

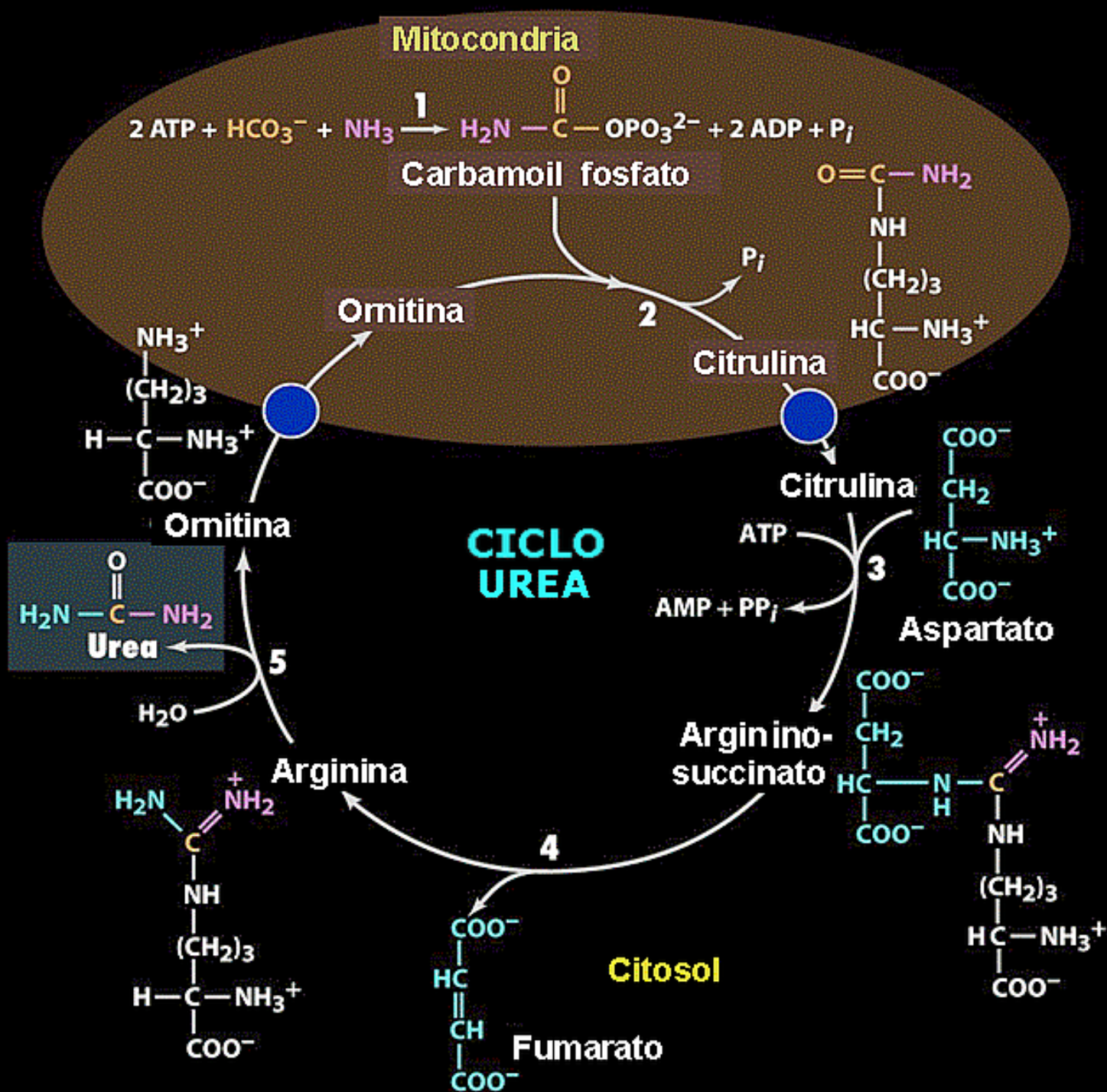
CICLO DE LA UREA

Ciclo de la Urea

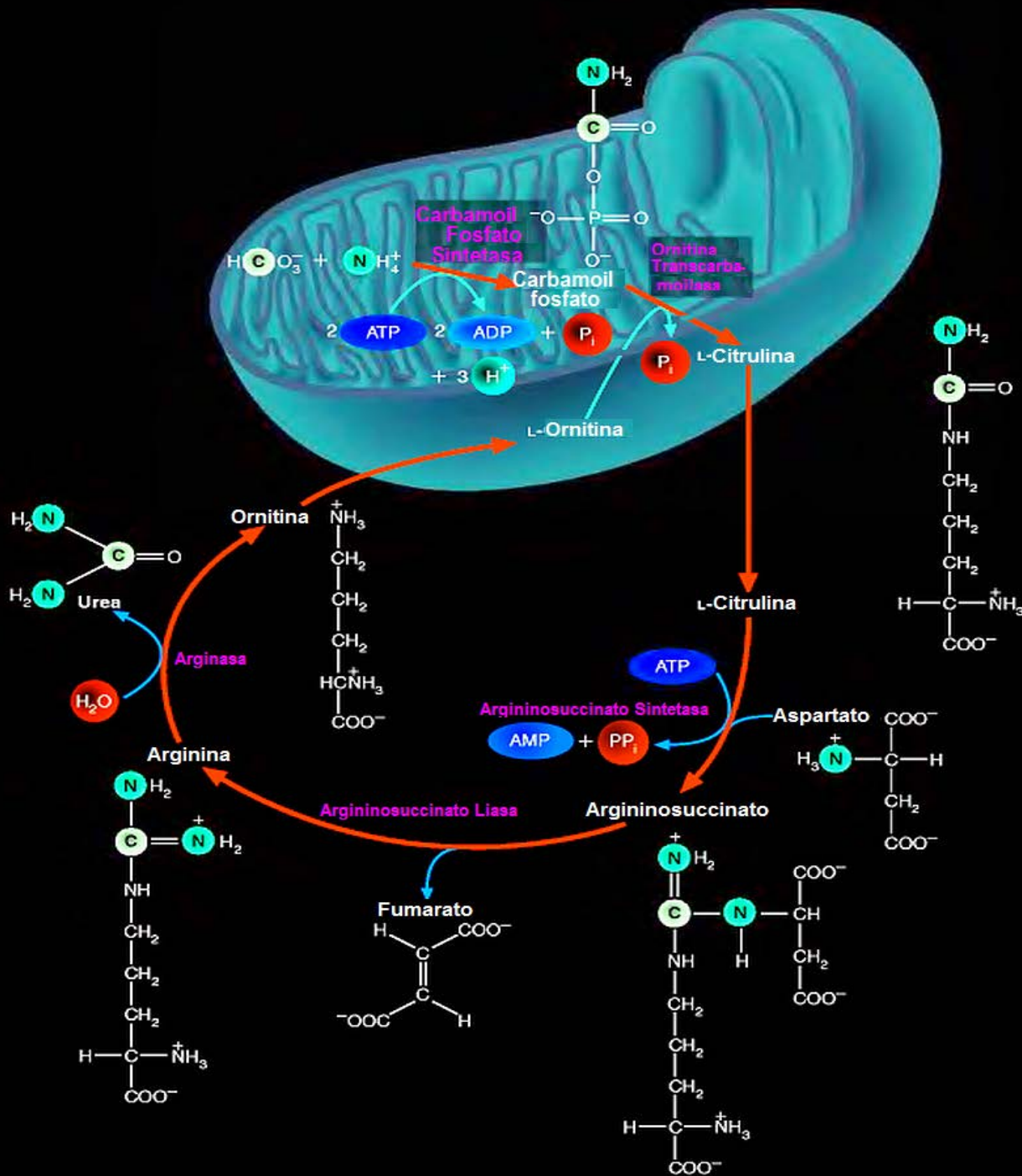
- Una parte importante del NH_4^+ formado durante la utilización de aminoácidos se utiliza en la biosíntesis de compuestos nitrogenados.
- Los vertebrados excretan el NH_4^+ no utilizando siguiendo uno de tres mecanismos posibles y se clasifican según el producto final excretado:
 - **Amonio (amoniotélicos): especies acuáticas**
 - **Urea (ureotélicos): mayoría de vertebrados terrestres**
 - **Ácido Úrico (uricotélicos): aves y reptiles terrestres**
- La Urea es sintetizada en el hígado por las reacciones del Ciclo de la Urea, enunciado por Hans Krebs y Kurt Henseleit en 1932, y que comprende cinco reacciones enzimáticas, dos realizadas en las mitocondrias y tres citosólicas
- La estequiometría del ciclo de la Urea será:



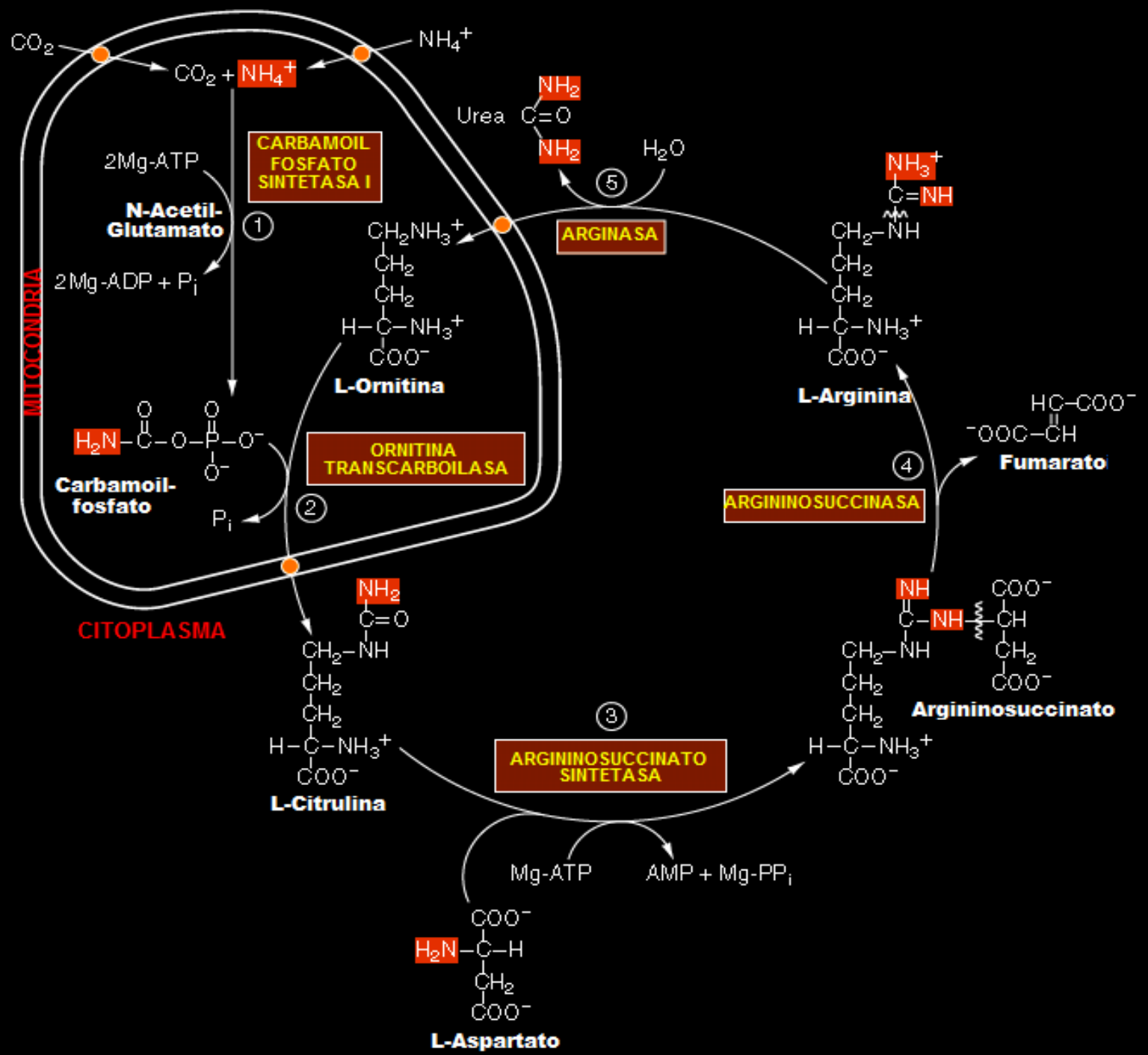
CICLO DE LA UREA



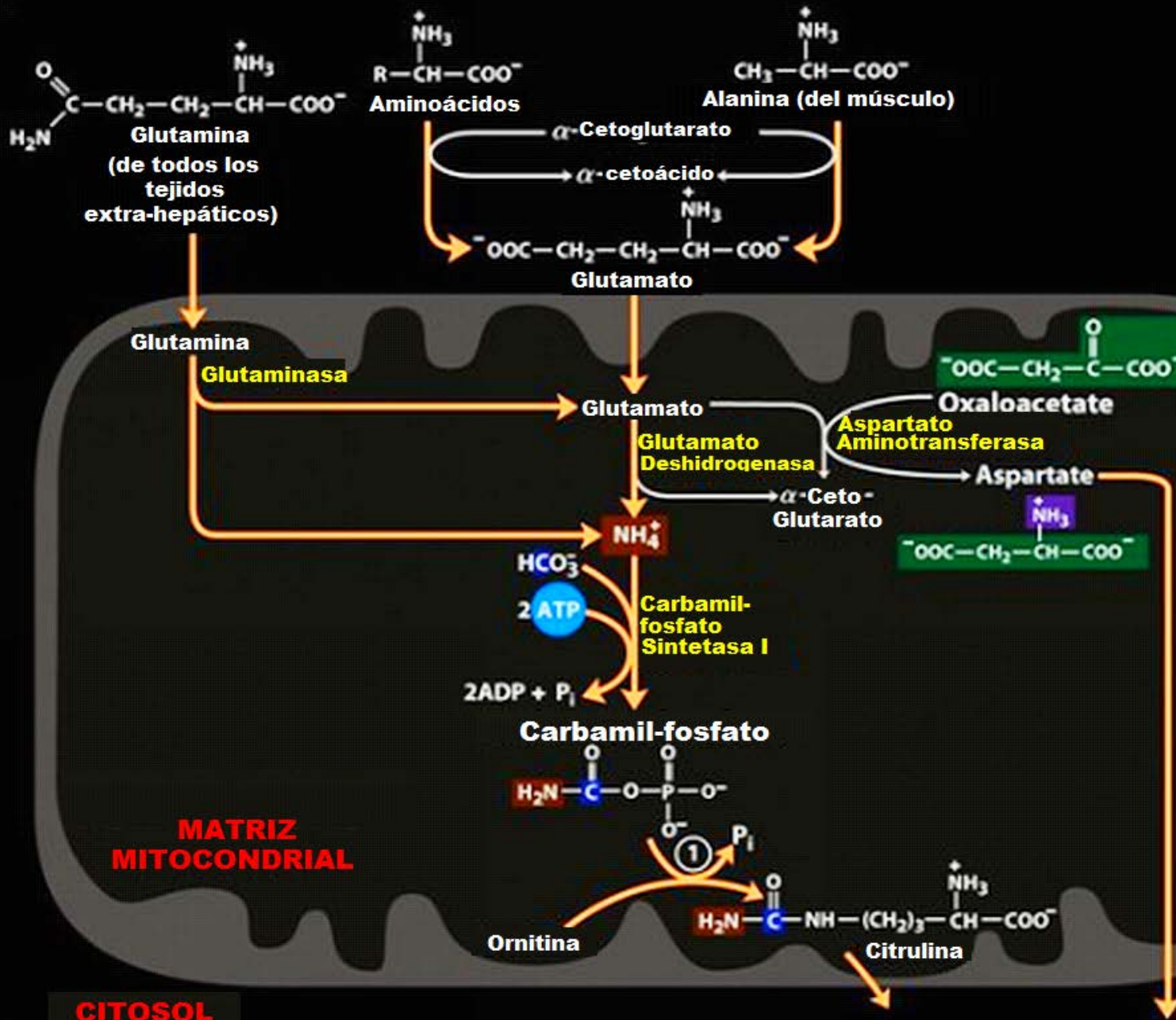
CICLO DE LA UREA



CICLO DE LA UREA

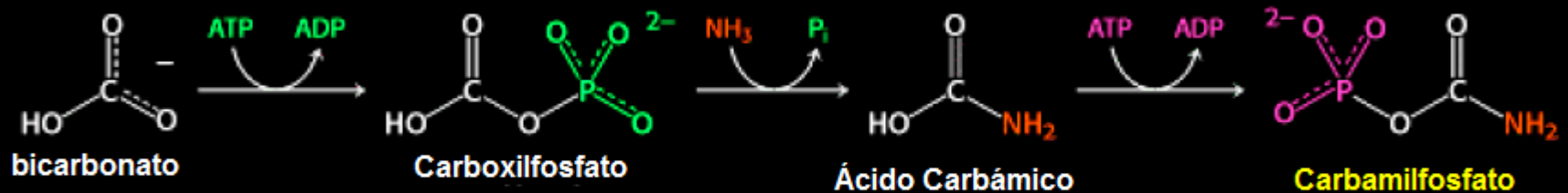


Metabolismo del Amonio (Fase Mitocondrial)



Carbamilfosfato Sintetasa

- La primera reacción del Ciclo de la Urea es la síntesis de Carbamilfosfato a expensas del NH_4^+ y el CO_2 intramitocondriales.
- La síntesis de Carbamilfosfato, aunque se trate de una molécula muy simple, comprende varios pasos, todos ellos catalizados por la Carbamilfosfato Sintetasa y utiliza dos moléculas de ATP.
- Es el paso limitante en el proceso de síntesis de urea:

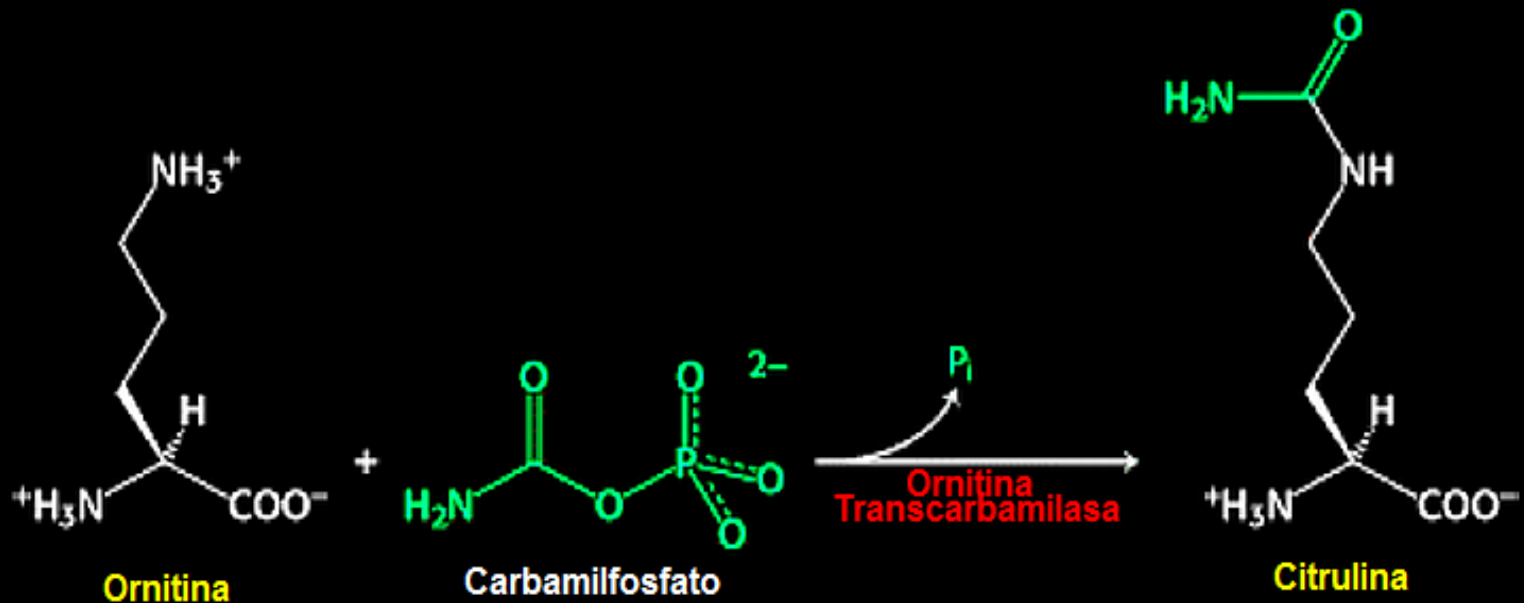


Carbamilfosfato Sintetasa I

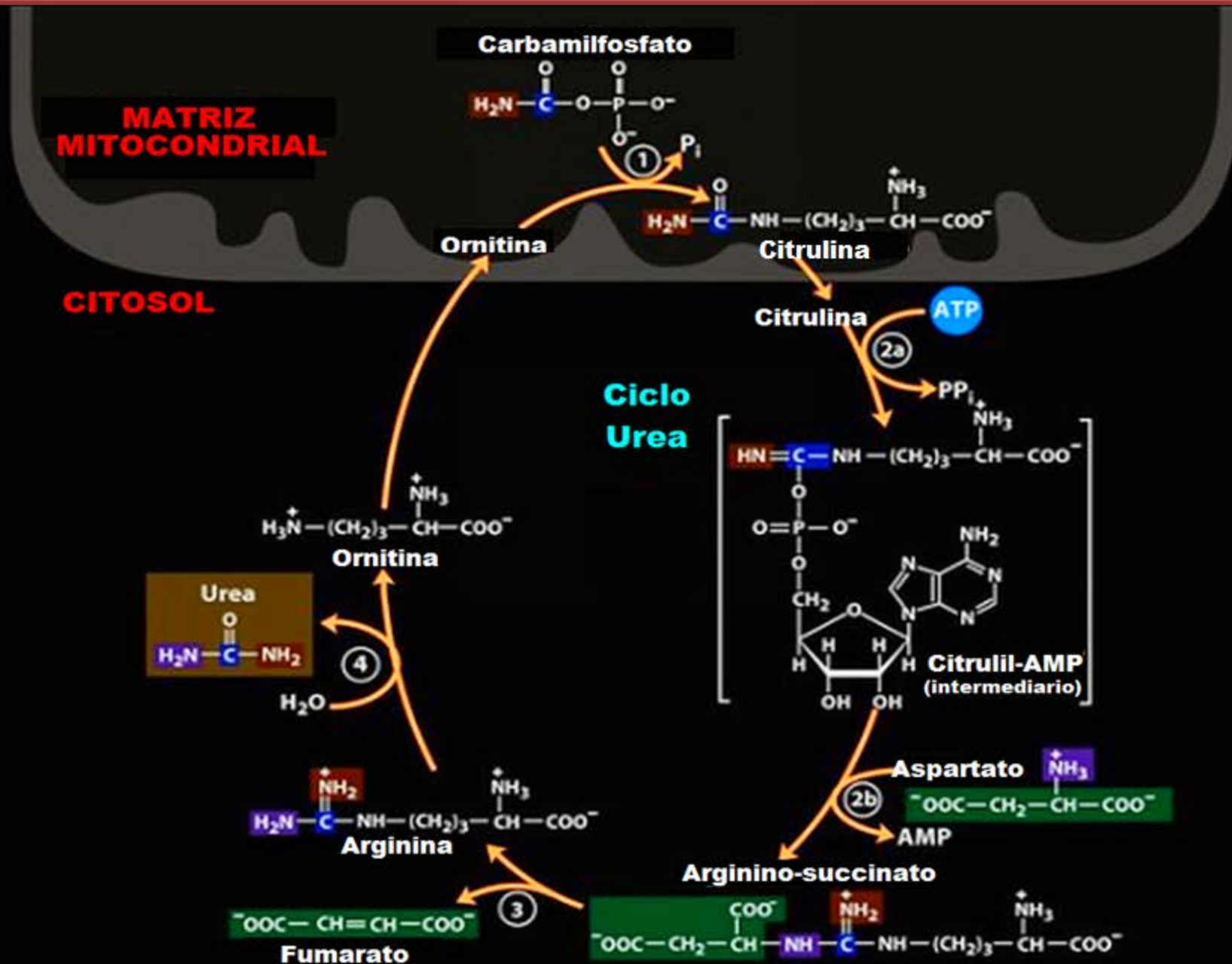
- ▶ Los eucariotes tienen dos isoenzimas de la Carbamilfosfato Sintetasa
 - Carbamilfosfato Sintetasa I. Es mitocondrial, utiliza NH_4^+ como fuente de nitrógeno y participa en el Ciclo de la Urea
 - Carbamilfosfato Sintetasa II. Es citosólica, utiliza a la glutamina como fuente de nitrógeno y participa en la síntesis de nucleótidos de pirimidina.
- ▶ La Carbamilfosfato Sintetasa I, es el paso limitante en el Ciclo de la Urea

Ornitina Transcarbamilasa

- El grupo carbamilo del Carbamilfosfato, por su estructura de anhídrido, es fácilmente transferible, proceso que es catalizado en el segundo paso mitocondrial de la síntesis de la Urea por la enzima **Ornitina transcarbamilasa**, la cual transfiere el grupo carbamilo a la ornitina, liberando fósforo inorgánico y formando el aminoácido Citrulina.

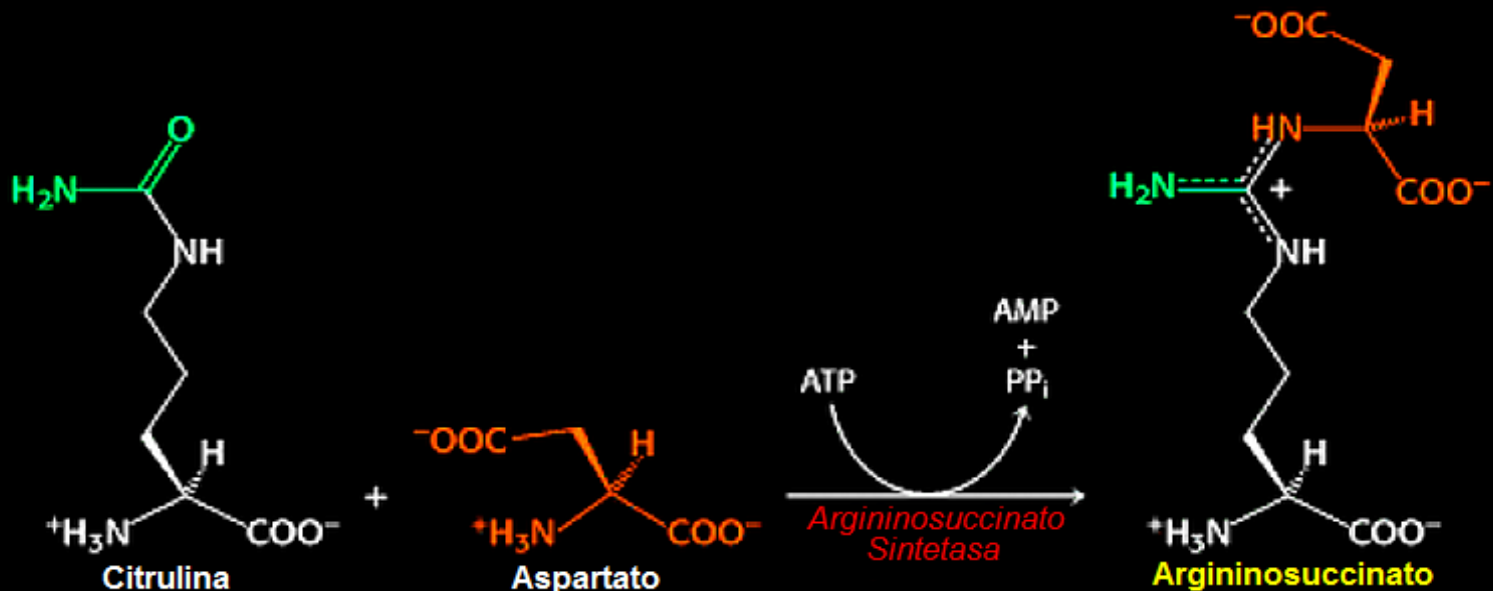


Ciclo de la Urea



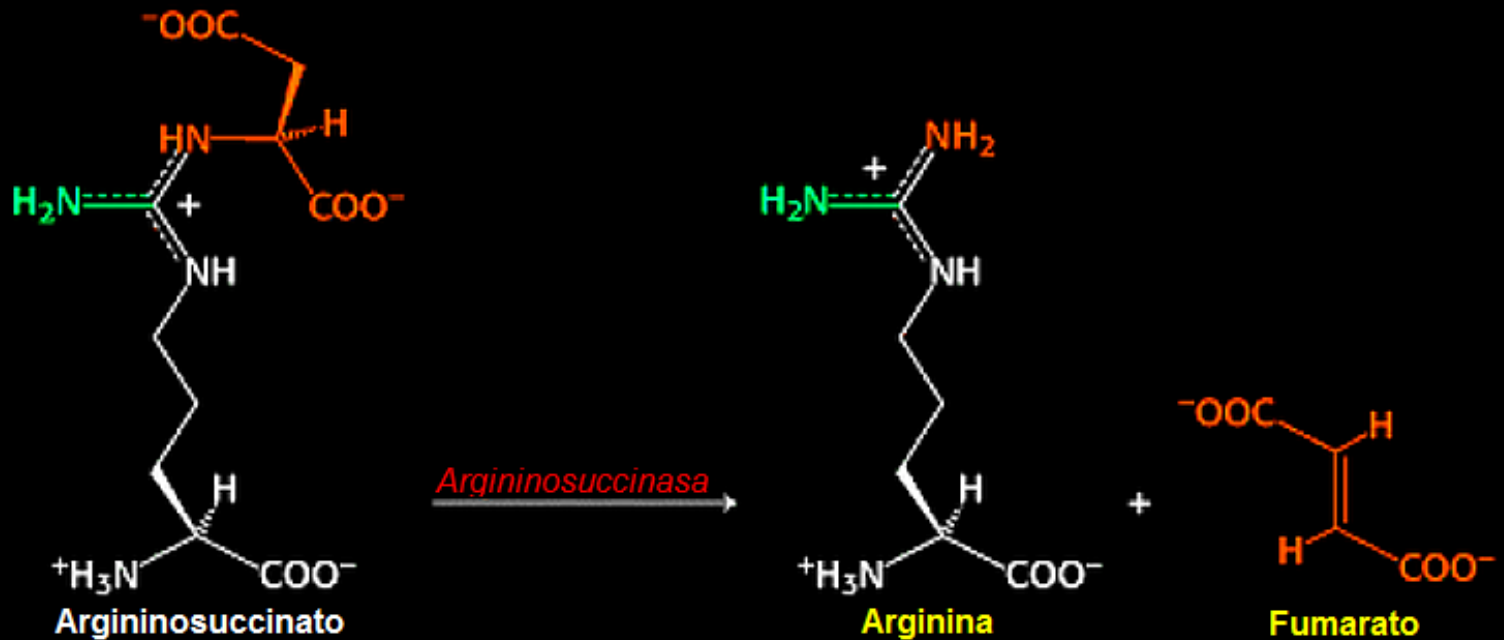
Argininosuccinato Sintetasa

- La Citrulina, formada en el paso anterior, debe ser transportada al citoplasma para proseguir ahí el proceso de síntesis de Urea.
- En el ambiente citoplásmico la enzima **Argininosuccinato Sintetasa** cataliza la condensación de la citrulina con el aspartato, el cual es así el donador del segundo grupo amino, para la formación de Urea.
- Esta reacción requiere la utilización de ATP, el cual es hidrolizado a AMP y PPi.
- La posterior hidrólisis del PPi a fósforo inorgánico por la pirofosfatasa citoplásmica, orienta esta reacción hacia la derecha.



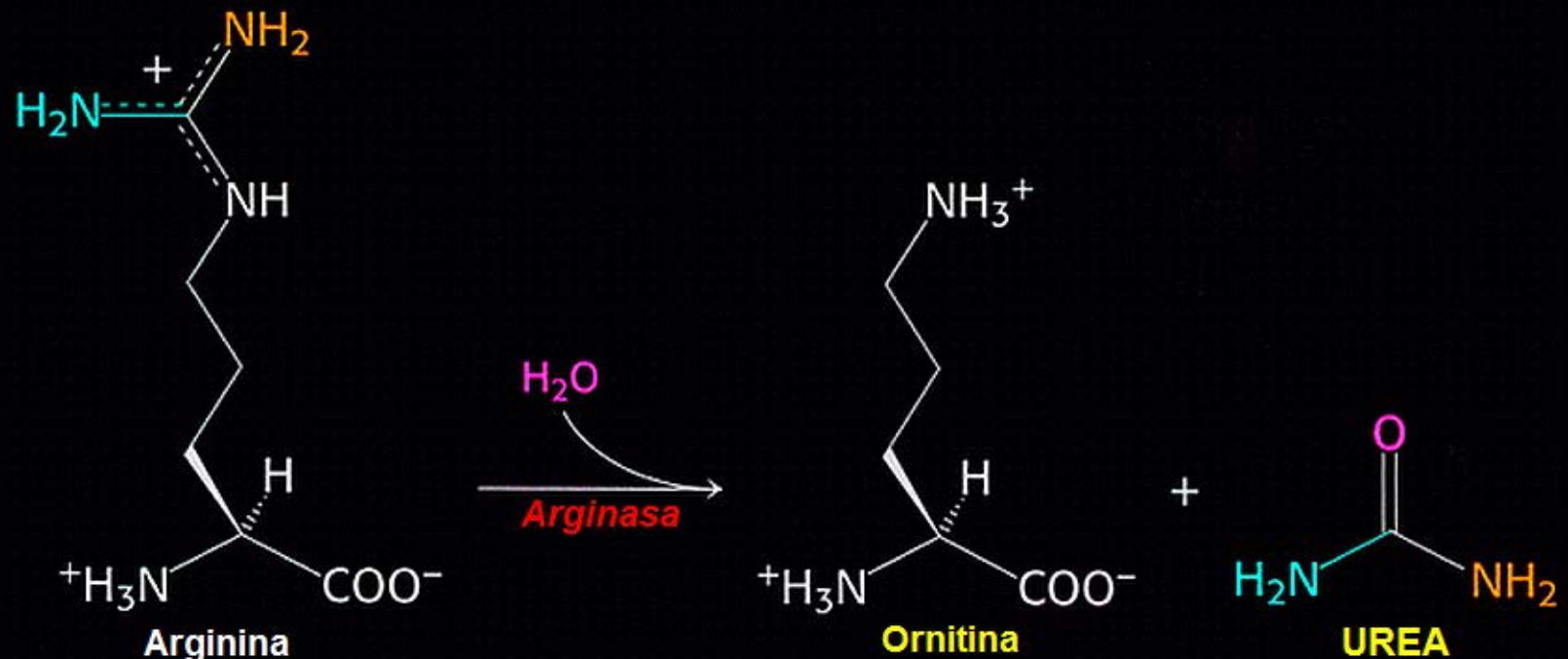
Argininosuccinasa

- La Argininosuccinasa rompe el argininosuccinato, formando arginina y liberando al citoplasma, como fumarato, el esqueleto carbonado del aspartato.



Arginasa

- Finalmente, la enzima **Arginasa** hidroliza a la Arginina, liberando Urea y regenerando la Ornitina.
- La Urea será excretada.
- La Ornitina debe ser regresada al interior de la mitocondria para proseguir activamente en la realización del Ciclo de la Urea.
- Finalmente observamos que toda la Urea que se produce se origina por la hidrólisis del aminoácido Arginina



Ciclo de la Urea (1)

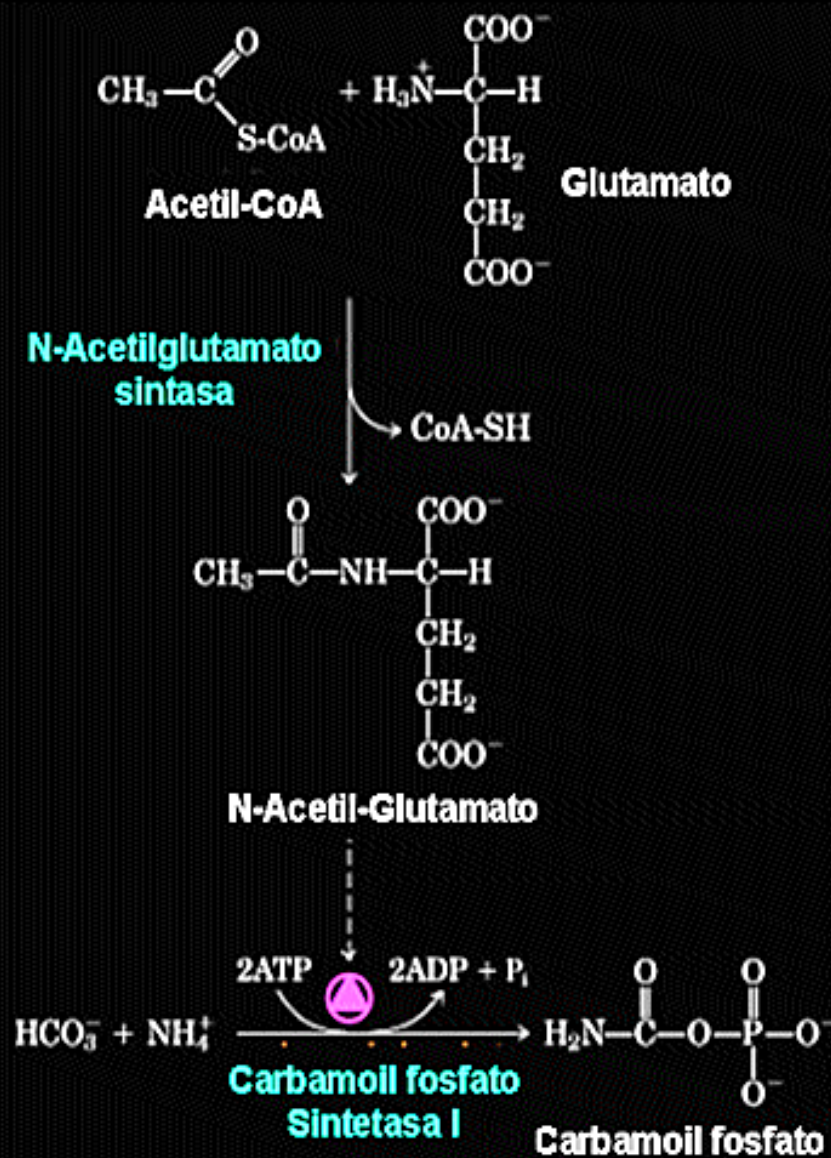
- 1. El primer grupo amino que ingresa al ciclo proviene del amoníaco libre intramitocondrial. El amoníaco producido en las mitocondrias, se utiliza junto con el bicarbonato (producto de la respiración celular), para producir carbamil-fosfato. Reacción dependiente de ATP y catalizada por la **carbamilfosfato-sintetasa I**. Enzima alostérica y modulada (+) por el N-acetilglutamato.
- 2. El carbamil-fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina, para formar citrulina y liberar Pi. Reacción catalizada por la **ornitina transcarbamilasa**. La citrulina se libera al citoplasma.
- 3. El segundo grupo amino procedente del aspartato (producido en la mitocondria por transaminación y posteriormente exportado al citosol) se condensa con la citrulina para formar argininosuccinato. Reacción catalizada por la **argininosuccinato sintetasa** citoplasmática. Enzima que necesita ATP y produce como intermediario de la reacción citrulil-AMP.

Ciclo de la Urea (2)

- 4. El argininosuccinato se hidroliza por la arginino succinato liasa, para formar arginina libre y fumarato.
- 5. El fumarato ingresa en el ciclo de Krebs y la arginina libre se hidroliza en el citoplasma, por la arginasa citoplásmica para formar urea y ornitina.
- 6. La ornitina puede ser transportada a la mitocondria para iniciar otra vuelta del ciclo de la urea. En resumen, el ciclo de la urea consta de dos reacciones mitocondriales y tres citoplasmáticas

REGULACIÓN DEL CICLO

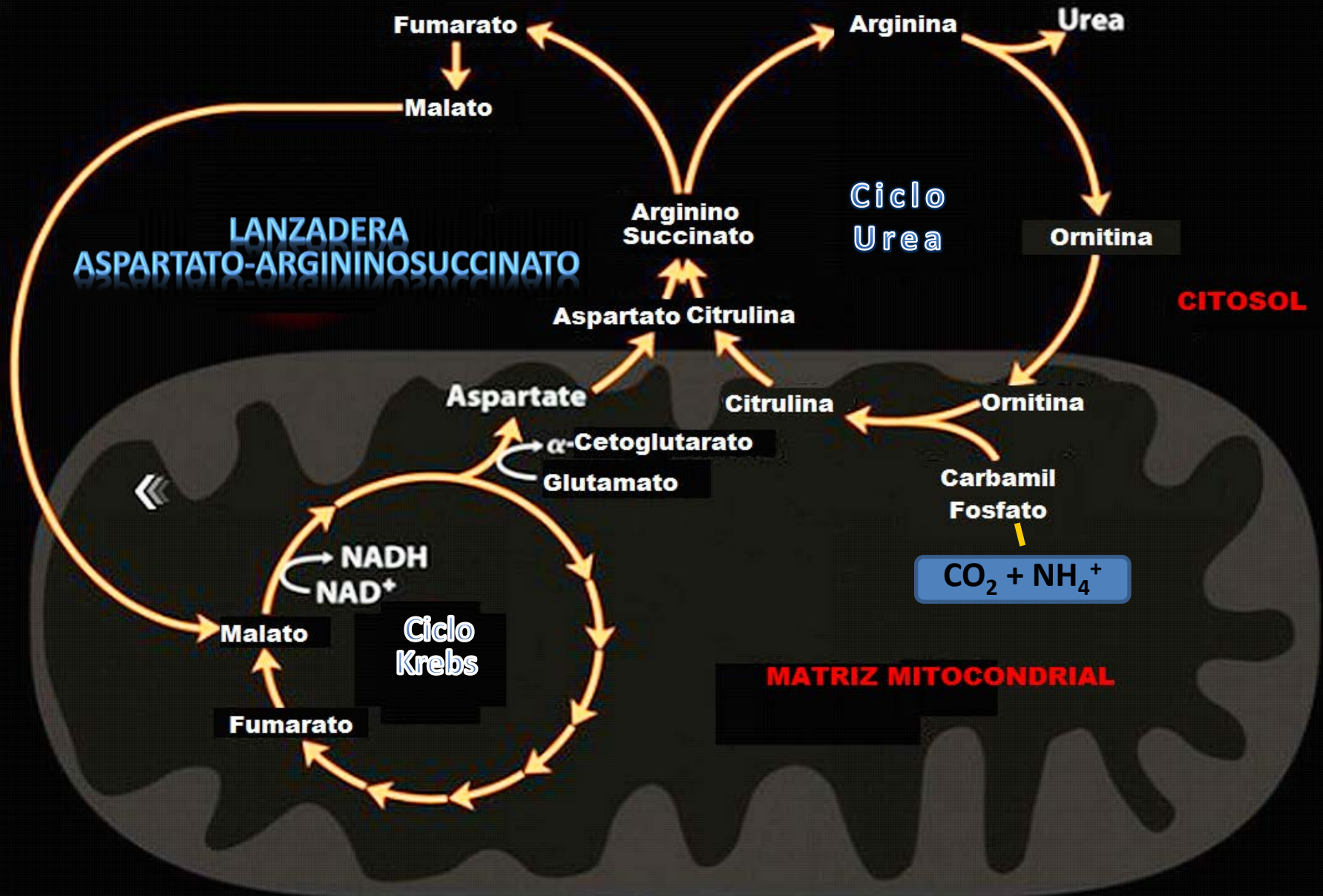
- El flujo del N a través del ciclo de la urea dependerá de la composición de la dieta. Una dieta rica en proteínas aumentará la oxidación de los aminoácidos, produciendo urea por el exceso de grupos aminos, al igual que en una inanición severa en que las proteínas se catabolizan.
- Las cinco enzimas se sintetizan a velocidades más elevadas, durante la inanición o en los animales con dieta rica en proteínas.
- La enzima **carbamilfosfato-sintetasa I** es activada alostéricamente por el N-acetilglutamato que se sintetiza a partir del acetil-CoA y el glutamato, por la N-acetilglutamato sintetasa; enzima que, a su vez, es activada por la arginina, aminoácido que se acumula cuando la producción de urea es lenta.



Ciclo de la Urea y Ciclo de Krebs

- *La síntesis de fumarato por el ciclo de Krebs-Henseleit es importante porque constituye un enlace importante entre este ciclo y el otro Ciclo de Krebs, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Ver Bicicleta de Krebs)*
- *El Fumarato es hidratado a Malato, el cual puede regresar al interior de la mitocondria.*
- *El Malato puede ahí ser convertido a Oxaloacetato que puede tener varios destinos:
Transaminación para formar aspartato,
Conversión a glucosa por la via de la Gluconeogénesis,
Condensación con Acetil-CoA para formar Citrato
Conversión a Piruvato.*

La "Bicicleta" de Krebs



Posibles causas de la toxicidad del amonio

- Concentración de amonio en sangre: 30-60 μM .
- Representa el 2-3% del nitrógeno excretado en orina (85% es urea, 30 g/24 h; el resto creatinina y ácido úrico)
- El mal funcionamiento del ciclo de la urea por deficiencia en alguna de sus enzimas o por patología hepática (Vgr. cirrosis alcohólica) produce hiperamonemia.
- A concentraciones de amonio $>0.2 \text{ mM}$: visión borrosa, pérdida de conciencia, letargia, lesiones cerebrales, coma.

Posibles causas de la toxicidad del amonio

1. Bajan los niveles de α -cetoglutarato al conducir la reacción de la GluDH hacia la formación de Glu y la de la Gln sintetasa hacia formación de Gln (ambas enzimas abundantes en tejido nervioso)
2. Baja la actividad del ciclo de Krebs , disminuye la producción de ATP en la neurona
3. Baja la relación NADH/NAD⁺, disminuye la producción de ATP
4. Bajan los niveles de glutamato al forzar la reacción de la Gln Sintetasa hacia la formación de Gln
5. Baja la concentración del neurotransmisores glutamato y su derivado gamma-aminobutirato (GABA)