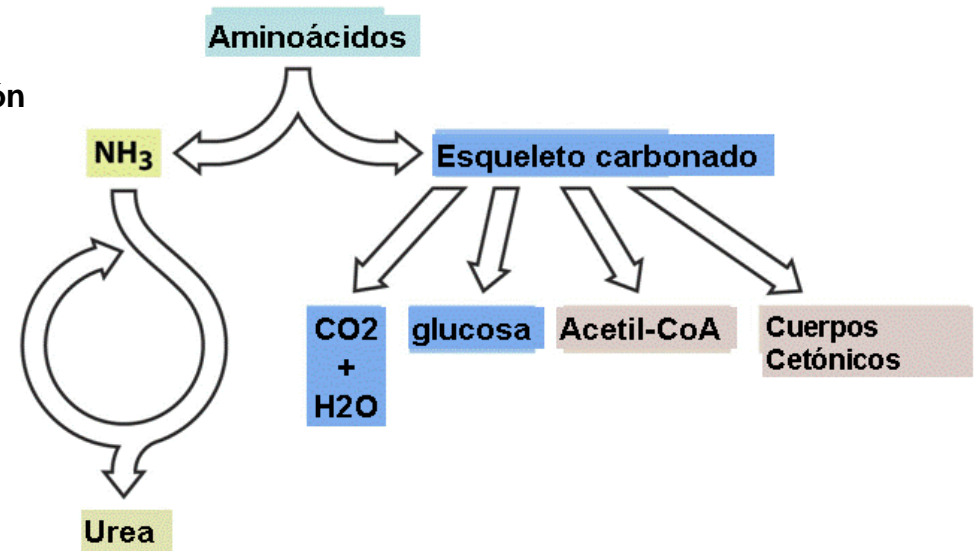




Tema 14: Catabolismo de aminoácidos. Destino del grupo amino: ciclo de la urea. Reacciones y regulación . Destino del esqueleto carbonado.

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS:

El amonio procedente del grupo amino, en humanos, se excreta en forma de urea.



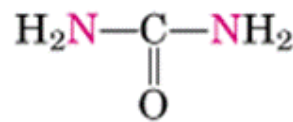
FORMAS DE EXCRECIÓN DEL AMONIO:

Las moléculas con nitrógeno orgánico son muy importantes para los organismos, porque les cuesta mucha energía su síntesis. Cuando se degradan AAs se produce NH_4^+ . El exceso de NH_4^+ puede ser tóxico y se debe de eliminar del organismo. Su excreción se produce de forma muy diferenciada en las distintas especies.



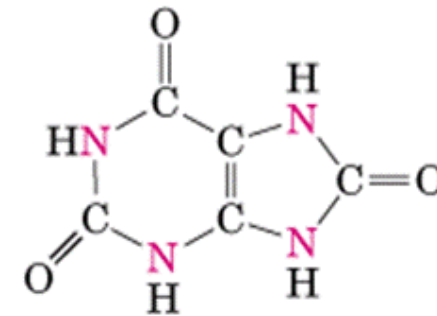
Amoniaco, como ión amonio

Animales amonotélicos:
Vertebrados acuáticos,
Peces y larvas de anfibios



Urea

Animales ureotélicos:
Vertebrados terrestres y tiburones

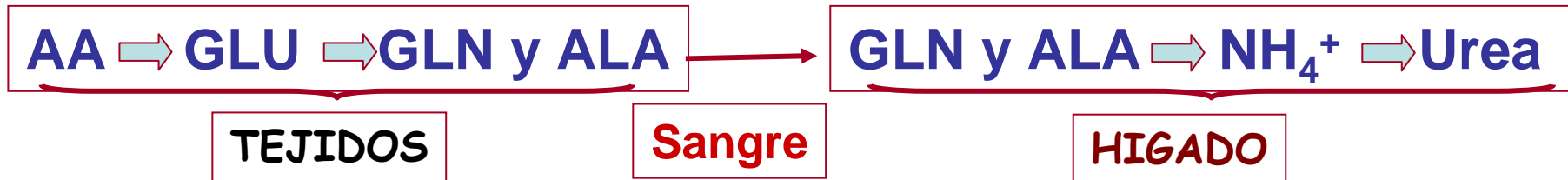


Ácido úrico

Animales uricotélicos:
Aves y reptiles

Destino del grupo amino

1. El amonio es tóxico, sobre todo para el tejido nervioso, no puede circular libre
2. El amonio se ha de transportar hasta el hígado en forma distinta de NH_4^+
3. El amonio se convierte en urea en el hígado para su excreción



Cuando el amonio se incrementa, se puede acumular en forma de GLN; aunque puede llevar a agotamiento del α -cetoglutarato y del GLU: toxicidad en SNC

GLUDHasa **GLN sintetasa**
Exceso de amoníaco =====> GLU =====> GLN (osmolito)
(captación de agua por los astrocitos)

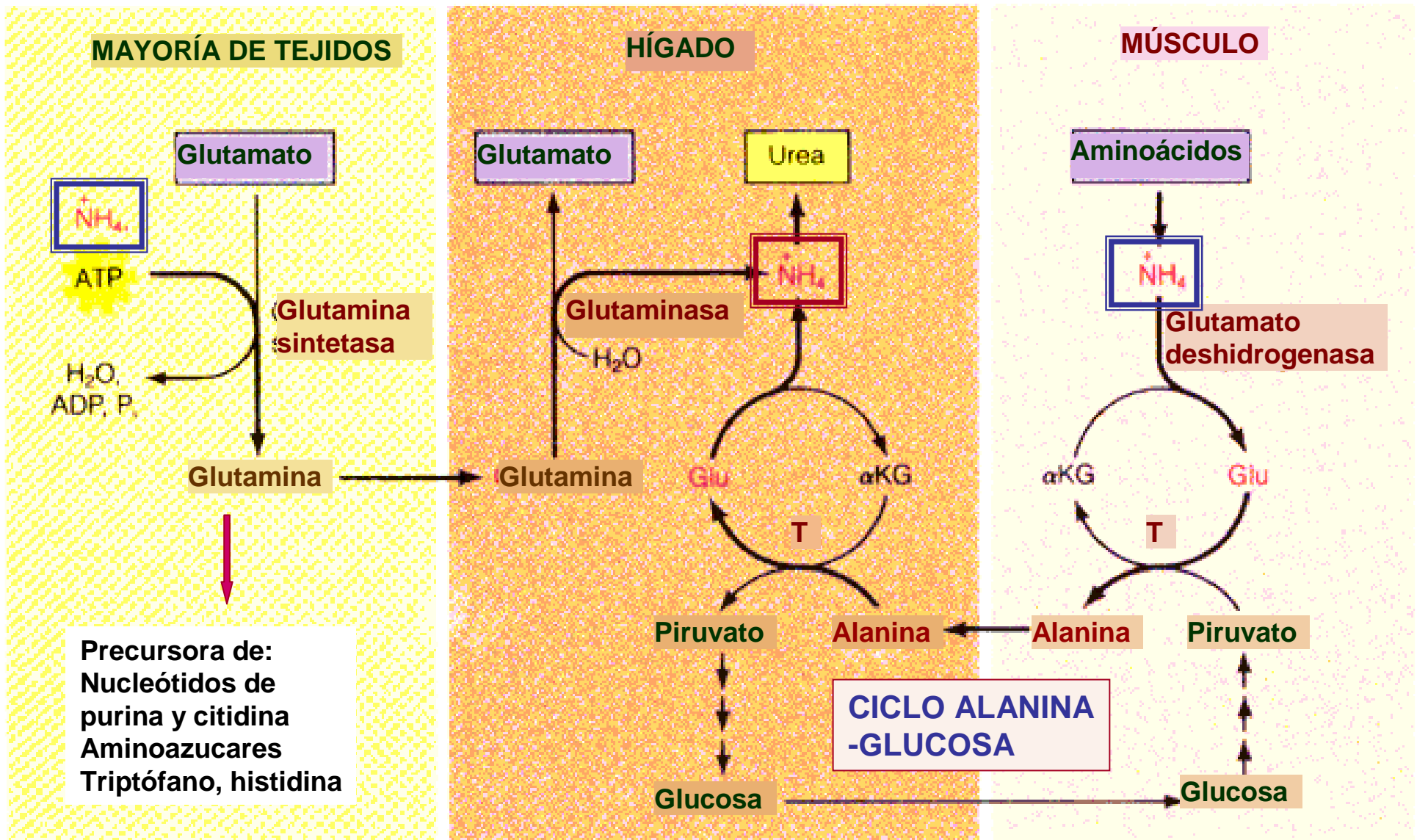
Agotamiento del GLU (y GABA) => desaparición de neurotransmisores

Fases terminales de la intoxicación por AMONÍACO:

Estado comatoso acompañado de edema cerebral y aumento de la presión craneal (posible agotamiento del ATP)

Transporte del ión NH_4^+ hasta el hígado

- Desde la mayoría de los tejidos en forma de GLN
- Desde el músculo como ALA (ciclo ALA-glucosa)



Destino metabólico del grupo amino

Los AAs en los tejidos, procedentes de la degradación de proteínas, pierden el grupo amino, que se traslada - pero nunca libre * - hasta el hígado para su eliminación, allí se separa de la cadena carbonada, mediante diferentes reacciones:

1. TRANSAMINACIÓN

Transaminasa:



2. DESAMINACIÓN

Glutamato DHasa:



3. DESAMINACIÓN

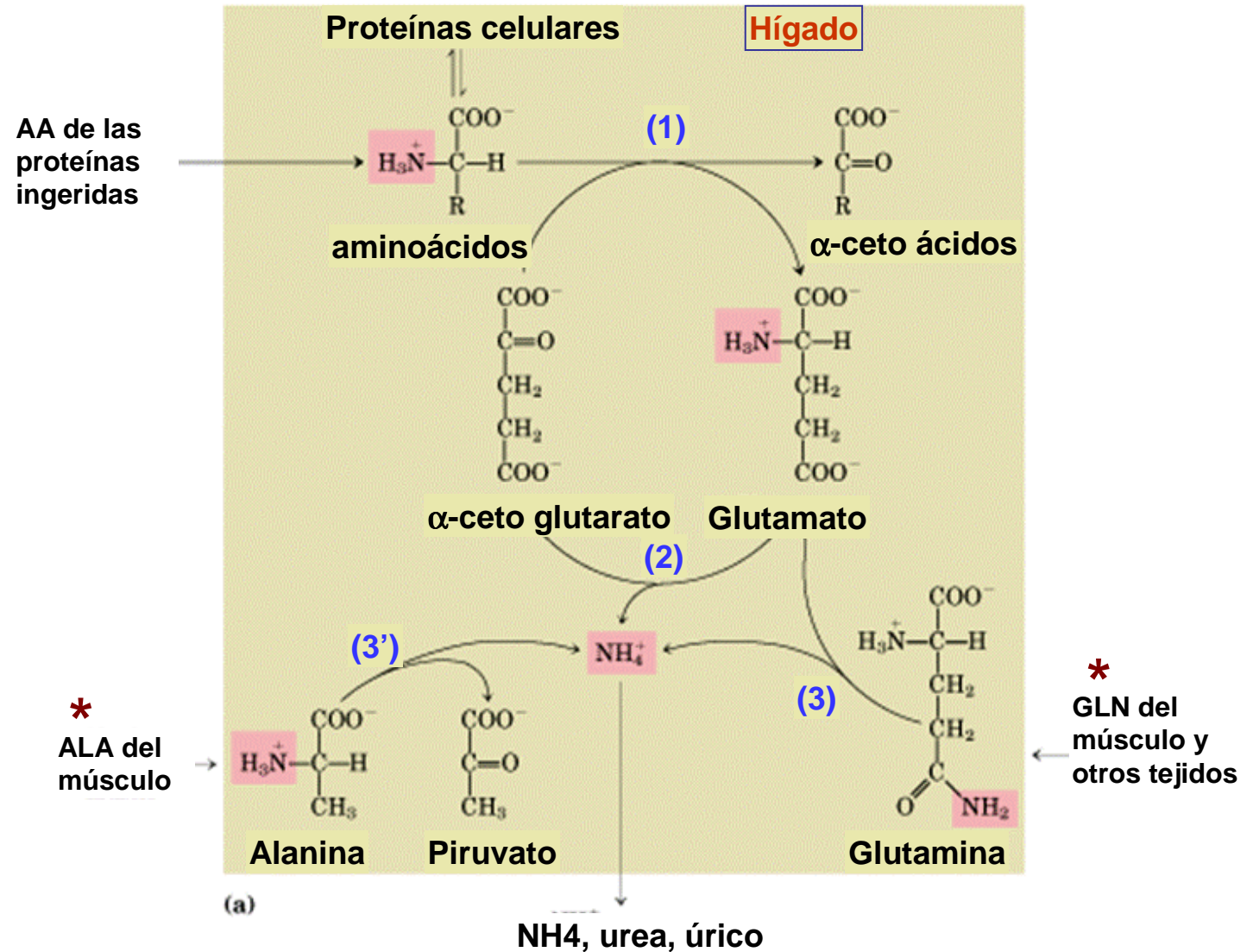
Glutaminasa:



3' . TRANSAMINACIÓN

ALAT o GPT

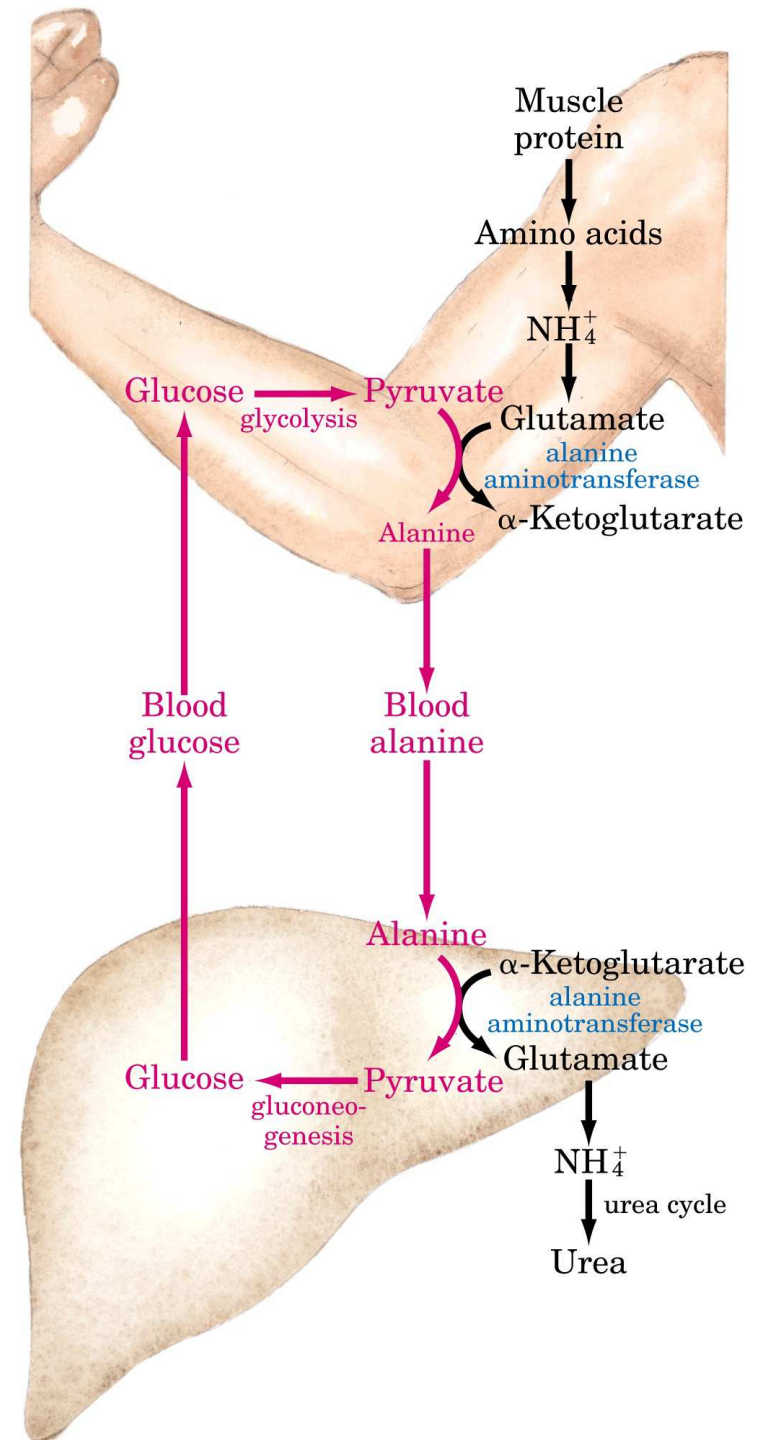
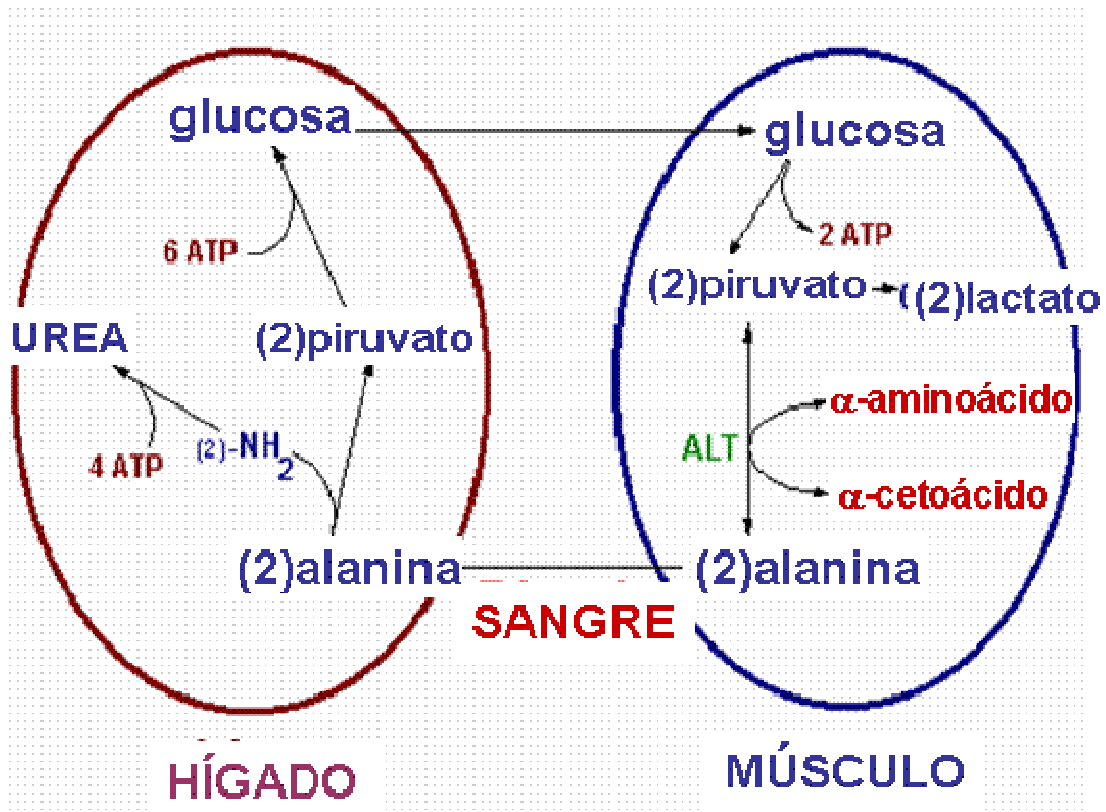
También podría desaminarse la ALA:



Transporte del ión amonio desde el músculo al hígado

CICLO ALANINA - GLUCOSA

El hígado surte de glucosa al músculo (*glucolisis*) y allí se genera piruvato, que se transamina para producir ALA y le devuelve ALANINA al hígado, que deriva a piruvato para producir de nuevo glucosa (*gluconeogénesis*)



Movilización del ión amonio en el hígado

Destino del grupo amino para su almacenamiento.-

El exceso de NH_4^+ se almacena en forma de GLN, fijándose el NH_4^+ al GLU con la catálisis de la GLN sintetasa.

Destino del grupo amino para su eliminación.-

El grupo amino, debido a la alta toxicidad del amonio, procedente de la degradación de los AA se transporta como GLN hasta el hígado, o como ALA desde el músculo, y allí se elimina en forma de urea.

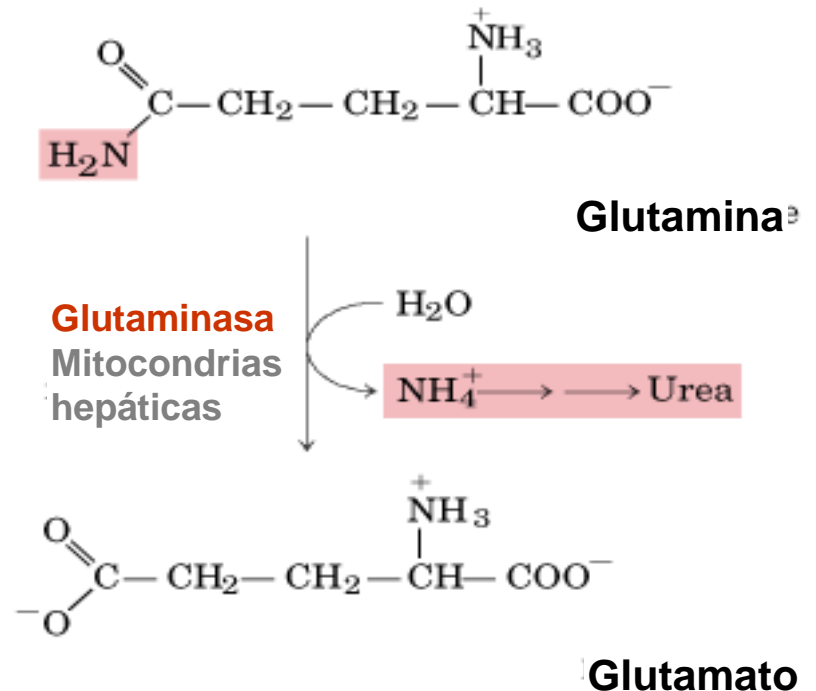
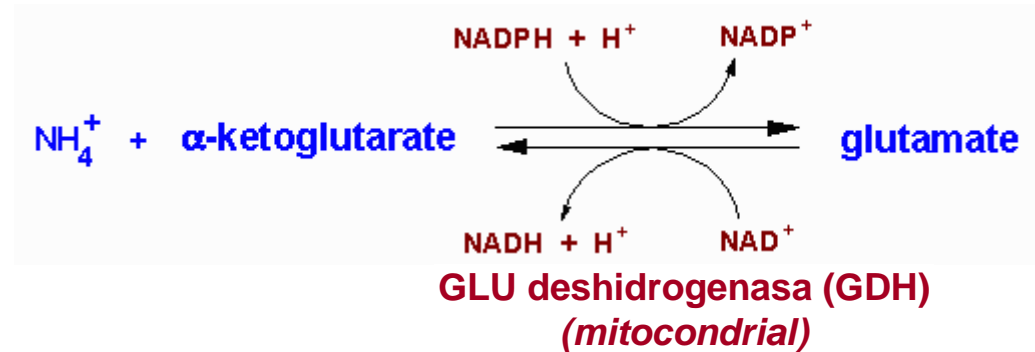
Se forma urea a partir del ión amonio, procedente de:

-desaminación oxidativa:

- del GLU (GDH) o

-de la GLN, acción de la glutaminasa

-La GDH mitocondrial, para degradar al GLU, utiliza el NAD^+ como cofactor



Ciclo de la urea

Enzimas del ciclo de la urea:

- Carbamil-fosfato sintetasa I
- Ornitina transcarbamilasa
- Arginosuccinato sintetasa
- Arginosuccinato liasa
- Arginasa

Para formar un mol de urea se utilizan 4 enlaces ricos en energía, desde 3 ATPs.

El ciclo se produce en la mitocondria (dos primeras reacciones) y en el citoplasma de los hepatocitos (tres reacciones).

En la urea un grupo amino procede del amonio liberado desde el GLU o GLN y el otro desde el ASP. El C=O procede del HCO₃⁻.

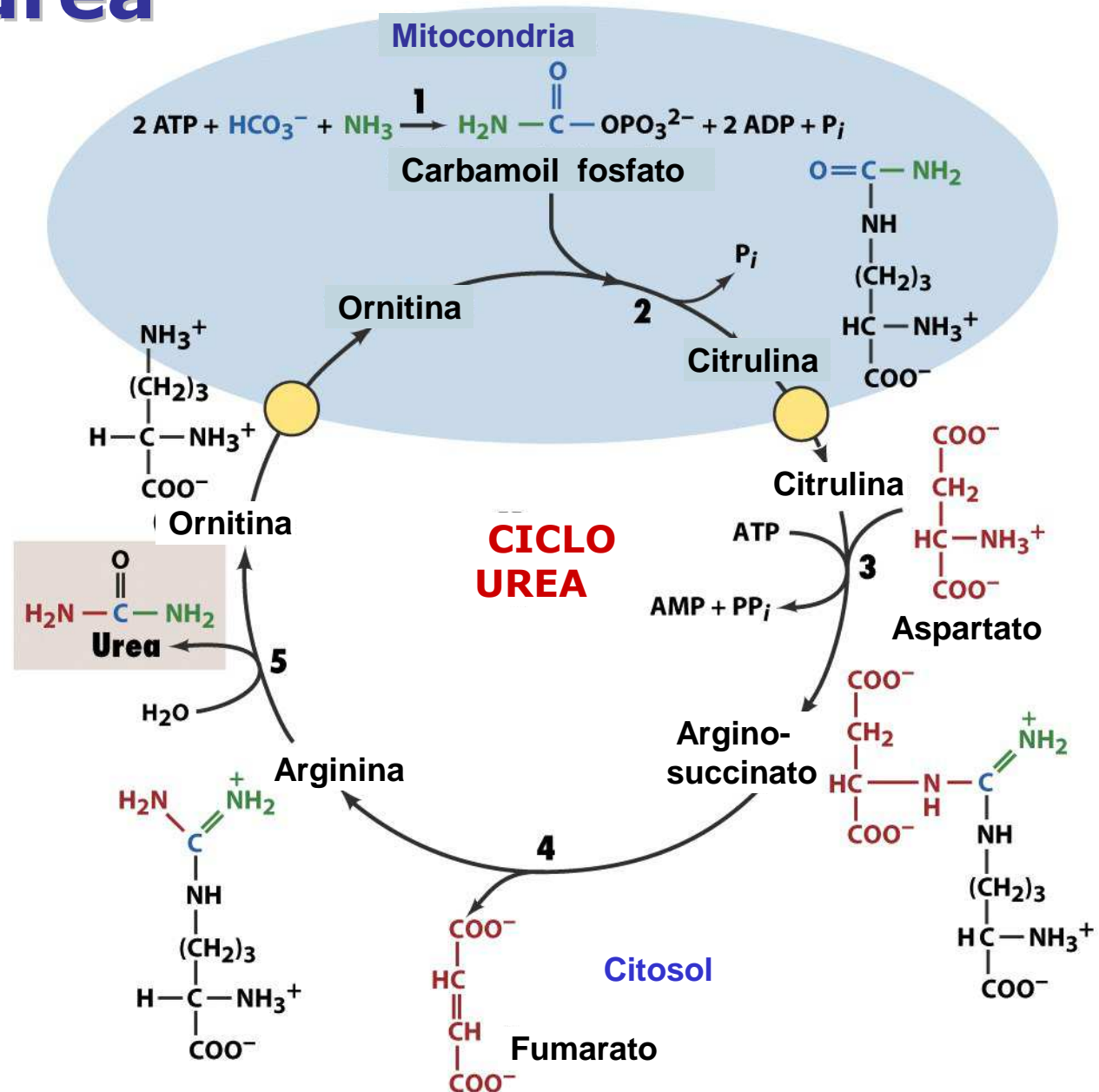
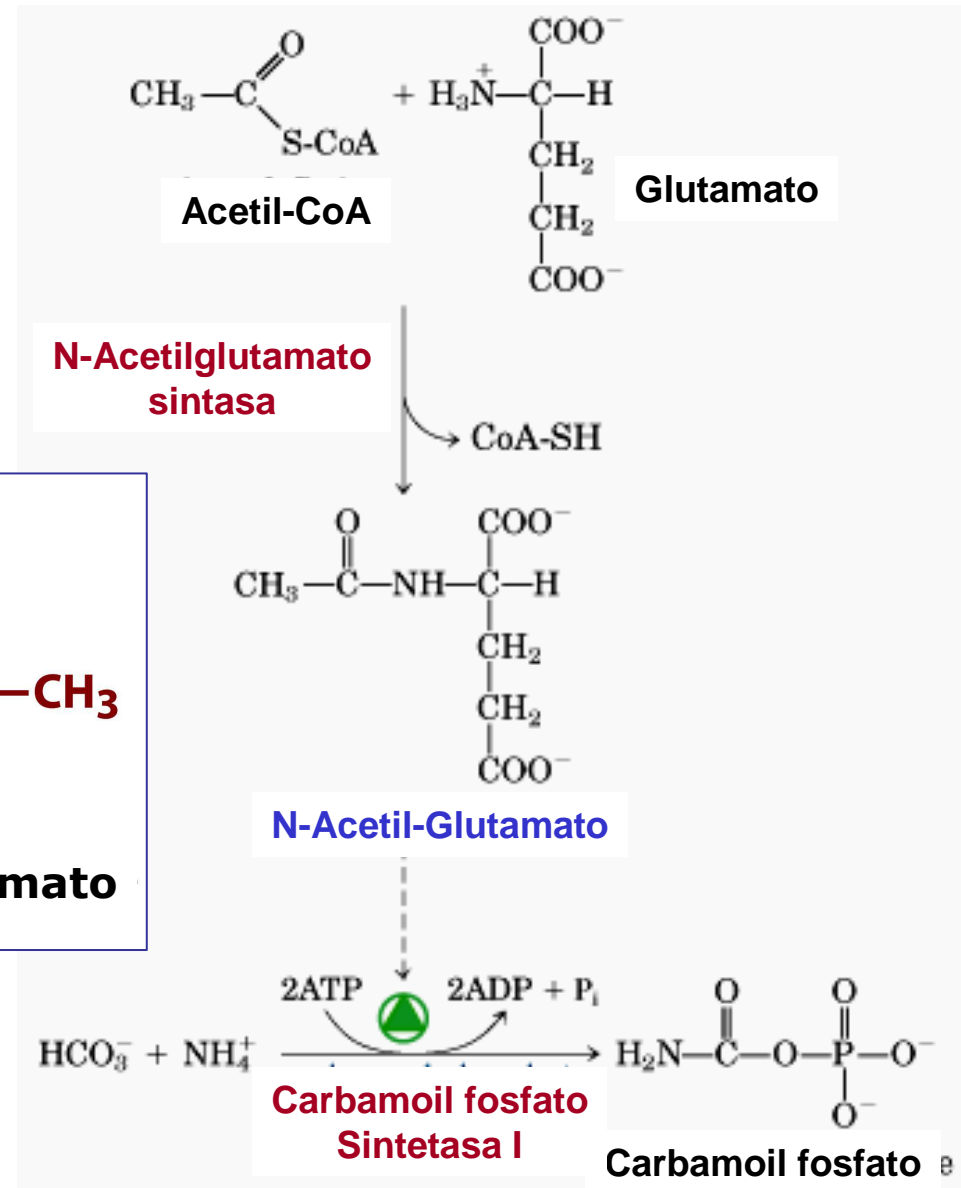
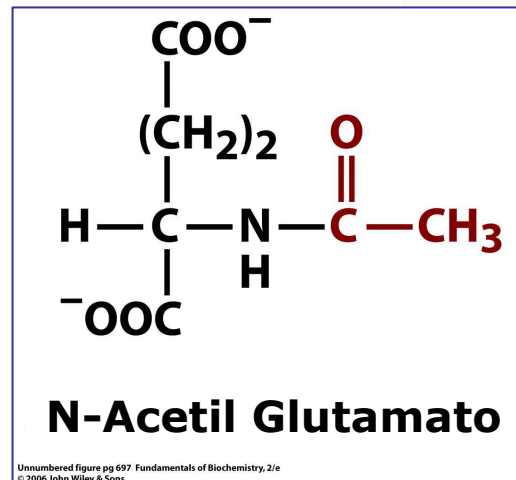


Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

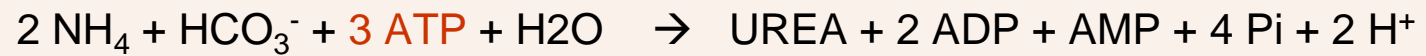
Regulación de ciclo de la urea

a) Existe una regulación a corto plazo sobre la primera enzima de la ruta: **Carbamoil fosfato sintetasa I** es activada por **N-Acetilglutamato**

b) Una regulación a largo plazo, sobre la expresión de las enzimas del ciclo. Así, una dieta rica en proteínas estimula la síntesis de las enzimas del ciclo de la urea.



Conexión de los ciclos de la urea y de Krebs

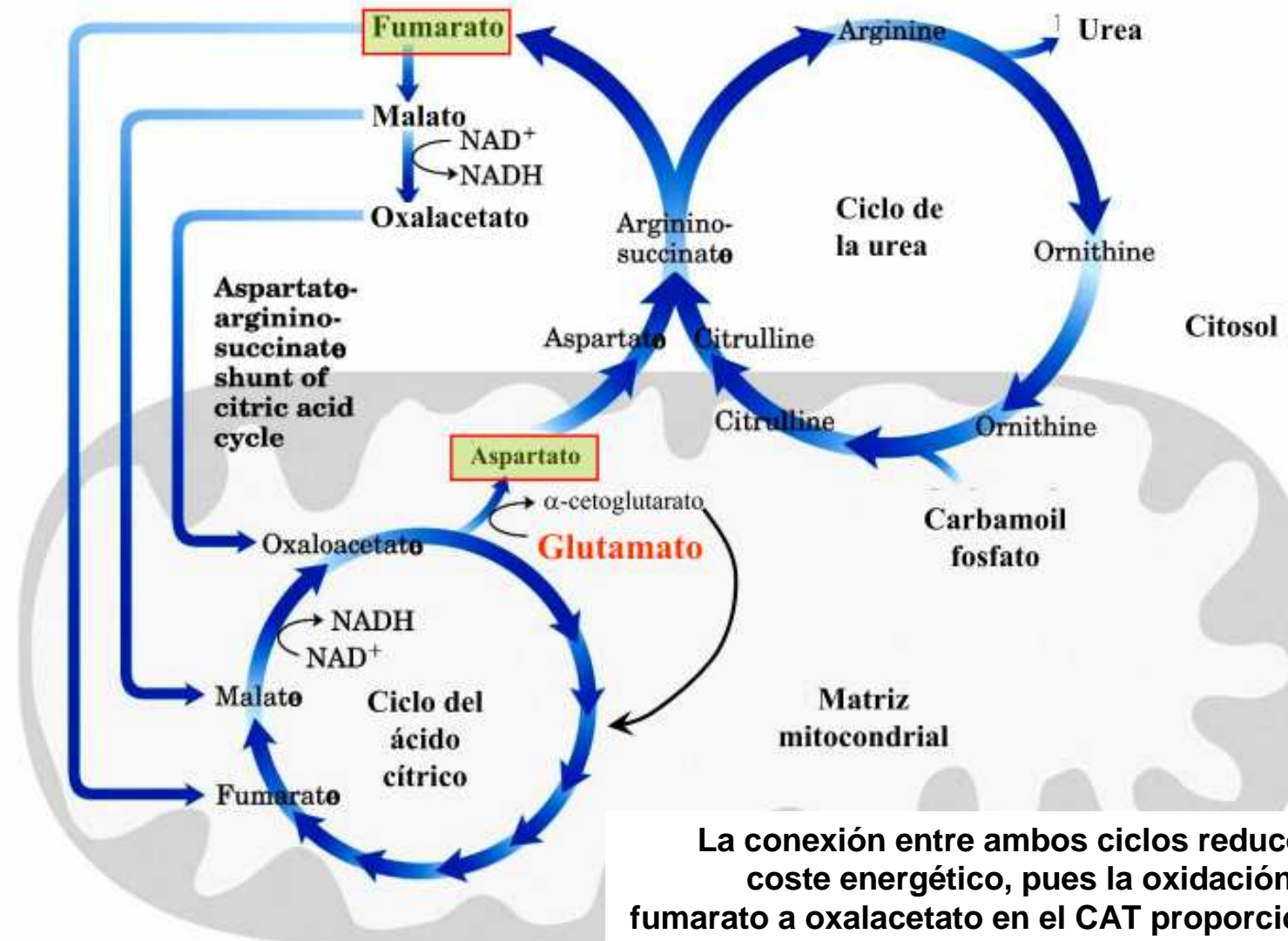


El ciclo de la urea está conectado con el ciclo de Krebs a través del:

- **Fumarato:** se forma en el C. Urea y se capta en el CAT

y

- **Oxalacetato** del CAT se transamina y pasa a aspartato que dona el amino en el C. Urea



La conexión entre ambos ciclos reduce el coste energético, pues la oxidación de fumarato a oxalacetato en el CAT proporciona un NADH mitocondrial que equivale a 3 ATP.

Niveles de amonio y de urea en sangre

SIGNIFICADO FISIOLÓGICO:

UREMIA: **Urea en sangre.** La principal causa del síndrome urémico es el fallo renal, aunque también existen otras causas. Aumento en la producción de urea en el hígado. Se utiliza para determinar el **Índice de función renal**

AMONEMIA: Trastorno metabólico caracterizado por elevado nivel de amoníaco en la sangre.

Por defectos en el ciclo de la urea, hay dos tipos de hiperamonemias:

HIPERAMONEMIA I: defecto de la enzima **carbamoil fosfato sintetasa I**

HIPERAMONEMIA II: defecto de la enzima **ornitina transcarbamilasa**

Ambos casos son trastornos hereditarios y se caracterizan por vómitos, hepatomegalia y confusión.

Relacionada con la **Prueba de la función hepática**

La deficiencia de alguna de las enzimas del ciclo de la urea suelen conllevar hiperamonemia (cefaleas, vómitos, etc...) y alcalosis respiratoria.

Enfermedades mentales

Retraso en el desarrollo

Coma. Muerte por aumento de la $[NH_4^+]$ en sangre.

$[NH_4^+]$ \longrightarrow a-cetoGlutarato \longrightarrow GLU

La depleción de a-cetoGlutarato hace decaer el CAT, con la consiguiente caída del ATP (*muerte celular*).

TERAPIAS PARA LAS DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS:

Bajar las proteínas en la dieta. Eliminar el exceso de NH_4^+ . Suministrar los intermediarios del ciclo que sean deficitarios

Destinos de la cadena carbonada de los AA

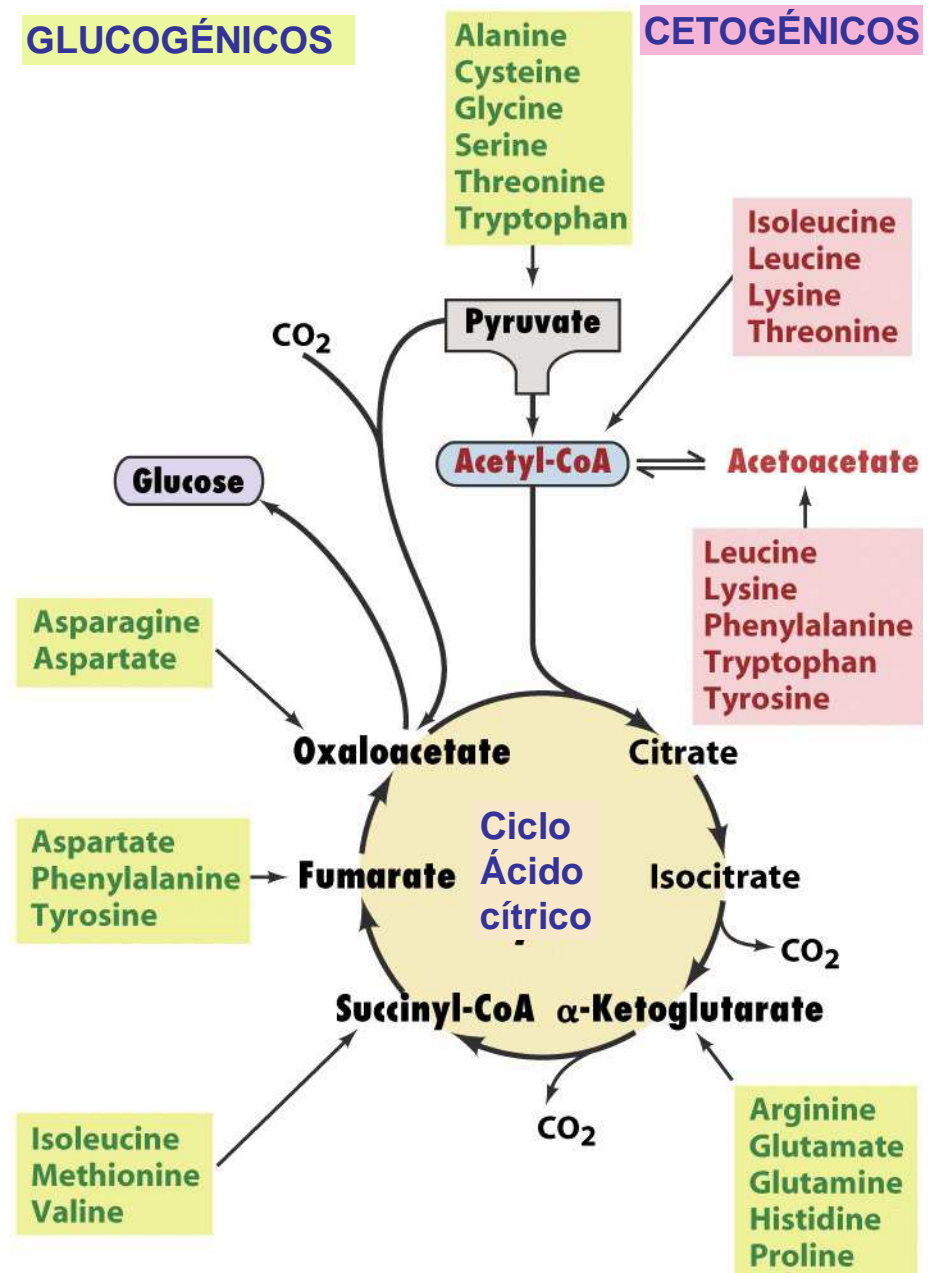
Los 20 aminoácidos convergen a sólo 7 metabolitos distintos:

- Piruvato
- Oxalacetato
- Fumarato
- Succinato
- Alpha-Ceto-glutarato
- Acetil-CoA
- Acetoacetyl-CoA

Los AA se clasifican según el destino de su cadena carbonada en **glucogénicos** y **cetogénicos**.

Son AA **cetogénicos** los que su esqueleto carbonado se degrada a acetyl-CoA o acetoacetato y pueden convertirse en ácidos grasos o cuerpos cetónicos: **Thr, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp** y **Lys**.

Son AA **glucogénicos**, el resto, su esqueleto rinde piruvato, fumarato, alfa-cetoglutámico, succinil-CoA u OAA, que podrá acabar en glucosa.



EJEMPLOS DE DEGRADACIÓN

La ASN y el ASP se degradan a oxalacetato

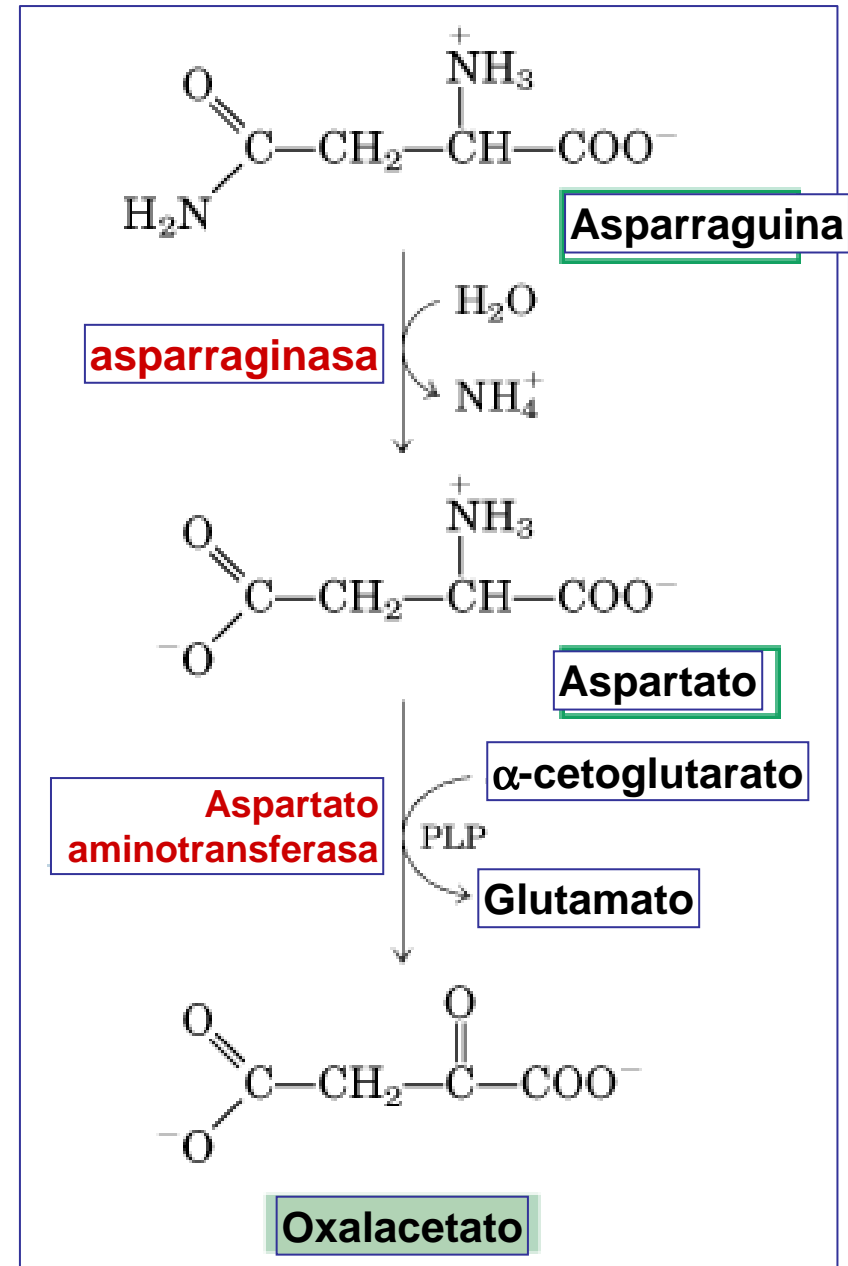
Para algunos AA después de una simple **transaminación o desaminación**, su cadena carbonada puede incorporarse directamente a la degradación en el ciclo de Krebs.

Eso es lo que sucede con:
ASN, ASP, GLN, GLU y ALA.

La ASN sufre **desaminación** y produce ASP

-después de perder el grupo amino por **transaminación** se convierten en oxalacetato.

-Ambos son glucogénicos

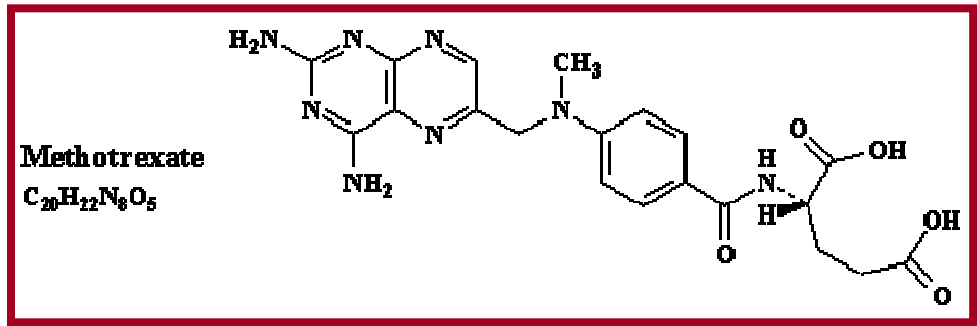
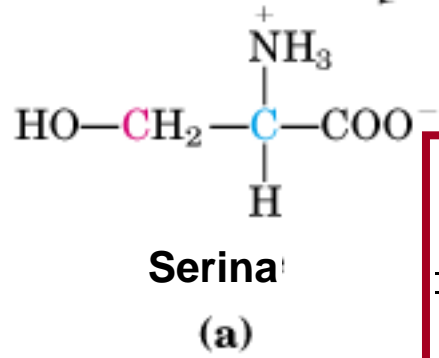
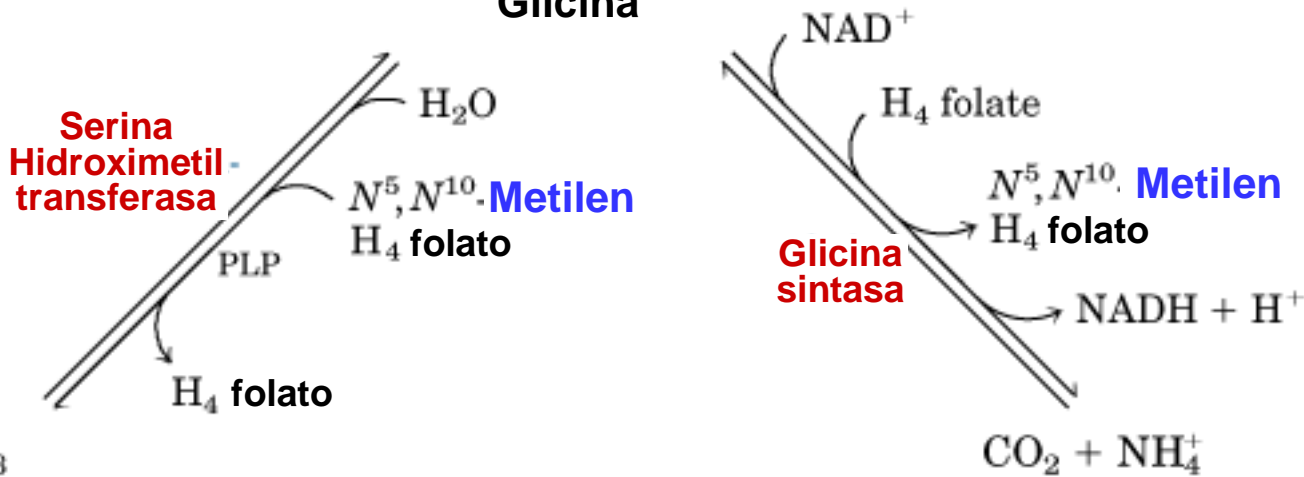


La SER y la GLY cumplen otra función de interés: DONACIÓN DE FRAGMENTOS MONOCARBONADOS al THF

El THF, tetrahidrofolato, es una coenzima dadora de "C1" en el metabolismo de los compuestos nitrogenados: AAs y nucleótidos.

La SER y la GLY tienen un papel decisivo en la donación de fragmentos "C1".

El metotrexato es un fármaco antitumoral, por ser un análogo estructural del Ac. Fólico y en consecuencia, inhibe su metabolismo y le impide actuar en la síntesis de nucleótidos y AAs.



(b)

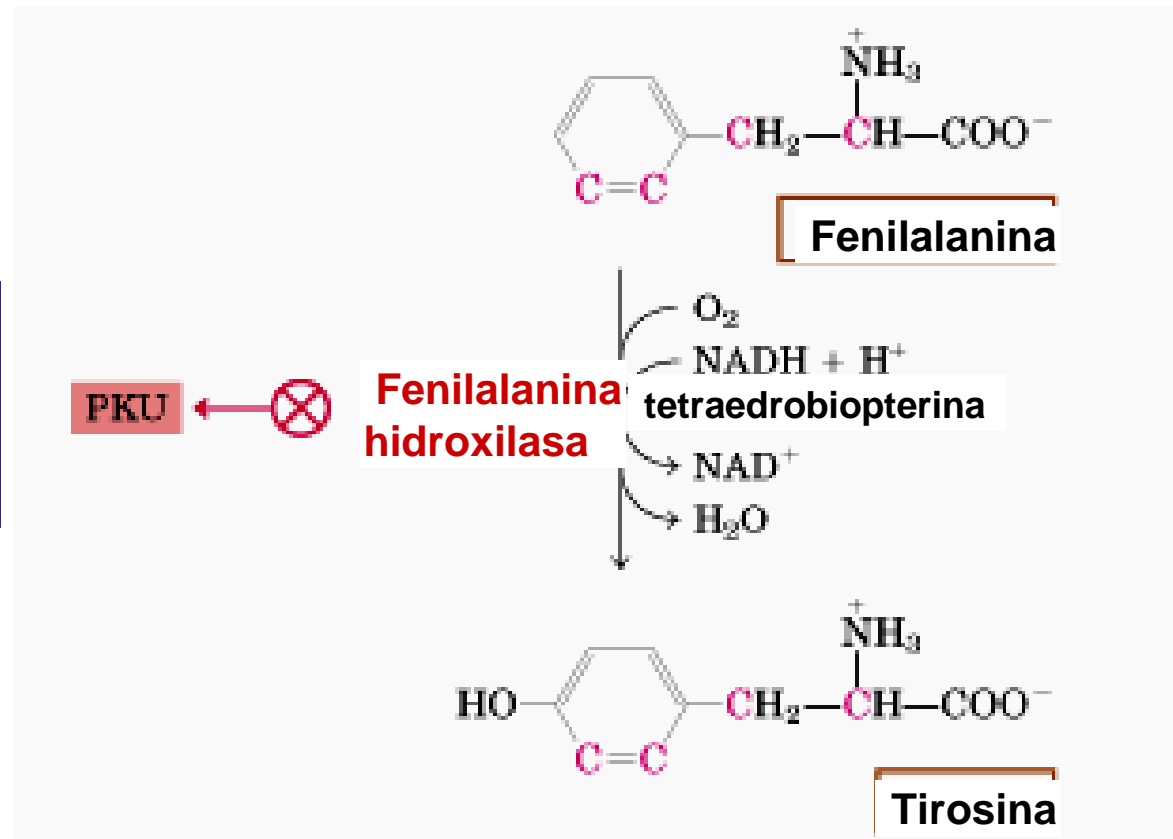
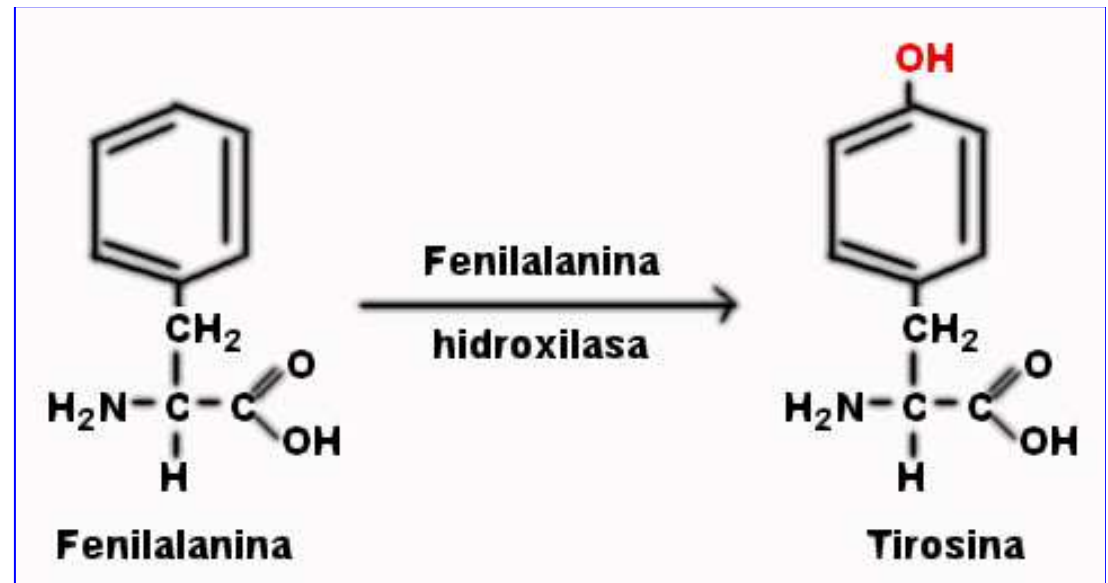
Degradación de la fenilalanina:

La 1ª reacción conduce a la síntesis de la TYR

La TYR se sintetiza a partir de la PHE.

La ruta degradativa de la PHE pasa por la síntesis de TYR y ambas siguen una ruta degradativa común

La **fenilalanina hidroxilasa** es una enzima importante; su deficiencia o carencia conlleva la patología hereditaria y grave, de **fenilcetonuria (PKU)**



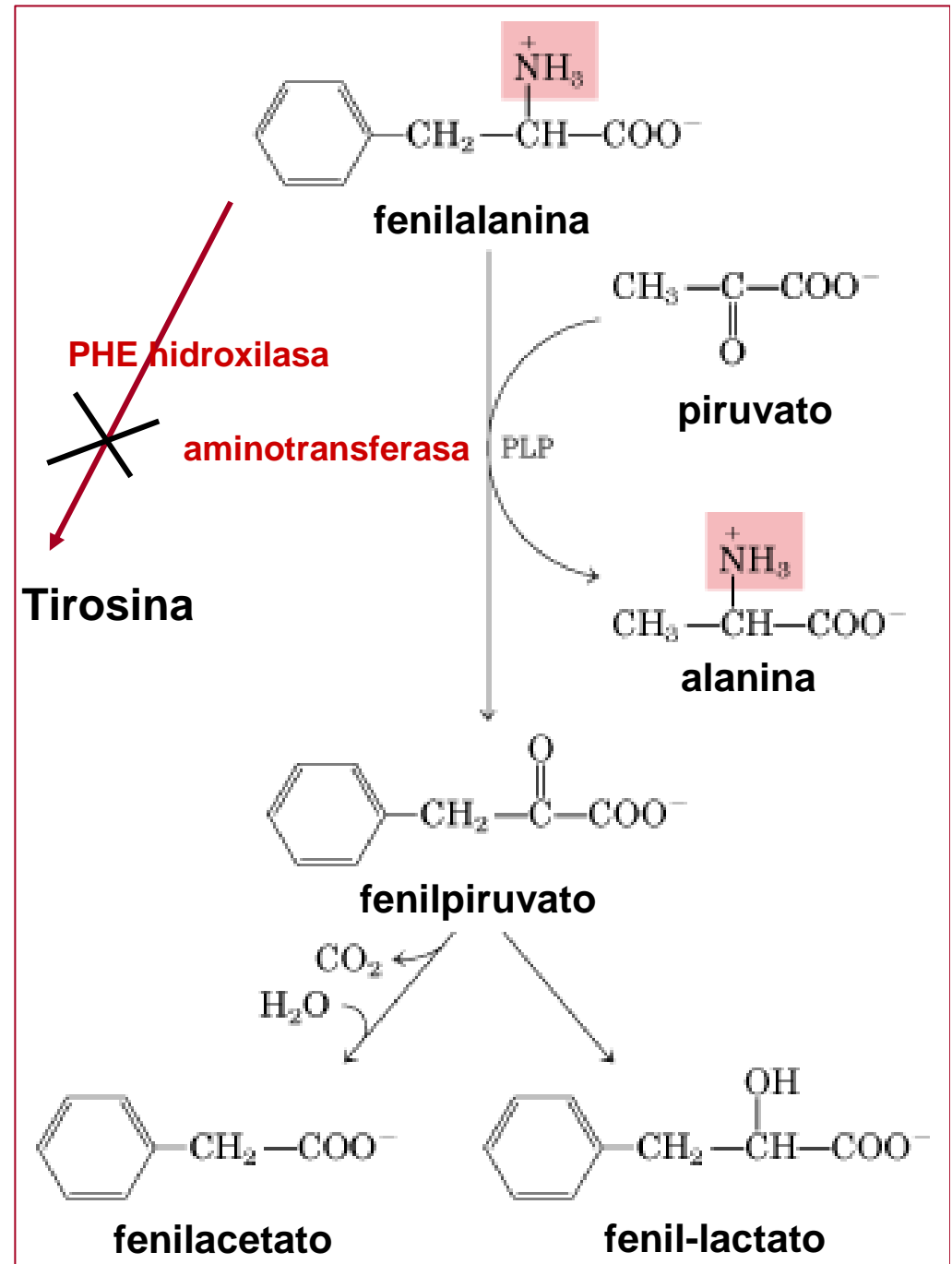
En la fenilcetonuria se acumulan cetoácidos

Si la **fenilalanina hidroxilasa** es deficiente, la PHE se degradará directamente por transaminación, aumentando los niveles de cetoácidos como:

- Fenilpiruvato
- Fenilacetato
- Fenil-lactato

Su acumulación es lo que genera la fenilcetonemia y fenilcetonuria.

La fenilcetonuria, error innato del metabolismo, es una aminoacidopatía y se debe a una deficiencia hereditaria de la enzima fenilalanina hidroxilasa que transforma la fenilalanina en tiroxina. La hiperfenilalaninemia mantenida provoca un efecto deletéreo irreversible sobre el sistema nervioso en desarrollo. La realización de la detección neonatal permite realizar un diagnóstico oportuno y evitar el retraso mental si se administra al paciente una dieta restringida en fenilalanina que debe iniciarse en el primer bimestre de vida.



A partir de la fenilalanina se obtienen compuestos de mucho interés biológico

A partir de la PHE y la TYR se forma la DOPA (*dihidroxi-fenilalanina*), que por descarboxilación produce la familia de las catecolaminas: **dopamina**, **noradrenalina** y **adrenalina**. En la biosíntesis de estas hormonas actúa la **SAM**: **S-adenosilmetionina**, que es una coenzima dadora de grupos metilo .

