

Metabolismo de las proteínas

Digestión y absorción de proteínas.

Biosíntesis de aminoácidos no esenciales.

Degradación de proteínas y eliminación de nitrógeno.

Degradación de los aminoácidos a glucosa y lípidos.

Metabolismo de los aminoácidos a nivel tisular.

Enfermedad metabólica y manejo dietario.

METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos desempeñan muchas funciones importantes en los seres vivos ya que participan en la biosíntesis de compuestos nitrogenados tales como:

- ✓ **nucleótidos (púricos y pirimidínicos)**
- ✓ **hormonas (tiroxina y adrenalina)**
 - ✓ **coenzimas**
 - ✓ **Porfirinas**

Además los aminoácidos son las unidades estructurales de las proteínas.

Estas moléculas extraordinarias cumplen diferentes funciones dependiendo del tejido y de la ubicación celular, por ejemplo:

- ✓ **estructurales (colágeno o elastina)**
- ✓ **funcionales (Miosina del músculo, hemoglobina)**
- ✓ **protectoras (queratina del pelo y uñas)**
 - ✓ **catalíticas (enzimas)**
 - ✓ **Defensa (anticuerpos)**

El recambio de las proteínas puede ocurrir por varias causas:

- a) porque la proteína ha cumplido su ciclo vital,**
- b) porque ha sufrido un efecto deletéreo que provoca la destrucción de la misma ó**
- c) en caso de ciertas enfermedades en las cuales la célula debe utilizar proteínas para cumplir funciones energéticas.**

Toda proteína tiene una VIDA MEDIA determinada tras la cual se destruye por diferentes tipos de mecanismos en los cuales intervienen enzimas proteolíticas.

**Por ejemplo → las proteínas que forman parte de membranas tiene una vida media de meses
Mientras que aquellas que cumplen funciones de regulación ó señalización tienen una vida media corta, de minutos u horas.**

Fuentes exógenas
(aprox. 70 g/ día)
Proteínas de la dieta

Fuentes endógenas
(aprox. 140 g/ día)
Proteínas tisulares

Digestión y absorción

Degradación

AMINOACIDOS

Transaminación y/ó Desaminación

Degradación

Biosíntesis

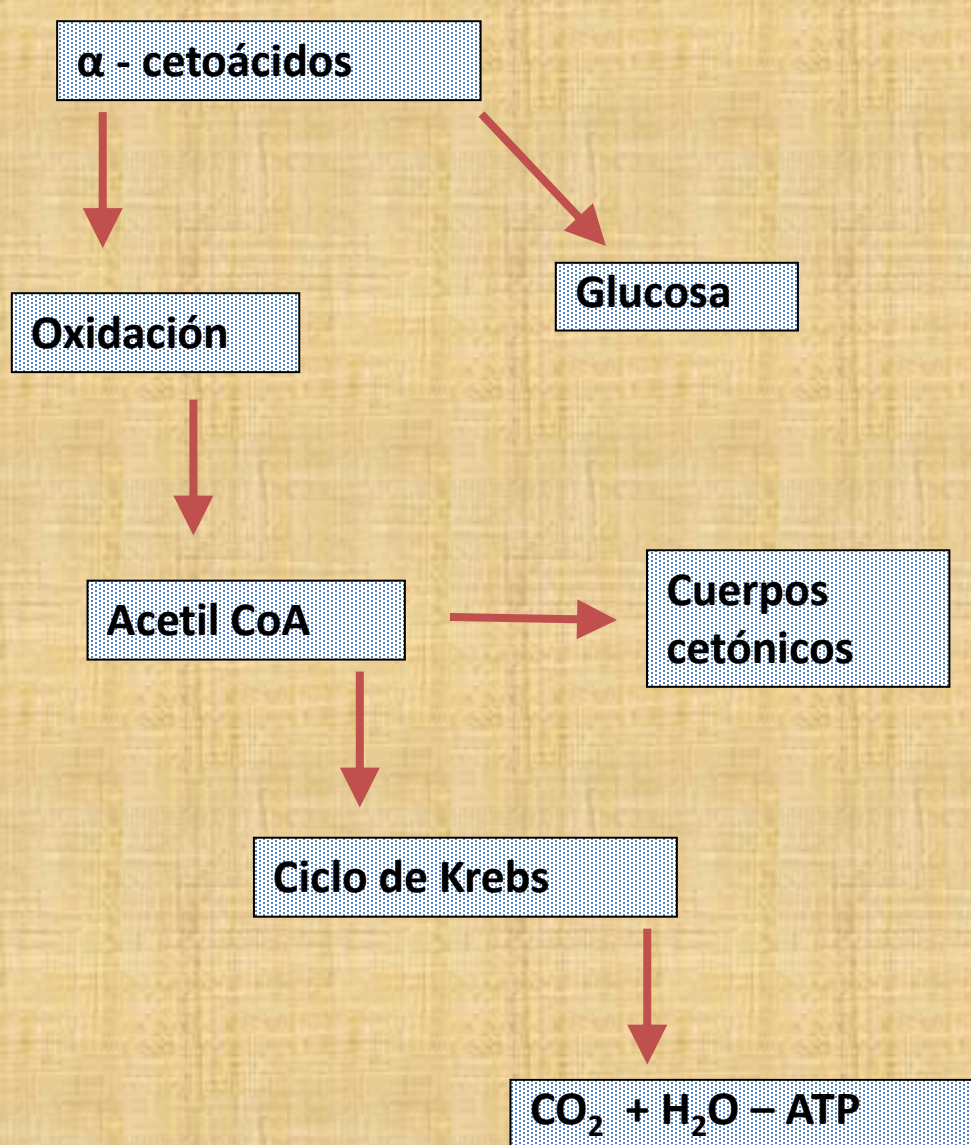
α - cetoácidos

Amoníaco

Proteínas

Aminoácidos No esenciales

Constituyentes nitrogenados no
Proteicos: purinas, pirimidinas
porfirinas, ácidos biliares



Amoníaco



Urea



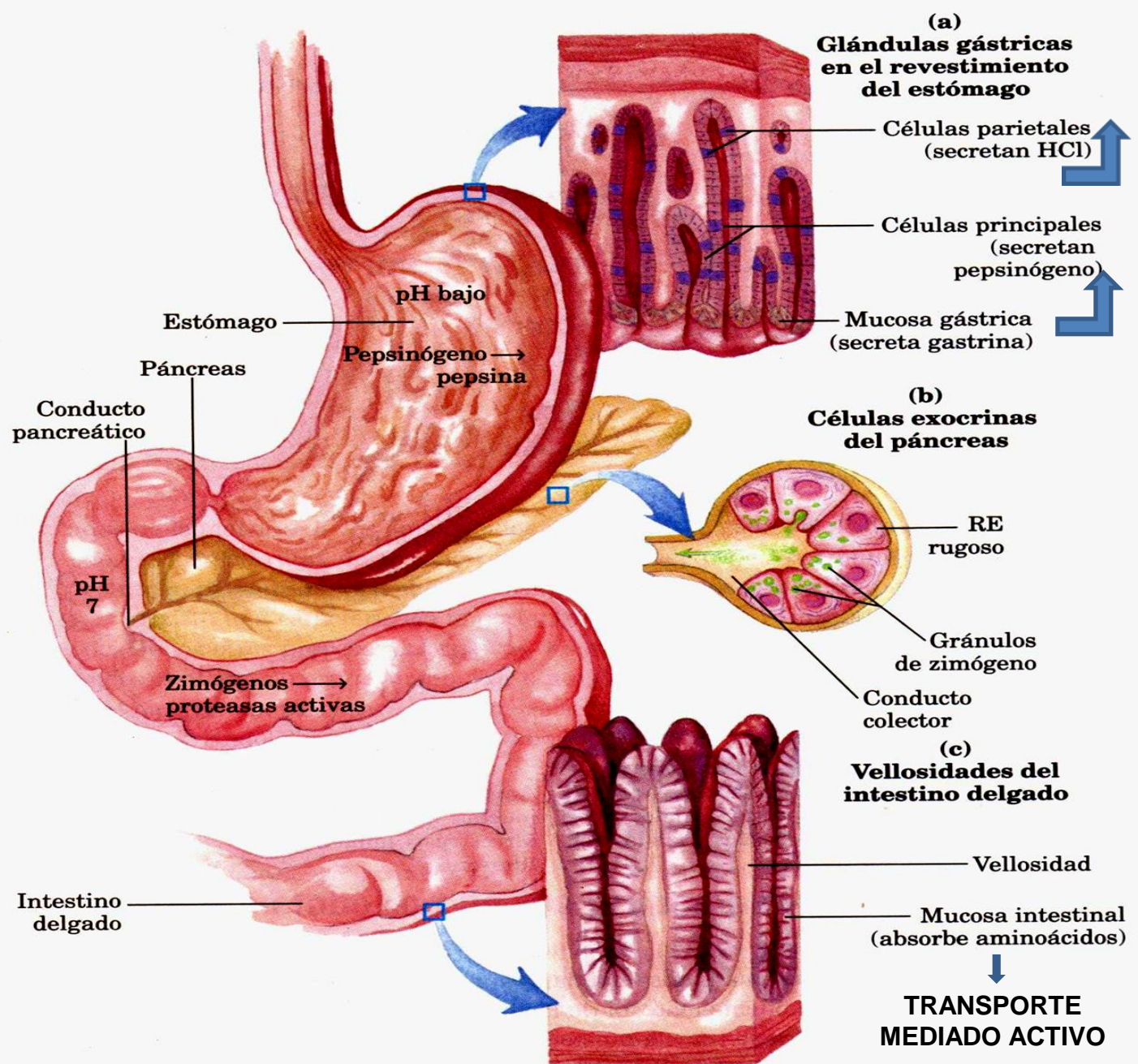
Excreción renal

En los organismos, el 90% de las necesidades energéticas son cubiertas por los hidratos de carbono y las grasas.

El 10% al 15% restante es proporcionado por la oxidación de los aminoácidos.

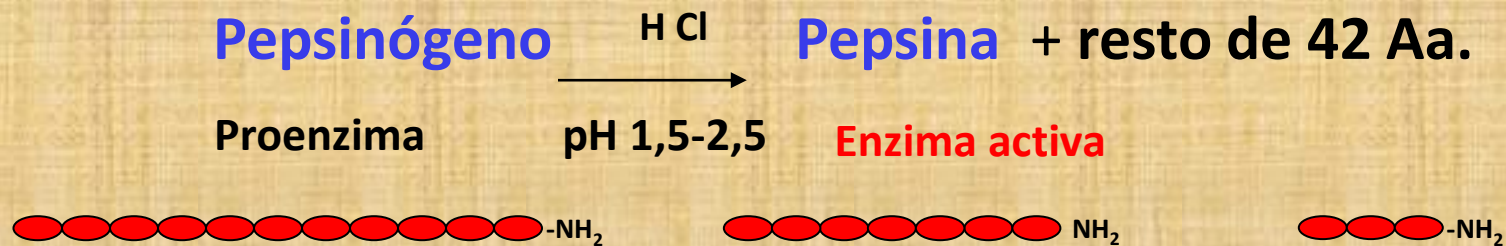
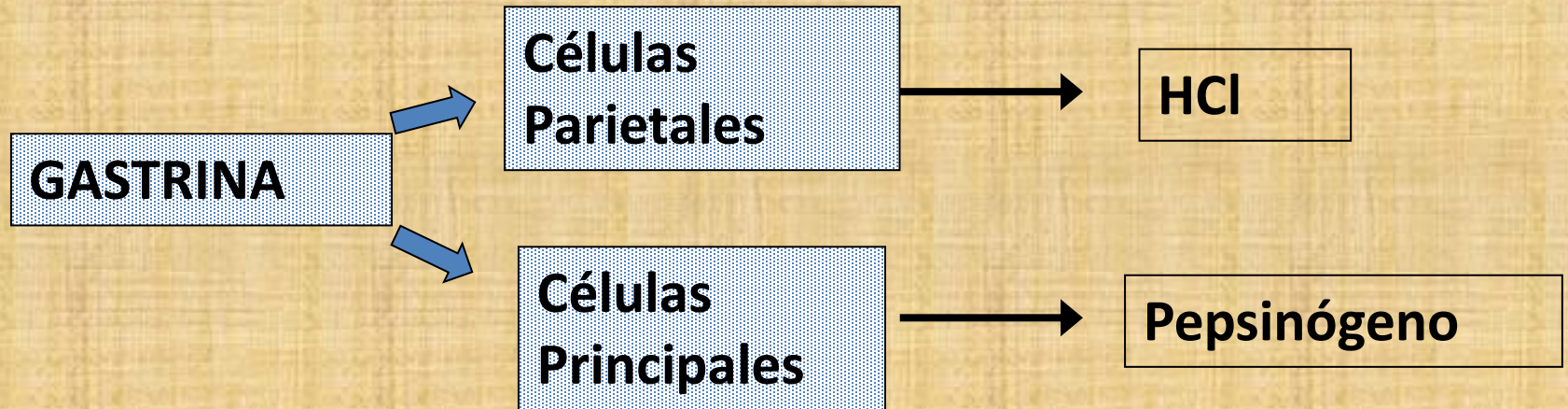
Digestión y absorción de proteínas

A diferencia de los hidratos de carbono y lípidos una parte significativa de la digestión de proteínas tiene lugar en el estómago.



Digestión de Proteínas

I) En el estómago

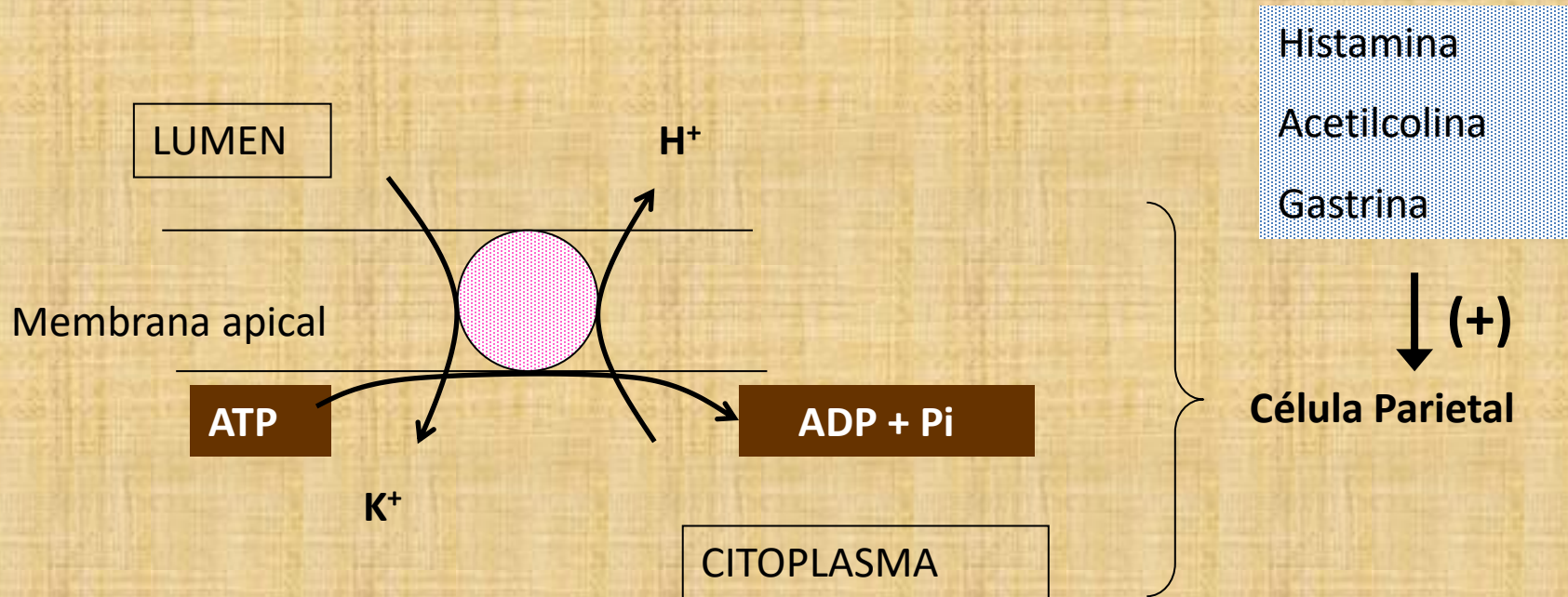


¿Como actúa la pepsina?

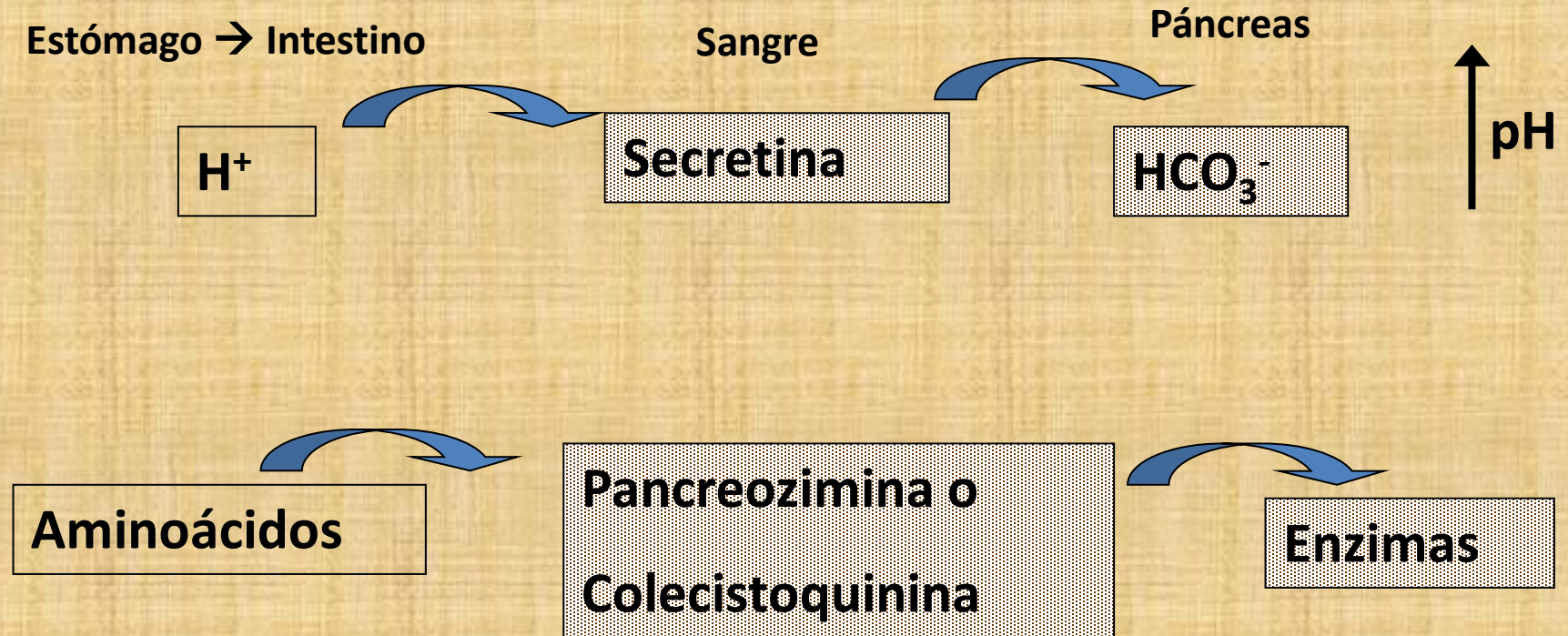
- ES UNA ENDOPEPTIDASA
- HIDROLIZA UNIONES PEPTIDICAS
- ACTUA SOBRE GRUPOS AMINOS DE Aac AROMATICOS (Triptofano, fenilalanina, tirosina)

FORMACION de HCl

- ACCION DE LA ANHIDRASA CARBONICA

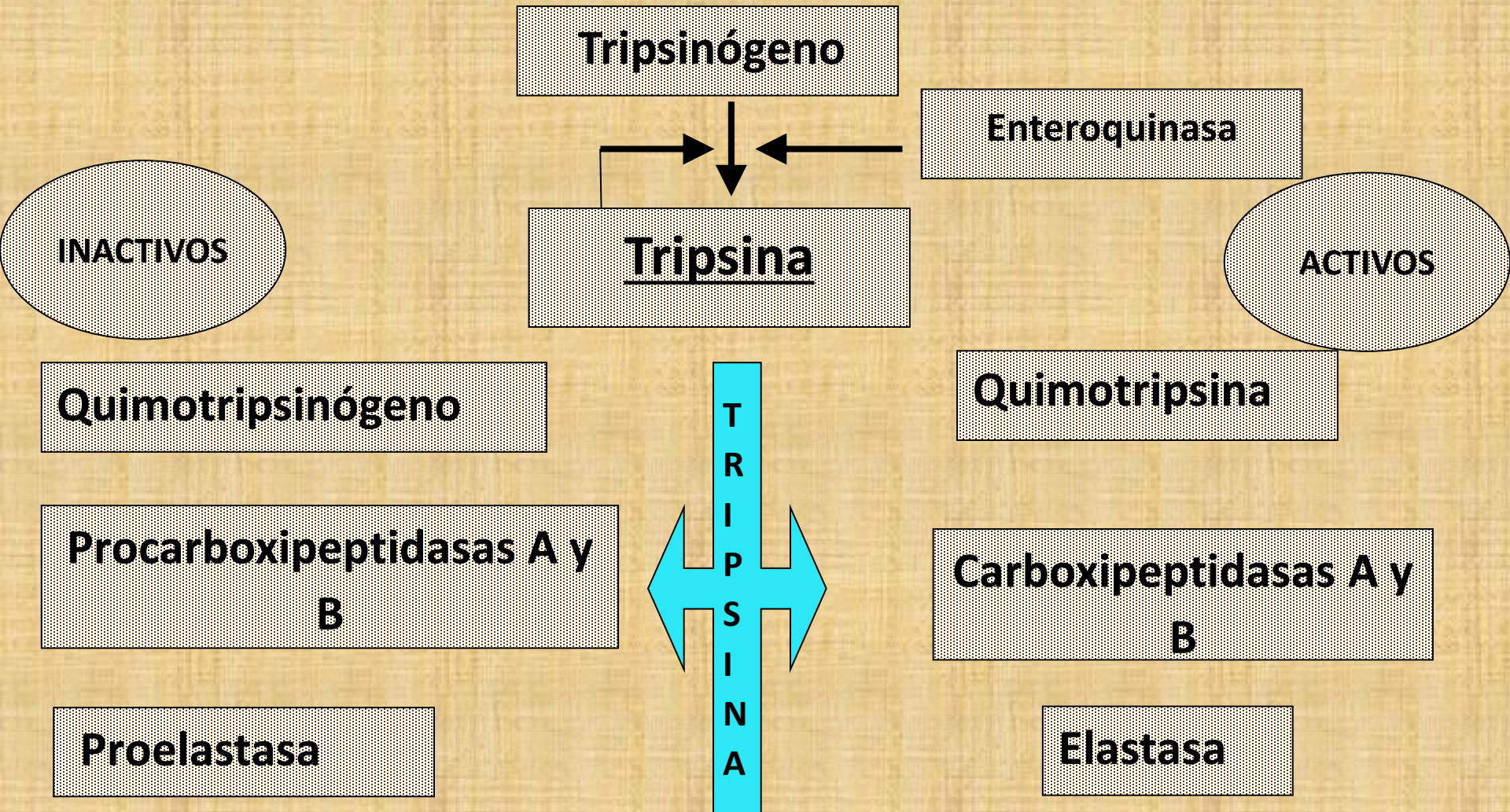


SECRECION PANCREATICA



Digestión de Proteínas

II) En Duodeno



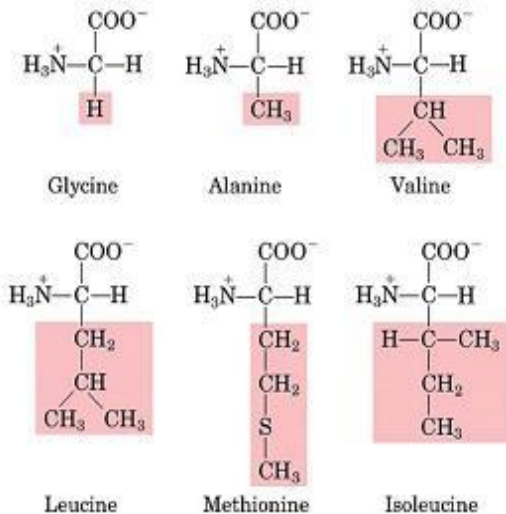
¿QUE TIPO DE ENLACES PEPTIDICOS HIDROLIZAN?

- Tripsina (endopeptidasa) : grupos carbonilo de *lisina y arginina*
- Quimotripsina (endopeptidasa) grupos carboxilo de *fenilalanina, tirosina, triptofano*
- Las carboxipeptidasas (exopeptidasas) eliminan restos *carboxilos terminales.*

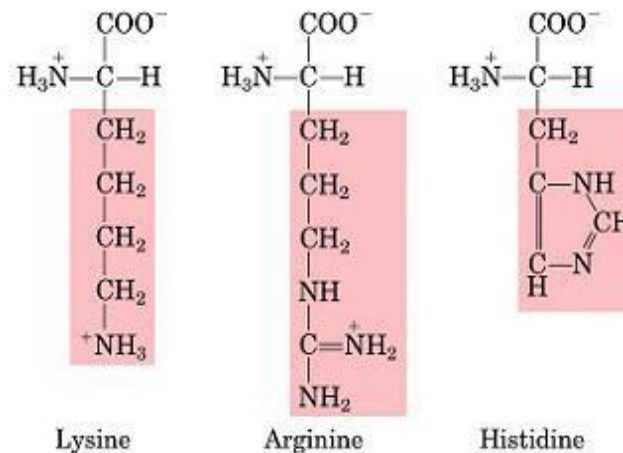
CLASIFICACIÓN de AMINOÁCIDOS

- Alifáticos: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina.
- Hidroxiaminoácidos: serina y treonina.
- Dicarboxílicos y sus aminas: ácido aspártico y asparagina, ácido glutámico y glutamina.
- Básicos : lisina, arginina, histidina.
- Aromáticos: fenilalanina, tirosina, triptófano
- Azufrados: cisteína, metionina.
- Iminoácidos: prolina, hidroxiprolina.

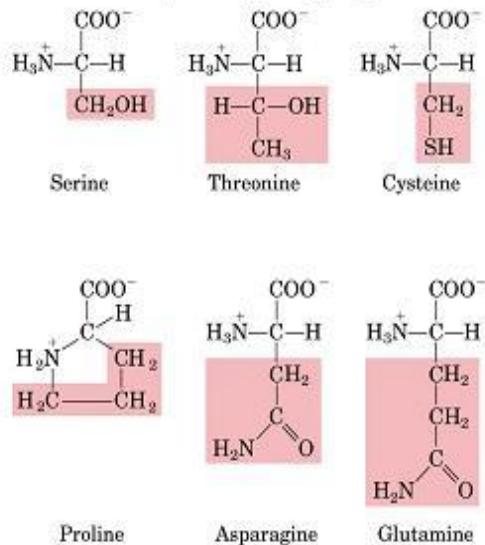
Nonpolar, aliphatic R groups



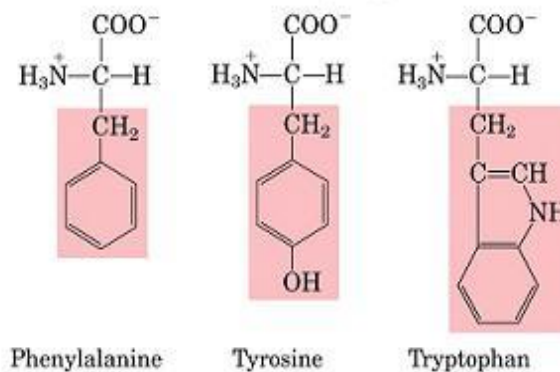
Positively charged R groups



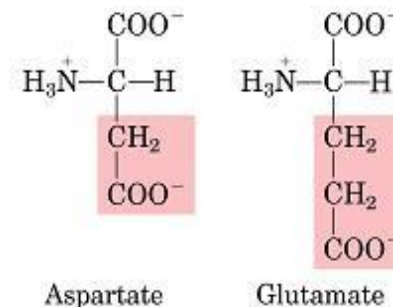
Polar, uncharged R groups



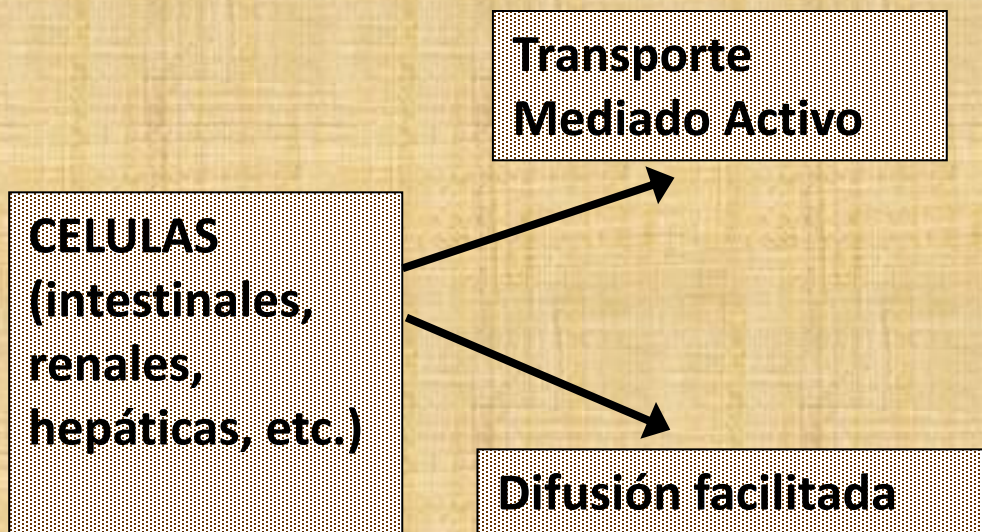
Aromatic R groups



Negatively charged R groups



SISTEMAS DE TRANSPORTE DE LOS AMINOACIDOS



1- Aminoácidos neutros pequeños:
Alanina, serina

Aa. neutros y aromáticos grandes:
isoleucina, tirosina

2- Aminoácidos básicos: Arginina

3- Aminoácidos ácidos: Glutamato

4- Iminoácidos: Prolina

Los aminoácidos absorbidos son transportados como aminoácidos libres por la sangre principalmente hacia el hígado, que es el sitio primario del metabolismo de los aminoácidos y a otros órganos o tejidos para su utilización

Distribución de los aminoácidos en el período postprandial

- **Glutamina y Asparagina: Intestino y riñón**
- **Aminoácidos de cadena ramificada: Músculo y cerebro**
- **La mayor parte de los aminoácidos: Hígado**

Degradación de proteínas endógenas

- Las proteínas endógenas cuando han cumplido su ciclo vital o sufren alteraciones por compuestos tóxicos, como radicales libres, metales pesados, etc., se degradan.
- El Ciclo vital depende de la vida media de la proteína; por ejemplo existen proteínas de vida media corta (hormonas, antígenos, etc.) y otras de vida media larga (proteínas estructurales).
- Una vez degradadas, sus aminoácidos pasan a formar parte de la reserva de aminoácidos del organismo.

FONDO COMUN DE AMINOACIDOS

- **Digestión de Proteínas exógenas**
- **Degradación de Proteínas endógenas**
- **Aminoácidos sintetizados en la célula**

DEGRADACION DE PROTEINAS ENDOGENAS

- **Proteasas lisosomales ó CATEPSINAS**

Degradan proteínas extracelulares que ingresan por endocitosis.

Degradan proteínas de vida media larga

- **Proteasomas**

Complejos multienzimáticos.

Degradan proteínas de vida media corta.

- **CALPAÍNAS**

Proteasas citosólicas activadas por Ca^{++}

- **CASPASAS**

Proteasas que participan en el proceso de muerte celular programada ó apoptosis

DESTINO DE LOS AMINOÁCIDOS EN LA CELULA

- **Biosíntesis:** Proteínas, Compuestos no proteicos, etc.
- **Gluconeogénesis**
- **Obtención de Energía**

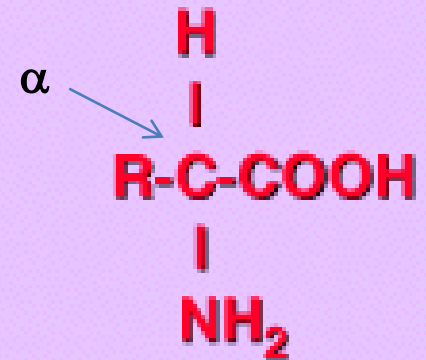


Los aminoácidos deben degradarse



1º) Pérdida del Grupo Amino

2º) Degradación de la cadena carbonada

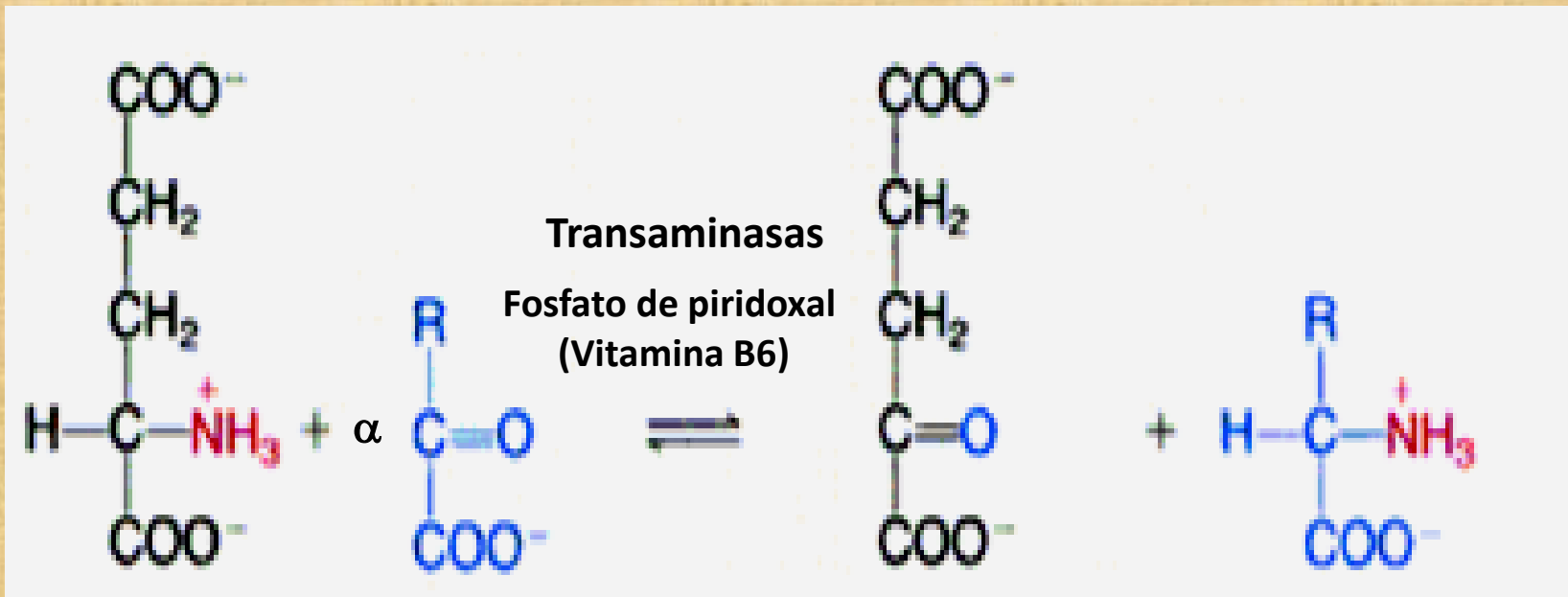


PERDIDA DEL GRUPO AMINO

- **Reacciones de Transaminación**
- **Reacciones de Desaminación Oxidativa**
- **Reacciones de Desaminación no Oxidativa**

Son reacciones metabólicas acopladas

Reacción de Transaminación: Esquema General



L-Glutamato

α - cetoácido

α -cetoglutarato

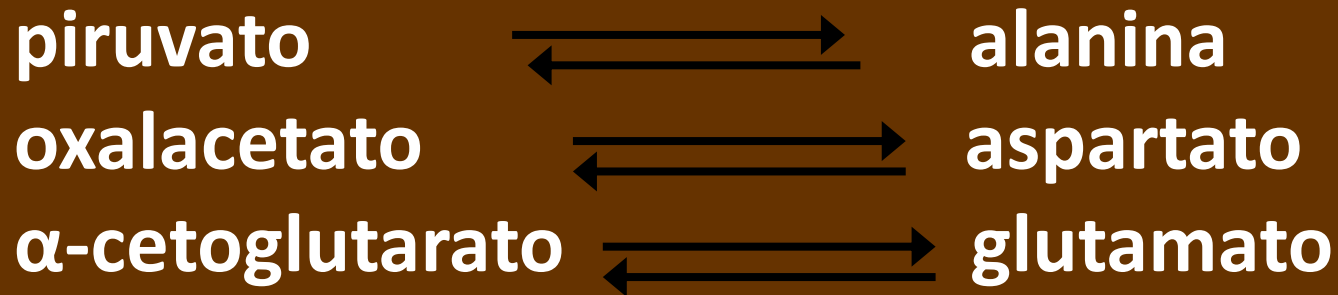
L- Aminoácido

Glutamato Aminotransferasa

- En las reacciones de transaminación ocurre la transferencia de un grupo amino desde un α -aminoácido dador a un α -cetoácido aceptor.
- Las enzimas que catalizan estas reacciones se denominan AMINOTRANSFERASAS o TRANSAMINASAS.
- Estas enzimas son de naturaleza ubicua, están presentes tanto en el citosol como en las mitocondrias de las células de todos los seres vivos, animales y vegetales.

- Las reacciones de transaminación son fácilmente reversibles y son muy importantes en el metabolismo proteico.

- Todos los aminoácidos (excepto lisina y treonina) participan en reacciones de transaminación con los α -cetoácidos:

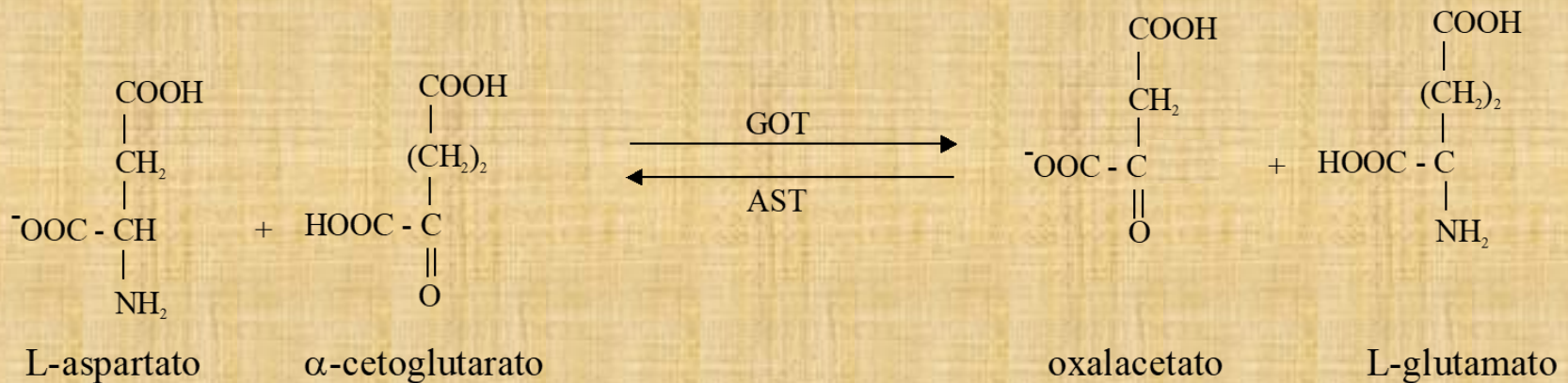
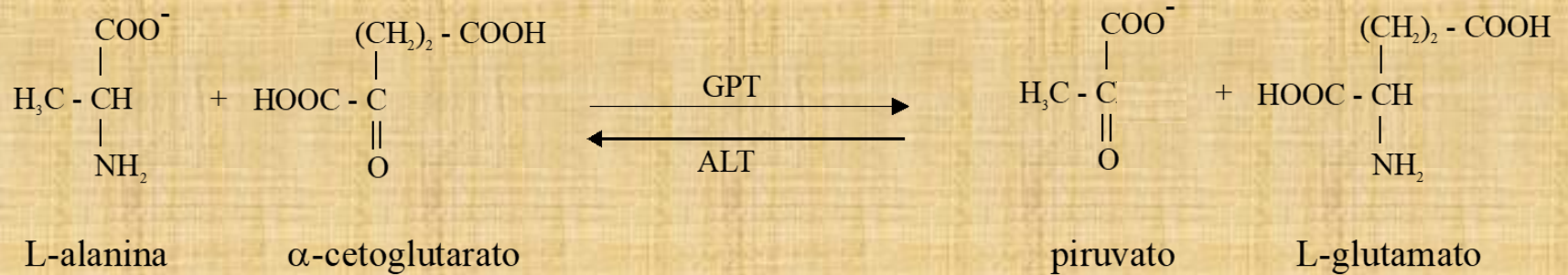


TRANSAMINASAS DE INTERES CLINICO

- Infarto de Miocardio → Glutámico Oxalacético Transaminasa (GOT) o Aspartato aminotransferasa (AST)
Aumentada en afecciones cardíacas y hepáticas (principalmente hepatitis con necrosis)
- Afecciones Hepáticas → Glutámico Pirúvico Transaminasa (GPT) o Alanina aminotransferasa (ALT)
Los mayores aumentos se producen como consecuencia de alteraciones hepáticas: colestasis, hepatitis tóxicas o virales.
- Relación Normal: $GOT/GPT = 1$ → COCIENTE DE RITIS
- Hepatitis alcohólicas c/necrosis de tejido: $GOT/GPT > 1$

GPT (Glutámico Pirúvico Transaminasa)

GOT (Glutámico Oxalacético Transaminasa)



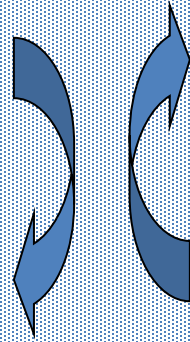
GPT

Alanina

Cetoglutarato

Piruvato

Glutamato



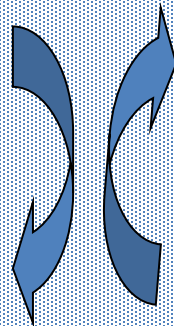
GOT

Aspartato

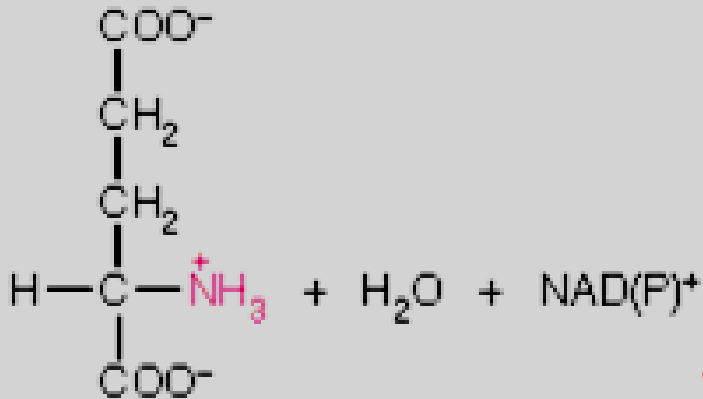
Cetoglutarato

Oxalacetato

Glutamato



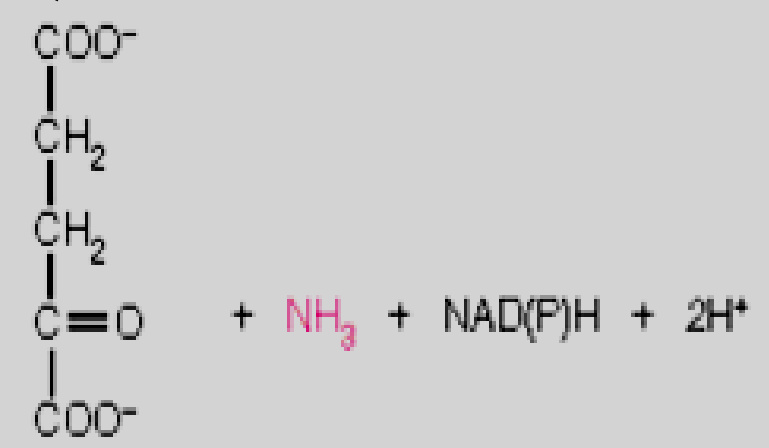
Desaminación Oxidativa



Glutamato Deshidrogenasa

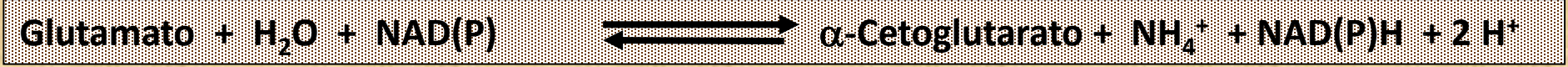
NADP⁺

NADH



L-glutamato que contiene los grupos aminos provenientes de las reacciones anteriormente descritas ingresa a la mitocondria a través de transportadores y puede eliminar el grupo amino proveniente del aminoácido inicial a través de una reacción de desaminación oxidativa, que se considera como la principal vía de salida del amoníaco.

+ GDH



REGULACION DE LA GLUTAMATO DESHIDROGENASA

- **Regulación alostérica**
 - (+) ADP Y GDP**
 - (-) ATP Y GTP**
- **Cuando se acumula ATP y GTP en la mitocondria, como consecuencia de una actividad elevada del ciclo de Krebs, se inhibe la desaminación del glutamato para no incorporar más α -cetoglutarato al ciclo.**
- **Por el contrario, cuando aumentan los niveles de ADP y GDP se activa la enzima y de esa forma se produce NADH que es utilizado para la síntesis de ATP e ingresa el α -cetoglutarato al Ciclo de Krebs.**

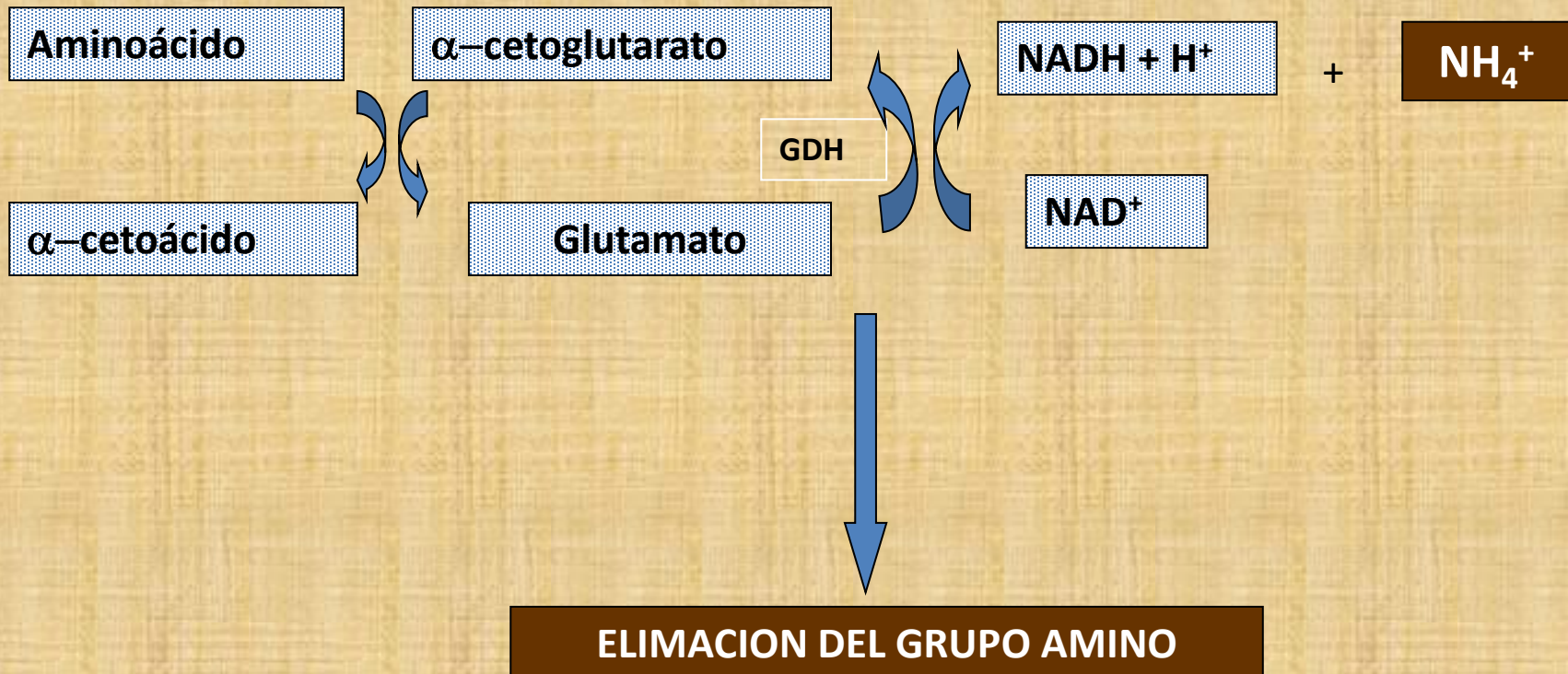
Es una enzima mitocondrial (hígado y riñón)

TRANSDESAMINACION

Es el mecanismo general de desaminación de los aminoácidos, resultante del acoplamiento de las dos enzimas: *transaminasa* y *glutámico deshidrogenasa*

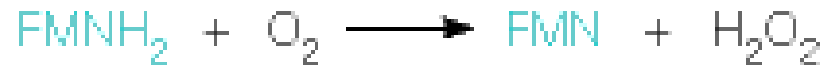
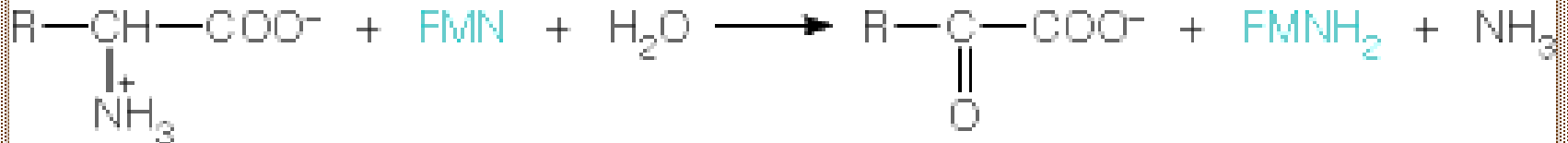
TRANSAMINACION

DESAMINACION
OXIDATIVA



AMINOOXIDASAS

Flavoproteínas que producen desaminación oxidativa de los isómeros D- de los aminoácidos



Catalasa

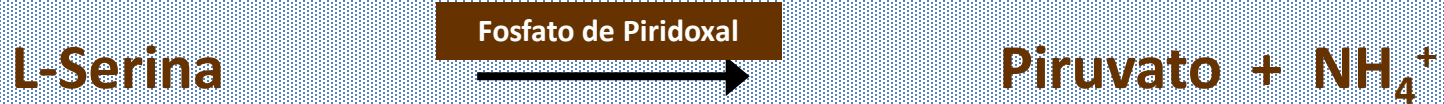


Los D-Aminoácidos utilizan enzimas cuya coenzima es el FAD

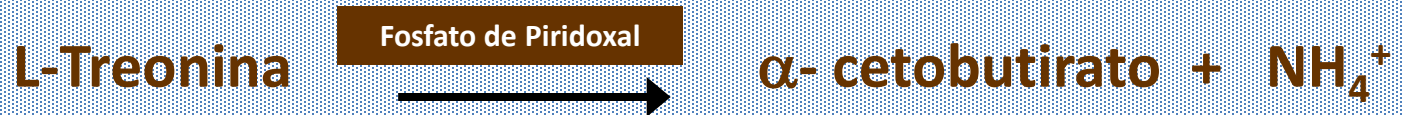
Estas flavoproteínas se encuentran en los peroxisomas junto con las catalasas

REACCIONES DE DESAMINACION NO OXIDATIVA

- *Serina deshidratasa*



- *Treonina deshidratasa*



Origen del amoníaco

- **Reacciones de desaminación: oxidativa y no oxidativas**
- **Bacterias intestinales y posterior absorción.**

EL AMONIACO Ó ION AMONIO ES TOXICO

DEBE SER ELIMINADO

TOXICIDAD DEL AMONIACO

- A NIVEL CEREBRAL

↑ $[\text{NH}_4^+]$: revierte la reacción de la *glutamato*
deshidrogenasa

↓ $[\alpha\text{-cetogluturato}]$

↓ [ATP]

Valores normales: 5-10 μM de NH_3 en sangre

Transporte de los grupos aminos de los aminoácidos

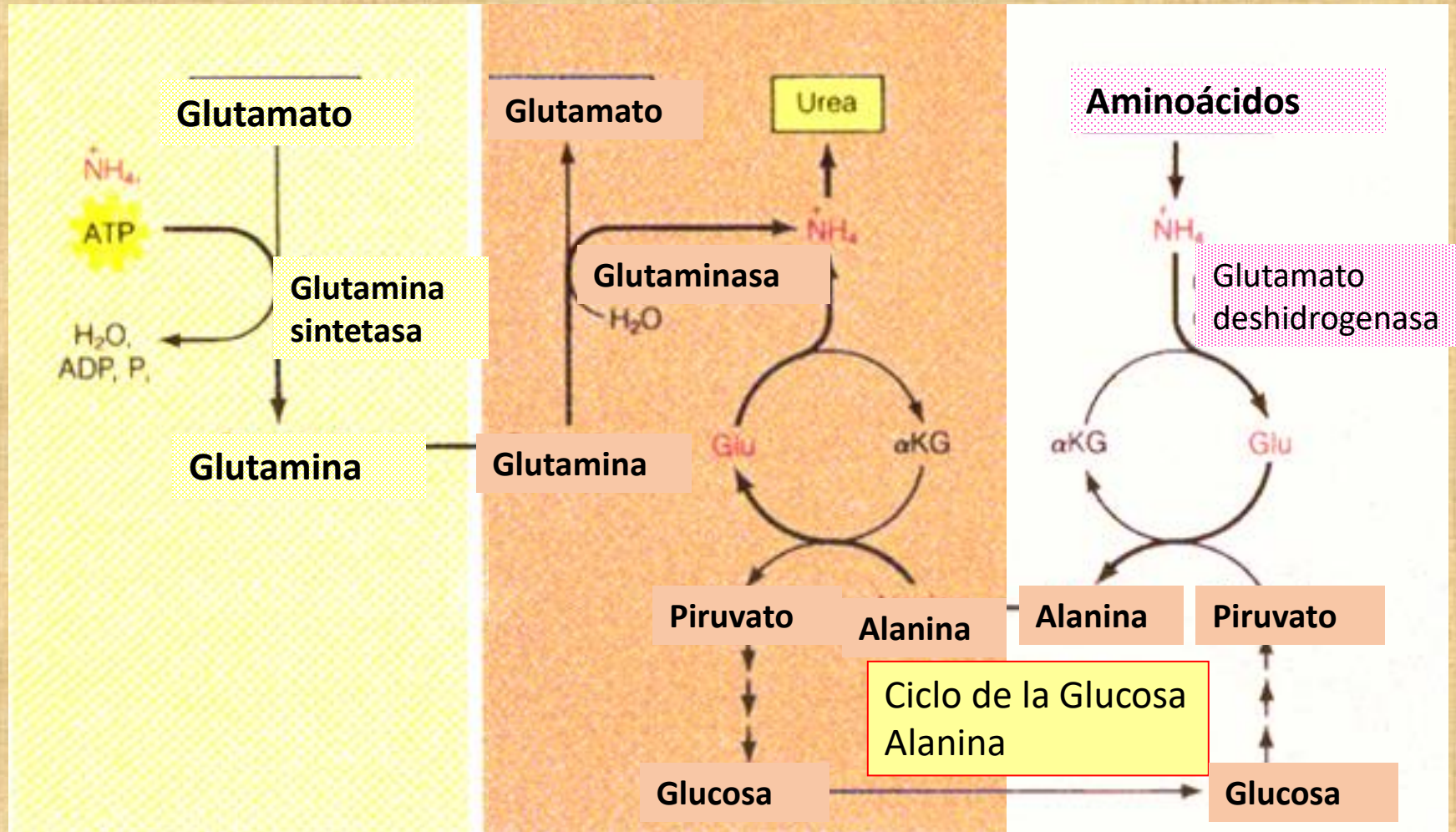
- El amoníaco producido permanentemente en los tejidos, es transportado hacia el hígado bajo la forma de un compuesto, no tóxico, la GLUTAMINA, que puede atravesar con facilidad las membranas celulares por ser una molécula neutra.
- La reacción es catalizada por una enzima mitocondrial, muy abundante en tejido renal, denominada GLUTAMINA SINTETASA la cual requiere energía en forma de ATP.

TRANSPORTE Y DESTINO DEL AMONÍACO

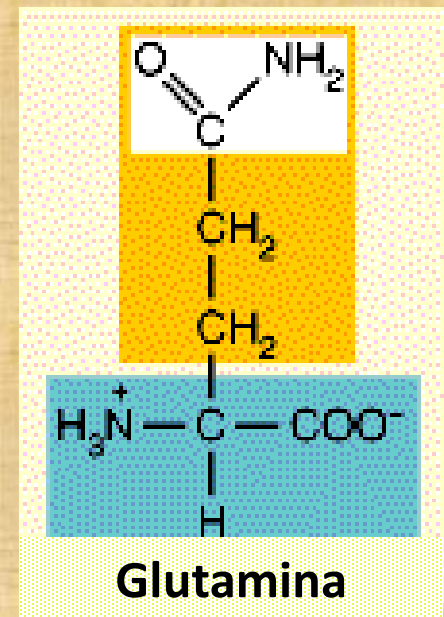
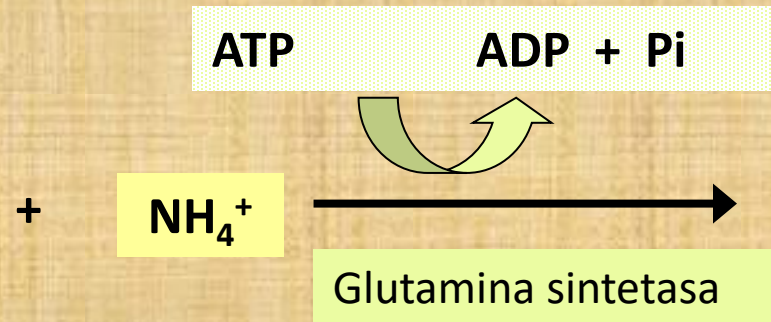
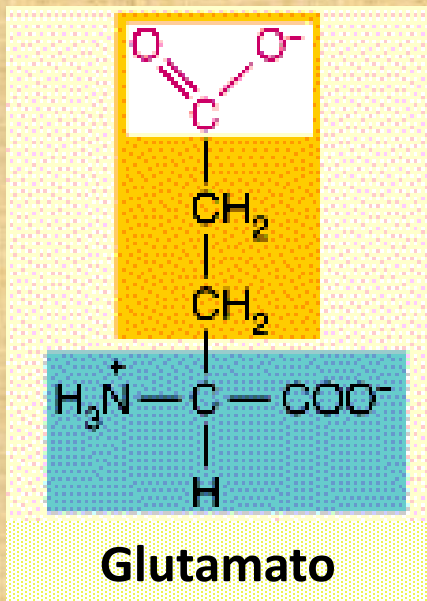
La mayoría de los tejidos

Hígado

Músculo



REACCION DE LA GLUTAMINA SINTETASA



REGULACION DE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA GLUTAMINA SINTETASA

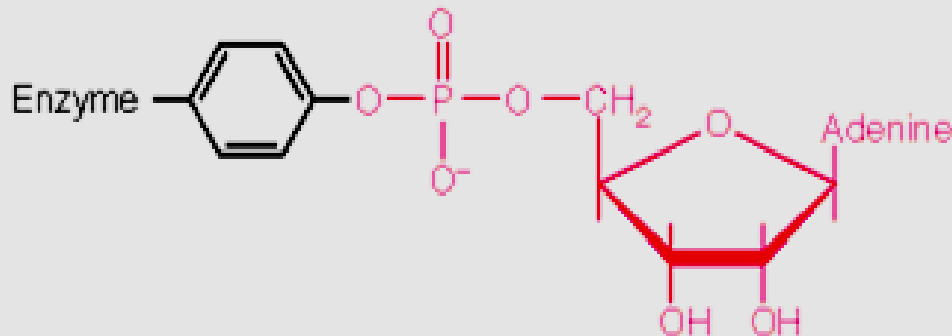
- Regulación alostérica

(+) α -cetoglutarato, ATP

(-) Carbamilo fosfato,

Glutamina, Pi

- Regulación Covalente



(+) Desadenilación

GS

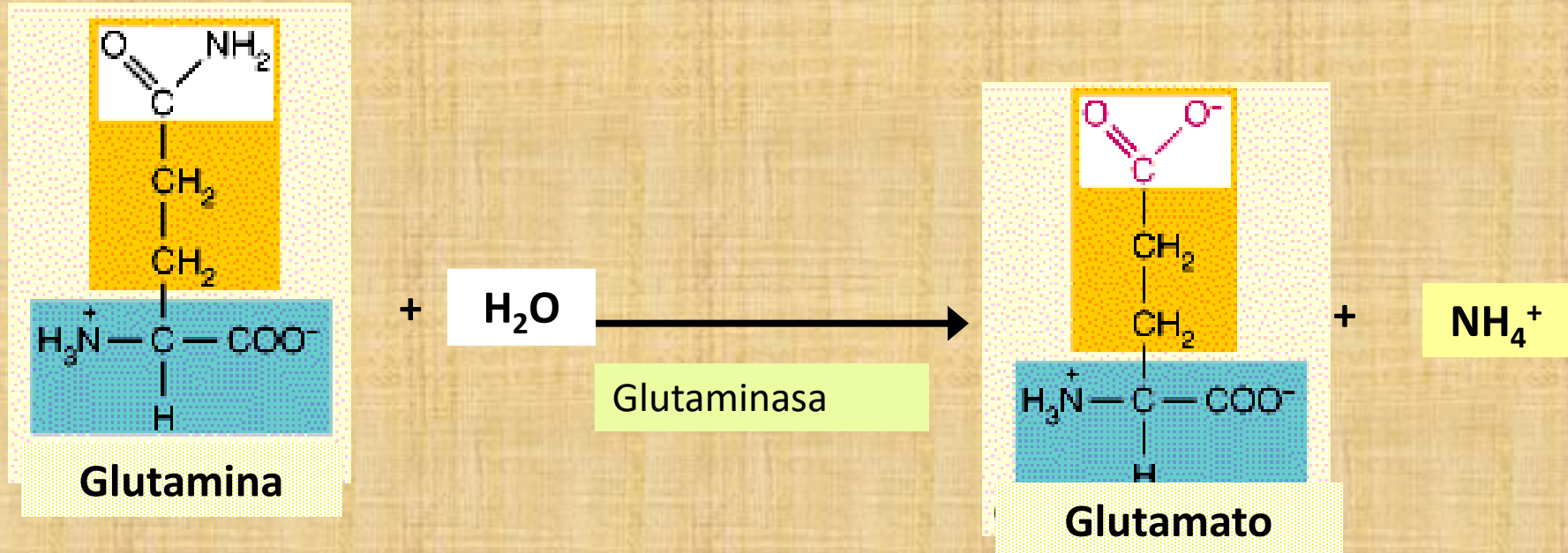
ACTIVA

(-) Adenilación

GS AMP

INACTIVA

REACCION DE LA GLUTAMINASA



Enzima Mitocondrial

Muy activa en hígado y riñón

ELIMINACION DEL AMONIACO

- **AMONIOTELICOS:** Especies acuáticas como peces óseos.



NH₃

- **URICOTELICOS:** Aves y reptiles



Acido úrico

- **UREOTELICOS:** Animales terrestres



Urea

En el hombre:

Urea → compuesto no tóxico y muy soluble.

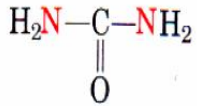
A nivel renal parte del amoníaco se excreta como ión amonio siendo muy importante este mecanismo para el mantenimiento del equilibrio ácido-base.

- Además del amoníaco formado en los tejidos, una cantidad considerable es producida por las bacterias intestinales a partir de las proteínas de la dieta .
- Este amoníaco se absorbe y pasa a la sangre portal.
- Normalmente el hígado elimina el amoníaco de la sangre portal, de tal manera que la sangre periférica está exenta del mismo.
- Esto es esencial ya que cantidades muy pequeñas de amoníaco son tóxicas para el SNC, produciendo temblor, visión borrosa y en los casos mas graves, coma y muerte.
- Por un mecanismo cíclico, el AMONÍACO resultante de la desaminación oxidativa del glutamato (proceso que ocurre en casi todos los tejidos), se convierte en el hígado en UREA que luego por vía sanguínea llega a los riñones y se excreta por orina.



Amoníaco (en forma de ion amonio)

Animales amonotélicos:
vertebrados acuáticos,
especialmente peces óseos
y larvas de anfibios



Urea

Animales ureotélicos:
muchos vertebrados
terrestres y tiburones



Ácido úrico

Animales uricotélicos:
aves, reptiles

CICLO DE LA UREA HÍGADO

Localización: Mitocondrias - Citosol

Reacción Global



Los dos átomos de N de la urea provienen del NH_4^+ y del Aspartato

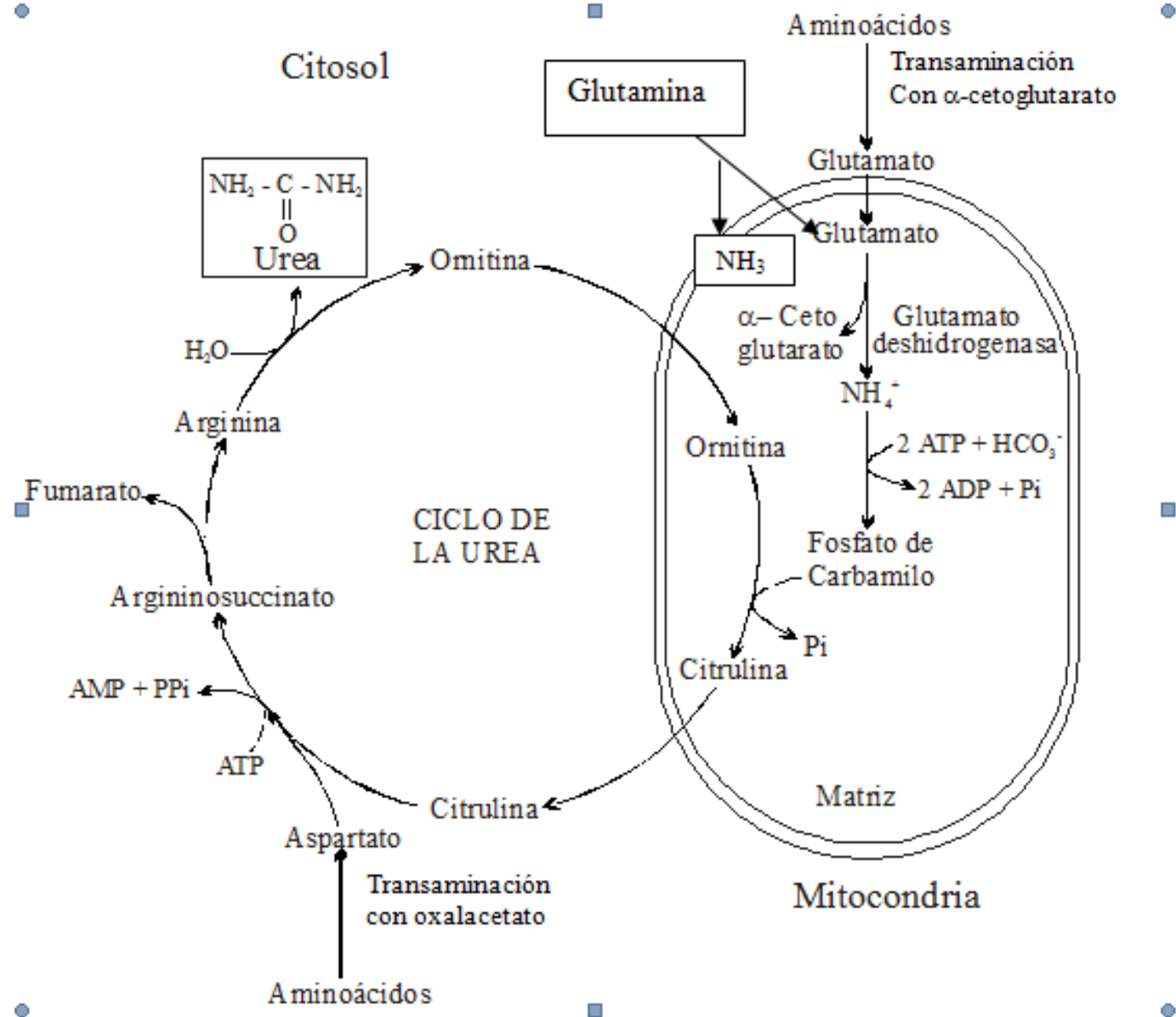
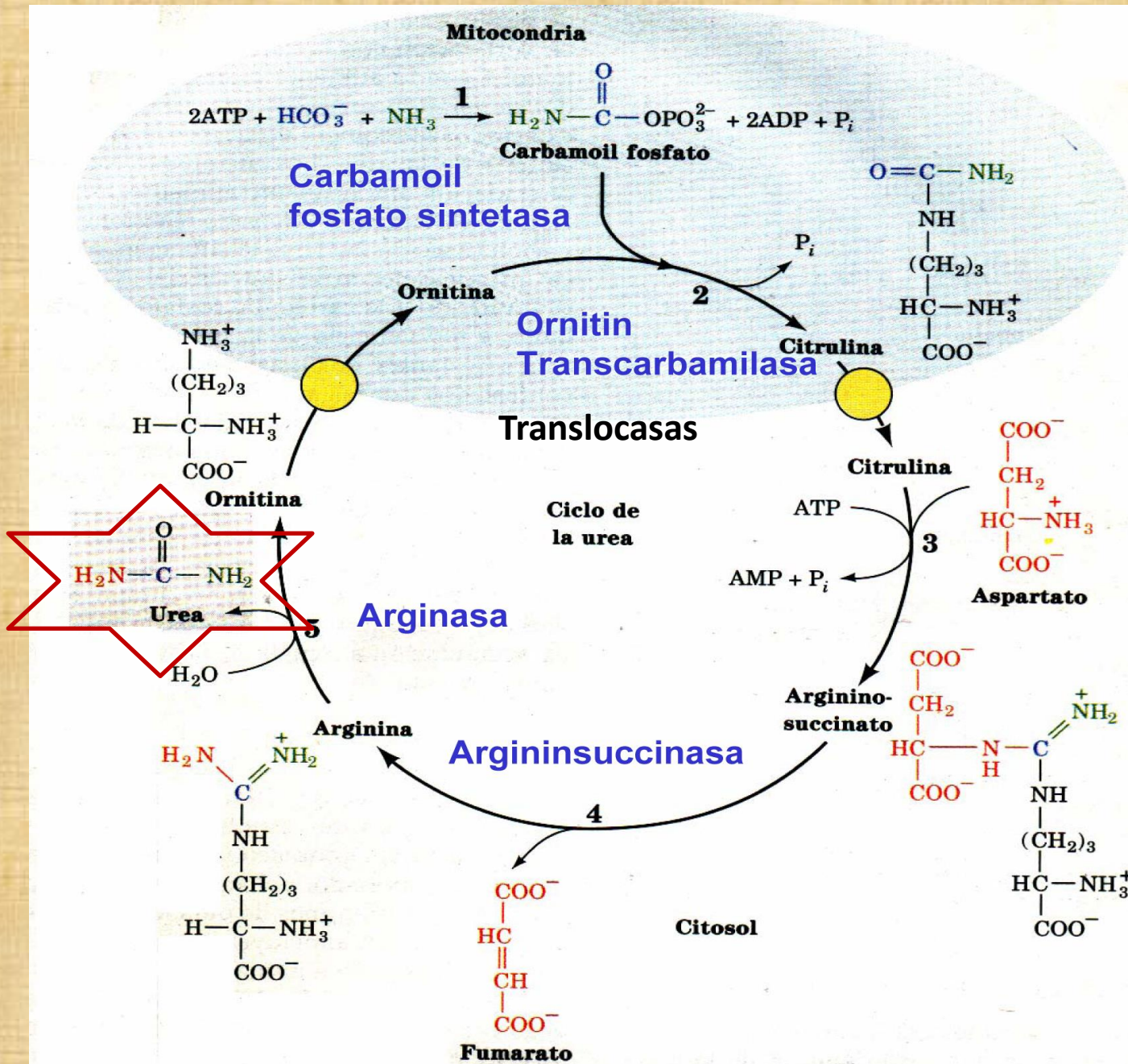


Fig. 9.9: Esquema de la secuencia de reacciones del Ciclo de la Urea.

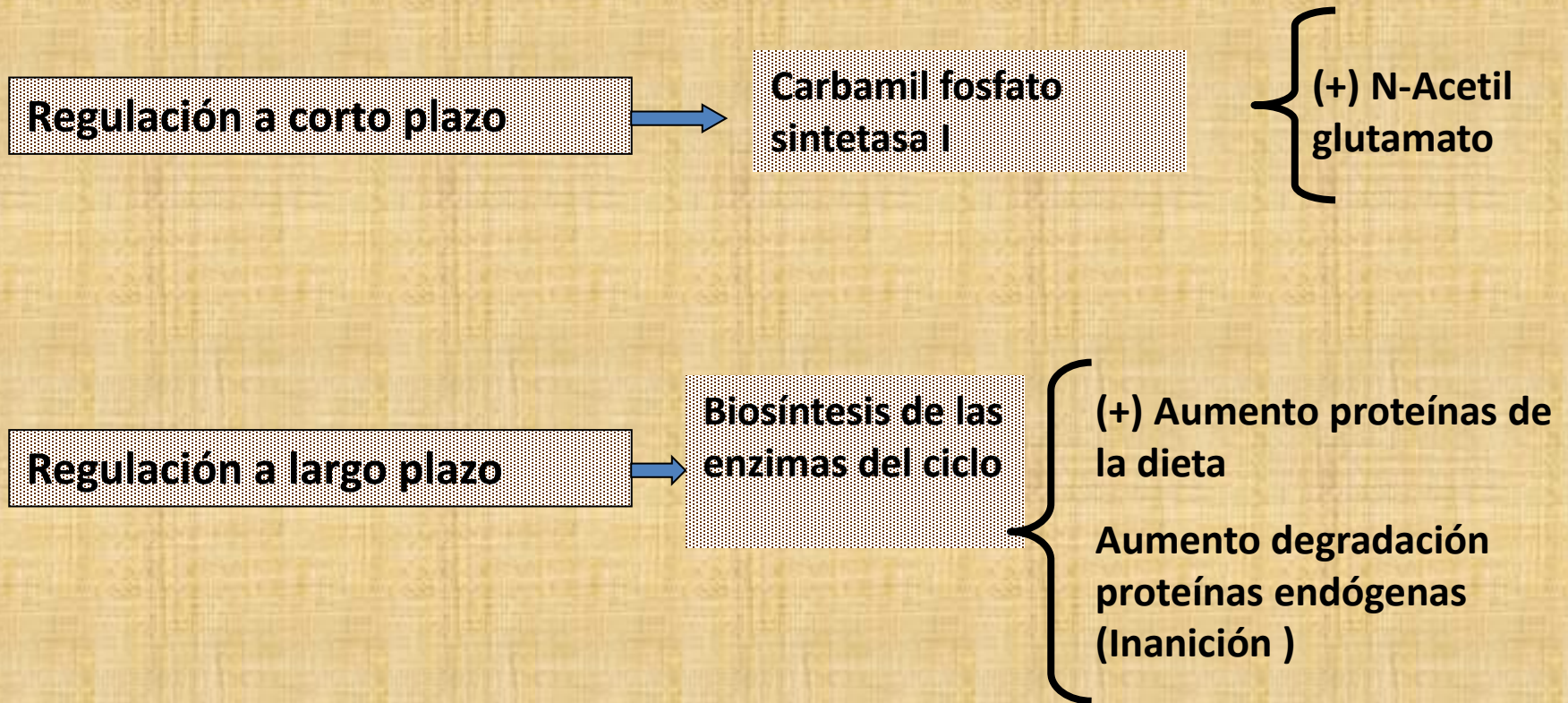


El grupo amino proveniente de la desaminación oxidativa del glutamato en la mitocondria, y el CO_3H^- de las oxidaciones biológicas, forman un compuesto inestable, el Carbamil fosfato

Argininsuccinato Sintetasa



El carbamilfosfato es utilizado en la síntesis de las bases pirimidínicas que intervienen en la formación de los nucleótidos pirimidínicos

REGULACION DEL CICLO DE LA UREA



GASTO ENERGETICO DEL CICLO DE LA UREA

- **Formación de Carbamil fosfato: 2 ATP**

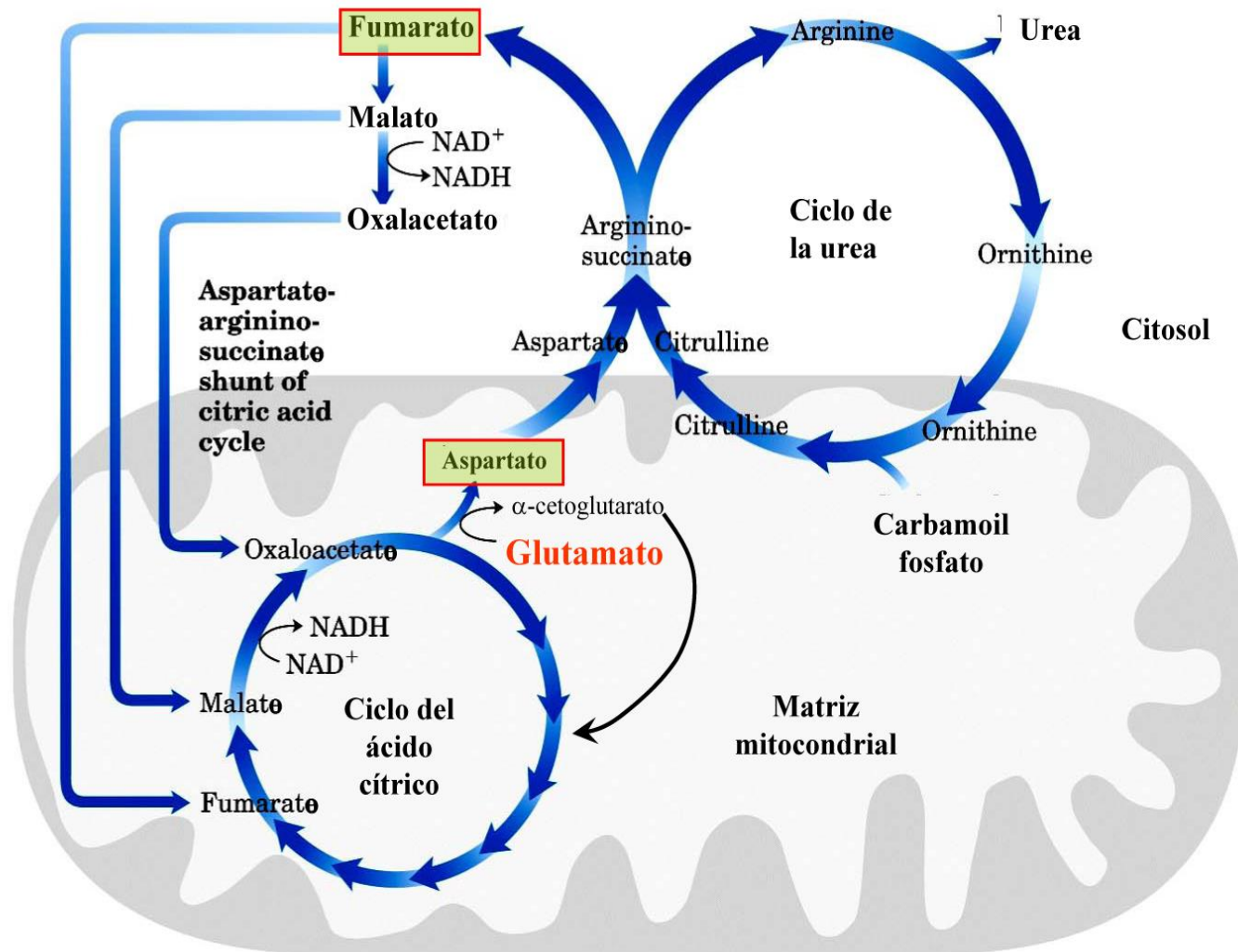
- **Ingreso de Aspartato: 1 ATP  AMP + PPi  2 Pi**

EN TOTAL: 3 ATP

PROPIEDADES DE LA UREA

- **Molécula pequeña, sin carga.**
- **Difusible**
- **Soluble**
- **Atóxica**
- **El 50% de su peso es nitrógeno.**
- **Permite la eliminación de 2 productos de desecho: CO_2 y NH_3**
- **Valores Normales: 25-30 gr de urea diarios**

Conexión entre el ciclo de la urea y el ciclo del ac. cítrico



- **Existen defectos genéticos en diferentes enzimas del ciclo de la Urea que lleva a una incapacidad para convertir amoníaco en urea**
- **Los pacientes que tienen esta patología no pueden tolerar dietas ricas en proteínas.**
- **En estos casos para suplementar los aminoácidos esenciales se incluyen en la dieta los α -cetoácidos análogos que constituye la parte esencial de estos aminoácidos.**