

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas

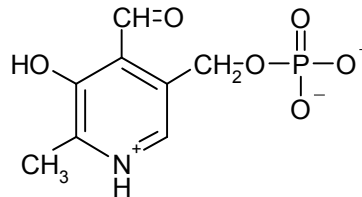
Miguel Ángel Ordorica Vargas & María de la Luz Velázquez Monroy

El Metabolismo de compuestos nitrogenados incluye la síntesis y degradación de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas, para los cuales no existe un sistema de almacenamiento, como el de Glúcidos y Lípidos. En nuestro curso, consideramos las bases nitrogenadas dentro del metabolismo de aminoácidos, porque todos los átomos de aquellas derivan de estos, y porque su degradación también produce intermediarios comunes a la de aminoácidos.

El catabolismo de aminoácidos incluye tres capítulos, primero las reacciones generales, que corresponden a las reacciones en que participan los aminoácidos completos, en la mayoría de ellas participa como coenzima el Fosfato de Piridoxal (**PLP**) segundo, el **Ciclo de la Urea**, es la ruta de síntesis de Urea a partir del Nitrógeno que se libera de los aminoácidos; por último, las reacciones particulares de cada una de las estructuras de carbono de los aminoácidos.

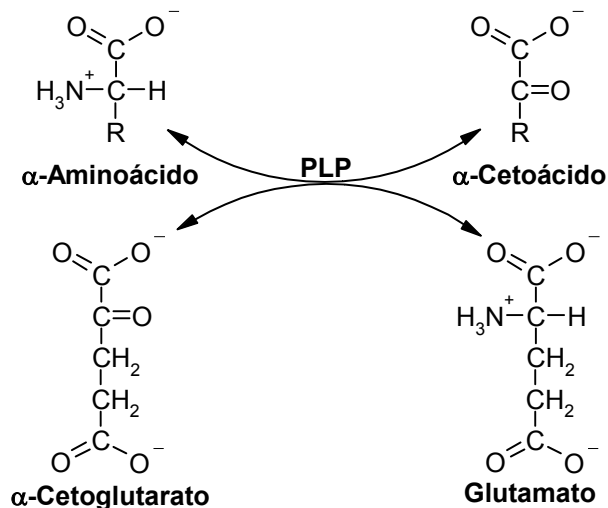
Reacciones Generales de Aminoácidos

Las reacciones generales de aminoácidos incluyen transaminación, deshidratación, descarboxilación, racemización y desaminación oxidativa. Transaminación y deshidratación son las formas de **desaminación no oxidativa** de los aminoácidos. Todas las enzimas que participan en estas reacciones emplean como coenzima el Fosfato de Piridoxal.

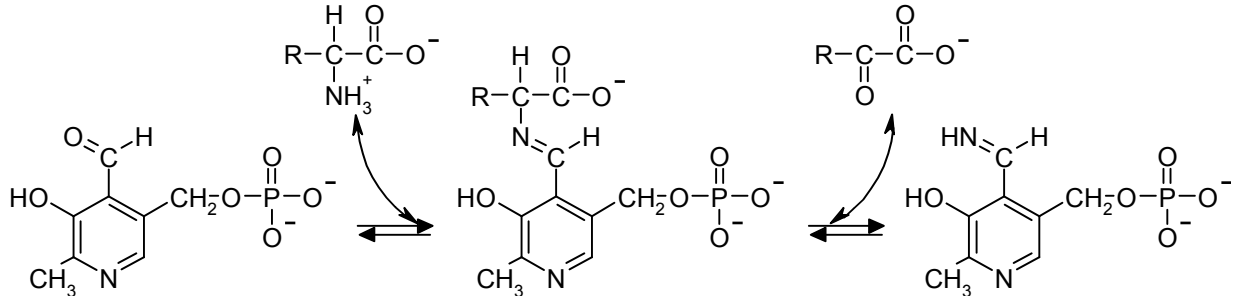


Transaminación

Las enzimas de transaminación antiguamente se conocían como **Transaminasas** pero en la nomenclatura moderna se designan como **Aminotransferasas**. Catalizan el intercambio del Nitrógeno entre los α -aminoácidos y diversos α -oxoácidos producidos en el metabolismo. Como resultado de este intercambio, el aminoácido original se convierte en un cetoácido u oxoácido y el oxoácido original se transforma en aminoácido.



En todas las reacciones de las aminotransferasas la función del **Fosfato de Piridoxal** consiste en formar una base de Schiff con el aminoácido donador, después mediante un corrimiento de electrones, se libera el cetoácido producto, permaneciendo el grupo amino α del aminoácido en forma de piridoxamina. En la segunda etapa, el cetoácido aceptor se une a la piridoxamina, formando una nueva base de Schiff que se rompe para liberar el α -aminoácido producto.



Las reacciones de transaminación constituyen la vía más importante de **desaminación no oxidativa** de los aminoácidos. Las transaminasas son enzimas intracelulares y su presencia en sangre es indicativa de daño tisular. Dentro de las células, las reacciones de transaminación está casi en equilibrio, con $\Delta G \approx 0$ y pueden servir tanto para degradación como para síntesis de aminoácidos.

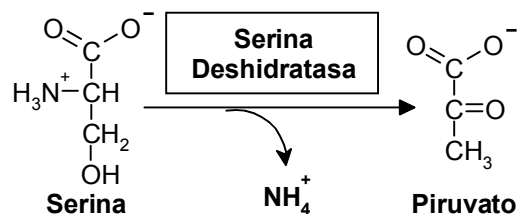
En general, estas enzimas son específicas de reacción, y además del principal, puedes usar otros sustratos. Casi todas usan el par **Glutamato** (donador)/ **α -Cetoglutarato** (aceptor). Todos los aminoácidos transaminan, excepto **Lisina** y **Treonina**, que siguen rutas distintas.

Entre las aminotransferasas más importantes se encuentran las siguientes:

- **Aspartato Aminotransferasa** (AST, EC 2.6.1.1) antes conocida como **Transaminasa Glutámico Oxalacética** (TGO).
- **Alanina Aminotransferasa** (ALT, EC 2.6.1.2) antes se conocida como **Transaminasa Glutámico Pirúvica** (TGP).
- **Cisteína aminotransferasa** (EC 2.6.1.3)
- **Glician amiotransferasa** (EC 2.6.1.4)
- **Tirosina aminotransferasa** (EC 2.6.1.5)
- **Leucina aminotransferasa** (EC 2.1.6.6)

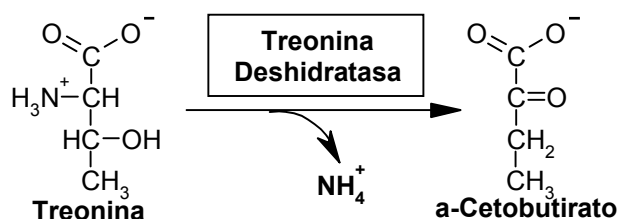
Deshidratasas

Las reacciones de deshidratación son características de los aminoácidos alifáticos hidroxilados Serina y Treonina. Las enzimas que catalizan estas reacciones pertenecen al grupo de las **Liasas**, las dos más importantes son **Serina Deshidratasa** (EC 4.2.1.13) y **Treonina Deshidratasa** (EC 4.2.1.16). Las reacciones de deshidratación se clasifican como una forma de **desaminación no oxidativa** de los aminoácidos.



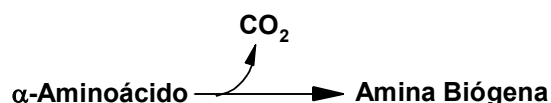
Ambas reacciones proceden mediante la transposición del Oxígeno entre los carbonos α y β , y la eliminación simultánea del Nitrógeno amino.

Tanto la Serina como la Treonina pasan por otras reacciones además de la deshidratación. La Treonina Deshidratasa, antes conocida como **Treonina Desaminasa**, es una enzima muy activa, esta característica, junto con el hecho de que la Treonina participa en muchas otras reacciones, hacen que este aminoácido no llegue a transaminar.



Descarboxilación

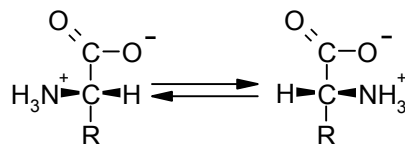
En la clasificación digital de las enzimas, las descarboxilasas pertenecen al grupo de las **Liasas**. Estas enzimas catalizan la eliminación del carboxilo α de los aminoácidos, generando un grupo de compuestos nitrogenados que se conocen como **Aminas Biógenas**.



Las Aminas Biógenas tienen actividades biológicas importantes, algunos ejemplos son: **Histamina**, **Serotonina**, **Triptamina**, **GABA**, **β -Alanina**, de las cuales se trató al estudiar la estructura de aminoácidos y proteínas.

Racemización

Son reacciones de isomerización óptica en las cuales los aminoácidos *l* se convierten en *d* y viceversa. Existen varias enzimas Racemasas, específicas para distintos aminoácidos (EC 5.1.1.1-15).



Desaminación Oxidativa

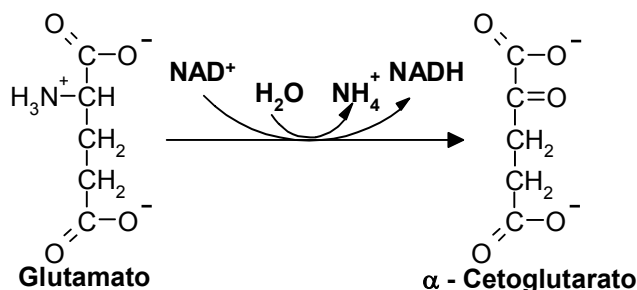
Las reacciones de desaminación oxidativa son reacciones de oxido-reducción que requieren de coenzimas aceptoras de equivalentes reductores. En el metabolismo de aminoácidos la más importante es la desaminación oxidativa del Glutamato.

Glutamato Deshidrogenasa (EC 1.4.1.3)

Es una enzima mitocondrial. Cataliza la reacción de liberación del Nitrógeno más importante del metabolismo de aminoácidos, debido a que la transaminación, concentra los grupos amino de los aminoácidos en el Glutamato.

Puede usar NADH ó NADPH. La enzima es **activada por ADP** e **inhibida por GTP y NADH**. En el Hígado el Nitrógeno liberado en esta reacción se usa para sintetizar Urea

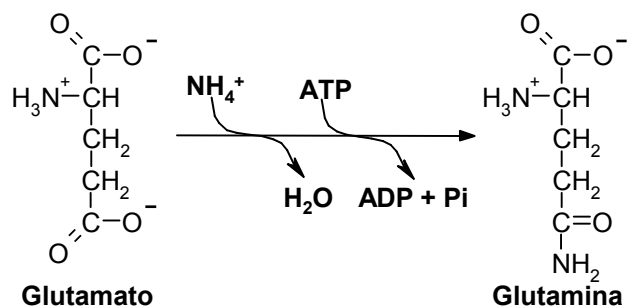
Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



La misma enzima cataliza la reacción inversa, usando NADPH para convertir el α -cetoglutarato en Glutamato.

Glutamina Sintetasa (EC 6.3.1.2)

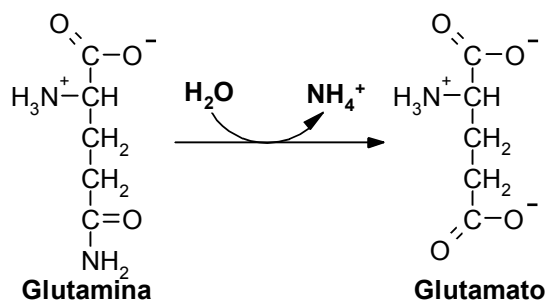
También tiene lugar en la mitocondria. En tejidos extrahepáticos la Glutamina sintetasa transforma el amoníaco en Glutamina, para ser transportado al Hígado.



La Glutamina es la principal forma de transporte de Nitrógeno. Su concentración en sangre es mayor que la de cualquier otro aminoácido.

Glutaminasa (EC 3.5.1.2)

La enzima también se encuentra en la mitocondria. La reacción consiste en la hidrólisis del enlace amida.



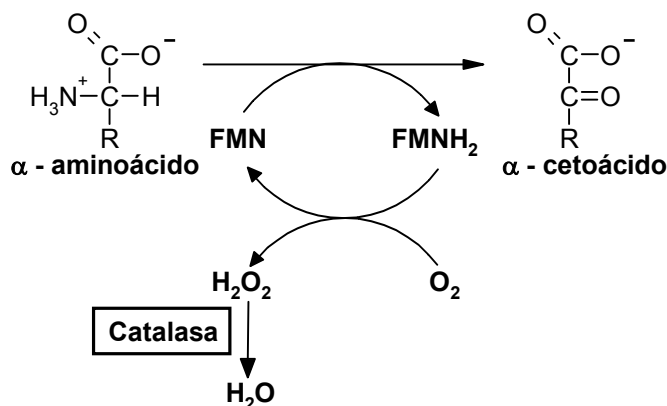
El Nitrógeno liberado se transforma en Urea. La Glutamina, también sirve como precursor en la síntesis de otros aminoácidos y bases nitrogenadas

En el riñón, la Glutaminasa participa en la excreción de ácidos al formar amonio, que es eliminado en orina.

Aminoácido Oxidasas L (EC 1.4.3.2) y D (EC 1.4.3.3)

Enzimas peroxisomales específicas de aminoácidos L ó D. Las más activas son las D-oxidasas.

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



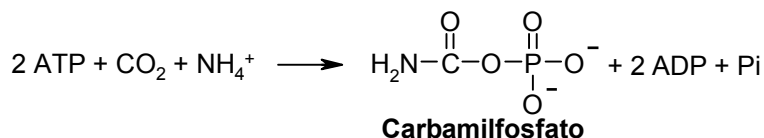
Son flavoproteínas, con capacidad de regenerar su grupo prostético, usando directamente Oxígeno como agente oxidante. Forman Peróxido de Hidrógeno que es degradado por la **Catalasa** hepática. La acción de aminoácido oxidasas elimina la quiralidad de los aminoácidos.

Ciclo de la Urea

La síntesis de Urea se realiza principalmente en el Hígado a partir de CO₂, Amonio y Aspartato como donadores de Nitrógeno. Consume 3 moléculas de ATP, 2 hasta ADP y 1 hasta AMP, lo que es igual a 4 enlaces de alta energía, por cada molécula de Urea que se sintetiza.

Carbamilfosfato Sintetasa I (EC 6.3.4.16)

Se encuentra en la matriz mitocondrial. Introduce el primer átomo de Nitrógeno de la Urea, a partir de Amonio. Antiguamente se clasificaba como una Transferasa (Grupo 2), pero ahora se considera una **Sintetasa** verdadera (Grupo 6). Esta enzima es específica para Amonio y CO₂. Existe una isoenzima en el citoplasma, que participa en la síntesis de bases pirimídicas, que utiliza Glutamina como donador de amino.

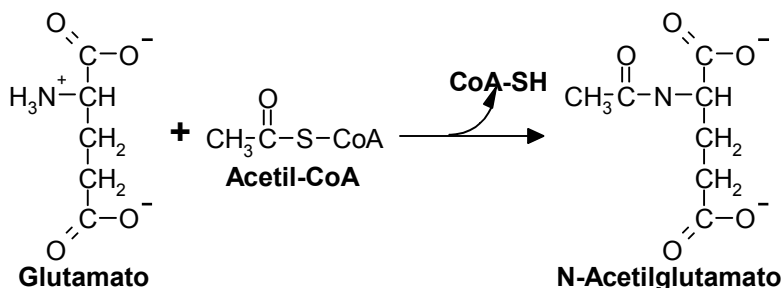


La **deficiencia en la actividad** de esta enzima produce **Hiperamoniemia congénita tipo I**.

La enzima es **activada** por **N-Acetilglutamato**, que es sintetizado en la reacción siguiente.

Glutamato N-Acetiltransferasa (EC 2.3.1.1)

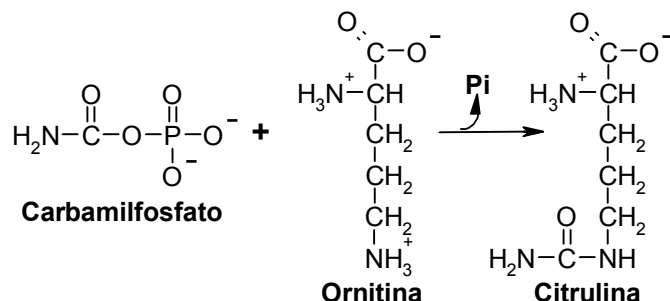
La reacción también se lleva a cabo en la Mitocondria pero no es parte del Ciclo de la Urea. La enzima se activa cuando aumenta la concentración de Arginina.



La enzima es específica de reacción y también puede actuar sobre **Aspartato** y otros aminoácidos, pero más lentamente.

Ornitina Transcarbamilasa (EC 2.1.3.3)

Esta es la reacción de entrada del Carbamilo al Ciclo de la Urea. La enzima se encuentra en la matriz mitocondrial y transfiere el grupo Carbamilo del fosfato al **amino δ** de **Ornitina**. La hidrólisis del enlace anhidro mixto provee la energía necesaria para la formación del enlace.

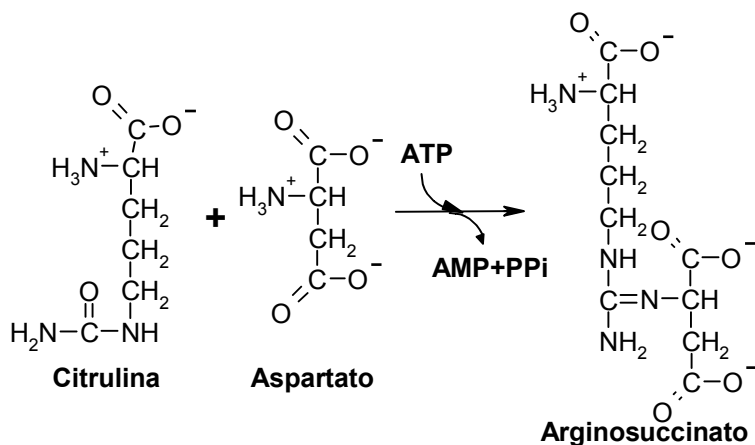


La reacción es irreversible por la hidrólisis del anhidro del Carbamilfosfato y porque la Citruilina producida sale de la mitocondria, por medio de una proteína translocadora, que la intercambia por Ornitina.

La **deficiencia de actividad de Ornitina Transcarbamilasa** produce **Hiperamonioemia congénita tipo II**.

Arginosuccinato Sintetasa (EC 6.3.4.5)

Esta enzima se encuentra en el citoplasma. La reacción consiste en la unión del grupo α -amino de Aspartato, con el carbonilo del ureido de Citruilina promovida por la hidrólisis de una Molécula de ATP hasta AMP y Pirofosfato.



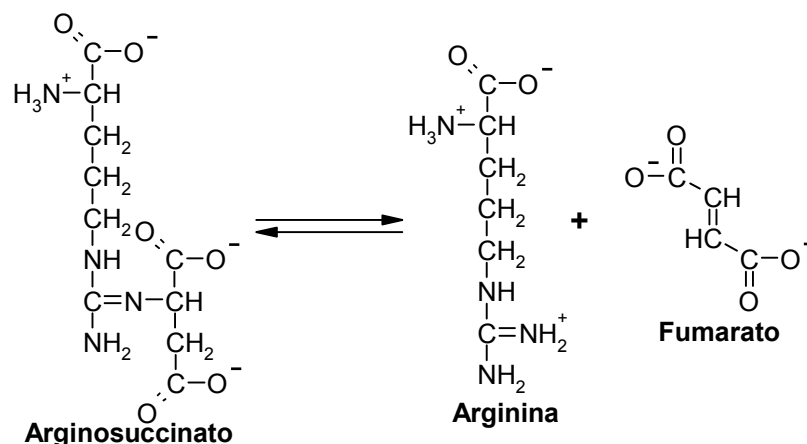
Mediante esta reacción, el **Aspartato contribuye con el segundo átomo de Nitrógeno de la Urea**. El pirofosfato liberado es rápidamente hidrolizado por las pirofosfatasas celulares.

La **deficiencia de Arginosuccinato Sintetasa** produce **Citruinemia**.

Arginosuccinato Liasa (EC 4.3.2.1)

Esta reacción también se efectúa en el citoplasma. Aunque en teoría es reversible, la eliminación rápida de sus productos la hace irreversible en el Ciclo.

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas

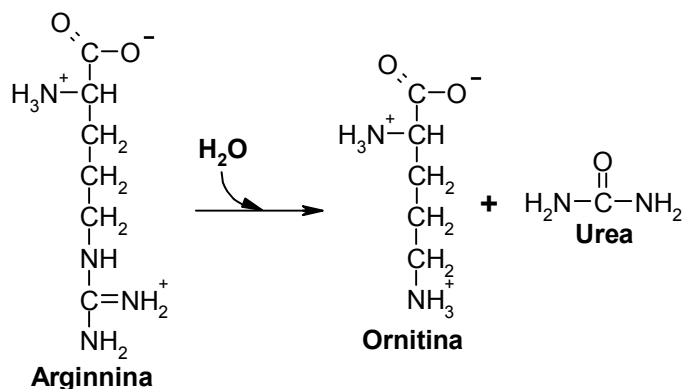


El Fumarato liberado por la Argininosuccinato Liasa, puede usarse para regenerar Aspartato mediante las reacciones de la **Fumarasa** y **Malato Deshidrogenasa** del ciclo del ácido Cítrico, y la **Aspartato Aminotransferasa**. Si este es el caso, tomando en consideración que el NADH que se forma en la reacción de **Malato Deshidrogenasa**, al oxidarse en **Cadena Respiratoria** produce 3 moléculas de ATP, la síntesis de Urea requeriría únicamente de un ATP.

La **deficiencia de esta enzima** produce **Acidemia Arginosuccínica**.

Arginasa (EC 3.5.3.1)

Es una **Hidrolasa** citoplásmica muy activa.



La Ornitina que se forma, regresa al interior de la mitocondria para reiniciar el ciclo. La **deficiencia de Arginasa** produce **Arginemia**.

La Urea que se libera es menos tóxica que el Amonio y sale a la circulación, para ser eliminada en el Riñón.

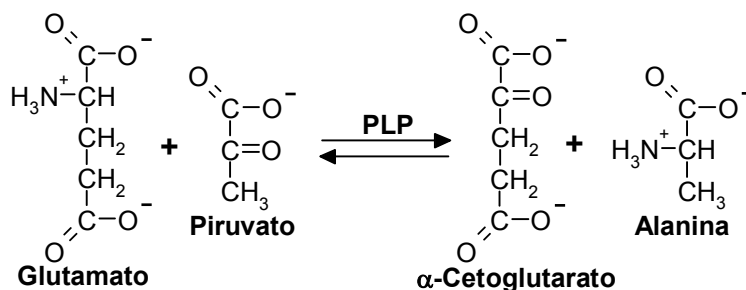
Síntesis de Aminoácidos No Esenciales

Los aminoácidos no esenciales se sintetizan mediante rutas muy variadas, algunas simples, otras no tanto y algunas muy complejas.

Alanina Aminotransferasa (EC 2.6.1.2)

La síntesis de Alanina se lleva a cabo mediante una reacción de transferencia de un grupo amino, que depende de la enzima **Alanina Aminotransferasa**. El Piruvato se convierte en Alanina acep-

tando el grupo α -amino del Glutamato. La reacción es reversible y requiere de Fosfato de Piridoxal como coenzima.

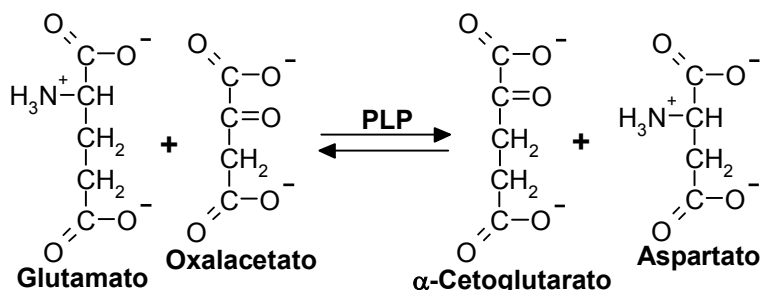


En el tejido muscular, esta reacción se utiliza como un forma de exportar Nitrógeno. La Alanina sintetizada es liberada a la circulación para llegar al Hígado. Las células hepáticas captan la Alanina y la transforman en Piruvato, mediante la reacción inversa, catalizada por la enzima hepática. El Piruvato formado, puede pasar a la Gluconeogénesis y convertirse en Glucosa. La Glucosa sale del Hígado a la circulación y puede ser tomada por los tejidos, para completar el llamado **ciclo de la Alanina-Glucosa**.

Antes de la nomenclatura sistemática, esta enzima se denominaba **Transaminasa Glutámico-Pirúvica** (TGP), nombre con el cual se designa todavía, sobre todo en clínica.

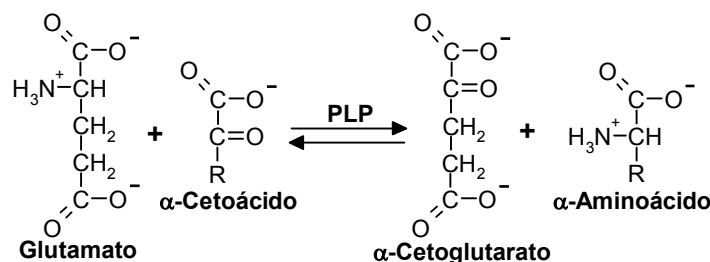
Aspartato Aminotransferasa (EC 2.6.1.1)

Esta enzima recibía el nombre **Transaminasa Glutámico-Oxalacética**, hasta la llegada de la nomenclatura sistemática. Cataliza una reacción de transaminación reversible. El carbono para la síntesis de Aspartato proviene de Oxalacetato, producido en el ciclo de Krebs o por Carboxilación de Piruvato. El Glutamato es el donador del grupo amino. La reacción también depende de Fosfato de Piridoxal.



Aminotransferasas (EC 2.6.1.1-5)

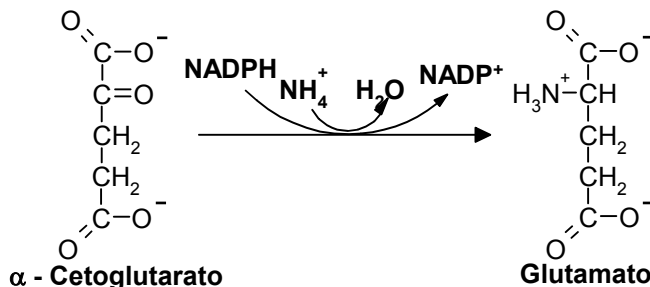
Las reacciones de transaminación pueden servir para sintetizar α -Aminoácidos, mediante la transferencia de grupos amino a α -Cetoácidos. Todas las Aminotransferasas dependen de PLP y casi todas usan Glutamato como donador de Amino.



El Glutamato es la forma como se intercambia el Nitrógeno alfa de los aminoácidos.

Glutamato Deshidrogenasa (EC 1.4.1.3)

Además de obtenerse a partir de α -Cetoglutarato, el Glutamato también se puede sintetizar invirtiendo la reacción de Glutamato Deshidrogenasa.



En esta reacción, la Glutamato Deshidrogenasa usa NADPH como agente reductor.

Catabolismo del Carbono de Aminoácidos

Existen rutas particulares para cada aminoácido, pero todas ellas convergen hacia un grupo reducido de intermediarios metabólicos (ver Tabla 1). Algunos de estos intermediario son precursores de Glucosa, y los aminoácidos que los producen se llaman Glucogénicos. Otros intermediarios como Acetil-CoA y Acetoacetyl-CoA, únicamente pueden formar ácidos grasos, y los aminoácidos que los forman son *Cetogénicos*. Los aminoácidos más grandes producen ambos tipos de intermediarios y se consideran de metabolismo **Mixto**.

Tabla 1. Resumen del Metabolismo del Carbono de los Aminoácidos.

Intermediario formado	Aminoácidos	Clasificación
Piruvato	Alanina, Cisteina, Serina, Glicina Triptofano	• Glucogénicos puros • Mixto
α -Cetoglutarato	Glutamato, Glutamina, Prolina, Arginina, Histidina	• Glucogénicos puros
Oxalacetato	Aspartato y Asparagina	• Glucogénicos puros
Succinil-CoA	Metionina, Valina Treonina, Isoleucina	• Glucogénicos puros • Mixtos
Fumarato	Fenilalanina, Tirosina	• Mixtos
Acetil-CoA	<i>Leucina</i> Treonina, Isoleucina, Triptofano	• <i>Cetogénico puro</i> • Mixtos
Acetoacetyl-CoA	<i>Lisina, Leucina</i> Fenilalanina, Tirosina, Triptofano	• <i>Cetogénicos puros</i> • Mixtos

Metabolismo de Algunos Aminoácidos Específicos

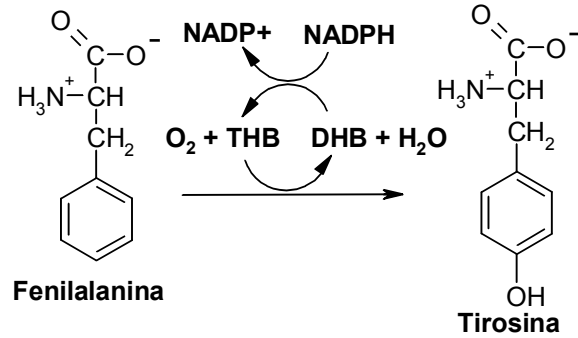
Dos grupos de aminoácidos tiene metabolismo de interés especial, por la gran variedad de intermediarios que forman.

Catabolismo de Fenilalanina y Tirosina. Aminoácidos Mixtos

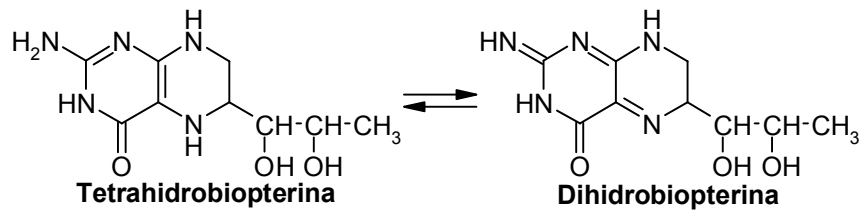
Fenilalanina-4-Hidroxilasa (EC 1.14.16.1)

Esta enzima inicia la degradación de Fenilalanina, pero además es responsable de la síntesis de Tirosina. Utiliza como coenzima la Tetrahidrobiopterina (**THB**) que se oxida a Dihidrobiopterina (**DHB**). La regeneración de THB depende de NADPH, como agente reductor de DHB.

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



La Tetrahydrobiopterina tiene un núcleo de **Pteridina**, análogo al de Tetrahydrofolato.



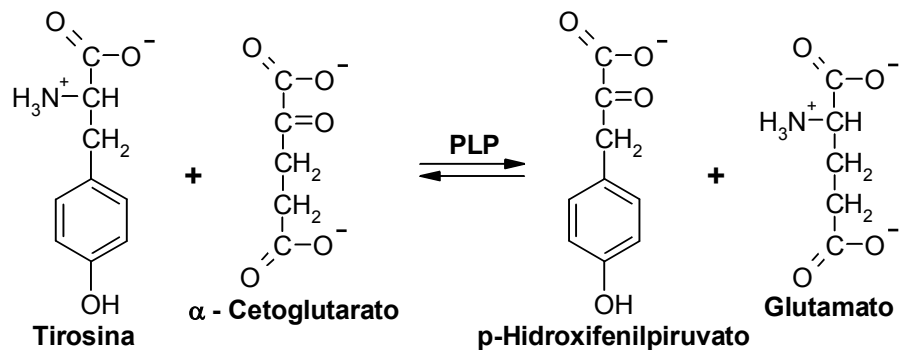
La **ausencia de Fenilalanina Hidroxilasa** provoca la **Fenilcetonuria**, una de las enfermedades metabólicas más frecuentes.

Cuando se acumula Fenilalanina, en lugar de formar Tirosina, se transamina y produce Fenilpiruvato que inhibe a la **Piruvato Deshidrogenasa** y con ella, el metabolismo oxidativo de Glúcidos.

En los individuos **Fenilcetonúricos** la **Tirosina** es **esencial** porque no la pueden sintetizar.

Tirosina Transaminasa (EC 2.6.1.5)

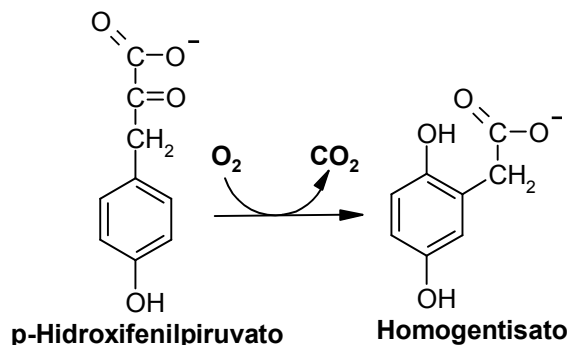
Al igual que la anterior es una enzima mitocondrial. Mediante esta reacción, el Nitrógeno de la Tirosina entra a la reserva general, en forma de Glutamato.



La **ausencia de Tirosina Transaminasa** produce **Tirosinemia**.

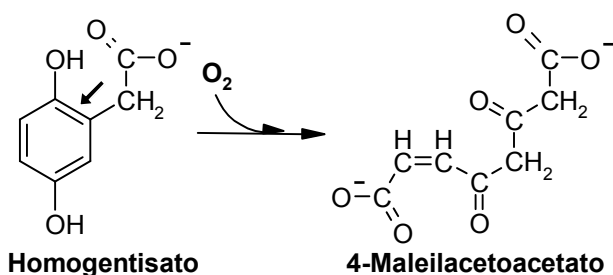
***p*-Hidroxifenilpiruvato Oxidasa ó *p*-Hidroxifenilpiruvato Dioxigenasa. (EC 1.13.11.27)**

Es una reacción de descarboxilación oxidativa. El mecanismo de reacción consiste en la transposición de la cadena lateral, promovida por la oxidación del grupo Oxo y del carbono 1 del anillo fenólico.



Homogentisato Oxidasa, Homogentisato Oxigenasa ú Homogentisato 1,2-Dioxigenasa (EC 1.13.11.5)

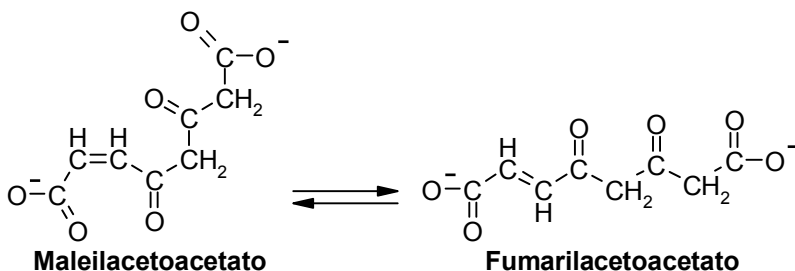
La reacción consiste en la oxidación simultánea de los carbonos 1, hasta carboxilo, y 2 hasta cetona, con lo cual se abre el anillo benceno. Al desaparecer el carácter aromático, el OH en 4 se convierte en **enol** y adquiere la forma tautomérica de cetona, que es más estable.



La **deficiencia de Homogentisato Oxidasa** causa la enfermedad conocida como **Alcaptonuria**.

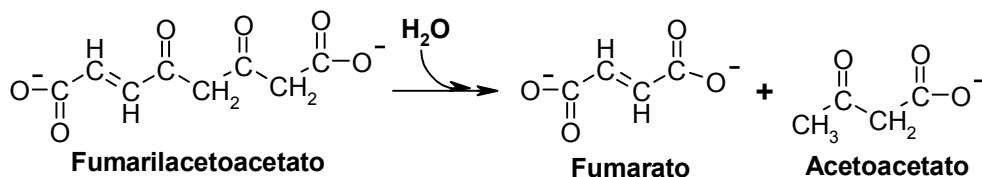
Maleilacetoacetato Isomerasa (EC 5.2.1.2)

Es una reacción en la cual se cambia la isomería geométrica.



El avance de esta reacción depende de la velocidad con que se elimina el Fumarilacetoacetato producido, pues se encuentra prácticamente en equilibrio.

Fumarilacetoacetato Hidrolasa ó Fumarilacetoacetasa (EC 3.7.1.2)



El Fumarato se puede oxidar en el ciclo de Krebs hasta Oxalacetato y por lo tanto es Glucogénico, mientras que el Acetoacetato es Cetogénico.

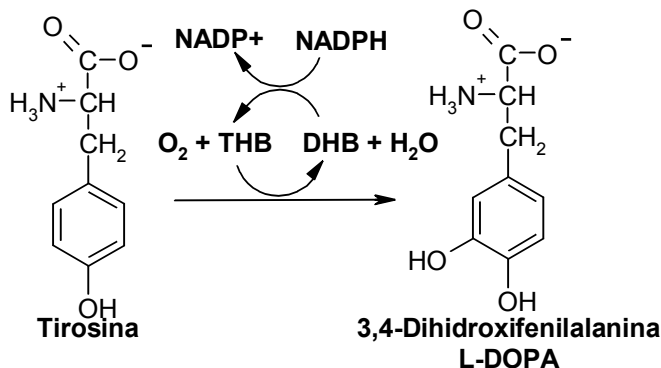
La enzima también actúa sobre otros 2, 4 ó 3, 5-dioxiácidos. Su **deficiencia** produce **Tirosinemia**.

Síntesis de Catecolaminas

La **Tirosina** es el precursor de las **catecolaminas** neurotransmisoras **Dopamina**, **Norepinefrina** y **Epinefrina**, que se sintetizan en el sistema nervioso central y la médula suprarrenal.

Tirosina 3-Hidroxilasa, Tirosina 3-Monooxigenasa (EC 1.14.16.2)

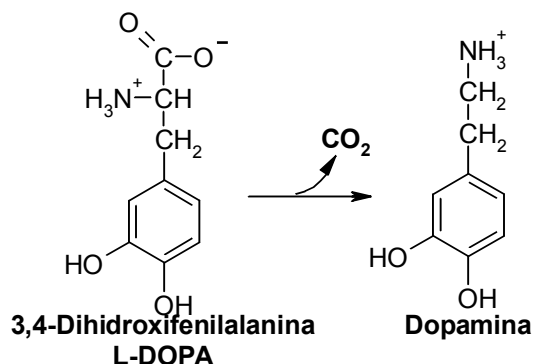
Es activada por fosforilación, catalizada por una **Tirosina Hidroxilasa Cinasa (EC 2.7.1.24)** específica. Igual que la **Fenilalanina Hidroxilasa**, utiliza Tetrahydrobiopterina como coenzima.



Su **deficiencia se relaciona** con el mal de **Parkinson**.

DOPA Descarboxilasa ó Descarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos (EC 4.1.1.28)

La enzima utiliza Fosfato de Piridoxal como coenzima. La Dopamina es el primer neurotransmisor catecolamínico que se forma en la vía.

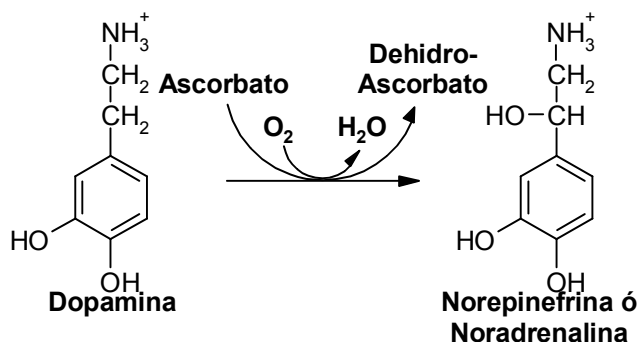


También actúa sobre otros aminoácidos aromáticos como Triptofano, Hidroxitriptofano y Tirosina. Su **deficiencia** se relaciona con el mal de **Parkinson**.

Dopamina Hidroxilasa, Dopamina β-Hidroxilasa ó Dopamina β-Monooxigenasa (EC 1.14.17.1)

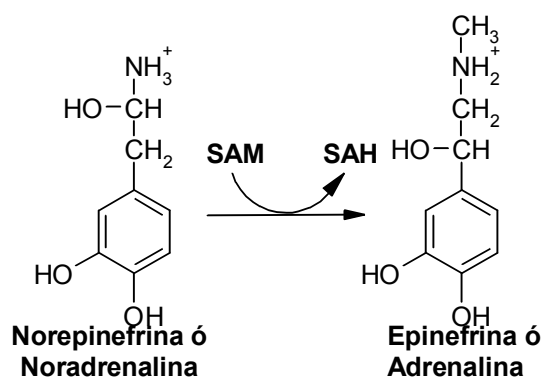
Es una enzima de especificidad absoluta, usa ácido Ascórbico y es activada por Fumarato. Además tiene Cobre +1 en su estructura.

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



Norepinefrina N-Metiltransferasa (EC 2.1.1.28)

Actúa sobre varias feniletanolaminas. Requiere S-Adenosilmetionina (SAM) como donador del grupo metilo, que se transforma en S-Adosilhomocisteína (SAH)

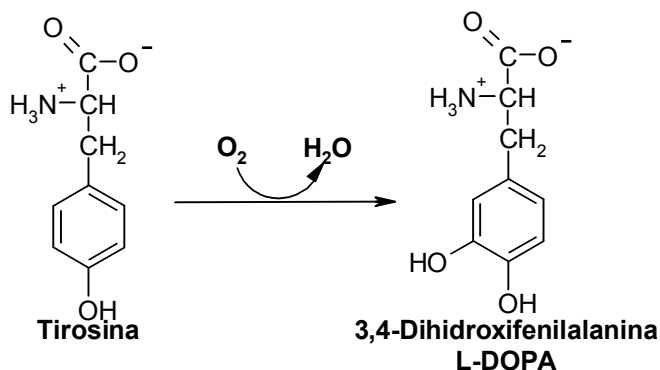


Síntesis de Melanina

La Tirosina también es precursora de la **Melanina**, el compuesto que da pigmentación a la piel. En los Melanocitos la síntesis se inicia con la enzima **Tirosinasa**.

Tirosinasa o Monofenol Monooxigenasa (EC 1.14.18.1)

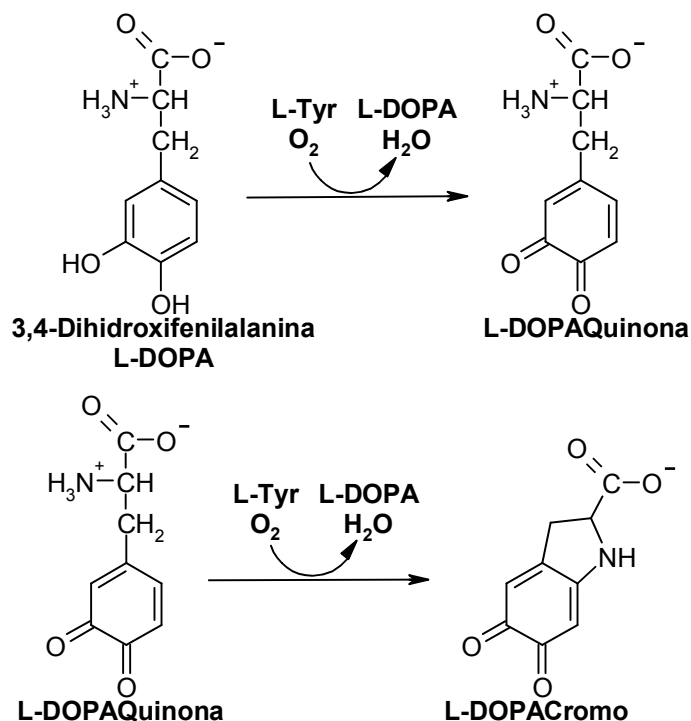
Esta enzima forma parte de un grupo de enzimas que requieren Cobre y que son capaces de oxidar monofenoles y catecoles de diversos tipos.



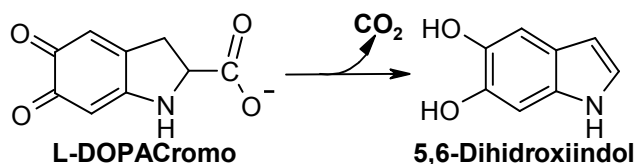
No se conoce el mecanismo exacto de la reacción. Su ausencia en los melanocitos produce **Albismo**.

Esta misma enzima parece ser la responsable de los siguiente paso de la vía, en el cuales la L-DOPA se convierte primero en L-DOPAQuinona y después en L-DOPACromo.

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



La descarboxilación del DOPACromo es espontánea, promovida por la resonancia de los electrones del Nitrógeno amínico.



El resto de la vía consiste en una serie compleja de oxidaciones y polimerizaciones sucesivas que forman la **Melanina** a partir del **Dihidroxiindol**.

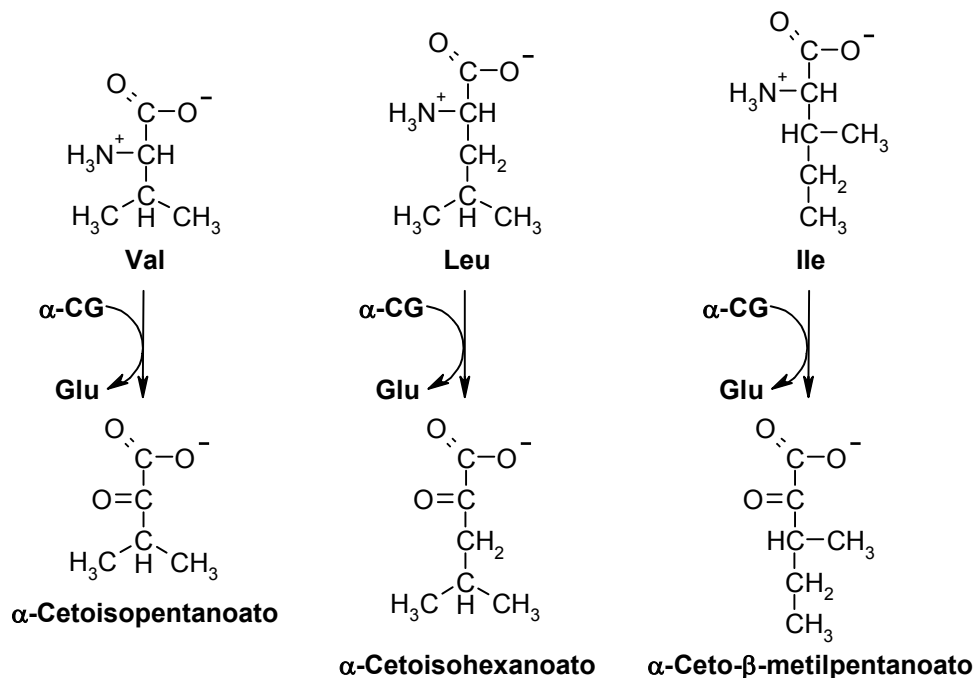
Catabolismo de Aminoácidos Ramificados

Los aminoácidos con cadenas laterales ramificadas Valina, Leucina e Isoleucina, siguen rutas metabólicas semejantes, pero con resultados diferentes, la Valina es **Glucogénico**, la Leucina es **Cetogénico** y la Isoleucina es **Mixto**.

Transaminación

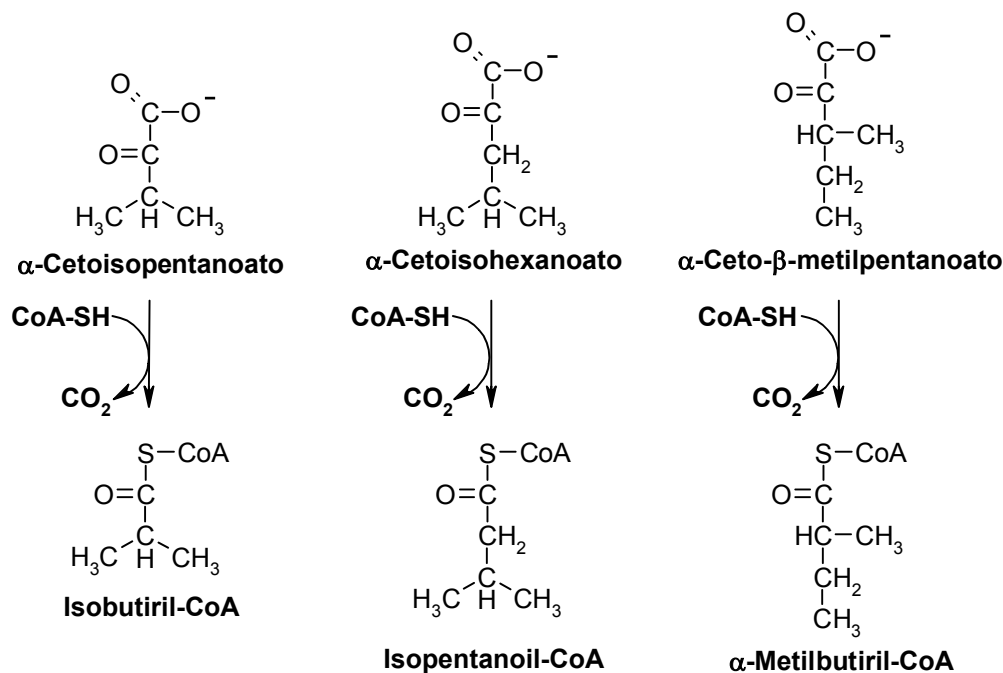
Los tres aminoácidos inician su degradación en reacciones de transaminación catalizadas por la misma enzima que usa α -Cetoglutarato como aceptor de Nitrógeno.

Se producen ácidos de cadena ramificada que inicialmente siguen un metabolismo como el de ácidos grasos.



Descarboxilación oxidativa

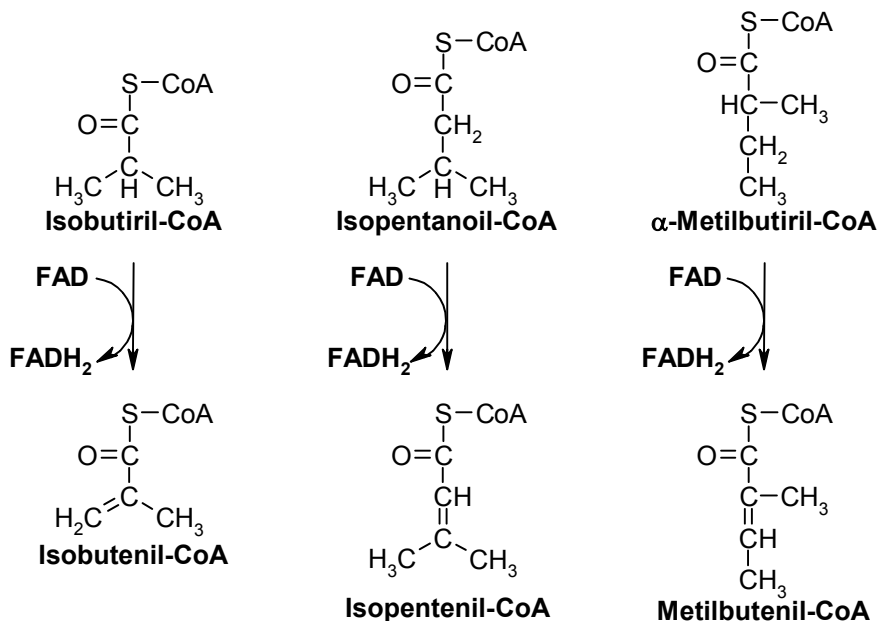
La reacción es semejante a la síntesis de Acetil-CoA por el complejo de la **Piruvato Deshidrogenasa**, pero las enzimas son libres. Hay una enzima para ceto-isohexanoato (Leu) y ceto-metilpentanoato (Ile) y otra para ceto-isopentanoato (Val). La unión a la Coenzima A, introduce los esqueletos de carbono a un metabolismo oxidativo, semejante al de los ácidos grasos.



En la hipoglicinemia inducida por Leucina e isopentanoato, se inhibe el metabolismo de Valina pero no de Leu o Isoleucina.

Deshidrogenación β

Hay una enzima específica para cada compuesto, todas dependen de FAD y forman enlaces trans. En la acidemia isopentanoica (Leu) la falta de la enzima específica, no afecta el metabolismo de Ile y Val.

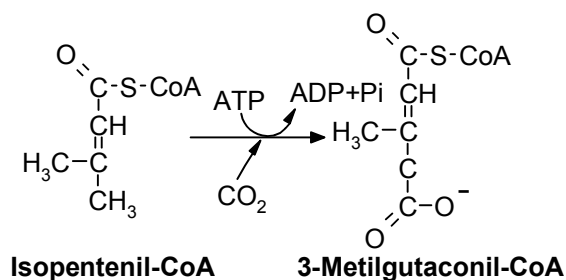


Después de esta reacción se inicia la diferenciación de las rutas metabólicas.

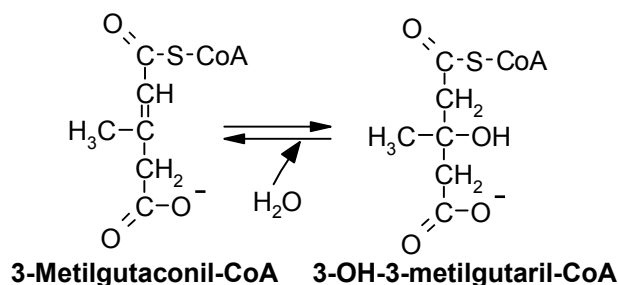
Leucina. El Isopentenil-CoA derivado de Leucina, sigue el mismo metabolismo que los ácidos grasos con ramificaciones en carbonos nones, convirtiéndose en Hidroximetilglutaril-CoA, que puede producir cuerpos cetónicos o Colesterol.

Isopentenil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.4)

Al igual que otras carboxilasas, esta enzima requiere Biotina como coenzima. Su ausencia provoca aciduria isopentenoica o metilcrotónica. La deficiencia de Biotina en la dieta, también tiene este síntoma.



Enoil-CoA hidratasa

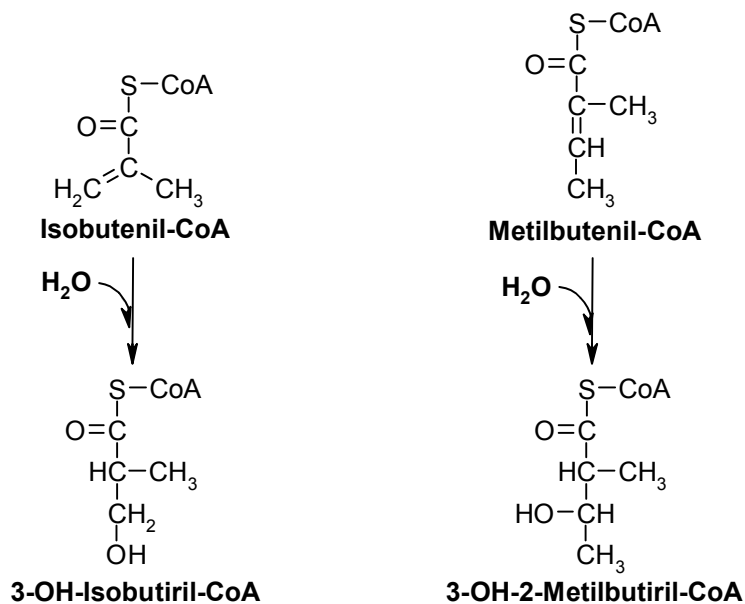


Esta enzima es la misma **Enoil-CoA Hidratasa** de la beta oxidación.

Valina e Isoleucina. Valina e Isoleucina continúan con un reacción en común más, una hidratación.

Hidratación

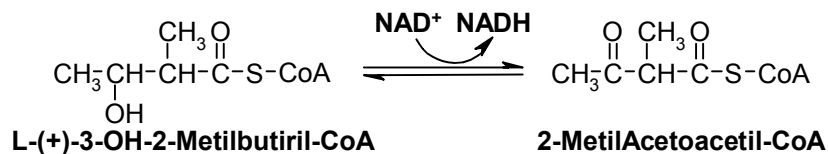
La misma enzimas metaboliza ambos compuestos, 3-OH-2-Metilbutiril-CoA (Ile) e 3-OH-Isobutiril-CoA (Val).



El 3-OH-2-Metilisobutiril-CoA derivado de Isoleucina, tiene el mismo metabolismo que los ácidos grasos con metilos en carbonos pares, produciendo Acetil-CoA (Cetogénica) y Propionil-CoA (Glucogénica) por eso la Isoleucina es un aminoácido de metabolismo **Mixto**.

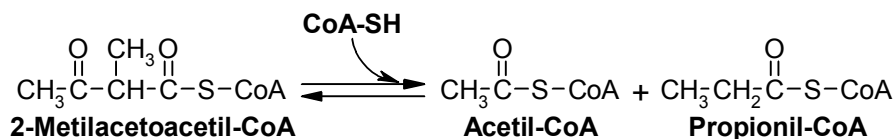
L-(+)-3-Hidroxiacil-CoA Deshidrogenasa (EC 1.1.1.35)

Es la misma enzima de la matriz mitocondrial que actúa sobre ácidos grasos, de especificidad absoluta por el isómero L-(+)



Acetil:Acil-CoA Transacetilasa ó Acil-CoA-3-Cetotiolasa ó Tiolasa (EC 2.3.1.16)

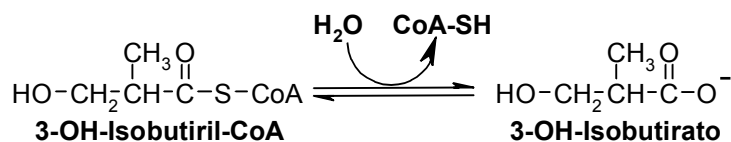
Es igual a la de β -Oxidación, que requiere el grupos -SH libres.



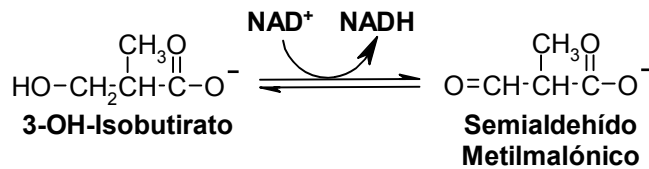
El metabolismo de la 3-OH-Isobutiril-CoA, derivada de Valina, es distinto al de ácidos grasos y forma sólo Propionil-CoA.

3-Hidroxiacil-CoA Desacilasa

Está ampliamente distribuida en los tejidos. También puede usar 3-Hidroxiisobutiril-CoA como sustrato.



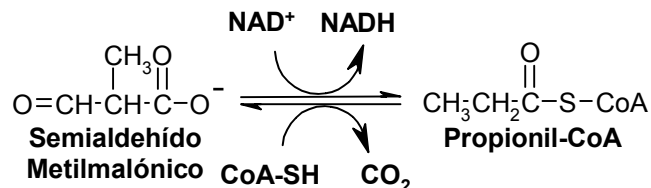
3-Hidroxiisobutirato Deshidrogenasa



Es de especificidad absoluta.

Metilmalonal Semialdehído Deshidrogenasa

El mecanismo es semejante al de las Deshidrogenasas de Piruvato y α -Cetoglutarato. Se elimina el grupo carboxilo y el aldehído se une a la CoA y se oxida a carboxilo.



No se sabe si es una enzima libre o un complejo.

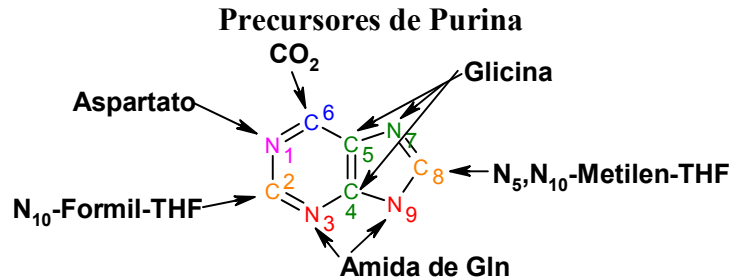
La Propionil-CoA derivada de Isoleucina y Valina se metaboliza hasta Succinil-CoA, siguiendo la ruta que se presentó al estudiar la oxidación de ácidos grasos con número non de átomos de carbono o ramificaciones en carbonos pares, por eso la Valina es un aminoácido de metabolismo Glucogénico.

Metabolismo de Bases Nitrogenadas

Prácticamente todos los seres vivos sintetizan las Bases Nitrogenadas y muchos de ellos también las reciclan. Las vías de síntesis y degradación de bases nitrogenadas son muy diferentes. Las bases púricas se sintetizan unidas a Ribosa, mediante rutas constituidas por muchos pasos, para formar desde el inicio nucleótidos; mientras que la ruta de síntesis de las pirimidinas consta de

pocos pasos, primero se forman bases libres y sólo al final se sintetizan los nucleótidos. En el catabolismo, las bases pirimidicas se degradan completamente hasta intermediarios metabólicos Glucogénicos y/o Cetogénicos, mientras que el esqueleto cíclico de las purinas no se puede romper y se elimina como ácido Úrico.

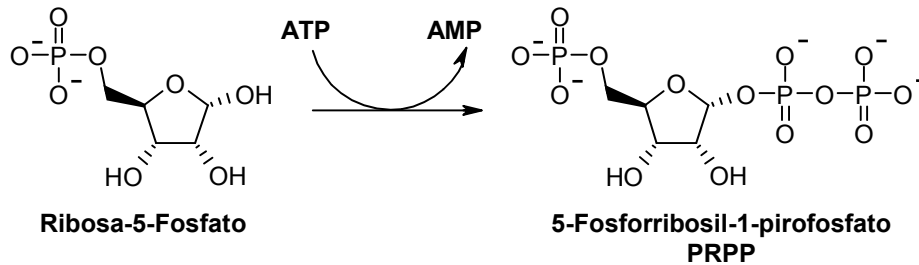
Síntesis de Nucleótidos de Purina



El núcleo de Purina se construye átomo por átomo. La mayor contribución proviene de la Glicina, cuyos tres átomos pesados se incluyen en los anillos de Purina. Con excepción del Carbono 6, todos los átomos provienen de aminoácidos

Fosforribosilpirofosfato Sintasa

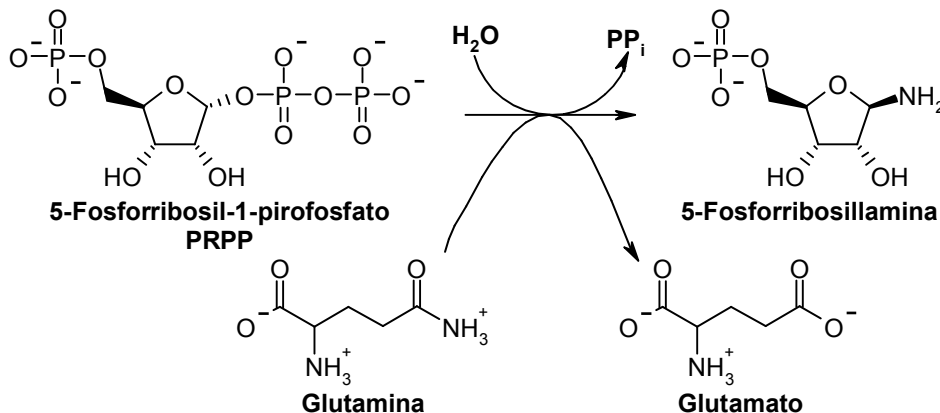
La enzima es inhibida por los ADP y GDP y por 2,3 - bisfosfoglicerato. El 5 - Fosforribosil -1- pirofosfato (**PRPP**) tiene muchos destinos como síntesis y recirculación de Purinas y Pirimidinas, síntesis de NAD y NADP.



El PRPP, es el reactivo limitante para la síntesis de purinas.

Glutamina PRPP Amidotransferasa

Es el sitio de regulación principal de la síntesis de Purinas. La enzima es inhibida por AMP, IMP y GMP, y activada por el sustrato PRPP. La inhibición de AMP + GMP es sinérgica y lo mismo AMP + IMP. La concentración alta de PRPP puede sobreponerse a la inhibición de nucleótidos.

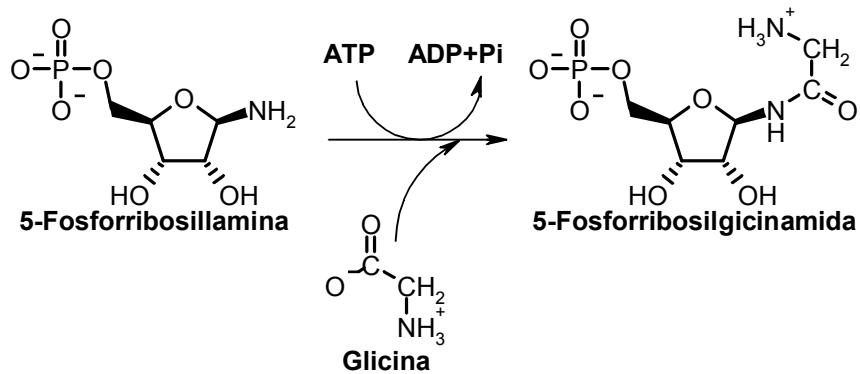


La síntesis de la ribosilamina, procede con inversión de la conformación del enlace glicosídico, de α -Ribosilpirofosfato a β -Ribosilamina. La Azaserina, un análogo de Glutamina, se utiliza en terapia anticancerosa, debido a su capacidad para inhibir esta reacción.



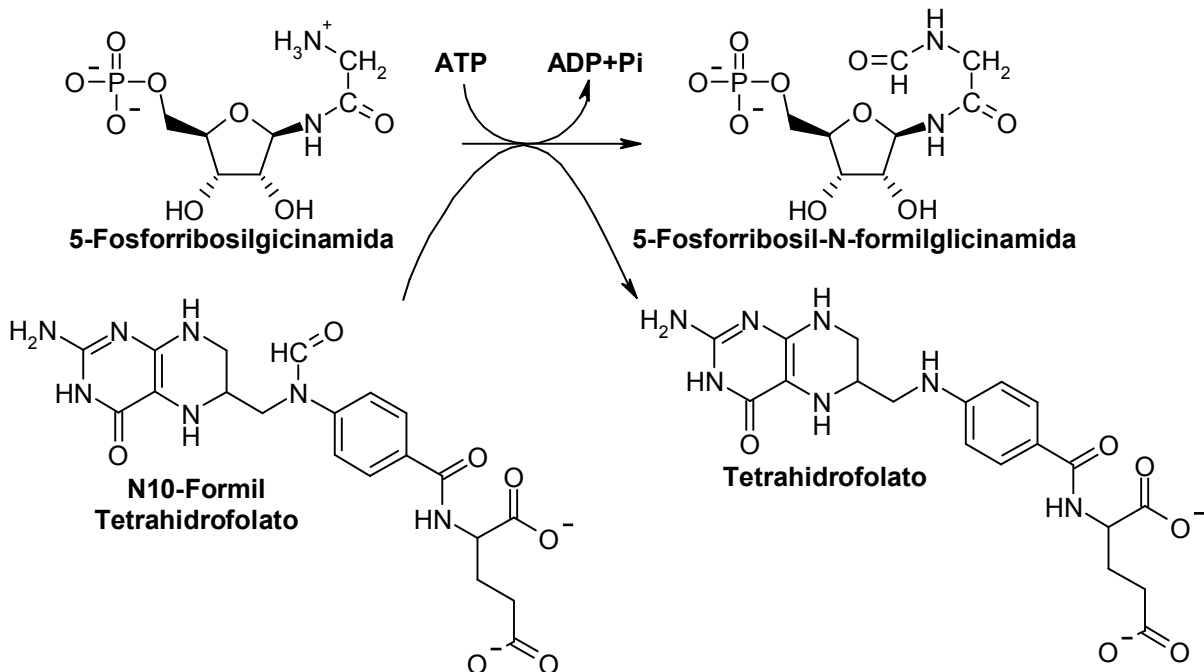
Glicinamida Ribonucleótido Sintetasa

Es inhibida por nucleótidos de Hipoxantina, Adenina y Guanina, y activada por sustrato.

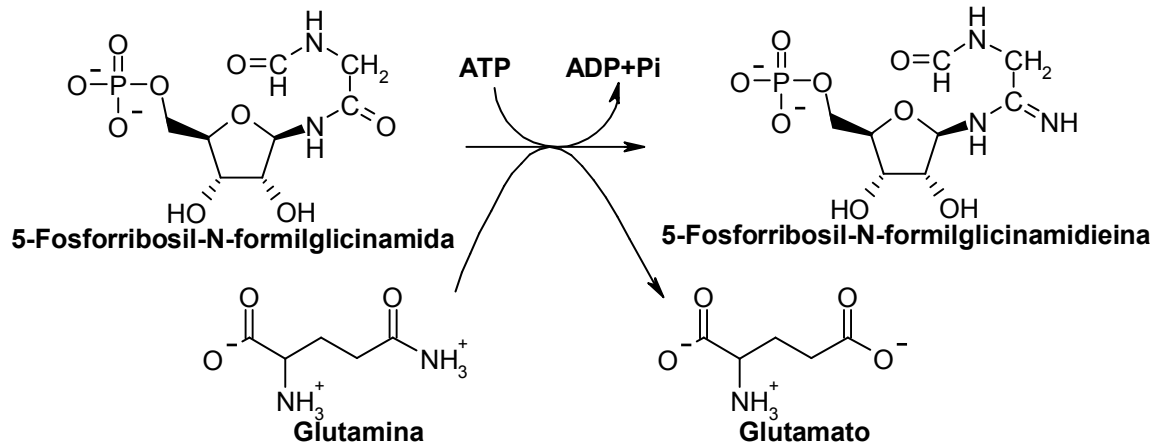


Fosforribosiglicinamida-N-Formil Transferasa ó Fosforribosilglicinamida-N-Formil Sintetasa.

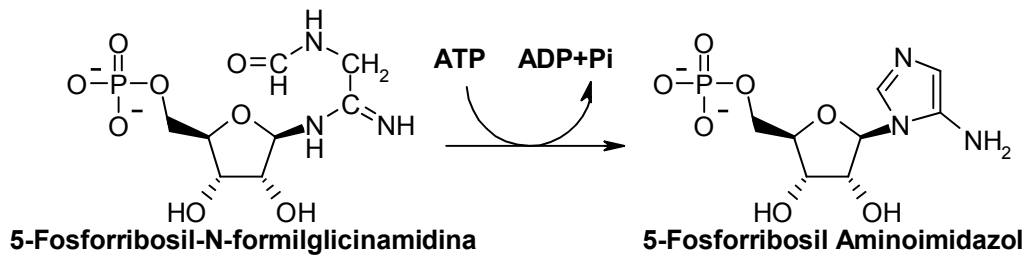
El nombre correcto de la enzima es Sintetasa, sin embargo, se hace énfasis en la participación de Tetrahydrofolato (THF), conservando el de Transferasa. El radical Formilo proviene de la Serina.



Fosforribosil-N-formilglucina Sintetasa

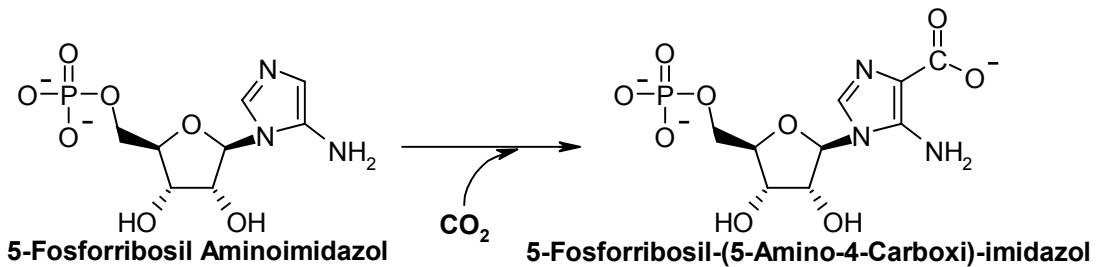


Fosforribosil Aminoimidazol Sintetasa

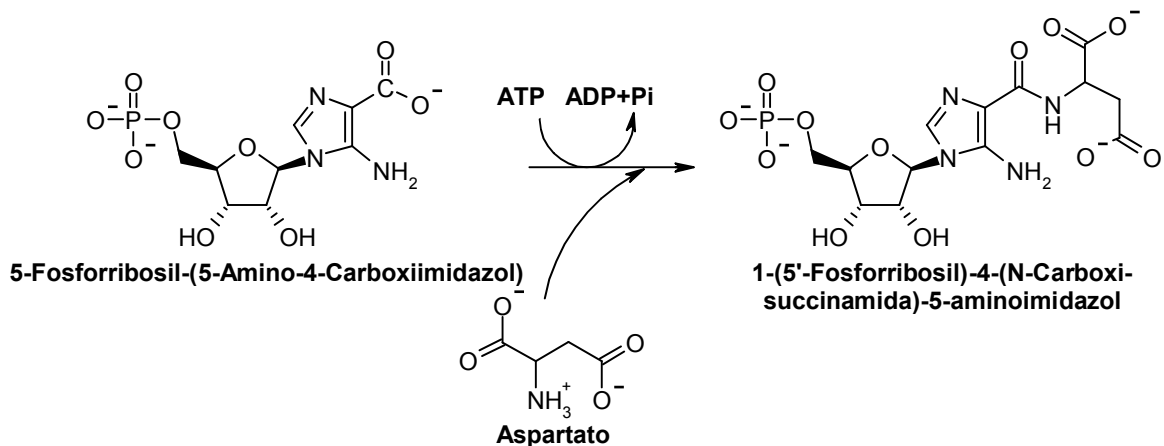


Fosforribosil Aminoimidazol Carboxilasa

Esta es una reacción de carboxilación poco común pues no requiere Biotina ni ATP.

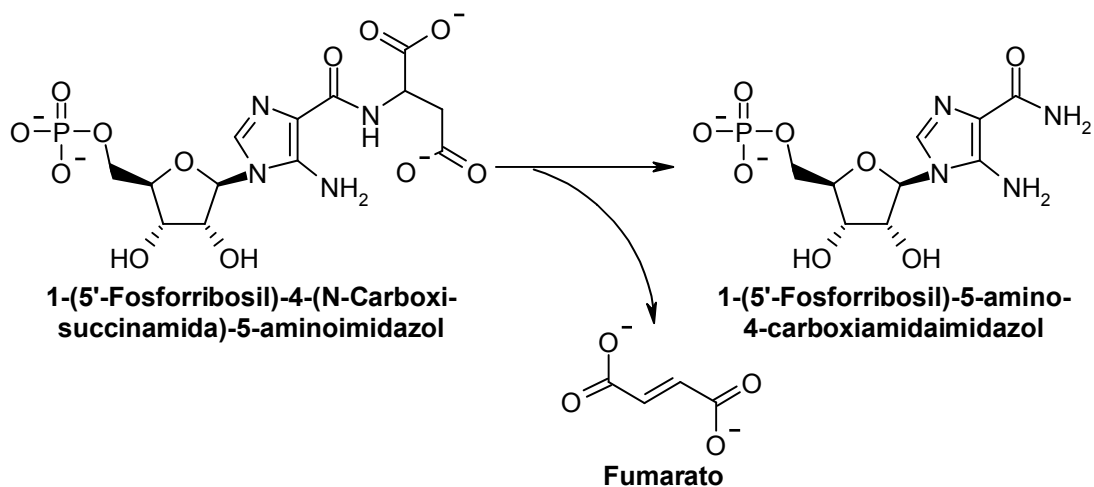


Fosforribosil Aminoimidazol Succinamida Sintetasa

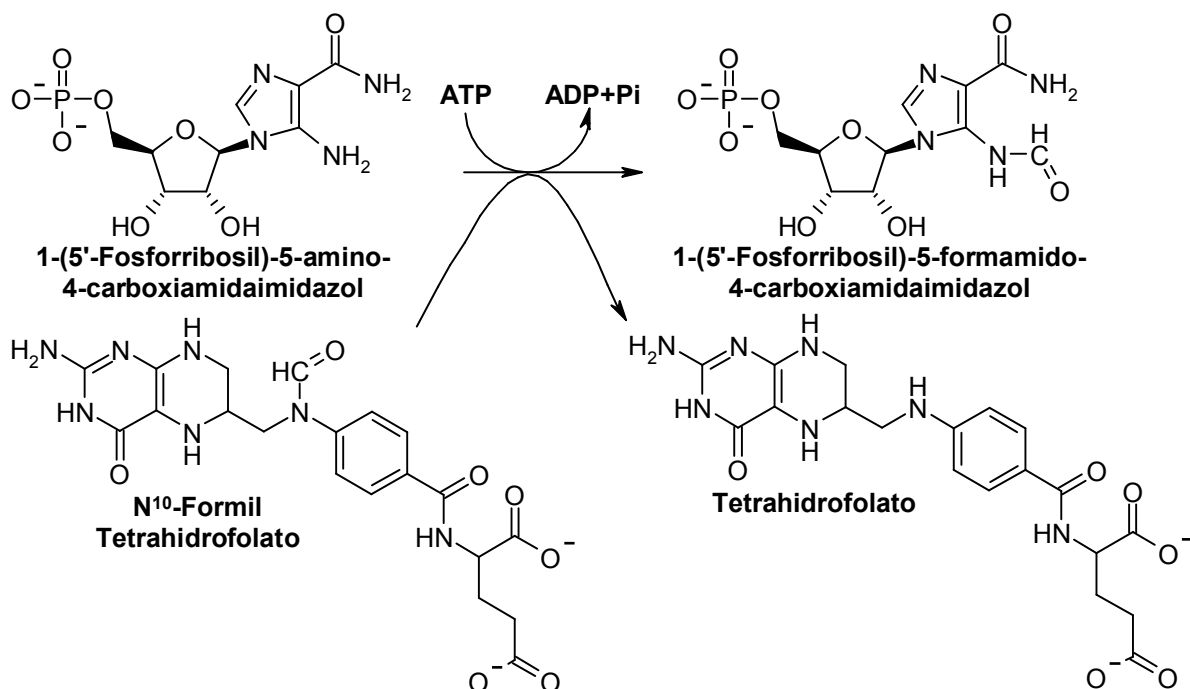


Adenilsuccinato Liasa

El Fumarato liberado puede reconvertirse en Oxalacetato y transaminar a Aspartato o emplearse en Gluconeogénesis.

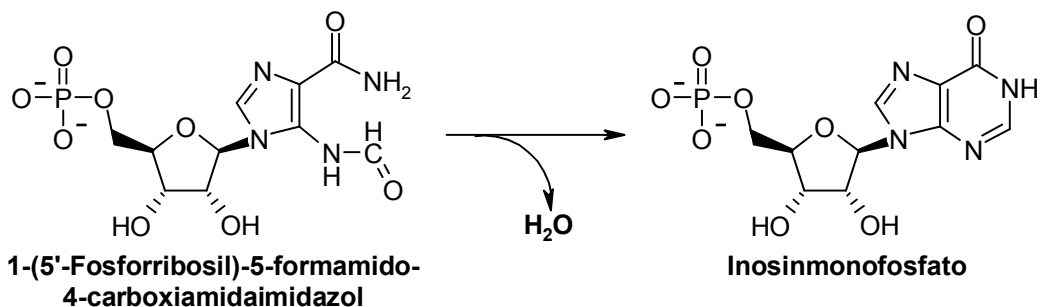


Fosforribosilamino Carboxiamidaimidazol Formil Transferasa



Nuevamente se trata de una sintetasa, pero en su nombre se hace énfasis en la participación del **THF**.

Inosinmonofosfato Ciclohidrolasa

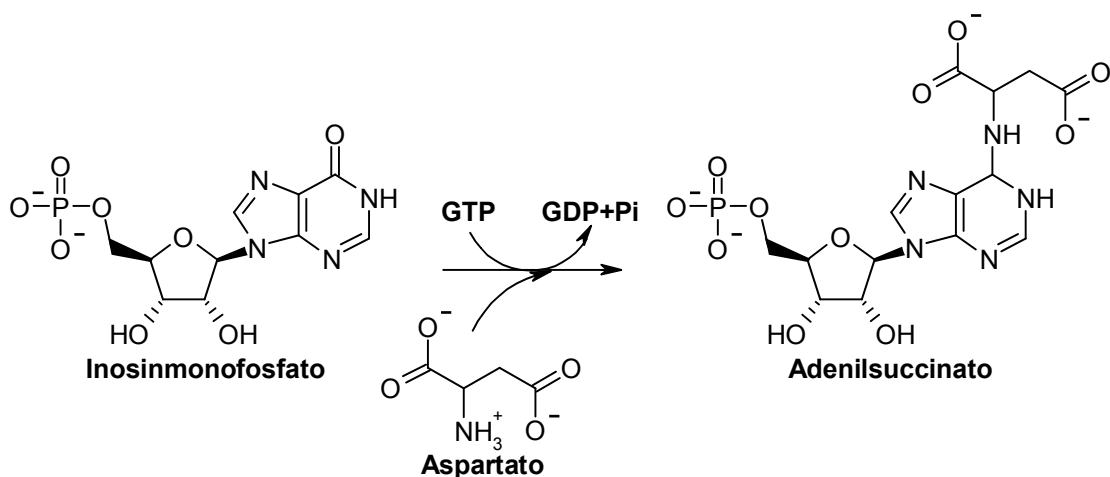


El IMP es el primer nucleótido de purina sintetizado. La Inosina se transforma en Adenosina y Guanosina, por inclusión de otros átomos, que también provienen de aminoácidos.

Síntesis de AMP

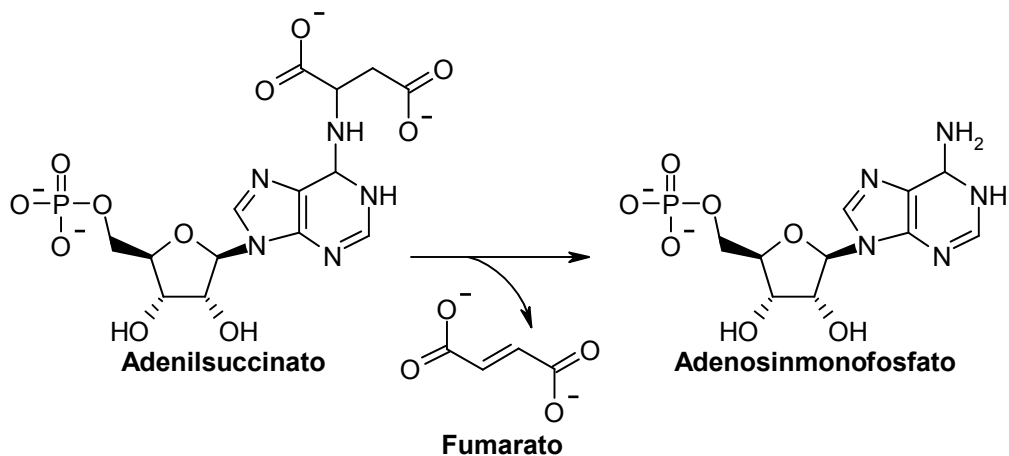
Adenilosuccinato Sintetasa

La enzima es inhibida por el AMP. La síntesis requiere de GTP como fuente de energía



Adenilosuccinato Liasa

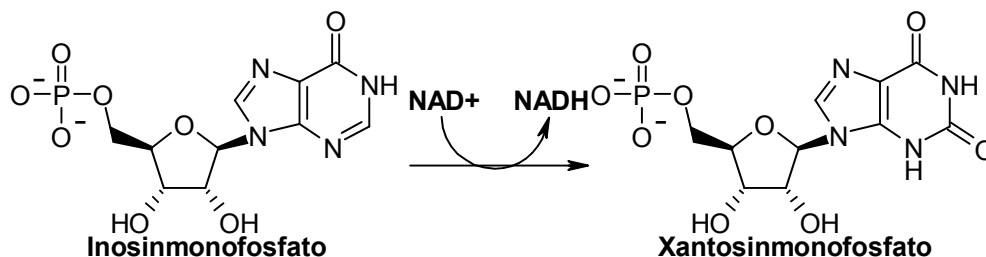
La enzima es activada por GTP, para nivelar las concentraciones de ambos nucleótidos



Síntesis de GMP

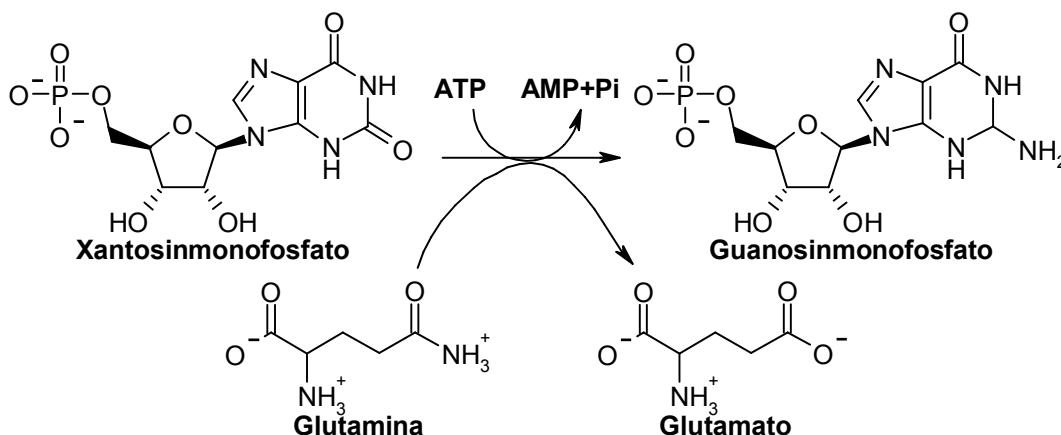
Inosinmonofosfato Deshidrogenasa

La enzima es inhibida por el GMP y requiere NAD como agente oxidante



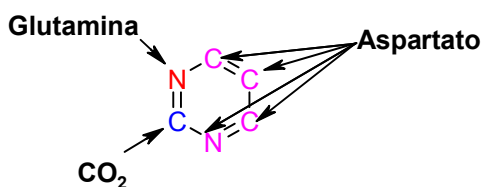
Guanosinmonofosfato Sintetasa

La enzima es activada por ATP, para nivelar las concentraciones de ambos nucleótidos.



Síntesis de Nucleótidos de Pirimidina

Precusores de Pirimidina



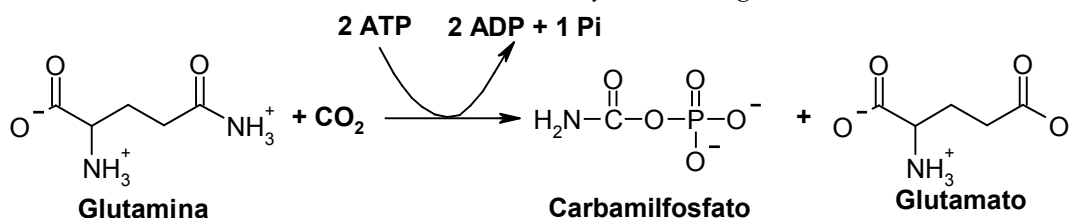
El núcleo de pirimidina se construye en pocos pasos, a partir de moléculas completas. La mayor contribución es de Aspartato. Con excepción del Carbono 2, todos los átomos provienen de aminoácidos.

Carbamilfosfato Sintetasa 2

Es la isoenzima citoplásmica. Al contrario de la enzima mitocondrial del ciclo de la urea, utiliza Glutamina en lugar de amoníaco, como donador del Nitrógeno.

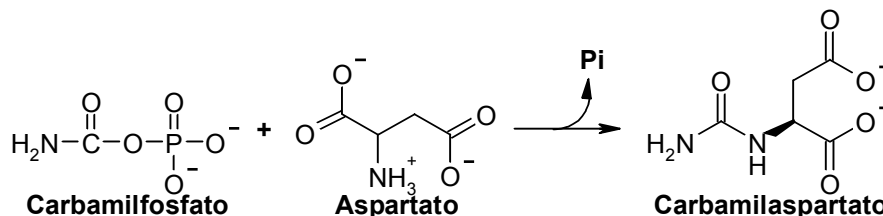
Forma parte de una proteína trivalente, con tres actividades catalíticas: (1) Síntesis de carbamilfosfato, (2) Síntesis del carbamil aspartato y (3) Deshidratación a dihidroorotato

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



Aspartato Transcarbamilasa

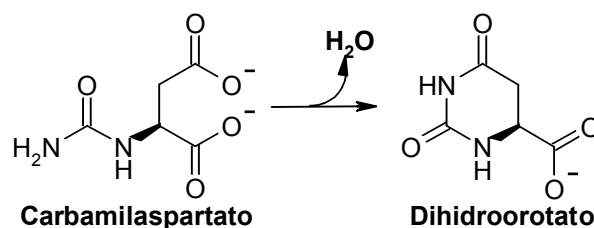
Es la misma proteína que la anterior pero esta actividad enzimática está en otro sitio activo. Inhibida por CTP y activada por ATP.



La energía para la condensación proviene indirectamente del ATP a través de la hidrólisis del enlace anhidro del Carbamilfosfato

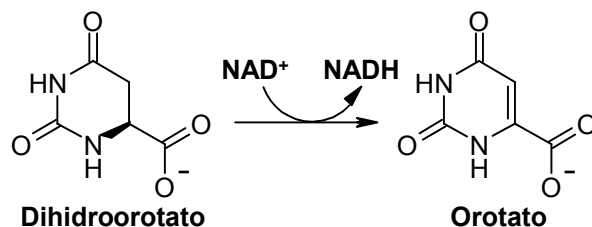
Dihidroorotasa

Es la última de las actividades de la proteína trivalente. La ciclización da como resultado el primer derivado de pirimidina, el ácido **Dihidroorótico**.



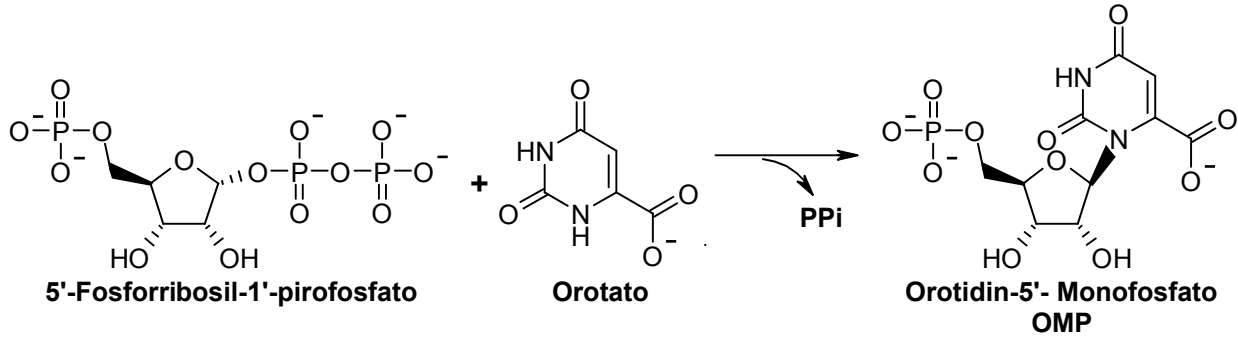
Dihidroorotato Deshidrogenasa

Esta es una deshidrogenación de carbonos vecinales, dependiente de NAD⁺, en lugar del FAD, que se usa en el metabolismo de ácidos grasos y en el ciclo de Krebs. La deshidrogenación también elimina la quiralidad del carbono 1 del ácido Dihidroorótico.



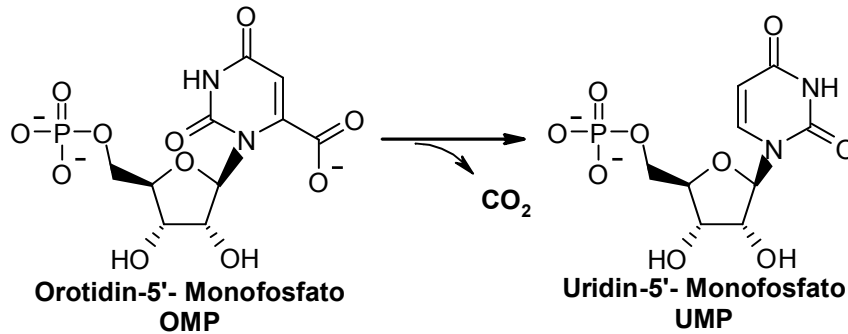
Orotato Fosforribosil Transferasa

Con esta reacción se genera el primer nucleótido de pirimidina el Orotidínmonofosfato (OMP). La reacción es irreversible debido a la hidrólisis del pirofosfato



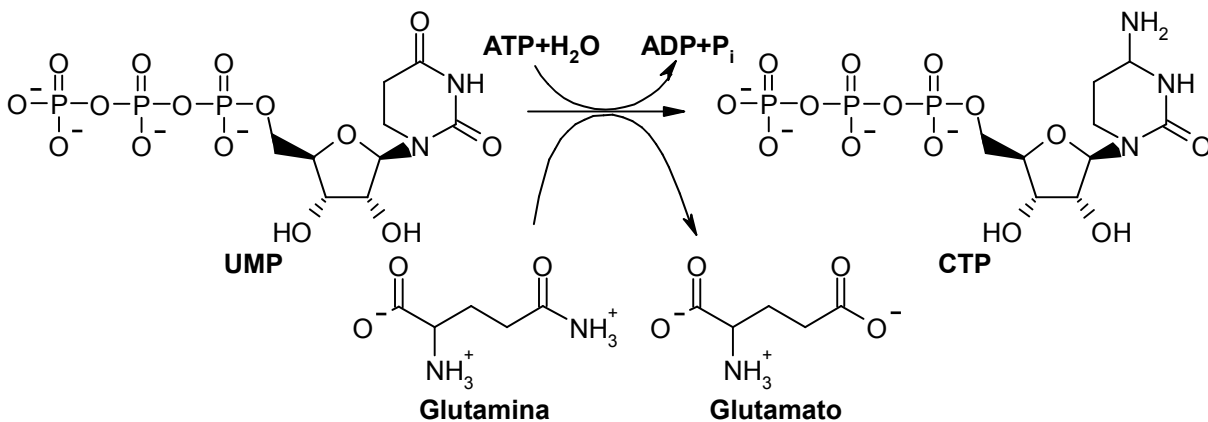
OMP Descarboxilasa

En la reacción de descarboxilación se forma UMP. El UMP es fosforilado primero por la enzima **Uridilato Cinasa** para formar UDP que es sustrato de la **Nucleósido Difosfato Cinasa** que forma el UTP, a partir del cual se sintetiza el CTP.



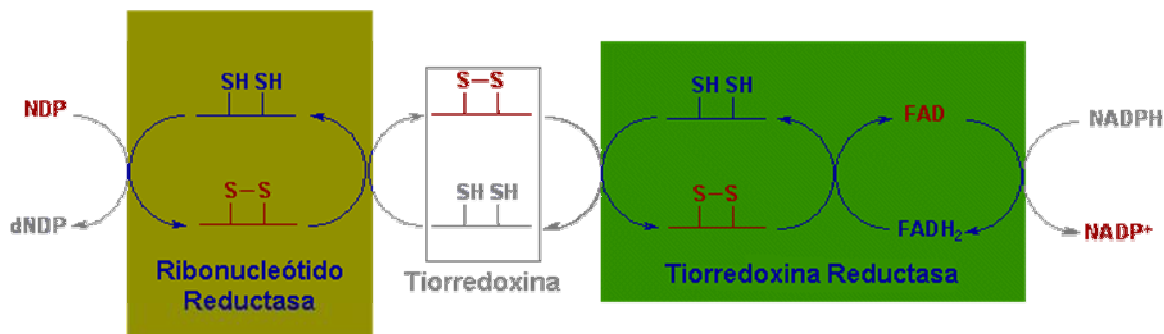
CTP Sintasa

Esta enzima cataliza una transferencia, pero requiere ATP. Es inhibida por CTP y activada por GTP



Ribonucleótido Reductasa

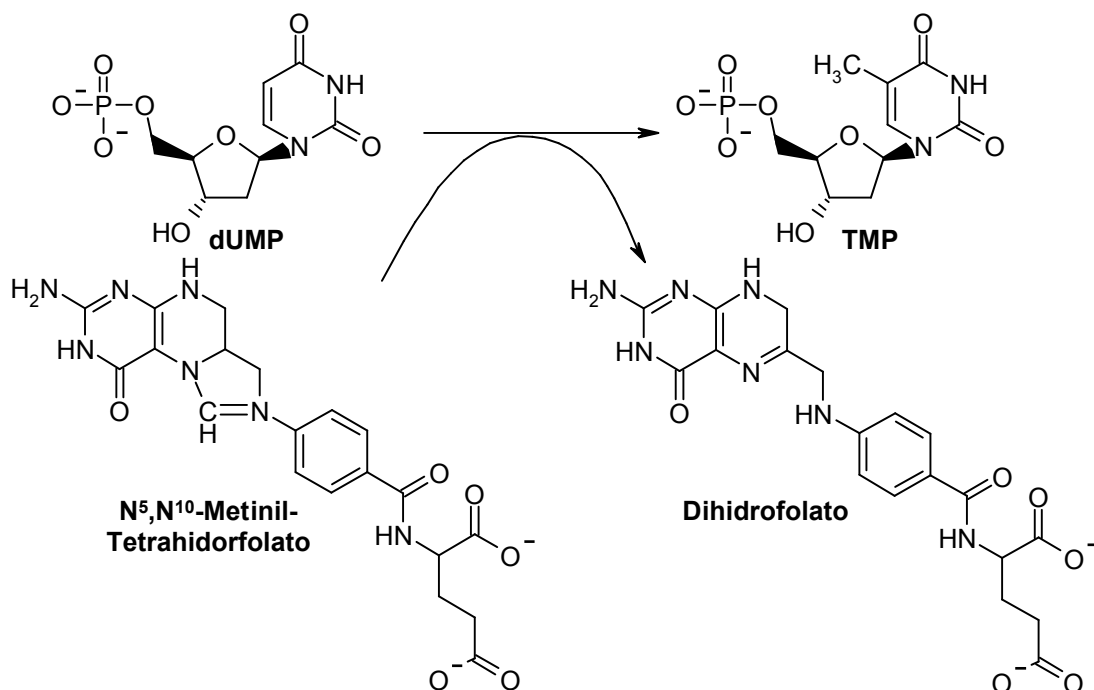
Los Desoxinucleótidos se obtienen a partir de los Nucleótidos por acción del sistema de Ribonucleótido Reductasa. Este es un sistema de transporte de electrones que actúa preferentemente sobre nucleósidos difosfato y requiere NADPH y Tiorreductasa.



Timidilato Sintetasa

Es la enzima encargada de sintetizar la Timidia a partir de UMP, en una reacción que depende de Metilen-Tetrahidrofolato. El metileno del Metilen-THF generalmente es donado por Serina, mediante la enzima Serina Transhidroximetilasa que depende de TPP.

El DHF que se forma es reconvertido a THF por la enzima DHF Reductasa que requiere NADPH.



Los inhibidores de Timidilato sintetasa y DHF reductasa son importantes en la terapia del cáncer.

Ejemplos de inhibidores de TS, 5 - Fluorouracilo y 5 - Fluorouridina, que en el organismo se convierten en 5 - fluoro - dUMP, inhibidor suicida de la enzima.

El metotrexate, la aminopterina y el trimetoprim son algunos de muchos inhibidores de la DHFR.

Degradación de Nucleótidos de Purina

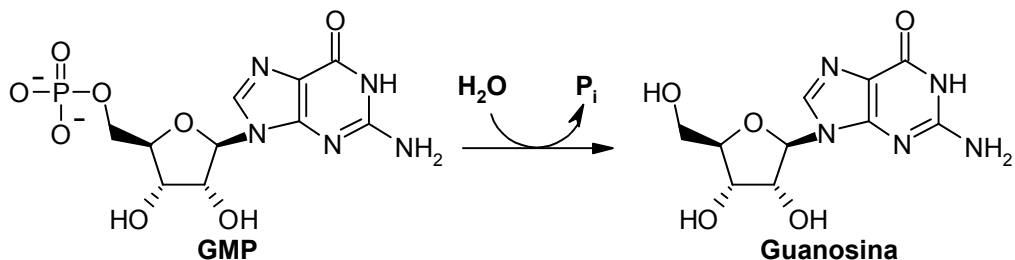
En los humanos, la degradación de los nucleótidos purina es incompleta porque no se puede romper el esqueleto de Purina, únicamente se oxida hasta ácido Úrico. Antes de oxidar la Purina has-

ta ácido úrico, primero se elimina el Fosfato, después se elimina el Nitrógeno y por último la Ribosa.

Los nucleósidos monofosfato se liberan por hidrólisis de los ácidos nucleicos.

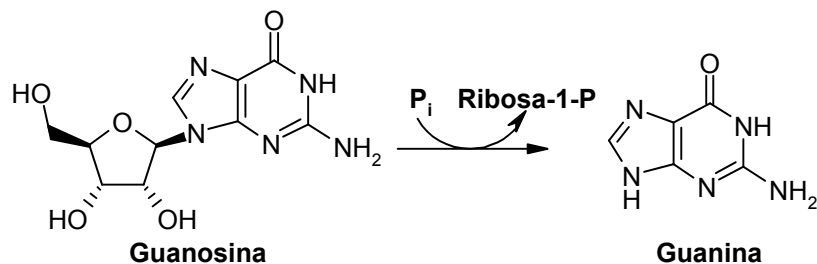
Nucleotidasa

La degradación del Guanilato se inicia eliminando el fosfato.



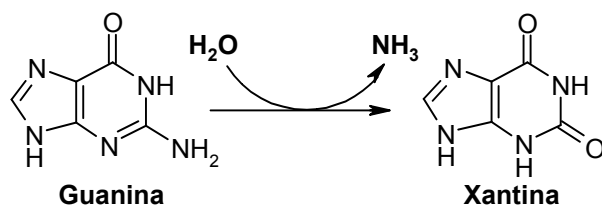
Purinucleósido Fosforilasa

Es una reacción de fosforólisis, semejante a la que se presenta en la degradación del Glucógeno.



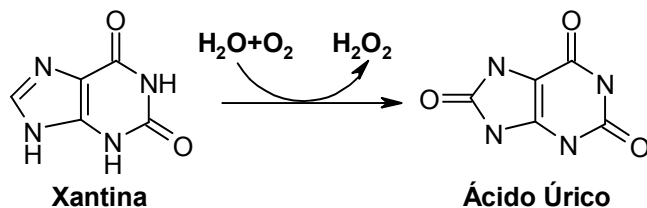
Guanina Desaminasa

Abundante en Cerebro e Hígado de los seres humanos.



Xantina Oxidasa

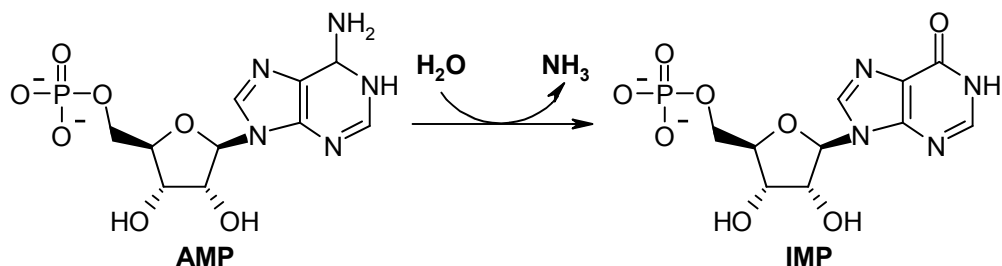
Es una de las isoenzimas del citocromo P450.



Además de Xantina, la enzima oxida otros compuestos aromáticos.

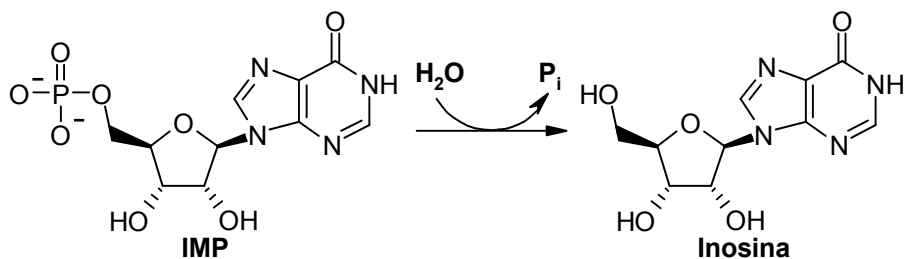
La degradación del Adenilato puede seguir varios caminos, el más importante se inicia con la pérdida del grupo amino.

Adenilato Desaminasa



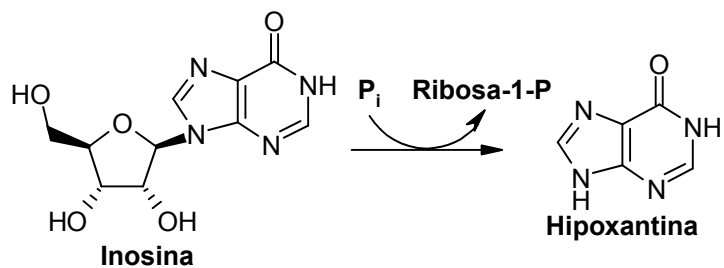
El resto de la vía es igual a la de Guanilato

Nucleotidasa

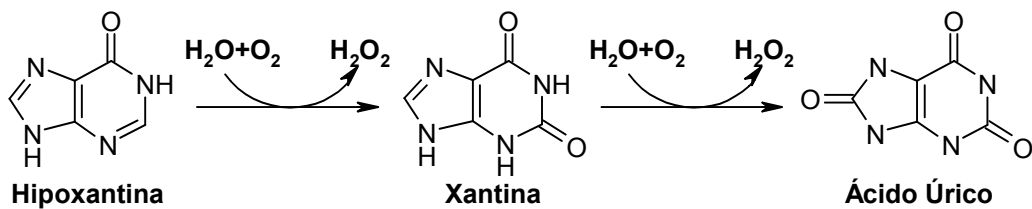


Purinucleósido Fosforilasa

La deficiencia genética de esta enzima es la causa de un estado de inmunodeficiencia, provocado por la destrucción de las células T. No se conoce la razón de este efecto.



Xantina Oxidasa

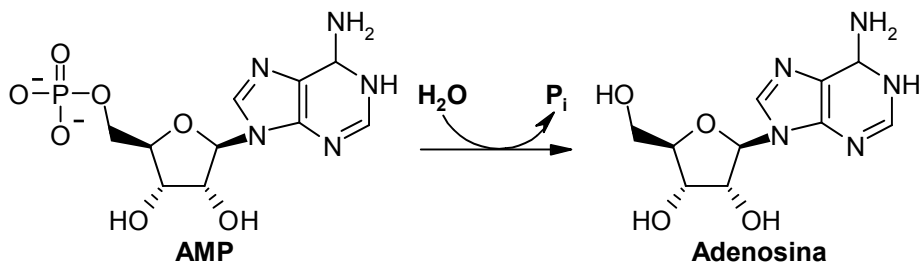


En dos pasos consecutivos la enzima oxida la Hipoxantina hasta ácido Úrico.

El Adenilato también puede seguir una ruta de degradación semejante a la de Guanilato.

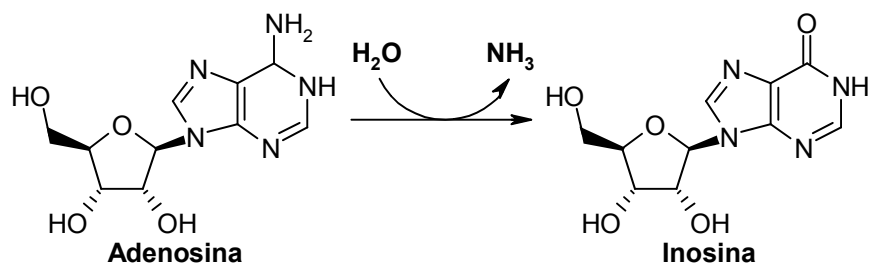
Nucleotidasa

Primero se hidroliza el fosfato para generar el nucleósido.



Adenosina Desaminasa

La ausencia de esta enzima causa una inmunodeficiencia provocada por la destrucción de los linfocitos T y B. La razón de este efecto no está bien comprendida. Se supone que la acumulación de Adenosina inhibe la síntesis de nucleótidos y con ella la de ácidos nucleicos.



La Inosina sigue la ruta de hidrólisis y oxidación descrita antes.

En ocasiones lugar de degradarse, el IMP puede entrar al Ciclo de Nucleótidos de Purina, por acción de la enzima Adenilosuccinato Sintetasa, que condensa el IMP con una molécula de Asparato, usando la energía de hidrólisis de GTP, para después convertirse nuevamente en AMP, por acción de la Adenilosuccinato Liasa, que rompe el Adenilosuccinato liberando Fumarato.

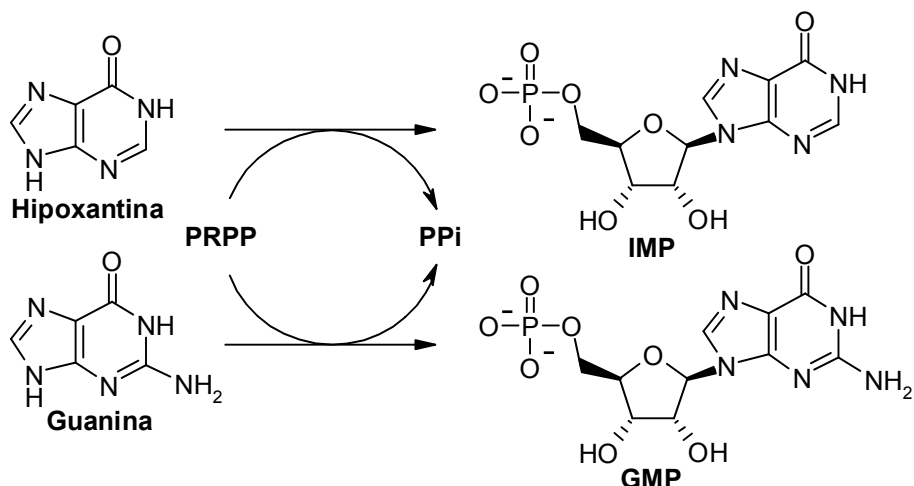
El ciclo de nucleótidos de Purina, tiene importancia en el músculo activo, ya que en estas condiciones, la vías anapleróticas del Ciclo de Krebs (Piruvato Carboxilasa) tienen actividad baja. Entonces, el Fumarato formado en en el metabolismo de AMP, se convierte en fuente importante de intermediarios del ciclo de Krebs.

Recirculación de Bases Púricas

Esta vía permite recuperar los núcleos de purina, antes de que sean oxidados.

Hipoxantina Guanina Fosforribosil Transferasa

Convierte Hipoxantina y Guanina en los nucleótidos correspondientes IMP y GMP, usando 5'-Fosforribosil-1-pirofosfato como fuente de Ribosa-5'-monofosfato. La energía para la reacción se obtiene de la hidrólisis del pirofosfato.



La ausencia de esta enzima provoca una enfermedad genética rara, denominada Síndrome de Lesch-Nyhan, caracterizada por comportamiento hiperagresivo.

Degradación de Nucleótidos de Pirimidina

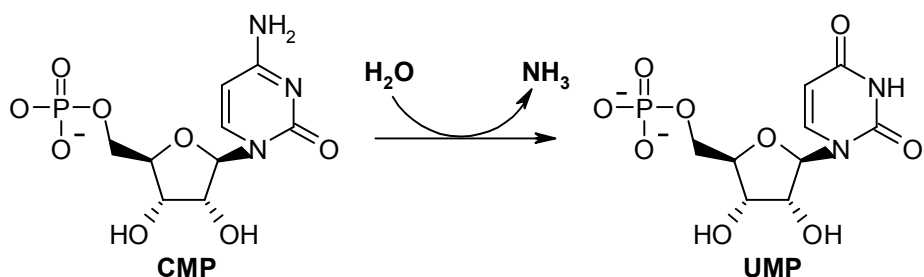
Los nucleótidos pirimídicos siguen rutas con reacciones semejantes a las de las purinas, desaminación, hidrólisis y oxidación, pero sus productos de oxidación se degradan hasta intermediarios metabólicos del ciclo del ácido cítrico ó de la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto, las pirimidinas tienen catabolismo mixto, tanto Glucogénico como *Cetogénico*.

Degradación de Uracilo y Citosina

La Citosina y el Uracilo siguen la misma ruta de degradación. Sin importar que proceda de RNA o DNA, la Citosina primero debe convertirse en Uracilo, perdiendo el grupo amino, para ser degradada.

CMP Desaminasa

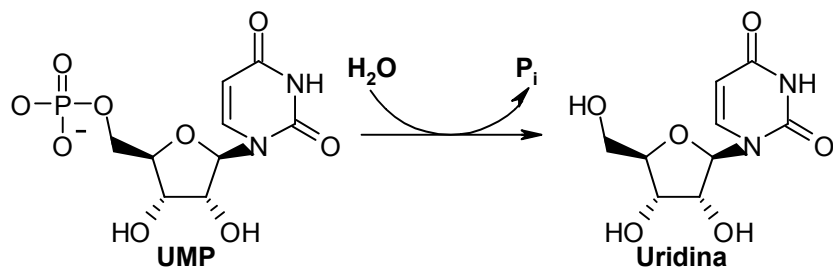
Hay una enzima específica para el CMP y otra para el desoxi-CMP.



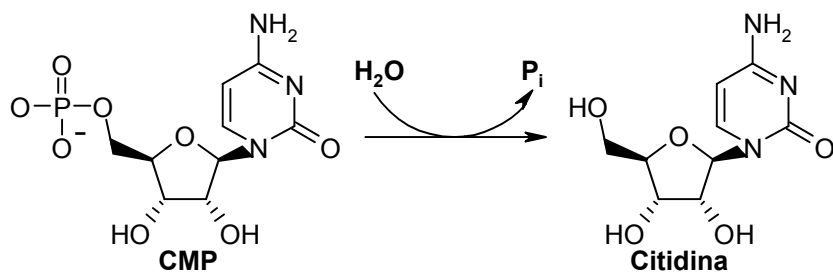
Nucleotidasa

Nuevamente hay una para UMP y otra para desoxi-UMP

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas

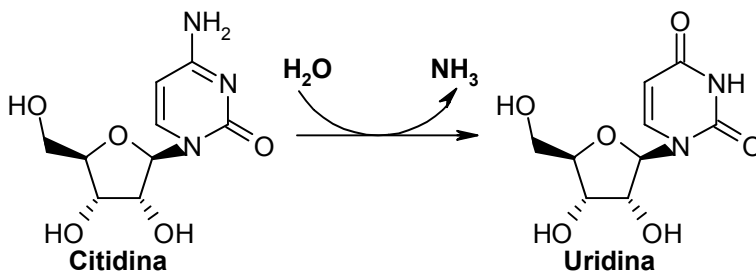


Y también se encuentra una enzima para CMP y otra para desoxi-CMP.

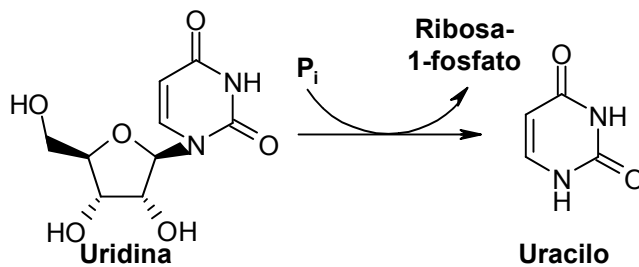


Citidina Desaminasa

Hay una para Citidina y otra para desoxi-Citidina.



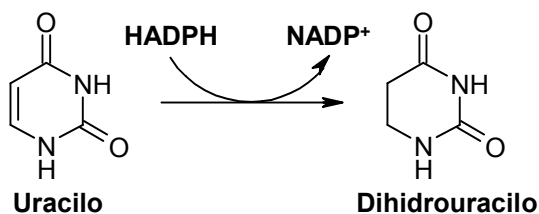
Uridina Fosforilasa



También en esta reacción hay dos enzimas, una para Uridina y otra para desoxi-Uridina.

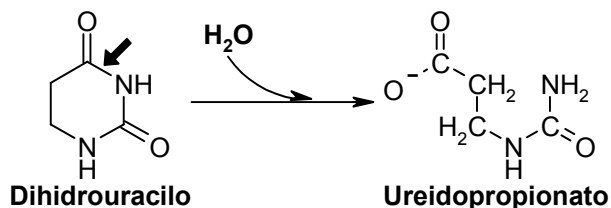
Dihidropiridina Deshidrogenasa

Reduce el Uracilo utilizando NADPH.



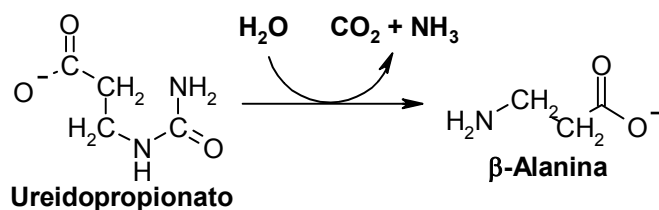
Dihidroprimidasa

Hidroliza el enlace amida N₃-C₄.

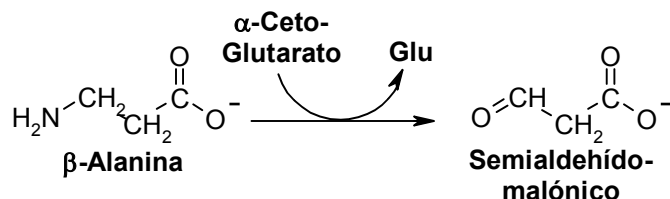


Ureidopropionasa

Es otra hidrolasa de enlace amida.



Aminotransferasa

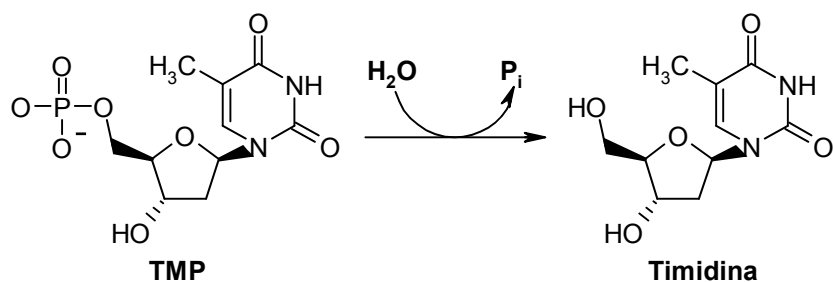


El Semialdehído malónico que se produce se oxida y convierte en Malonil-CoA, precursor para la síntesis de ácidos grasos, pro lo tanto, Citosina y Uracilo son *Cetogénicas*.

Degradación de Timina

Las reacciones de degradación de Timina proveniente del DNA, son del mismo tipo y se efectúan en la misma secuencia que las del metabolismo de Citosina y Uracilo, pero el producto final es diferente.

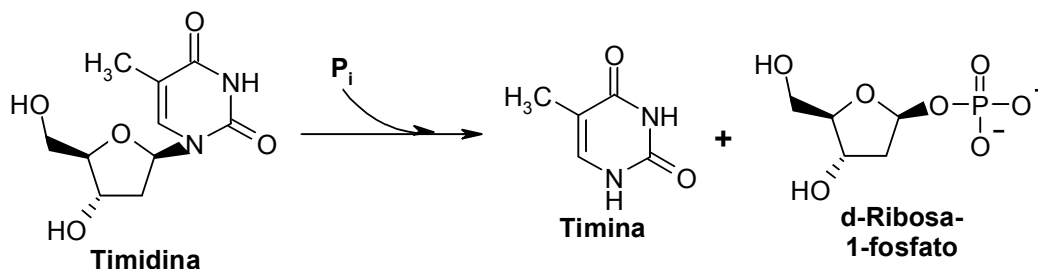
Nucleotidasa



Uridina Fosforilasa

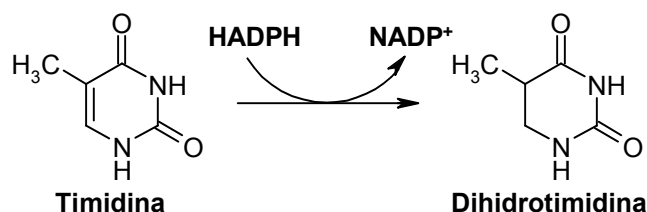
Parece la misma que participa en la fosforólisis de desoxi-Uridina, por lo que su nombre debía ser Timidina Fosforilasa, ya que la desoxi-Uridina es muy rara.

Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas



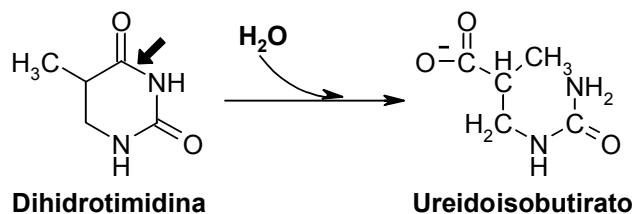
Dihidropirimidina Deshidrogenasa

Depende de NADP⁺ reducido

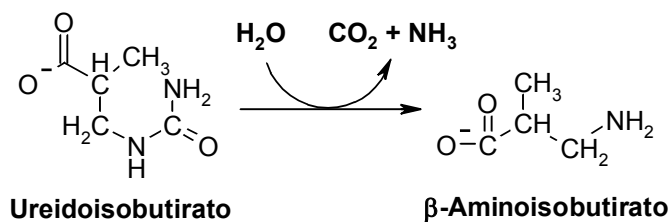


Dihidroprimidasa

Hidroliza el enlace amida entre el carbonilo 4 y el amino 3.

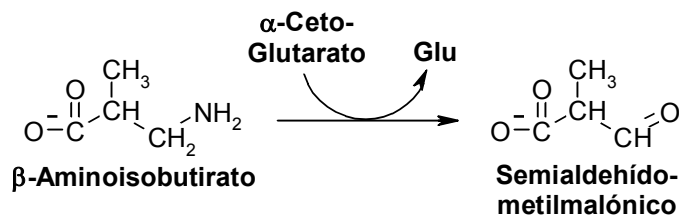


Ureidopropionasa



Aminotransferasa

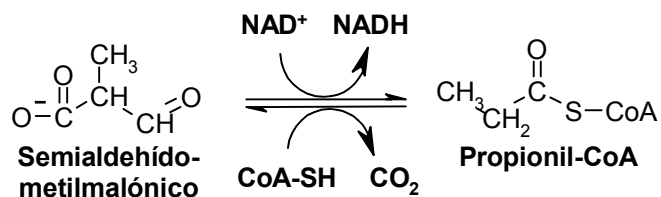
Utiliza Fosfato de Piridoxal como coenzima y α -Cetogluturato como aceptor del grupo amino.



El Semialdehído metilmalónico, sigue el mismo metabolismo que el esqueleto de carbonos de Valina.

Semialdehído Metilmalónico Deshidrogenasa

En esta reacción, se elimina el carboxilo oxidándolo a CO₂. El aldehído se une a la CoA y se oxida a carboxilo.



El mecanismo de la reacción es semejante al de las **Piruvato Deshidrogenasa** de la Glicólisis y **α -Cetoglutarato Deshidrogenasa** del ciclo de Krebs, pero no se sabe si en este caso se trata de una enzima o un complejo multienzimático.

El Propionil-CoA entra al ciclo de Krebs como Succinil-CoA. Esta vía de metabolismo del carbono, es compartida por la Timina con los ácidos grasos con número non de átomos de carbono y los aminoácidos ramificados.

Vías de recirculación de Pirimidinas

Existen mecanismos de recirculación de Pirimidinas, semejantes al de Purinas, pero su importancia es menor, ya que todos los productos de degradación de las Pirimidinas son solubles y no se acumulan en el organismo.