

CAPÍTULO 21 Degradación oxidativa de los aminoácidos

En los animales superiores, los aminoácidos actúan de sillares constituyentes de las proteínas, así como de precursores de otras importantes biomoléculas tales como las hormonas, las purinas, las pirimidinas, las porfirinas y algunas vitaminas. Sin embargo, pueden servir también de fuente energética, particularmente cuando son ingeridos en exceso sobre las cantidades necesarias para reemplazar a las proteínas corporales. Empleados como combustible, los aminoácidos experimentan la pérdida de sus grupos amino; sus esqueletos carbonados residuales tienen entonces dos destinos principales: 1) la conversión en glucosa, en el proceso de la *gluconeogénesis* (pág. 640), o bien 2) la oxidación a CO_2 a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Los aminoácidos convertidos en glucosa por los mamíferos deben experimentar primero la transformación enzimática en intermediarios que se incorporan a la ruta directa para la síntesis de la glucosa, tales como el piruvato o los intermediarios dicarbóxicos del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Está claro que los aminoácidos que se convierten en glucosa serán también finalmente oxidados por completo a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos.

Los vertebrados oxidan activamente tanto a los aminoácidos exógenos (procedentes de las proteínas ingeridas) como a los endógenos (procedentes del recambio metabólico de las proteínas corporales). A partir de los experimentos realizados con marcadores isotópicos, se ha deducido que en un hombre de 70 kgs de peso, con una dieta media, se produce un recambio de unos 400 g de proteína diarios. Una cuarta parte de esta cantidad experimenta degradación oxidativa o conversión en glucosa, y es sustituida diariamente por la ingestión exógena; las tres cuartas partes restantes se reciclan. De 6 a 20 g de nitrógeno derivado de los grupos amino de los aminoácidos es excretada diariamente por la orina en forma de compuestos nitrogenados, principalmente de urea. Aun sin ingerir ninguna cantidad de proteína, una persona puede excretar hasta 5 g de nitrógeno diarios, correspondientes a la pérdida diaria de más de 30 g de proteína endógena.

Por otra parte, en la mayor parte de las bacterias, la degradación oxidativa de los aminoácidos no constituye ningún proceso prominente. Las bacterias son generalmente mucho más activas en efectuar la síntesis de los aminoácidos que su degra-

dación, particularmente en caso de crecimiento rápido. Sin embargo, algunas bacterias pueden degradar los aminoácidos, sobre todo si representan la única fuente de carbono. En las plantas superiores, la dirección neta del metabolismo de los aminoácidos se halla también generalmente desplazada más hacia la síntesis que hacia la degradación oxidativa, ya que las plantas tienden a crecer de modo continuo.

En este capítulo se describe la degradación oxidativa en los vertebrados de los 20 aminoácidos sálicos, hasta acetil-CoA, el combustible del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, y hasta piruvato y otros precursores de la glucosa. Consideraremos también la formación de los productos de desecho nitrogenados que se originan a partir de los grupos amino de los aminoácidos, a saber, la urea, el amoníaco y el ácido úrico.

La velocidad de utilización y la proporción de los diferentes aminoácidos utilizados por los animales dependen de muchos factores, entre los que se cuentan: 1) la asequibilidad de otros combustibles, 2) la asequibilidad de los aminoácidos exógenos, 3) la necesidad del organismo respecto a los aminoácidos para la síntesis proteica, 4) la dependencia nutritiva del organismo de los aminoácidos esenciales (pág. 705), y 5) la necesidad de aminoácidos específicos como precursores de otras biomoléculas importantes.

Proteólisis

Los aminoácidos ingeridos por los vertebrados se hallan, en su mayor parte, en forma de proteínas. Puesto que los aminoácidos sólo pueden incorporarse en forma libre a las rutas metabólicas, tanto las proteínas como los péptidos son hidrolizados, en primer lugar, por los enzimas proteolíticos del tracto gastro-intestinal. Estos enzimas son secretados por el estómago, el páncreas y el intestino delgado.

La digestión de las proteínas comienza en el estómago. En él, el enzima proteolítico principal, la *pepsina* (Pm 33 000), es secretada en su forma zimógena, el *pepsinógeno*, (Pm 40 000), por las células principales de la mucosa gástrica. El pepsinógeno se convierte en pepsina activa por acción del propio enzima, al pH ácido del jugo gástrico, con liberación de 42 restos aminoácidos del extremo N-terminal de su única cadena polipeptídica. La pepsina posee una especificidad muy amplia, pero ataca preferentemente a los enlaces peptídicos en los que intervienen restos de aminoácidos aromáticos, así como metionina y leucina, rindiendo péptidos pero pocos aminoácidos libres (pág. 109).

El jugo pancreático, que es secretado al intestino delgado, aporta los zimógenos *quimotripsinógeno*, *tripsinógeno*, *procarboxipeptidasas A y B* y *proelastasa*. El quimotripsinógeno (Pm 24 000) se convierte en quimotripsina activa por separación de dos dipéptidos, por la acción de la tripsina y de la quimotripsina libres (pág. 233). La quimotripsina hidroliza los enlaces peptídicos que contienen grupos carboxilo de los aminoácidos aromáticos. El tripsinógeno (Pm 24 000) se convierte en tripsina activa por separación de un hexapéptido N-terminal por la acción del enzima proteolítico *enteroquinasa*. La tripsina hidroliza los enlaces peptídicos en los que intervienen los grupos carboxilo de la arginina y de la lisina. La carboxipeptidasa A (Pm 34 000), enzima que contiene Zn^{2+}

(pág. 239), hidroliza casi todos los tipos de enlaces peptídicos con carboxilos terminales, mientras que la carboxipeptidasa B escinde a los restos de lisina o de arginina C-terminales.

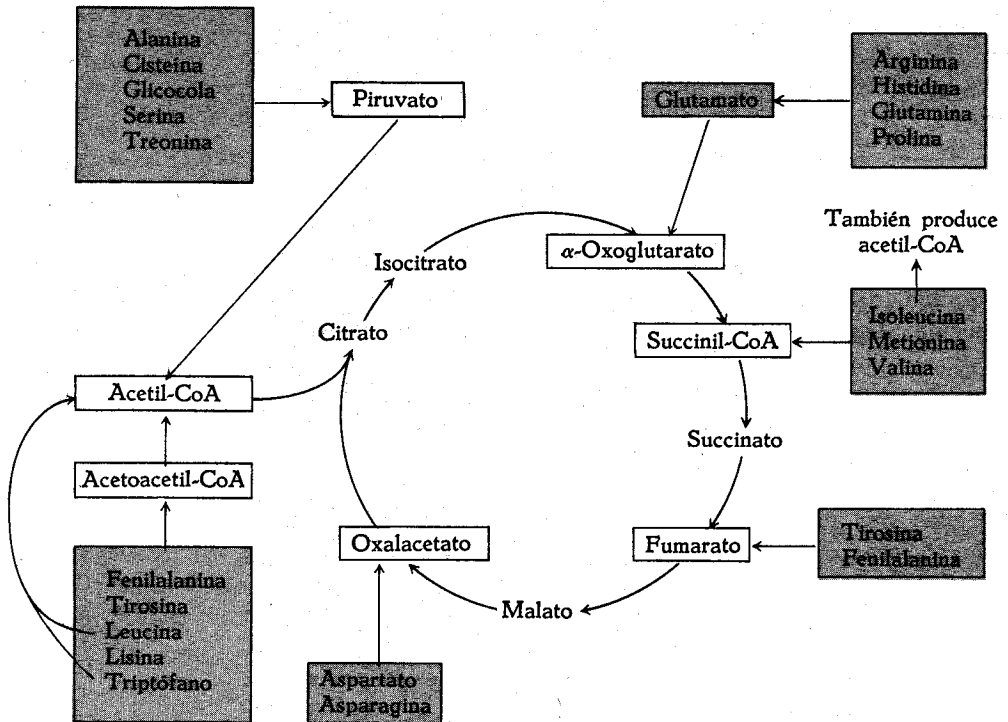
Como resultado de la acción de la pepsina en el estómago, seguida de la acción de las proteasas pancreáticas, las proteínas se convierten en péptidos cortos y en aminoácidos libres. Los péptidos cortos que quedan, se degradan después completamente para dar aminoácidos libres por acción de las peptidasas que se encuentran en la mucosa intestinal y que son secretadas por la misma, particularmente la *leucín-amino-peptidasa*, otro enzima que contiene Zn^{2+} , el cual separa los restos N-terminales de los péptidos. Los aminoácidos libres resultantes son absorbidos hacia la sangre y alcanzan el hígado, en donde tiene lugar gran parte del metabolismo ulterior de los aminoácidos, incluida su degradación.

Las proteínas endógenas tienen también que degradarse hasta aminoácidos antes de que puedan ser utilizadas como combustible; sin embargo, se conoce muy poco acerca del mecanismo de la proteólisis intracelular, que en algunos tejidos, particularmente en el hígado, puede tener lugar a una velocidad elevada en asociación con el recambio metabólico de las proteínas corporales.

Esquema de la oxidación de los aminoácidos

Para la degradación oxidativa de los 20 diferentes aminoácidos que se encuentran en las proteínas, existen 20 secuencias multienzimáticas diferentes en los vertebrados. Todas estas secuencias convergen finalmente en unas pocas rutas terminales que conducen al piruvato, al acetil-CoA o a los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Tal como se muestra en la figura 21-1, los esqueletos carbonados de 11 de los aminoácidos rinden en último término acetil-CoA,

FIGURA 21-1
Rutas de entrada de los esqueletos carbonados de los aminoácidos en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Algunos de los aminoácidos (leucina, triptófano e isoleucina) experimentan fragmentación, de tal manera que los productos se incorporan al ciclo por dos rutas diferentes.



bien directamente o por la vía del piruvato o la del acetoacetyl-CoA, otros cinco aminoácidos se convierten en α -oxoglutarato, tres rinden succinil-CoA y dos producen oxalacetato. Dos aminoácidos, la fenilalanina y la tirosina, se degradan de modo que una porción de su esqueleto carbonado se incorpora al ciclo de los ácidos tricarbónicos como acetyl-CoA y la otra como fumarato. Sin embargo, no todos los átomos de carbono de cada uno de los veinte aminoácidos se incorporan al ciclo de los ácidos tricarbónicos, ya que algunos se pierden en la ruta mediante reacciones de descarboxilación. Es de la mayor importancia observar que las rutas catabólicas no son exactamente inversas de las biosintéticas; sin embargo, se presentan con frecuencia etapas comunes a las dos rutas, según se desarrollará más completamente en el lugar oportuno (pág. 705).

Las rutas catabólicas de los aminoácidos son a menudo largas y complejas, con muchos intermediarios; puede parecer, incluso, que son innecesariamente largas para la finalidad lograda. Sin embargo, muchos de los productos intermedios de la oxidación de los aminoácidos desempeñan otras funciones en la célula, particularmente como precursores esenciales de diversos componentes celulares. La ruta catabólica de un aminoácido determinado puede conducir, por tanto, a rutas ramificadas y colaterales. El catabolismo de los aminoácidos tiene lugar, en gran parte, en el hígado, aunque el riñón también es significativamente activo. En cambio, el músculo esquelético es relativamente inactivo.

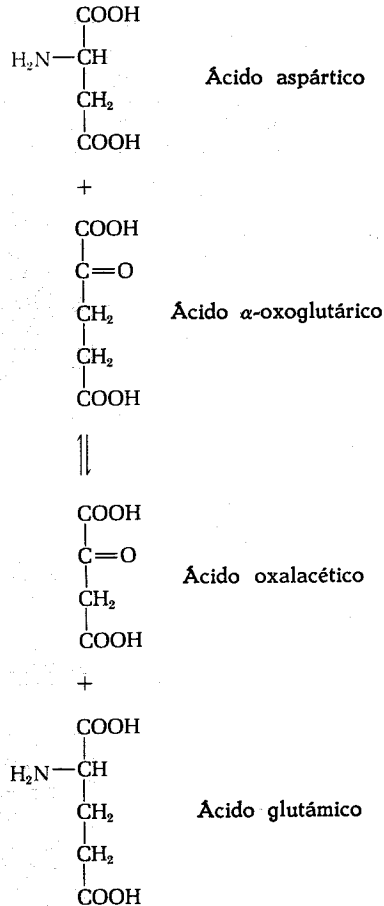
Los átomos de nitrógeno de los grupos α -amino, separados de los aminoácidos durante su degradación oxidativa, son finalmente excretados por la orina de los vertebrados en forma de urea, de amoníaco o de ácido úrico, según las especies. Sin embargo, los mecanismos enzimáticos por los que los grupos α -amino son eliminados de los diversos aminoácidos y recogidos para su conversión final en uno de dichos tres productos finales, son completamente semejantes. Puesto que la separación del grupo α -amino constituye, generalmente, la primera etapa en el catabolismo de la mayor parte de los aminoácidos, examinaremos en primer lugar las dos rutas enzimáticas principales implicadas, la transaminación y la desaminación oxidativa.

Transaminación

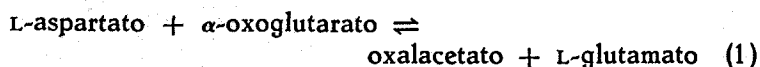
En el catabolismo de por lo menos, 12 de los aminoácidos (alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, cisteína, isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina, triptófano, tirosina y valina) el grupo α -amino es transferido al átomo de carbono α de un α -oxoácido, en la mayor parte de los casos el α -oxoglutarato, quedando el correspondiente α -oxoácido análogo del aminoácido y originando la aminación del α -oxoglutarato para dar ácido L-glutámico (fig. 21-2). Tales reacciones son catalizadas por enzimas conocidos genéricamente como amino-transferasas o transaminasas. En la actualidad se conoce un gran número de transaminasas. La mayor parte de ellas precisan α -oxoglutarato como aceptor del grupo amino, siendo específicas, por tanto, para el par α -oxoglutarato-L-glutamato. La especificidad para el otro par de sustratos es menos rígida, aunque habitualmente existe uno que muestra la máxima acti-

FIGURA 21-2

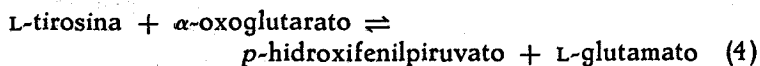
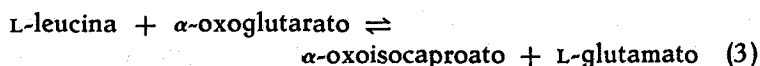
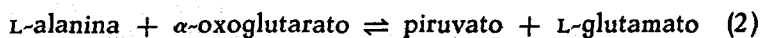
Reacción de la aspartato-transaminasa. El aceptor específico de grupos amino de ésta, así como de otras muchas transaminasas de los tejidos animales, es el α -oxoglutarato, que rinde así el L-glutamato como producto en el que se recogen los grupos α -amino de otros aminoácidos.



vidad y que confiere el nombre al enzima. Constituye un ejemplo una destacada transaminasa de los tejidos animales, la aspartato-aminotransferasa (fig. 21-2), cuyo nombre más corriente es el de aspartato-transaminasa, que cataliza la reacción reversible



Aunque el enzima presenta su actividad máxima con el aspartato como dador de grupo amino en la reacción directa, puede aceptar cierto número de otros α -aminoácidos como dadores. Además de la aspartato-transaminasa, los tejidos animales contienen otras transaminasas que necesitan α -oxoglutarato como aceptor de grupo amino, tal como la alanín-transaminasa, la leucín-transaminasa y la tirosín-transaminasa, que catalizan respectivamente,

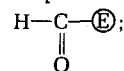


Las reacciones catalizadas por las transaminasas son libremente reversibles y poseen una constante de equilibrio de alrededor de 1,0. Aunque pueden verificarse en ambas direcciones, resulta más apropiado en este lugar, dentro del contexto de la degradación oxidativa, escribir las reacciones de las transaminasas con el α -oxoglutarato como aceptor del grupo amino, tal como aparece en las reacciones (1) a (4). Mediante la acción de las transaminasas, los grupos amino de diversos aminoácidos se recogen en forma de un solo aminoácido, generalmente el ácido glutámico. Este modo de recolección de los grupos amino constituye otro ejemplo de la convergencia de las rutas catabólicas (pág. 329). El glutamato, producto final de la mayor parte de las transaminaciones, actúa entonces como dador de grupo amino específico en una serie final de reacciones cuyo grupo amino se ve convertido en productos de excreción nitrogenados.

Las transaminasas se encuentran en las mitocondrias y en el citosol de las células eucarióticas. Las formas mitocondriales y extramitocondriales de la aspartato-transaminasa de corazón de cerdo difieren en su pH isoelectrico así como en la composición en aminoácidos. Ambas formas poseen un peso molecular de alrededor de 90 000 y contienen dos subunidades de igual tamaño. En los mamíferos, la recolección de los grupos amino de otros aminoácidos tiene lugar en el citosol, siendo catalizada por la forma citosólica de la aspartato-transaminasa con formación de glutamato. El glutamato así formado penetra después en la matriz mitocondrial a través de un sistema de transporte de membrana específico (página 543). En la matriz mitocondrial, el glutamato o bien se desamina directamente o bien actúa como dador de grupo amino para el oxalacetato, con intervención de la aspartato-transaminasa mitocondrial, rindiendo aspartato, uno de los dadores de grupos amino inmediatos, en la formación de urea (véase más adelante, pág. 594).

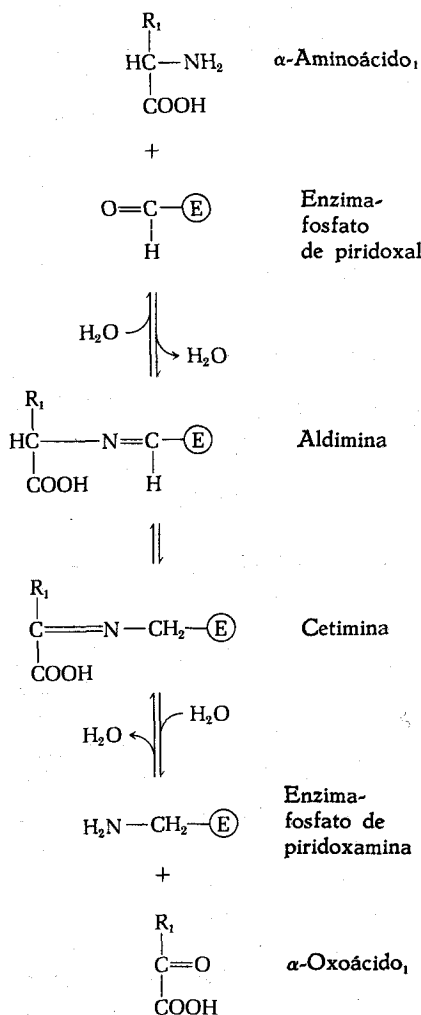
FIGURA 21-3

Etapas intermedias en la reacción de la transaminasa.

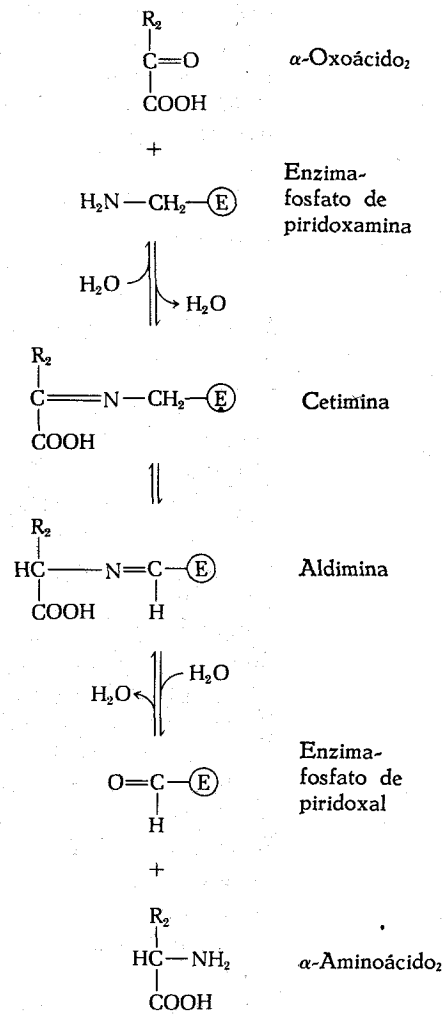


representa el complejo transaminasa-fosfato de piridoxal. El complejo fosfato de piridoxamina-enzima se representa por $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{E}$; las estructuras del fosfato de piridoxal y del fosfato de piridoxamina, se dan en la página 351. El grupo prostético fosfato de piridoxal es el transportador de grupos amino intermediario entre el aminoácido y el oxoácido.

Primera fase



Segunda fase



Todas las transaminasas parecen tener el mismo grupo prostético, el fosfato de piridoxal, y compartir un mecanismo común de reacción (pág. 351). El fosfato de piridoxal, estrechamente unido a la proteína enzimática, aunque de modo no covalente, probablemente a través del átomo de nitrógeno cargado del anillo, actúa como transportador de grupos amino. Durante su ciclo catalítico experimenta transiciones reversibles entre su forma aldehído libre, el fosfato de piridoxal, y su forma aminada, el fosfato de piridoxamina (fig. 21-3). En este ciclo, el grupo α -amino no protonado del dador de amino se halla unido covalentemente al átomo de carbono del grupo aldehído del fosfato de piridoxal, ligado al enzima, con eliminación de agua para formar una aldimina, la cual se tauto-

FIGURA 21-4

Unión aldimina entre el grupo prostético fosfato de piridoxal y el grupo ε-amino de un resto específico de lisilo (en color) de la proteína transaminasa (sombreada). El enzima reacciona con el α-aminoácido entrante, que desplaza al resto lisilo de su unión aldimina con el fosfato de piridoxal.

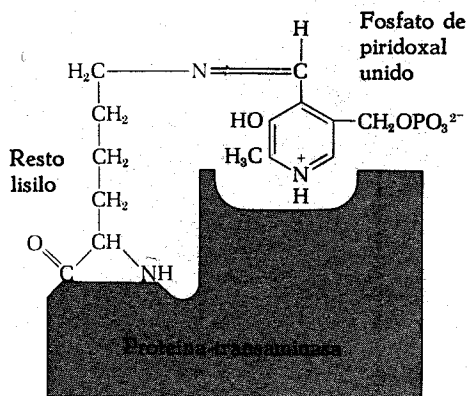
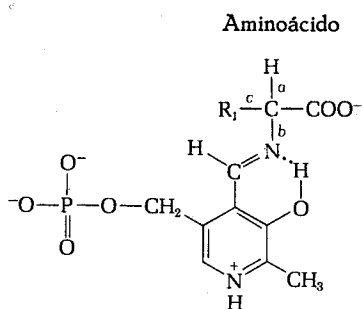


FIGURA 21-5

Intermediario postulado sobre el centro catalítico de las enzimas dependientes del fosfato de piridoxal. La molécula del sustrato aminoácido se muestra en color. Cuando un aminoácido reacciona con el fosfato de piridoxal, se desplaza un par de electrones desde el aminoácido hacia el anillo de piridina, cargado positivamente. En la segunda fase, estos electrones pasan desde el fosfato de piridoxamina hacia el α-oxoácido aceptor. Así, el coenzima actúa como transportador no sólo de un grupo amino sino también de un par de electrones, oxidando el átomo de carbono α del aminoácido dador, y reduciendo el átomo de carbono α del oxoácido aceptor. Los diferentes enzimas dependientes del fosfato de piridoxal promueven diferentes clases de reacciones de los α-aminoácidos, incluyendo la transaminación, la descarboxilación, la deshidratación de los β-hidroxi aminoácidos, la racemización de los α-aminoácidos y la eliminación de sulfuro de hidrógeno de la cisteína.



Base de Schiff del fosfato de piridoxal y un aminoácido

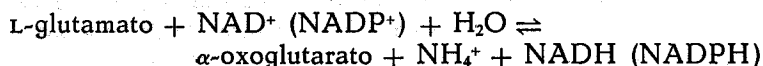
meriza para dar la cetimina correspondiente. Tanto la aldmina como la cetimina contienen la estructura >C=N- , característica de una base de Schiff. La adición de agua conduce a la formación de un α-oxoácido libre y la forma aminada del grupo prostético, el fosfato de piridoxamina. El complejo enzima-fosfato de piridoxamina forma después una base de Schiff con el α-oxoácido entrante, al que se cede el grupo amino por inversión de las etapas anteriormente descritas, con regeneración del fosfato de piridoxal (fig. 21-3). Por oscilación entre las formas amino y aldehído, el grupo prostético actúa como transportador de grupos amino desde un aminoácido hasta un oxoácido. La reacción de transaminación constituye un ejemplo de una reacción de doble desplazamiento y muestra la correspondiente imagen cinética de ping-pong (pág. 210).

En el enzima libre, el fosfato de piridoxal se halla unido no solamente mediante el nitrógeno del anillo, sino también por la formación de una base de Schiff con el grupo ε-amino de un resto específico de lisina de la proteína enzimática. El aminoácido entrante como sustrato desplaza al grupo ε-amino del resto lisilo del enzima de su unión con el fosfato de piridoxal para formar la aldmina del sustrato con el fosfato de piridoxal (fig. 21-4). El fosfato de piridoxal posee un espectro de absorción característico que resulta útil para seguir el curso de la formación y de la desaparición de los complejos intermedios enzima-sustrato.

La formulación de la figura 21-5 sugiere la base mecanística para el comportamiento del fosfato de piridoxal como grupo prostético no solamente en las reacciones de transaminación, sino también en la descarboxilación enzimática de los α-aminoácidos, en la deshidratación de la serina, en la eliminación de azufre de la cisteína y en las reacciones de racemización enzimática por las que los L- y los D-aminoácidos son interconvertidos. La formación de un complejo intermedio entre el aminoácido y el grupo prostético, junto con una estructura atrayente de electrones aportada por el enzima, hacen posible la inestabilización de los enlaces a, b y c (fig. 21-5), haciendo que la molécula del aminoácido sea susceptible de diversos tipos de transformación.

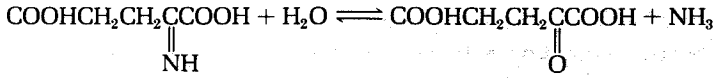
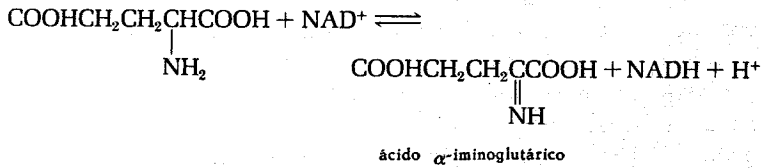
Desaminación oxidativa

El glutamato formado por la acción de las transaminasas puede experimentar una rápida desaminación oxidativa, catalizada por la *glutamato-deshidrogenasa* dependiente de la piridina, que se halla presente tanto en el citosol, como en las mitocondrias del hígado,



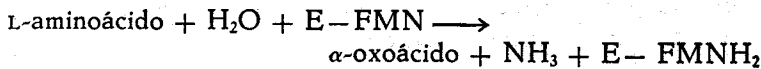
separándose de este modo los grupos amino recogidos de otros aminoácidos en forma de iones NH_4^+ . Obsérvese que es necesaria una deshidrogenación para formar el α-oxoácido; la eliminación hidrolítica simple del grupo amino daría el α-hidroxiácido y no el α-oxoácido. Se cree que la primera etapa en la reacción de la glutamato-deshidrogenasa es la formación del α-iminoglutarato, por deshidrogenación, seguida

de la descomposición hidrolítica del aminoácido en oxoácido, de acuerdo con las siguientes reacciones



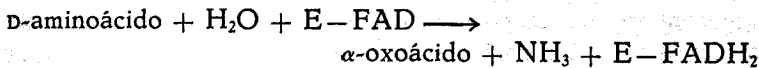
La L-glutamato-deshidrogenasa puede emplear tanto NAD^+ como NADP^+ como aceptores electrónicos, pero el NAD^+ es el preferido. El NADH formado se oxida finalmente por la cadena de transporte electrónico (pág. 505). La L-glutamato-deshidrogenasa desempeña un papel central en la desaminación de los aminoácidos, debido a que el glutamato es el único aminoácido que posee una deshidrogenasa tan activa en la mayor parte de los organismos. La glutamato-deshidrogenasa de hígado de buey posee un peso molecular de 336 000 y contiene seis subunidades idénticas cuya secuencia aminoácida ha sido establecida. Es un enzima alostérico, que resulta inhibido por moduladores específicos tales como el ATP, el GTP y el NADH , y estimulado por el ADP, el GDP y algunos aminoácidos. Su actividad se halla también influida por la *tiroxina*, una hormona del tiroides, así como por ciertas hormonas esteroides. La glutamato-deshidrogenasa tiende a asociarse reversiblemente en polímeros en forma de varilla de 2 a 3 megadaltons.

Muchos organismos contienen *aminoácido-oxidasas* flavino-dependientes que catalizan también la desaminación oxidativa de los aminoácidos, pero desempeñan un papel relativamente secundario y no se consideran constituyentes de la corriente principal del metabolismo de los grupos amino. Una de ellas, la *L-aminoácido-oxidasa*, es específica para la desaminación de los L-aminoácidos y promueve la reacción.



La L-aminoácido-oxidasa contiene FMN íntimamente unido como grupo prostético y se halla presente en el retículo endoplasmático del hígado y de los riñones, en donde funciona, probablemente, en la desaminación de la lisina (pág. 584). La L-aminoácido-oxidasa se halla presente, en cantidades elevadas en algunos venenos de serpiente.

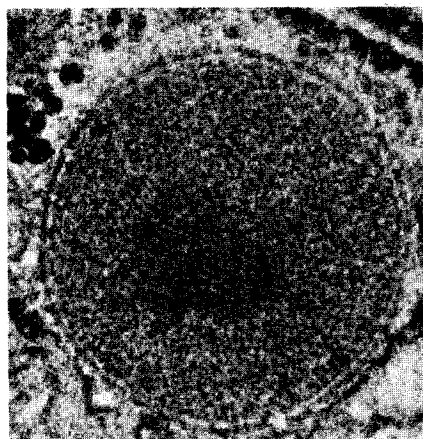
El otro flavoenzima que interviene en la desaminación oxidativa es la *D-aminoácido-oxidasa*, que se halla presente en el hígado y los riñones y cataliza la oxidación de los D-aminoácidos a los correspondientes α -oxoácidos:



La D-aminoácido-oxidasa contiene FAD como grupo prostético. Probablemente su función consiste en iniciar la degradación de los D-aminoácidos que proceden de la ruptura enzimática de los péptidoglucanos de la pared celular de las

FIGURA 21-6

Microcuerpo (peroxisoma) de una célula hepática de rata. Obsérvese la única membrana circundante. La estructura de celosía regular en el centro del microcuerpo está constituida por urato-oxidasa cristalina.

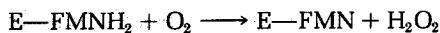


G. Decker

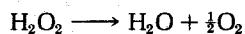
0,25 μ m

bacterias intestinales, que contienen ácido D-glutámico y otros D-aminoácidos (pág. 665).

Las formas reducidas de las L- y D-aminoácido-oxidasa pueden reaccionar directamente con el oxígeno molecular, formando peróxido de hidrógeno y regenerando las formas oxidadas de los enzimas:



Éstas y otras propiedades de las oxidasas flavino-dependientes se estudian en otro lugar (pág. 496). El peróxido de hidrógeno se descompone en agua y oxígeno por intervención de la *catalasa*, enzima que contiene hemo (pág. 514):



En las células eucarióticas, tanto las L- como las D-aminoácido oxidasas, así como la *urato-oxidasa* (pág. 751), se hallan localizadas en los *microcuerpos* (pág. 35), que pueden considerarse como orgánulos oxidativos especializados. Contienen también la catalasa necesaria para la descomposición del peróxido de hidrógeno producido por estas oxidasas; por esta razón, los microcuerpos reciben también el nombre de *peroxisomas*. En la figura 21-6 aparece una micrografía electrónica de un microcuerpo hepático.

Basándonos en este examen previo de los importantes procesos de transaminación y de desaminación oxidativa, examinaremos seguidamente las rutas de degradación de los veinte aminoácidos corrientes.

Rutas que conducen al acetil-CoA

La figura 21-1 muestra los portales de entrada por los que penetran en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos los esqueletos carbonados de los diferentes aminoácidos. Las rutas detalladas de los 20 aminoácidos están separadas de acuerdo con el punto de entrada, y se consignan en forma de una serie de mapas metabólicos. No se describirán con detalle todos los enzimas ni todos los intermediarios, pero se considerarán por separado las reacciones particularmente notables por sus mecanismos o por sus propiedades biológicas.

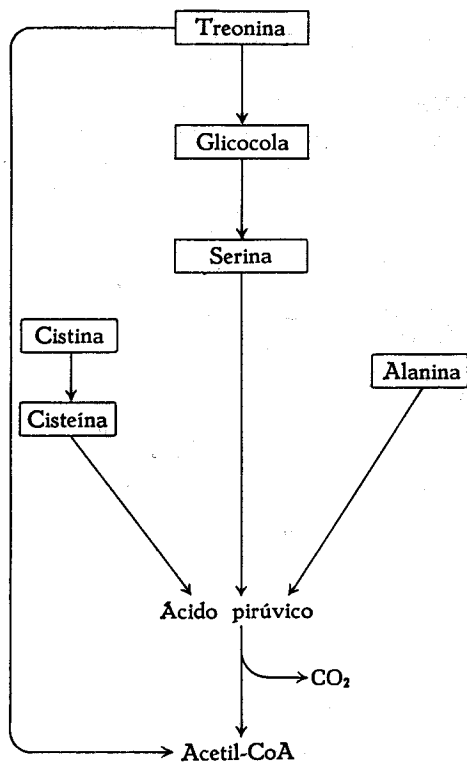
El punto principal de entrada en el ciclo es por la vía del acetil-CoA; 11 aminoácidos se incorporan a través de esta ruta; cinco de éstos (alanina, glicina, serina, treonina y cisteína) son degradados a acetil-CoA por la vía del piruvato; otros cinco (fenilalanina, tirosina, leucina, lisina y triptófano) son degradados por la vía del acetoacetil-CoA, y dos (treonina y leucina) dan acetil-CoA directamente. (La treonina produce dos moléculas de acetil-CoA, una por la vía del piruvato y la otra directamente). La leucina y el triptófano rinden acetoacetil-CoA y además acetil-CoA como productos finales.

Rutas conducentes al piruvato (alanina, glicina, serina y cisteína)

Los cuatro aminoácidos que conducen a la formación de piruvato pueden o bien convertirse en glucosa, y por tanto son

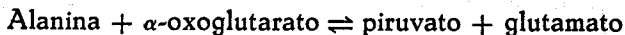
FIGURA 21-7

Rutas que conducen al acetil-CoA por la vía del ácido pirúvico.

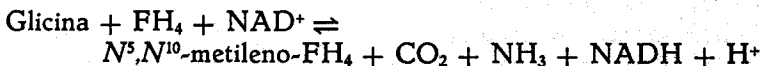


glucogénicos (pág. 641), o ser oxidados por la vía del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (fig. 21-7).

La *alanina* produce directamente piruvato por transaminación con el α -oxoglutarato:



La *glicina* posee dos rutas de degradación. La ruta principal, que no conduce al acetyl-CoA, es una escisión oxidante reversible en la que se forma CO_2 , amoníaco y N^5, N^{10} -metilentetrahidrofolato (pág. 353), por acción de la *glicin-sintasa*:



En la que FH_4 representa al tetrahidrofolato. La glicina puede convertirse también en serina por la serín-hidroxi-metil-transferasa, un enzima dependiente del fosfato de piridoxal. La serina, a su vez, es deshidratada y desaminada a piruvato por la *serín-deshidratasa*, que es también un enzima dependiente del fosfato de piridoxal (fig. 21-8). Obsérvese que la serina puede degradarse también a glicina y a N^5, N^{10} -metileno-tetrahidrofolato a través de la reacción inversa de la serín-hidroxi-metil-transferasa, que es reversible en condiciones intracelulares.

La degradación de la cisteína puede verificarse al menos por tres rutas diferentes, tal como se muestra en la figura 21-9, según la naturaleza del último producto que contiene azufre. La conversión de *cisteína* en piruvato (fig. 21-9), por la vía del ácido cisteín-sulfínico, es catalizada por un enzima que contiene fosfato de piridoxal.

FIGURA 21-8

Conversión de la glicina en piruvato por la vía de la serina, una ruta secundaria. La serín-hidroxi-metil-transferasa actúa también sobre la treonina (pág. 586).

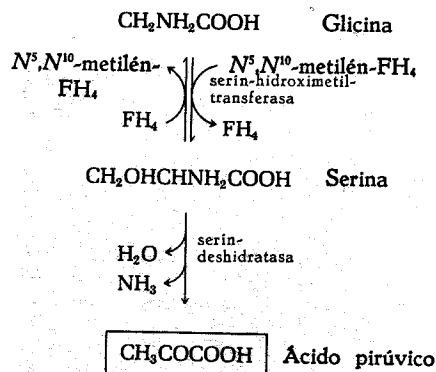


FIGURA 21-9

Conversión de la cistina y la cisteína en ácido pirúvico. La ruta tomada varía en los diferentes organismos.

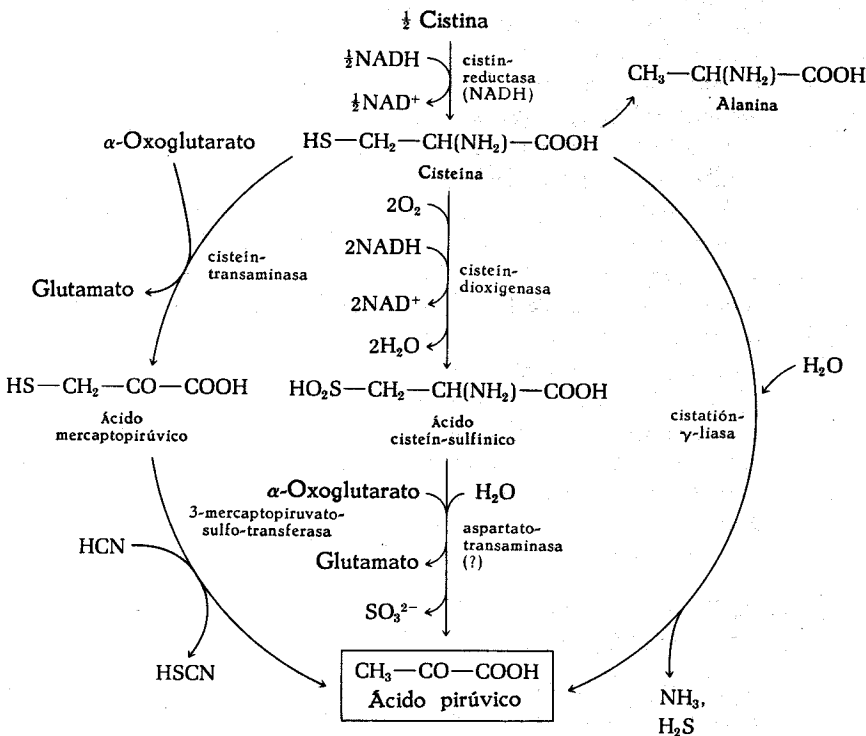
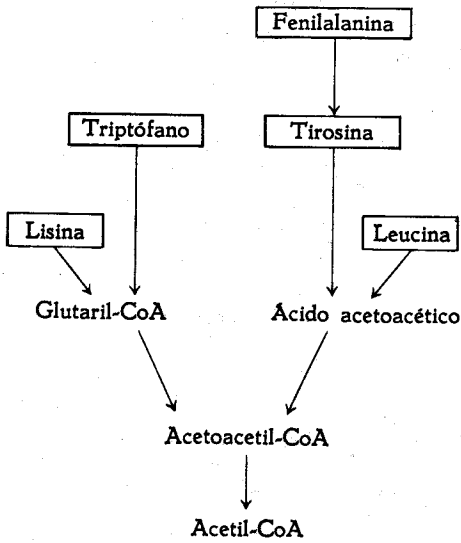


FIGURA 21-10
Rutas que conducen al acetil-CoA por la vía del acetoacetyl-CoA.



Rutas al acetoacetyl-CoA (fenilalanina, tirosina, leucina, lisina y triptófano)

La ruta al acetoacetyl-CoA y de aquí al acetyl-CoA es la seguida por los aminoácidos fenilalanina, tirosina, leucina, lisina y triptófano (fig. 21-10). Las etapas en la degradación de la fenilalanina y de la tirosina, aparecen en la figura 21-11. Ambos son aminoácidos cetogénicos, ya que dan acetoacetyl libre. Sin embargo, el último debe ser activado a expensas del succinil-CoA para formar acetoacetyl-CoA (pág. 562). Uno de los cinco átomos de carbono restantes de estos dos aminoácidos aparece en forma de CO₂ a continuación de la descarboxilación oxidativa del intermediario ácido p-hidroxifenilpirúvico. Los otros cuatro átomos de carbono de la tirosina y de la fenilalanina se recuperan como ácido fumárico, un intermediario del ciclo de los ácidos tricarbónicos. Ambos aminoácidos son, por tanto, cetogénicos y glucogénicos.

En la ruta de la fenilalanina-tirosina merecen mención especial varios enzimas. La fenilalanin-4-monooxigenasa, también llamada fenilalanin-hidroxilasa, es representativa de las monooxigenasas u oxigenasas de función mixta (pág. 512). Incorpora un átomo de oxígeno procedente del oxígeno molecular a la fenilalanina para dar el grupo p-hidroxilo; el otro átomo de oxígeno se reduce a agua. El reductor es el NADPH y la reacción tiene lugar en dos etapas:

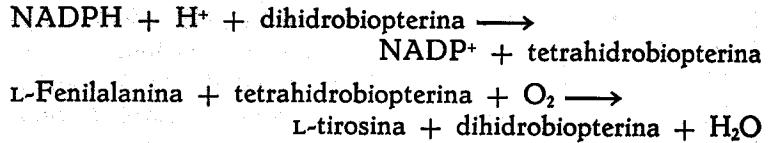
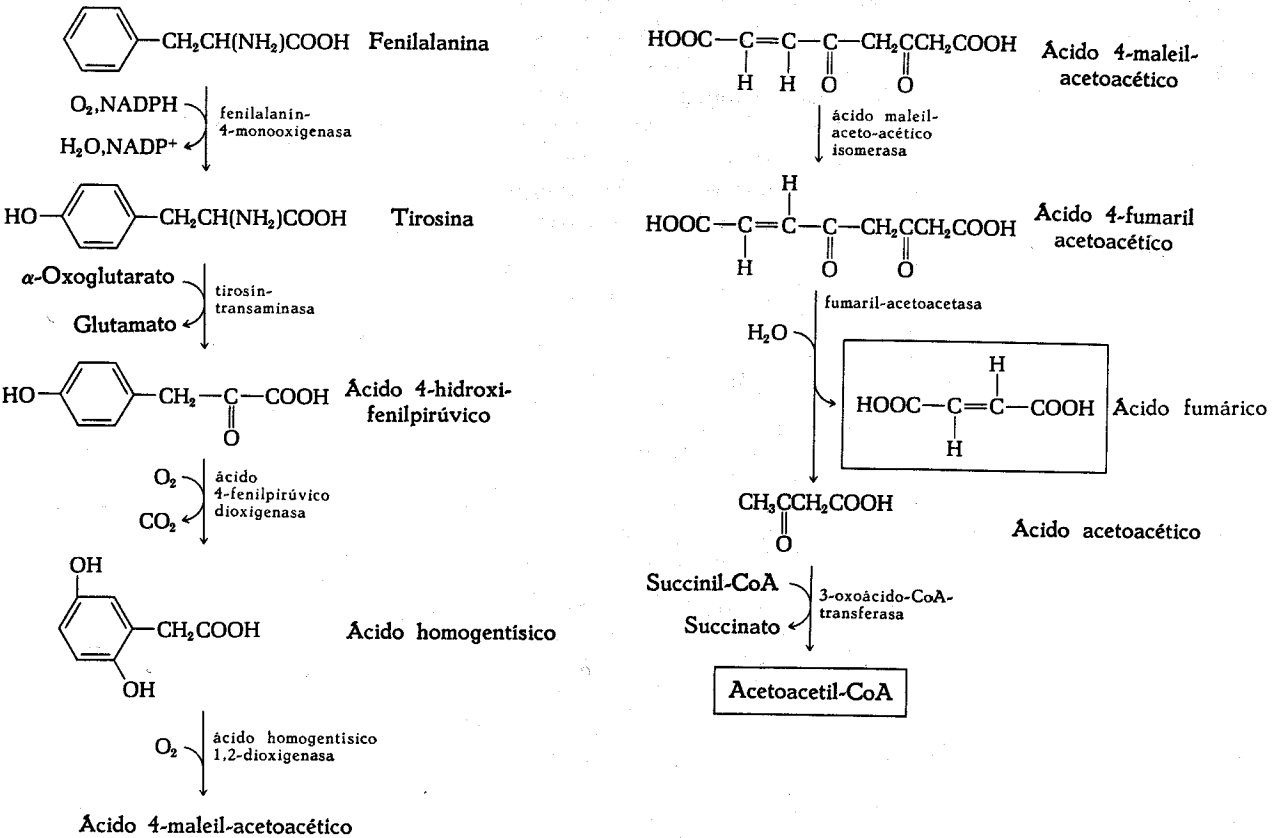


FIGURA 21-11
Conversión de la fenilalanina y de la tirosina en los ácidos acetoacético y fumárico.



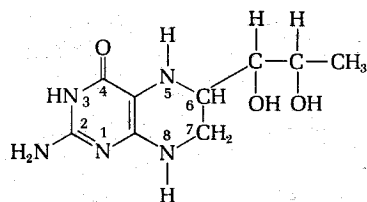
El dador electrónico en esta reacción es la *tetrahidrobiopterina*, forma reducida de la *dihidrobiopterina* (fig. 21-12), un derivado reducido de la pteridina y relacionado con el ácido fólico (pág. 352). La tetrahidrobiopterina funciona como coenzima en el transporte de equivalentes de reducción desde el NADPH, el último dador electrónico, al aceptor electrónico, uno de los átomos de oxígeno del O₂.

La fenilalanina-4-monooxigenasa está ausente en uno de cada 10 000 seres humanos debido a un gen mutante recesivo. En ausencia de este enzima entra en juego una ruta secundaria del metabolismo de la fenilalanina que normalmente es poco utilizada. En esta ruta secundaria la fenilalanina experimenta su transaminación con el α-oxoglutarato para dar ácido fenilpirúvico, el cual se acumula en la sangre, y es excretado por la orina. Un exceso de fenilpiruvato en la infancia retarda el desarrollo cerebral normal, provocando un retraso mental severo. Esta enfermedad, la *fenilcetonuria*, designada frecuentemente por PKU, se halla entre los primeros defectos genéticos del metabolismo reconocidos en el hombre. La restricción de la fenilalanina en la dieta durante la infancia impide el retraso mental. Se han descubierto otros muchos defectos genéticos del metabolismo aminoácido en los seres humanos, (tabla 21-1).

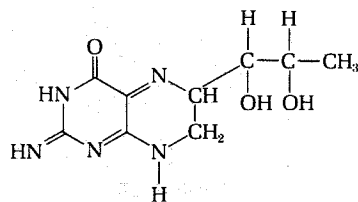
La *ácido 4-hidroxifenil-pirúvico dioxigenasa* que cataliza la oxidación del ácido hidroxifenil-pirúvico a *ácido homogentísico* (fig. 21-11) contiene cobre (pág. 503). Esta etapa de oxidación es muy compleja, y comprende la hidroxilación del anillo bencénico, así como la descarboxilación, oxidación y emigración de la cadena lateral. La siguiente etapa es catalizada por la *ácido homogentísico 1,2-dioxigenasa*, un enzima que contiene Fe(II), que requiere glutatión reducido (pág. 98); su mecanismo de reacción es también complejo. Ambas reacciones precisan de vitamina C, o ácido ascórbico, (cap. 13) para exhibir su actividad máxima «in vivo». La ausencia de esta vitamina en la alimentación provoca en los cobayos la excreción urinaria de los ácidos homogentísico y fenilpirúvico. En la orina de los individuos que presentan una deficiencia genética de la *ácido homogentísico 1,2-dioxigenasa*, aparece este ácido, y cuando se alcaliniza y se expone

FIGURA 21-12

Estructura de la tetrahidrobiopterina y de la dihidrobiopterina. La dihidrobiopterina se muestra como el tautómero p-quinonoido, la forma implicada de modo más probable en la reacción de la 4-monooxigenasa.



Tetrahidrobiopterina

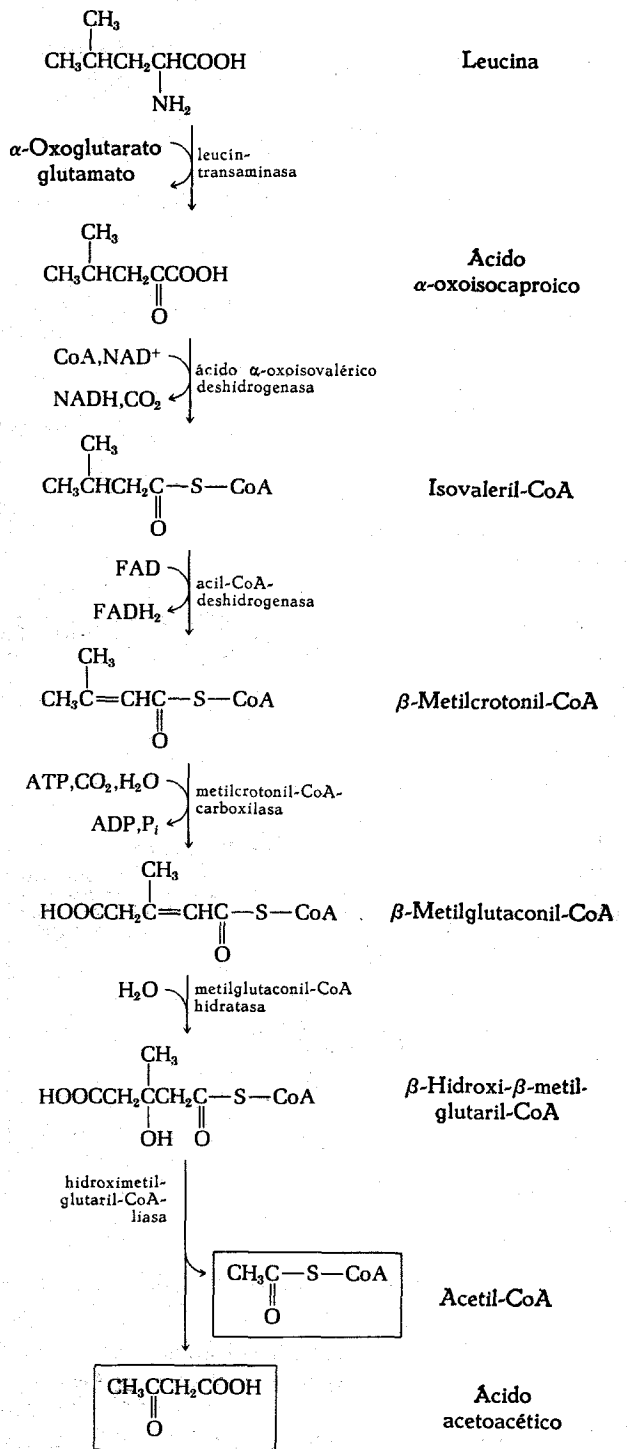


Dihidrobiopterina p-quinonoido

TABLA 21-1. Algunas enfermedades genéticas humanas que afectan al metabolismo de los aminoácidos.

Nombre	Enzima o proceso en defecto
Albinismo	Tirosina 3-monooxigenasa
Alcaptonuria	Ácido homogentísico 1,2-dioxigenasa
Acidemia arginosuccínica	Arginosuccinato-liasa
Cistinosis	Almacenamiento y/o liberación de cistina de los lisosomas
Cistinurias	Transporte renal e intestinal de cistina y algunos otros aminoácidos
Enfermedad de Hartnup	Transporte renal de aminoácidos neutros
Histidinemia	Histidina-amoniaco-liasa
Homocistinuria	Cistationina β-sintetasa
Acidemia isovalérica	Deshidrogenación del Isovaleril-CoA
Enfermedad urinaria del jarabe de arce	Deshidrogenasas de α-acetoácidos de cadena ramificada
Fenilcetonuria	Fenilalanina-4-monooxigenasa
Hipervalinemia	Valina-transaminasa

FIGURA 21-13
 Conversión de la leucina en acetil-CoA
 y en ácido acetoacético.

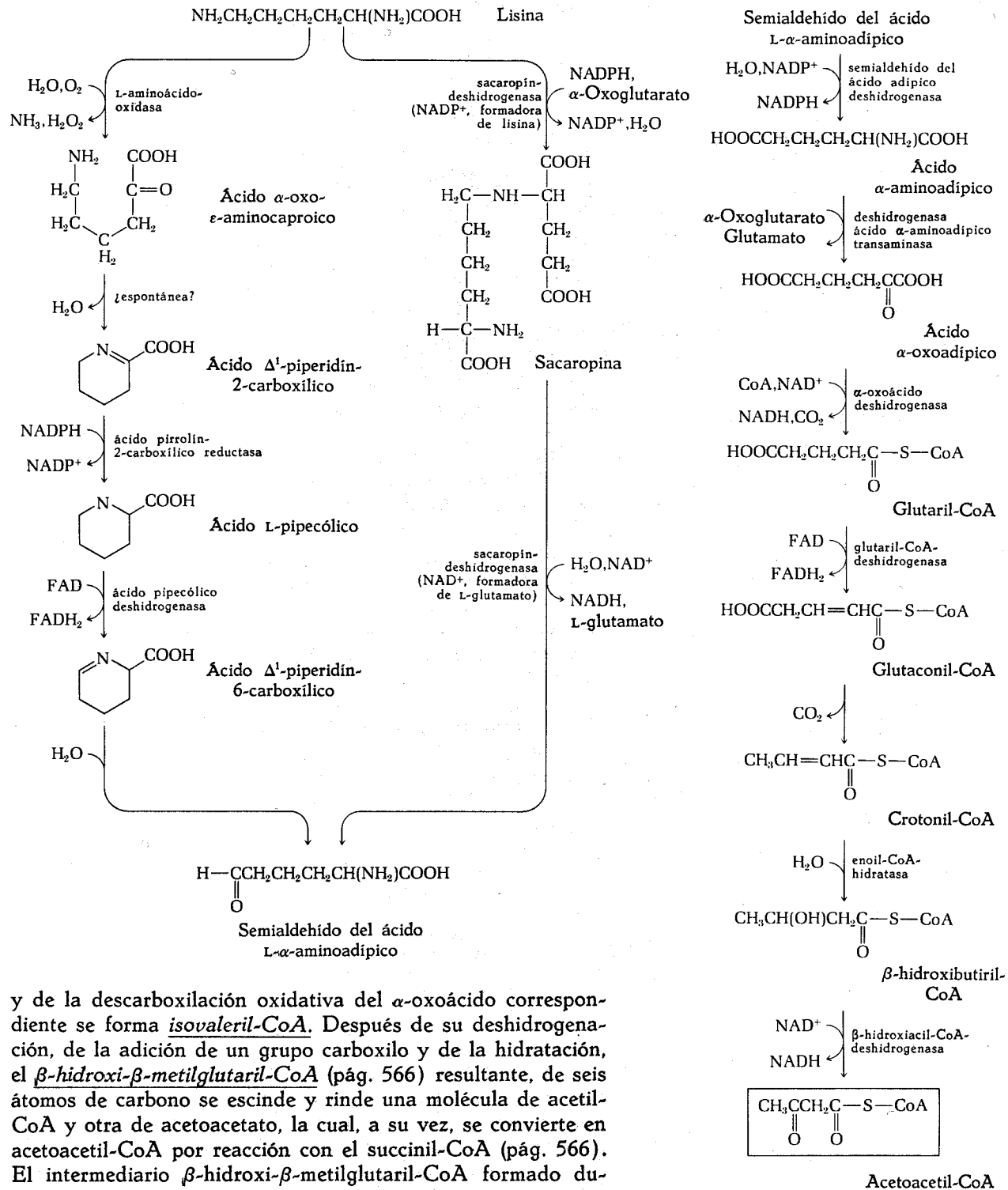


al oxígeno la orina se oscurece debido a la oxidación y polimerización del ácido homogentísico al pigmento negro llamado melanina. Esta enfermedad se conoce con el nombre de *alcaptonuria*, y los individuos aquejados de ella poseen una pigmentación anormal del tejido conectivo.

La figura 21-13 muestra la ruta por la que cuatro átomos de carbono de la *leucina* se convierten en acetoacetyl-CoA; por tanto, este aminoácido es cetogénico. Los otros dos átomos de carbono de la leucina se convierten en acetyl-CoA. Después de la transaminación del grupo α-amino de la leucina

FIGURA 21-14

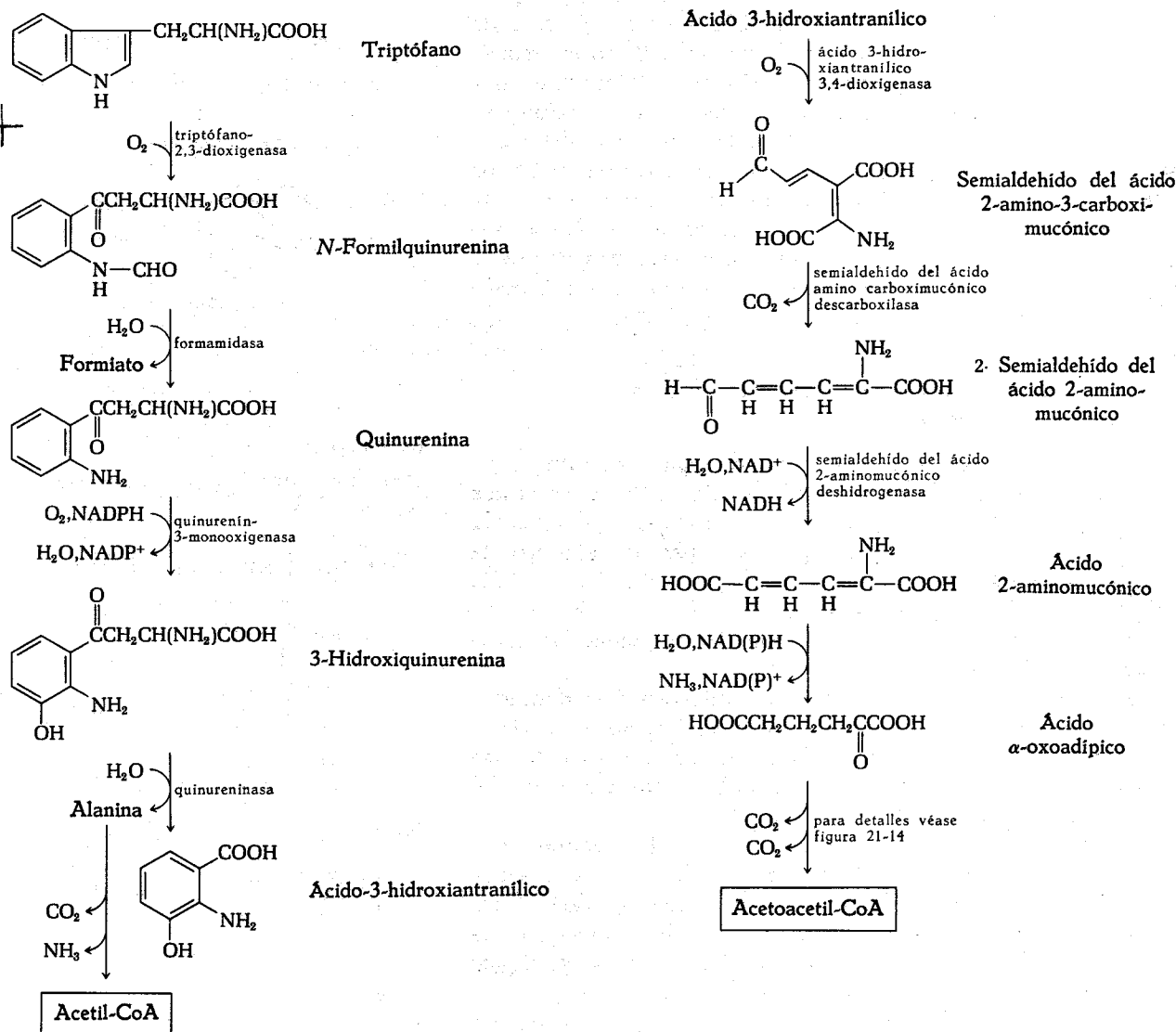
Conversión de la lisina en acetoacetyl-CoA. Existen dos rutas alternativas, desde la lisina al semialdehído α -aminoadípico, tal como se muestra aquí. La ruta por la vía del intermediario sacaropina, es la que predomina en el hígado.



y de la descarboxilación oxidativa del α -oxoácido correspondiente se forma *isovaleril-CoA*. Después de su deshidrogenación, de la adición de un grupo carboxilo y de la hidratación, el β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (pág. 566) resultante, de seis átomos de carbono se escinde y rinde una molécula de acetyl-CoA y otra de acetoacetato, la cual, a su vez, se convierte en acetoacetyl-CoA por reacción con el succinil-CoA (pág. 566). El intermediario β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA formado durante la degradación de la leucina es también un precursor importante de la biosíntesis del colesterol (pág. 693).

La figura 21-14 muestra las complejas rutas por las que cuatro de los seis átomos de carbono de la lisina, otro aminoácido cetogénico, se convierten en acetoacetyl-CoA. Los otros

FIGURA 21-15
 Conversión del triptófano en acetil-CoA
 y acetoacetyl-CoA.



dos átomos de carbono se pierden en las reacciones de descarboxilación. La lisina no experimenta transaminación. Según una ruta, la lisina se condensa primero con el α -oxoglutarato para dar *sacaropina*, que se convierte en último término en acetoacetyl-CoA. En la otra ruta, el grupo α -amino de la lisina se oxida, probablemente, por acción de la L-aminoácido-oxidasa. Ambas rutas convergen hacia la formación del semialdehido α -aminoadípico.

La figura 21-15 muestra las importantes etapas de la ruta por la cual cuatro de los once átomos de carbono del *triptófano* se convierten en acetoacetyl-CoA, y otros dos en acetyl-CoA; los restantes aparecen como cuatro moléculas de CO_2 y una de formiato. La primera etapa es la catalizada por la *triptófano 2,3-dioxigenasa*, llamada también *triptófano-pirrolasa*. Este enzima, que contiene cobre y grupos hemo, emplea el oxígeno molecular (pág. 511) para oxidar el triptófano a *N-formil-L-quinurenina*. Se dan casos de carencia genética de este enzima en el hombre, lo que da lugar a un

retraso mental. El último intermediario, la 3-hidroxiquinure-nina, es empleada por algunos insectos como precursor de los pigmentos conocidos como *omocromos*. El enzima *quinurenina-sa*, que cataliza la escisión de la 3-hidroxiquinurenina para dar alanina y ácido 3-hidroxi-antranílico, contiene fosfato de piridoxal. En caso de deficiencia de vitamina B₆ en los mamíferos, se produce una fuerte excreción de L-quinurenina por la orina. El *ácido 3-hidroxi-antranílico* (fig. 21-15) intermedia-rio sirve también como precursor en la biosíntesis del *ácido nicotínico* (pág. 346), que es una vitamina. Los intermediarios del catabolismo del triptófano actúan de precursores para la biosíntesis de otras sustancias importantes, entre ellas la *se-ronotona* (5-hidroxitriptamina), sustancia vasoconstrictora y neurotransmisora, y del *ácido indolacético* que es una hormo-na vegetal (fig. 21-16, véase también pág. 729).

Rutas directas al acetyl-CoA (treonina, leucina, triptófano e isoleucina)

La *treonina* (cuatro átomos de carbono) sigue dos rutas posi-bles. En la primera, la treonina se escinde en dos compuestos dicarbonados, el acetaldehído y la glicina, por acción de la *serin-hidroxi-metil-transferasa*, que es capaz de efectuar la escisión aldólica de la serina o de la treonina (fig. 21-17). El acetaldehído formado, procedente de la treonina, se con-vierte en acetyl-CoA; la degradación de la glicina fue estu-diada ya anteriormente.

En una segunda ruta, menos importante, para la degrada-ción de la treonina, el enzima *treonin-deshidratasa* convierte al aminoácido en ácido α-oxobutírico, el cual experimenta una descarboxilación oxidativa a propionil-CoA, un precursor del succinil-CoA (pág. 568).

Se ha hecho observar anteriormente que la treonina y el triptófano se fragmentan de tal manera durante su catabo-lismo, que rinden acetyl-CoA así como acetoacetyl-CoA. Otra fuente directa de acetyl-CoA es la isoleucina, que se frag-menta para dar succinil-CoA y acetyl-CoA, como se verá más adelante.

Ruta del α-oxoglutarato (arginina, histidina, glutamina, ácido glutámico y prolina)

Los esqueletos carbonados de cinco aminoácidos (*arginina, histidina, glutamina, ácido glutámico y prolina*) se incorporan al ciclo de los ácidos tricarbóxicos por la vía del α-oxoglu-tarato; todos ellos son glucogénicos (fig. 21-18).

La ruta para la *arginina*, mostrada en la figura 21-19, es la que se verifica en el hígado de los mamíferos. La arginina se convierte en *ornitina* por acción de la arginasa; esta etapa se emplea también en la síntesis de la urea por la vía del ciclo de la urea (véase más adelante). La ornitina se convierte después en *semialdehído del ácido glutámico*, que es también un intermediario en la oxidación de la prolina (véase más adelante).

La ruta para la oxidación de la *histidina* a ácido glutámico (fig. 21-20), es digna de mención a causa de la apertura del anillo imidazólico para dar el ácido *N-formimino-glutámico*, del cual se separa el grupo formimino (HN=CH-), mediante

FIGURA 21-16
Dos derivados del triptófano con actividad biológica (véase pág. 728).

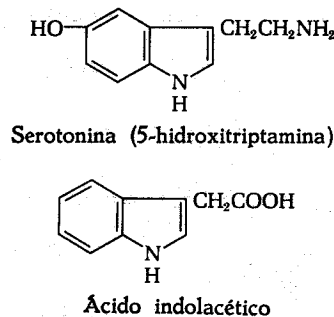


FIGURA 21-17
Ruta que conduce desde la treonina al acetyl-CoA.

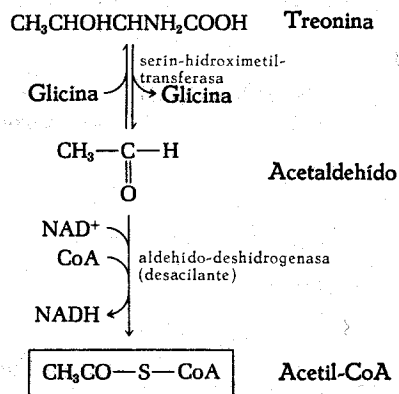


FIGURA 21-18
Rutas que conducen al α-oxoglutarato.

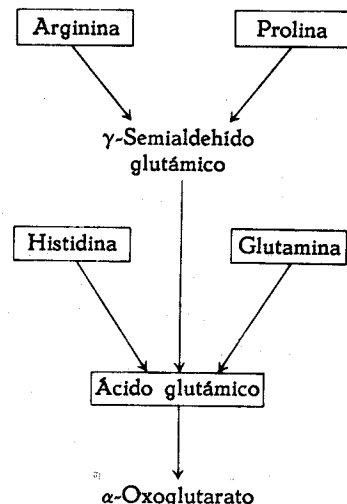


FIGURA 21-19

Principales rutas para la conversión de arginina en ácido glutámico en los mamíferos.

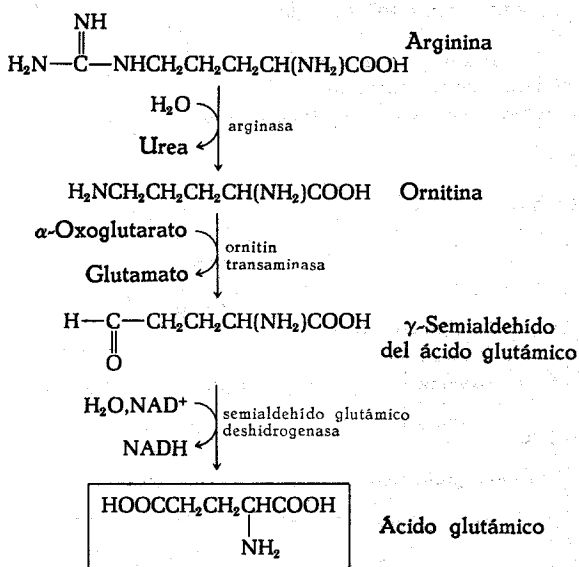
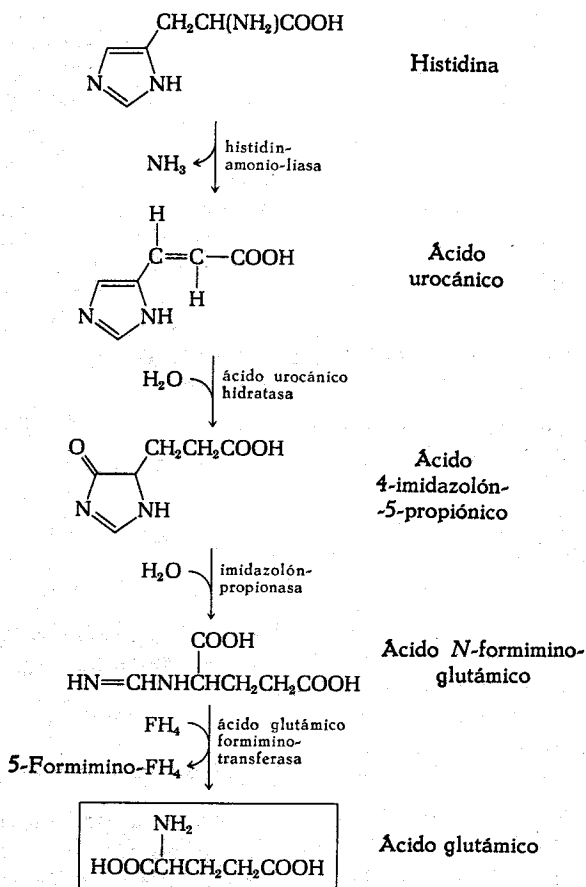


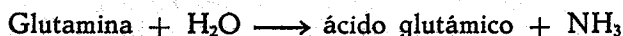
FIGURA 21-20

Ruta principal de conversión de la histidina en ácido glutámico, en los mamíferos. FH₄ representa el tetrahidrofolato, que actúa como aceptor del grupo formimino.

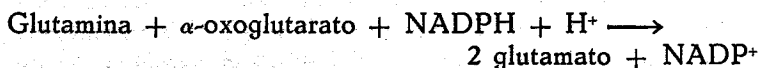


un enzima que utiliza el tetrahidrofolato como aceptor de grupos monocarbonados (pág. 353).

La *glutamina* se hidroliza a ácido glutámico por acción del enzima *glutaminasa*, particularmente en el riñón (pág. 596):



La glutamina se convierte también en ácido glutámico por la *glutamosintasa*:



Mediante una tercera ruta, la glutamina, puede experimentar transaminación con el ácido α -oxoglutarámico (fig. 21-21), que a su vez, se puede o bien hidrolizar formando α -oxoglutarato y amoniaco, o bien se cicla para formar una lactama, la *2-hidroxi-5-oxoprolina* (pág. 807).

La *L-prolina*, después de su deshidrogenación, experimenta la apertura del anillo rindiendo el semialdehído del ácido L-glutámico, que se oxida a ácido L-glutámico (fig. 21-22). La *4-hidroxiprolina*, un componente del colágeno, sigue un

FIGURA 21-21

Ácido α -oxoglutarámico.

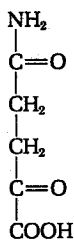
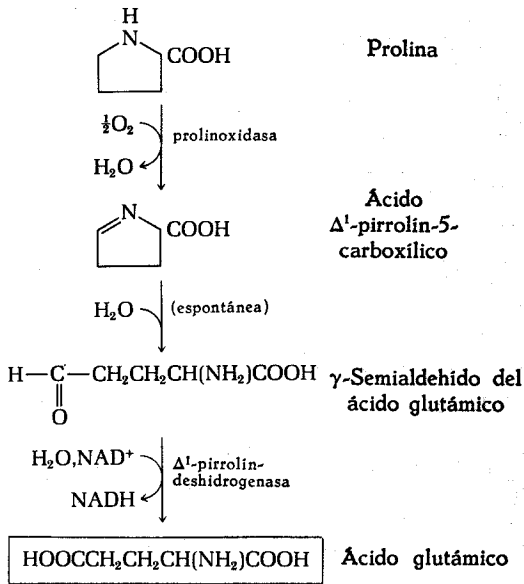


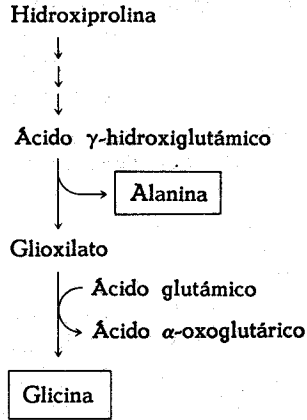
FIGURA 21-22

Catabolismo de la prolina y de la hidroxiprolina.

Conversión de la prolina en ácido glutámico.



Catabolismo de la hidroxiprolina. Las reacciones de la hidroxiprolina a ácido γ -hidroxiglutámico son análogas a las de la del catabolismo de la prolina (izquierda). El subsiguiente metabolismo del ácido γ -hidroxiglutámico toma un curso algo diferente para rendir alanina y glicina.



camino diferente; por la vía del ácido γ -hidroxiglutámico se transforma en alanina y glicina, las cuales se degradan por las rutas anteriormente descritas.

Ruta del succinato (metionina, isoleucina y valina)

Los esqueletos carbonados de la metionina, de la isoleucina y de la valina son degradados, en último término, por la vía del propionil-CoA y del metilmalonil-CoA, a succinil-CoA, el cual experimenta desacilación para dar succinato (figura 21-23); estos aminoácidos son, por tanto, glucogénicos.

La metionina (fig. 21-24) pierde su grupo metilo para dar homocisteína en una secuencia de tres reacciones importantes en las que interviene como intermediario la S-adenosilmetionina, y que será descrita en el capítulo 25 (pág. 726). La homocisteína se combina con la serina para rendir cistationina, que experimenta una escisión y produce cisteína, amoniaco y α -oxobutirato. Este último sufre una descarboxilación oxidativa, transformándose en propionil-CoA. La carboxilación del propionil-CoA produce D-metil-malonil-CoA, el cual se convierte en L-metil-malonil-CoA por acción de la metilmalonil-CoA-racemasa. A continuación se produce la reordenación de la forma L del coenzima, que se transforma en succinil-CoA en un proceso en el que interviene metilmalonil-CoA-mutasa, dependiente de la vitamina B₁₂ (pág. 568). Por este camino, tres átomos de carbono de la metionina se transforman en succinato.

La isoleucina y la valina muestran esquemas de degradación bastante similares (fig. 21-25). Ambos experimentan transaminación seguida de descarboxilación oxidativa de los α -oxoácidos resultantes. Las cadenas ramificadas de estos últimos se degradan posteriormente de manera paralela. El propionil-CoA se forma tanto a partir de la valina como de la isoleucina.

FIGURA 21-23 Rutas que conducen al succinil-CoA desde la metionina, la isoleucina y la valina.

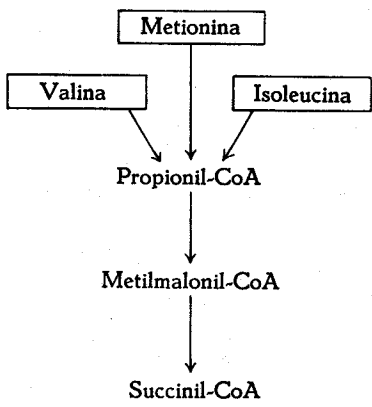


FIGURA 21-24

Conversión de metionina en succinil-CoA.

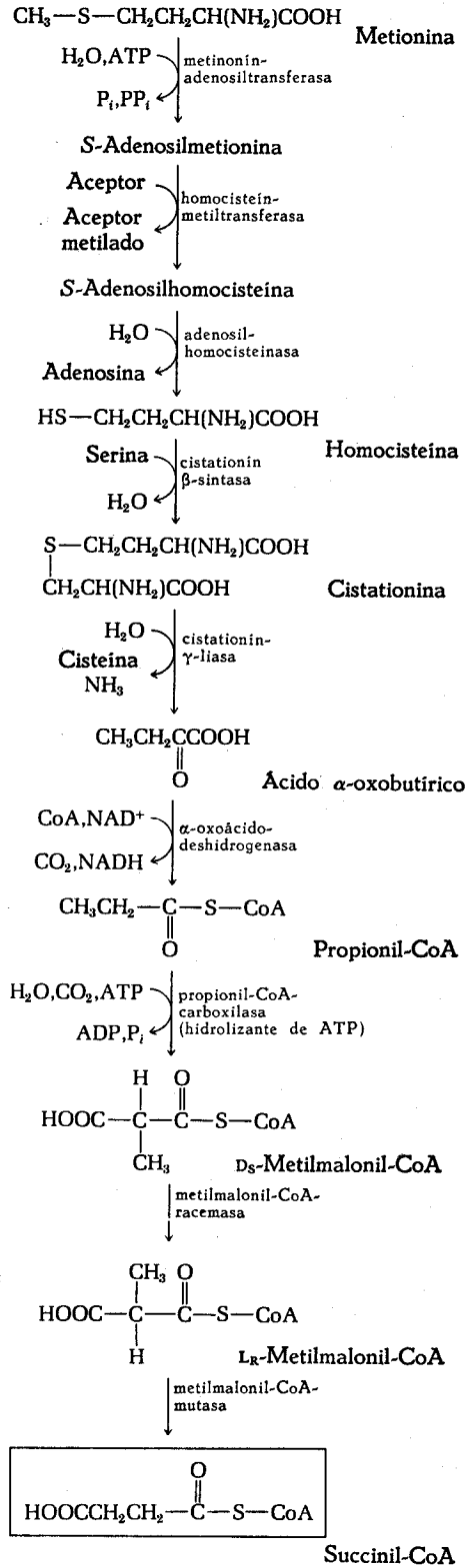
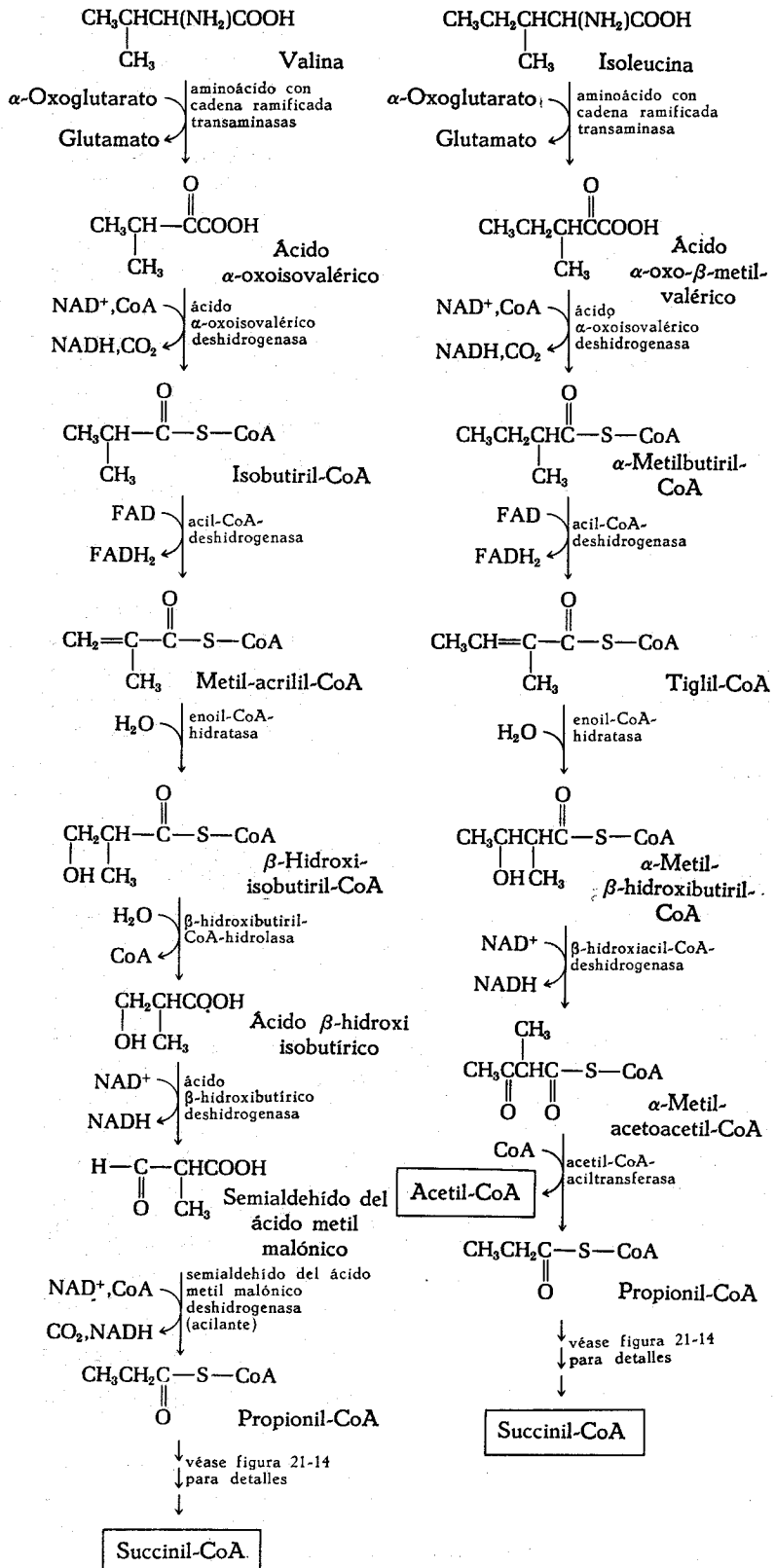


FIGURA 21-25

Conversiones de la valina en succinil-CoA y de la isoleucina en succinil-CoA y acetil-CoA. Obsérvense las semejanzas entre ambas rutas y la del catabolismo de la leucina (fig. 21-13).



Después de la carboxilación del propionil-CoA, el metilmalonil-CoA formado se convierte en succinil-CoA, tal como se describió anteriormente. De este modo, tres de los átomos de carbono de la isoleucina y de la valina se convierten en succinato.

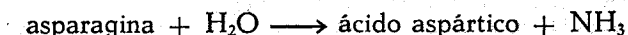
Es digno de notar que la descarboxilación oxidativa del α -oxoisovalerato, el α -oxo- β -metilvalerato y el α -oxoisocaproato, productos de desaminación de la valina, la isoleucina y la leucina, respectivamente, sea catalizada por un mismo enzima, la ácido α -oxoisovalérico deshidrogenasa. Algunos individuos presentan genéticamente una falta de dicho enzima, lo que conduce a la excreción de estos α -oxoácidos por la orina. Este estado patológico tan poco frecuente, que produce un grave retraso mental en los niños afectados por él, se denomina enfermedad urinaria del jarabe de arce por el característico olor que comunican a la orina estos oxoácidos. Es notable el hecho de que varios de los defectos genéticos hereditarios que implican al metabolismo de los aminoácidos en el hombre conducen a un retraso mental, que en algunos casos parece que es originado por la incapacidad de ciertos haces nerviosos para mielinizarse.

Ruta del fumarato

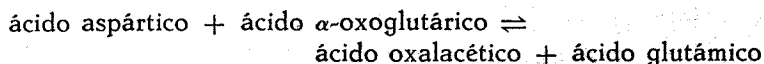
Esta ruta es la seguida por cuatro de los nueve átomos de carbono de la fenilalanina y la tirosina. Tal como se dijo anteriormente, cuatro átomos de carbono de estos aminoácidos se incorporan al ciclo de los ácidos tricarboxílicos por la vía del acetoacetyl-CoA y el acetyl-CoA, y cuatro de los restantes cinco átomos de carbono se convierten en fumarato por la ruta mostrada en la figura 21-11.

Ruta del oxalacetato (asparagina y ácido aspártico)

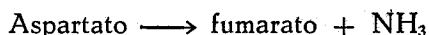
La asparagina en primer lugar se hidroliza a ácido aspártico y amoniaco por la acción de la asparaginasa:



El ácido aspártico experimenta transaminación con el ácido α -oxoglutarico para formar ácido oxalacético:



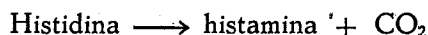
De esta manera los cuatro átomos de carbono de estos aminoácidos pueden incorporarse al ciclo de los ácidos tricarboxílicos y son aminoácidos glucogénicos. En los vegetales y en algunos microorganismos el ácido aspártico experimenta una eliminación directa de NH_3 para dar fumarato, catalizada por el enzima aspartato amoniaco-liasa (pág. 224) también llamado aspartasa, que no se encuentra presente en los tejidos animales:



Descarboxilación de los aminoácidos

Unos cuantos aminoácidos experimentan descarboxilación en los tejidos animales para producir las correspondientes aminas

primarias, que tienen funciones biológicas especiales. Por ejemplo, la histidina se descarboxila por la *histidin-descarboxilasa*, enzima que emplea fosfato de piridoxal, para dar *histamina*, potente vasodilatador que es liberado en ciertos tejidos como resultado de una hipersensibilidad alérgica o de una inflamación:



El triptófano se descarboxila de una manera análoga para dar *triptamina*, que es un precursor del ácido *indolacético* (pág. 729), hormona de crecimiento de las plantas.

La arginina se descarboxila para rendir *agmatina*, $\text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, que es un precursor de la *espermidina* y de la *espermidina* (pág. 728).



permina y de la *espermidina* (pág. 728).

Formación de productos de excreción nitrogenados

La mayor parte de los organismos superiores tienden a recuperar y reutilizar el amoníaco derivado del catabolismo de los aminoácidos por inversión de la reacción de la glutamato-deshidrogenasa



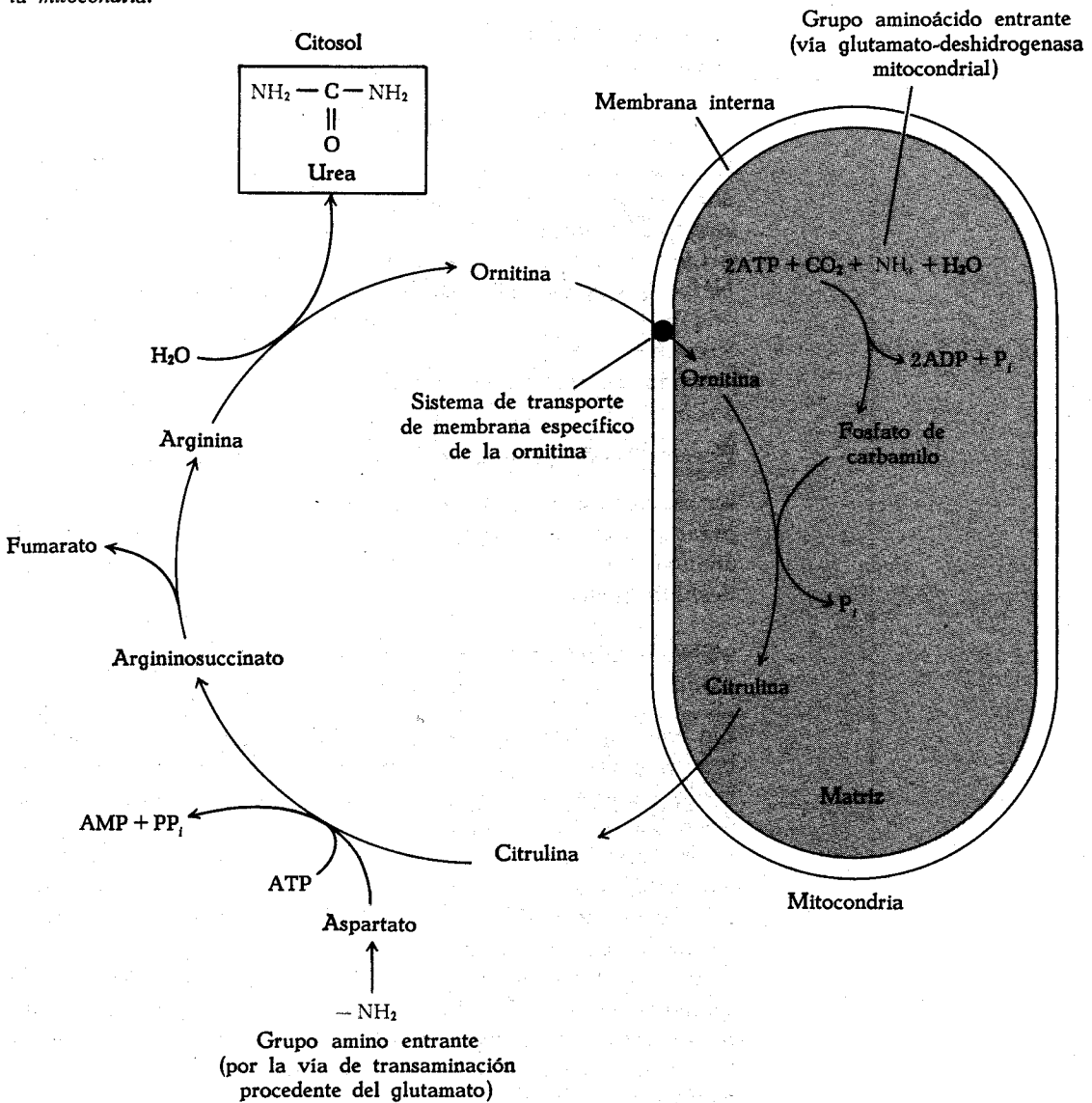
Sin embargo, la mayoría de los vertebrados y de los invertebrados excretan finalmente cierta fracción del amoníaco formado en una de estas tres formas: urea, amoníaco o ácido úrico. El nitrógeno amínico es excretado por la mayor parte de los vertebrados terrestres en forma de urea; son organismos designados como *ureotélicos*. Muchos animales acuáticos, tales como los peces teleósteos, excretan nitrógeno amínico en forma de amoníaco, y se les denomina *amonotélicos*. El amoníaco es un compuesto bastante tóxico, como veremos más adelante (pág. 595). Los peces pueden excretar amoníaco fácilmente en su entorno acuoso, pero los vertebrados terrestres han desarrollado la capacidad de excretar el nitrógeno en forma de un compuesto no tóxico, la urea. Los pájaros y los reptiles terrestres, cuyo consumo de agua es limitado, excretan el nitrógeno amínico en forma semisólida como suspensiones de ácido úrico sólido; a estos organismos se les llama *uricotélicos*. Los anfibios ocupan una posición intermedia. El renacuajo, que es un animal acuático, excreta amoníaco. Después de la metamorfosis, durante la cual el hígado adquiere los enzimas necesarios, la rana adulta excreta urea.

Ciclo de la urea

La formación de urea, que tiene lugar en el hígado de los organismos ureotélicos, es catalizada por un mecanismo cíclico denominado *ciclo de la urea* (fig. 21-26), que fue postulado por vez primera por H. A. Krebs y K. Henseleit en 1932 (fig. 21-26). Dedujeron las líneas generales del ciclo de la urea a partir de su observación de que la adición de pequeñas cantidades de ornitina o de arginina estimulaban catalíticamente la producción de amoníaco por cortes de hígado. In-

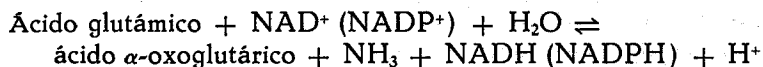
FIGURA 21-26

Ciclo de la urea mostrando la compartimentación de sus etapas en el citosol y en la mitocondria.



investigaciones subsiguientes efectuadas en los laboratorios de S. Ratner y P. P. Cohen, establecieron los detalles de las etapas enzimáticas en la síntesis de la urea. A esta secuencia se incorporan (fig. 21-26) dos grupos amino, originariamente derivados de los α -aminoácidos, y una molécula de dióxido de carbono, mediante un proceso cíclico que necesita consumo de ATP, se da lugar a la formación de una molécula de urea, compuesto neutro y no tóxico que es transportado por la sangre a los riñones y se excreta por la orina.

El primer grupo amino que entra en el ciclo de la urea surge en forma de amoniaco libre como consecuencia de la desaminación oxidativa, del glutamato en las mitocondrias hepáticas:



El amoniaco libre es utilizado entonces junto con el dióxido de carbono para formar fosfato de carbamilo (fig. 21-27), un

FIGURA 21-27

Estructuras de los componentes de la reacción de la fosfato de carbamilo sintetasa (amoniaco).

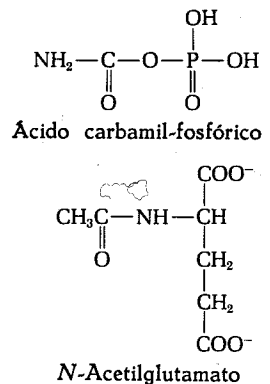
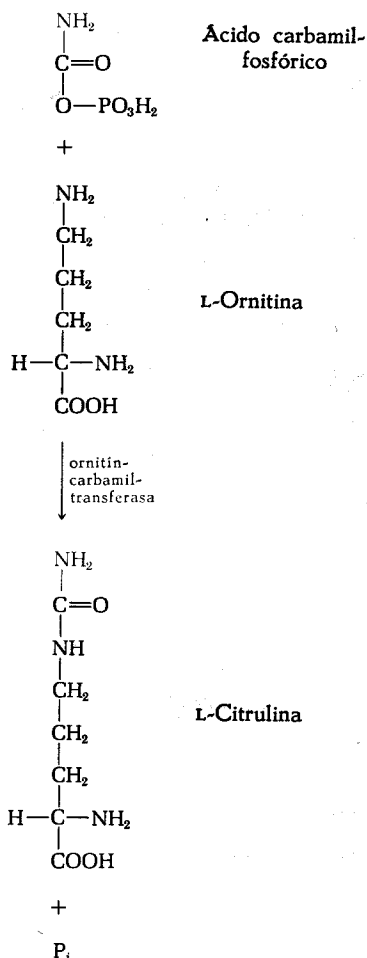
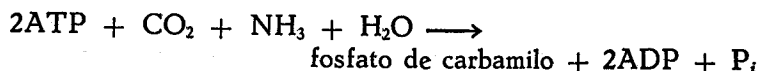


FIGURA 21-28

Conversión de la ornitina en citrulina.
El grupo amino introducido por el fosfato de carbamilo se ve en color.

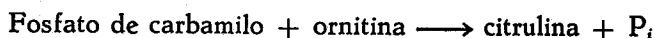


compuesto muy inestable, en una compleja reacción catalizada por la carbamil-fosfato-sintetasa (amoníaco), presente en la matriz mitocondrial:



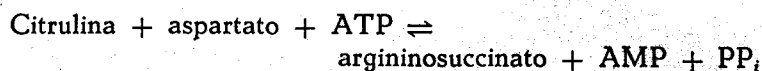
Se necesitan dos moléculas de ATP para formar cada molécula de fosfato de carbamilo que interviene en esta reacción, la cual es esencialmente irreversible. Esta compleja reacción, que se produce al menos en dos etapas, necesita N-acetilglutamato (fig. 21-27) un activador alostérico. La formación de fosfato de carbamilo en las mitocondrias, por esta ruta, está especializada en la síntesis de la urea. Sin embargo, en el citosol de algunos tejidos, así como en las bacterias y en los hongos, el fosfato de carbamilo es sintetizado por una reacción diferente, catalizada por otro enzima, la carbamil-fosfato-sintetasa (glutamina) (pág. 745).

El fosfato de carbamilo producido en la mitocondria cede después su grupo carbamilo a la ornitina, que se forma en el citosol pero que penetra en la mitocondria a través de un sistema de transporte específico de la membrana interna (pág. 540). El producto es la citrulina:

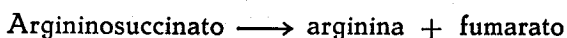


Esta reacción (fig. 21-28) es catalizada por la ornitin-carbamil-transferasa de la matriz mitocondrial. La citrulina formada abandona después la matriz mitocondrial pasando al citosol, en el que tienen lugar las restantes reacciones del ciclo de la urea.

El segundo grupo amino necesario para la síntesis de la urea llega ahora en forma de aspartato, que lo adquirió a su vez del glutamato por acción de la aspartato-transaminasa en el citoplasma. El grupo amino del aspartato se condensa reversiblemente con el átomo de carbono carbamílico de la citrulina en presencia del ATP, para formar argininosuccinato (fig. 21-29); esta reacción es catalizada por la argininosuccinato sintetasa:



El pirofosfato formado en esta reacción queda hidrolizado por la pirofosfatasa a fosfato inorgánico, impulsando, de este modo, la reacción global hacia la derecha. En la reacción siguiente, el argininosuccinato experimenta una reacción de eliminación en β , por acción de la argininosuccinato-liasa (figura 21-30) para formar arginina libre y fumarato:



La arginina formada en esta reacción se transforma en el precursor inmediato de la urea, mientras que el fumarato retorna al conjunto de intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos.

Hasta este punto, la secuencia de reacción es la empleada por todos los organismos capaces de efectuar la biosíntesis de la arginina. Sin embargo, únicamente los animales ureotélicos

FIGURA 21-29

Formación del ácido argininosuccínico.
Los grupos amino que finalizan en urea se hallan en color.

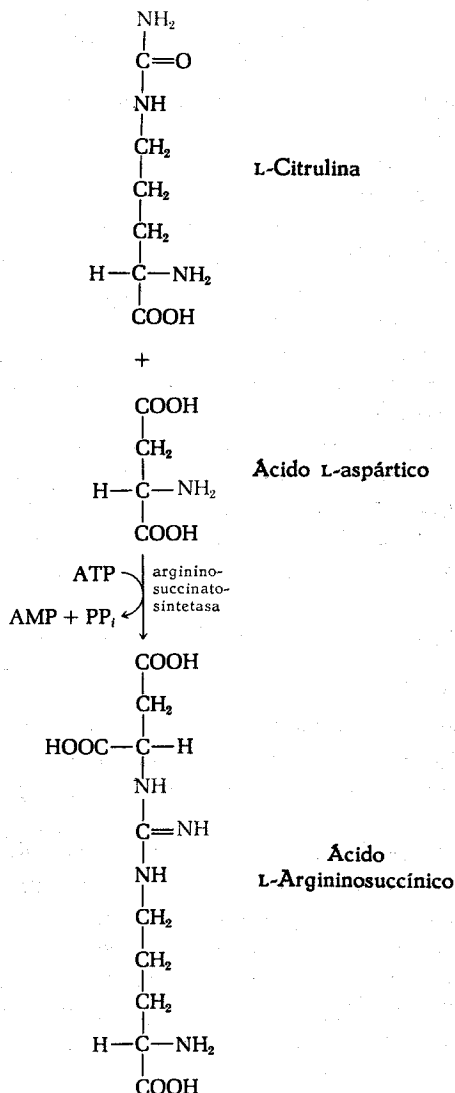
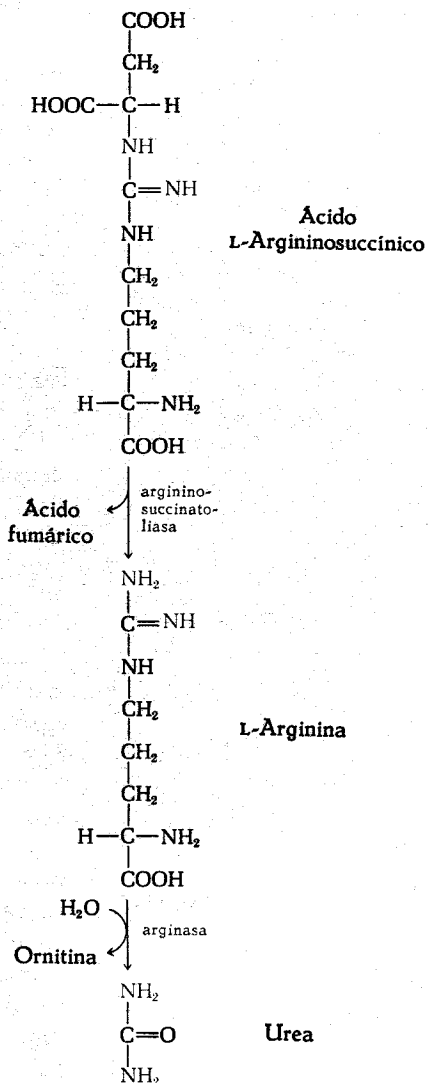


FIGURA 21-30

Formación e hidrólisis de la arginina.
Los grupos amino, que finalizan en urea, se hallan en color.

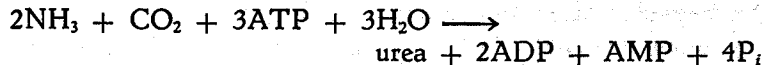


poseen cantidades elevadas de *arginasa*, la cual separa la urea de la arginina regenerando ornitina, reacción que tiene lugar en el citosol:



La arginasa posee un peso molecular de 120 000 y contiene cuatro subunidades, cada una de las cuales posee un ion Mn^{2+} íntimamente unido.

La ecuación global del ciclo de la urea es

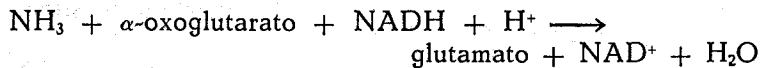


La formación de una molécula de urea necesita, por todo ello, la hidrólisis de cuatro grupos fosfato de elevada energía aportados por el ATP.

Se han observado deficiencias genéticas de cada uno de

los diversos enzimas del ciclo de la urea en el ser humano. Los enfermos aquejados de tales deficiencias no toleran la ingestión de proteínas, muestran deficiencias mentales, retraso en el desarrollo del sistema nervioso y una cantidad excesiva de amoniaco en la sangre. Algunos de ellos pueden tratarse sustituyendo la proteína de la dieta por una mezcla de α -oxo-ácidos, análogos de los aminoácidos esenciales. Los α -oxoácidos se convierten entonces en los α -aminoácidos necesarios para la síntesis proteica de los tejidos, con la consiguiente eliminación del amoniaco de la sangre.

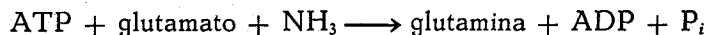
Como se ha señalado anteriormente, algunos de los enzimas que catalizan las reacciones suministradoras de grupos amino al ciclo de la urea, particularmente, la aspartato-transaminasa, la glutamato-deshidrogenasa, la carbamil-fosfato-sintetasa (amoniaco) y la ornitín-carbamil-transferasa, se hallan localizados en las mitocondrias de la célula hepática, proporcionando de este modo una compartimentación muy compleja de las reacciones del catabolismo de los aminoácidos y de la síntesis de la urea entre el citosol y las mitocondrias (figura 21-26). Esta separación parece necesaria para impedir la acumulación de amoniaco libre en la sangre, el cual es sumamente tóxico para los vertebrados ureotéticos, particularmente en relación con el sistema nervioso central. La toxicidad del amoniaco se debe a su facultad de conducir a la aminación reductora del α -oxoglutarato en las mitocondrias, catalizada por la glutamato-deshidrogenasa:



Dado que el equilibrio de esta reacción se halla muy desplazado hacia la derecha (pág. 491), el amoniaco separa eficazmente al α -oxoglutarato del ciclo de los ácidos tricarbóxicos pudiendo provocar una fuerte inhibición de la respiración en el cerebro, así como un exceso de formación de cuerpos cetónicos en el hígado a partir del acetyl-CoA. La concentración de amoniaco libre en el hígado resulta de este modo, cuidadosamente regulada.

Excreción de amoniaco

Se cree que en los animales amonotéticos los grupos amino derivados de diversos α -aminoácidos se transaminan para formar glutamato, el cual experimenta después una desaminación oxidativa mediante la glutamato-deshidrogenasa. El amoniaco así formado se convierte después en el nitrógeno amídico de la *glutamina*, que es la forma de transporte del amoniaco en tales organismos. La glutamina se forma a partir del glutamato y del amoniaco a expensas de la energía del ATP, en reacción catalizada por la *glutamina-sintetasa*:



Desempeña este enzima un papel de suma importancia en el metabolismo intermediario de los aminoácidos, ya que la glutamina no es solamente una forma no tóxica de transporte del amoniaco, sino que además funciona como dador de grupos amino en muchas reacciones biosintéticas (págs. 587, 724

y 741). Las glutamina-sintetasas de los tejidos animales y de las bacterias, que difieren significativamente entre sí, se describen más ampliamente en el capítulo 25 (pág. 707). La formación enzimática de glutamina tiene lugar aparentemente a través de la formación intermedia del fosfato de γ -glutamilo (fig. 21-31), que permanece unido al enzima antes de experimentar reacción con el amoniaco. La glutamina es la fuente de amoniaco libre de la orina formada en los túbulos renales de la mayor parte de los vertebrados, pero esta reacción es especialmente destacada en los animales amonotélicos. La reacción es una hidrólisis catalizada por la glutaminasa:



El amoniaco así formado pasa directamente a la orina.

Formación de ácido úrico

En los organismos uricotélicos (reptiles terrestres, pájaros e insectos) el ácido úrico es la forma principal de excreción de los grupos amino de los α -aminoácidos. Es también el producto final de excreción del metabolismo purínico en los primates, los pájaros y los reptiles terrestres. La ruta de formación del ácido úrico es compleja, puesto que en primer lugar debe formarse el anillo purínico a partir de precursores sencillos, aspecto que se expondrá detalladamente en el capítulo 26, (pág. 750). En la figura 21-32 se muestra la estructura del ácido úrico.

La urea, el amoniaco y el ácido úrico no son las únicas formas de excreción del nitrógeno procedente del catabolismo de los aminoácidos por parte de las diferentes especies. Las arañas excretan nitrógeno en forma de guanina (pág. 752) en lugar de ácido úrico, y muchos peces excretan nitrógeno en forma de óxido de trimetilamina (fig. 21-33). En las plantas superiores la glutamina y la asparagina actúan en el transporte y almacenamiento de grupos amino.

Resumen

En el tracto digestivo de los vertebrados, los enzimas proteolíticos pepsina, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa y leucin-aminopeptidasa actúan en la realización de la hidrólisis completa de las proteínas ingeridas rindiendo aminoácidos libres, los cuales son absorbidos después pasando a la sangre para su transporte hasta el hígado, en donde tiene lugar la parte principal del catabolismo de los aminoácidos.

Los esqueletos carbonados de los aminoácidos experimentan su degradación oxidativa transformándose en compuestos que pueden incorporarse al ciclo de los ácidos tricarbóxicos para su oxidación. Los grupos amino de la mayoría de los L-aminoácidos se eliminan por transaminación al α -oxoglutarato rindiendo glutamato. Los grupos amino de los D-aminoácidos pueden separarse por la D-aminoácido-oxidasa. Existen cinco rutas mediante las cuales los átomos de carbono de los aminoácidos se incorporan al ciclo de los ácidos tricarbóxicos; son éstas las siguientes: 1) la del acetyl-CoA, 2) la del α -oxoglutarato, 3) la del succinato, 4) la del fumarato y 5) la del oxalacetato. Los aminoácidos que siguen la ruta del acetyl-CoA se dividen en dos grupos. El primero, que comprende la alanina, la treonina, la glicina, la serina y la cisteína, rinde piruvato (siendo, por tanto, glucogénicos) en la ruta del acetyl-CoA, y el segundo grupo (la fenilalanina, la tirosina, la leucina, la lisina y el triptófano) produce acetoacetyl-CoA en la ruta al acetyl-CoA. Los aminoácidos arginina, histidina, glutamina, ácido glutámico y prolina penetran por la vía del α -oxoglutarato; la metionina, la isoleucina y la valina se incor-

FIGURA 21-31
Fosfato de γ -glutamilo.

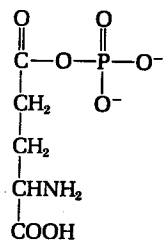


FIGURA 21-32
Excreción del nitrógeno amínico en forma de ácido úrico por los pájaros y los reptiles. Los átomos de nitrógeno (en color) del ácido úrico derivan de los grupos α -amino de los aminoácidos. La ruta de formación de las purinas y del ácido úrico se describe en otro lugar (pág. 751).

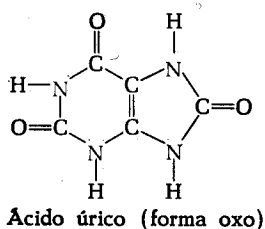
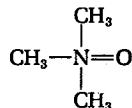


FIGURA 21-33
Óxido de trimetilamina.



poran por la vía del succinato; cuatro átomos de carbono de la fenilalanina y de la tirosina entran en la vía del fumarato, mientras que la asparagina y el ácido aspártico penetran por la vía del oxalacetato. En el hombre se presentan ciertos defectos genéticos de los enzimas del catabolismo de los aminoácidos. Muchos de ellos dan lugar a alteraciones patológicas serias. Las rutas de catabolismo de los aminoácidos son complejas y comprenden muchos intermediarios que actúan, frecuentemente, como precursores de otros componentes celulares importantes.

En los animales ureotélicos (mamíferos terrestres y anfibios) la urea es el producto final de excreción del nitrógeno amínico. Se forma en un proceso llamado ciclo de la urea. Esta última es el resultado de la acción de la arginasa sobre la arginina, y el otro producto de la escisión es la ornitina. La arginina se sintetiza de nuevo a partir de la ornitina, por carbamilación de esta última a citrulina, a expensas del fosfato de carbamilo y seguida de la adición de un grupo imino a la citrulina procedente del ácido aspártico. El ciclo de la urea tiene lugar en el hígado. Los animales amonotélicos (la mayoría de los peces) excretan el nitrógeno amínico en forma de amoniaco, que deriva de la hidrólisis de la glutamina. La glutamina se forma por acción de la glutamina-sintetasa a partir del ácido glutámico y del amoniaco derivado de los grupos α -amino. Los animales uricotélicos (pájaros, reptiles terrestres) excretan el nitrógeno amínico en forma de ácido úrico, que es un derivado de la purina.

Bibliografía

Libros

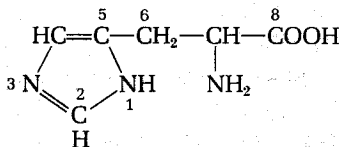
- DAGLEY, S., y D. E. NICHOLSON: *Metabolic Pathways*, Wiley, Nueva York, 1970.
- GREENBERG, D. M. (ed.): *Metabolic Pathways*, vol. 3, Academic, Nueva York, 1969.
- MEISTER, A.: *Biochemistry of the Amino Acids*, 2.^a ed., vols. 1 y 2, Academic Press, Inc., Nueva York, 1965. Amplio y detallado tratado.
- STANBURY, J. O., J. B. WYNGAARDEN, y D. S. FREDRICKSON (eds.): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 2.^a ed., McGraw-Hill Book Company, Nueva York, 1966. Excelente texto sobre los defectos genéticos humanos que afectan al metabolismo.
- TABOR, H., y C. W. TABOR (eds.): *Metabolism of Amino Acids and Amines*, vol. 17, partes A y B de *Methods in Enzymology*, Academic, Nueva York, 1970-1971.

Artículos

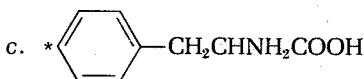
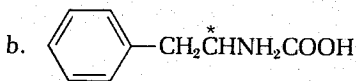
- ADAMS, E.: «The Metabolism of Hydroxyproline», *Mol. Cell. Biochem.*, 2: 109 (1973).
- BRAUNSTEIN, A. E.: «Amino Group Transfer», págs. 379-482 en P. D. Boyer (ed.), *The Enzymes*, 3.^a ed. vol. 9, part. B, Academic, Nueva York, 1973. Revisión definitiva sobre las reacciones de transaminación.
- COHEN, P. P., y G. W. BROWN, JR.: «Ammonia Metabolism and Urea Biosynthesis», en M. Florkin y H. S. Mason (eds.), *Comparative Biochemistry*, vol. 11, págs. 161-294, Academic Press, Inc., Nueva York, 1961. Aspectos comparativos y evolutivos de la excreción de urea.
- CUNNINGHAM, L.: «The Structure and Mechanism of Action of Proteolytic Enzymes», en M. Florkin y E. H. Stotz (eds.), *Comprehensive Biochemistry*, vol. 16, págs. 85-188, Academic Press, Inc., Nueva York, 1965. Revisión de las reacciones proteolíticas.
- EISENBERG, H.: «Glutamate Dehydrogenase: Anatomy of a Regulatory Enzyme», *Acc. Chem. Res.*, 4: 379-385 (1971).
- KIKUCHI, G.: «The Glycine Cleavage System: Composition, Reaction Mechanism and Biological Significance», *Mol. Cell. Biochem.*, 1: 169-187 (1973).
- KOBERSTEIN, R., y H. SUND: «Studies of Glutamate Dehydrogenase», *Eur. J. Biochem.*, 36: 545-552 (1973).
- RATNER, S.: «Enzymes of Arginine and Urea Synthesis», *Adv. Enzymol.*, 39: 1 (1973).

Problemas

- En una enfermedad humana hereditaria se encontraron niveles anormalmente elevados de ácido isovalérico en el plasma sanguíneo.
 - ¿Cuál es el aminoácido cuyo metabolismo se halla probablemente implicado?
 - Suponiendo que los niveles sanguíneos de este aminoácido y de su α -oxoácido análogo sean los normales, predecir qué enzima es probable que se halle en defecto.
- El valor de E'_0 para el par alanina-piruvato + sustrato NH_4^+ es de $-0,13$ V. Calcúlese la variación de energía libre estándar, $\Delta G'^0$, para la oxidación de alanina a piruvato suponiendo que el agente oxidante es a) un piridín-nucleótido, b) una flavoproteína ($E'_0 = 0,00$ V).
- Escribase una ecuación completa igualada de la oxidación de la fenilalanina, incluyendo todas las etapas de activación y de conservación de la energía para el proceso, tal como ocurre a) en los animales amonotélicos y b) en los ureotélicos.
- Calcúlese el número de moléculas de ATP producidas durante la oxidación de a) valina a CO_2 , H_2O y NH_3 , y b) treonina a CO_2 , H_2O y urea.
- ¿En qué posiciones del ácido glutámico aparecerán los átomos de carbono numerados procedentes del catabolismo de la histidina?



- Escribase la ecuación global para la conversión de la alanina en acetoacetato y urea.
- ¿Qué átomos de carbono del ácido α -oxoglutámico se marcarán, después de la oxidación, en los tejidos animales de los siguientes compuestos marcados?



- Alimentado con una dieta que aporta 3000 kcal por día, un hombre de 70 kg excreta 27,0 g de urea diariamente. ¿Qué porcentaje de sus necesidades energéticas diarias es aportado por proteínas? Admitase que 1,0 g de proteína produce 4,0 kcal y 0,16 g de nitrógeno en forma de urea.
- Compárese el rendimiento neto en energía, en función del ATP producido por átomo de carbono, en la combustión completa de la glucosa, del ácido butírico y de la alanina en el hígado humano.
- Basándose en la descripción de una reacción de transaminación típica (págs. 574 a 577) y en el resumen de la cinética de las reacciones bisustrato (pág. 210), predecir qué valores se espera encontrar en las experiencias cinéticas con la alanín-amino-transferasa si a) se expresa $1/v_0$ frente a $1/[\text{fosfato de piridoxal}]$ a diversas concentraciones del aminoácido que actúa como sustrato y a una concentración elevada y constante, del sustrato oxoácido, b) se representa $1/v_0$ frente a $1/[\text{aminoácido sustrato}]$ a varias concentraciones del oxoácido sustrato y a una concentración elevada y constante de fosfato de piridoxal.