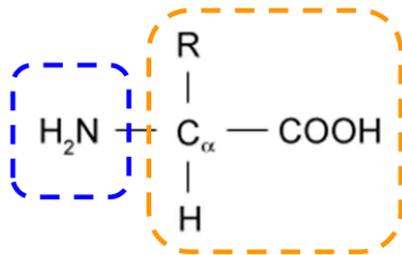


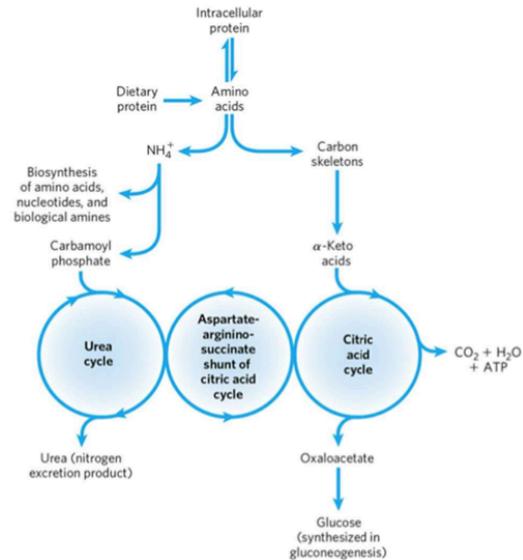
T28. METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS (II): MECANISMOS DE DEGRADACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS Y DESTINO DE LA CADENA CARBONADA

Catabolismo de los aminoácidos

Mecanismos generales del catabolismo de los aa



- Su catabolismo comprende tres etapas:
 - Desaminación: el grupo amino debe ser convertido en amonio.
 - Incorporación del amoníaco a la síntesis de urea.
 - Conversión de los esqueletos carbonados en intermediarios comunes que puedan ser reutilizados como fuente de energía o en otras rutas metabólicas.



Descripción general del catabolismo de aminoácidos en mamíferos
 Los grupos amino y el esqueleto carbonado toman vías separadas pero interconectadas.

Fases del catabolismo de los aa

- 1.- Eliminación y metabolismo del N de los aa, que finalmente se excreta por orina y heces.
- 2.- Metabolismo del esqueleto carbonado, que es reutilizable

PRIMERA FASE:

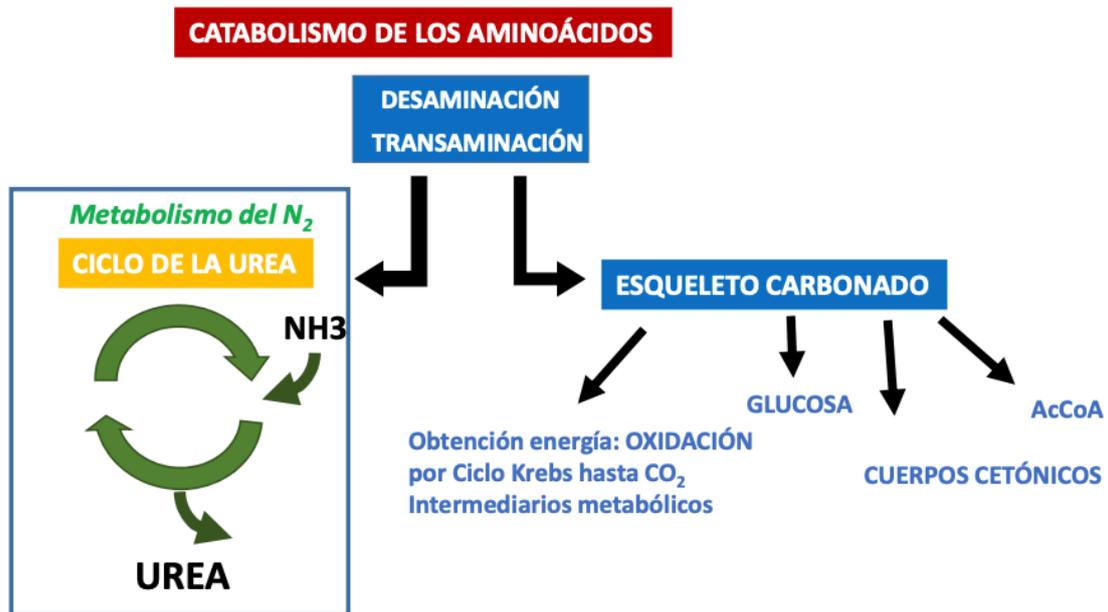
La eliminación de los grupos α -amino: transaminación y la subsiguiente desaminación oxidativa.

SEGUNDA FASE: α -cetoácidos (ESQUELETO CARBONADO) se convierten en intermediarios comunes de vías metabólicas productoras de energía (intermediarios del Ciclo de Krebs y de la Gluconeogénesis).



NH_3 : URINA Y SÍNTESIS DE UREA (LA MAYORÍA, CICLO UREA)

α -cetoácidos: INTERMEDIARIOS METABÓLICOS



Aunque las proteínas del cuerpo representan una proporción significativa de las reservas de energía potenciales, bajo circunstancias normales no se utilizan para la producción de energía.

En ayuno prolongado, sin embargo, la proteína del músculo se degrada a Aas para la síntesis de proteínas esenciales a α -cetoácidos para gluconeogénesis para mantener los niveles de glucosa en sangre, así como para proveer metabolitos para la producción de energía, lo que provoca la pérdida de masa muscular durante el ayuno.

Además de su papel como una fuente importante de esqueletos de carbono para el metabolismo oxidativo y la producción de energía, las proteínas de la dieta deben incorporar cantidad suficiente de aquellos Aas esenciales y de aquellos que nosotros no podemos sintetizar en cantidades suficientes (esenciales condicionales).

Destino de los esqueletos carbonados

Hay 20 rutas de degradación del **esqueleto carbonado** de los 20 aminoácidos
 Desde muy simples (1 paso) a muy complejas (16 pasos)
 Convergen en **7 metabolitos** distintos:

Según el destino del esqueleto carbonado los Aas son:

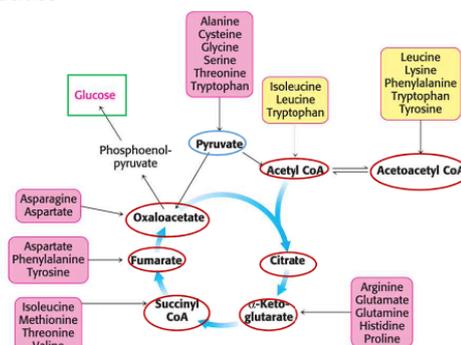
- **Glucogénicos**
- **Cetogénicos**
- **Glucó y cetogénicos**

Son Aas **cetogénicos** generan **ACETIL-CoA o ACETOACETATO-CoA** y pueden convertirse en **ÁCIDOS GRASOS O CUERPOS CETÓNICOS**.

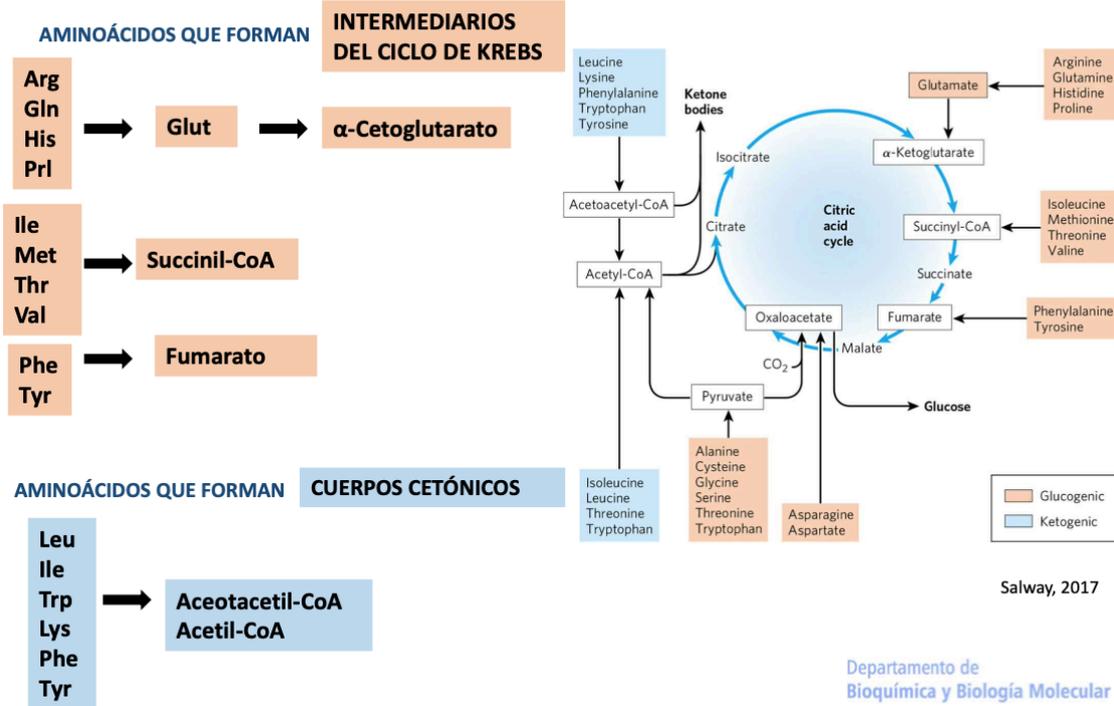
Son Aas **glucogénicos** generan **PIRUVATO, FUMARATO, α -CETOGLUTARATO, SUCCINIL-CoA u OXALACETATO**.

Los glucogénicos en condiciones determinadas pueden generar glucosa mediante **gluconeogénesis**.

Estas transformaciones tienen lugar en el **hígado** excepto los **Aas de cadena ramificada (BCAA, Branched-Chain Amino Acids)** (isoleucina, leucina y valina) que se metabolizan en el **músculo**.



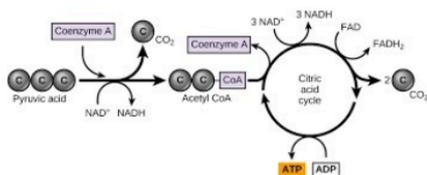
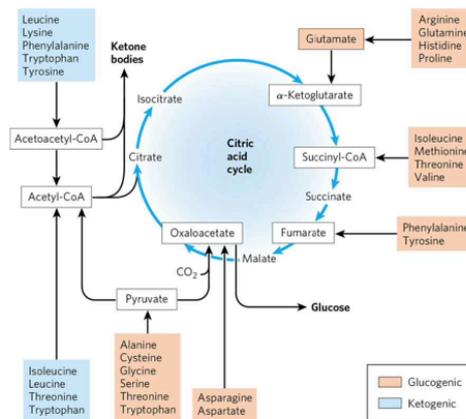
Vías de Degradación de los Aminoácidos



Para la obtención de energía, los aminoácidos deben convertirse a **Acetil CoA** y sufrir una **Oxidación completa**.

Si los aminoácidos van a utilizarse como combustible de respiración, sus esqueletos de carbono tiene que convertirse en **acetil CoA**, que después entrará en el **ciclo de Krebs** para su **oxidación**, produciendo **ATP**

La entrada de la cadena carbonada en el **ciclo de Krebs** como ácidos dicarboxílicos (**α-cetoglutarato, succinato, fumarato u oxalacetato**) **no asegura su oxidación completa** para la obtención de **energía metabólica**



	Glucogenic	Glucogenic and Ketogenic	Ketogenic
Nonessential	Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine	Tyrosine	
Essential	Histidine Methionine Threonine Valine	Isoleucine Phenylalanine Tryptophan	Leucine Lysine

Aas glucogénicos

Los aminoácidos cuyo catabolismo produce **piruvato** o uno de los **intermedios del ciclo de los ATC** se denominan **glucogénicos**.

Pueden integrarse en la síntesis neta de glucosa en hígado y riñones (**gluconeogénesis**).

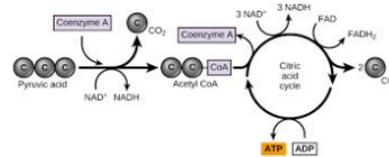
Aas cetogénicos

Los aminoácidos cuyo catabolismo produce **acetacetato** (o **acetil CoA** o **acetoacetil CoA**) se denominan **"cetogénicos"**

El acetacetato es uno de los cuerpos cetónicos, los cuales también incluyen el 3-hidroxiacetil-CoA y la acetona

La **leucina** y la **lisina** son exclusivamente cetogénicos.

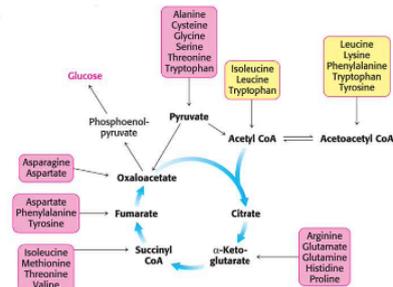
Después de la eliminación de los grupos amino, el esqueleto carbonado de los Aas sufre una **oxidación** a compuestos que pueden incorporarse al ciclo del **ácido cítrico** para su oxidación a CO_2 y H_2O



Dependiendo del producto de degradación final, algunos Aas pueden ser convertidos a **cuerpos cetónicos**, a **glucosa**, o a ambos. Así pues, la degradación de los Aas está integrada en el metabolismo intermediario y puede ser crítica para la supervivencia bajo condiciones en la que los Aas de energía metabólica.

El esqueleto de carbono de los Aas entran en el ciclo del ácido cítrico a través de 5 intermediarios:

Acetil-CoA, α -cetoglutarato, Succinil-CoA, fumarato y oxalacetato. Algunos también se degradan a **piruvato**, que pueden convertirse tanto a **Acetil-CoA** como a **Oxalacetato**.



Los Aas que producen **piruvato** son **alanina, cisteína, glicina, serina, treonina, y triptófano**.

Leucina, lisina, fenilalanina, y triptófano dan lugar a **acetil-CoA** via **acetoacetil-CoA**

Isoleucina, leucina, treonina y triptófano también forman **acetil-CoA** directamente

Arginina, glutamato, glutamina, histidina y prolina producen **α -cetoglutarato**

Isoleucina, metionina, treonina y valina producen **succinil-CoA**

4 átomos de carbono de la **fenilalanina** y la **tirosina** dan lugar a **fumarato**

Asparagina y aspartato producen **oxalacetato**

Los aminoácidos ramificados (**isoleucina, leucina y valina**) (**BAA**), a diferencia de otros Aas, se degradan solamente en tejidos extrahepáticos (Músculo)

Enfermedades congénitas del metabolismo de los aminoácidos

Muchas enfermedades serias humanas están ligadas a defectos genéticos en las enzimas del catabolismo de Aas.

Condición Médica	Incidencia aproximada (por 100,000 nacimientos)	Proceso Defectuoso	Enzima defectuosa
Albinismo	<3	Síntesis de Melanina	Tyrosine 3-monooxygenase
Alcaptonuria	<0.4	Tirosina	Homogentisate 1,2-dioxygenase degradation
Argininemia	<0.5	Síntesis Urea	Arginase
Acidemia Argininosuccínica	<1.5	Síntesis Urea	Argininosuccinase
Deficiencia Carbamoil fosfato	<0.5	Síntesis Urea	CPSI deficiency
Homocistinuria	<0.5	Degradación Metionina	Cystathionine β synthase
Jarabe de arce	<0.4	Degradación BCAA	Complejo deshidrogenasa BCAA
Acidemia Metilmalónica	<0.5	Conversión de propionil-CoA a succinil-CoA	Metilmalonil-CoA mutasa
Fenilcetonuria	<8	Conversión of fenilalanina a tirosina	fenilalanina hidroxilasa

Enfermedades congénitas del metabolismo de los aa relacionadas con tirosina

La fenilalanina se hidroxila para formar tirosina, precursor de:

- El pigmento melanina
- Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3)
- Las catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina

Cualquier exceso adicional de fenilalanina o tirosina se oxidará a acetoacetato y fumarato.

Fenilcetonuria (PKU)

Es el defecto congénito del metabolismo de los aminoácidos más común en la clínica (incidencia 1:15,000). **Defecto genético de la enzima fenilalanina hidroxilasa** (fenilalanina monooxygenasa). Un 3% de los casos provocado por síntesis errónea de la coenzima tetrahydrobiopterina.

La fenilalanina no se puede metabolizar a tirosina, por lo que hay una acumulación de fenilalanina (**hiperfenilalaninemia**) y sus metabolitos: fenilpiruvato, fenil-lactato y fenilacetato

La carencia de Tirosina da lugar a un defecto en la síntesis de catecolaminas; dopamina, adrenalina, noradrenalina o melanina entre otras.

Sintomatología

- Provoca retraso en el desarrollo mental, bajo IQ
- Olor característico en la orina
- Diagnóstico temprano (Prueba del talón)

Tratamiento:

- Restricción de fenilalanina en la dieta y complementos con tirosina
- Fenilalanina amonio liasa (Oral/Inyección)

Albinismo

La Tirosina se metaboliza por tirosinasa en melanocitos para formar el pigmento melanina. La deficiencia de tirosinasa resulta en albinismo.

Tirosinemia tipo I

La Tirosinemia de tipo I es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por una deficiencia de fumarilacetoacetato. Esto provoca la acumulación de intermediarias tóxicas, en particular fumarilacetoacetato, que es un inhibidor de la porfobilinógeno sintasa. El tratamiento de la tirosinemia tipo I se ha revolucionado mediante el uso de NTBC. Además, es necesaria la restricción de la dieta de tirosina y fenilalanina.

Alcaptonuria

La alcaptonuria es una aciduria orgánica poco frecuente que consiste en carencia de la ácido homogentísico oxidasa, lo que la acumulación de ácido homogentísico (AH), un intermediario en la vía degradativa de la tirosina.

Sintomatología:

- Aciduria homogentísica (la orina contiene niveles elevados de AH, el cual se oxida a un pigmento oscuro cuando se deja reposar).
- El inicio temprano de artritis en las grandes articulaciones.
- El depósito de un pigmento negro (ocronosis) en cartílagos y tejido colagenoso (alcaptón).

Las manchas oscuras en los pañales pueden indicar la enfermedad en los lactantes, pero por lo general no hay síntomas presentes sino hasta cerca de los 40 años aproximadamente.

Las dietas bajas en fenilalanina y tirosina en la dieta reducen los niveles de AH. Aunque la alcaptonuria no es mortal, la artritis asociada puede conducir a una discapacidad grave.

Las deficiencias en fumarilacetoacetato hidrolasa, la enzima terminal del metabolismo de tirosina, causan tiroseemia tipo I y un olor característico de col en la orina.

Enfermedad del jarabe de arce (EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce)

Los Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) no se degradan en el hígado, lo hacen en el músculo.

Esta enfermedad es un defecto total o parcial del complejo enzimático BCKD (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase) la deshidrogenasa de α -acetoácidos de cadena ramificada.

Este es un complejo enzimático mitocondrial que descarboxila oxidativamente los Aas de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina.

Estos BCAA y α -cetoácidos se acumulan: toxicidad cerebral, cetoacidosis, cambio tono muscular, coma y en ocasiones muerte (leucina). Orina con olor jarabe de Arce (isoleucina).



Aciduria metilmalónica

Esta enfermedad está causada por la deficiencia de la metilmalonil CoA mutasa I o por la carencia de vitamina B12. Los pacientes sufren letargo, retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones y encefalopatía aguda.

La mayoría muere en la infancia o la niñez.

Histidinemia

Se trata de un trastorno autosómico recesivo en el que la deficiencia de histidasa provoca una acumulación de histidina.

Hiperglicinemia no cetósica

Esta enfermedad se debe a la deficiencia de la enzima de escisión de la glicina y provoca la acumulación de glicina en los fluidos corporales, incluido el sistema nervioso, donde causa síntomas neurológicos.

Esto se debe a que la glicina puede funcionar como neurotransmisor y potencia el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

En consecuencia, cuando la glicina se acumula, los neonatos sufren dificultades de alimentación, convulsiones mioclónicas, hipotonía y ataques de apnea.

En los casos graves pueden morir o sufrir enfermedades neurológicas graves.

En las formas más leves, los pacientes sobreviven con retraso mental sin sufrir las otras características de la aparición temprana de la enfermedad.

La glicina es un neurotransmisor inhibitorio de la médula espinal.

Enfermedades no congénitas del metabolismo de los aminoácidos

Parkinson's disease

Esta enfermedad, que suele desarrollarse a partir de los 60 años, está causada por la destrucción de la región cerebral, conocida como la sustancia negra, que produce el neurotransmisor dopamina.

Los **síntomas** de la enfermedad de Parkinson incluyen temblores, rigidez muscular y acinesia.

Tratamiento: inhibidor de la L-DOPA descarboxilasa, precursora de la dopamina.

La vía de degradación por autofagia dependiente de lisosomas es una de las vías disregulada en la enfermedad de Parkinson.

Feocromocitoma

Esta enfermedad rara suele estar causada por un tumor de la médula suprarrenal, que produce cantidades excesivas de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, normetadrenalina y ácido vanililmandélico (HHMA).

Sin embargo, el 10% de los casos se producen en la cadena nerviosa simpática y sobreproducen noradrenalina.

Si el tumor libera una oleada de catecolaminas, los pacientes sufren un ataque hipertensivo asociado a fuertes dolores de cabeza, sudoración, palpitaciones, ansiedad, glucosuria y, si predomina la adrenalina, taquicardia.

El tumor puede ser extirpado quirúrgicamente con bloqueantes adrenérgicos previos.

Neuroblastoma

Este tumor poco frecuente suele presentarse en niños menores de 5 años y el 70% tiene enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

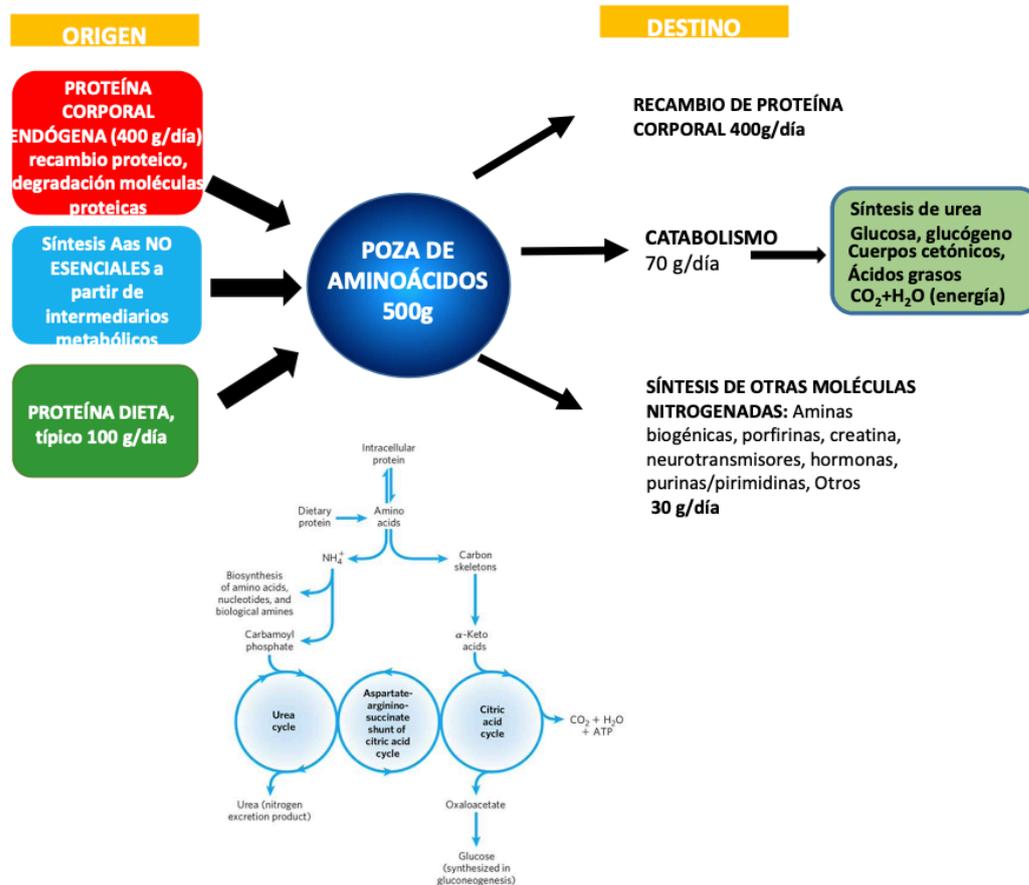
Diagnóstico en orina.

Dopamina y enfermedades mentales

La "hipótesis dopaminérgica" de la esquizofrenia postula un aumento de la actividad dopaminérgica cerebral. Aunque varias investigaciones sugieren una asociación de la psicosis con transmisiones dopaminérgicas alteradas, las pruebas no son concluyentes.

El gen COMT está recibiendo especial atención como factor de riesgo candidato para la esquizofrenia.

Resumen general del metabolismo de los aminoácidos



ORIGEN Y DESTINO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las Proteínas se Degradan a Aminoácidos

Las proteínas de la ingesta se digieren en el intestino, gracias a **zimógenos** activados, **exopeptidasas** y **endopeptidasas** que producen **aminoácidos** que se absorben en los enterocitos y se transportan por todo el organismo. Las proteínas celulares se degradan a ritmos muy variables, que van desde minutos hasta la vida entera del organismo. Los aminoácidos **esenciales** sólo pueden ser incorporados por la dieta

El Recambio Proteico está altamente regulado

El recambio de proteínas celulares es un proceso regulado que requiere complejos sistemas enzimáticos. En la mayoría de los casos, las proteínas que deben degradarse se conjugan con la **ubiquitina**, una pequeña proteína conservada, en una reacción impulsada por la hidrólisis del ATP. El sistema de conjugación de la ubiquitina se compone de tres enzimas distintas. Un gran complejo en forma de barril denominado **proteasoma** digiere las proteínas ubiquitinadas. El proteasoma también necesita hidrólisis de **ATP** para funcionar. Los aminoácidos resultantes constituyen una fuente de precursores de proteínas, bases nucleotídicas y otros compuestos nitrogenados.

Biosíntesis de Aminoácidos

Los aminoácidos **no esenciales** pueden sintetizarse en nuestro organismo. 10 de los 11 AAs proceden directamente de la cadena carbonada de la **glucosa**. Los AAs pueden clasificarse en **AAs esenciales**, **no esenciales** y **esenciales condicionales**

AAs como precursores de biomoléculas nitrogenadas

Además de ser los componentes básicos de las proteínas, los aminoácidos son **precursores** de muchas **biomoléculas** especializadas, como **hormonas**, **coenzimas**, **nucleótidos**, **alcaloides**, **polímeros de la pared celular**, **porfirinas**, **antibióticos**, **pigmentos** y **neurotransmisores**, como las catecolaminas (**adrenalina/noradrenalina/dopamina**).

ESENCIALES	NO ESENCIALES
Fenilalanina (Phe)	Alanina (Ala)
Histidina (His)	Arginina (Arg)
Isoleucina (Ile)	Asparagina (Asp)
Leucina (Leu)	Aspartato (Asp)
Lisina (Lys)	Cisteína (Cys)
Metionina (Met)	Glicina (Gly)
Treonina (Thr)	Glutamato (Glu)
Triptófano (Trp)	Glutamina (Gln)
Valina (Val)	Prolina (Pro)
	Serina (Ser)
	Tirosina* (Tyr)

Departamento de
 Bioquímica y Biología Molecular

DESTINO DEL AMONIO Y CICLO DE LA UREA

El primer paso en la degradación de los aminoácidos es la eliminación del nitrógeno. Los aminoácidos sobrantes se utilizan como bloques de construcción y como combustible metabólico.

El primer paso en su degradación es la eliminación de sus grupos α -amino mediante **transaminación** a α -cetoácidos. El fosfato de piridoxal (PLP) es la coenzima de todas las aminotransferasas y de muchas otras enzimas que catalizan las transformaciones de los aminoácidos. El grupo α -amino se funde en α -cetoglutarato para formar glutamato, que luego es **desaminado oxidativamente** por la glutamato deshidrogenasa para dar NH_4^+ y α -cetoglutarato. Esta reacción tiene lugar en las mitocondrias de los hepatocitos.

El grupo amino es transportado al hígado desde los tejidos extrahepáticos por la **glutamina** o por la **alanina** (ciclo glucosa-alanina) cuando procede del músculo.

El ion amonio se convierte en urea en la mayoría de los vertebrados terrestres.

El primer paso en la síntesis de urea es la formación de carbamoil fosfato, que se sintetiza a partir de HCO_3^- , NH_3 y 2 moléculas de ATP por la carbamoil fosfato sintetasa (CPSI).

A continuación, la ornitina es carbamoilada a citrulina por la ornitina transcarbamoilasa (O) tienen lugar en las mitocondrias.

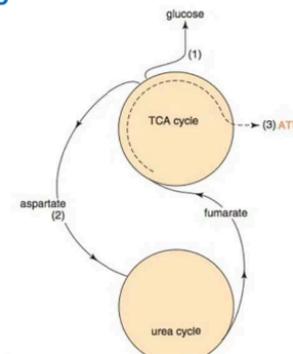
La citrulina abandona la mitocondria y se condensa con el aspartato para formar argininosuccinato en el citosol, que se escinde en arginina y fumarato (ASS, ASL).

El otro átomo de nitrógeno de la urea procede del aspartato.

La urea se forma por hidrólisis de la arginina (Arginasa), que también regenera la ornitina.

El fumarato liberado en el ciclo de la urea se interconecta con el ciclo de Krebs y puede dar lugar a **glucosa (1)**, **aspartato (2)** o **energía (3)**.

La urea difunde al riñón y se excreta, pero en la insuficiencia renal aumenta en el plasma y deriva al intestino produciendo hiperamonemia debido a la ureasa bacteriana.



DESTINO DEL ESQUELETO CARBONADO

Los átomos de carbono de los aminoácidos degradados se convierten en principales intermediarios metabólicos.

Los átomos de carbono de los aminoácidos degradados se convierten en piruvato, acetil CoA, acetoacetato o un intermediario del ciclo del ácido cítrico.

La mayoría de los aminoácidos son únicamente **glucogénicos**, dos son únicamente **cetogénicos** y unos pocos son tanto **cetogénicos** como **glucogénicos**.

La **alanina**, **serina**, **cisteína**, **glicina**, **treonina** y **triptófano** se degradan a **piruvato**.

La **asparagina** y el **aspartato** se convierten en **oxaloacetato**.

El α -cetoglutarato es el punto de entrada del **glutamato** y de cuatro aminoácidos (**glutamina**, **histidina**, **prolina** y **arginina**) que pueden convertirse en glutamato.

El **succinil CoA** es el punto de entrada para algunos de los átomos de carbono de tres aminoácidos (**metionina**, **isoleucina** y **valina**) que se degradan a través del intermediario metilmalonil CoA.

La **leucina** se degrada a **acetoacetato** y **acetil CoA**. La degradación de la **valina** y la **isoleucina** es como la de la leucina (BCAA).

Cuatro de los átomos de carbono de la **fenilalanina** y la **tirosina** se convierten en **fumarato**, y cuatro emergen en **acetoacetato**.

Si los aminoácidos van a utilizarse como combustible de respiración, sus esqueletos de carbono tienen que convertirse en **acetil CoA**, que después entrará en el **ciclo de Krebs** para su **oxidación**, produciendo **ATP**.

Estas reacciones tienen lugar en el **hígado**, excepto las del catabolismo de los BCAA que tienen lugar en el **músculo**.

Los errores innatos del metabolismo pueden alterar la degradación de aminoácidos.

Los errores en el metabolismo de los aminoácidos fueron la fuente de algunos de los primeros conocimientos sobre la correlación entre patología y bioquímica.

La **Fenilcetonuria** es el más conocido de los errores hereditarios del metabolismo de los aminoácidos. Esta enfermedad es el resultado de la acumulación de altos niveles de fenilalanina en los fluidos corporales. Esta acumulación provoca retraso mental a menos que los afectados reciban dietas bajas en fenilalanina inmediatamente después de nacer.

