

NOMBRE DE ALUMNO: AZENETH ISABEL NAJERA ARGUELLO

NOMBRE DEL PROFESOR: LIC. MARIA DE LOS ANGELES VENEGAS CASTRO

NOMBRE DEL TRABAJO: RUTAS METABOLICAS

MATERIA: BIOQUIMICA

GRADO: 3°

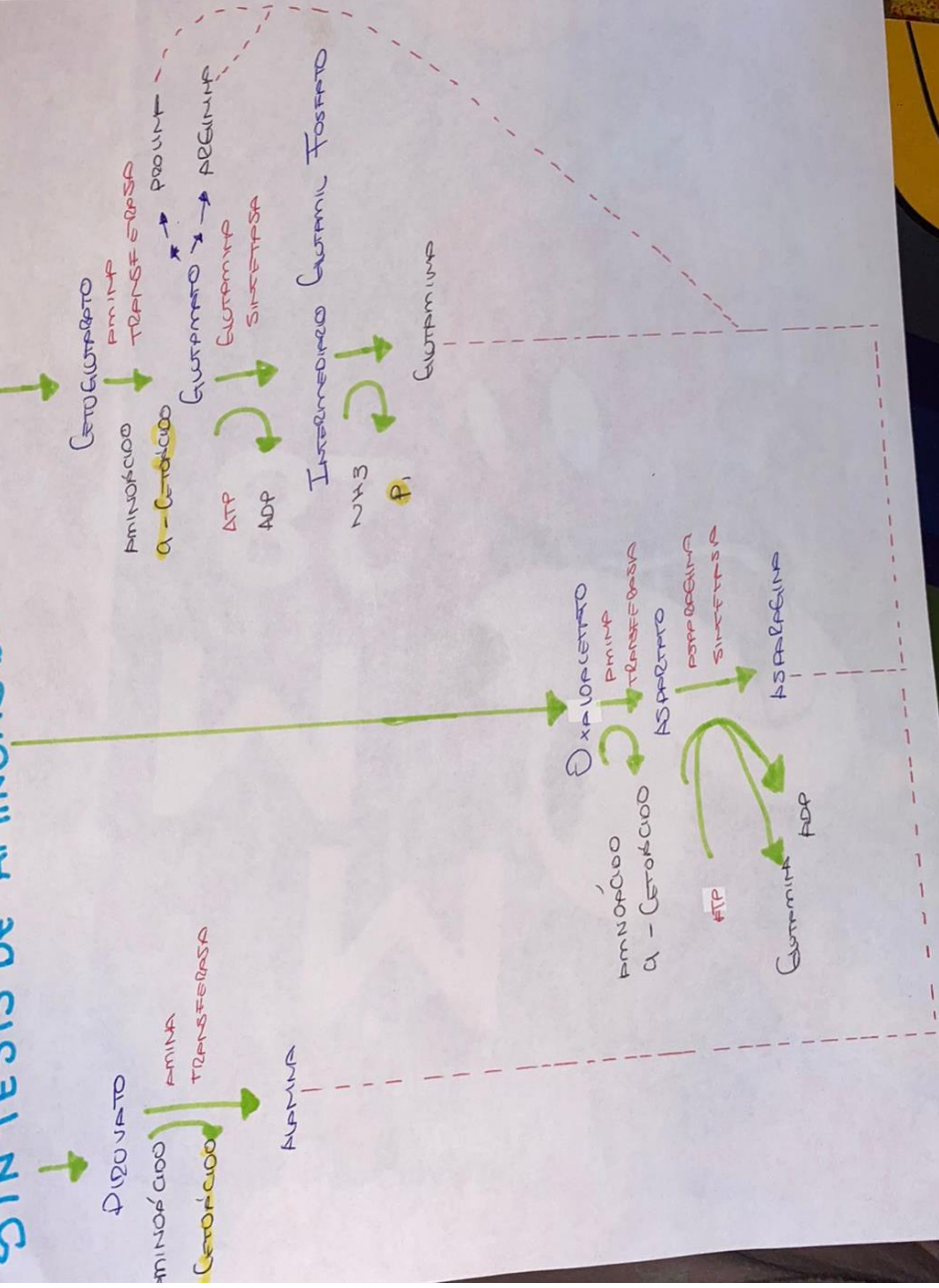
GRUPO: NUTRICIÓN

RUTAS
METABÓLICAS
PROTEÍNAS

Síntesis de Aminoácidos no Esenciales

Un aminoácido no esencial puede ser producido por las células y no requiere ingerirlo a través de la dieta. Diversos sustratos se someten a una serie de procesos para producir aminoácidos. Hay 11 aminoácidos que pueden sintetizarse completamente; los otros 9, se consideran esenciales y deben incluirse a través de la dieta. Los aminoácidos no esenciales son la alanina, la arginina, la asparagina, el ácido aspártico, la cisteína, el ácido glutámico, la glutamina, la glicina, la prolina, la serina y la tirosina. La deficiencia de las enzimas necesarias para el metabolismo de los aminoácidos da lugar a condiciones graves que suelen presentarse en una etapa temprana de la vida, como la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y la fenilcetonuria. Síntesis de los aminoácidos no esenciales A excepción de la tirosina (ya que su precursor inmediato es la fenilalanina, un aminoácido esencial), todos los aminoácidos no esenciales (y aquí incluiremos la arginina) se sintetizan a partir de intermediarios de las principales vías metabólicas.

SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS NO ESENCIALES



Desaminación de aminoácidos

➤ TRANSAMINACION

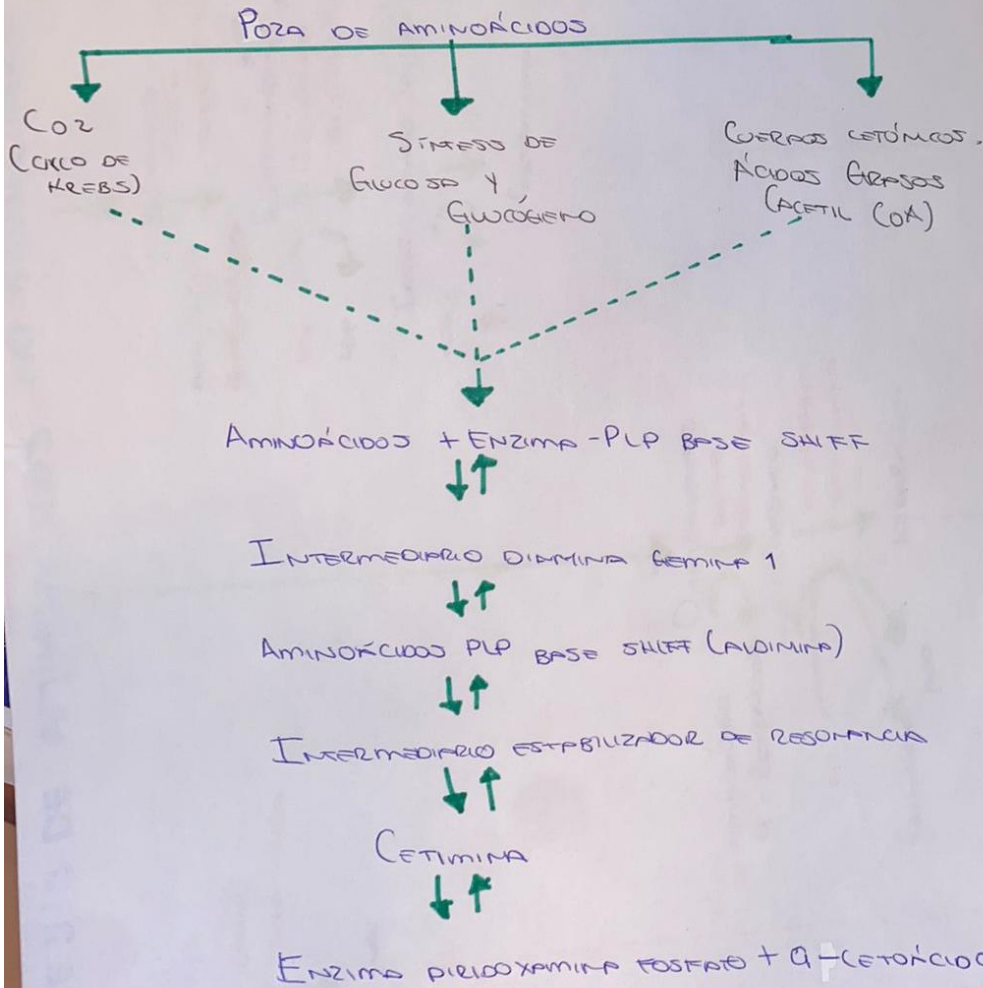
La primera reacción en la degradación de los aminoácidos es casi siempre la eliminación de su grupo α -amino con el objetivo de excretar el exceso de nitrógeno y degradar el esqueleto de carbono restante. La mayoría de los aminoácidos son desaminados por la transaminación, la transferencia de un grupo a un α -oxoácido.

- La desaminación ocurre principalmente a través de la desaminación oxidativa del glutamato mediante la glutamato deshidrogenasa produciéndose amoníaco.

Otros mecanismos de desaminación •

- La L-aminoácido oxidasa y la D-aminoácido oxidasa (principalmente en el riñón), dos aminoácido oxidasa no específicas, son las que catalizan la oxidación de los L y D-aminoácidos, usando FAD como coenzima redox. FADH₂ resultante es oxidado por el O₂
- CICLO DE LA UREA Los organismos vivos excretan exceso de nitrógeno resultante de la degradación metabólica de los aminoácidos mediante una de tres rutas. Muchas especies han evolucionado procesos para convertir el amoníaco en productos de deshechos menos tóxicos que, por lo tanto, requieren menos agua para excretar. Según los organismos se clasifican como amonotelicos (excretan amoníaco), ureotelicos (excretan urea), uricotelicos (excretan ácido úrico)
- La urea se sintetiza en el hígado por los enzimas del ciclo de la urea. Luego se excreta a la sangre y es captada por los riñones para excretarla en la orina.
- El ciclo de la urea comprende cinco reacciones enzimáticas de las cuales dos son mitocondriales y tres citosólicas.

DESAMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS



Ciclo de la urea

Ruta metabólica que permite a la mayor parte de los vertebrados terrestres excretar el nitrógeno metabólico tóxico, producto principalmente del catabolismo de los aminoácidos.

El objetivo del ciclo de la urea es muy claro: eliminar el exceso de nitrógeno del cuerpo. En este sentido, el ciclo de la urea, también conocido como ciclo de la ornitina, es una ruta catabólica (un metabolito inicial se degrada en otros de más sencillos con la consecuente obtención de energía) en la que el amonio generado como desecho del metabolismo celular se convierte en urea, la cual sigue siendo una sustancia tóxica pero puede pasar a la sangre y ser filtrada en los riñones para expulsarse a través de la orina.

Como hemos dicho, el ciclo de la urea tiene lugar en el interior de las mitocondrias (los orgánulos celulares que albergan la mayoría de rutas catabólicas) de las células hepáticas, es decir, las del hígado. El primer paso para la degradación de un aminoácido consiste en la “separación” de sus grupos amino del resto del esqueleto carbonado y, en muchos casos, estos grupos amino son transferidos a una molécula de α -cetoglutarato para formar glutamato por medio de una reacción de transaminación. En algunos tejidos no se forma glutamato, sino que los grupos amino son transportados como el grupo amida de la glutamina o como el grupo amino de la alanina, cuyos productos de “desaminación” cumplen diversos propósitos energéticos.

Los iones amonio pueden ser empleados para la síntesis de nuevos aminoácidos u otros compuestos nitrogenados o pueden ser excretados del cuerpo de distintas maneras.

De acuerdo con la forma que tienen de eliminar los grupos amino antes mencionados, los animales se pueden clasificar como:

- **Amoniotélicos:** los que los excretan directamente como **amoníaco** (generalmente especies acuáticas)
- **Ureotélicos:** los que los excretan como **urea** (muchos animales terrestres)
- **Uricotélicos:** los que los excretan en forma de **ácido úrico** (aves y reptiles)

El ciclo de la urea, entonces, es el que llevan a cabo las células hepáticas de los animales ureotélicos, por medio del cual el amonio es convertido en urea dentro de las mitocondrias.

El ciclo de la urea, descubierto por Hans Krebs y Kurt Henseleit en 1932, ocurre en las células hepáticas, pues el hígado es el órgano hacia el cual se “canalizan” todos los iones amonio producidos en los distintos tejidos corporales.

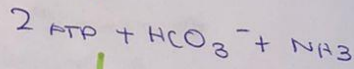
Luego de que la urea es producida a partir del amonio, esta es transportada por el torrente sanguíneo hacia los riñones, donde es expulsada junto con la orina como material de desecho.

El ciclo consiste en 5 pasos enzimáticos, dos de los cuales ocurren en las mitocondrias de las células hepáticas y 3 que finalizan en el citosol.

CICLO DE LA UREA

EL EXCESO DE GRUPOS AMINOS SALE EN FORMA DE NH₃

EN LA MITOCONDRIA



CARBOMALFOSFATO
SIN REACTAS

CARBOMOL FOSFATO

P

ORNITINA

ORNITINA

CITRULINA

TRANSFEROBOLUBA

ENTRA AL CITOSOL

ENTRA MITOCONDRIA

FOSFATO

CITRULINA

UREA

ARGININA

H₂O

ARGININA

ARGININA-SUCINATO

ARGININA-SUCINATO

DMA TPi

ARGININA-SUCINATO
SIN REACTAS

Síntesis de purinas

La síntesis de purinas es alta durante el ciclo celular (concretamente la fase S, es decir cuando la célula está a punto de

Dividirse), por lo tanto, esta ruta está muy activa en.

- Tejidos en crecimiento.
- Células sanguíneas.
- Células cancerosas.
- Tejido en regeneración.

Durante las secuencias de reacciones que conlleva la vía de novo de síntesis de purinas:

- Los nitrógenos del anillo de purinas derivan a partir de aminoácidos (aspartato, glutamina y glicina).

- Los carbonos del anillo de purinas:

o2 derivan del N¹⁰-formil-tetrahidrofolato (THF).

o1 deriva del CO₂.

- El resto de los aminoácidos (aspartato, glutamina y glicina).

La síntesis de novo de las purinas inicia a partir de un intermediario de la vía de las pentosas, el fosfato 5 de ribosa (ribosa 5 fosfato). La ribosa fosfato pirofosfocinasa (PRPP sintetasa) (dependiente de ATP):

- Forma 5-fosforibosilpirofosfato (PRPP), a partir de ribosa 5 fosfato.

Después de varias reacciones desde la formación de PRPP (en las que se consumieron 4 ATPs más), el sustrato resultante es la inosina monofosfato (IMP).

- 2 enzimas diferentes convierten IMP en:
 - Adenilosuccinato., por la adenilosuccinato sintetasa.

oXantosina monofosfato (XMP), por la IMP deshidrogenasa

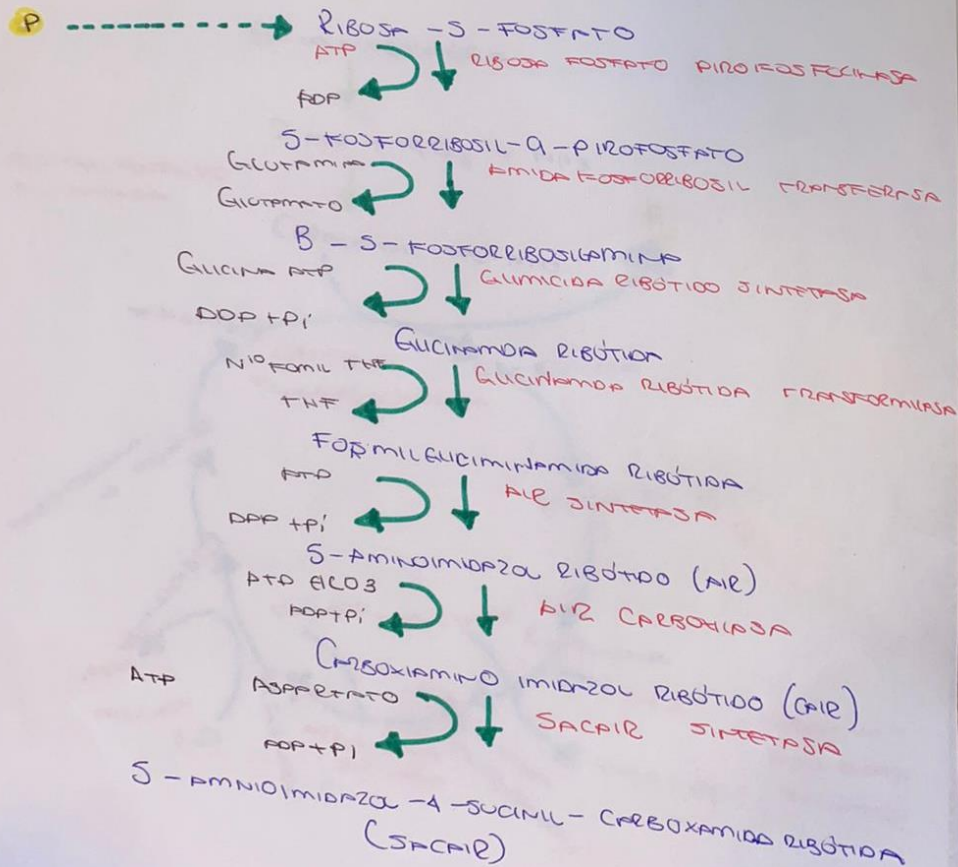
VÍA CATABÓLICA

El producto final del catabolismo de las purinas es el ácido úrico, el cual:

- No se metaboliza.
- Debe excretarse.
- Es un antioxidante.
- Circula en la sangre como urato monosódico.
- En exceso:
 - o Produce hiperuricemia (signo clínico más común en la gota).
 - o Se cristaliza en el líquido extracelular, provocando:
 - ♣ Gota (cristales en el cartílago, líquido sinovial y membrana sinovial).
 - ♣ Cálculos renales (de urato).
 - ♣ Tofos (acumulación de urato sódico en partes blandas).
 - o Puede ocurrir por quimioterapia.
- Es excretado por los riñones (más de la mitad), donde:
 - o Es filtrado y reabsorbido en el túbulo proximal.
 - o Es secretado y reabsorbido en el túbulo distal, dando un tasa de aclaramiento renal del 10%

Las purinas IMP, AMP y GMP se pueden convertir en sus nucleósidos correspondientes (inosina, adenosina y guanosina, respectivamente) por la enzima 5-nucleotidasa, tras varias reacciones, el producto final da como resultado ácido úrico (el verdadero producto final es la alantoína, que es más soluble que el ácido úrico, pero a nadie le importa 😊) para los 3 monofosfatos de purinas, por acción de la enzima xantina oxidasa.

SÍNTESIS DE PURINAS



Síntesis de las pirimidinas

A diferencia de la síntesis de purinas (donde éstas se van formando sobre una "molde" de ribosa 5 fosfato), en la síntesis de pirimidinas primero se crea la base de éstas y después se añade el azúcar. El metabolismo de las pirimidinas sucede en el citosol de todas las células del organismo capaces de reproducirse.

Uno de los pasos que conlleva su síntesis de novo es mitocondrial (el paso catalizado por la enzima dihidroorotato deshidrogenasa).

Los precursores de la vía de novo de síntesis de pirimidinas son:

- CO₂.
- Glutamina

Algunos de los carbonos son introducidos al proceso de la formación de pirimidinas por:

- Aspartato proporciona la mayoría de los átomos de carbono necesarios para la formación del anillo de pirimidinas (este aminoácido es añadido a la reacción por la enzima aspartato transcarbamilasa).

- N⁵-N¹⁰-metilén-THF (en el caso de la timina).

Durante la vía de novo de síntesis de pirimidinas:

- La enzima carbamoil fosfato sintetasa II (CPS II), utiliza 2 moléculas de ATP y: Forma carbamoil fosfato a partir de glutamina y HCO₃⁻.
- La enzima aspartato transcarbamilasa:
 - o Forma carbamoil aspartato (al añadir aspartato a la reacción).
- La enzima dihidroorotasa:
 - o Forma dihidroorotato, un compuesto cíclico (durante esta reacción se pierde H₂O).

Estas 3 primeras enzimas forman parte de un complejo multienzimático denominado CAD.

- La enzima dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial, añade ubiquinona y:

oForma orotato.

- La enzima orotato fosforribosil transferasa:

oforma monofosfato de orotodina (OMP), al añadir PRPP a la reacción.

VÍA CATABÓLICA

La degradación de las pirimidinas produce compuestos hidrosolubles que no suelen causar patologías: NH_4^+ , estimulando el ciclo de la urea. CO_2 . Alanina. Aminoisobutirato, el cual puede sufrir una transaminación, dando metilmalonato semialdehído Y a continuación se transforma en succinil CoA.

REGULACIÓN

La regulación alostérica está dada por:

- La retroalimentación causada por los productos finales de la ruta (UTP, CTP y TMP).

Inhibe la ruta, estableciendo así un mecanismo de retroalimentación negativa.

- El exceso de PRPP:

Estimula la ruta.

La regulación enzimática está dada por:

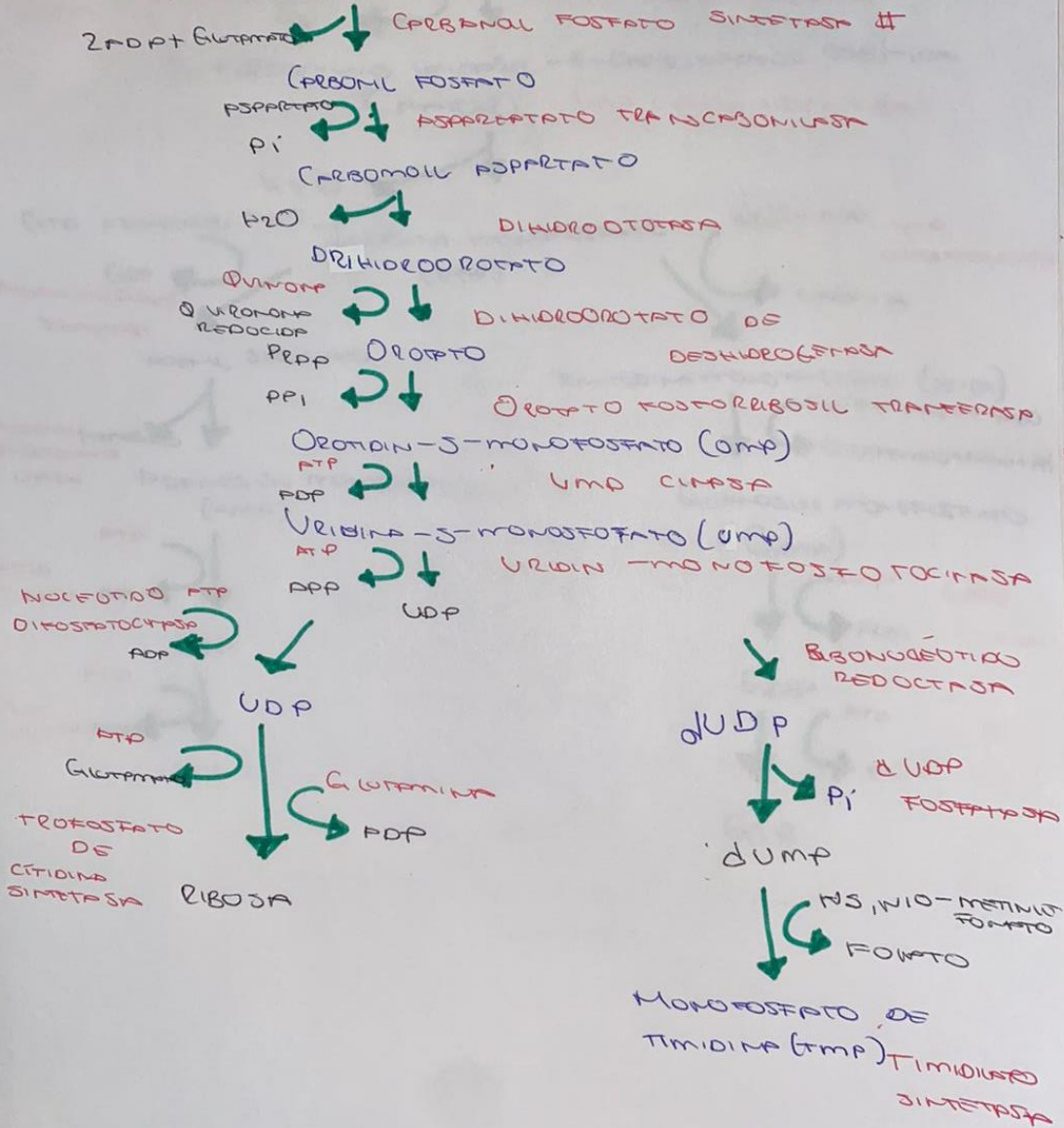
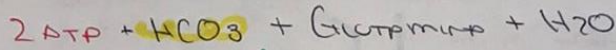
- La enzima timidilato sintasa:

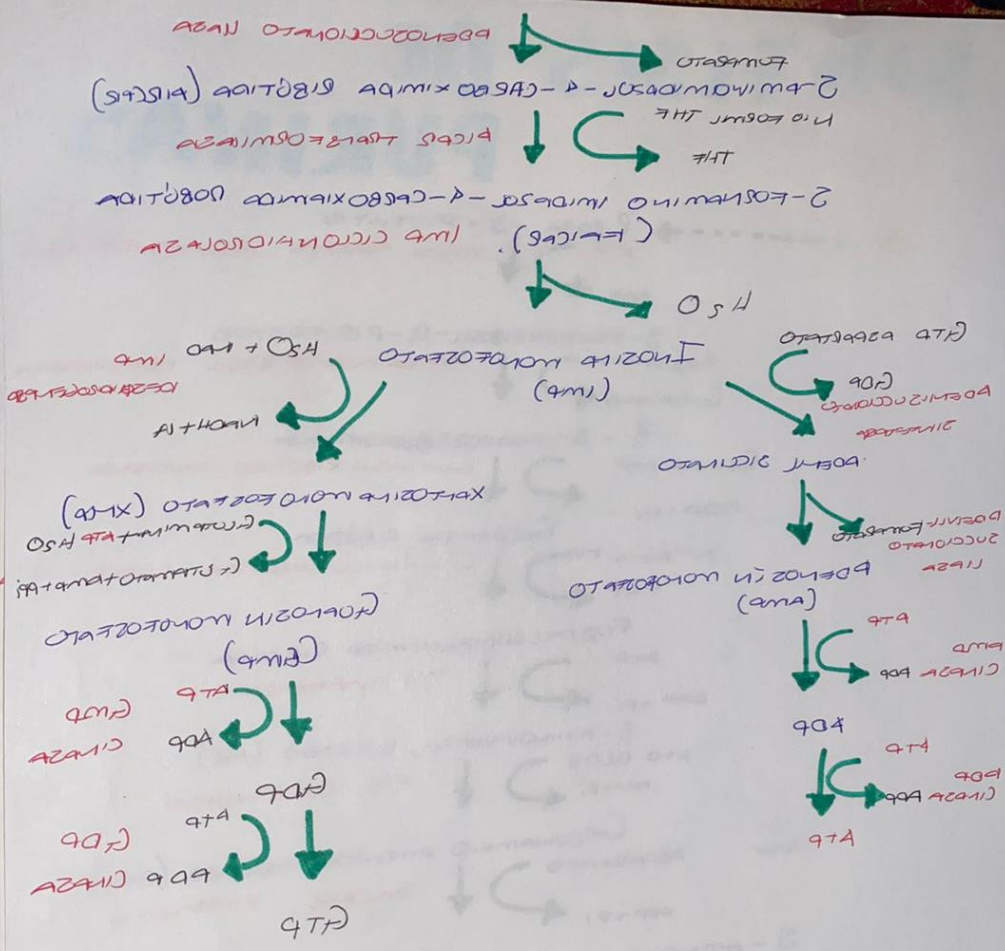
Estimula la síntesis de TMP, y con ello la división celular.

- La enzima ribosa fosfato pirofosfoquinasa (PRPP sintetasa), dependiente de ATP:

Estimula la ruta, al formar PRPP, el primer intermediario de la síntesis de purinas e intermediario importante para la síntesis de pirimidinas.

SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS





Degradación de las purinas

Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (citosina, timina, uracilo) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Los trastornos que implican anomalías en el metabolismo de los nucleótidos comprenden desde enfermedades relativamente frecuentes, como gota e hiperuricemia, en las que existe incremento de la producción o alteración de la eliminación de un producto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, hasta deficiencias enzimáticas raras que afectan la síntesis o degradación de las purinas y las pirimidinas. El mejor conocimiento de estas vías bioquímicas ha conducido, en algunos casos, a establecer formas específicas de tratamiento, como el empleo del alopurinol para reducir la producción de ácido úrico

Las purinas son componentes clave de los sistemas de energía celular (p. ej., ATP,

NAD), de señalización (p. ej., GTP, cAMP, cGMP) y, junto con las pirimidinas, de producción de RNA y DNA.

Las purinas y las pirimidinas pueden sintetizarse de novo o reciclarse mediante una vía de rescate a partir del catabolismo normal.

El producto final del catabolismo completo de las purinas es el ácido úrico; el catabolismo de las pirimidinas produce compuestos intermedios del ciclo del ácido cítrico.

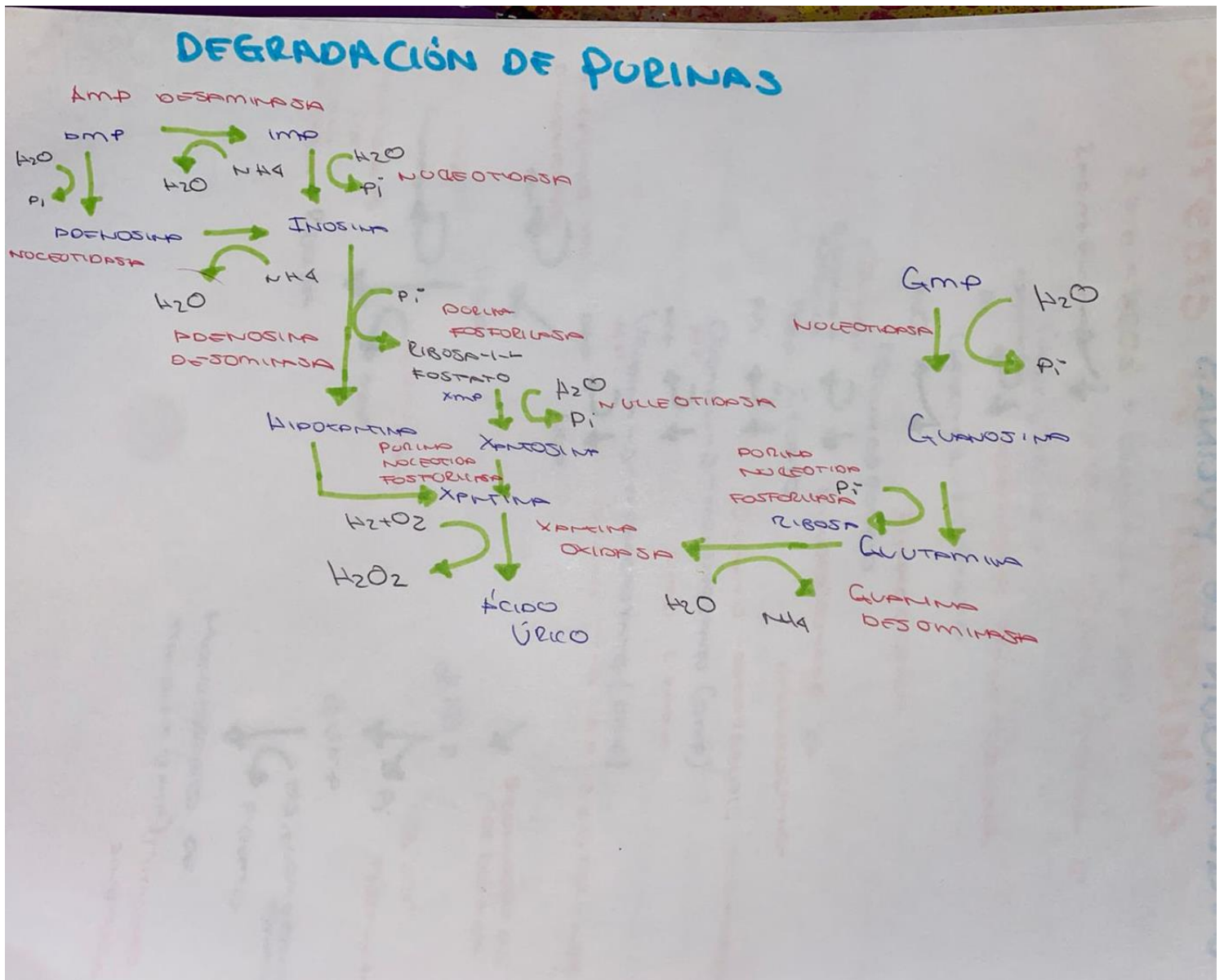
Además de los trastornos del catabolismo de las purinas, los trastornos del metabolismo de las purinas

- Trastornos de la síntesis de nucleótidos de purina
- Trastornos del rescate de la purina la deficiencia de adenosina desaminasa se realiza mediante análisis de DNA.

El tratamiento de la deficiencia de adenosina desaminasa consiste en trasplante de médula ósea o de células madre y terapia de reposición enzimática. También está evaluándose la terapia génica de las células somáticas.

Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa

Esta deficiencia autosómica recesiva rara se caracteriza por inmunodeficiencia con disfunción grave de linfocitos T y, a menudo, síntomas neurológicos. Las manifestaciones son linfopenia, deficiencia tímica, infecciones recurrentes e hipouricemia. Muchos pacientes tienen retraso del desarrollo, ataxia o espasticidad



Degradación de Pirimidinas

BIOSÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNAS

- La reacción inicial es la carbamoil fosfato sintasa II citosólica, una enzima diferente de la carbamoil fosfato sintasa I mitocondrial de la síntesis de la urea
- El PRPP es un participante mucho más tardío en esta biosíntesis
- Costo total de la síntesis de pirimidinas = 5 ATP y su biosíntesis es a partir del anillo rotico y luego se agrega el PRPP

Anillo pirimidínico:

- Primero se sintetiza el anillo a partir de bicarbonato, aspartato y amonio
- Luego se une a PRPP. En primer lugar se sintetiza el UTP

VÍA DE SÍNTESIS DE NOVO

- Glutamina + 2 ATP +

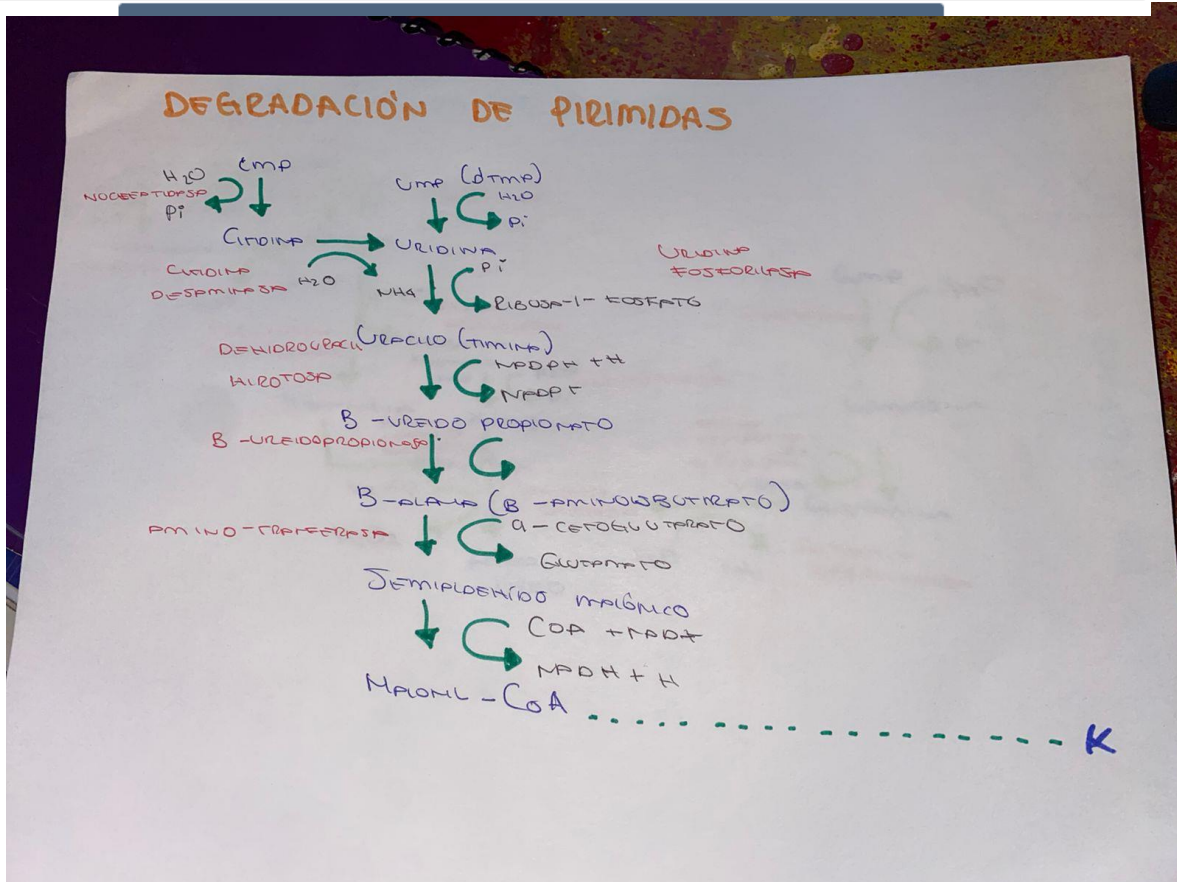
HCO₃

- Carbamoilfosfato sintetasa II

Carbomilfosfato + 2 ADP + Pirofosfato + Gluamato

INHIBIDORES:

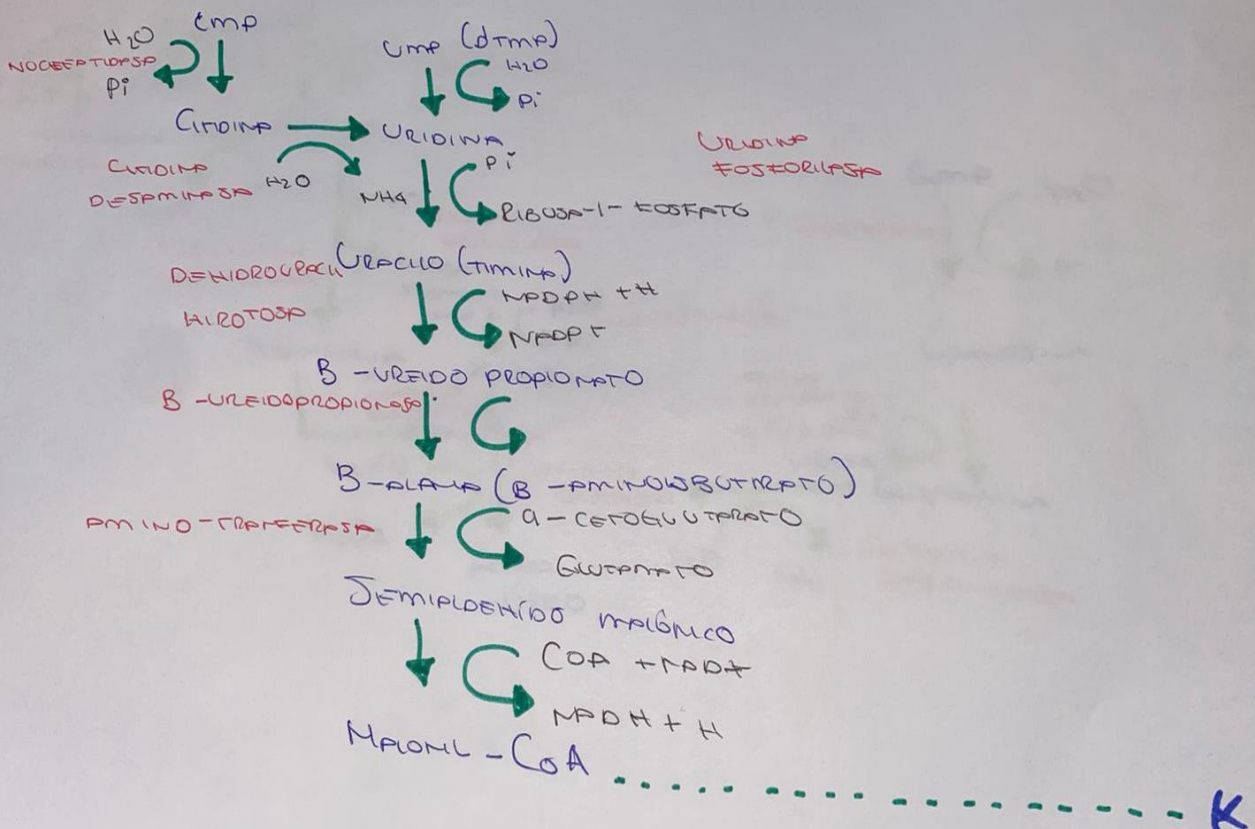
- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Azaserina <ul style="list-style-type: none"> - Antibiótico / Antineoplásico - Disminución de pirimidinas y moléculas de adhesión (VCAM ICAM) por la disminución en la creación y respuesta de linfocitos T ● Acicivina <ul style="list-style-type: none"> - Análogo de glutamina ● Metotrexato <ul style="list-style-type: none"> - Inhibe a la dihidrofolato-reductasa (DHFR) - La reacción catalizada por el timidilato sintasa requiere un derivado de tetrahidrofolato. - Durante esta reacción el grupo metileno del N5-N10metileno tetrahidrofolato es reducido al grupo metilo que es transferido a la posición 5 del anillo de pirimidina | <ul style="list-style-type: none"> ● Alopurinol <ul style="list-style-type: none"> - Es convertido en un nucleótido en el cual el ribosil fosfato está fijo a N1 del anillo de pirimidina - Es un sustrato alternativo para la orotato fosforribosiltransferasa y es fosforilado ● 5-fluorouracilo <ul style="list-style-type: none"> - Es un sustrato alternativo para la orotato fosforribosiltransferasa y es fosforilado ● Trimetropin <ul style="list-style-type: none"> - Antibiótico - Inhibir la enzima dihidrofolato reductasa e impedir la conversión del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico en bacterias |
|---|--|



VÍA DE SALVAMENTO

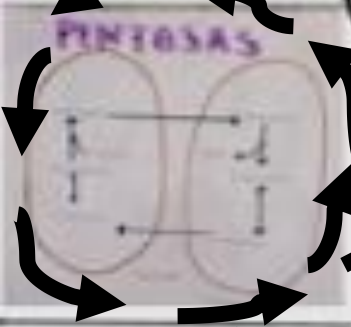
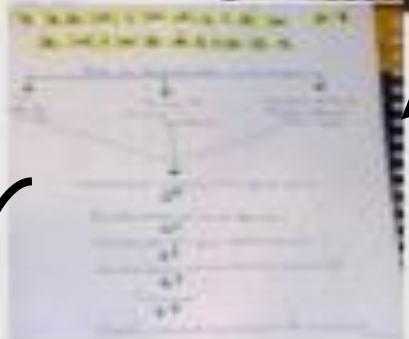
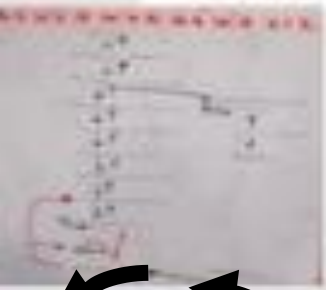
La adenina, guanina e hipoxantina liberadas durante el recambio de ácidos nucleicos, en especial RNA mensajeros, son reconvertidas en nucleósido trifosfatos convirtiéndose los pirimidina ribonucleósidos uridina y citidina, y los pirimidina desoxirribonucleósidos timidina y desoxicitidina hacia sus nucleótidos

DEGRADACIÓN DE PIRIMIDAS

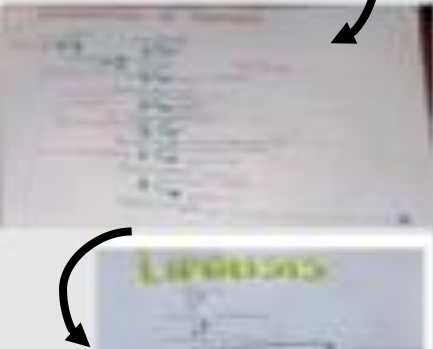
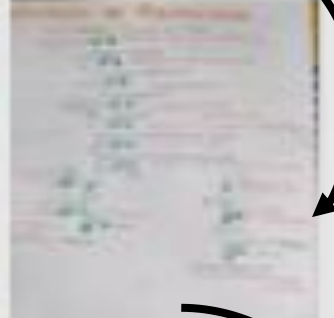


Partes metabólicas

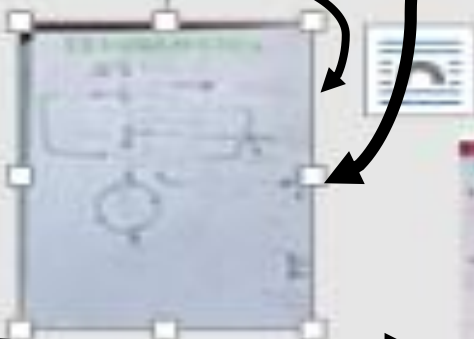
Glucógeno



Glucosa



Piruvato



BIBLIOGRAFÍA

1. Leonard, J. V. (2006). Disorders of the urea cycle and related enzymes. In *Inborn Metabolic Diseases* (pp. 263-272). Springer, Berlin, Heidelberg.
2. Nelson, D. L., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan.
3. Yudkoff, M. (2012). Disorders of amino acid metabolism. In *Basic neurochemistry* (pp. 737-754). Academic Press.
4. Murray R. y col. *Bioquímica de Harper Ilustrada*, McGRAW-HILLINTERAMERICANA, 2012, 29 edición. Capítulo 33 (pág 331 - 340).