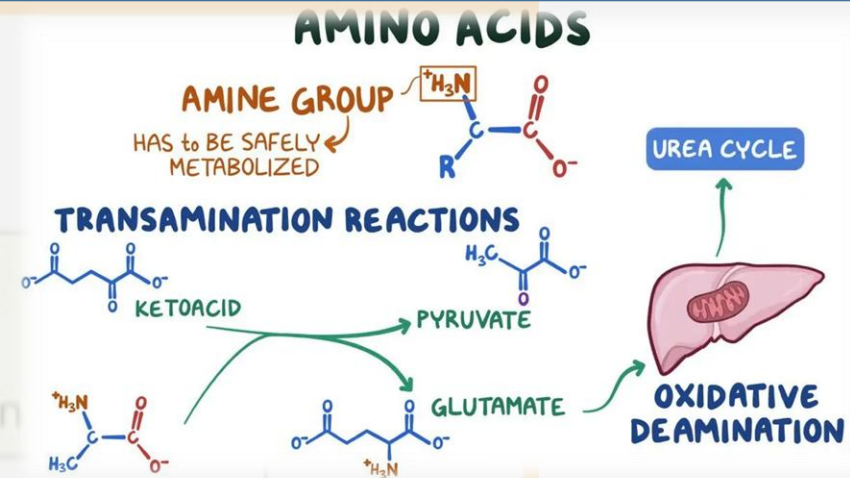


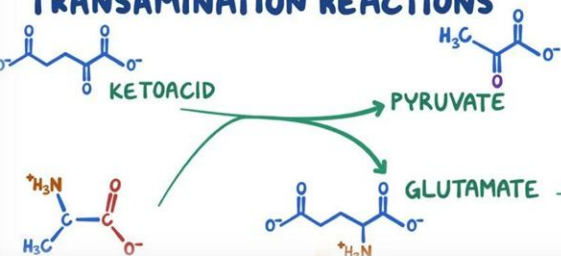
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas



AMINO ACIDS

AMINE GROUP H_3N^+
HAS to BE SAFELY METABOLIZED

TRANSAMINATION REACTIONS

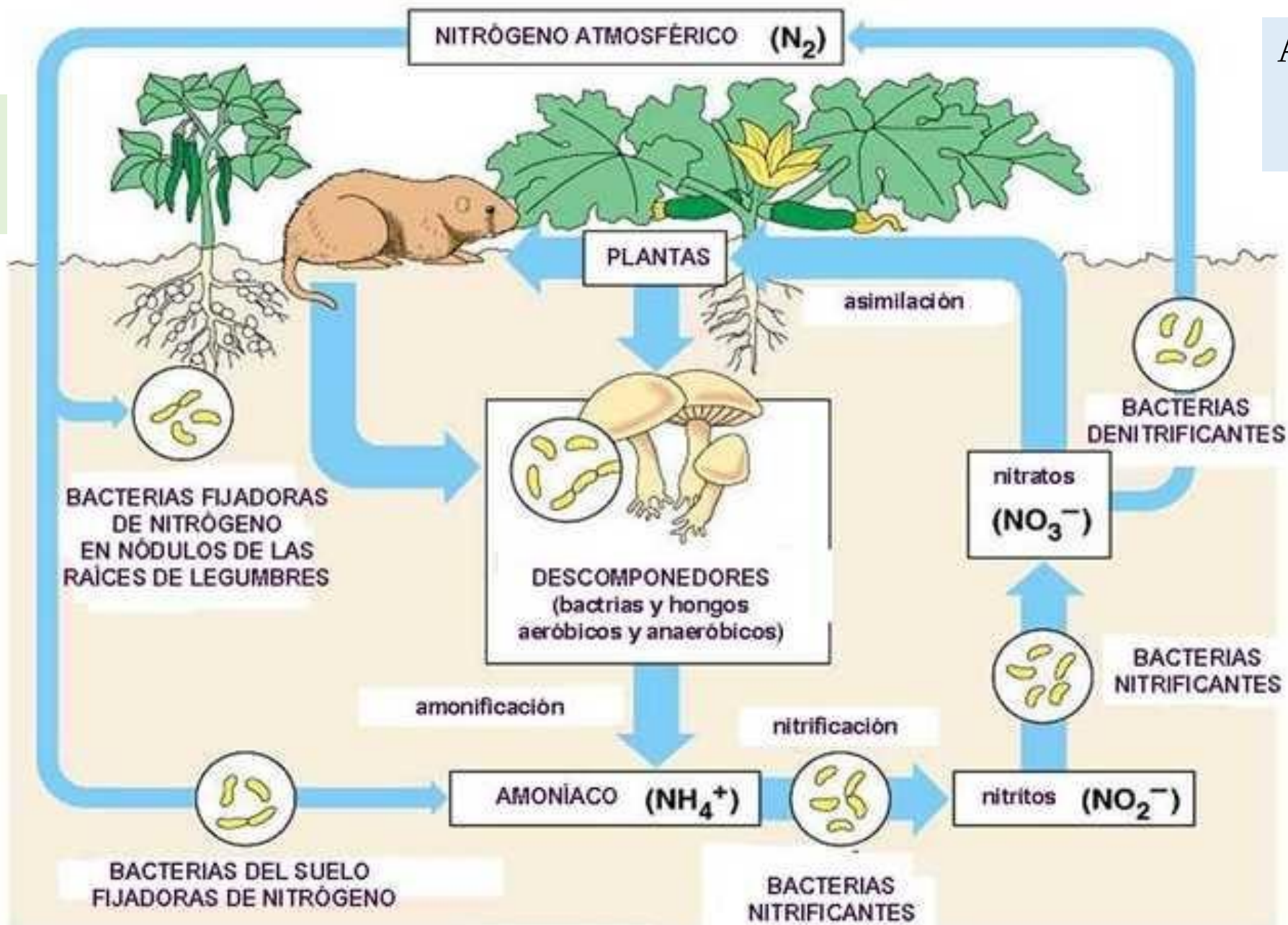


CICLO BIOLÓGICO DEL NITRÓGENO

FBN: Fijación
Biológica del
nitrógeno

Nitrógeno
inorgánico y
nitrógeno
orgánico

Asimilación
del
nitrógeno



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Rol de los aminoácidos

Unidad estructural de proteínas

Materia prima para la síntesis de compuestos nitrogenados con actividad fisiológica

Combustible – actividad energética (secundaria y reemplazable)

Los aminoácidos no se almacenan en el organismo. Sus niveles dependen del equilibrio entre la biosíntesis y degradación de proteínas corporales.

Balance nitrogenado

Equilibrio entre la biosíntesis y degradación de proteínas



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Cuadro 1. Balance nitrogenado. Situaciones de desequilibrio.	
Equilibrio Nitrogenado Negativo	Equilibrio Nitrogenado Positivo
Inanición Desnutrición proteica Senectud Fiebre severa Diabetes no controlada Neoplasias avanzadas Período post-quirúrgico Traumatismos Quemaduras extensas Sepsis e infecciones	Niñez (crecimiento y desarrollo) Mujeres gestantes Período post-inanición

Equilibrio nitrogenado negativo. Se excreta mayor cantidad de nitrógeno del que se ingiere.



Equilibrio nitrogenado positivo. Lo ingerido supera a lo excretado.



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Proteínas

El nivel de cada proteína en las células resulta del balance entre las actividades de síntesis y degradación

Síntesis de proteínas

Macromoléculas proteicas ensambladas en las células por la unión de aminoácidos mediante enlaces peptídicos. La síntesis de proteínas requiere la presencia simultánea en la célula de todos los aminoácidos en cantidades adecuadas (esenciales y no esenciales), la falta de uno solo frena la producción de proteínas.

Vida media de las proteínas

Hay grandes diferencias en la duración de las distintas proteínas

Ejemplo: Proteínas para “exportación” → horas o días

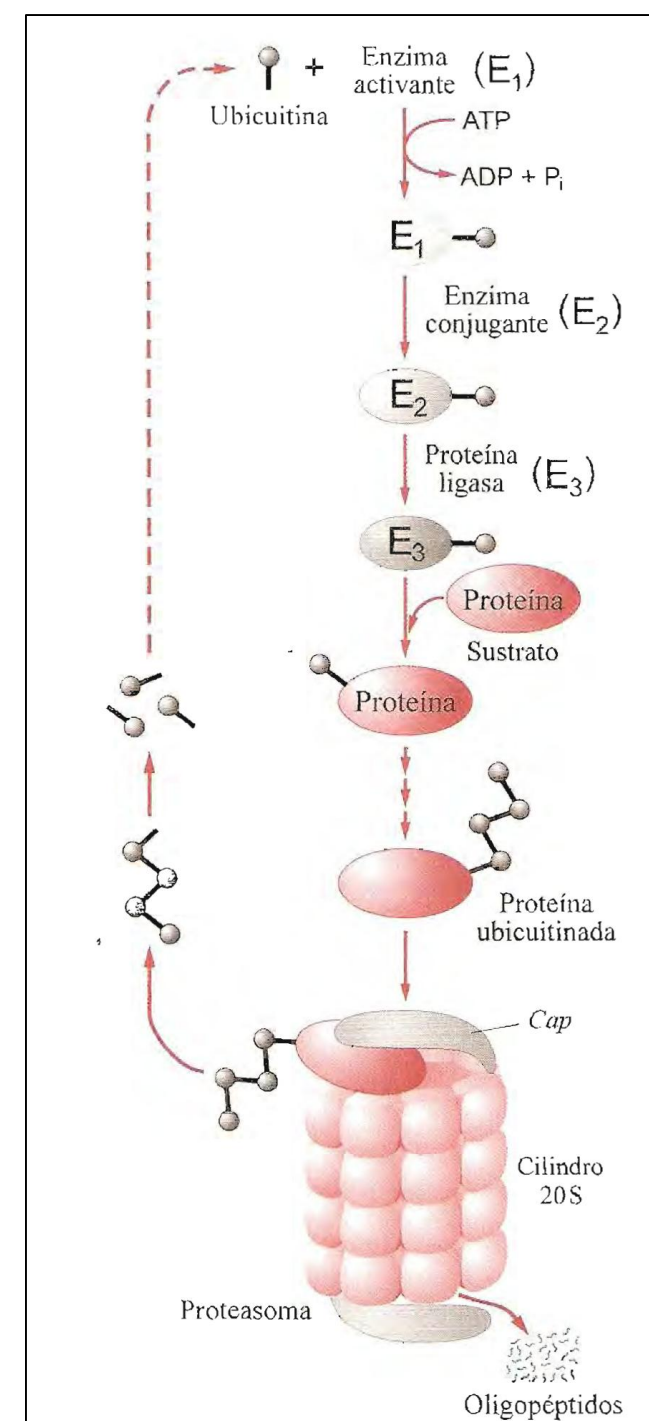
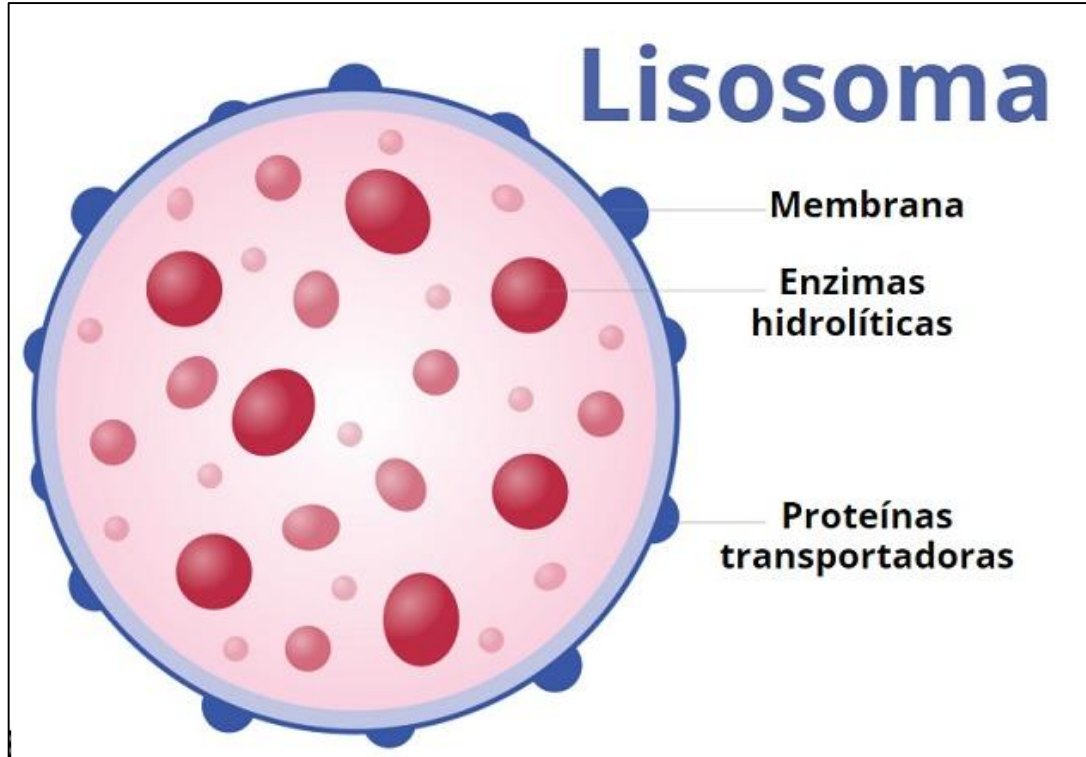
Proteínas regulatorias → minutos u horas

Proteínas estructurales → meses

Degradación de proteínas

- Proteasas en los lisosomas
- Complejos multienzimáticos llamados proteasomas
- Calpaínas: cisteína proteasas citosólicas activadas por Ca^{2+}
- Caspasas: proteasas que participan en el proceso de muerte celular programada o apoptosis

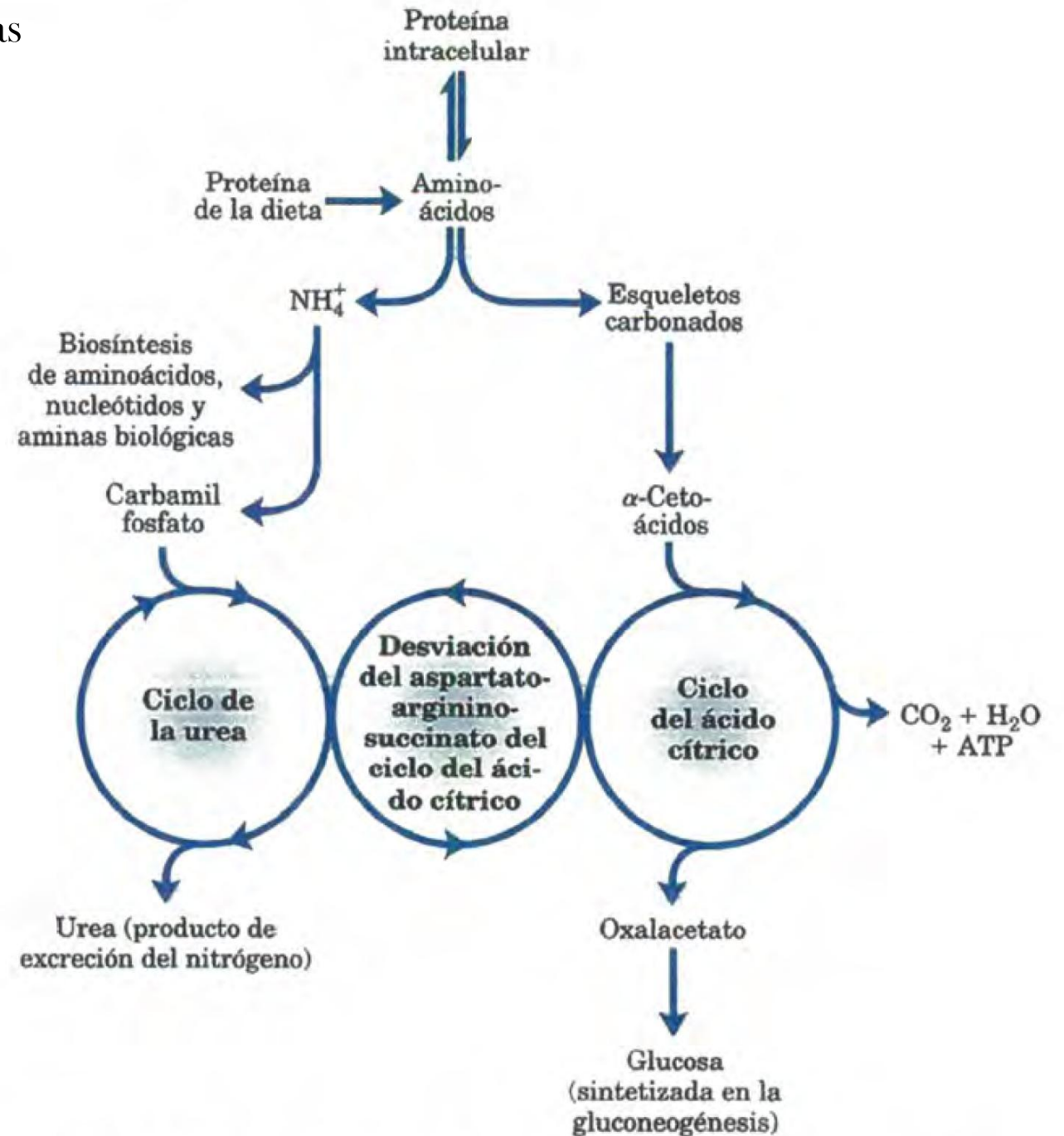
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas



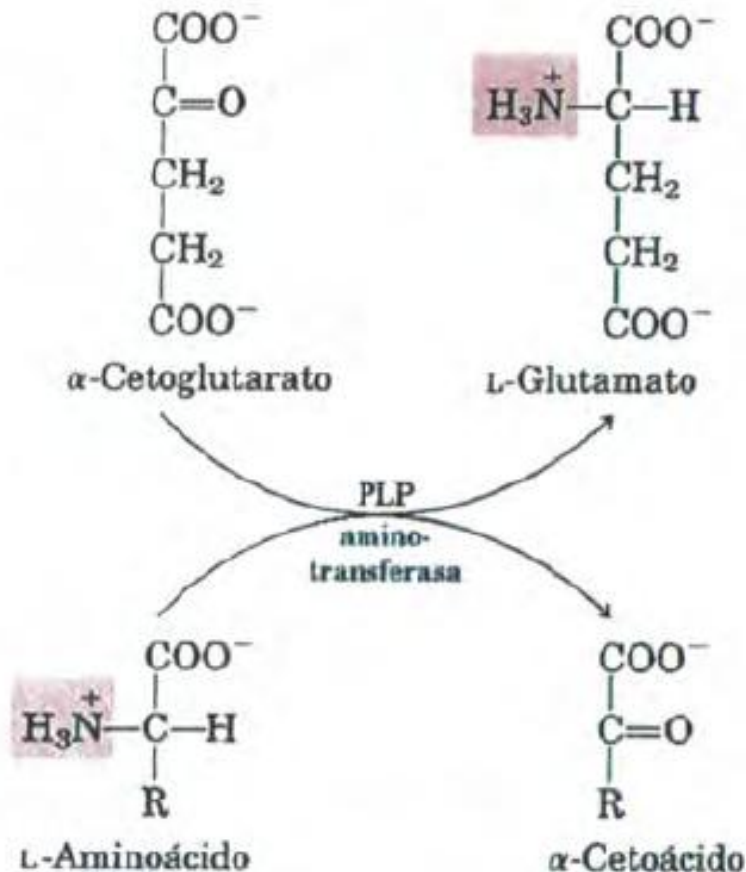
CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Reacciones de TRANSAMINACIÓN

El primer paso en el catabolismo de los AA, es la eliminación de los grupos α -amino, reacción catalizada por enzimas denominadas aminotransferasas o transaminasas.



El grupo amino se transfiere al átomo de carbono α del α -cetoglutarato, dejando el correspondiente α -cetoácido análogo del aminoácido.

El efecto de estas reacciones consiste en recoger los grupos amino de muchos aminoácidos diferentes en forma de glutamato.

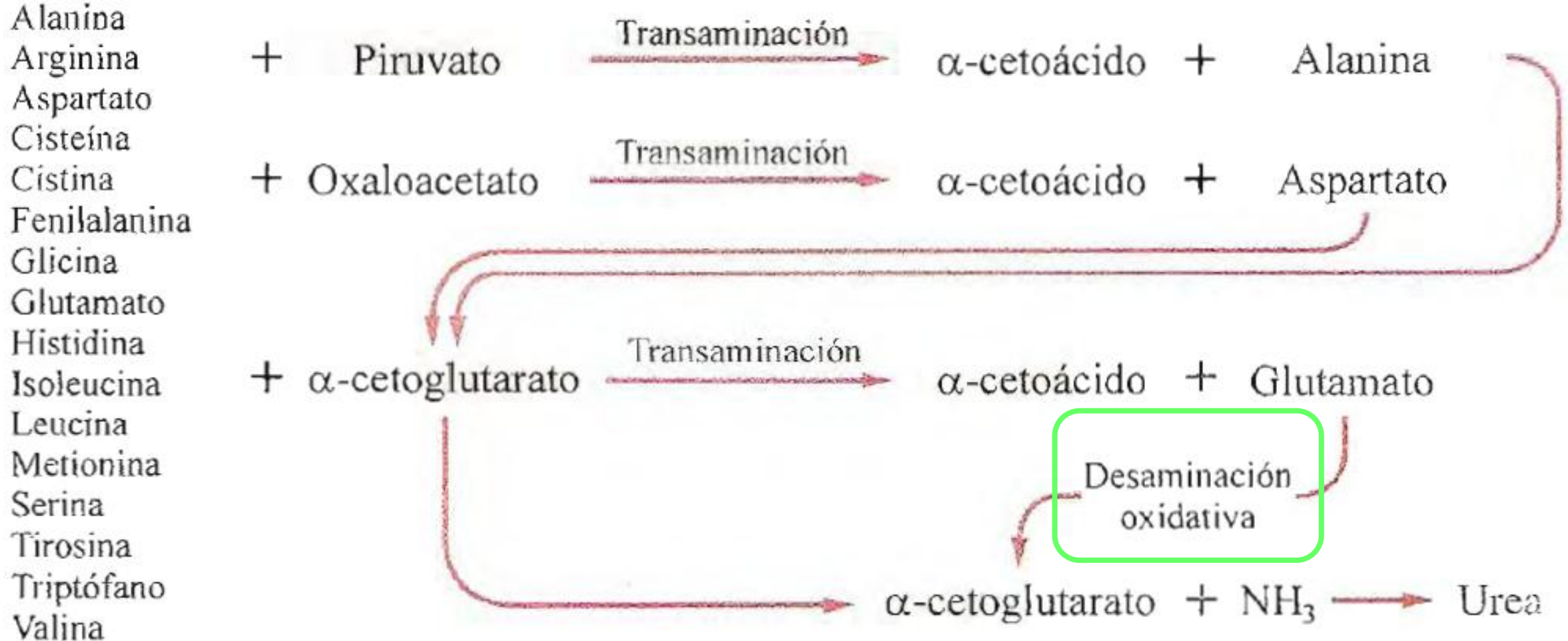
El glutamato posteriormente funciona como dador de grupos amino para rutas biosintéticas o de eliminación de productos nitrogenados.

Diferentes aminotransferasas, específicas para α -cetoglutarato pero difieren su especificidad para el aminoácido. Se nombran en función del dado del grupo amina (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa)

Poseen grupo prostético: Piridoxal fosfato (PLP)

UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

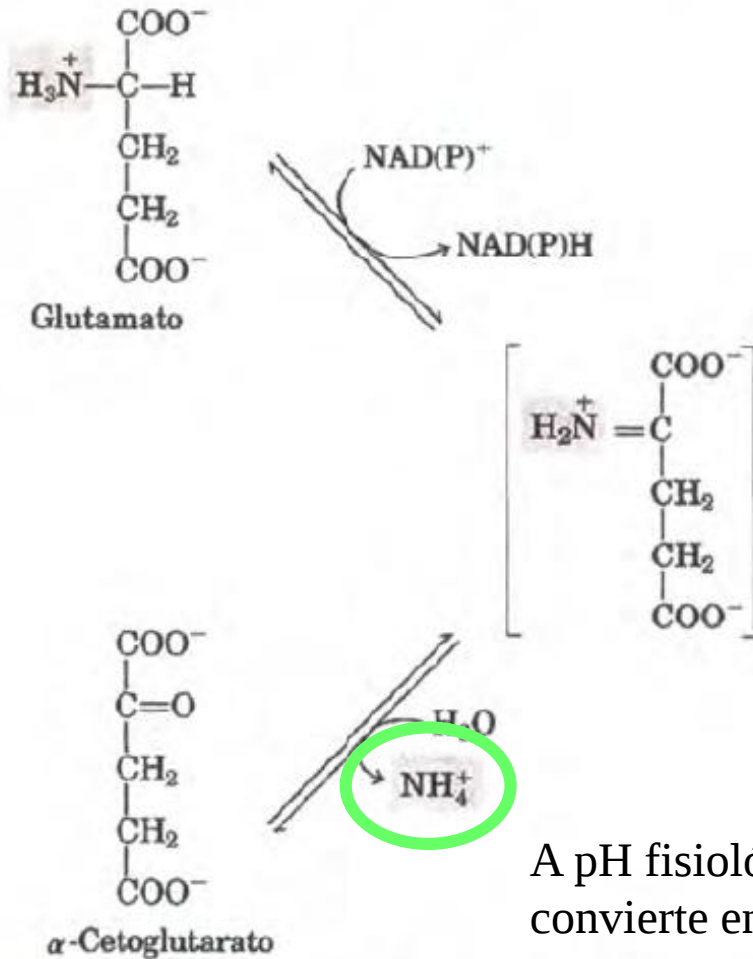
Reacciones de TRANSAMINACIÓN



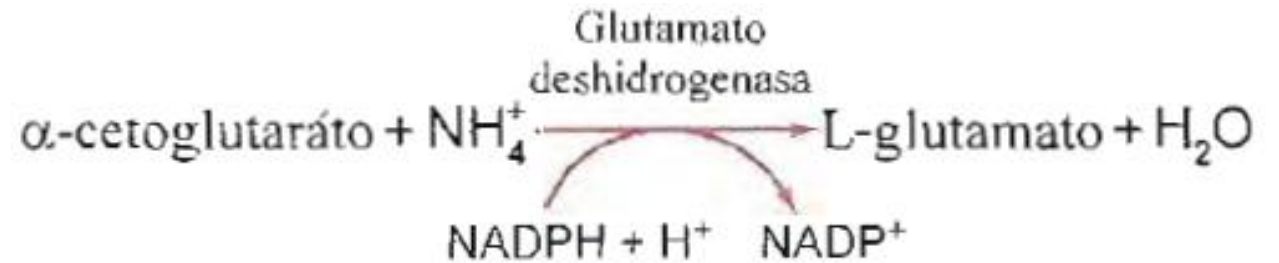
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

DESAMINACIÓN OXIDATIVA

En los hepatocitos, el glutamato se transporta desde el citosol a la mitocondria, en donde experimenta DESAMINACIÓN OXIDATIVA, catalizada por la **L-glutamato deshidrogenasa**



El α -cetoglutarato formado puede utilizarse en el ciclo del ácido cítrico y para la síntesis de glucosa



Reacción reversible, actúa tanto en la vía catabólica como en la síntesis de glutamato

A pH fisiológico, el amoníaco (NH_3) capta un protón y se convierte en ión amonio (NH_4^+).

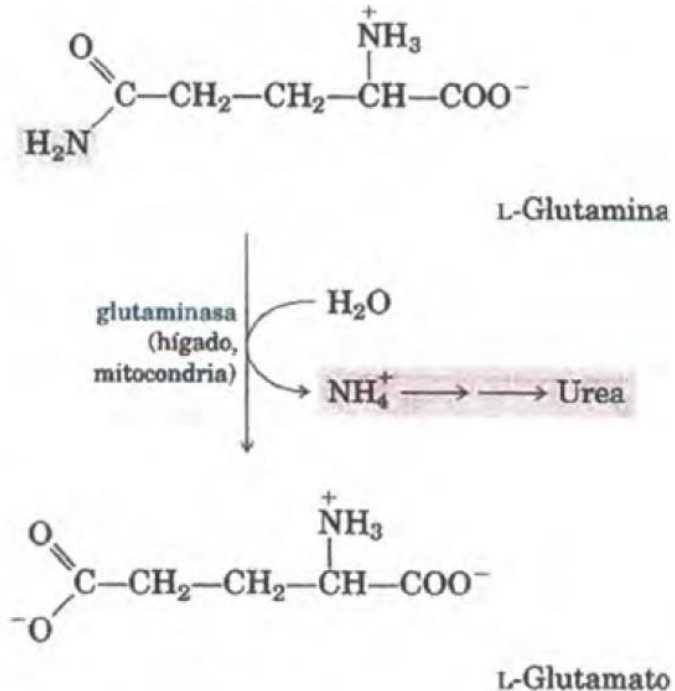
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Vías metabólicas del amoníaco

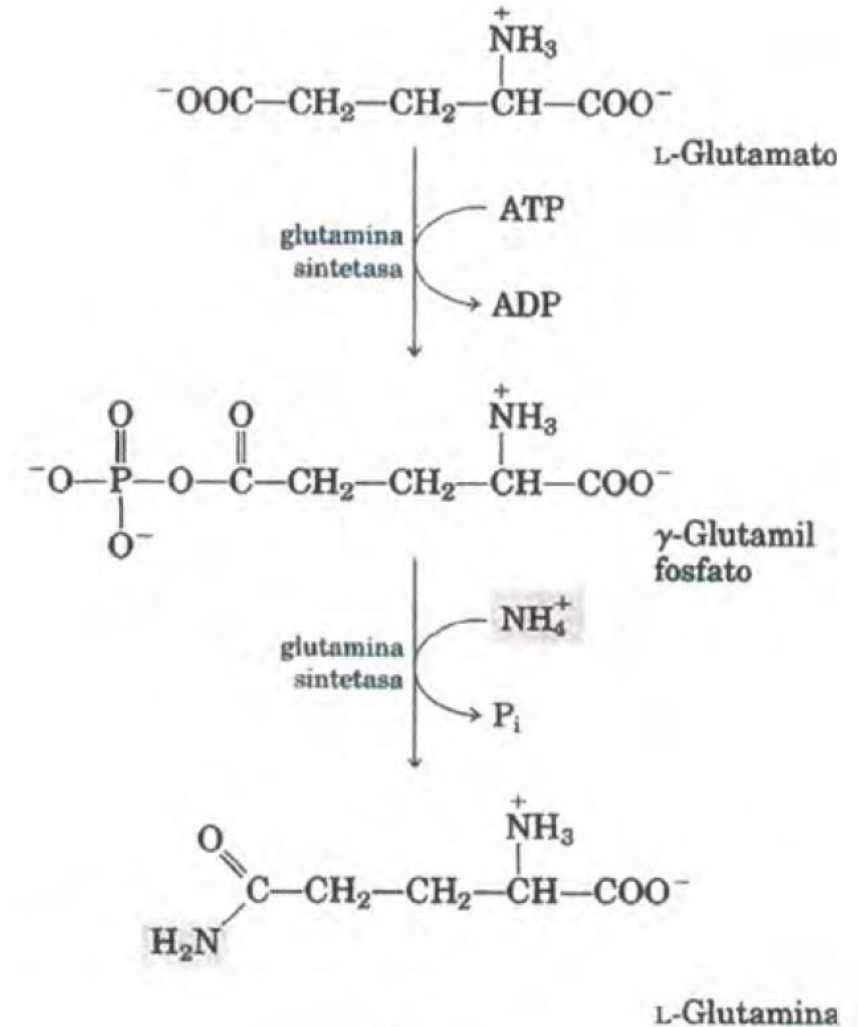
El amoníaco es tóxico para los tejidos, por lo que sus niveles en sangre son regulados

Síntesis de GLUTAMINA

En la mayoría de los animales, el amoníaco libre es convertido en un compuesto no tóxico antes de ser exportado de los tejidos extrahepáticos a la sangre y transportado al hígado o riñones. El glutamato es reemplazado por glutamina para esta función de transporte.



Cuando la glutamina ingresa al hígado, la enzima glutaminasa libera el amonio en la mitocondria



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

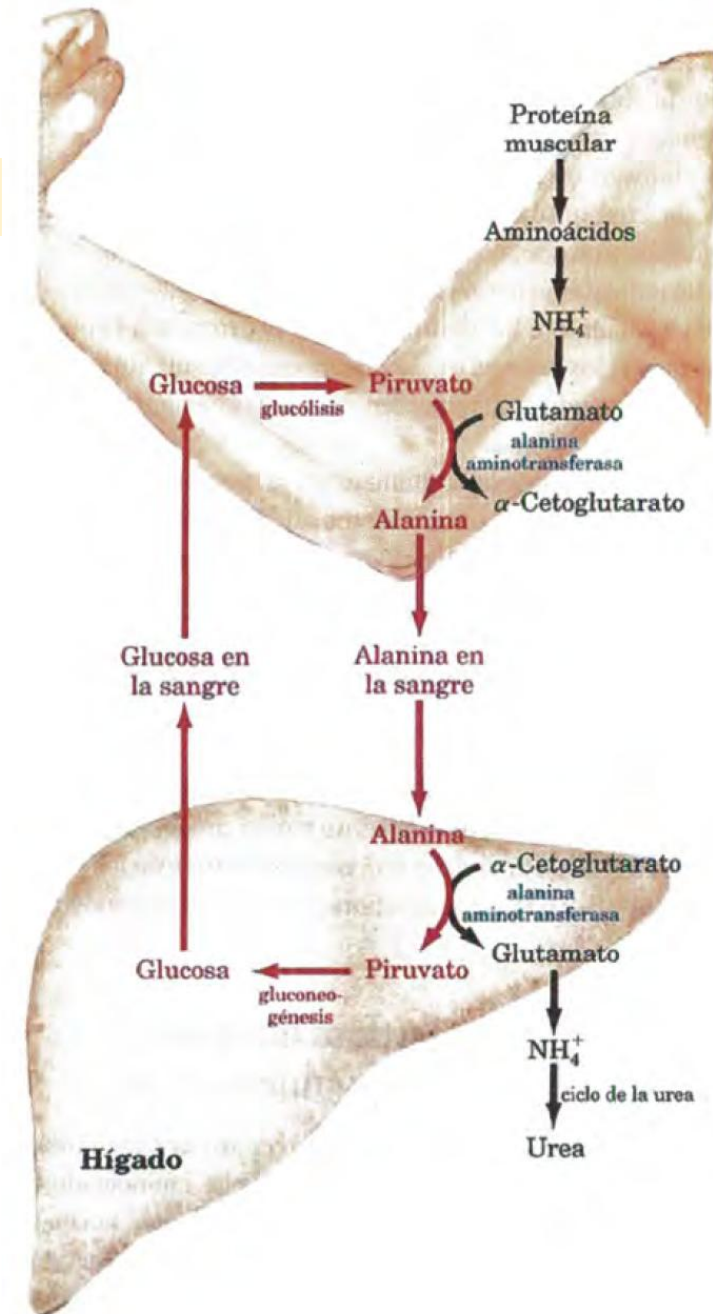
Vías metabólicas del amoníaco

El amoníaco es tóxico para los tejidos, por lo que sus niveles en sangre son regulados

Síntesis de ALANINA

La alanina también tiene un rol en el transporte de grupos amino al hígado en una forma no tóxica, mediante una ruta denominada ciclo de la glucosa-alanina

Los músculos que están sometidos a una contracción vigorosa operan de forma anaeróbica, produciendo piruvato y lactato a partir de la glucólisis, además de amoníaco a partir de la degradación de proteínas. Estos productos van a parar al hígado, donde el piruvato y el lactato se incorporan en la glucosa, que es devuelta a los músculos, y el amoníaco se convierte en urea para su excreción.



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

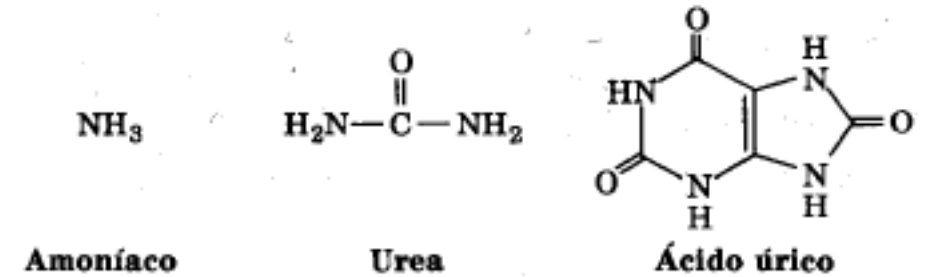
Excreción del nitrógeno y CICLO DE LA UREA

Si no se utiliza para la síntesis de AA u otros compuestos nitrogenados, los grupos amino se canalizan a un único producto final de excreción

Animales amonotéticos → excretan el nitrógeno en forma de amoníaco (mayoría de especies acuáticas)

Animales ureotéticos → excretan el nitrógeno amínico en forma de urea (animales terrestres)

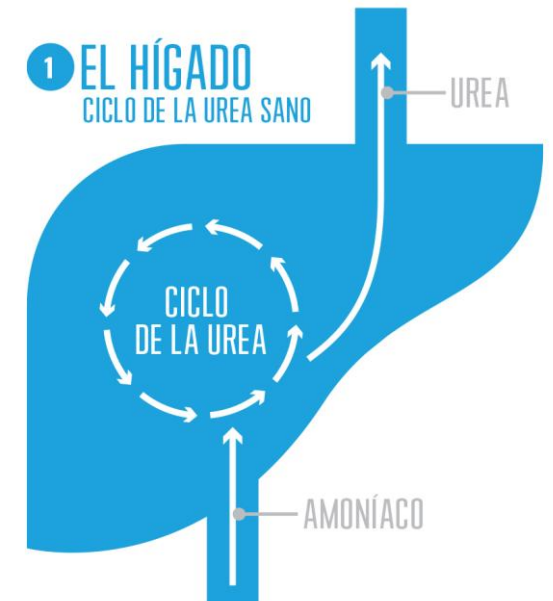
Animales uricotéticos → excretan el nitrógeno amínico en forma de ácido úrico (aves y reptiles)



Ciclo de la urea

El amoníaco depositado en las mitocondrias de los hepatocitos se convierte en urea mediante este ciclo. La urea pasa al torrente sanguíneo y de ahí a los riñones para finalmente excretarse en la orina.

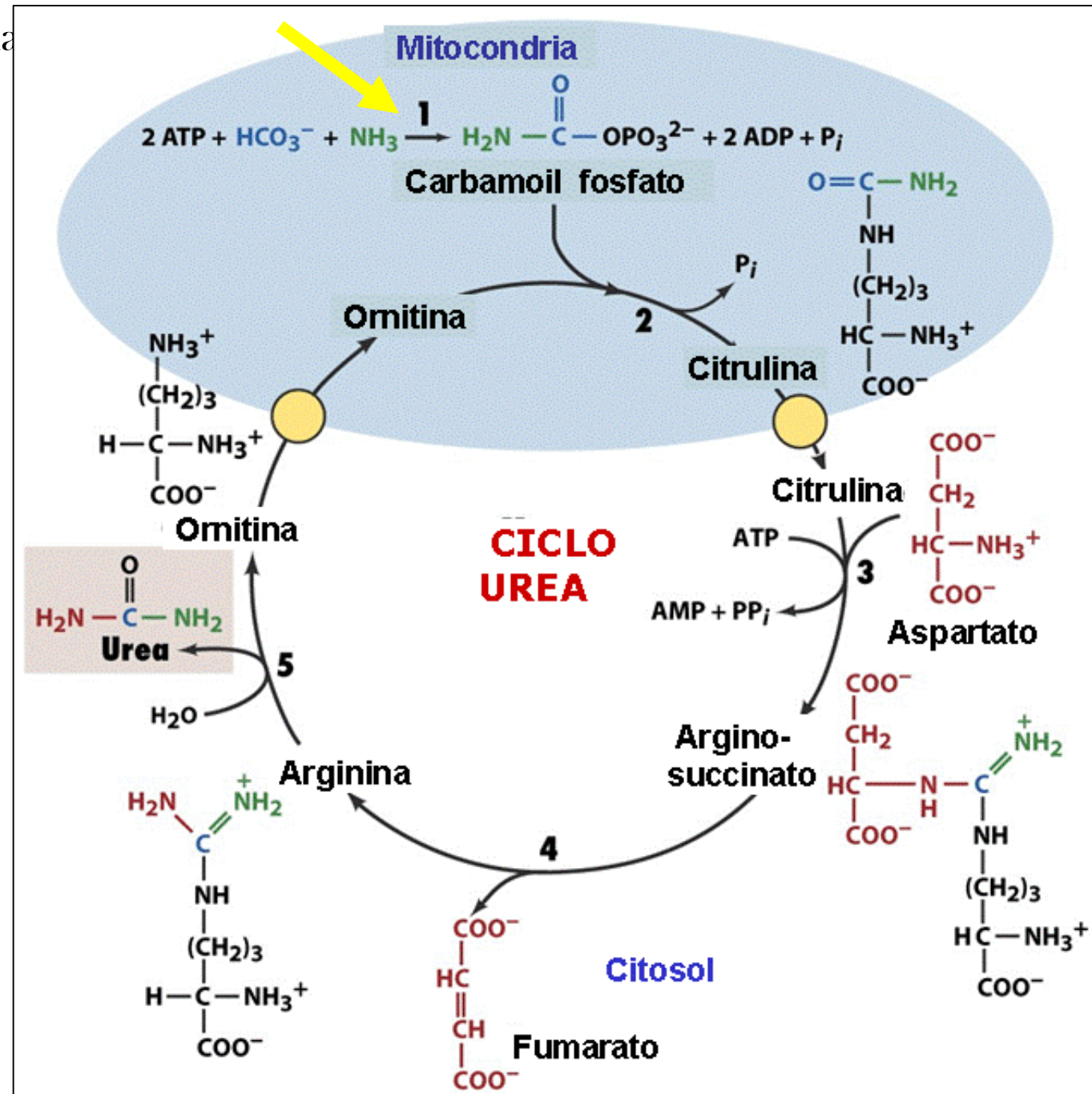
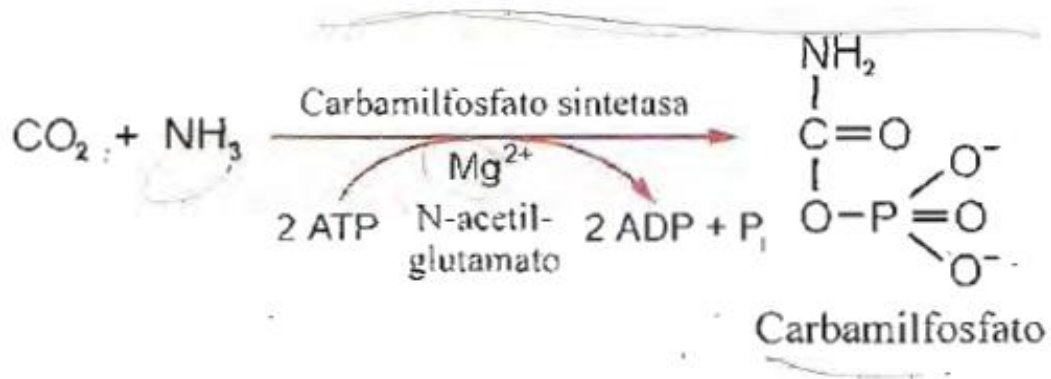
Este ciclo abarca dos compartimentos celulares dentro del hígado: las mitocondrias y el citosol



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Excreción del nitrógeno y CICLO DE LA UREA

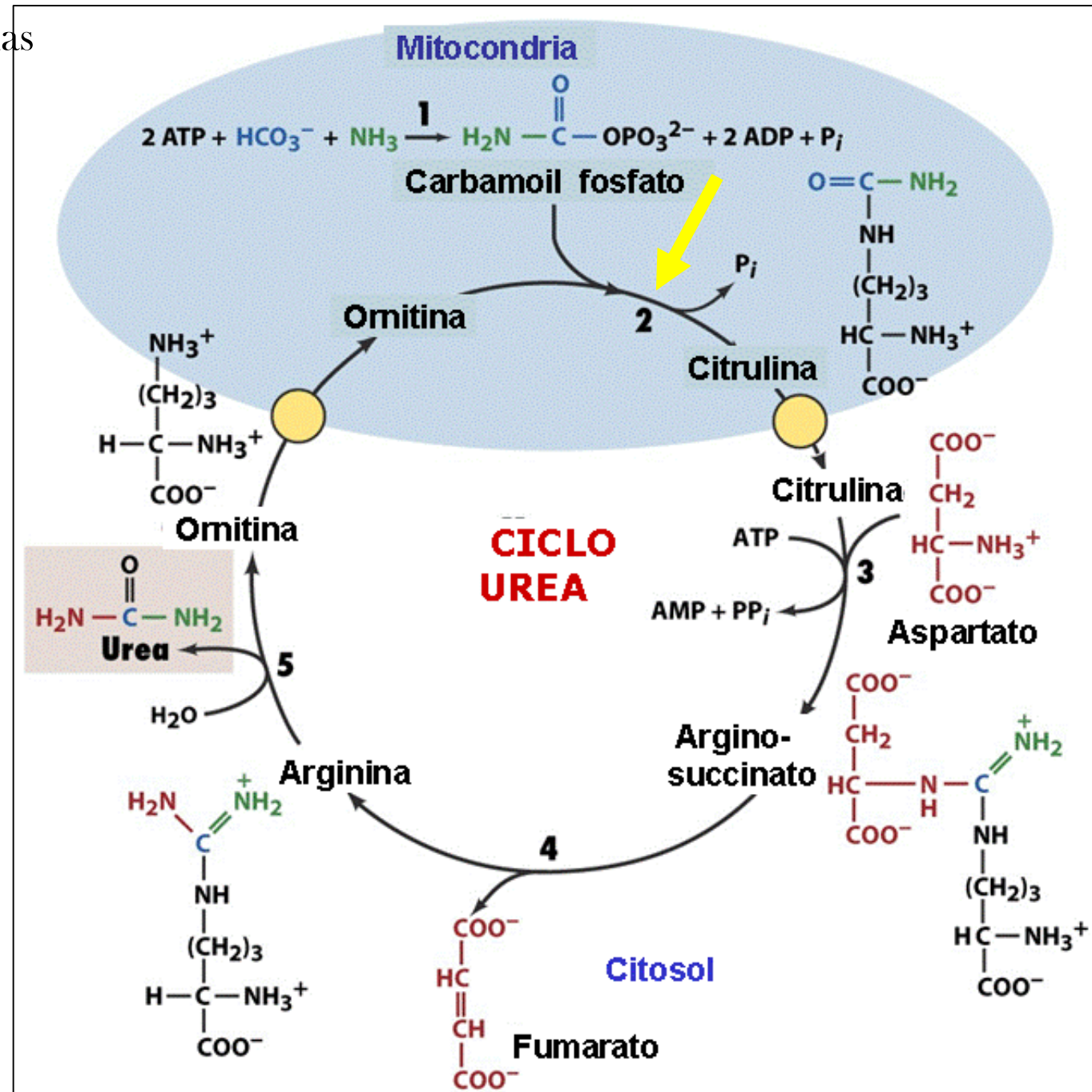
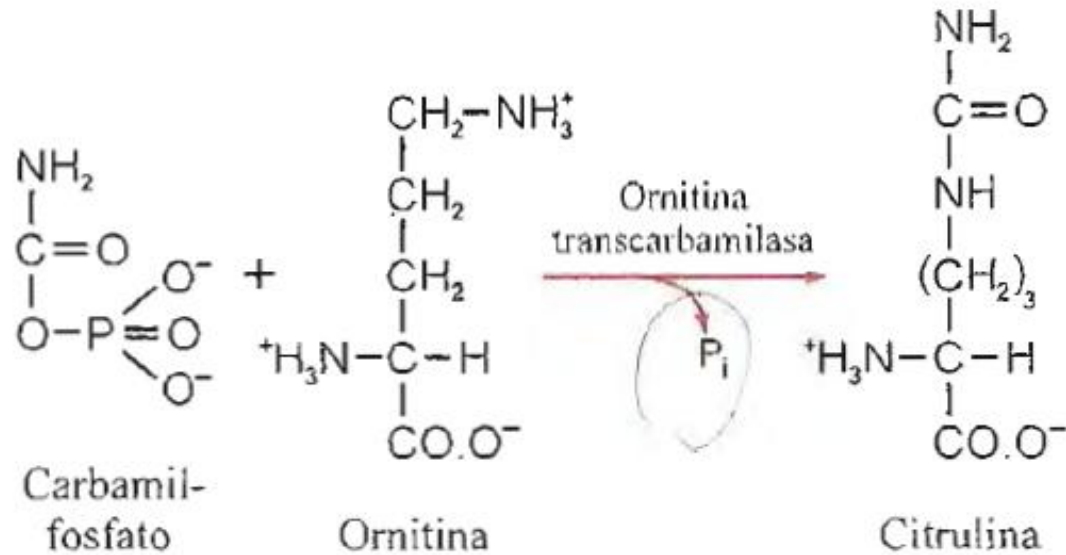
1. Síntesis de carbamilfosfato (mitocondria)



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Excreción del nitrógeno y CICLO DE LA UREA

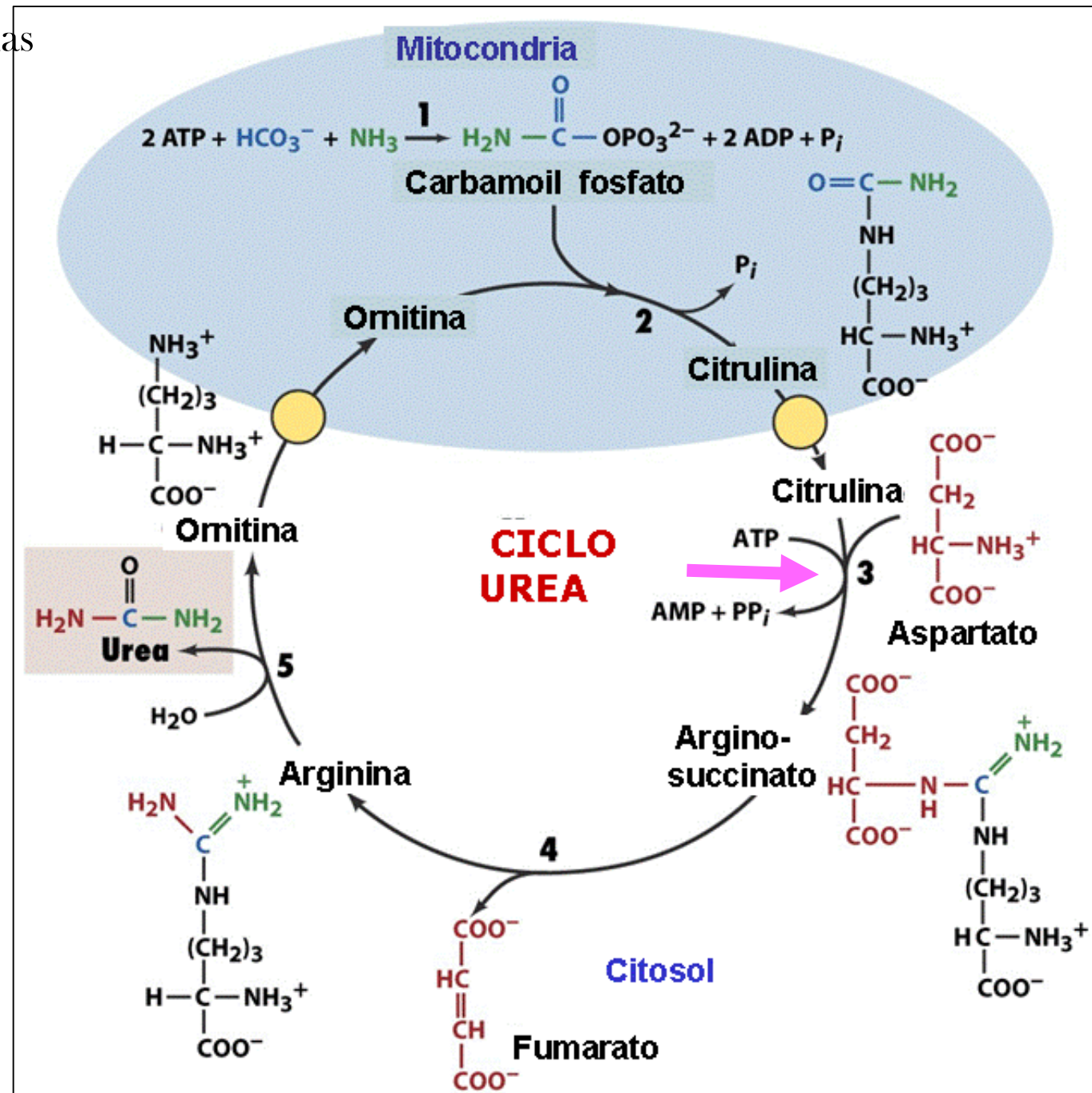
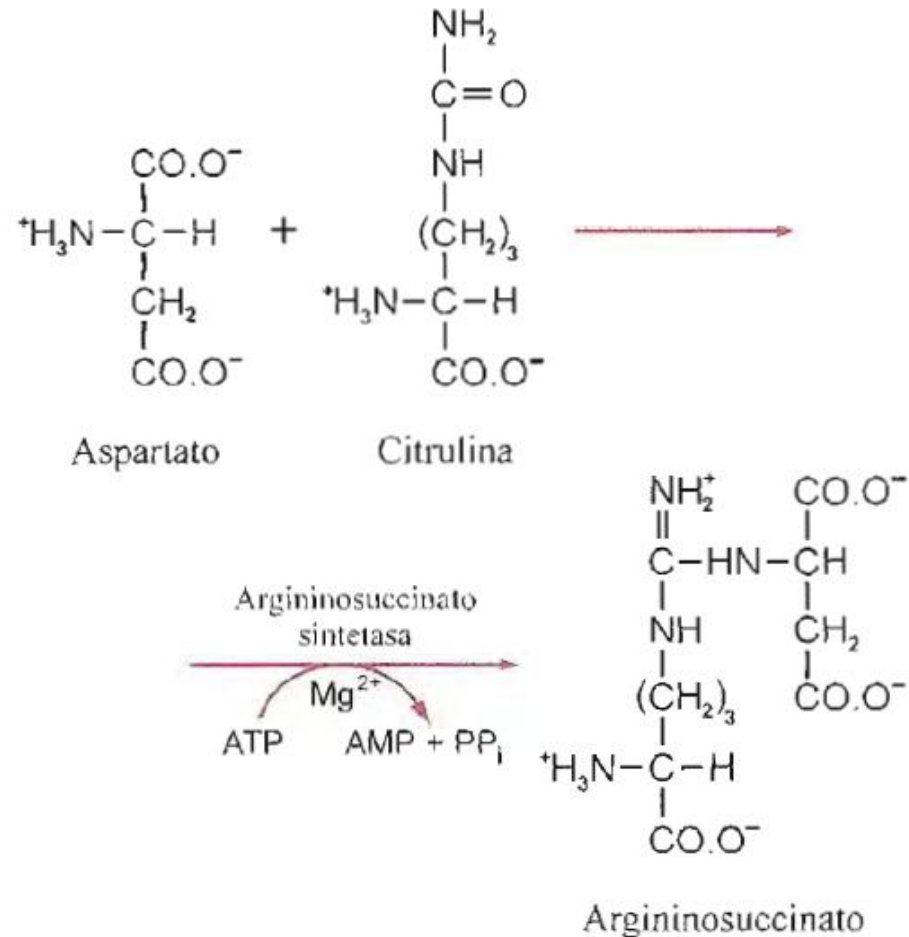
2. Síntesis de citrulina (mitocondria)



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Excreción del nitrógeno y CICLO DE LA UREA

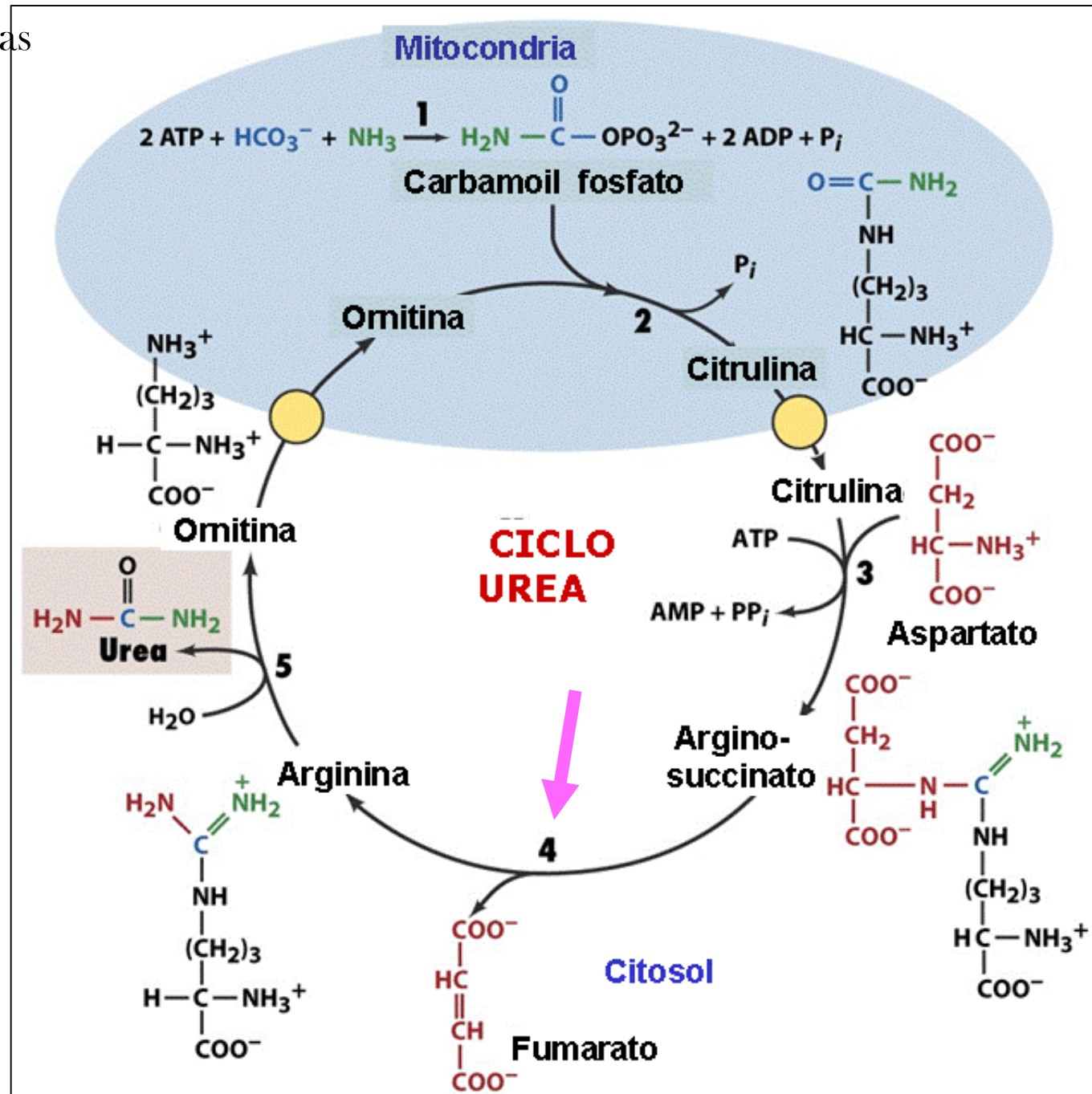
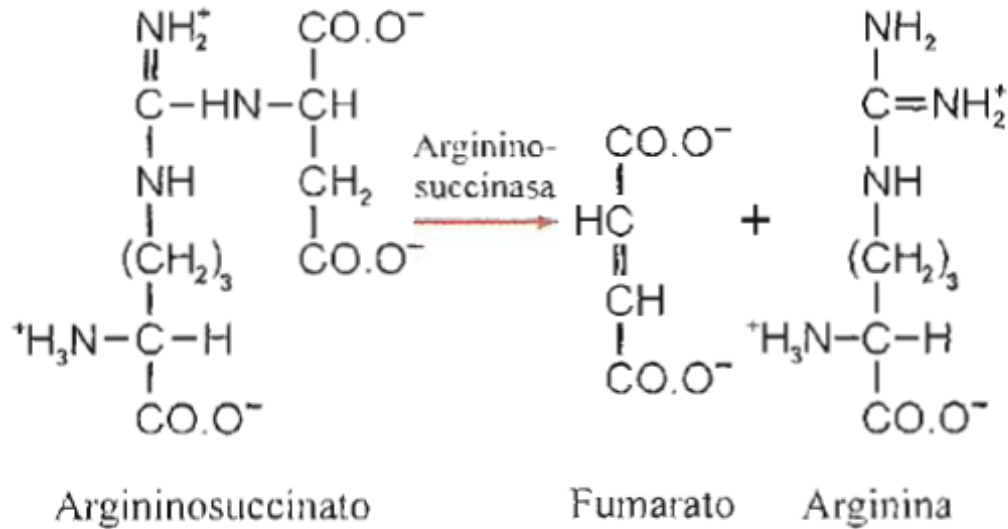
3. Síntesis de argininosuccinato (citosol)



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Excreción del nitrógeno y CICLO DE LA UREA

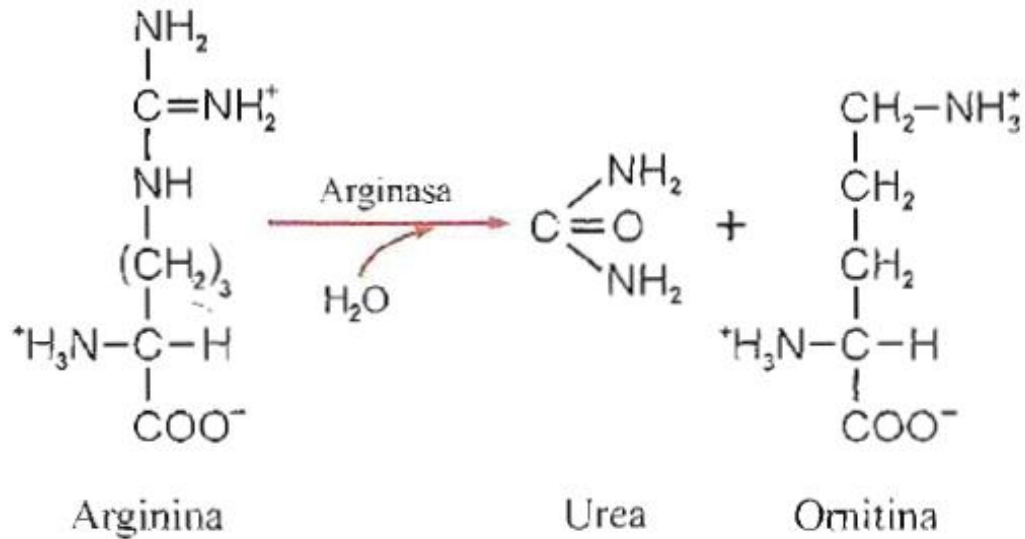
4. Ruptura de arginosuccinato (citosol)



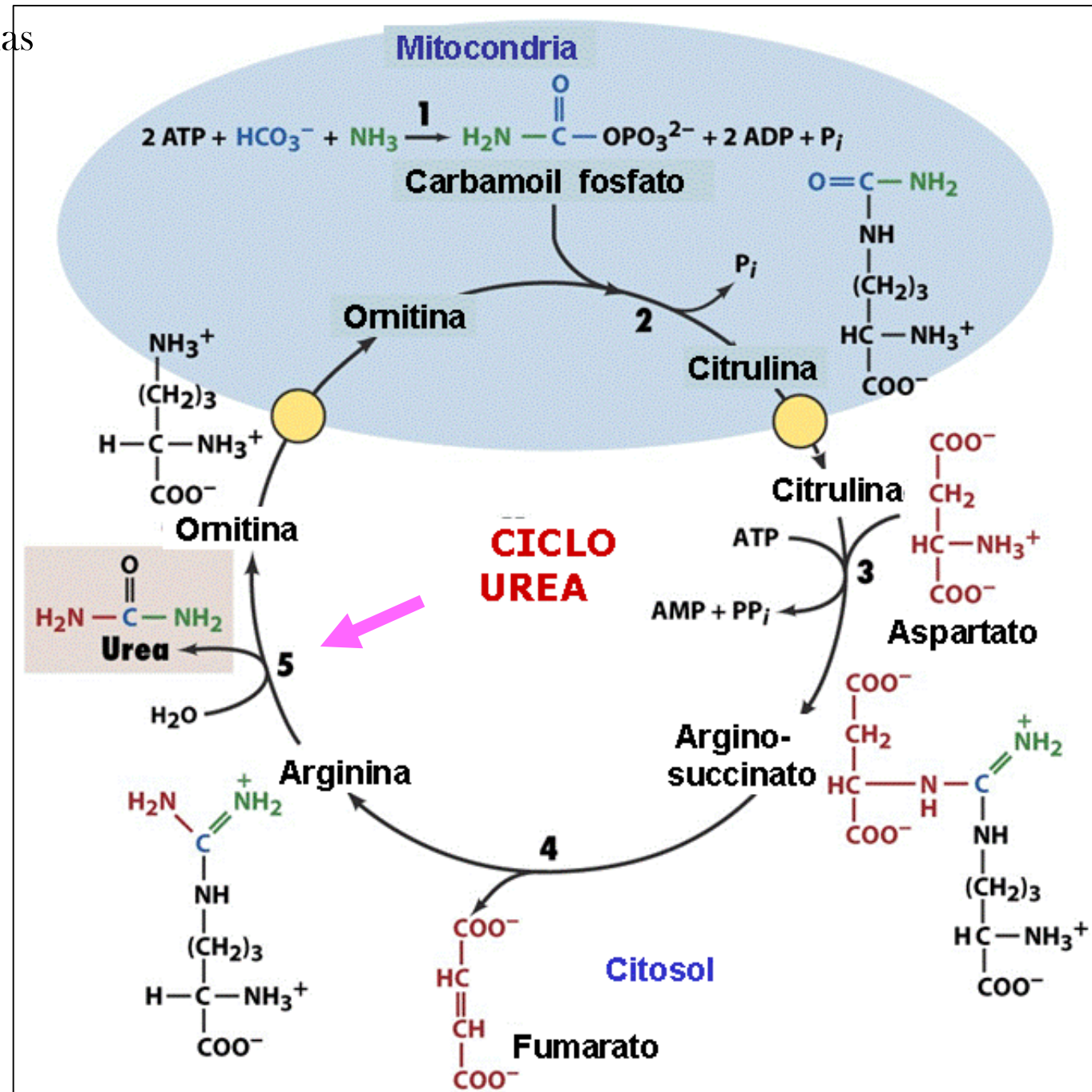
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Excreción del nitrógeno y CICLO DE LA UREA

5. Hidrólisis de arginina (citosol)

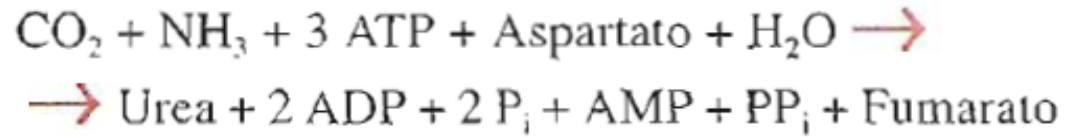


La urea liberada en cada vuelta del ciclo, difunde desde el hígado a la circulación general. Por orina se elimina alrededor del 75% de la urea generada. El resto pasa al colon, donde es hidrolizado por ureasa de bacterias de la flora, se produce amoníaco que vuelve al hígado.



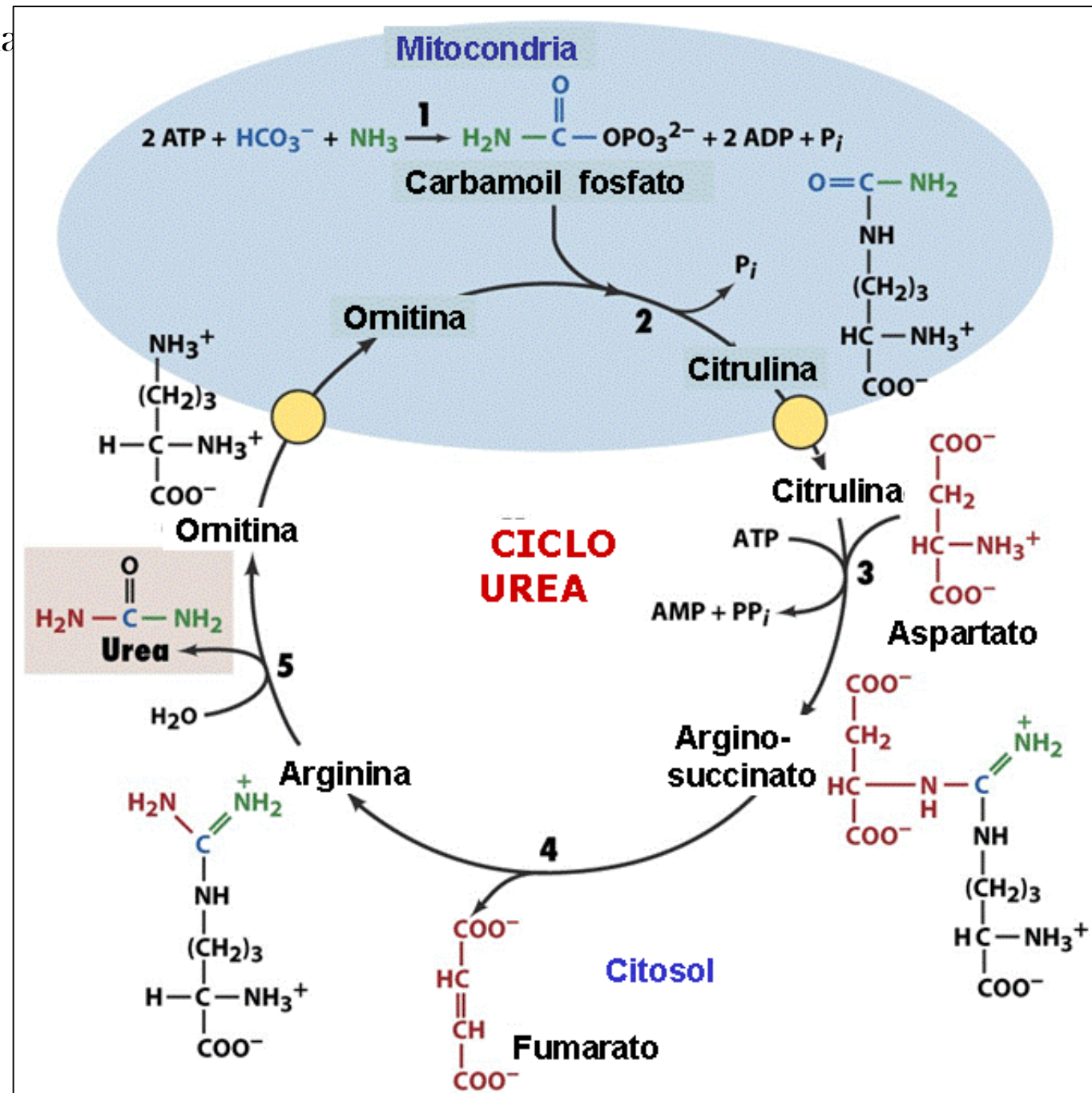
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Ecuación total del ciclo de la urea



La actividad del ciclo se regula en dos niveles

1. Velocidad de síntesis de las enzimas que conforman el ciclo → se sintetizan a mayor velocidad en durante la inanición o en animales con dietas ricas en proteínas
2. Regulación alostérica de la Carbamil fosfato sintasa



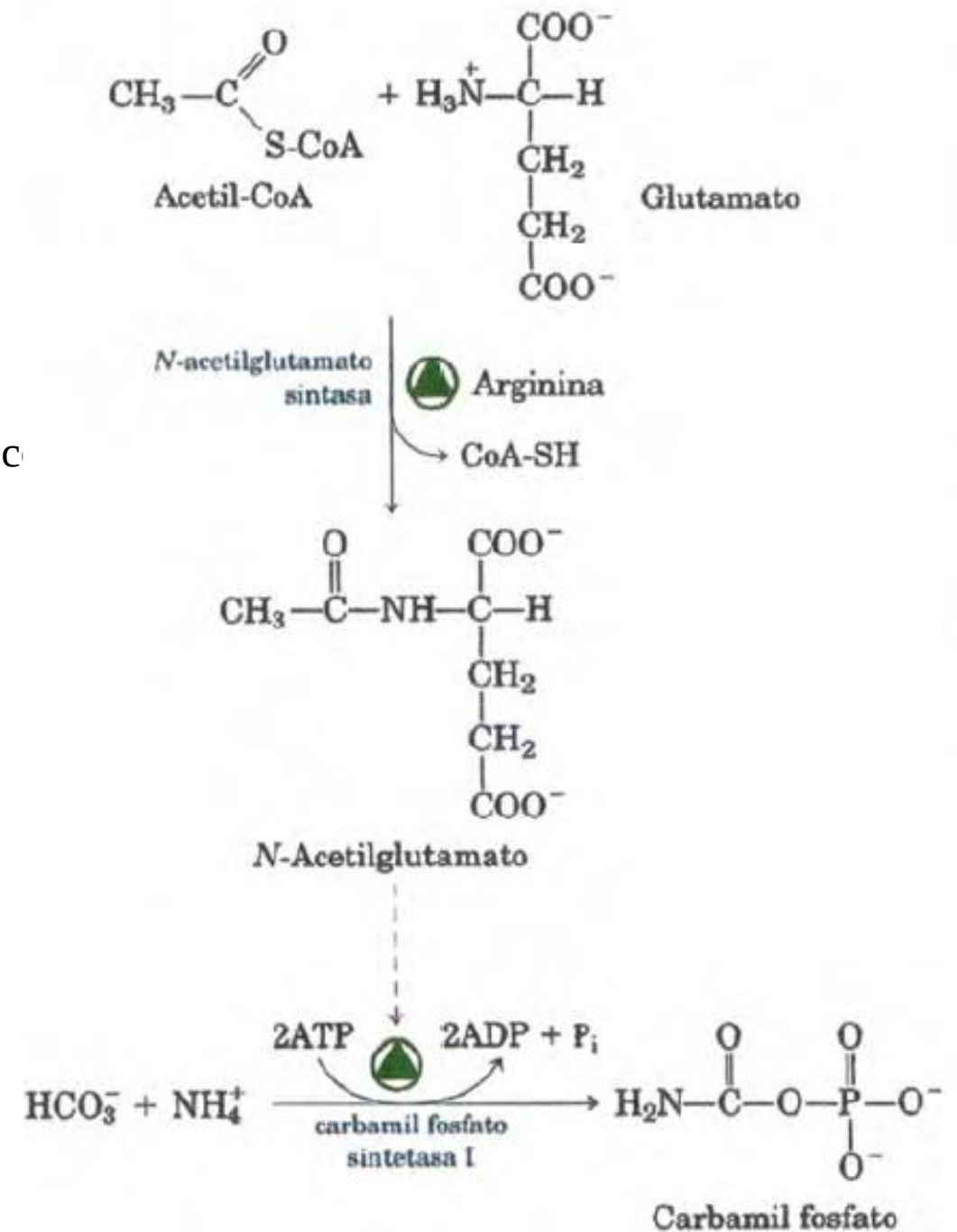
UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

La actividad del ciclo se regula en dos niveles

1. Velocidad de síntesis de las enzimas que conforman el ciclo → se sintetizan a mayor velocidad en durante la inanición o en animales c dietas ricas en proteínas
2. **Regulación alostérica de la Carbamil fosfato sintasa**

La actividad de la N-acetilglutamato sintasa en hígado tiene una función puramente reguladora

Los niveles de N-acetilglutamato están determinados por las concentraciones de glutamato y acetil-CoA (sustratos de la N-acetilglutamato sintasa) y de arginina (activador de la N-acetilglutamato sintasa y, por consiguiente, activador del ciclo de la urea)



UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Tabla 15-2. Enfermedades hereditarias relacionadas con el ciclo de la urea

<i>Enfermedad</i>	<i>Enzima defectuosa</i>	<i>Producto acumulado</i>
Hiperamonemia Tipo I	Carbamilfosfato Sintetasa I	Amoníaco, glutamina y alanina
Hiperamonemia Tipo II (ligada al X)	Ornitina transcarbamilasa	Amoníaco, glutamina y ácido orótico
Citrulinemia	Argininosuccinato sintetasa	Citrulina
Argininosuccínico aciduria	Argininosuccinato liasa	Arginino succinato
Argininemia	Arginasa	Arginina

UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

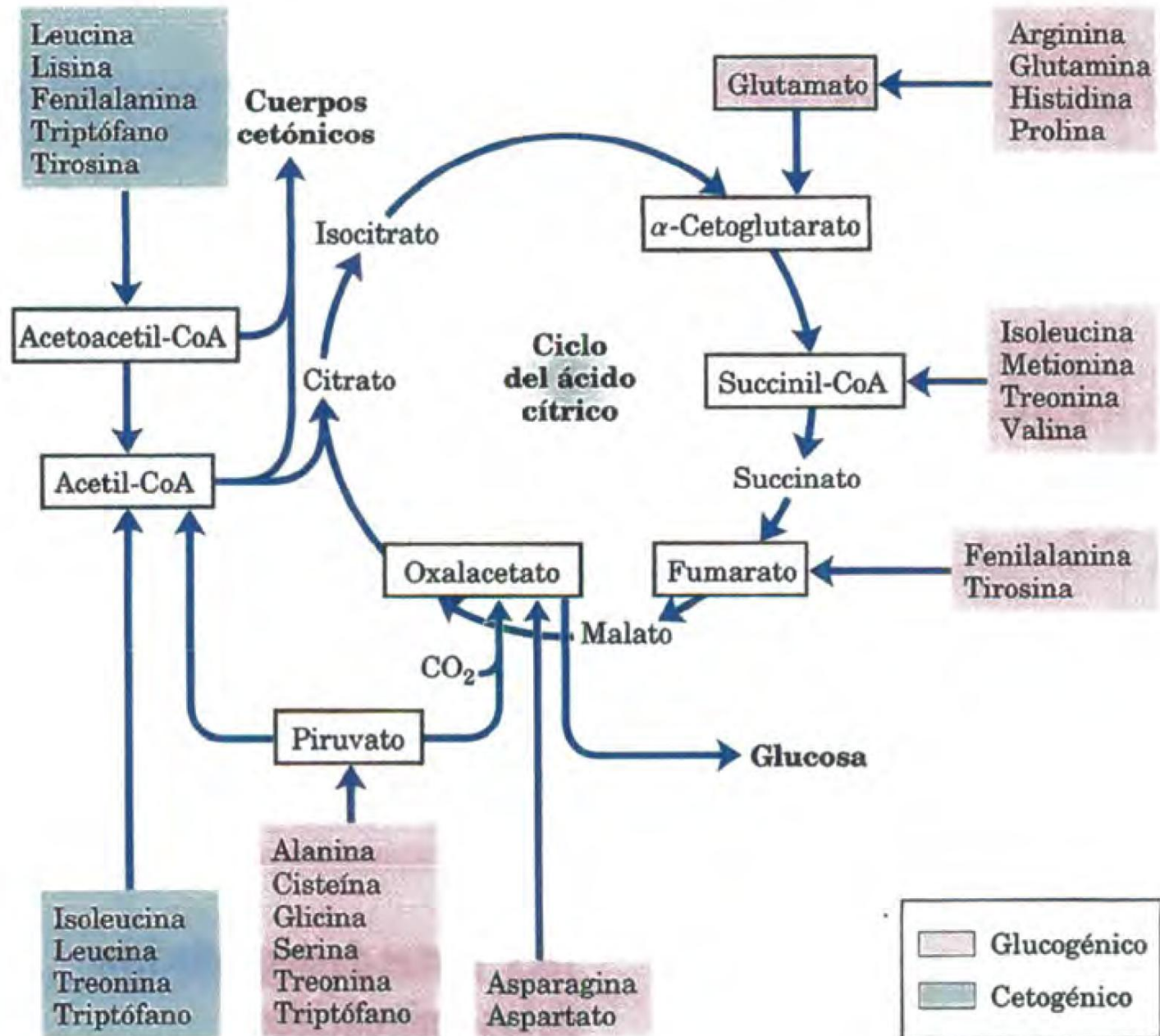
Destino de los esqueletos carbonados de la degradación de los aminoácidos

Cetogénicos

Los AA que se degradan total o parcialmente a acil-CoA o acetoacetyl-CoA – Pueden dar lugar a la formación de ácidos grasos o cuerpo cetónicos (acetoacetato, acetona y β -hidroxibutirato)

Glucogénico

Los AA que son degradados a piruvato, α -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato y/o oxalacetato – Pueden dar lugar a la glucosa y glucógeno.



Trastorno médico	Incidencia aproximada (por 100.000 nacimientos)	Proceso defectuoso	Enzima defectuoso	Síntomas y efectos
Albinismo	<3	Síntesis de melanina a partir de tirosina	Tirosina 3-mono-oxigenasa (tirosinasa)	Falta de pigmentación: cabello blanco, piel rosada
Alcaptonuria	<0,4	Degradación de tirosina	Homogentisato 1,2-dioxigenasa	Pigmento oscuro en la orina; desarrollo posterior de artritis
Argininemia	<0,5	Síntesis de urea	Arginasa	Retraso mental
Acidemia argininosuccínica	<1,5	Síntesis de urea	Argininosuccinasa	Vómito, convulsiones
Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa I	<0,5	Síntesis de urea	Carbamil fosfato sintetasa I	Letargia; convulsiones; muerte temprana
Homocistinuria	<0,5	Degradación de metionina	Cistationina β -sintasa	Desarrollo óseo incorrecto; retraso mental
Enfermedad del jarabe de arce en la orina (cetoaciduria de cadena ramificada)	<0,4	Degradación de isoleucina, leucina y valina	Complejo de α -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa	Vómitos; convulsiones; retraso mental; muerte temprana
Acidemia metilmalónica	<0,5	Conversión de propionil-CoA en succinil-CoA	Metilmalonil-CoA mutasa	Vómitos; convulsiones; retraso mental; muerte temprana
Fenilcetonuria	<8	Conversión de fenilalanina en en tirosina	Fenilalanina hidroxilasa	Vómito neonatal; retraso mental

UNIDAD IV: Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Decarboxilación. Biosíntesis de aminos biógenas o biológicas

Algunas bacterias producen la decarboxilación de aminoácidos.

La reacción es una de las etapas de putrefacción de proteínas por acción bacteriana; se producen aminos biógenas.

En tejidos animales también hay enzimas que pueden decarboxilar AA

Ej.: Histamina (vasodilatador, mensajero químico) → decarboxilación de la histidina

