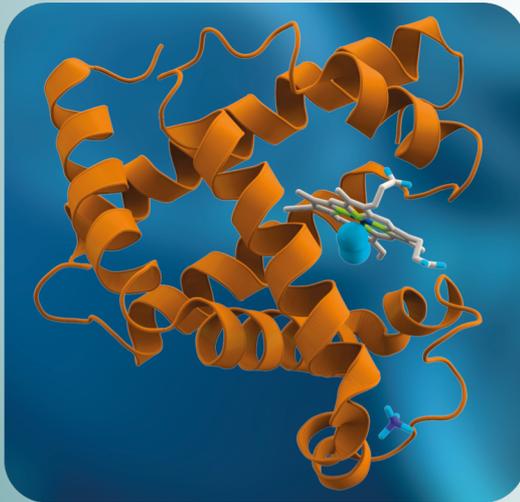


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 17: DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS Y CICLO DE LA UREA



Alfonso Bolado Carrancio

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



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

Digestión de proteínas y papel de los aminoácidos en el metabolismo. Eliminación del grupo amino: transaminasas. Transporte de grupos amino al hígado y síntesis de urea. Conexión entre el ciclo de la urea y el ciclo de los ácidos tricarbónicos. Degradación de aminoácidos ramificados: importancia y ruta metabólica. Degradación de aminoácidos aromáticos y trastornos asociados.

En condiciones normales el nitrógeno está en equilibrio y se excreta tanto nitrógeno como el que se ingiere con los alimentos (balance de nitrógeno neutro).

Proteínas de la dieta

Aminoácidos

Aminoácidos
en tejidos

200-300 g/día

Proteínas

Compuestos
nitrogenados

Esqueleto carbonado

+

Nitrógeno

Urea

Coenzimas
Glutation
Grupo hemo
Melanina
Hormonas
Neurotransmisores
Creatina fosfato
Nucleótidos

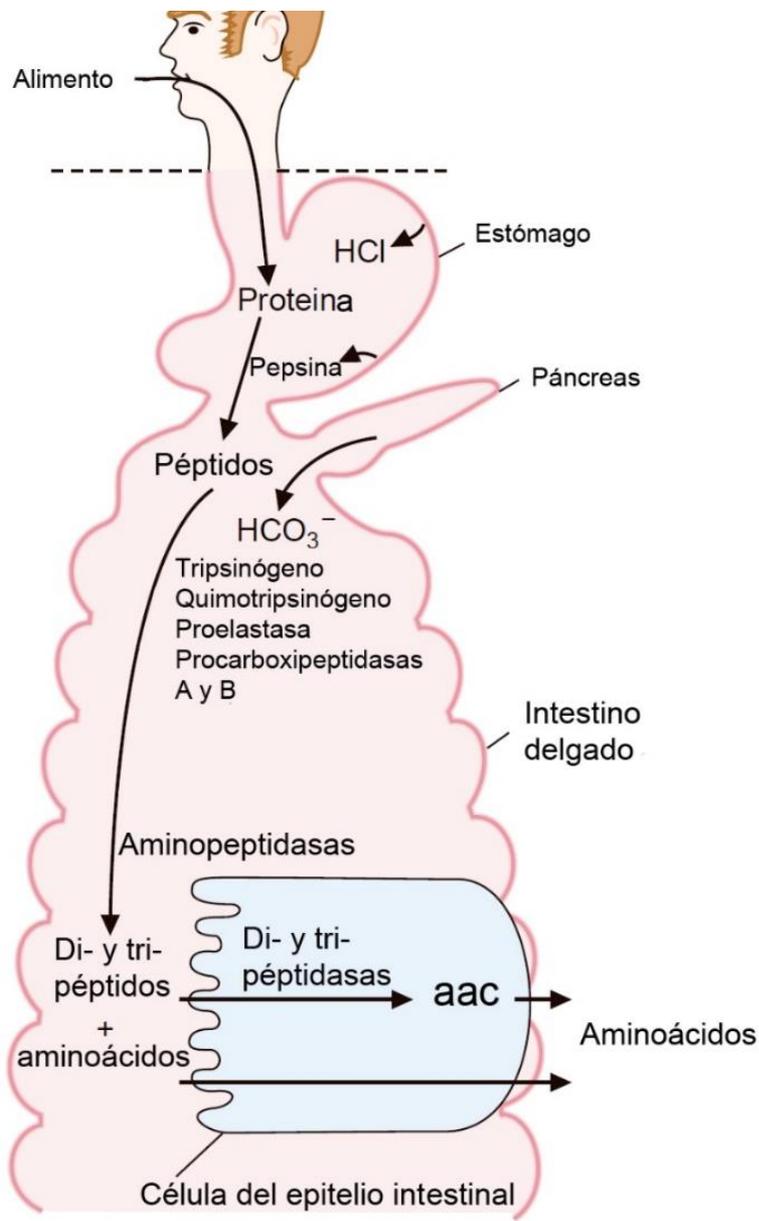
Excrección

Adquirimos el nitrógeno en forma de aminoácidos de la dieta. En condiciones normales, se ingieren tanto nitrógeno como se excreta.

Los aminoácidos se emplean para sintetizar proteínas y derivados nitrogenados, como los nucleótidos, ciertas hormonas o el grupo hemo.

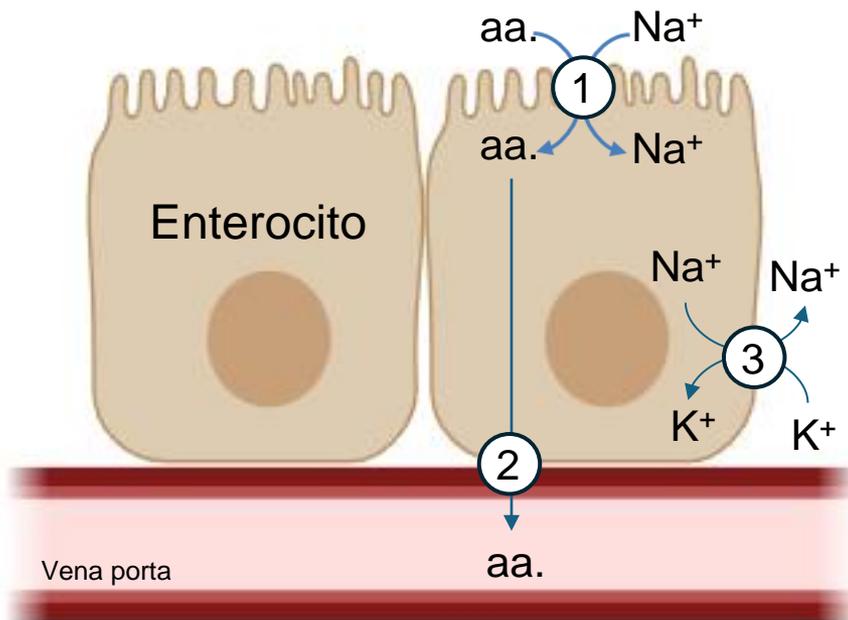
Las proteínas se pueden degradar a aminoácidos. Los aminoácidos pueden degradarse a un esqueleto carbonado o alfa-cetoácido y un grupo amino que debe de ser excretado por la orina. La mayoría del nitrógeno se elimina en forma de urea

Digestión de proteínas



- Se lleva a cabo en estómago e intestino.
- Las enzimas se secretan como **zimógenos**.
- El **pepsinógeno** se produce en estómago y se activa por el bajo pH.
- El páncreas exocrino secreta varios zimógenos. La conversión de tripsinógeno en **tripsina** por la **enteropeptidasa** (secretada por las células del borde en cepillo) dispara la activación de los demás zimógenos.
- Las aminopeptidasas del borde en cepillo y las peptidasas intracelulares terminan de convertir los péptidos en aminoácidos que atraviesan las membranas mediante transportadores.

Los aminoácidos (aa.) se absorben mediante transportadores específicos



-Los aminoácidos se absorben en el intestino, por lo enterocitos.

1: Entran al enterocito mediante **cotransporte** con sodio.

2: Pasan a la sangre mediante transporte facilitado.

3: Los enterocitos mantienen la concentración de sodio, mediante la bomba de sodio/potasio. (Gasto de ATP).

Los transportadores de aminoácidos son específicos de tejido y de tipos de aminoácidos

Los 60 transportadores de aa. se clasifican en sistemas

Dependientes de sodio

Nombre	Aa. Transportados	Tejdos donde se expresa
A	Aa. Pequeños y polares	Todos
ASC	Pequeños (A, C,S)	Muchos
N	Q,N,H	Hígado y riñón
B ⁰	Aa. Básicos	Intestino y riñón
B ^{0,+}	Aa. Zwitteriónicos (monoamino y monocarboxilo)	Intestino y riñón
X _{AG}	Aa. Aniónicos	Intestino y riñón
PAT/Imino	G,P, Hidroxiprolina	Intestino y riñón

Independiente de sodio

Nombre	aa. Transportados	Tejdos donde se expresa
L	Ramificados y aromáticos	Muchos

El ser humano no puede sintetizar todos los aminoácidos

Aminoácido esencial nutricionalmente

Aminoácido no esencial nutricionalmente

Arginina (en infancia)

Histidina

Isoleucina

Leucina

Lisina

Metionina

Fenilalanina

Teonina

Triptófano

Valina

Alanina

Asparagina

Aspartato

Cisteína

Glutamato

Glutamina

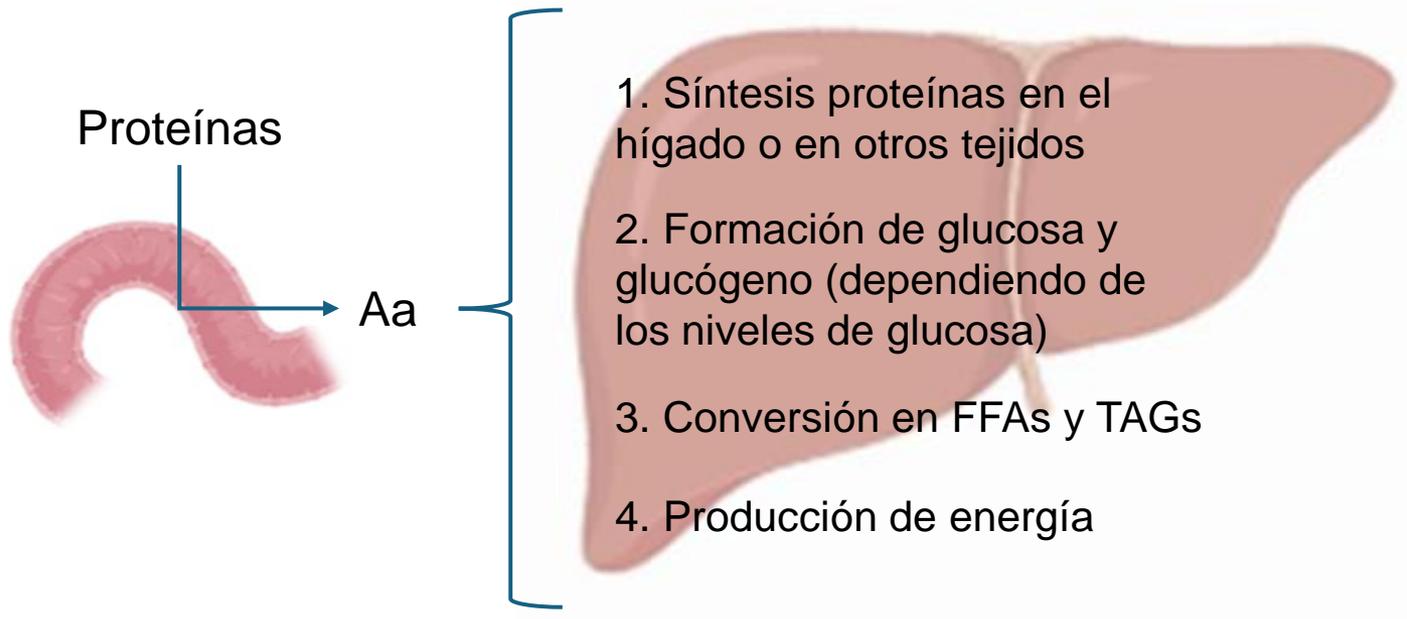
Glicina

Prolina

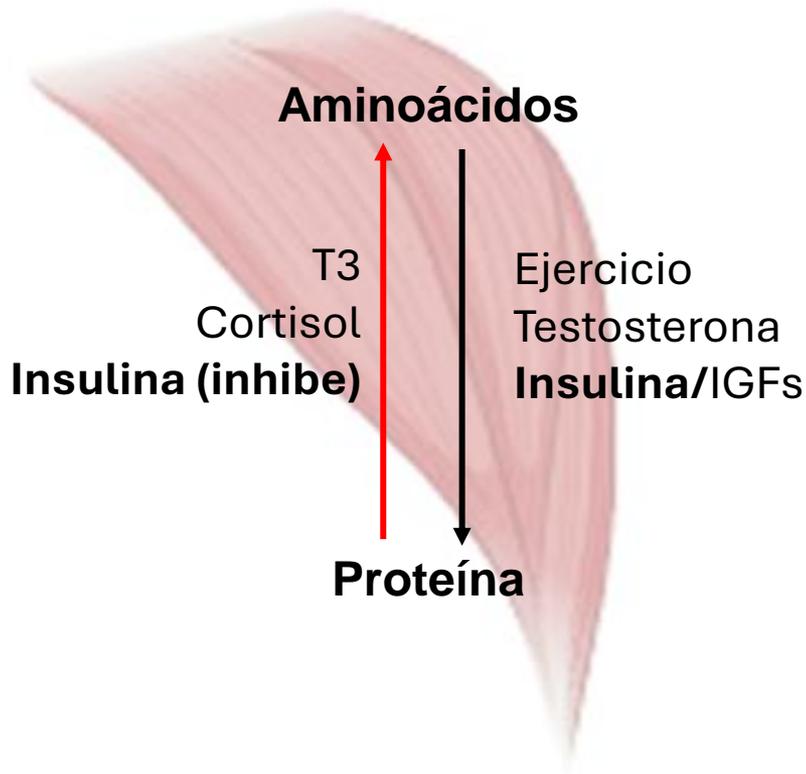
Serina

Tirosina

Destino de los aminoácidos después de la ingestión de alimento.



La insulina regula el recambio de proteína muscular



- La tasa de síntesis y degradación de proteínas está regulada por mecanismos celulares y hormonales.

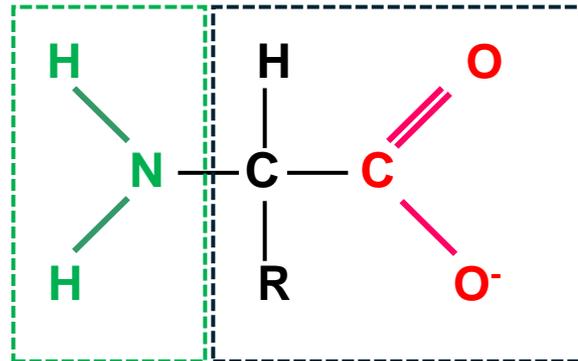
-El principal mecanismo para la preservación de las proteínas es la insulina. La insulina induce la síntesis de proteínas e inhibe su degradación.

-Carencia a largo plazo de insulina (ej. ayuno o en la diabetes mellitus tipo 2, DMT2), produce un incremento de la degradación de proteína.

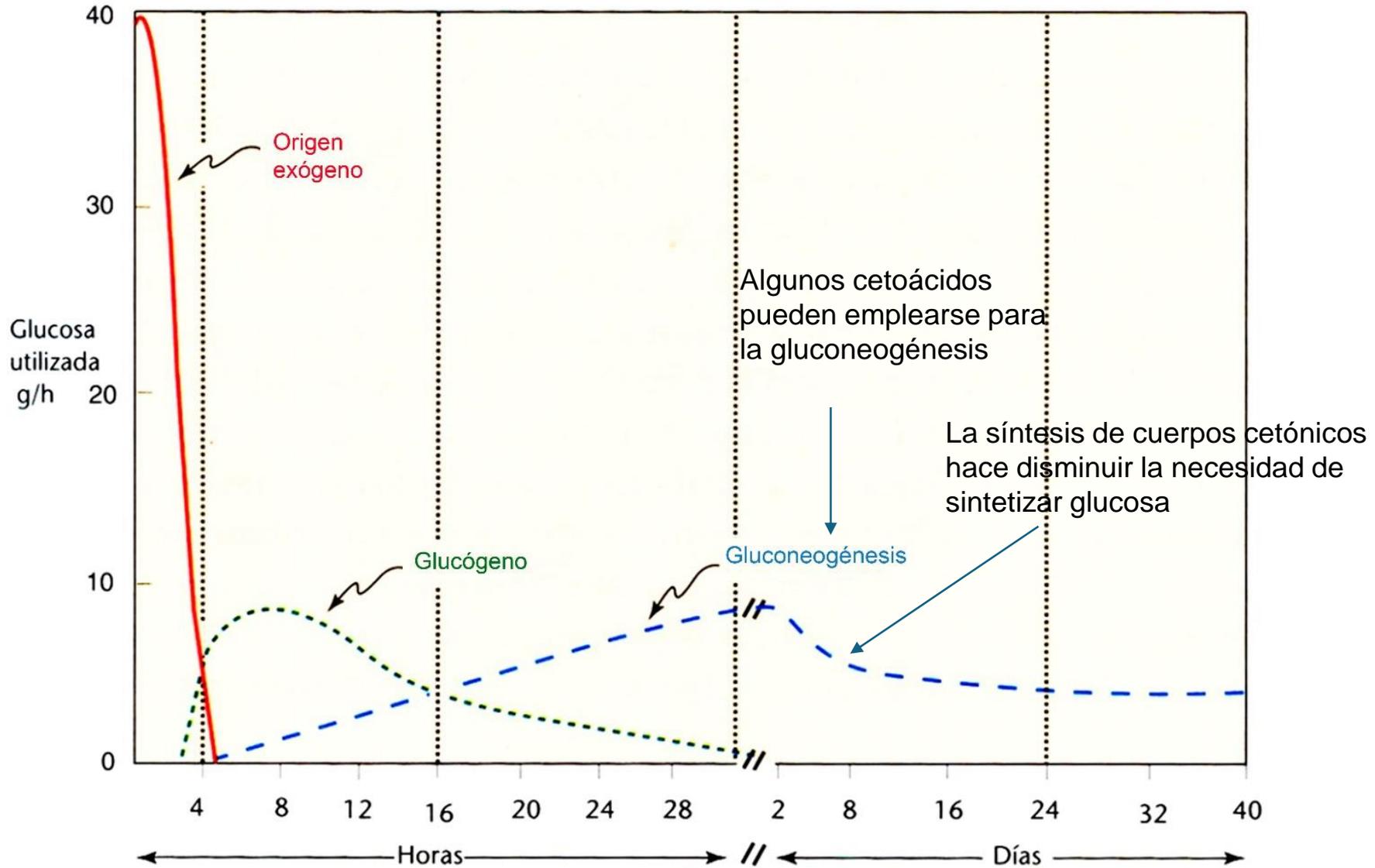
Degradación de aminoácidos, concepto básico general

Los aminoácidos se componen de grupo amino y cetoácidos.

- El primer paso en la degradación es la separación del grupo amino del cetoácido.
- El grupo amino, acabará excretándose, mayoritariamente en forma de urea.
- El cetoácido se recicla, ya sea integrándose en rutas biosintéticas, síntesis de cuerpos cetónicos, gluconeogénesis..... o para la producción de energía.



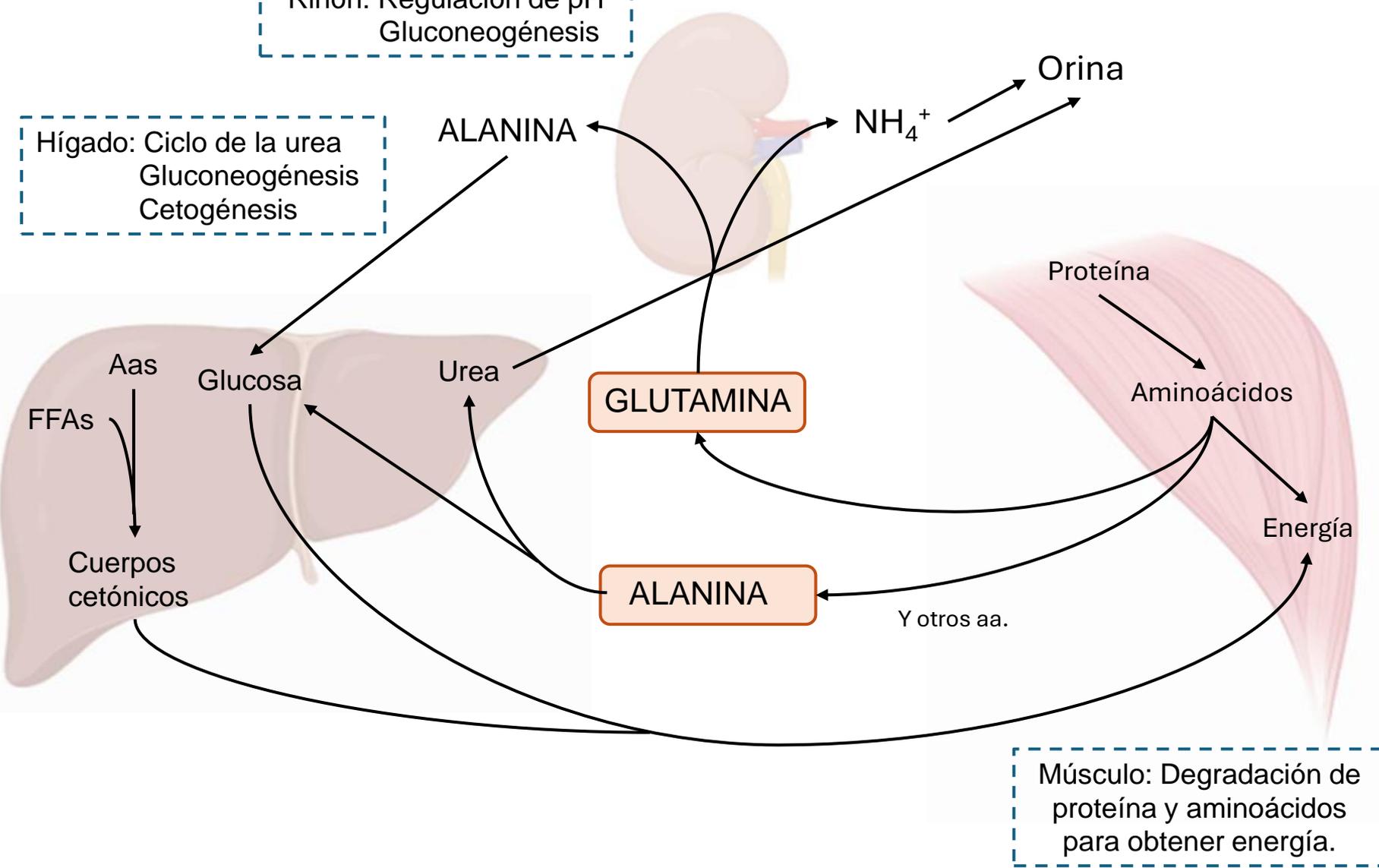
Origen de la glucosa del plasma



El metabolismo de los aminoácidos en el período post-absortivo

Riñón: Regulación de pH
Gluconeogénesis

Hígado: Ciclo de la urea
Gluconeogénesis
Cetogénesis



Músculo: Degradación de proteína y aminoácidos para obtener energía.

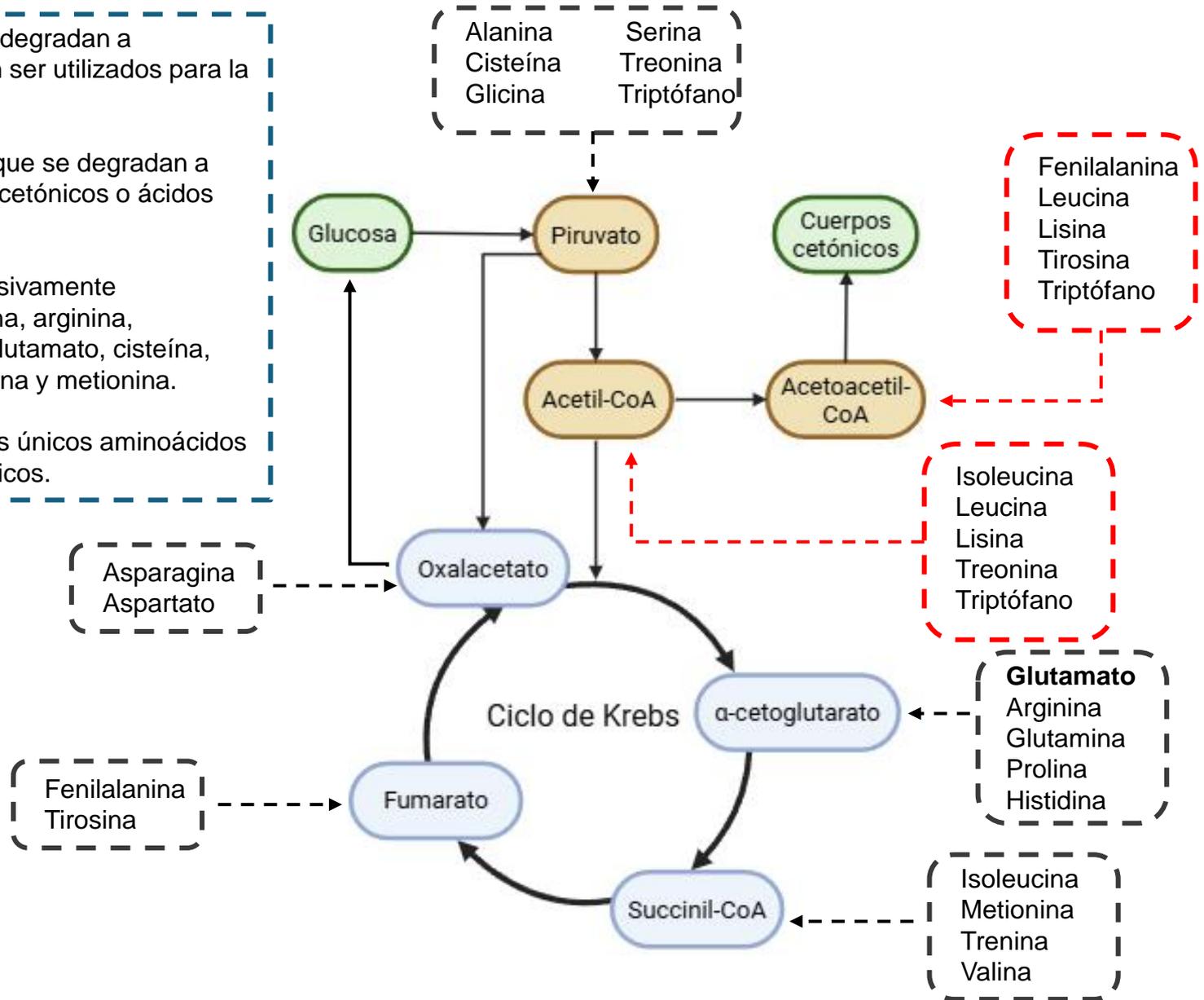
Degradación de aa.: destino de los α -cetoácidos. Puntos de integración

- **Glucogénico:** Que se degradan a compuestos que pueden ser utilizados para la síntesis de glucosa.

- **Cetogénico:** Aquellos que se degradan a precursores de cuerpos cetónicos o ácidos grasos.

- Los aminoácidos exclusivamente glucogénicos son: Alanina, arginina, asparagina, aspartato, glutamato, cisteína, glutamina, glicina, histidina y metionina.

- Leucina y Lisina son los únicos aminoácidos exclusivamente cetogénicos.



El problema del amonio

-A concentraciones de amonio mayores de 0.2mM, se experimentan síntomas de toxicidad:

Letargia

Pérdida de consciencia

Coma

Muerte

- Explicaciones para la neurotoxicidad del amonio:

1) Bajan los niveles de α -cetoglutarato al favorecerse la formación de Glutamato y de Glutamina (ambas enzimas abundantes en tejido nervioso). Baja la velocidad del ciclo de Krebs.

2) Baja la relación NADH/NAD⁺ lo que produce una disminución de los niveles de ATP.

3) Alteraciones de los niveles de los neurotransmisores glutamato y su derivado gamma-aminobutirato (GABA)

Excreción de compuestos nitrogenados en orina

Compuesto	g/día	nitrógeno (mmol)
Urea	12–20	400–650
Creatinina	1–1.8	25–50
Acido úrico	0.2–0.8	4–16
NH ₄ ⁺	0.2–1 (Hasta 10 en acidosis)	11–55 (Hasta 550 en acidosis)

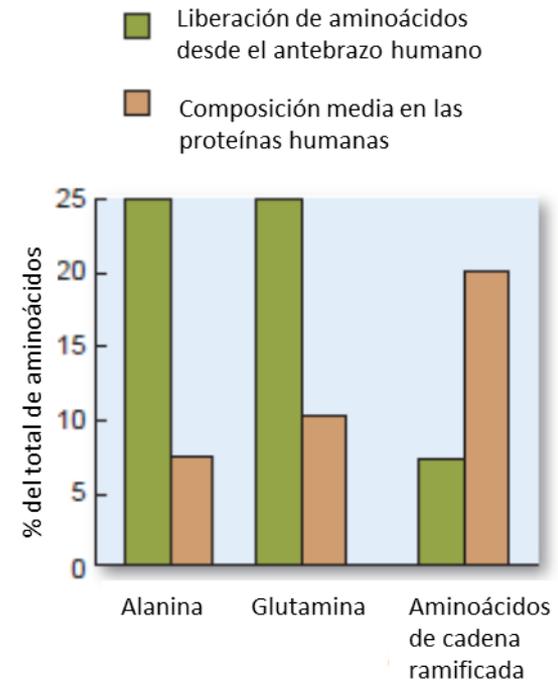
Fases de la eliminación del grupo amino de los aminoácidos

La síntesis de urea se produce en el hígado. Es necesario llevar al hígado los grupos amino de los aminoácidos. Esto se produce en dos fases.

1. FASE 1: Los aminoácidos en los tejidos ceden su grupo amino a las moléculas “transportadoras”: Glutamina y Alanina. La Alanina se forma a partir del piruvato y la glutamina a partir de glutamato que, a su vez, se habrá formado a partir de α -cetoglutarato.
2. FASE 2: Estas moléculas viajan al hígado donde ceden sus grupos amino para la síntesis de urea.

El contenido de aa. en sangre no se correlaciona con el de la composición de las proteínas

- **Glutamina y alanina** suponen cerca del **50%** de los aminoácidos libres circulantes. No obstante, su representación en las proteínas no se acerca a ese porcentaje.
- Est se debe a que la glutamina y la alanina son usados como los **transportadores** de **grupos amino** entre tejidos. Esto incluye su transporte para la excreción del nitrógeno.
- La célula emplea la transaminación para la síntesis de glutamina y alanina.

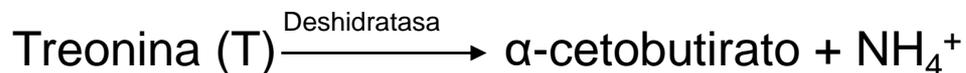
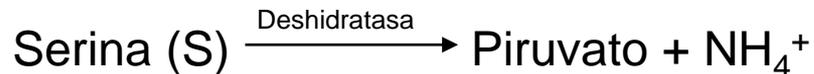


Mecanismos de eliminación de grupo amino de los aminoácidos

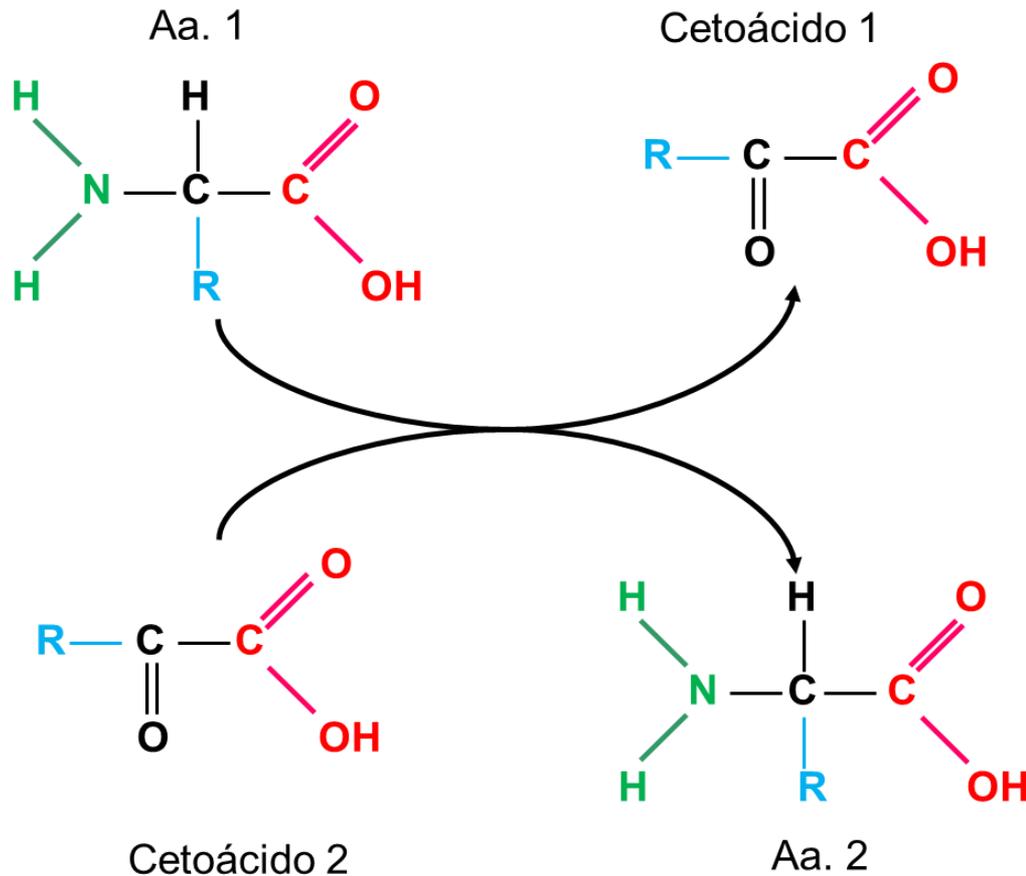
Hay tres mecanismos enzimáticos de eliminación de grupos amino de los aminoácidos:

- 1) **Transaminación:** **Transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un cetoácido.** Usan fosfato de piridoxal (PLP) como cofactor. El mecanismo más habitual.
- 2) **Desaminación oxidativa:** Eliminación oxidativa de un grupo amino. **Produce amonio y un cetoácido.** Además, dependiendo del enzima, se puede generar NAD(P)H/H⁺ o peróxido de hidrógeno.
- 3) **Desaminación no oxidativa:** Enzimas deshidratasa eliminan una molécula de agua del aminoácido, produciendo una imina que se descompone espontáneamente, generando **amonio y un cetoácido.** Como las transaminasas, usan PLP como cofactor.

Desaminaciones no oxidativas de aa. en humanos:



Los aminoácidos se convierten en cetoácidos mediante reacciones de transaminación



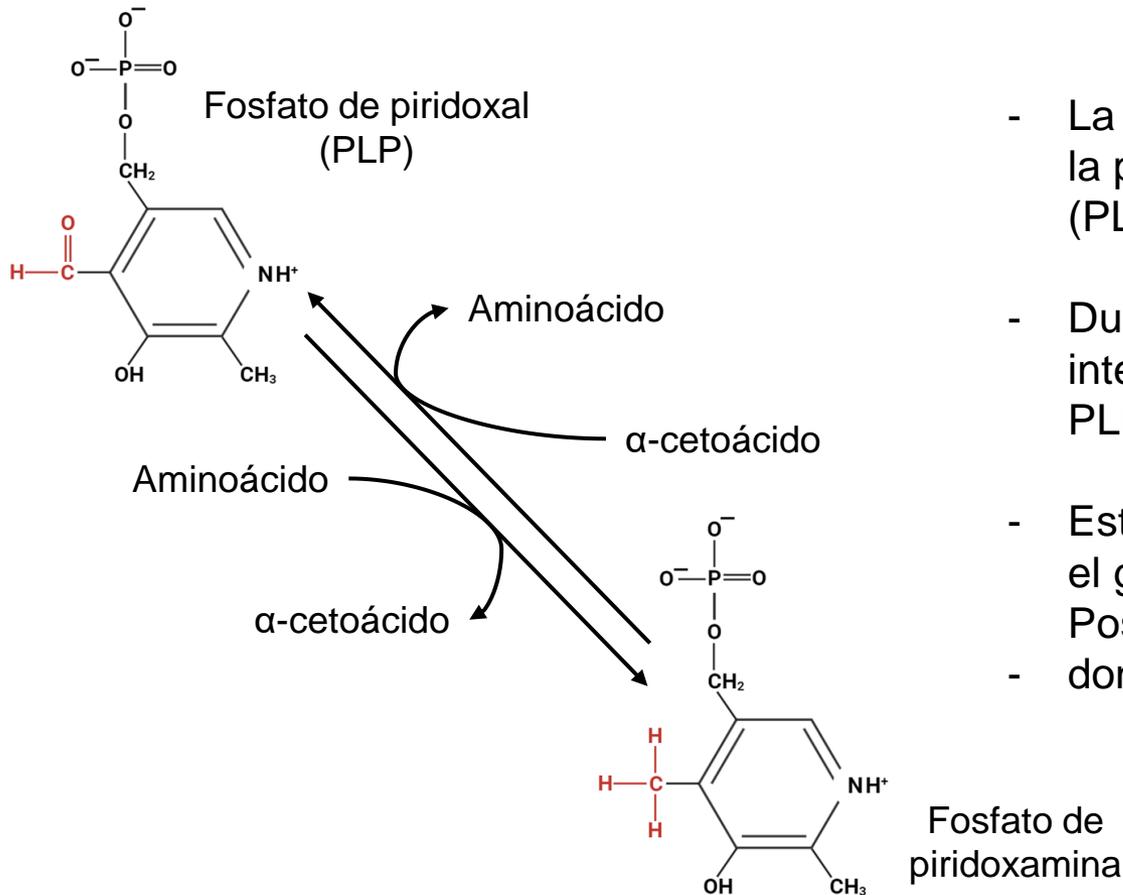
En las reacciones de transaminación:

1) Siempre hay un aminoácido (donante del grupo amino) y un α -cetoácido (receptor del grupo amino).

2) No hay consumo de energía, pero sí de una molécula de agua.

3) Requiere fosfato de piridoxal como cofactor.

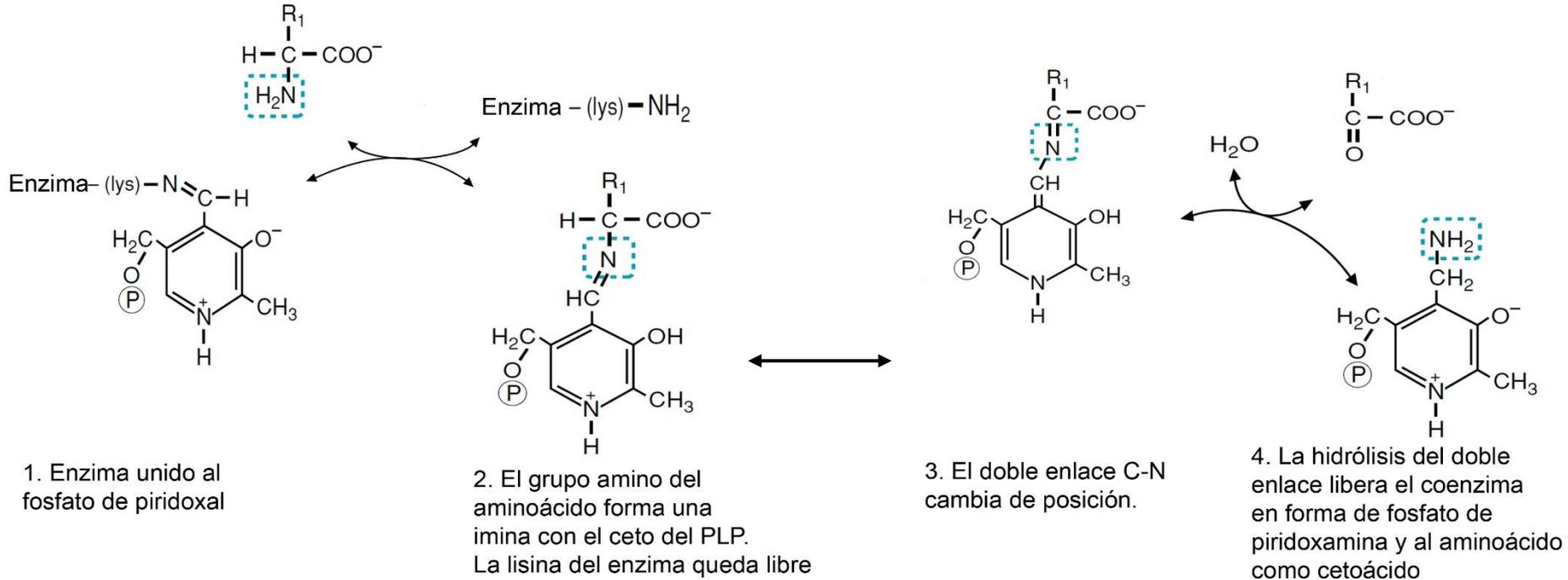
El fosfato de piridoxal (PLP), un derivado de la piridoxina (vitamina B6), es el coenzima de las reacciones de transaminación.



- La reacción de transaminación requiere de la presencia del fosfato de piridoxal (PLP).
- Durante la reacción, se genera un intermediario, al unirse el grupo amino al PLP, llamado fosfato de piridoxamina.
- Este intermediario se genera al adquirir el grupo amino del aminoácido. Posteriormente lo donará al cetoácido.

Las transaminasas tienen un mecanismo de "ping-pong"

Mecanismo de "ping-pong": Cuando en reacciones con más de un sustrato, el primer sustrato modifica la enzima, permitiendo que se una el segundo sustrato.



Ping:

Aminoácido1 + fosfato de piridoxal → Cetoácido 1 + fosfato de piridoxamina

Pong:

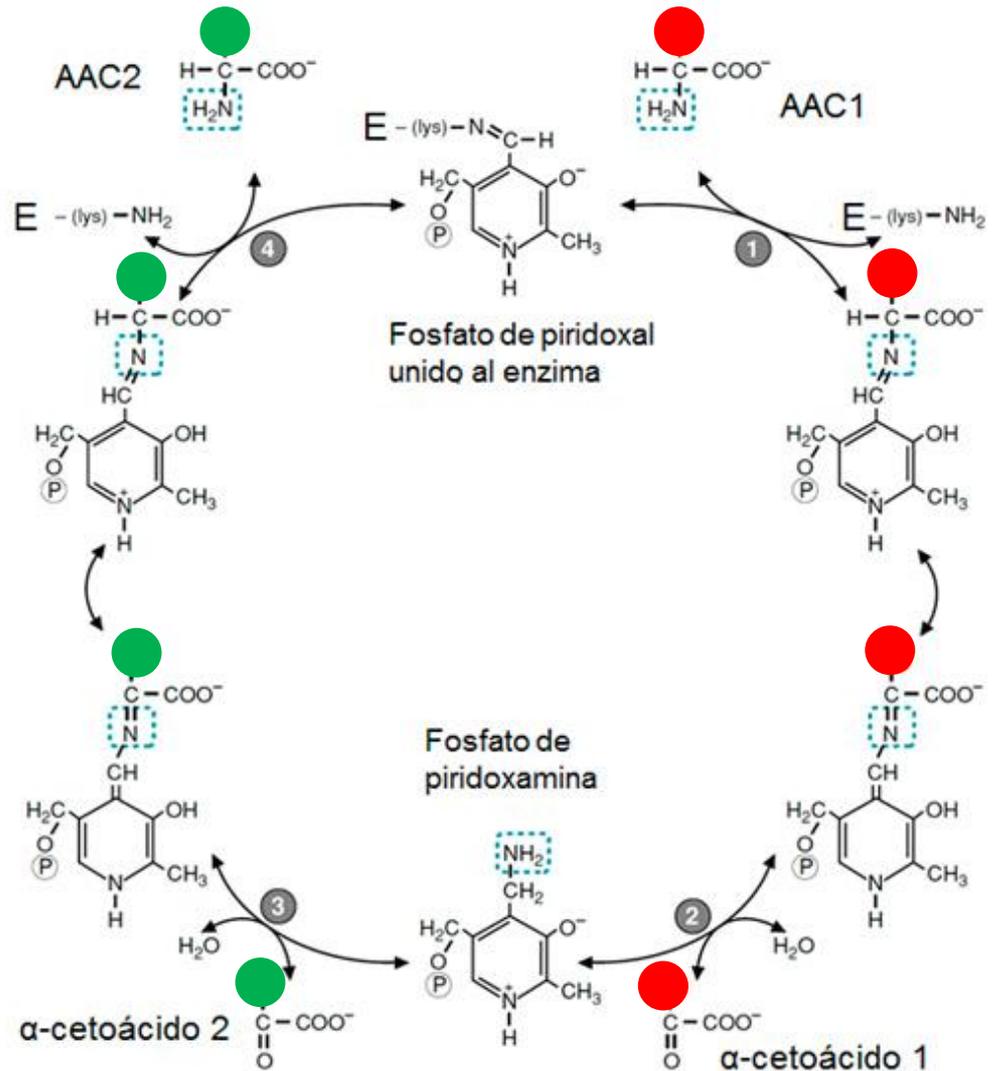
Cetoácido 2 + fosfato de piridoxamina → Aminoácido 2 + fosfato de piridoxal

Reacción completa de transaminación

La reacción es totalmente reversible y funciona en las dos direcciones.

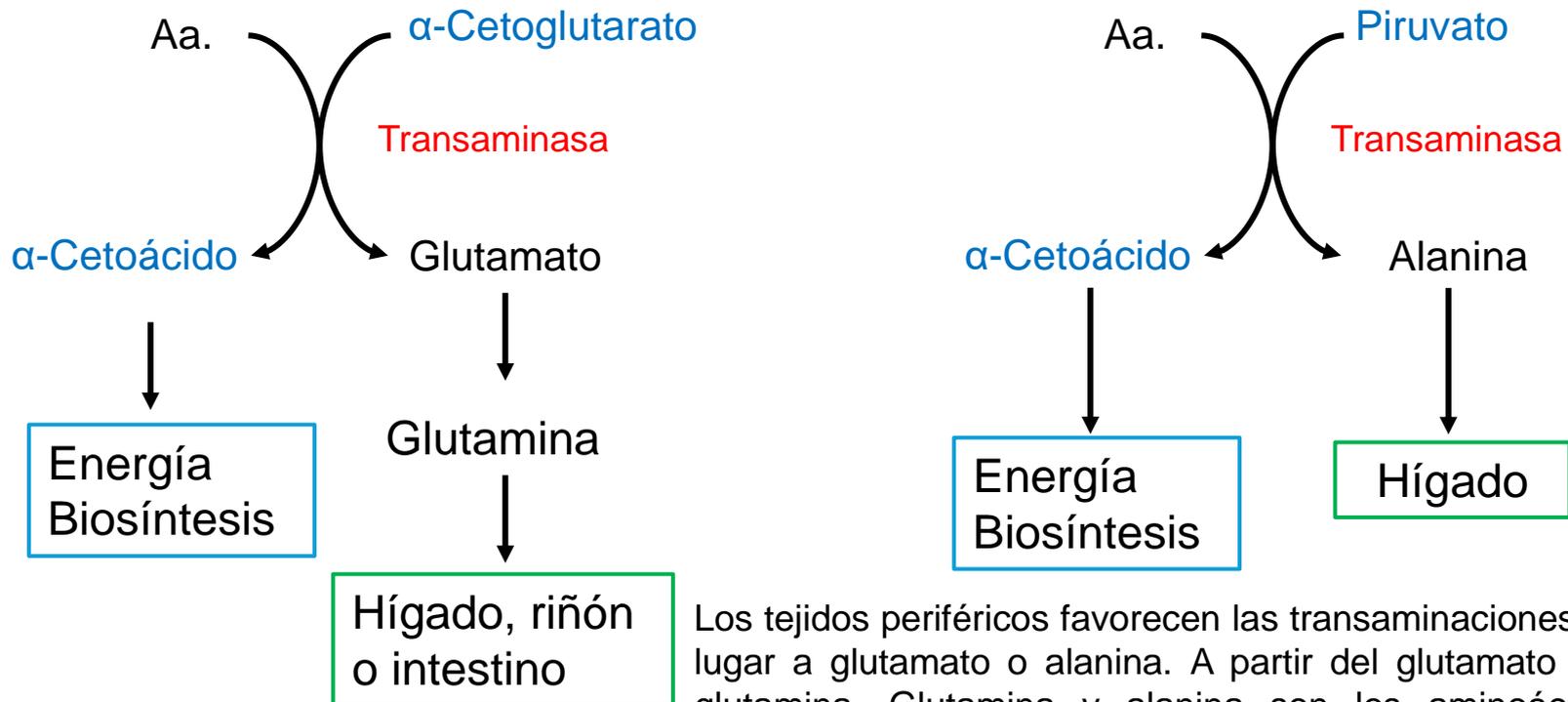
En la reacción de ping, el aminoácido cede su grupo amino al fosfato de piridoxal tras formar un intermediario imina. Esta imina presenta tautomería, cambiando la localización del doble enlace. Esto deja expuesto el enlace entre el nitrógeno del grupo amino y el carbono alfa. El enzima realiza una hidrolización de dicho enlace liberando un cetoácido y generando fosfato de piridoxamina.

En la reacción de pong, se une un cetoácido, al fosfato de piridoxamina y por un mecanismo similar al anteriormente descrito, se forma un doble enlace entre el nitrógeno y el carbono del fosfato de piridoxamina. El grupo amino de la lisina del enzima, rompe el enlace, liberando un aminoácido y regenerando el fosfato de piridoxal.



Las transaminaciones más frecuentes son las que utilizan α -cetoglutarato y piruvato como receptores del grupo amino

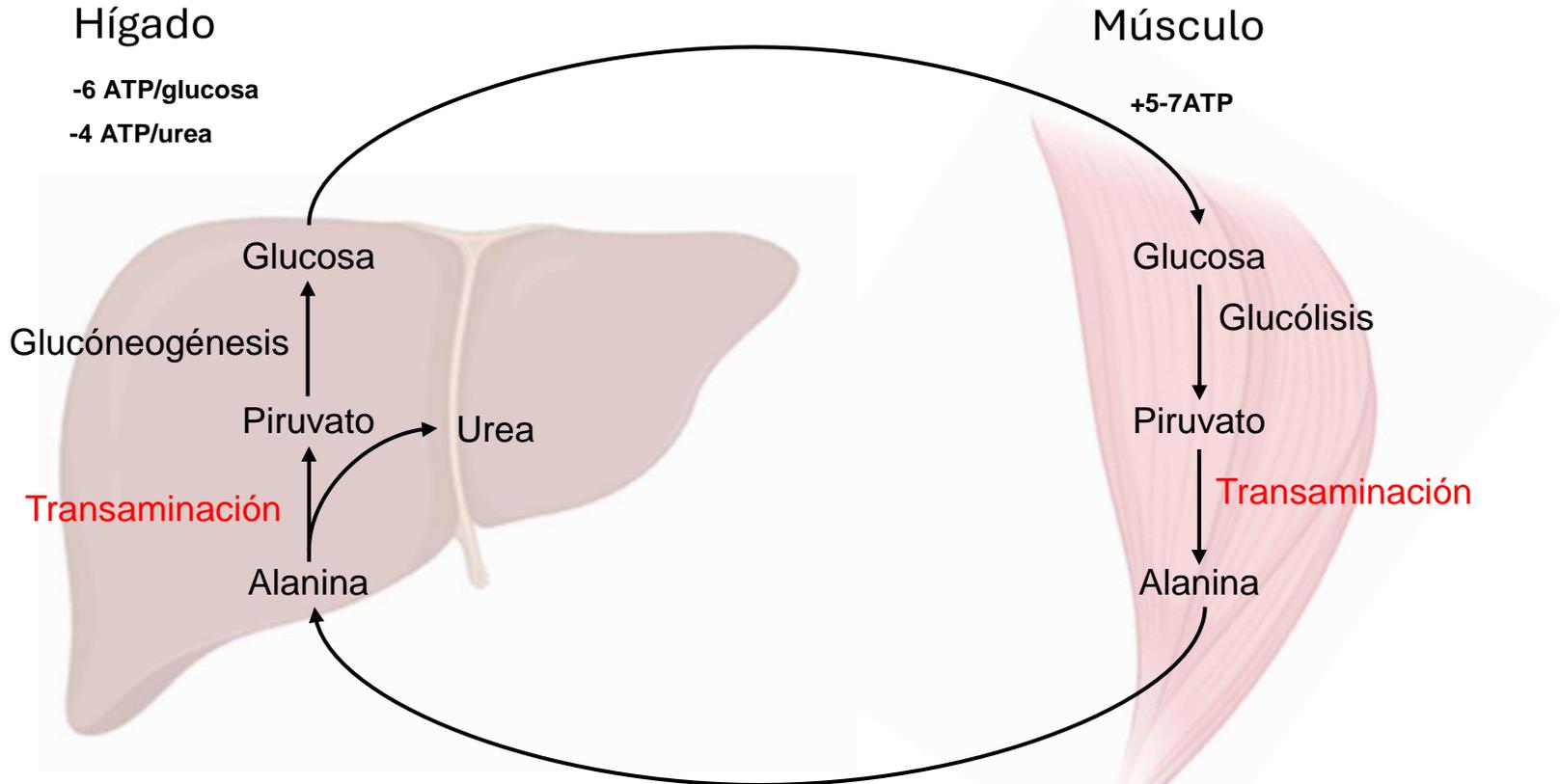
TEJIDOS PERIFERICOS



Los tejidos periféricos favorecen las transaminaciones que dan lugar a glutamato o alanina. A partir del glutamato sintetizan glutamina. Glutamina y alanina son los aminoácidos que utilizan los tejidos periféricos para transportar grupos amino. Los aminoácidos que han sido desaminados en la síntesis de alanina y glutamato son normalmente, empleados para obtener energía.

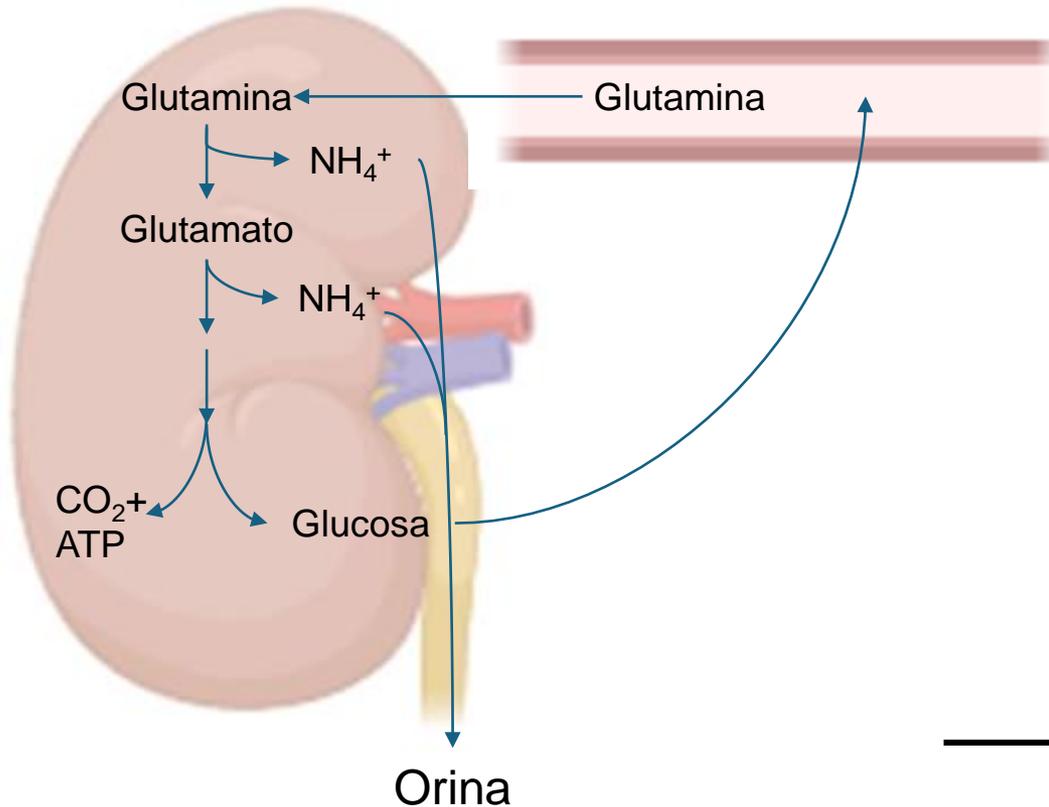
El transporte de grupos amino por la alanina desde el músculo se aprovecha para transportar sustratos para la gluconeogénesis

CICLO GLUCOSA ALANINA O DE CAHILL



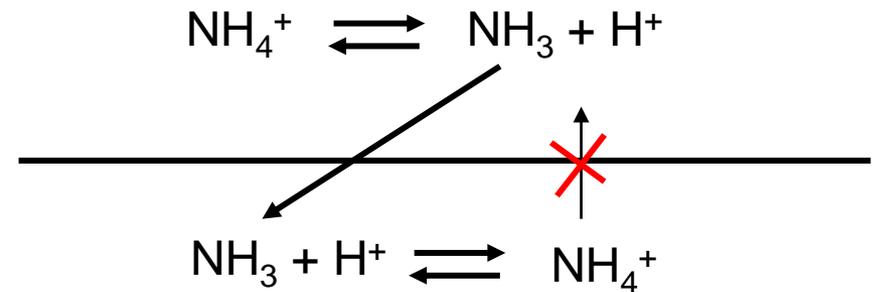
Cuando el **músculo** necesita energía, **envía al hígado alanina** sintetizada a partir de piruvato y otro aminoácido como donante del grupo amino. En el **hígado** se vuelve a convertir en piruvato que será empleado para la **síntesis de glucosa** y posteriormente liberada a la sangre para que la utilice el músculo. El **grupo amino** de la alanina será empleado **para sintetizar urea** y eliminado posteriormente por la orina. Obsérvese que este ciclo genera un gasto negativo para el organismo, pero positivo para el músculo, que es el tejido con necesidad energética, de forma muy similar al Ciclo de Cori

La glutamina en el riñón proporciona sustratos para la gluconeogénesis y sirve para regular en pH en acidosis metabólica.



-El NH_3 se une a los protones del filtrado glomerular formando NH_4^+ . El ion amonio, debido a su carga no puede atravesar las membranas y es eliminado con la orina.

-En **acidosis**, hay un **incremento** de la excreción de NH_4^+ . Se emplea para eliminar protones aprovechando la impermeabilidad de la membrana al NH_4^+ .

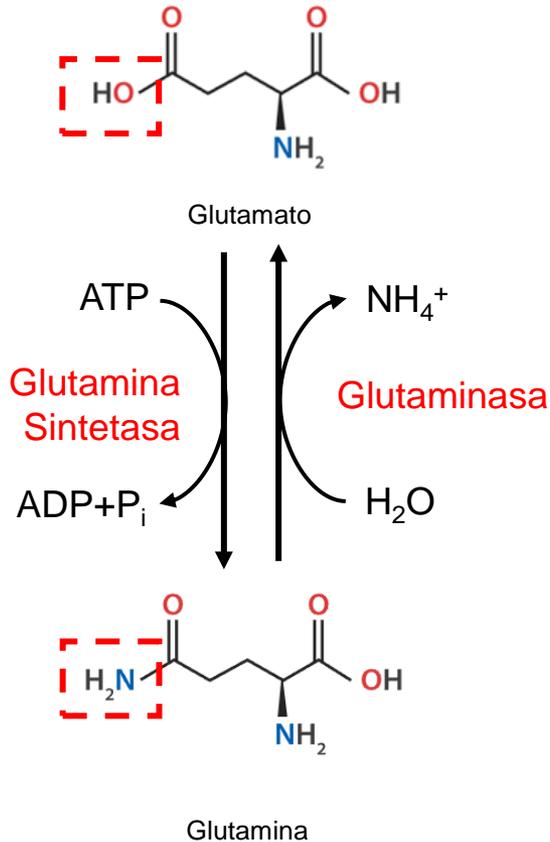


En la formación de glutamina a partir de glutamato se necesita el amonio producido en la descarboxilación oxidativa del glutamato

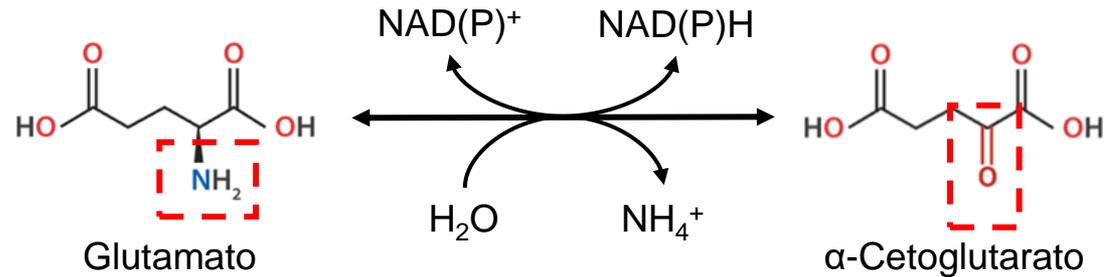
-La síntesis de **glutamina** se realiza a partir de **glutamato** y un **amonio** libre por la **glutamato sintetasa**.

-El amonio se obtiene a partir de la desaminación oxidativa del glutamato.

-La reacción de la **Glutamato DH (GDH)** es teóricamente reversible, pero harían falta unos niveles tóxicos de amonio (bloqueo del ciclo de Krebs)



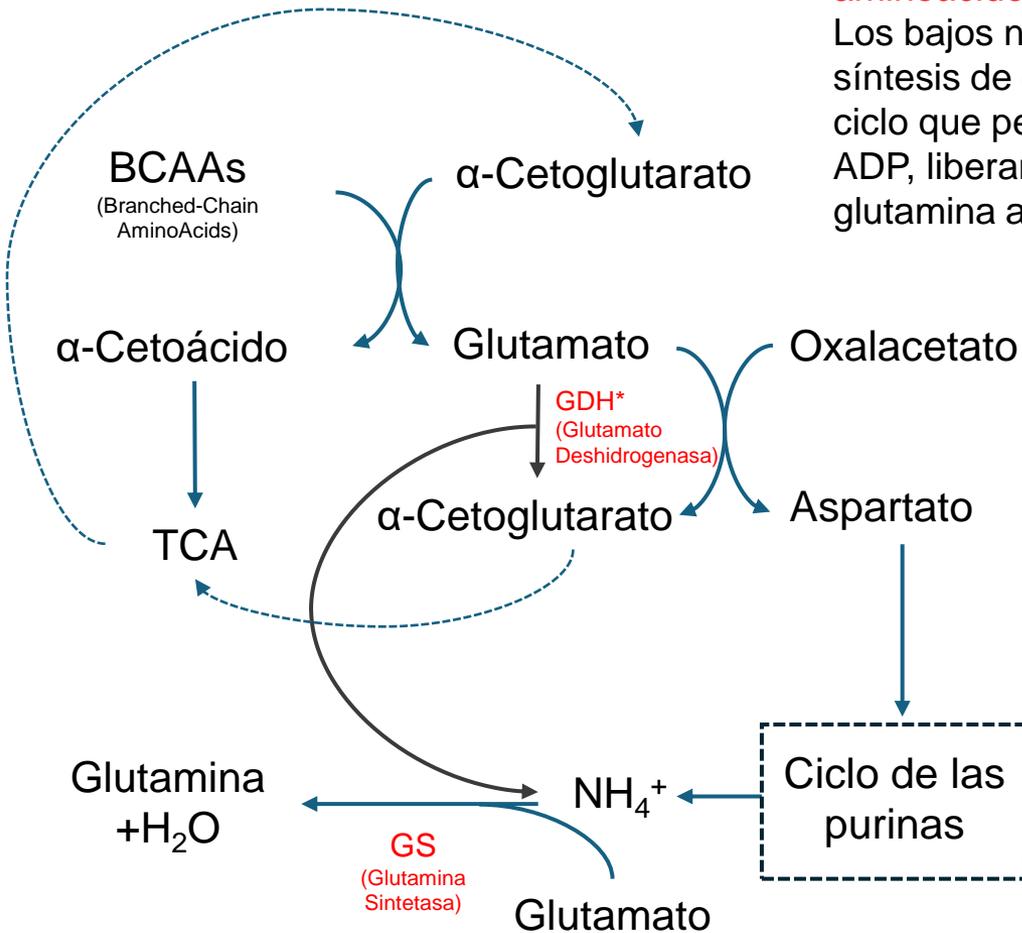
Glutamato Deshidrogenasa



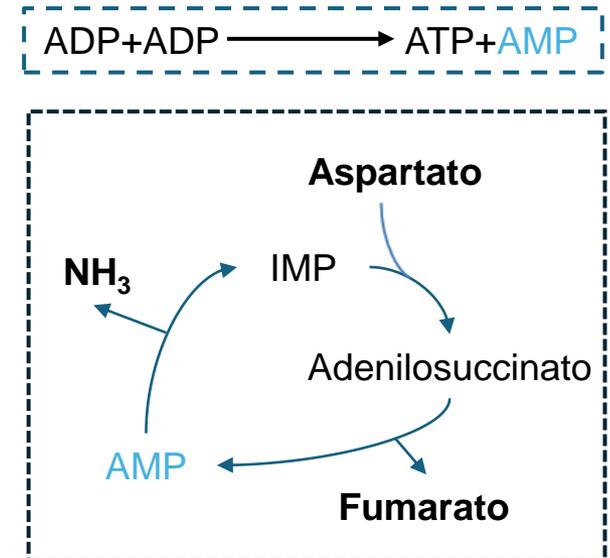
En músculo, los aminoácidos de cadena ramificada se emplean preferencialmente para la formación de glutamina. Ciclo de las purinas.

En músculo, se degradan un porcentaje mucho mayor de **aminoácidos ramificados**.

Los bajos niveles de glutamato deshidrogenasa hacen que la síntesis de glutamina se acople al **ciclo de las purinas**. Es un ciclo que permite la regeneración rápida de ATP a partir de 2 ADP, liberando amoníaco, que será empleado para sintetizar glutamina a partir de glutamato.



Ciclo de las purinas



*Los niveles de glutamato deshidrogenasa en músculo son muy bajos

Excreción de compuestos nitrogenados en orina

Compuesto	g/día	nitrógeno (mmol)
Urea	12–20	400–650
Creatinina	1–1.8	25–50
Acido úrico	0.2–0.8	4–16
NH ₄ ⁺	0.2–1 (Hasta 10 en acidosis)	11–55 (Hasta 550 en acidosis)

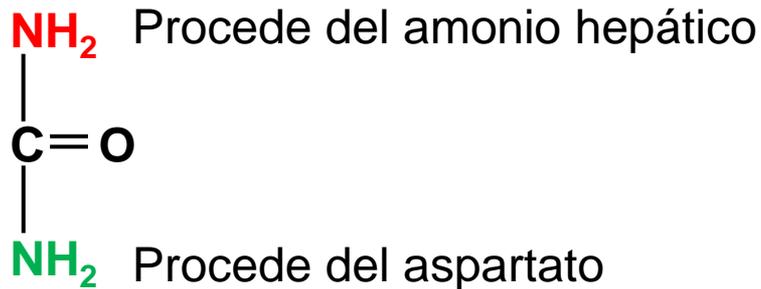
En condiciones normales la urea es el principal compuesto empleado para eliminar nitrógeno del organismo. El amonio se incrementa durante la acidosis. Los otros dos compuestos son producto de deshecho de la creatina (creatinina) y degradación de purinas (ácido úrico). Ambos se producen de forma normal y se excretan, pero a diferencia de la urea, no se sintetizan activamente para eliminar nitrógeno

La urea se sintetiza en el hígado

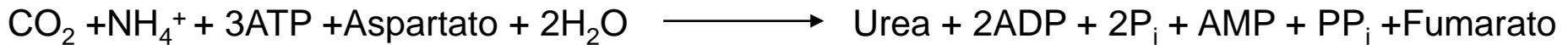
Friedrich
Wöhler



(1800 - 1882)



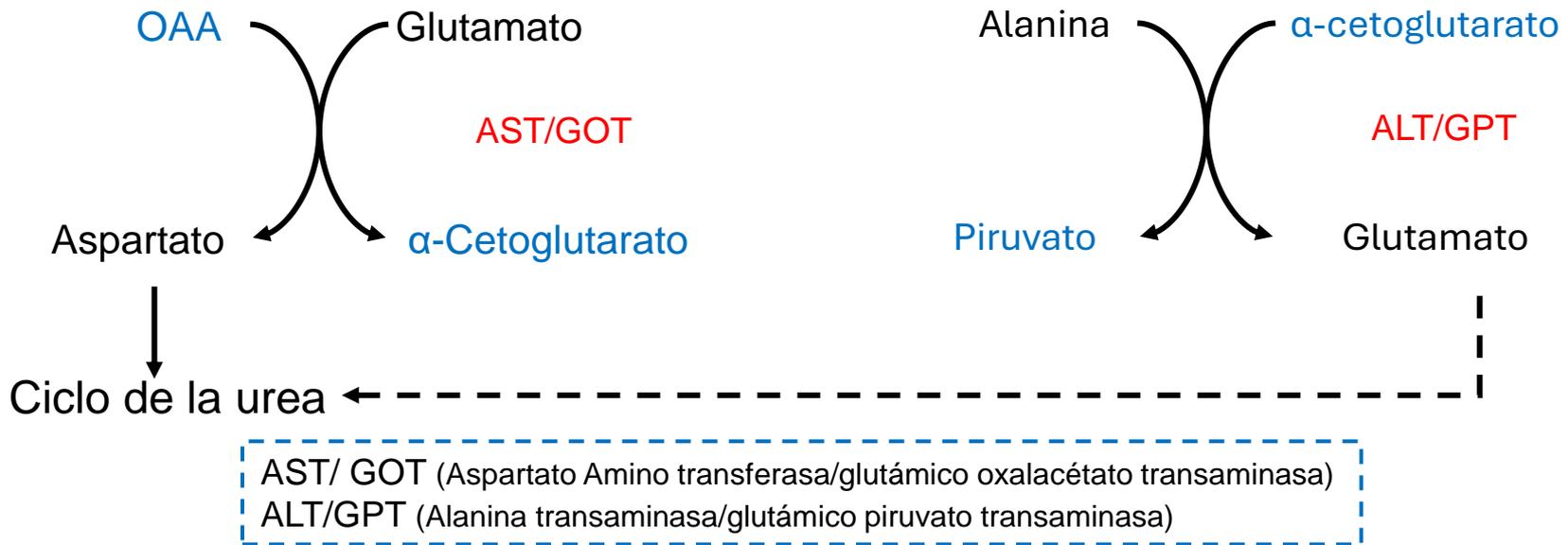
Estequiometría de la síntesis de urea



Rap del ciclo de la urea:

<https://www.youtube.com/watch?v=qBdT0FwDasQ>

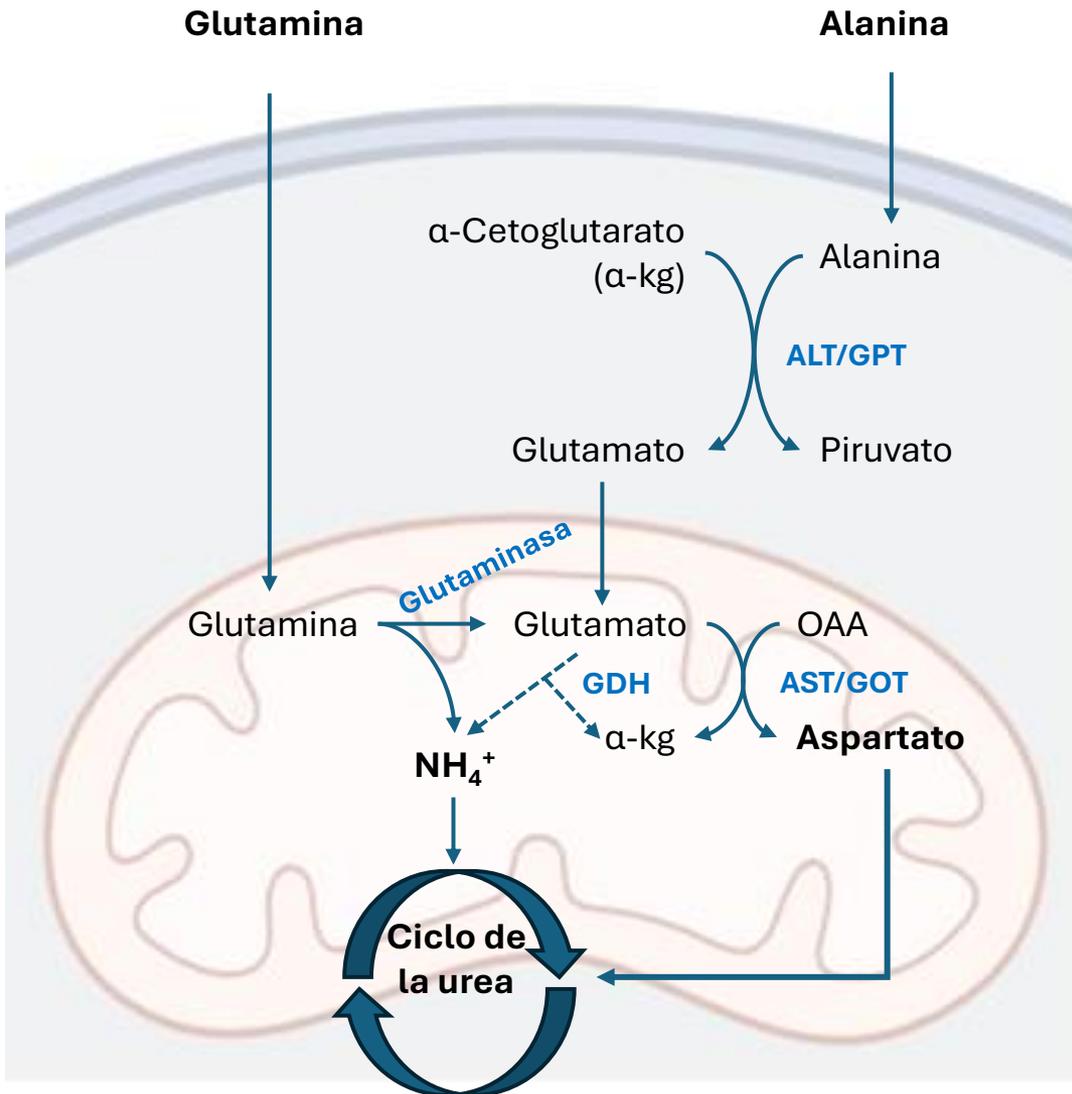
Principales transaminaciones en el hepatocito



Los niveles de estas transaminasas se utilizan para determinar el estado del hígado

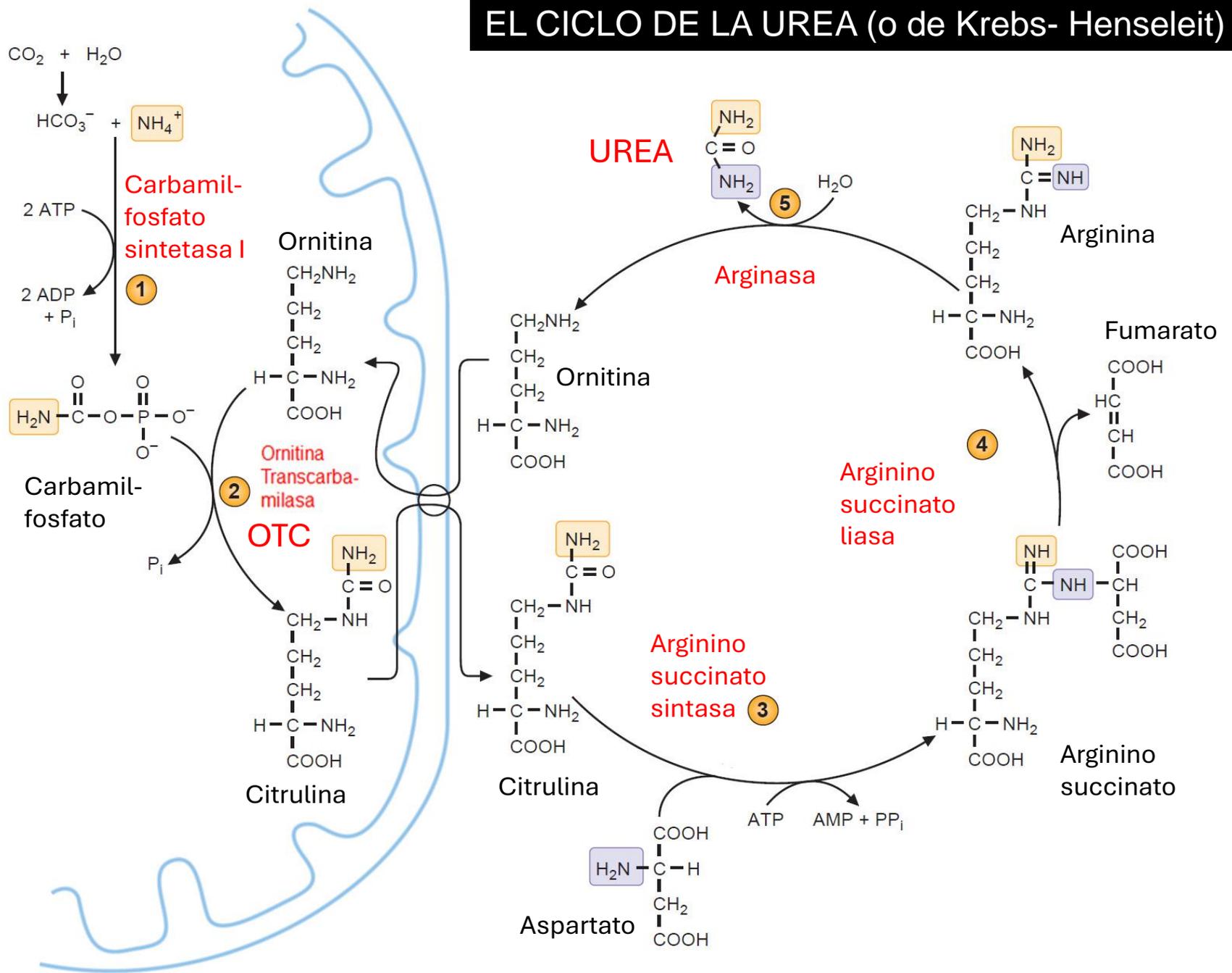
POTASIO	4,7	mEq/L	(3,5 - 5,0)
GOT	28	U/L	(2 - 37)
GPT	* 43	U/L	(2 - 40)
GAMMA-GT	* 64	U/L	(11 - 50)
F.ALCALINA	70	U/L	(40 - 129)
BILIRRUBINA TOTAL	0,7	mg/dL	(0,1 - 1,2)

Transporte de grupos amino en el hepatocito hasta el ciclo de la urea

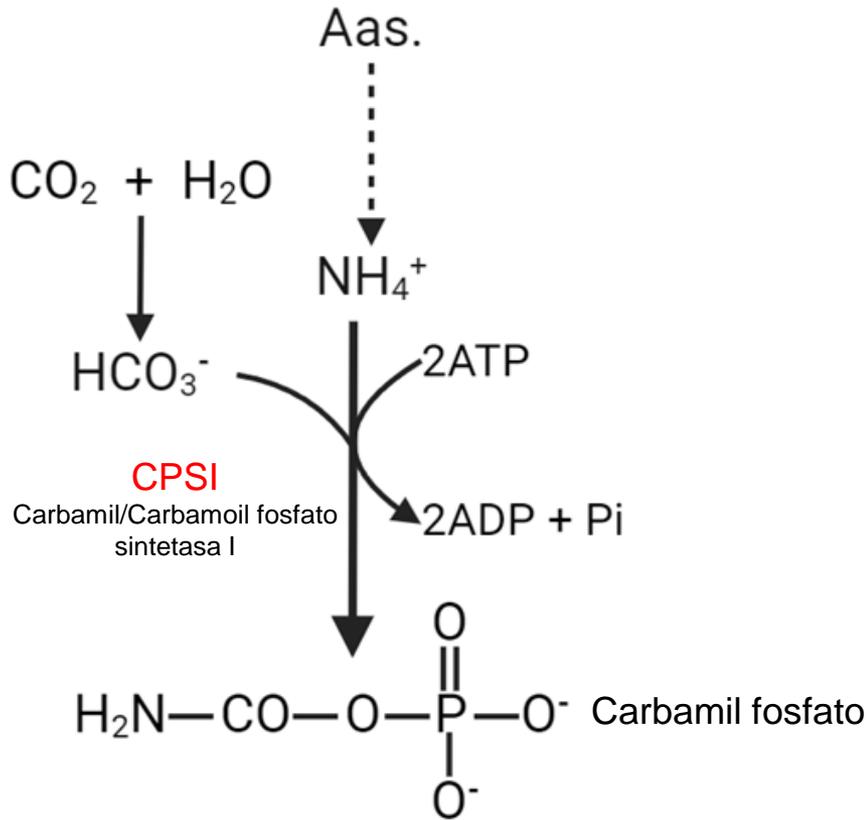


- Los grupos amino que van a ser utilizados en la síntesis de urea, llegan en forma de alanina y glutamina (principalmente).
- La glutamina cede sus aminos vía glutaminasa/GOT o glutaminasa/GDH.
- La alanina vía GPT/GOT.
- Los esqueletos carbonados acoplan el ciclo de la urea al de Krebs (lo veremos más adelante).

EL CICLO DE LA UREA (o de Krebs- Henseleit)



Ciclo de la urea 1. La síntesis de urea (hígado) comienza en la **mitocondria**

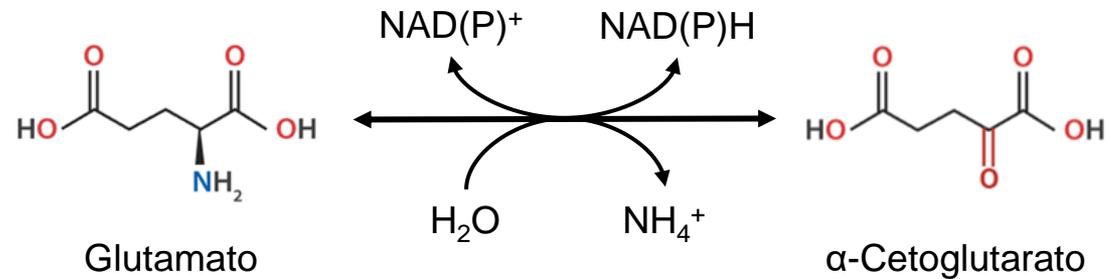
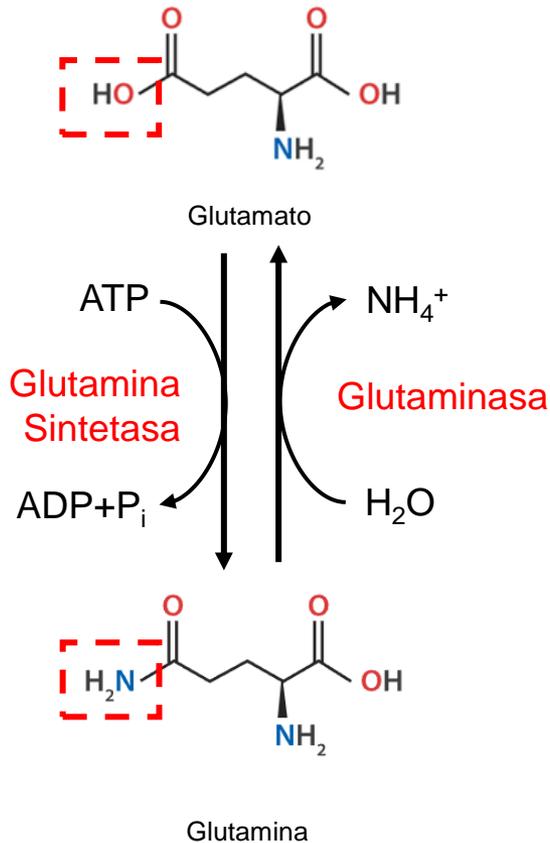


La formación de carbamil fosfato es la primera reacción del ciclo de la urea. La lleva a cabo la **Carbamil-fosfato sintetasa I** de la matriz mitocondrial, que fusiona una molécula de amonio con una de bicarbonato. La reacción consume mucha energía (2 enlaces fosfato ricos en energía)

La síntesis de carbamil fosfato es el **paso limitante** en el ciclo de la urea.

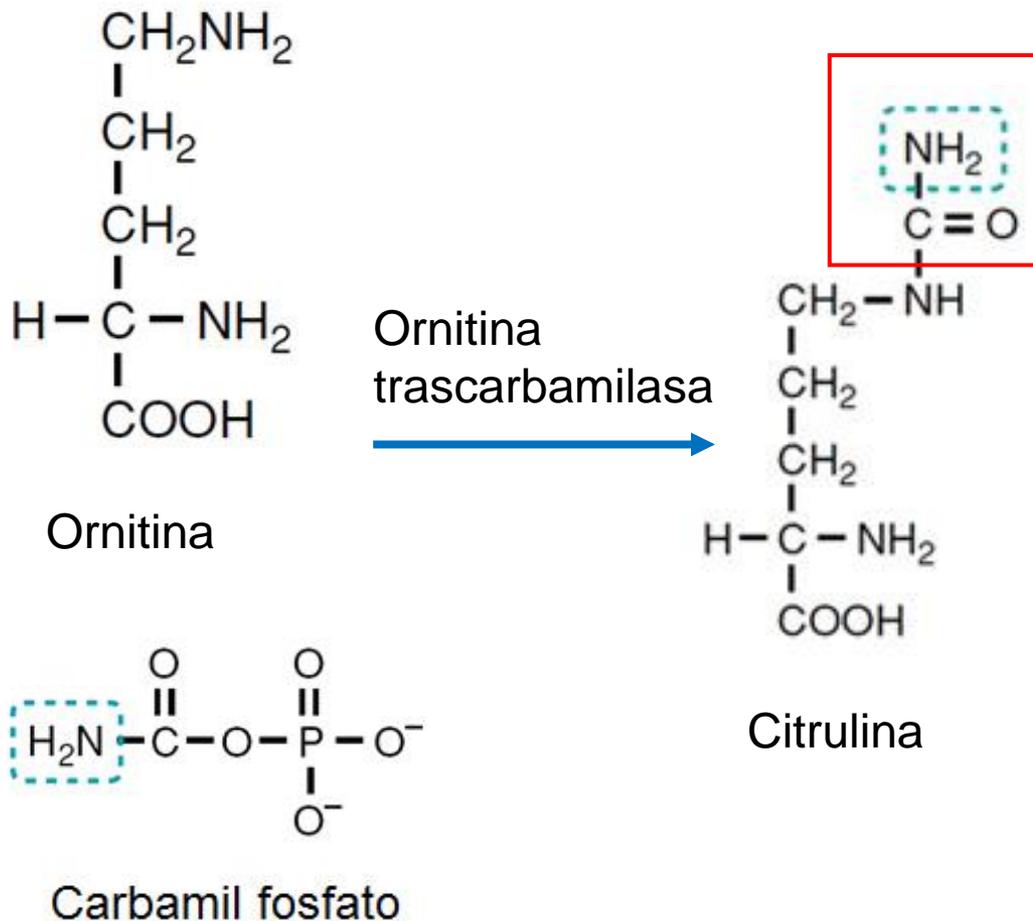
Liberación de amonio en la matriz mitocondrial hepática. Glutaminasa y Glutamato DH

Glutamato DH (matriz mitocondrial)



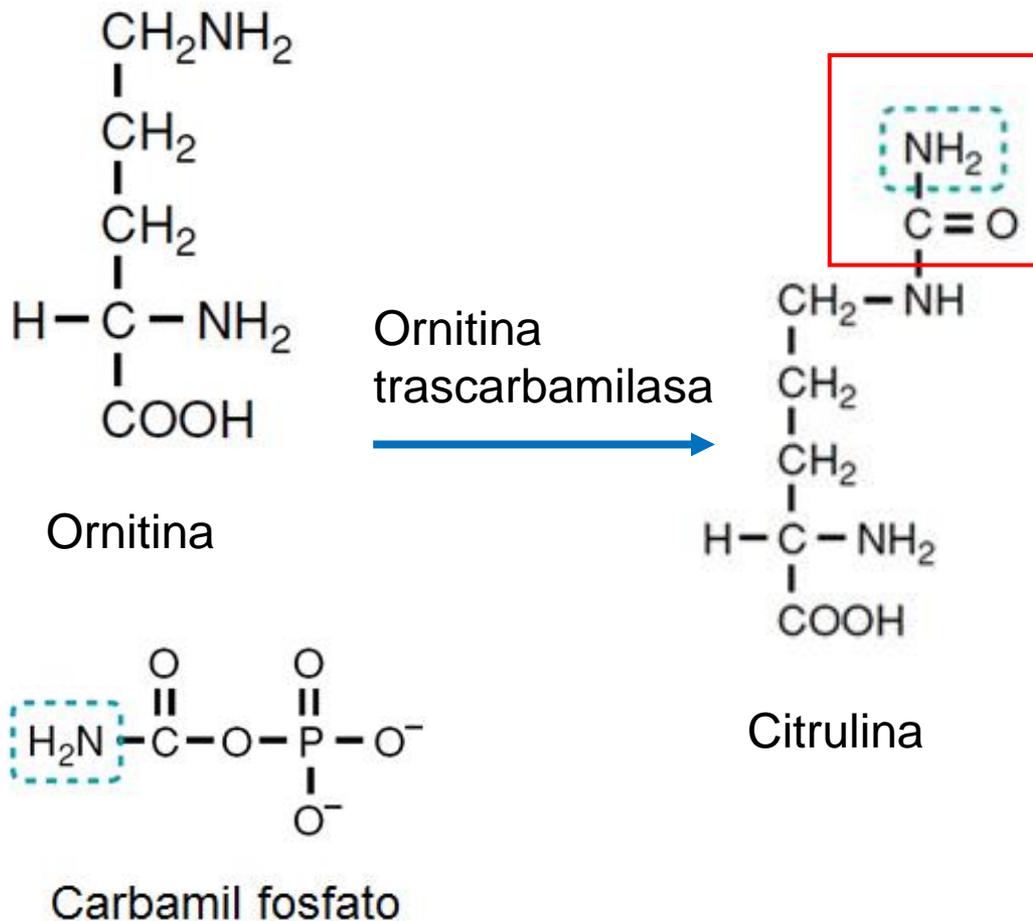
En la **matriz mitocondrial** se necesita amonio libre para la reacción de la carbamil fosfato sintetasa I. Este amonio se consigue por la acción de dos enzimas: **Glutaminasa** y **Glutamato deshidrogenasa**. Ambas liberan **amonio** a partir de glutamina y glutamato respectivamente. Los dos enzimas están localizados en la matriz mitocondrial.

Ciclo de la urea 2. OTC



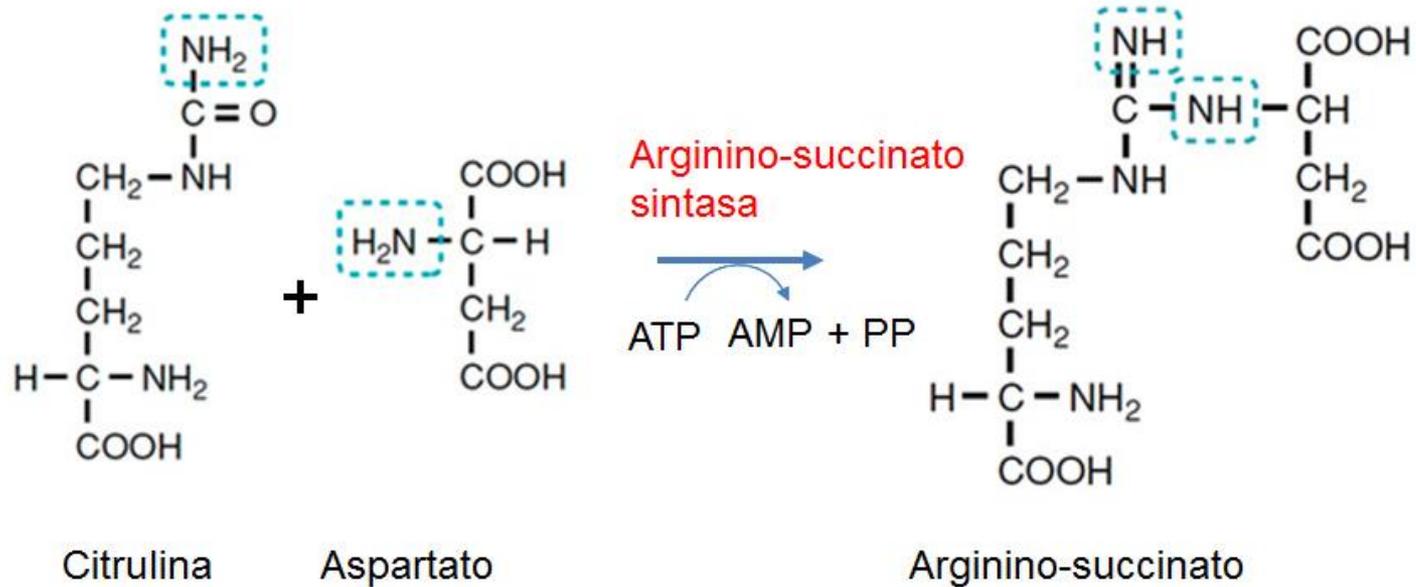
Todavía en el interior de la **matriz mitocondrial**, y por acción de la **Ornitina trascarbamilasa**, el carbamil fosfato se fusiona con la ornitina para dar lugar a citrulina. **La citrulina abandona la mitocondria** para continuar el ciclo.

Ciclo de la urea 2. OTC



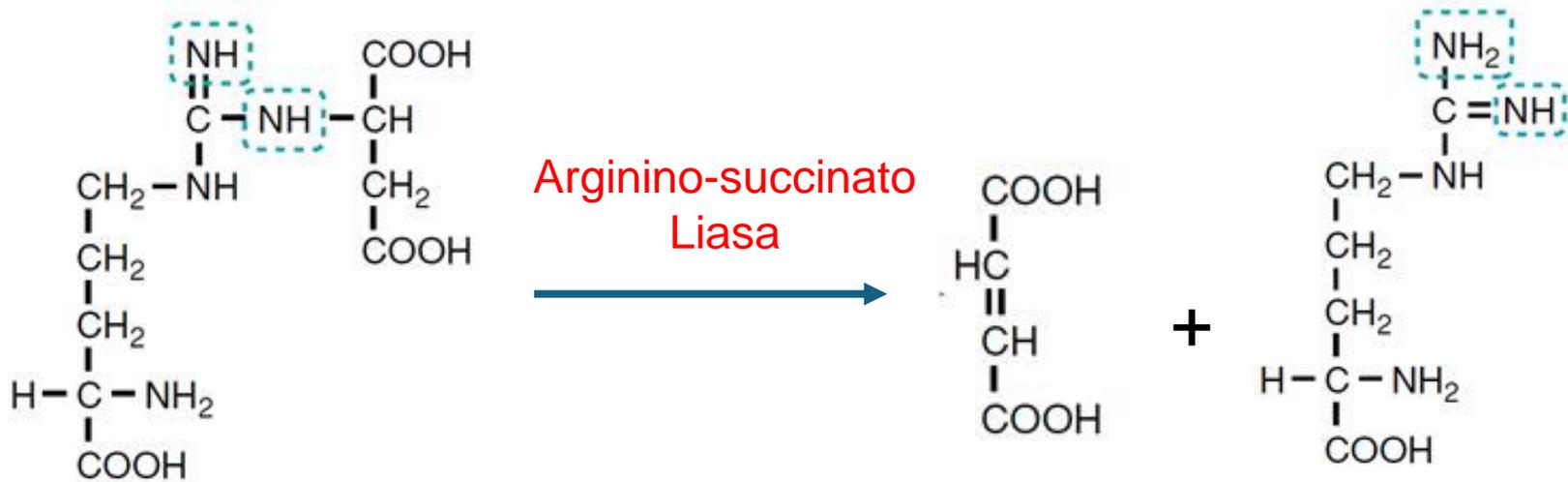
Todavía en el interior de la **matriz mitocondrial**, y por acción de la **Ornitina trascarbamilasa**, el carbamil fosfato se fusiona con la ornitina para dar lugar a citrulina. **La citrulina abandona la mitocondria** para continuar el ciclo.

Ciclo de la urea 3. Arginino succinato sintasa



Tras abandonar la mitocondria la **citrulina** se condensa con el **aspartato**, que va a donar el segundo amino de la urea, generando **arginino-succinato**. La reacción consume dos enlaces fosfato ricos en energía (equivalente de **2ATPs**).

Ciclo de la urea 4. Formación de arginato



Arginino- succinato

Fumarato

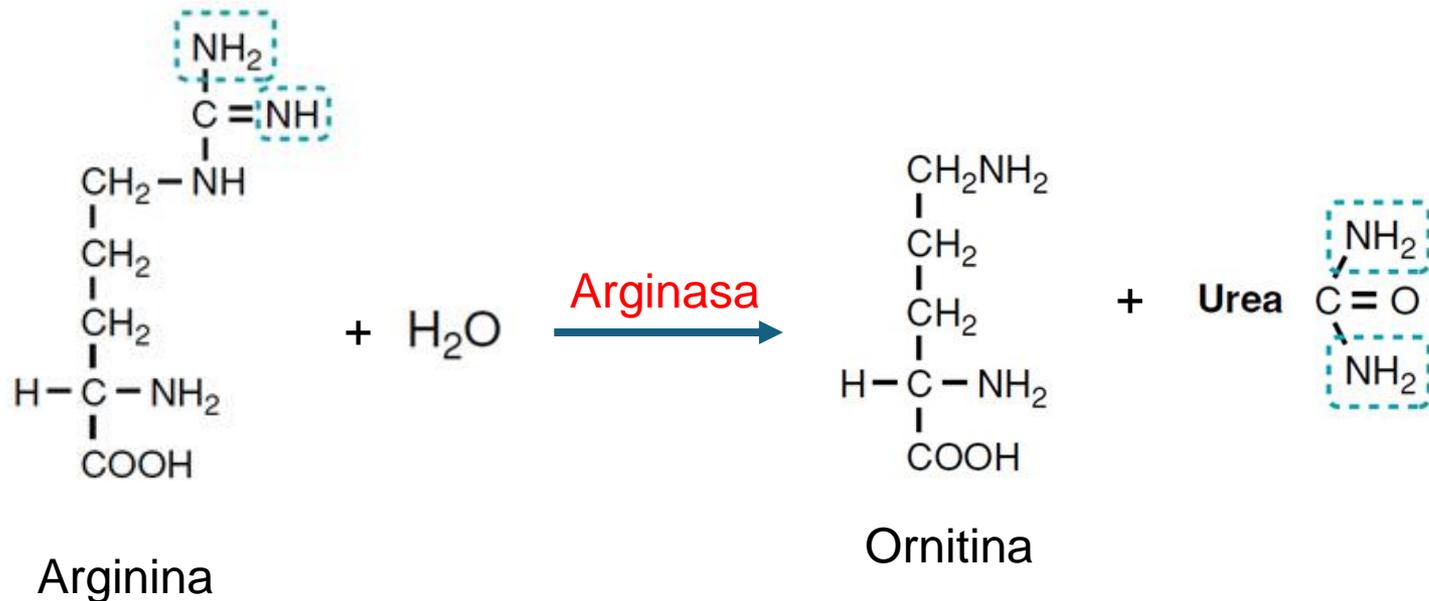
Arginina

La eliminación de **fumarato** (arginino-succinato liasa) deja el grupo amino formando parte de la **arginina**.

El ciclo de la urea sirve como ruta de síntesis de arginina.

Ciclo de la urea 5. Hidrólisis del arginato y formación de urea.

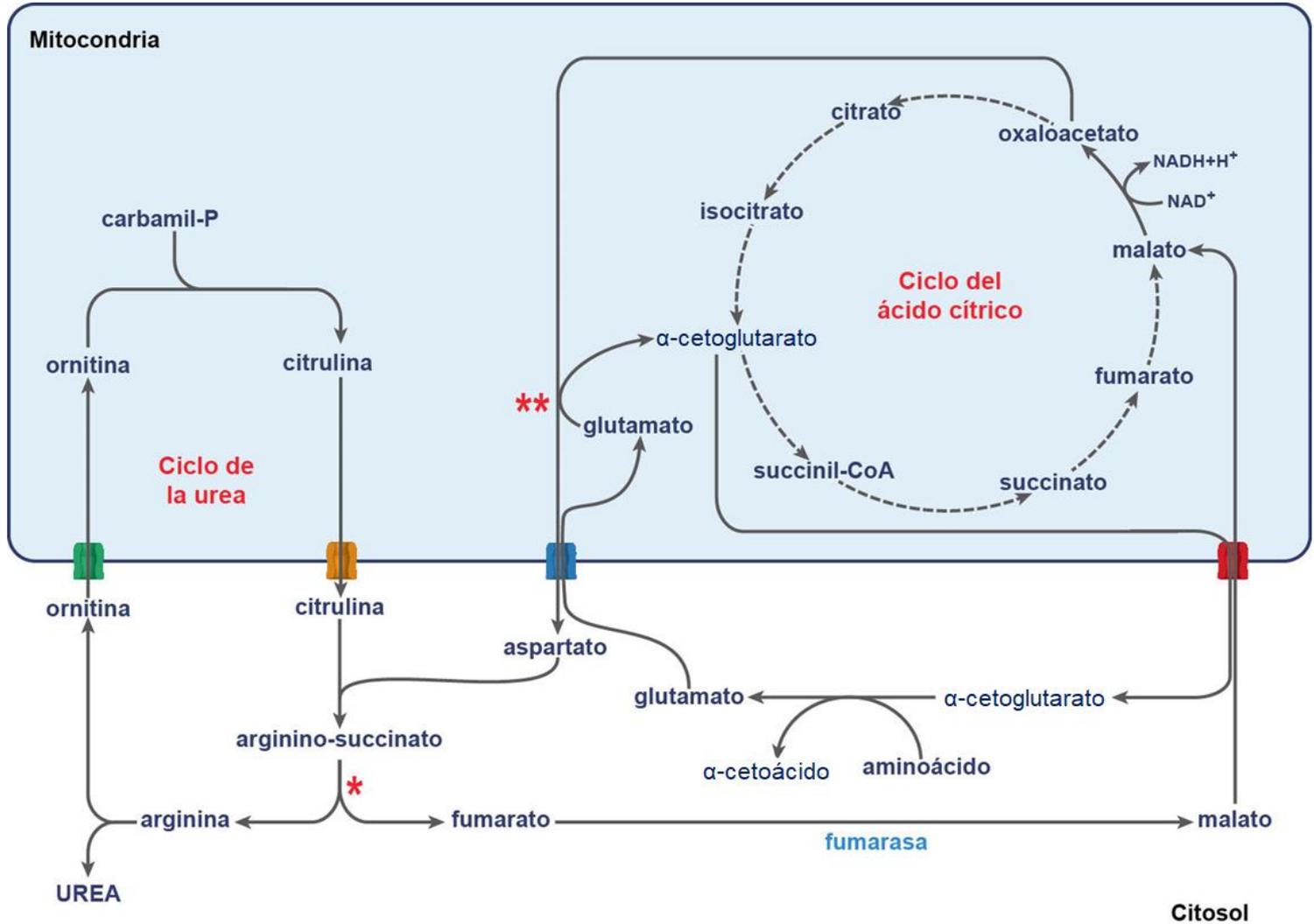
En la última reacción del ciclo, la **arginasa** rompe la molécula de **arginina** para liberar **urea** y **ornitina**. La ornitina se recicla para ser utilizada en un nuevo ciclo





La "bicicleta" de Krebs (Kreb's Bi-cycle)

- *El fumarato producido en el ciclo de la urea se convierte en malato
- **La transaminación del OAA a aspartato, genera aspartato para el ciclo de la urea y alfa-cetoglutarato para el CAT.





La “bicicleta” de Krebs (Kreb’s Bi-cycle)

La lanzadera de malato-aspartato coordina ambos ciclos, el de la urea y Krebs:

1) Los aminoácidos que llegan a los hepatocitos (principalmente alanina), se transaminan, generando un cetoácido y glutamato.

2) El ciclo de la urea precisa de aspartato. Este aspartato se genera mediante la transaminación de oxalacetato que se saca del ciclo de Krebs. El donante del grupo amino es el glutamato generado en 1.

3) El alfa-cetolutarato entrará en el ciclo de Krebs, reponiendo el oxalacetato que se ha sacado del ciclo para generar el aspartato.

4) El aspartato se transporta de la mitocondria al citosol en antiporte 1:1 con glutamato (esto permite seguir generando aspartato en la mitocondria). En el citosol, el aspartato se condensa con citrulina para dar arginino-succinato.

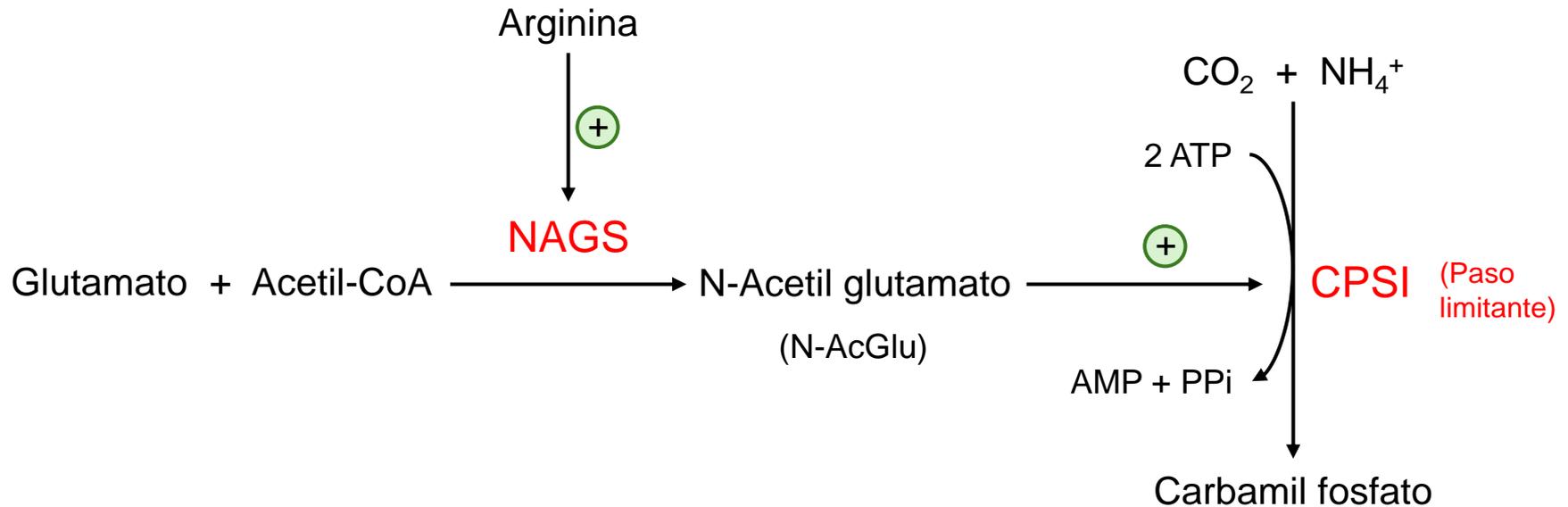
5) Se libera fumarato al sintetizarse arginina. El fumarato se convierte en malato y se transporta al interior de la mitocondria en antiporte 1:1 con alfa-cetoglutarato.

6) El alfa-cetoglutarato exportado en 5 se utiliza para la transaminación de aminoácidos que llegan a los hepatocitos (principalmente alanina), generando un cetoácido y glutamato.

Esta lanzadera también sirve para transportar electrones del NADH a la mitocondria vía malato (recordad que la fumarasa gasta NADH).

El paso 4 fuerza al ciclo de la urea a sincronizarse con el de Krebs. La generación de oxalacetato que sirve para generar aspartato, depende de la velocidad de conversión desde el alfa-cetoglutarato proveniente del glutamato hasta llegar a oxalacetato.

Regulación del ciclo de la urea



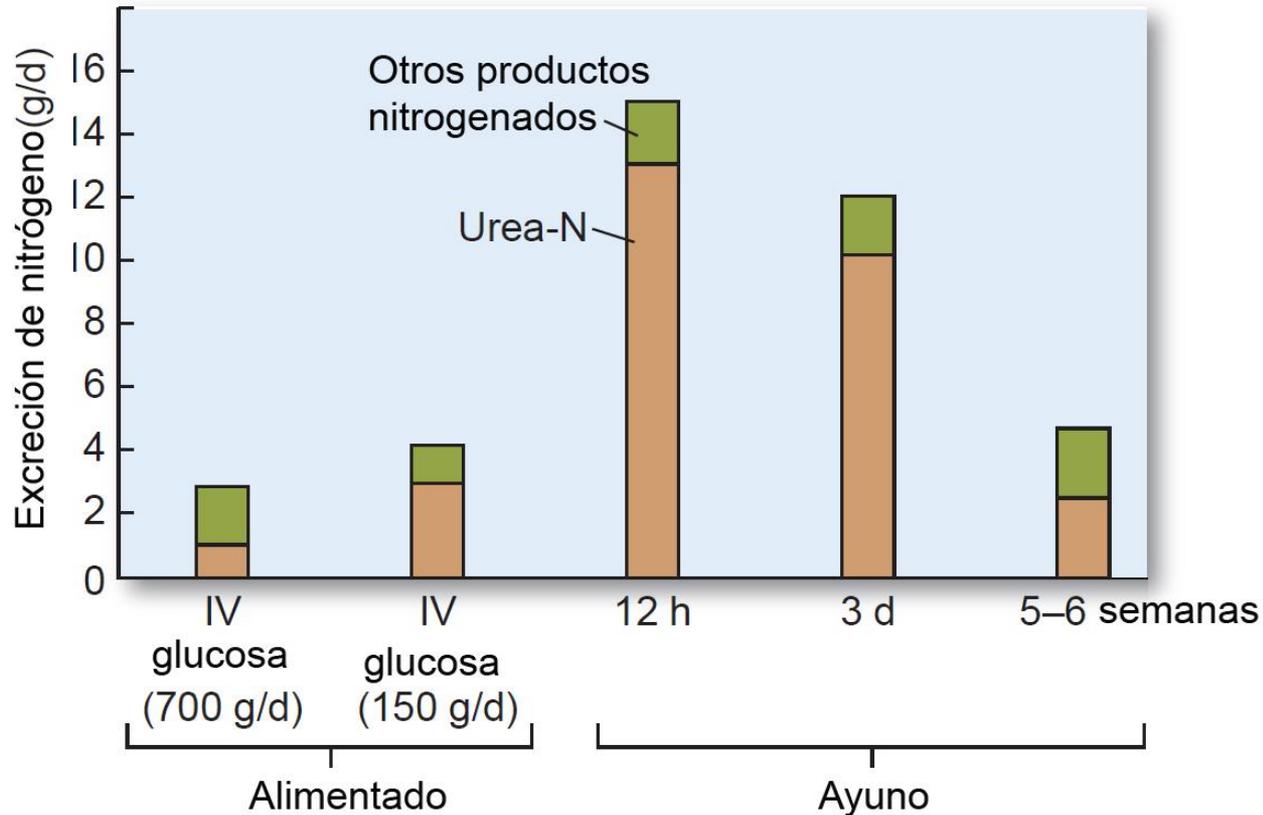
-Disponibilidad de sustrato, **amonio** y, en menor medida, bicarbonato y ornitina.

Carbamil-fosfato

- Regulación alostérica de la **CPSI** por **N-acetil-glutamato**, sintetizado por el enzima NAGS. La actividad de NAGS está inducida por arginina. Cuando los niveles de arginina (intermediario del ciclo) son elevados, se produce un aumento de la síntesis de ornitina y una mayor capacidad del ciclo.

-Incremento de los **niveles de enzimas en ayuno prolongado** o dietas ricas en proteínas.

La excreción de nitrógeno depende de la cantidad de aminoácidos que pierden su grupo amino



La excreción de nitrógeno, fundamentalmente en forma de urea, **se incrementa cuando es necesario utilizar los aminoácidos para la gluconeogénesis**. El proceso aumenta durante las primeras fases del ayuno prolongado, pero disminuye posteriormente, debido a la utilización de c. cetónicos

Los defectos genéticos asociados al ciclo de la urea producen hiperamonemias

Enzima	Nombre	Tratamiento
Carbamilfosfato sintetasa (CPSI)	Hiperamonemia tipo I	Fenilacetato /Fenilbutirato
Ornitina trinascarbamilasa (OTC)	Hiperamonemia tipo II	Fenilacetato /Fenilbutirato
Argininosuccinato sintetasa (ASS)	Citrulinemia	Suplemento de arginina
Argininosuccinato liasa (ASL)	Arginino succinato aciduria	Suplemento de arginina
Arginasa	Argininemia	Fenilacetato/Suplemento de Ornitina
N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)	Hiperamonemia	N-Carbamilglutamato

Los defectos en los enzimas del ciclo de la urea producen un incremento de los niveles de amonio. Los tratamientos más habituales son la administración de fenilbutirato o fenilacetato. Ambos profármacos se conjugan con la glutamina, dando lugar a compuestos eliminables por la orina.

En algunos casos se combinan con suplementos de los compuestos que no pueden ser sintetizados, para cerrar el ciclo.

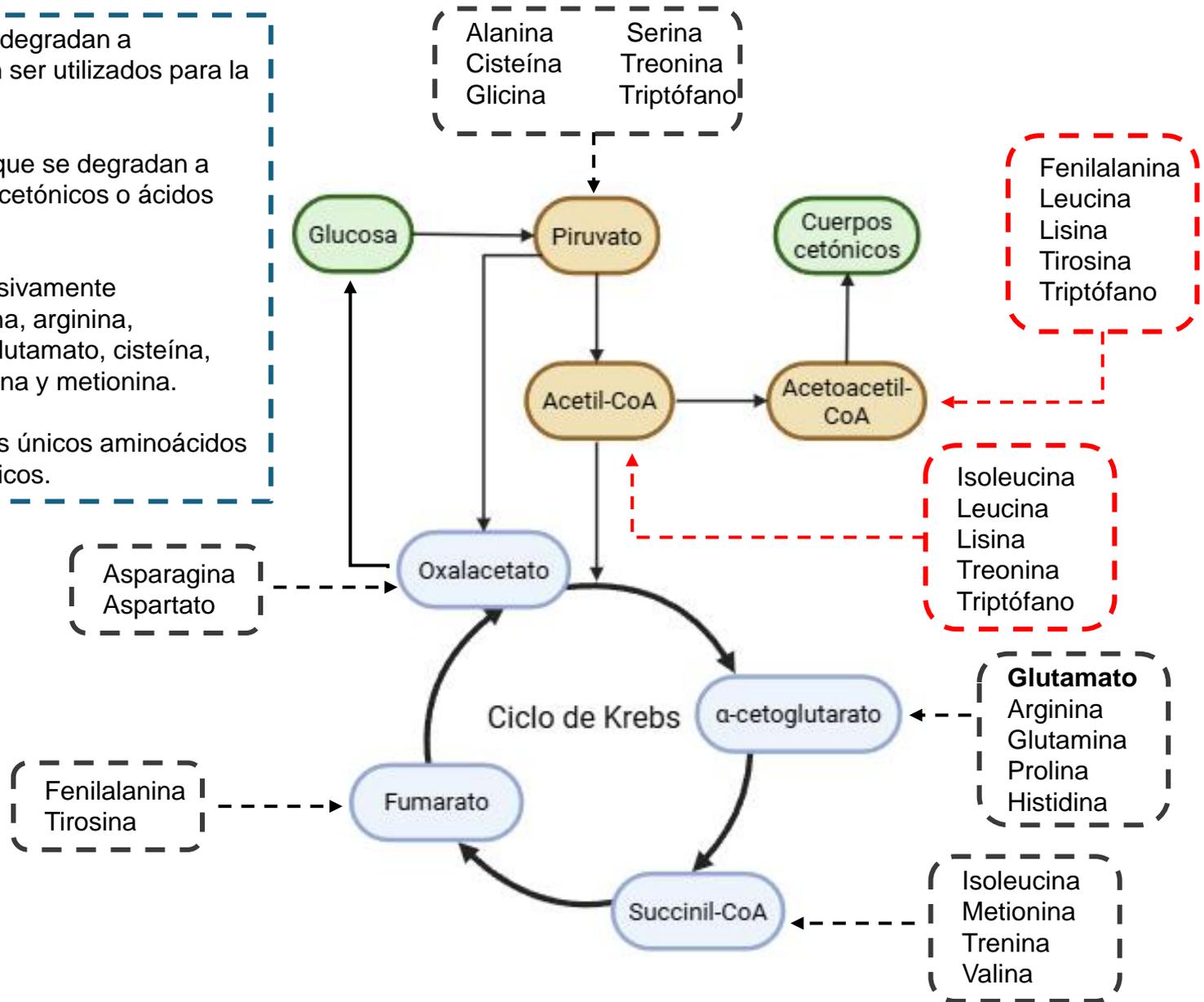
Degradación de aa.: destino de los α -cetoácidos

- **Glucogénico:** Que se degradan a compuestos que pueden ser utilizados para la síntesis de glucosa.

- **Cetogénico:** Aquellos que se degradan a precursores de cuerpos cetónicos o ácidos grasos.

- Los aminoácidos exclusivamente glucogénicos son: Alanina, arginina, asparagina, aspartato, glutamato, cisteína, glutamina, glicina, histidina y metionina.

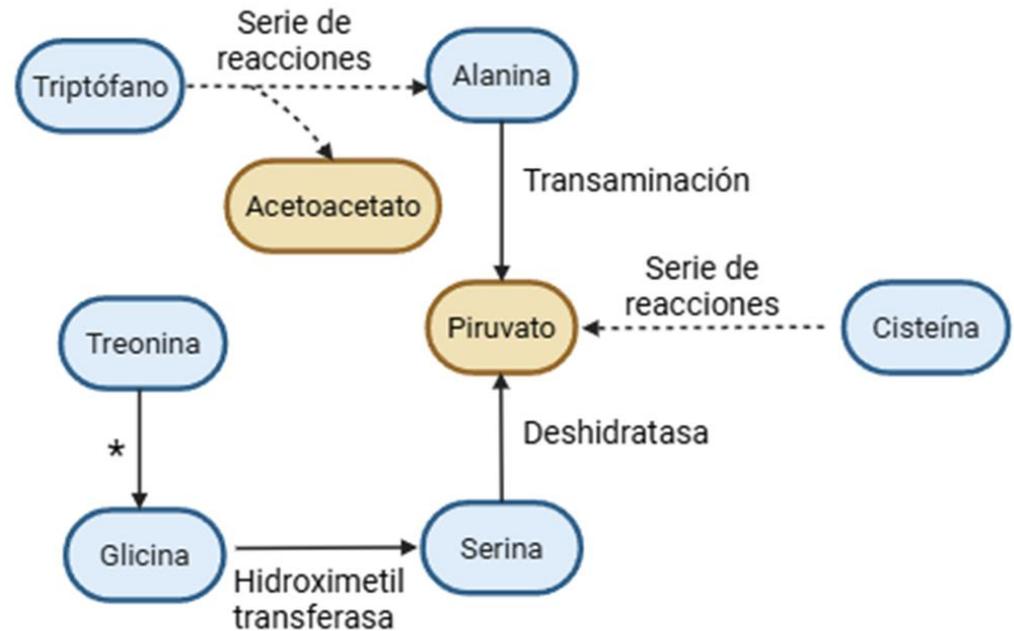
- Leucina y Lisina son los únicos aminoácidos exclusivamente cetogénicos.



Varios aminoácidos dan lugar a piruvato

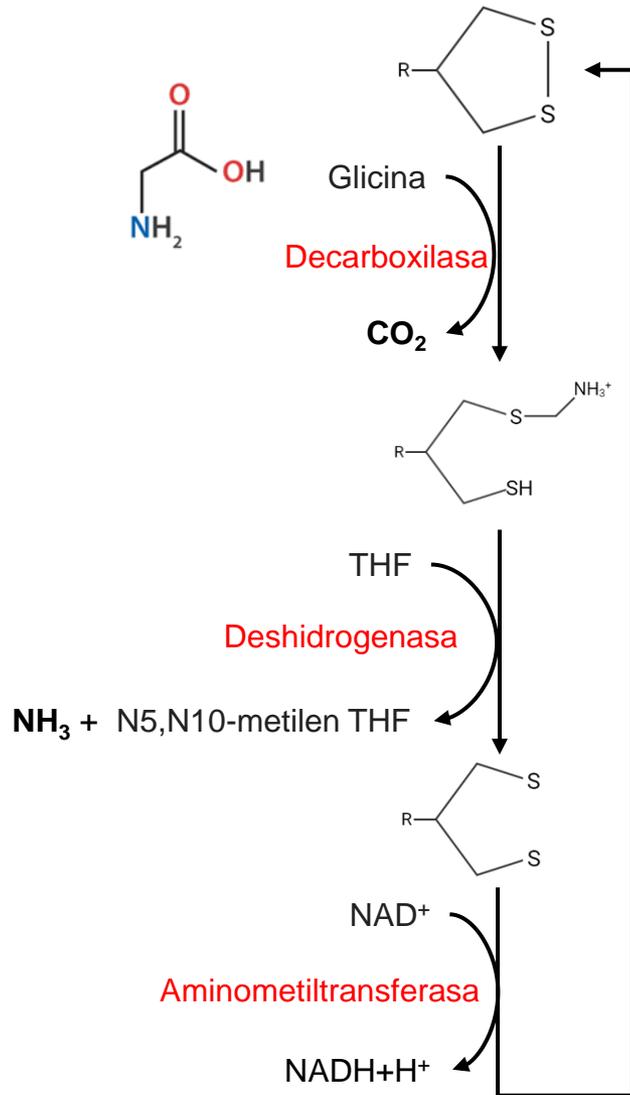
Diversos aminoácidos se degradan a piruvato:

- La alanina y la serina dan directamente piruvato mediante una reacción de transaminación o de deshidratación, respectivamente.
- El triptófano se degrada a alanina y acetoacetato (precursor de los cuerpos cetónicos).
- La glicina se puede degradar a serina, aunque no es lo más habitual ya que requiere el gasto de un grupo monocarbonado.
- La cisteína y la treonina tienen otras rutas de degradación más habituales, pero se ha descrito como posible su degradación a piruvato.



*= Discutida su relevancia en humanos.

La glicina se puede degradar a dióxido de carbono y amoníaco



-Además de a piruvato, en el hígado la glicina puede ser degradada por el sistema multienzimático **GCS** (del inglés Glycine Cleavage System).

-Además de dióxido de carbono y amoníaco, se genera N5,N10 metilen-THF. Esto lo que lo convierte en un sistema relevante para la síntesis de **timidina y 5-metiltetrahidrofolato**.

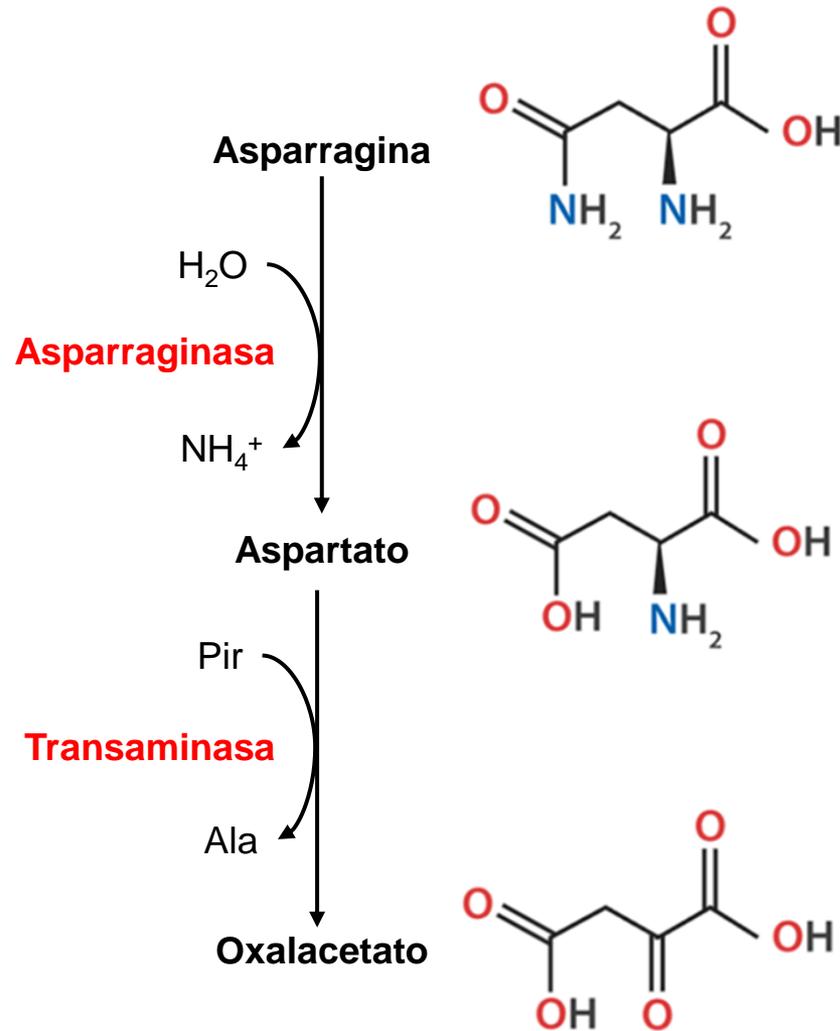
-Se ensambla en respuesta a altas concentraciones de glicina.

-Defectos en este complejo dan lugar a la Hiperglicinemia no Cetósica (NKH) o encefalopatía hiperglicinéica. Suele producir retrasos mentales severos e incluso ser letal.

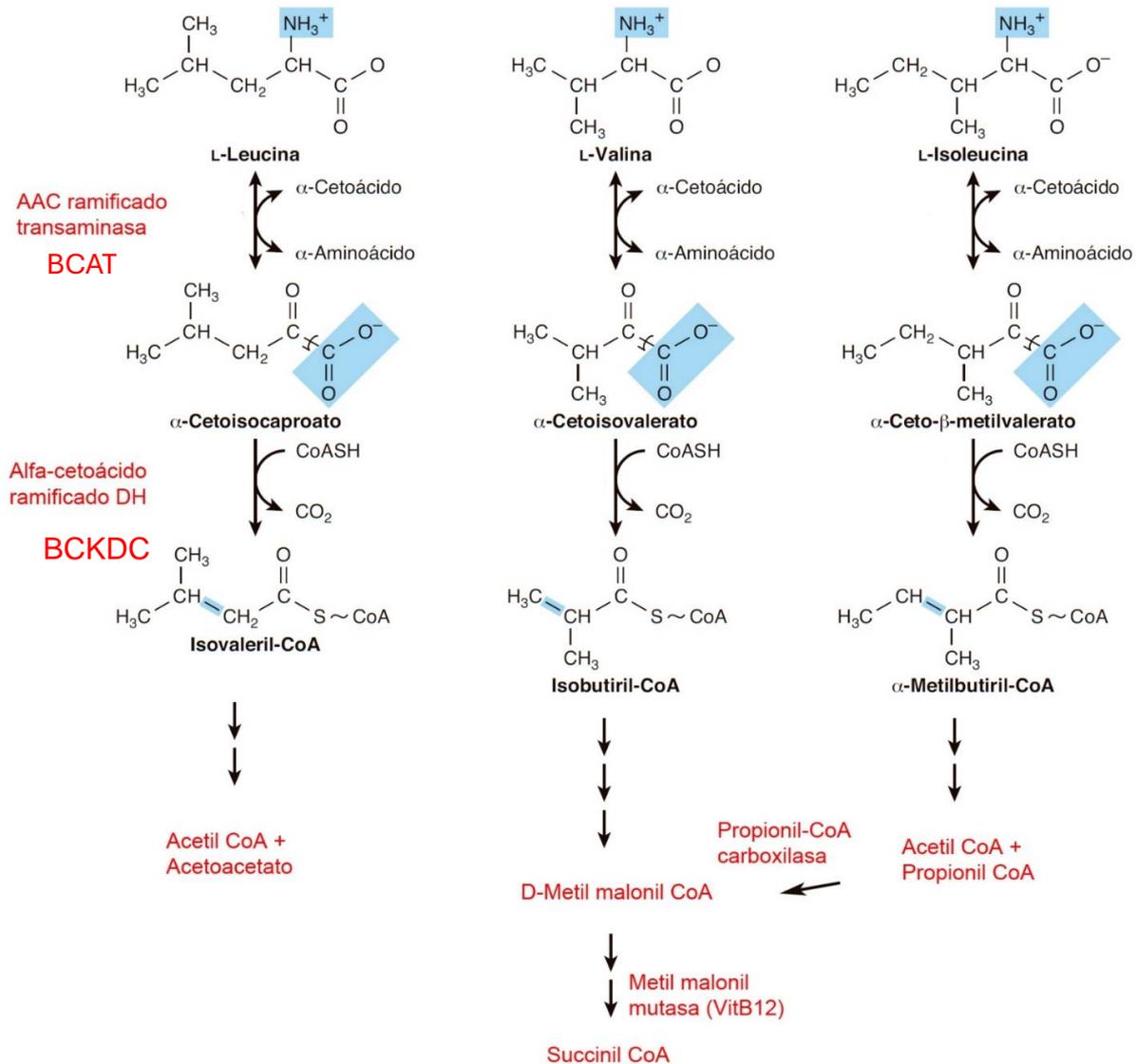
Entrada a CAT por OAA

-La asparagina se convierte en aspartato de forma similar a la glutamina, mediante una amidasa que libera amonio mediante hidrólisis, generando aspartato.

-Mediante transaminación el aspartato se convierte en oxalacetato. El oxalacetato puede incorporarse al ciclo de Krebs.



Metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada



Muy relevante en músculo, pero también se da en otros tejidos como riñón y cerebro.

La degradación es empleada como fuente de energía, principalmente por el músculo y los astrocitos.

Los dos primeros pasos, la transaminación, por la BCAT, y la descarboxilación oxidativa, por el complejo BCKDC, son comunes a todos los aminoácidos ramificados.

La leucina termina generando acetil-coa y acetoacetato. Tanto la valina como la isoleucina terminan generando succinil-CoA por la ruta del metil-malonil CoA (ver tema 15), aunque entran en puntos distintos de la ruta. La isoleucina produce además acetil-CoA.

El propionil CoA puede convertirse en succinil-CoA mediante un proceso de carboxilación seguido de dos isomerizaciones

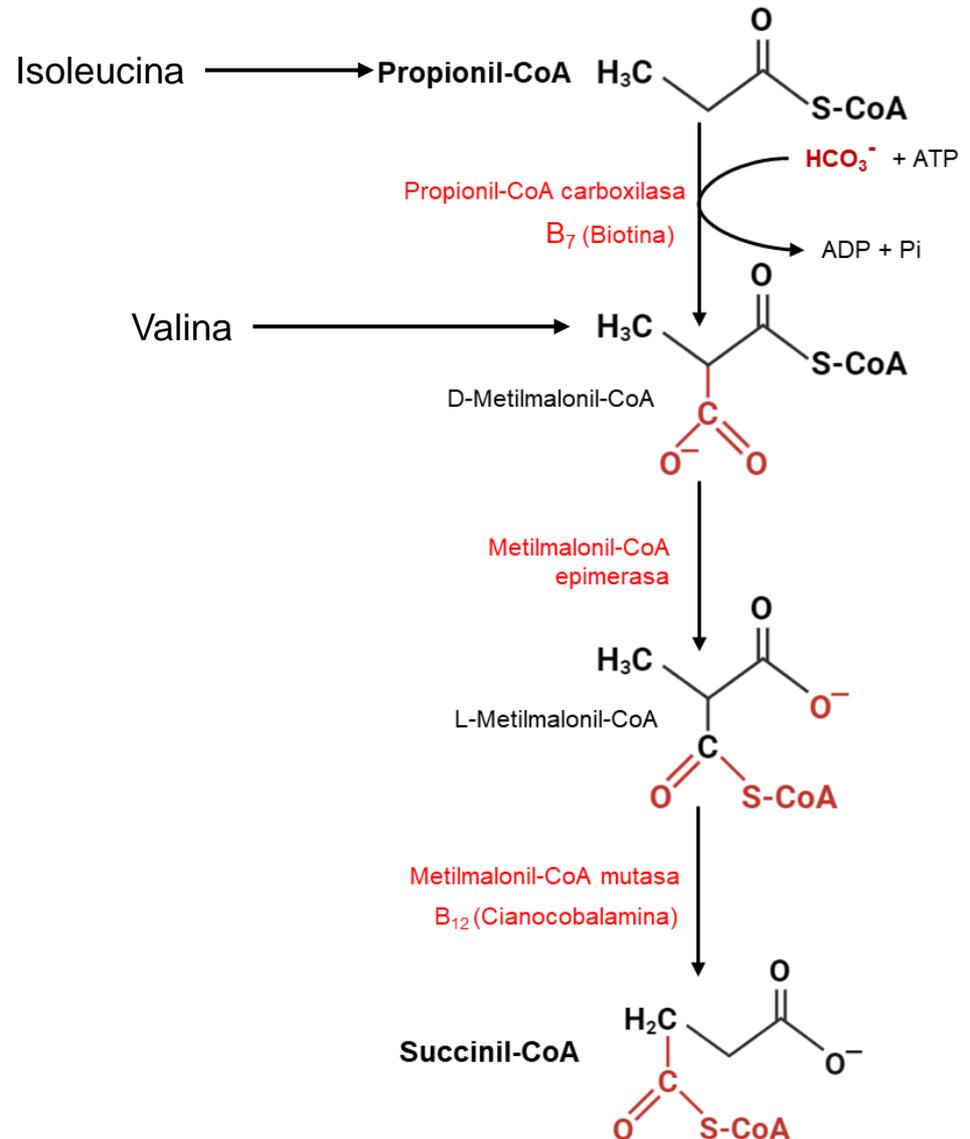
La degradación de isoleucina genera propionil-CoA. La degradación de valina, metilmalonil-CoA. Ambos compuestos dan lugar a succinil-CoA por la misma ruta.

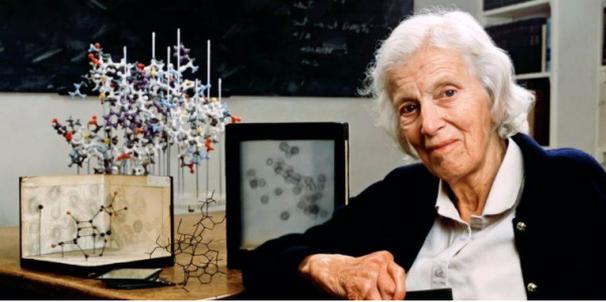
La propionil-CoA carboxilasa es dependiente de biotina, que interviene en el proceso, comparte coenzima y mecanismo con la piruvato carboxilasa (reacciones anapleróticas del ciclo de Krebs) y la acetil-CoA carboxilasa (síntesis de ácidos grasos).

La metilmalonil CoA mutasa requiere coenzima B12, un derivado de la vitamina B12.

Epimerasa: Reorganización de grupos funcionales dentro de la misma posición.

Mutasa: Entre dos posiciones dentro de la misma molécula.

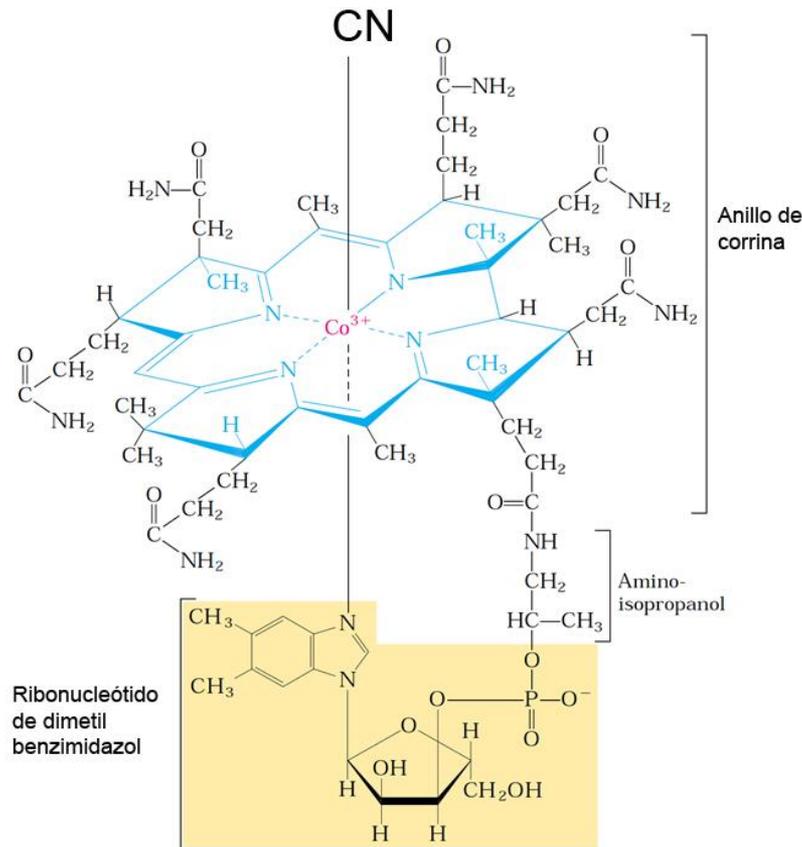




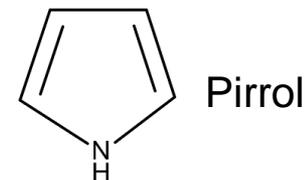
Estructura de la vitamina B₁₂ (Ciano-cobalamina)

Determinó la estructura de la vitamina B12, del colesterol, de la penicilina y la insulina

Dorothy Crowfoot Hodgkin
Premio Nobel Química 1964



La cobalamina (vitamina B12) tiene una estructura en la que la posición central es ocupada por un anillo de corrina (un anillo tetrapirrol con un átomo de cobalto en la posición central). El cobalto puede formar seis enlaces de coordinación: cuatro con los N del anillo pirrólico, uno hacia abajo con un nucleótido de dimetil benzimidazol y un sexto con diferentes sustituyentes. En el caso de la metil-cobalamina, este sexto enlace se forma con un grupo metilo.

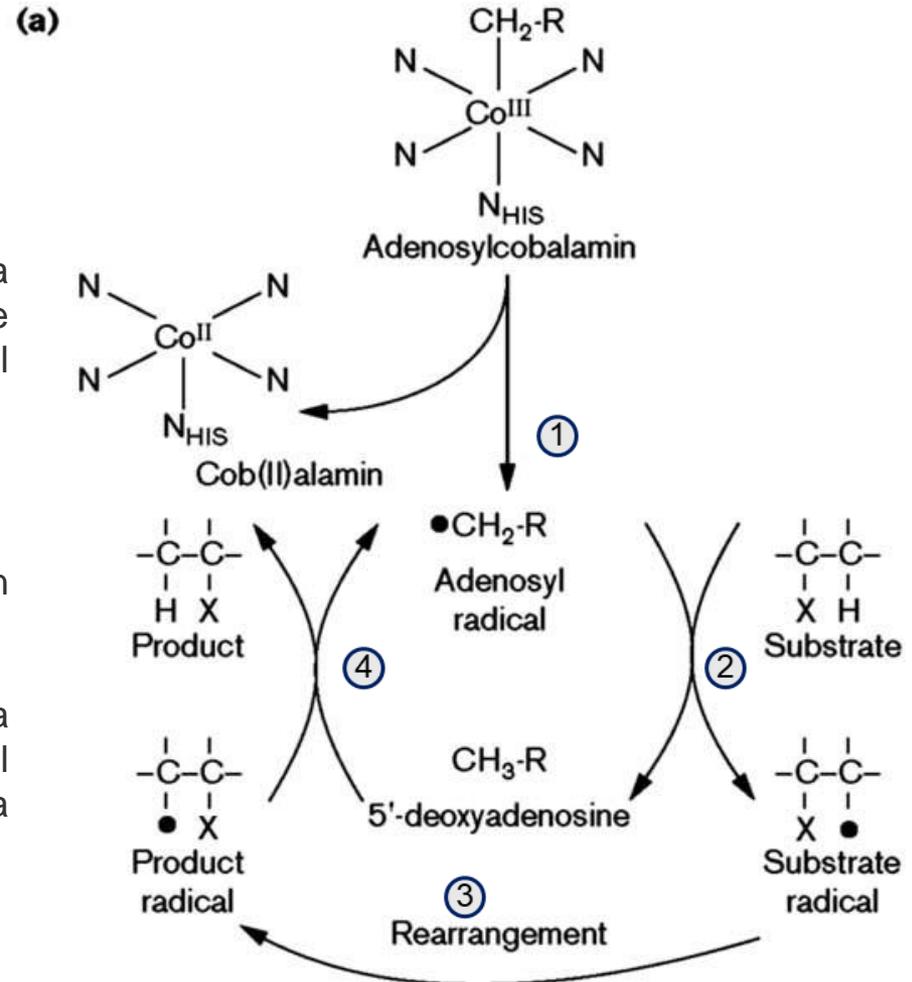


Fuente: Wikipedia

Papel del coenzima B₁₂ en la reacción de la metil-malonil mutasa

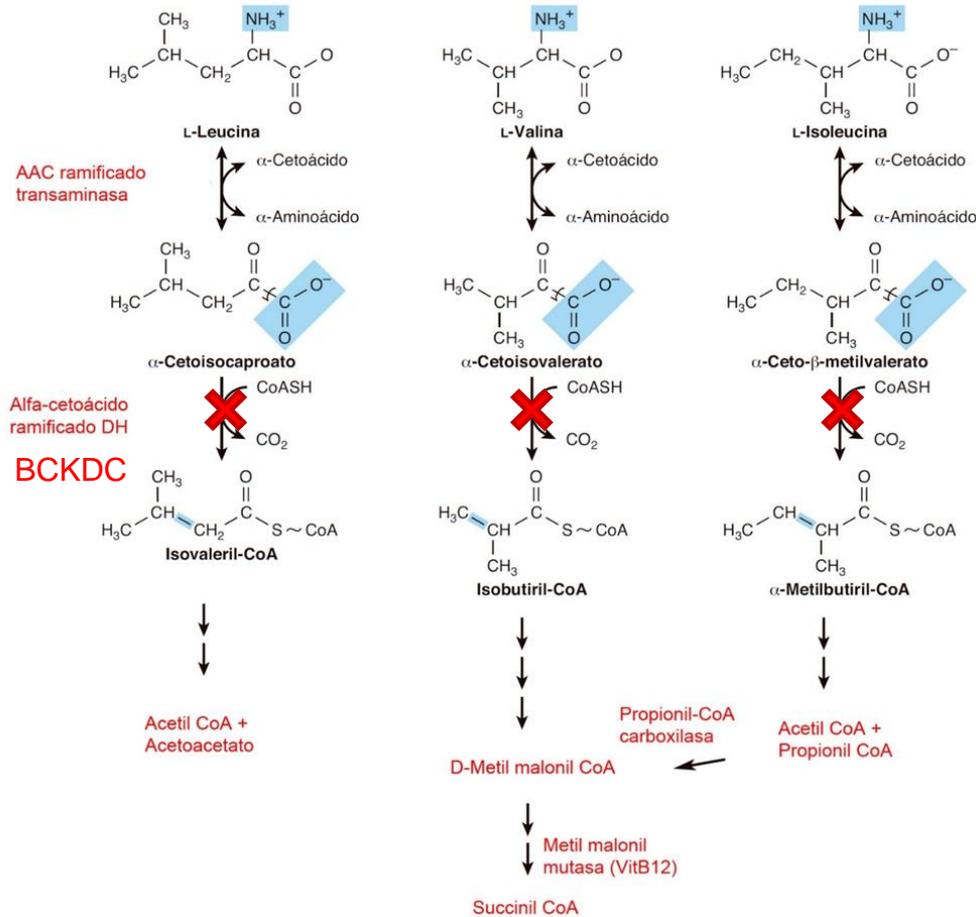
Mecanismo de la metilmalonil mutasa:

1. Se rompe el enlace Carbono-Cobalto entre la adenosina y la cobalamina, debido a que es un enlace muy débil. El Carbono 5 de la adenosina tiene un radical libre.
2. El carbono 5 roba un protón del sustrato.
3. Se produce el desplazamiento al carbono con un con capacidad de establecer un enlace del sustituyente.
4. En el radical del sustrato recupera el hidrógeno de la adenosina. Al soltarse el producto, se reestablece el enlace carbono-cobalto entre la adenosina y la cobalamina.



Ludwig ML et al. (1996) Structure
DOI: 10.1146/annurev.biochem.66.1.269

La enfermedad del jarabe de arce o leucinosis se debe a un defecto en la degradación de aminoácidos de cadena ramificada.



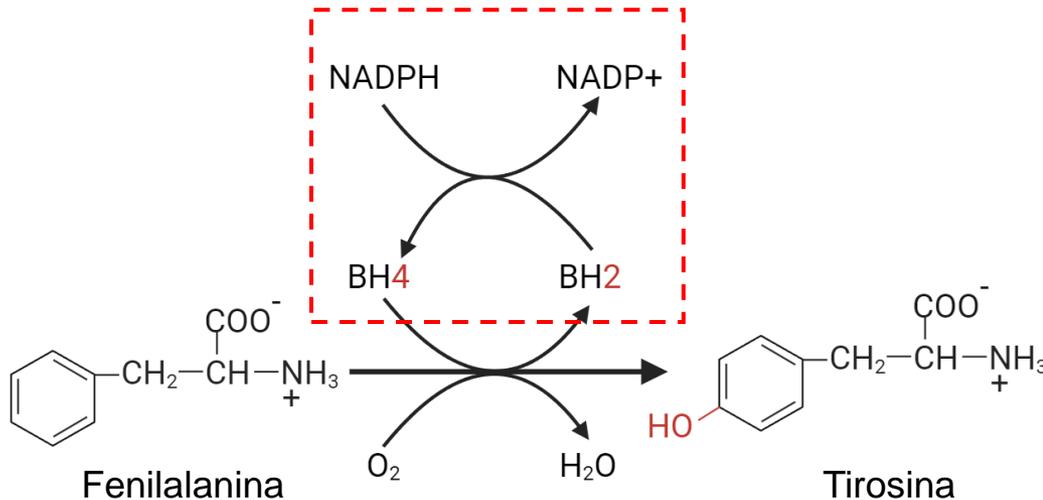
Causada por un defecto en la ruta de degradación de aa. De cadena ramificada.

Produce la acumulación de estos aa. Así como sus cetoácidos. La eliminación de los cetoácidos por la orina produce el olor característico de esta enfermedad.

Produce daño cerebral, agravado en situaciones de estrés metabólico (ayuno, ejercicio intenso...) por mecanismos poco conocidos. Puede ser fatal sin tratamiento.

El tratamiento es una dieta pobre en estos aminoácidos.

Degradación de Fenilalanina: Fenilalanina hidroxilasa



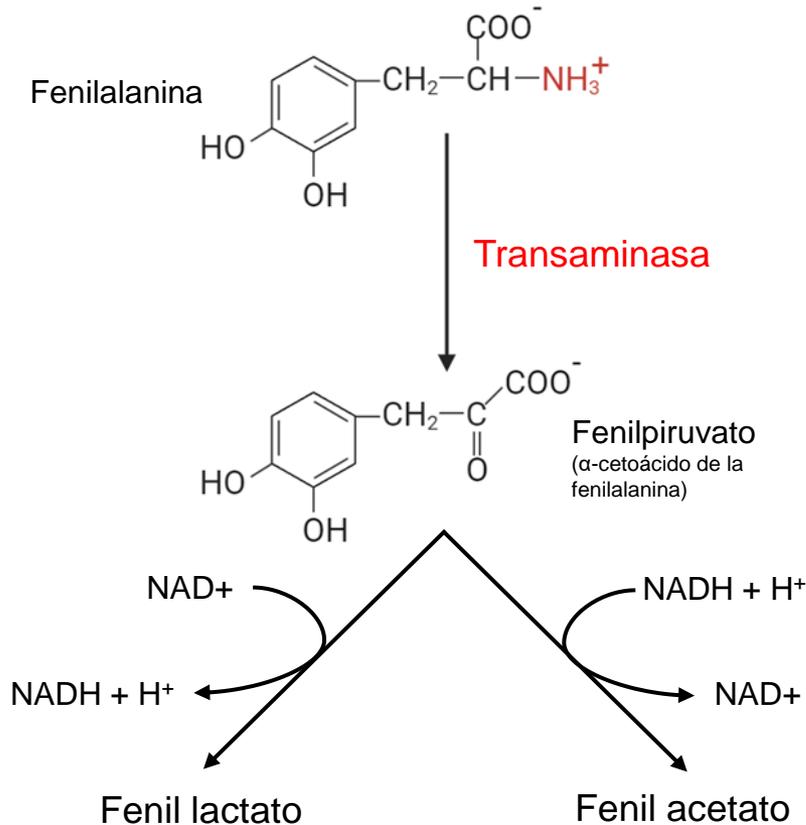
- La síntesis de Tirosina a partir de fenilalanina, es la primera reacción de la degradación fenilalanina.

- Está catalizada por la fenilalanina hidroxilasa, una **oxidasa de función mixta**. Los donantes de electrones finales son el NADPH y la fenilalanina y el aceptor es el oxígeno molecular.

- Se estima que 3/4 partes de la fenilalanina se convierten en tirosina.

- La tetrahidrobiopterina (BH_4 , THB), un derivado del GPT, es el cofactor empleado, oxidándose a dihidrobiopterina (BH_2).

La fenilcetonuria (PKU) se produce por un bloqueo en la reacción de la fenilalanina hidroxilasa y la utilización de vías metabólicas alternativas.



-En 1934 por Asbjorn Fölling (en Oslo) detecta **fenilpiruvato** en la orina de dos gemelos con retraso mental.

-Se puede corregir si se detecta perinatalmente con tratamiento: dieta pobre (pero no carente) de Phe y suplementada con Tirosina.

-El bloqueo de la reacción deriva a la fenilalanina a la formación de **fenilpiruvato** (producto tóxico) que se acumula en sangre y se puede detectarse en orina.

-La falta de Tirosina da lugar a una disminución de la producción de melanina por lo que son frecuentes las manchas blancas en el pelo de los pacientes.

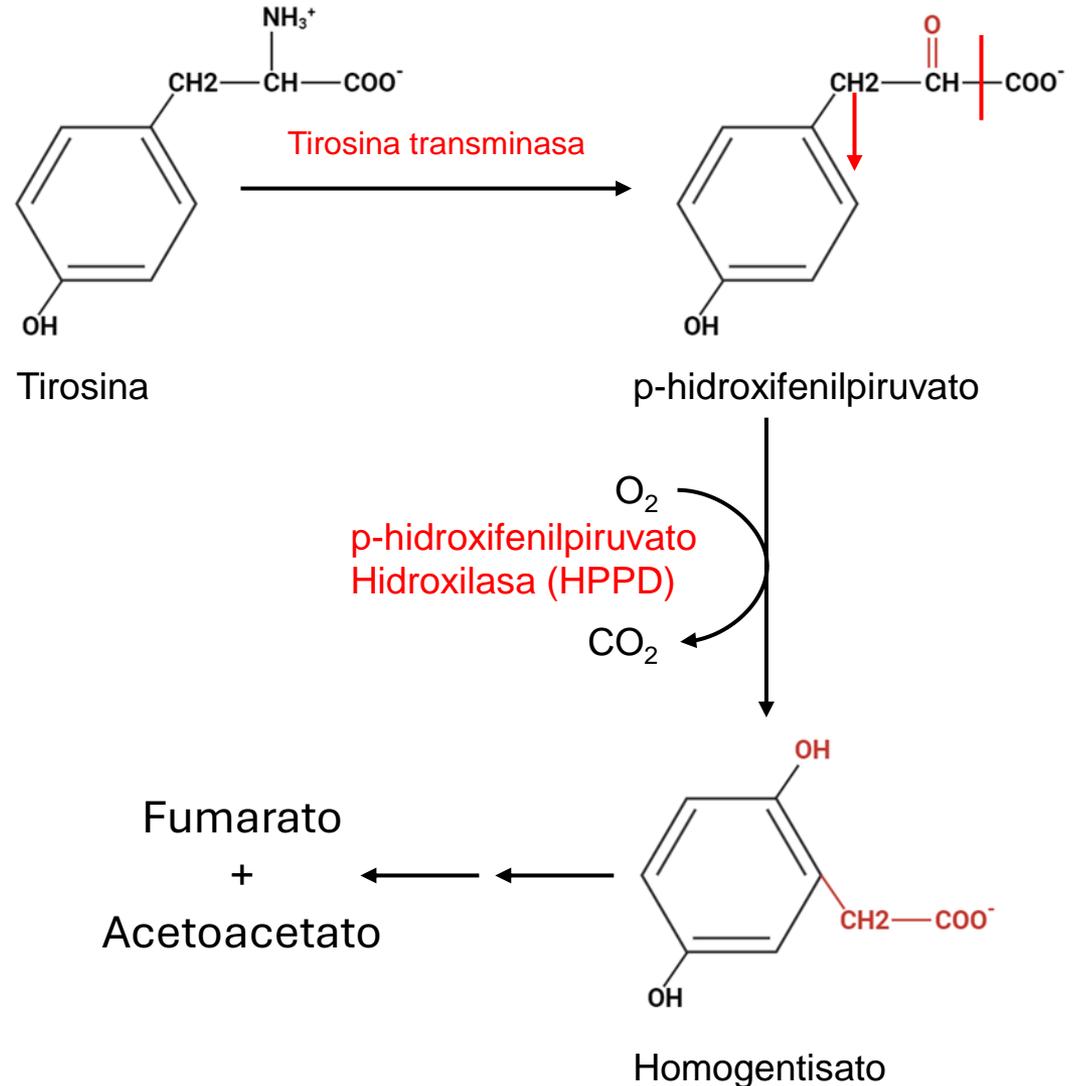
Hasta que se estableció el cribado neonatal los enfermos de fenilcetonuria representaban un 1% de los internos de instituciones psiquiátricas (IQ medio 53%).

La alcaptonuria es una enfermedad causada por un defecto en un enzima de la ruta de degradación de la fenilalanina

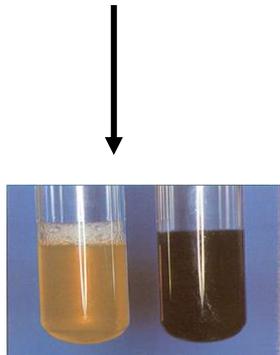
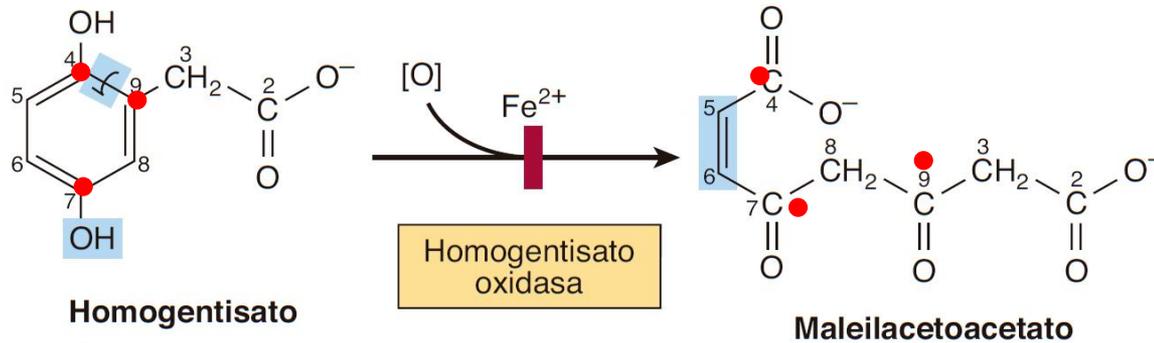
La ruta de degradación de la tirosina comprende cinco reacciones hasta producir fumarato y acetoacetato.

Existen defectos genéticos asociados a cuatro pasos de esta ruta de degradación. La alcaptonuria es uno de ellos.

El primer paso es la trasaminación, donde el alfa-cetoglutarato es el aceptor del grupo amino. Se genera p-hidroxifenilpiruvato. El enzima p-hidroxifenilpiruvato hidroxilasa cataliza transferencia de la cadena lateral del carbono 4 al 5 grupo fenol, la descarboxilación del grupo carboxilo y la hidroxilación del carbono 4. Esto da lugar al homogentisato.



La alcaptonuria es una enfermedad causada por un defecto en un enzima de la ruta de degradación de la fenilalanina.



Compuestos de oxidación de color negro

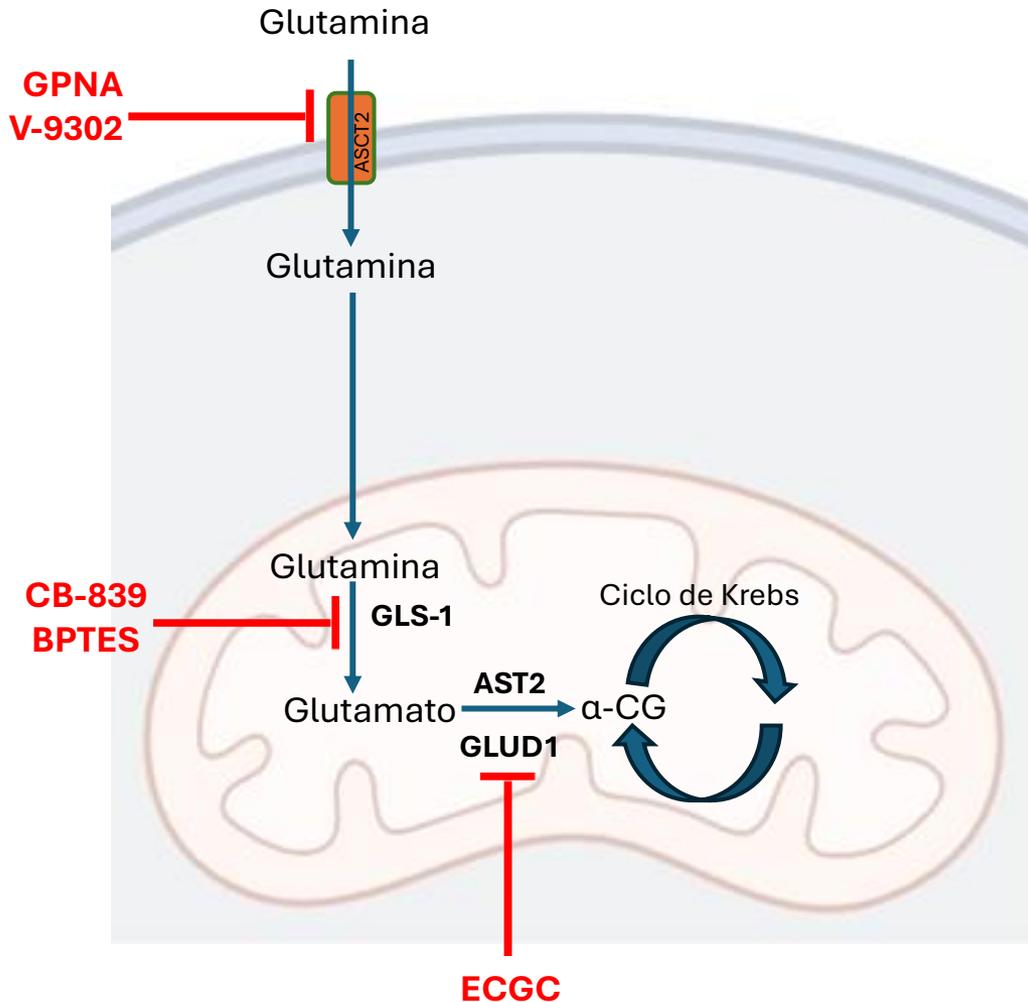
Orina negra como tinta:

“El paciente era un muchacho que expulsaba orina ennegrecida y que a la edad de catorce años fue sometido a un drástico tratamiento con el propósito de eliminar el abrasador calor de su viscera, al cual se atribuía la afección en cuestión, por quemadura y ennegrecimiento de su bilis. Entre las medidas prescritas se le aplicaron sangrías, purgantes, baños, una dieta líquida fría, y abundantes fármacos. Ninguno de estos tratamientos dio resultado eficaz y el paciente, cansado de la inútil y superflua terapia, decidió volver a llevar una vida normal. Ninguno de los males vaticinados sobrevino; se casó, tuvo una familia numerosa y vivió muchos años, pero siempre expulsando orina ennegrecida, como tinta”.

ZACUTUS LUSITANUS (1649)

La **alcaptonuria** es una enfermedad metabólica poco frecuente causada por un defecto en el gen que codifica la **homogentísico oxidasa**. El bloqueo de la reacción produce una acumulación de ácido homogentísico que al oxidarse produce un compuesto que da color negro a la orina. Es una enfermedad conocida de muy antiguo y su estudio llevó a Archibald Garrod en 1909 a establecer el concepto de error congénito del metabolismo

El metabolismo de aminoácidos es una diana terapéutica en el tratamiento del cáncer.



- El metabolismo de aminoácidos se ha convertido en una diana terapéutica de interés en diversas enfermedades, como el cáncer.
- Las células tumorales suelen desarrollar cambios metabólicos (se desarrollará más en profundidad en el tema 20).
- Mayor dependencia de glutamina o aa. ramificados entre los cambios más habituales.
- Se han desarrollado compuestos para inhibir el metabolismo de aa. Estos compuestos afectarán en mayor medida a las células tumorales.