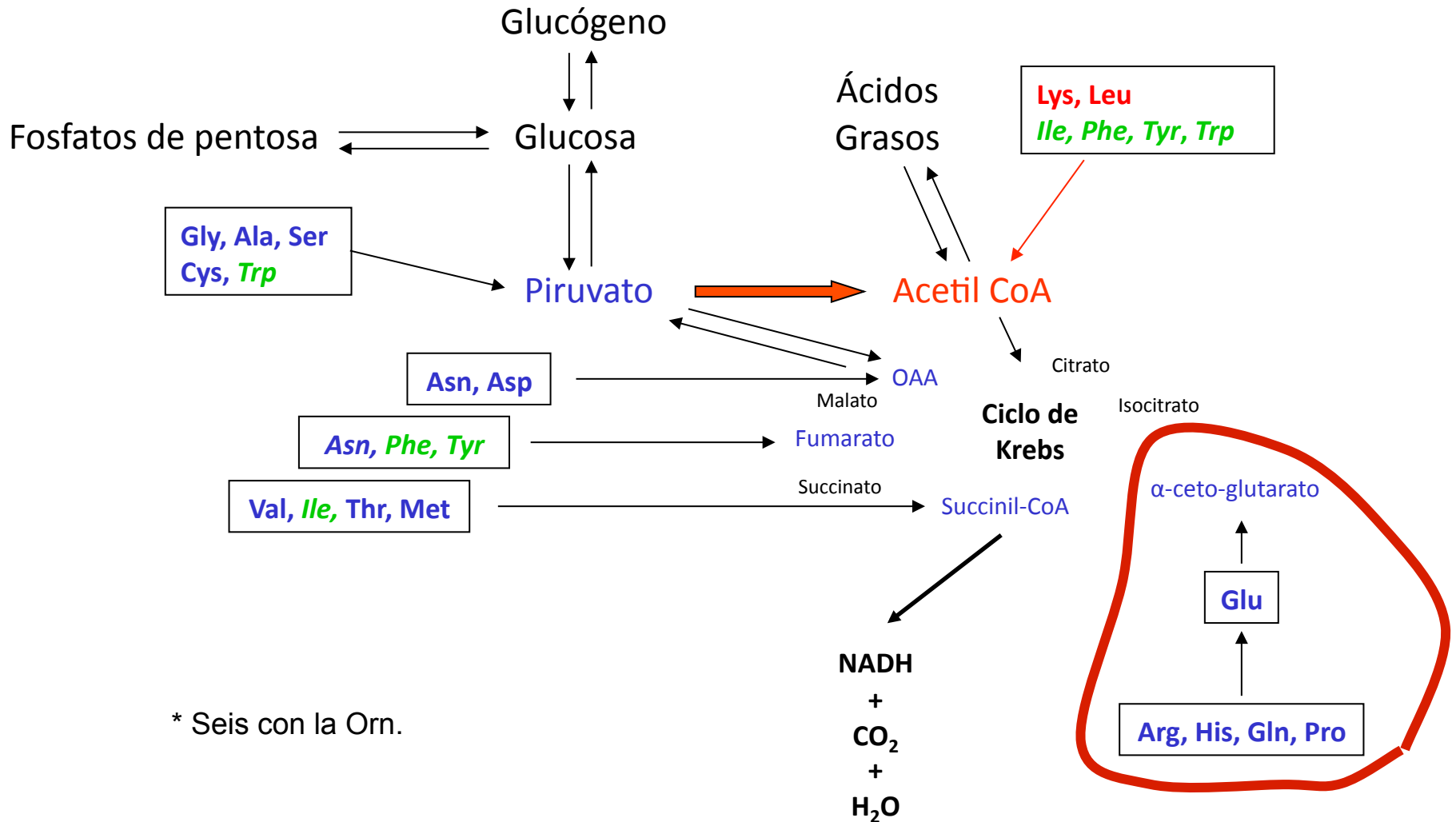


Cinco aminoácidos se degradan a piruvato



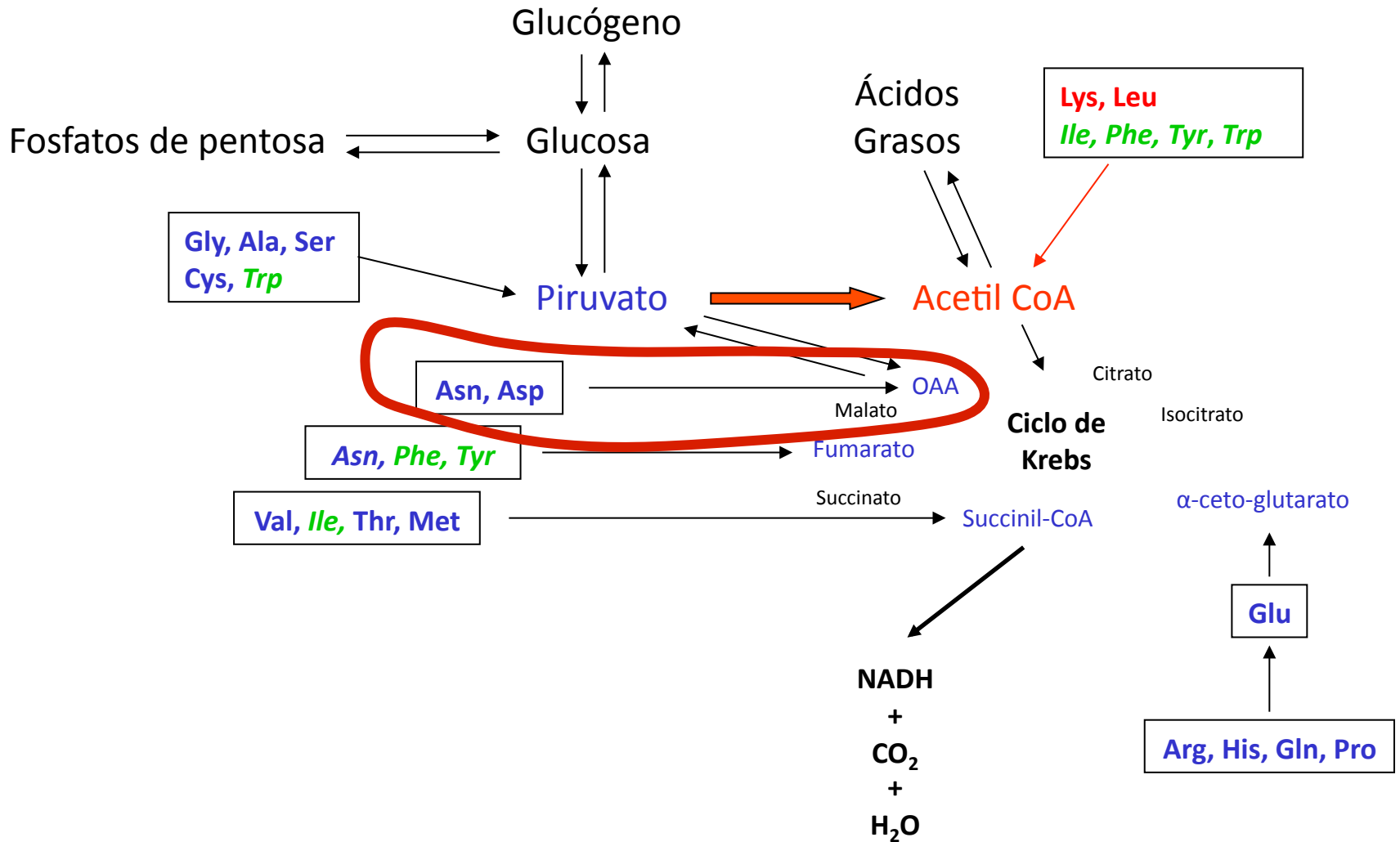
*Glicina sintasa = Enzima de rotura de glicina.

Cinco* aminoácidos se degradan a α -cetoglutarato

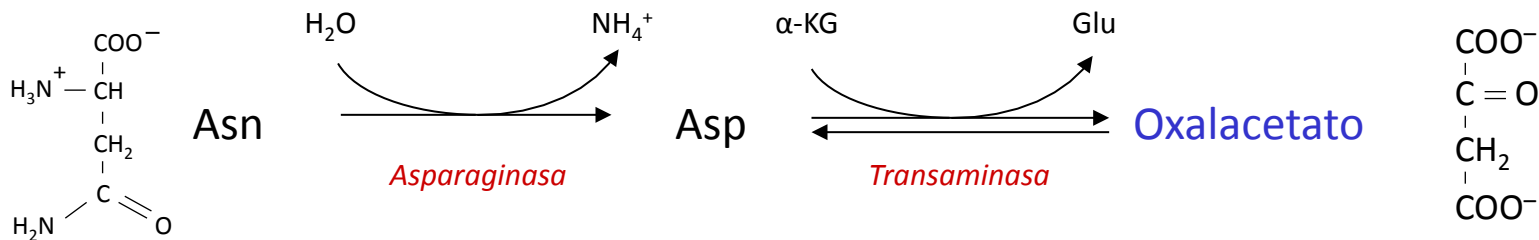


* Seis con la Orn.

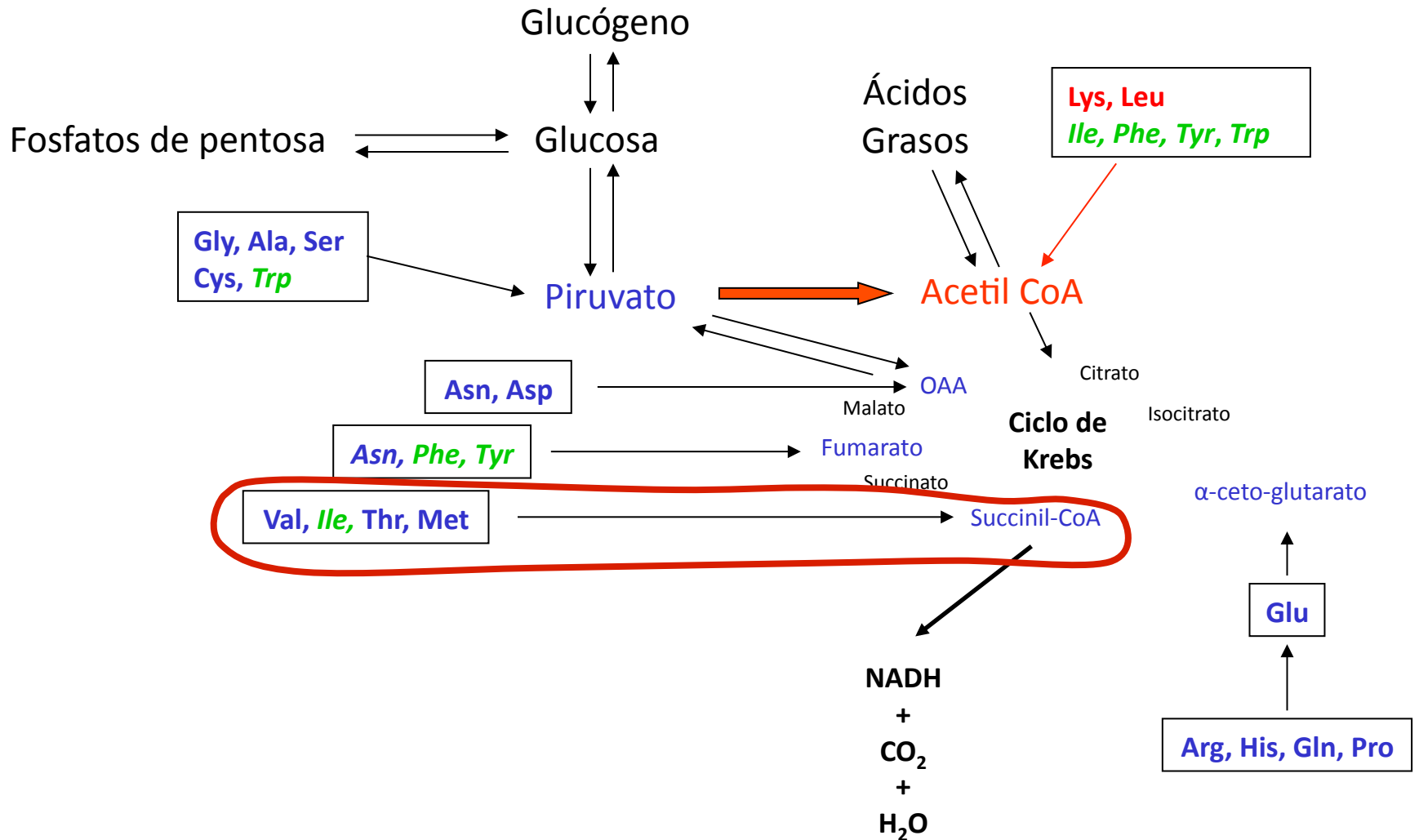
Asn y Asp se degradan a oxalacetato



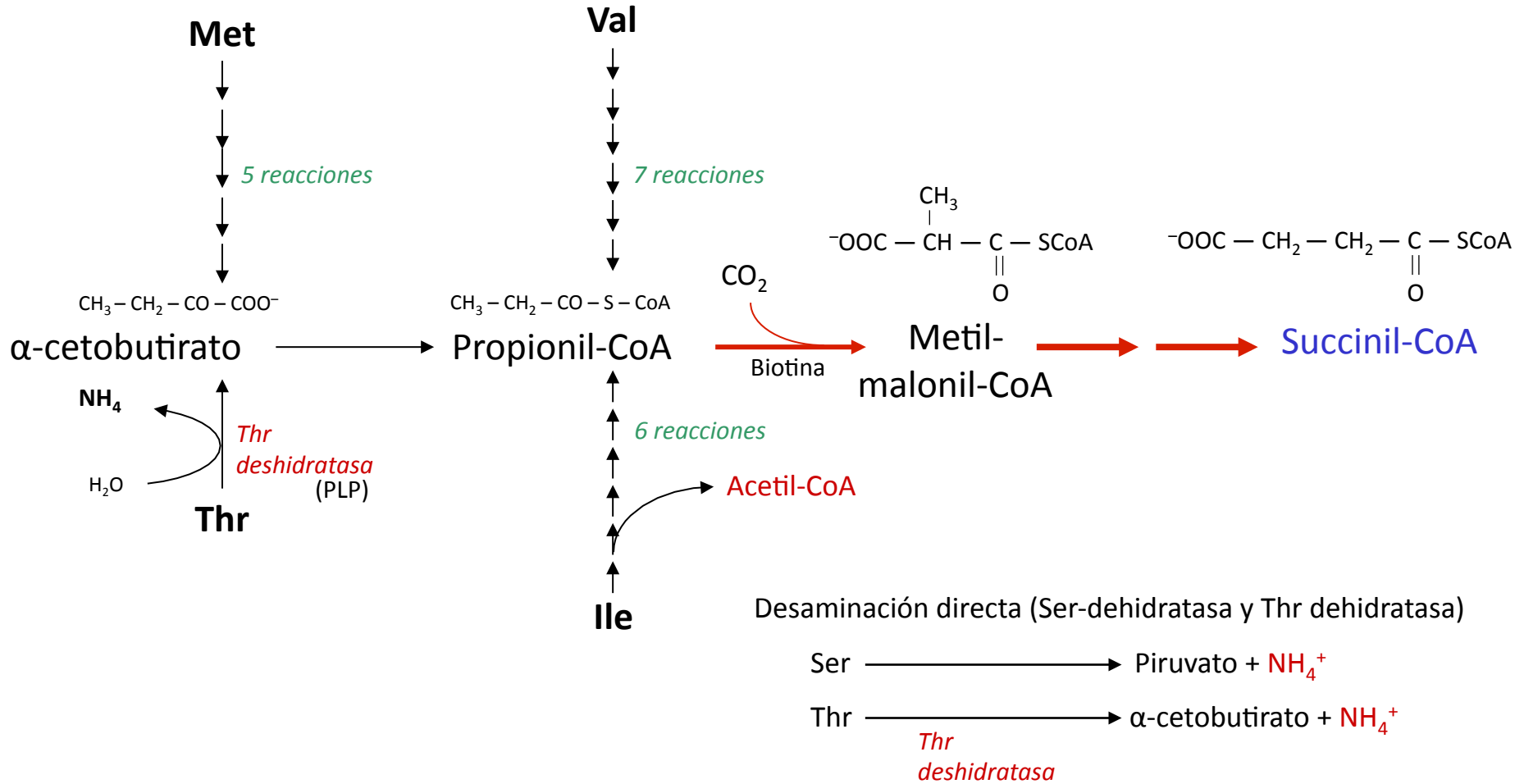
Asn y Asp se degradan a oxalacetato



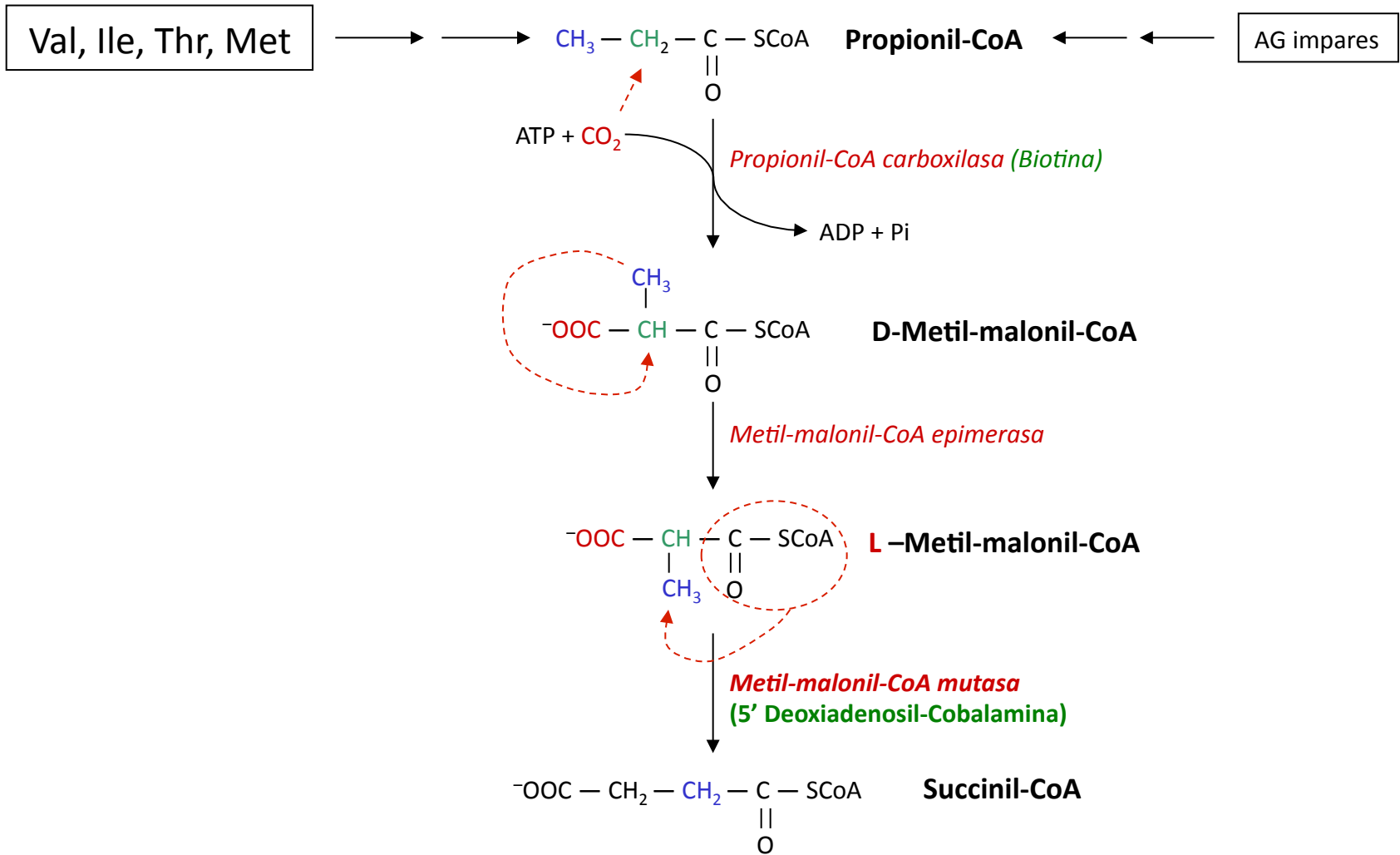
Cuatro aminoácidos se degradan a succinil-CoA



Cuatro aminoácidos se degradan a succinil-CoA

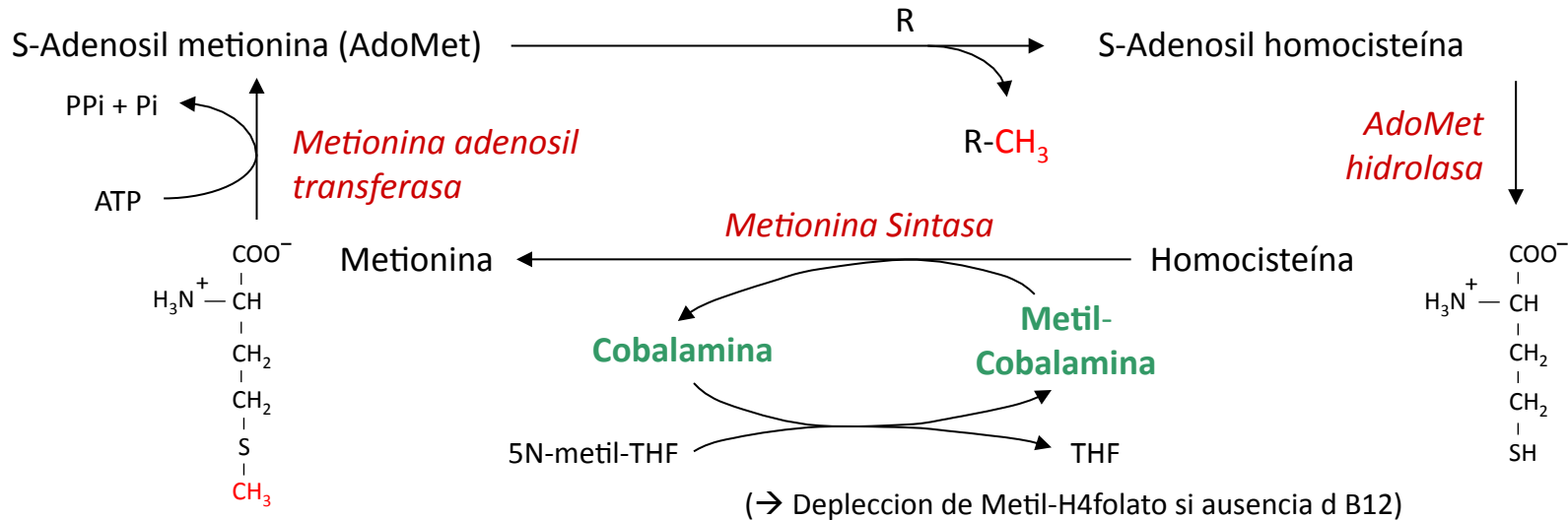


Fase final de la degradación de Met, Trp, Ile, Val (pero no Leu)

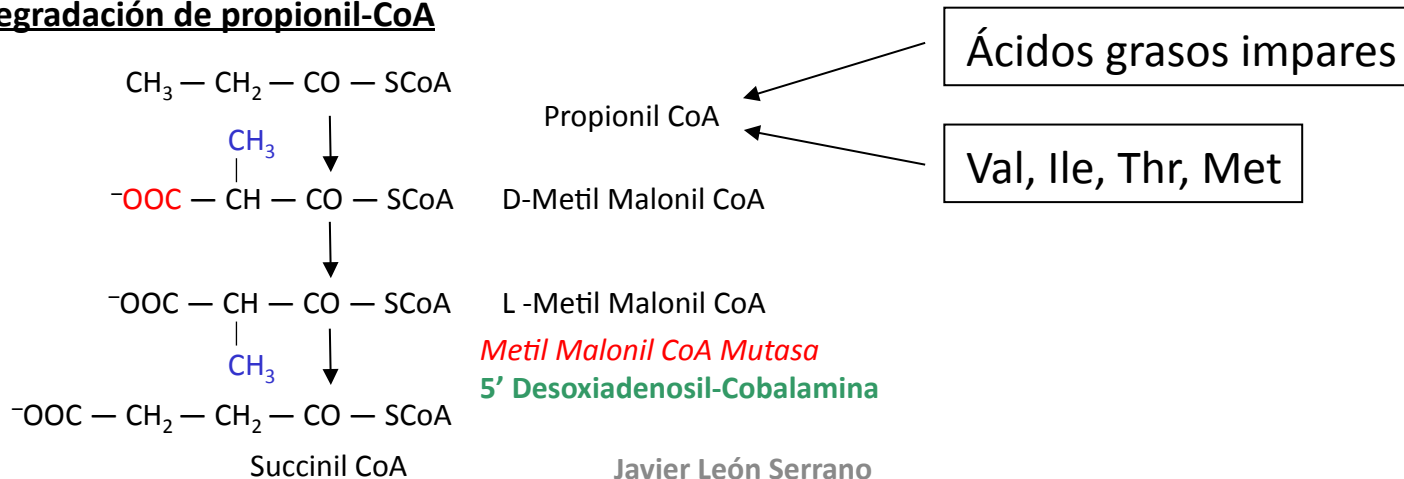


Resumen de las reacciones en las que interviene la cobalamina

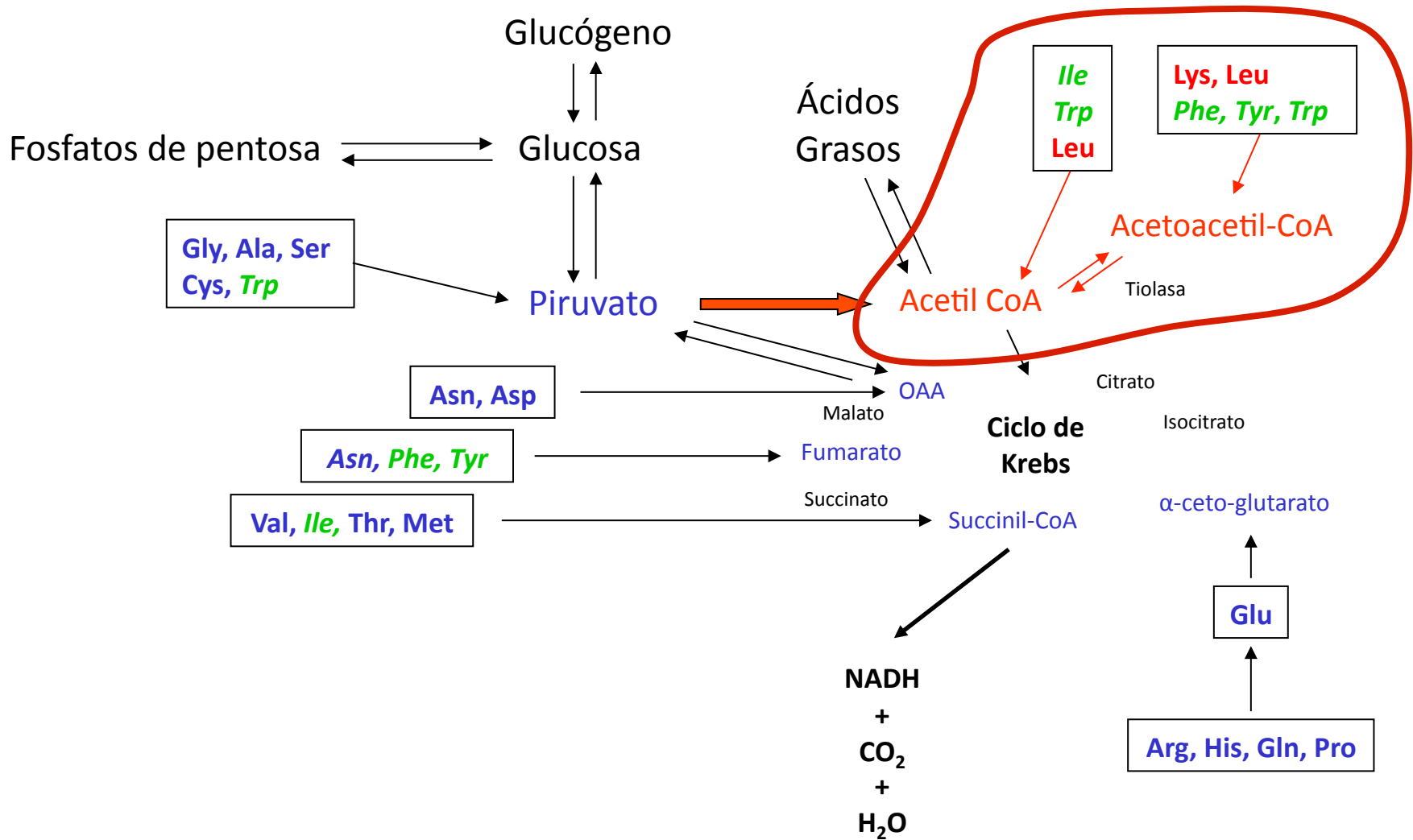
a) Síntesis de Met y regeneración de AdoMet



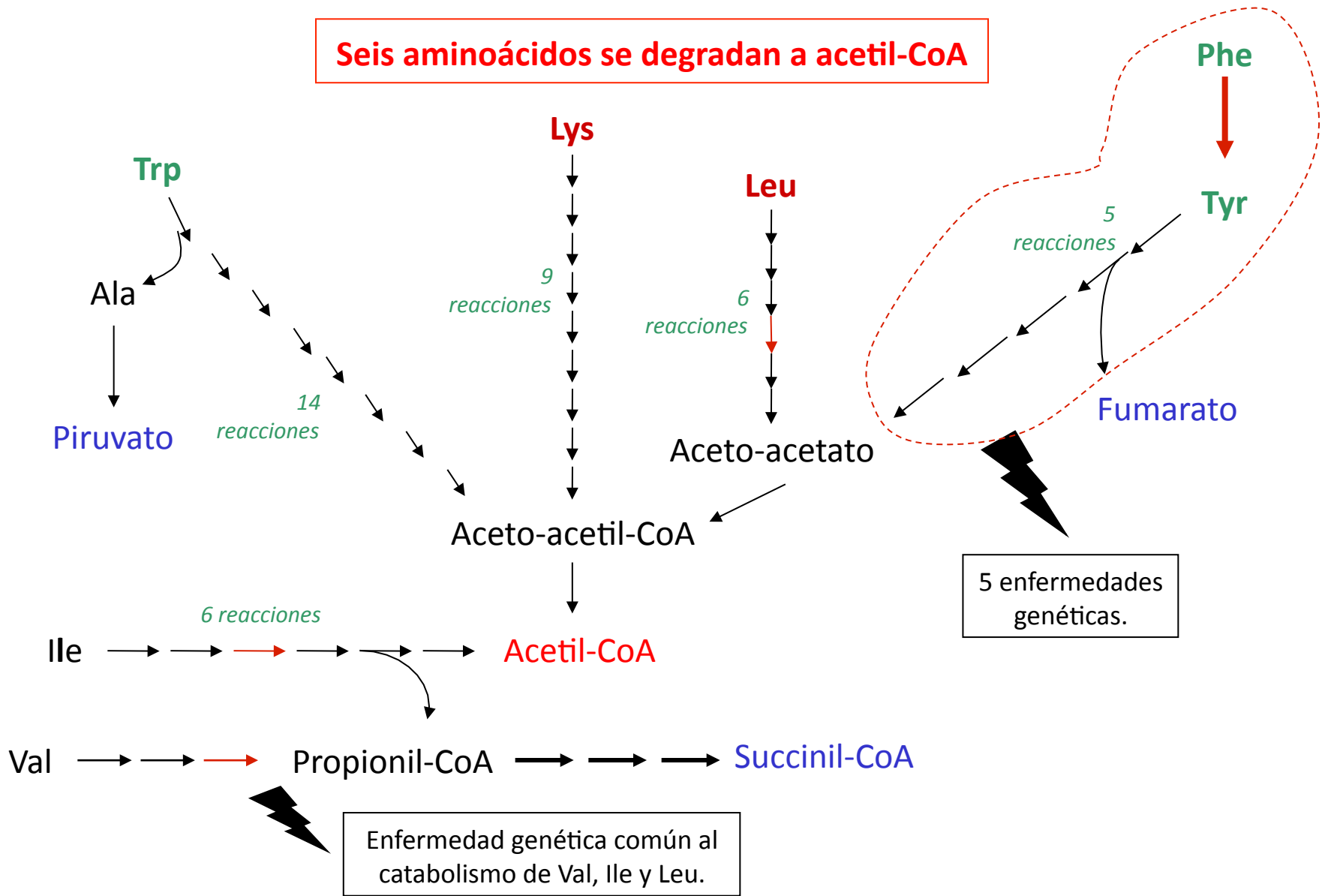
b) Degradación de propionil-CoA



Seis aminoácidos se degradan a acetil-CoA



Seis aminoácidos se degradan a acetil-CoA



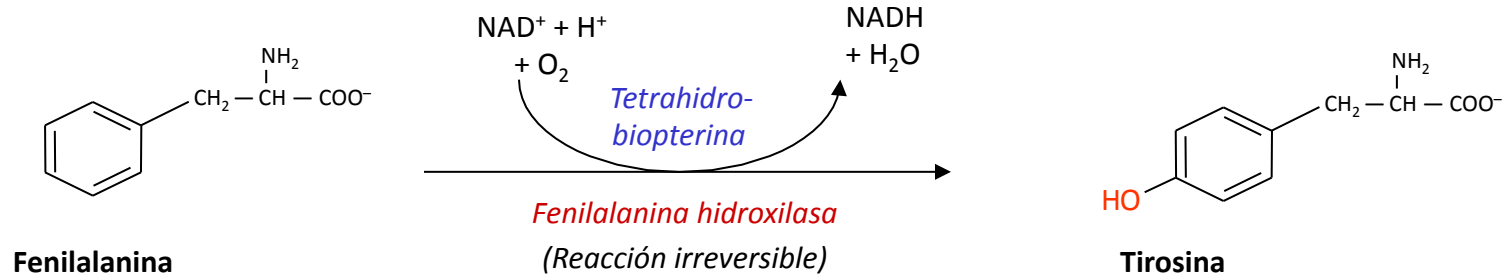
Enfermedad genética común al catabolismo de Val, Ile y Leu.

5 enfermedades genéticas.

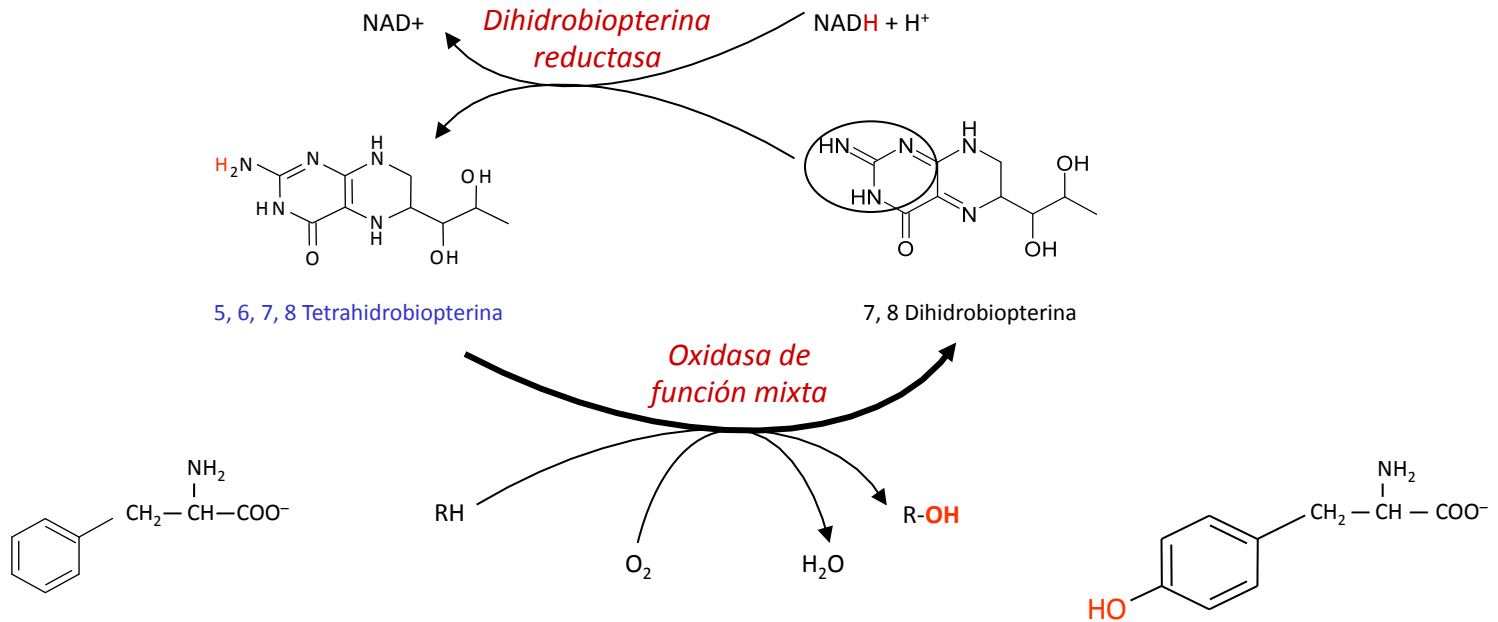
Bioquímica Estructural y Metabólica

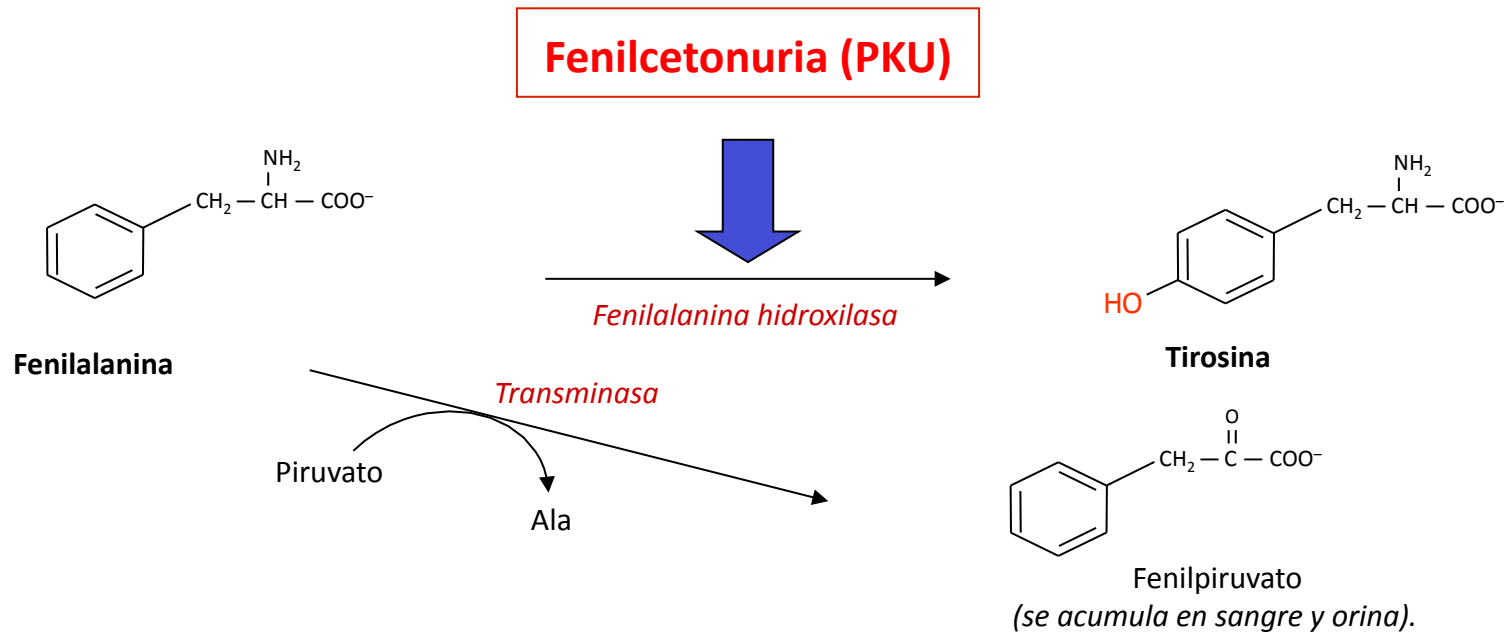
TEMA 17. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea

Degradación de la fenilalanina y tirosina (1)



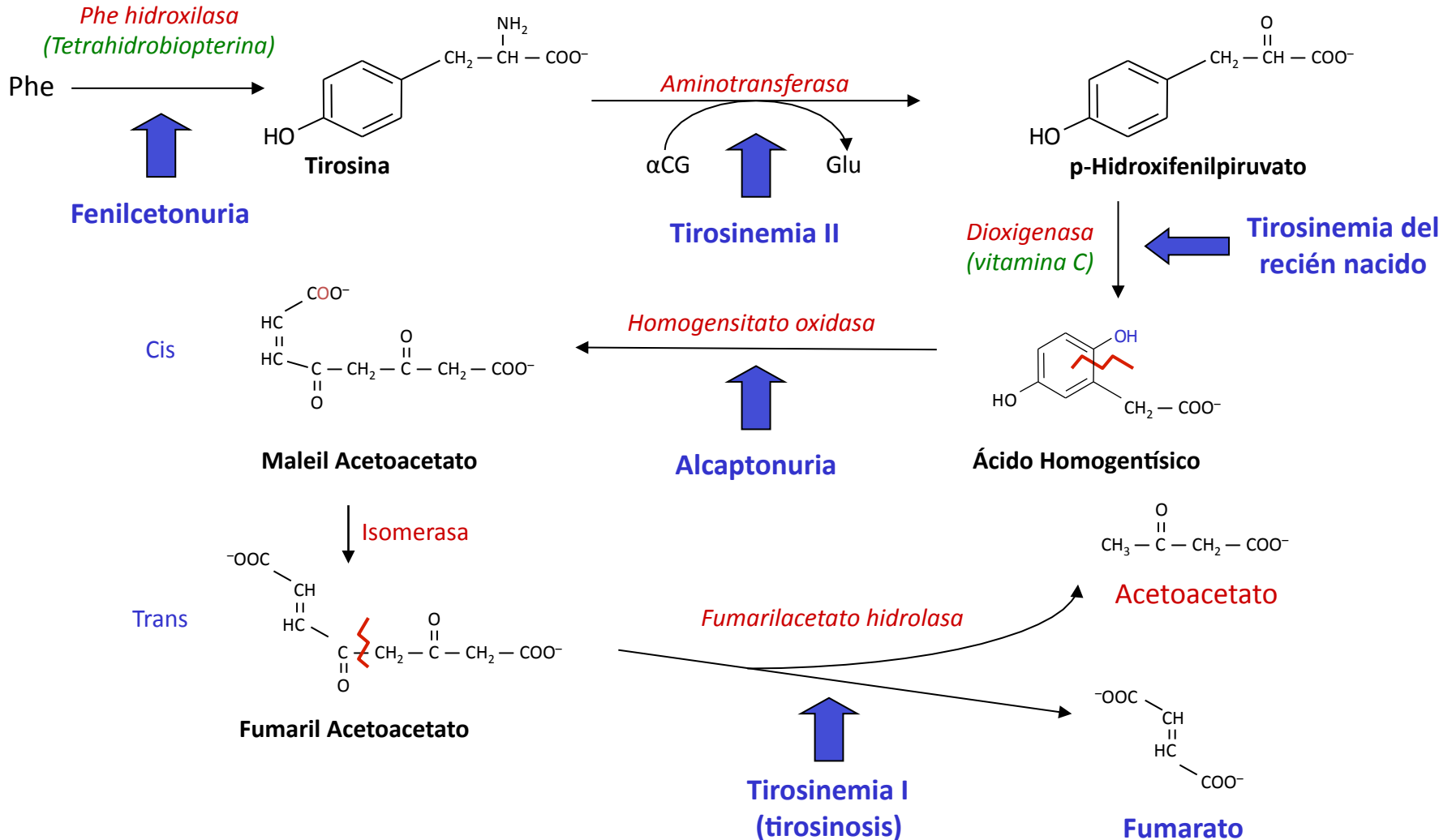
La Dihydrobiopterina es un coenzima de las oxidasas de función mixta

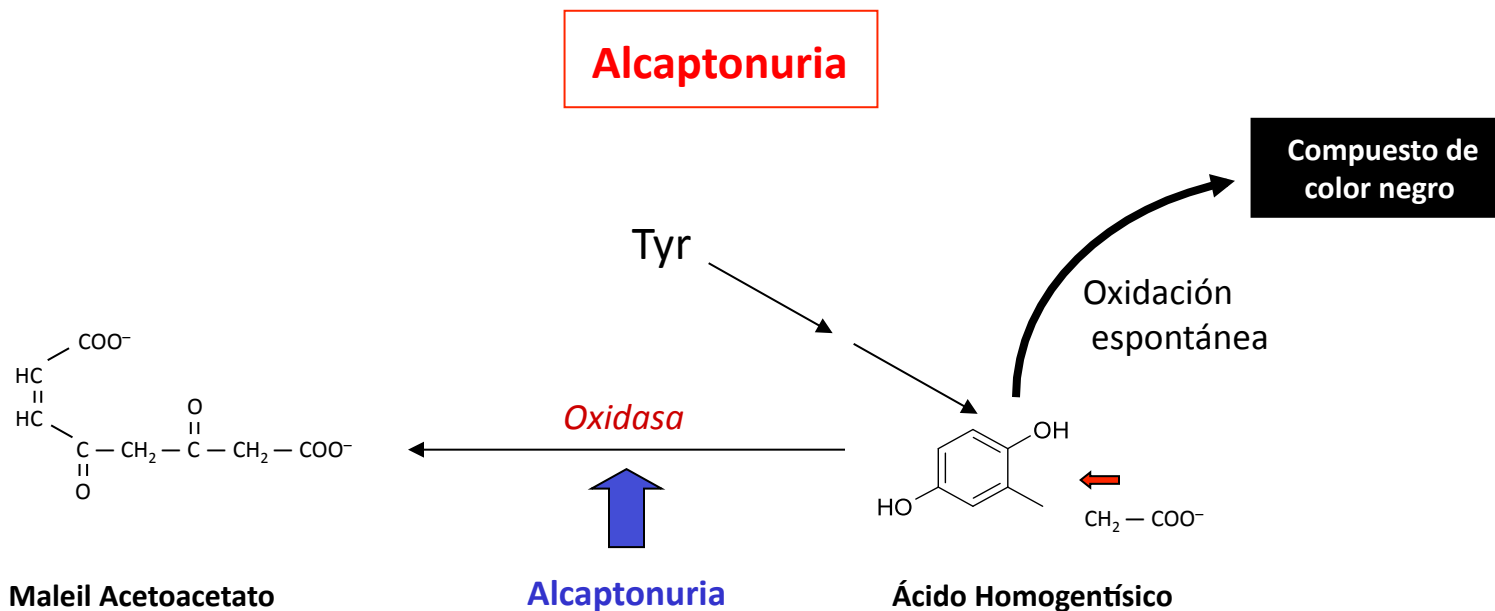




- 1934: **Asbjorn Fölling** (en Oslo) detecta fenilpiruvato en la orina de dos gemelos con retraso mental. Posteriormente, se encuentran más positivos en gemelos, lo que sugiere el carácter genético de la enfermedad.
- Autosómica recesiva. En la población general la frecuencia es de 1 cada 15.000 habitantes. Unas 20 mutaciones diferentes.
- Hasta que se estableció el *screening neonatal* los enfermos de fenilcetonuria representaban un 1% de los internos de instituciones psiquiátricas (IQ medio 53%).
- La base molecular del retraso mental de los enfermos PKU es desconocida.
- **SE PUEDE CORREGIR SI SE DIAGNOSTICA PERINATALMENTE** con tratamiento: dieta pobre (pero no carente) de Phe → IQ medio 93%.

Degradación de fenilalanina y tirosina (1)





Nature Genetics, 1996.
Volume 14, number 1, page 19.

The molecular basis of alkaptonuria

José M. Fernández-Cañón^{*,1}, Begoña Granadino^{*,2}, Daniel Beltrán-Valero de Bernabé², Mónica Renedo³, Elena Fernández-Ruiz³, Miguel A. Peñalva¹ & Santiago Rodríguez de Córdoba²

¹Departamento de Microbiología Molecular.

²Departamento de Inmunología, Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Velázquez 144, 28006-Madrid, Spain.

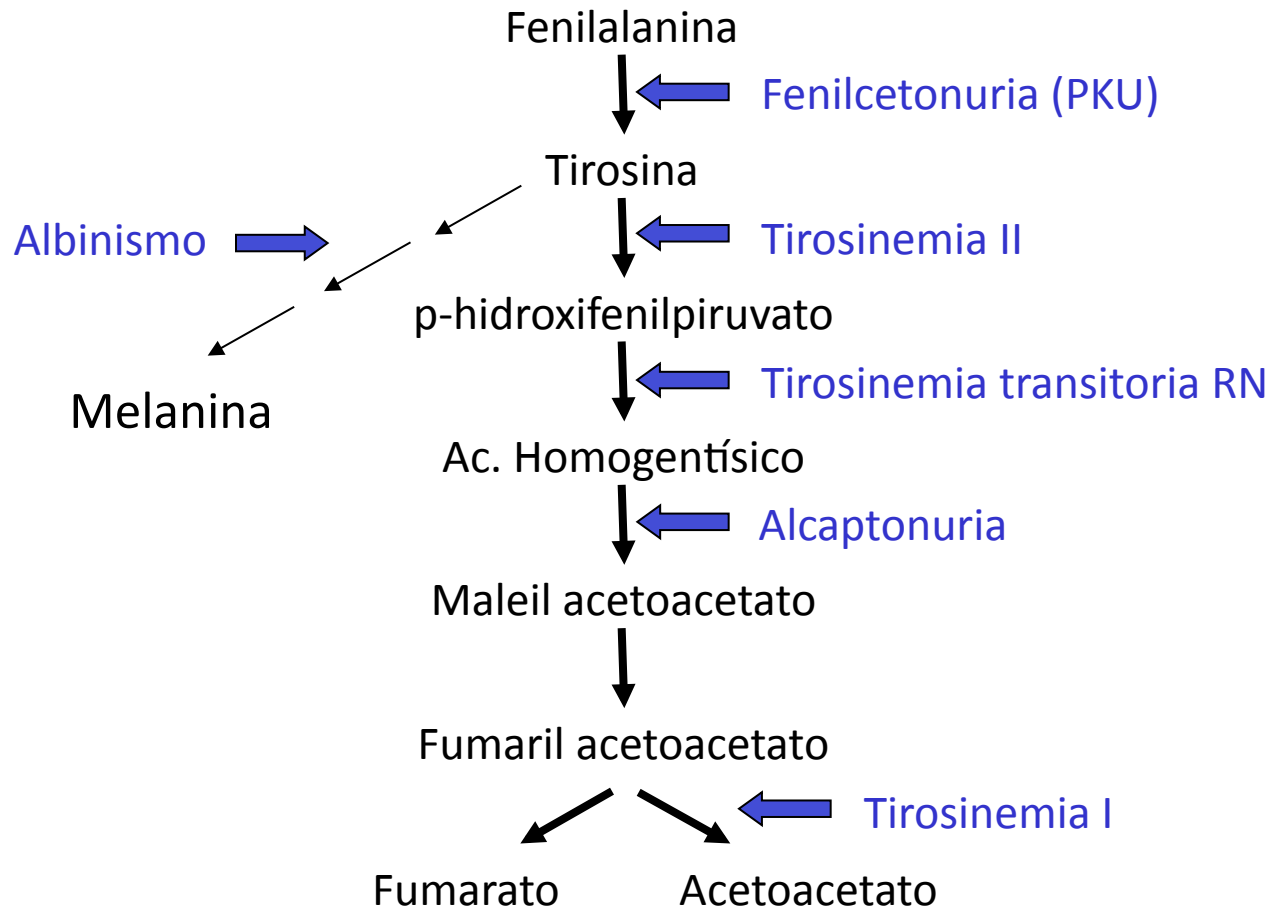
³Unidad de Biología Molecular, Hospital de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, 28006-Madrid, Spain.

*J.M.F.-C. & B.G. contributed equally to this work.

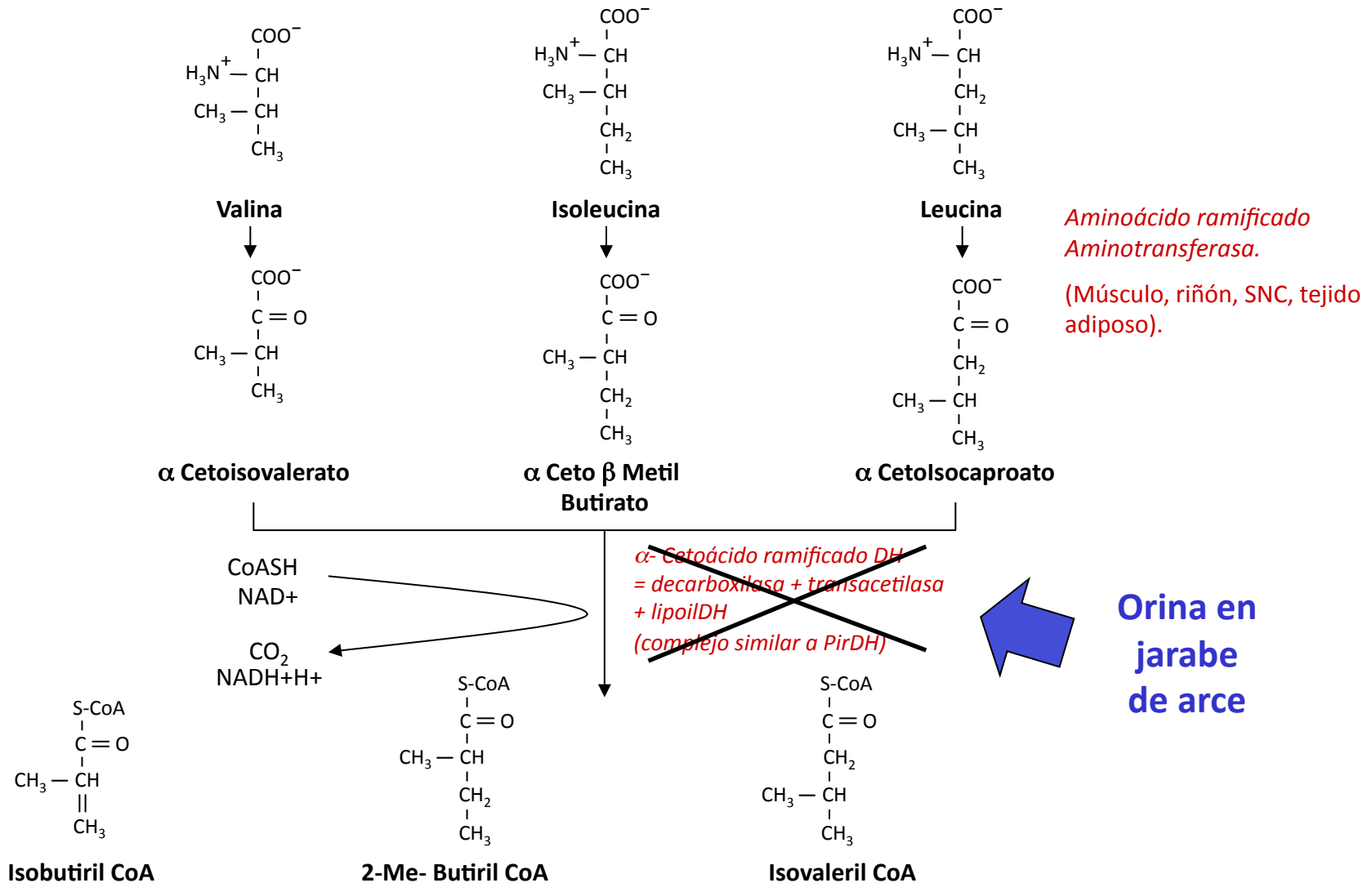
Correspondence should be addressed to M.A.P.

e-mail: cibma15@cc.csic.es

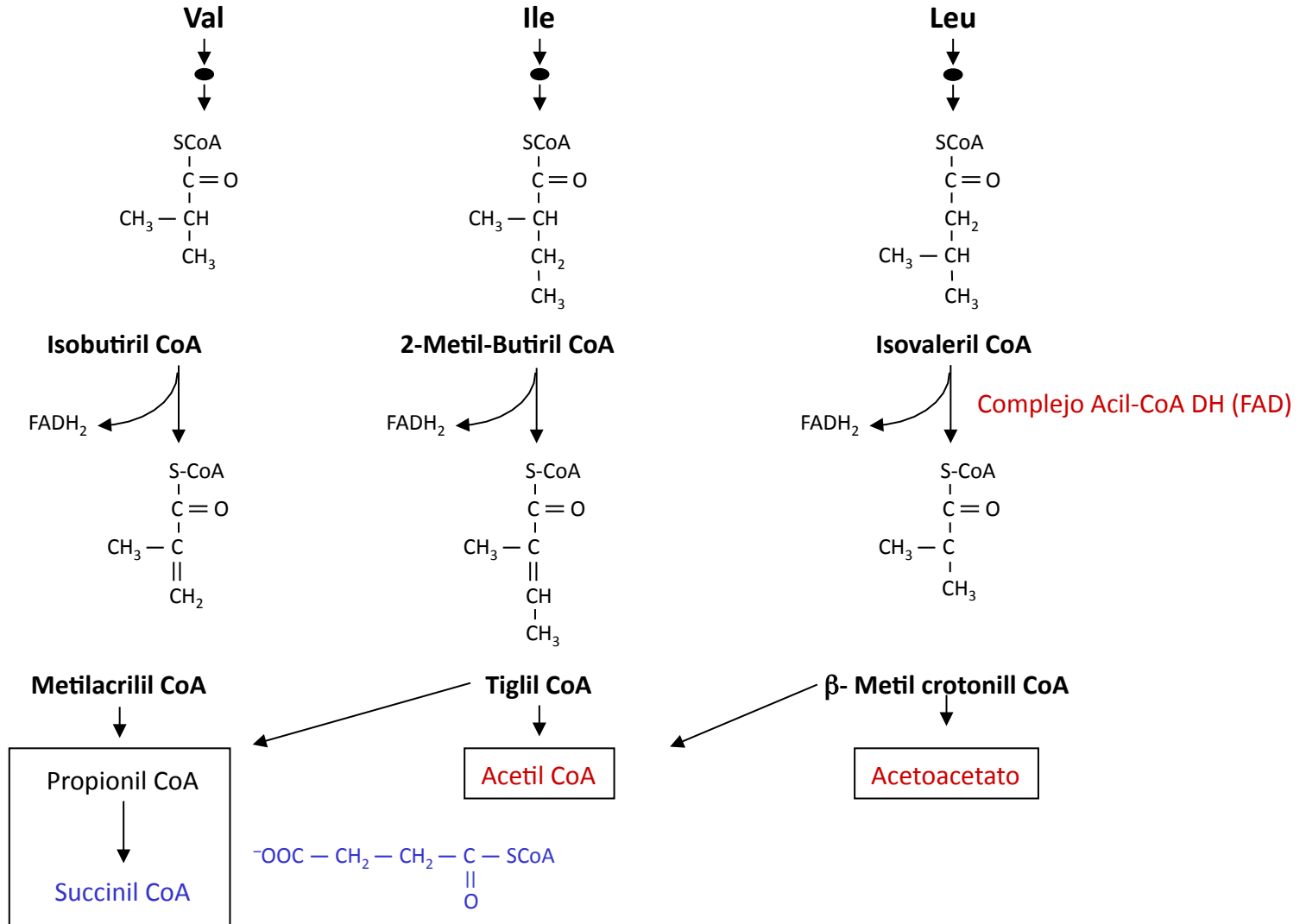
Resumen de enfermedades del catabolismo de la Phe



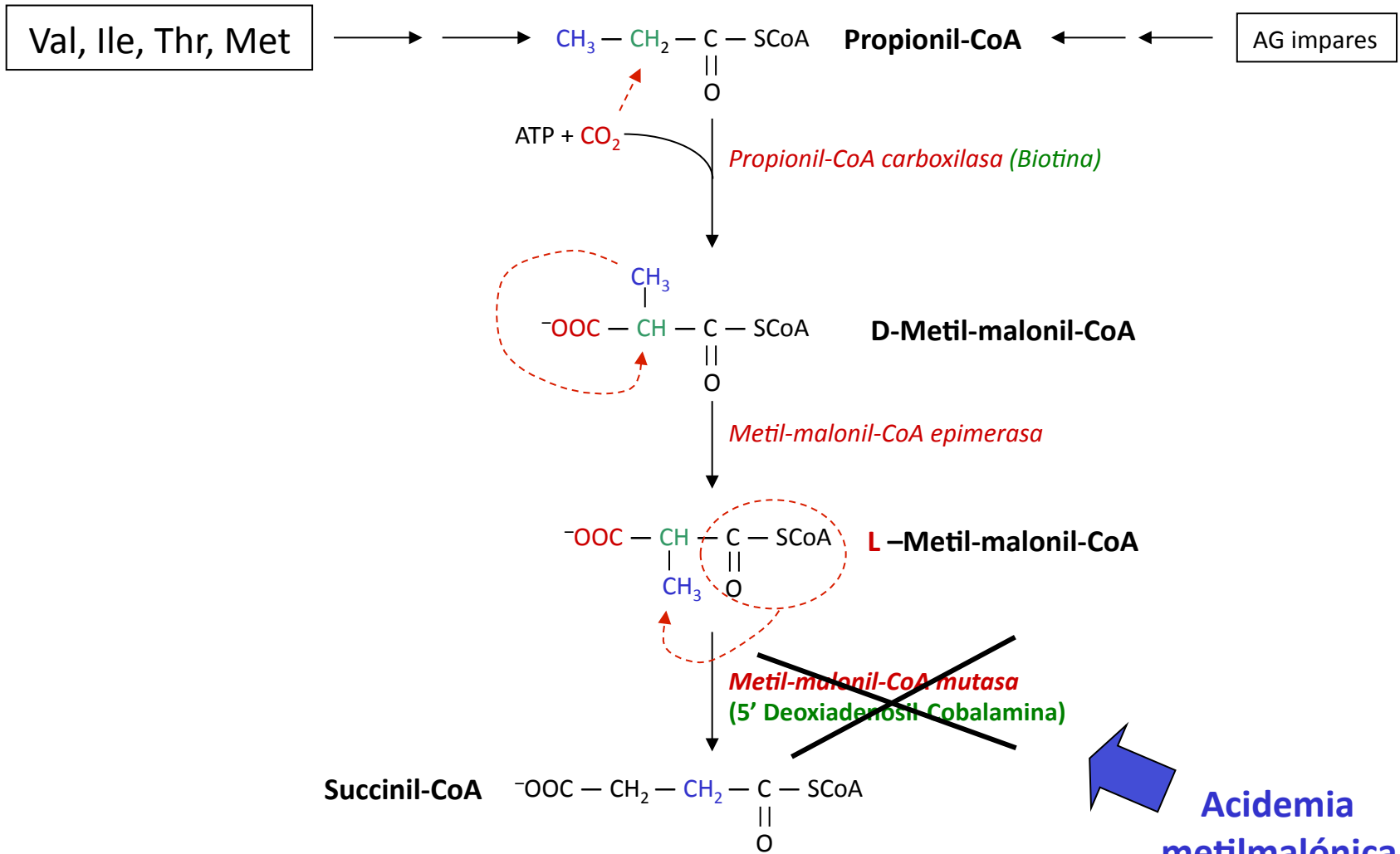
Enfermedades congénitas de la degradación de aminoácidos ramificados (1)



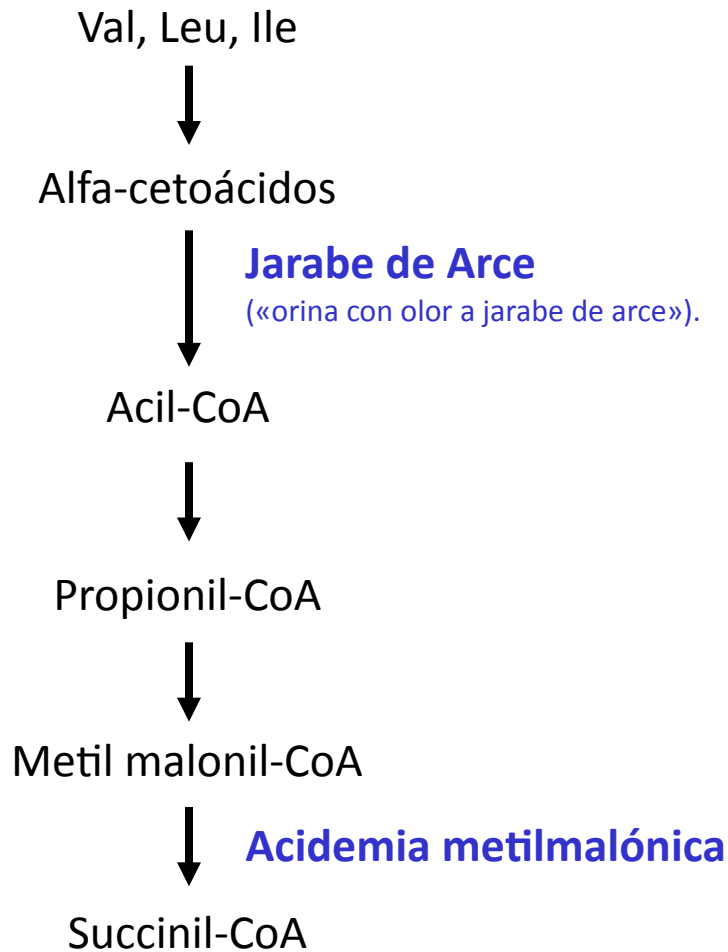
Degradación de aminoácidos alifáticos ramificados (2)



Fase final de la degradación de Met, Trp, Ile, Val (pero no Leu)



Resumen de enfermedades congénitas del catabolismo de aminoácidos alifáticos ramificados



BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 18.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Caps 38, 39, 40.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Cap 15.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Cap 23.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Cap 26.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Cap 19.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Cap 25.