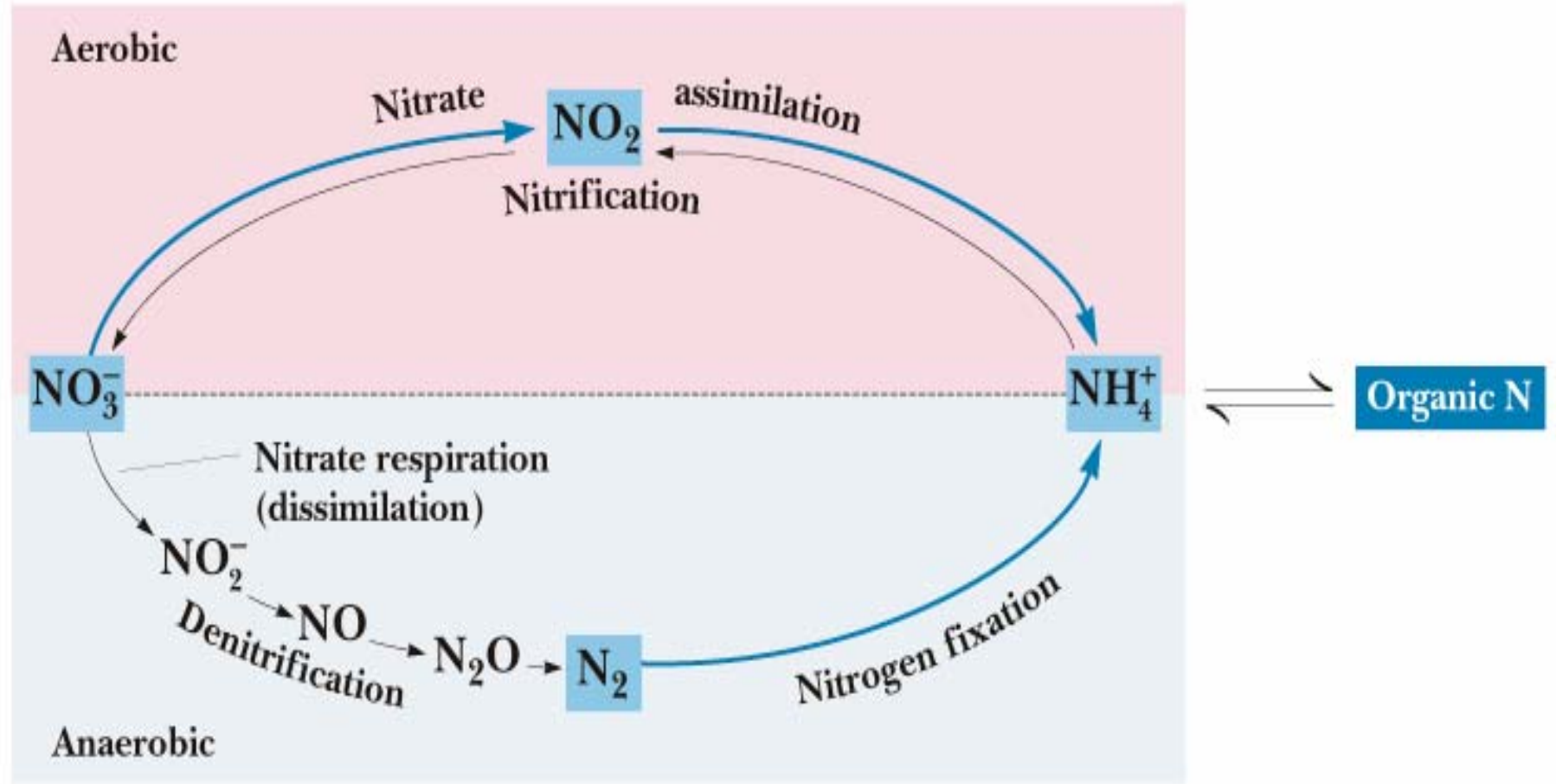


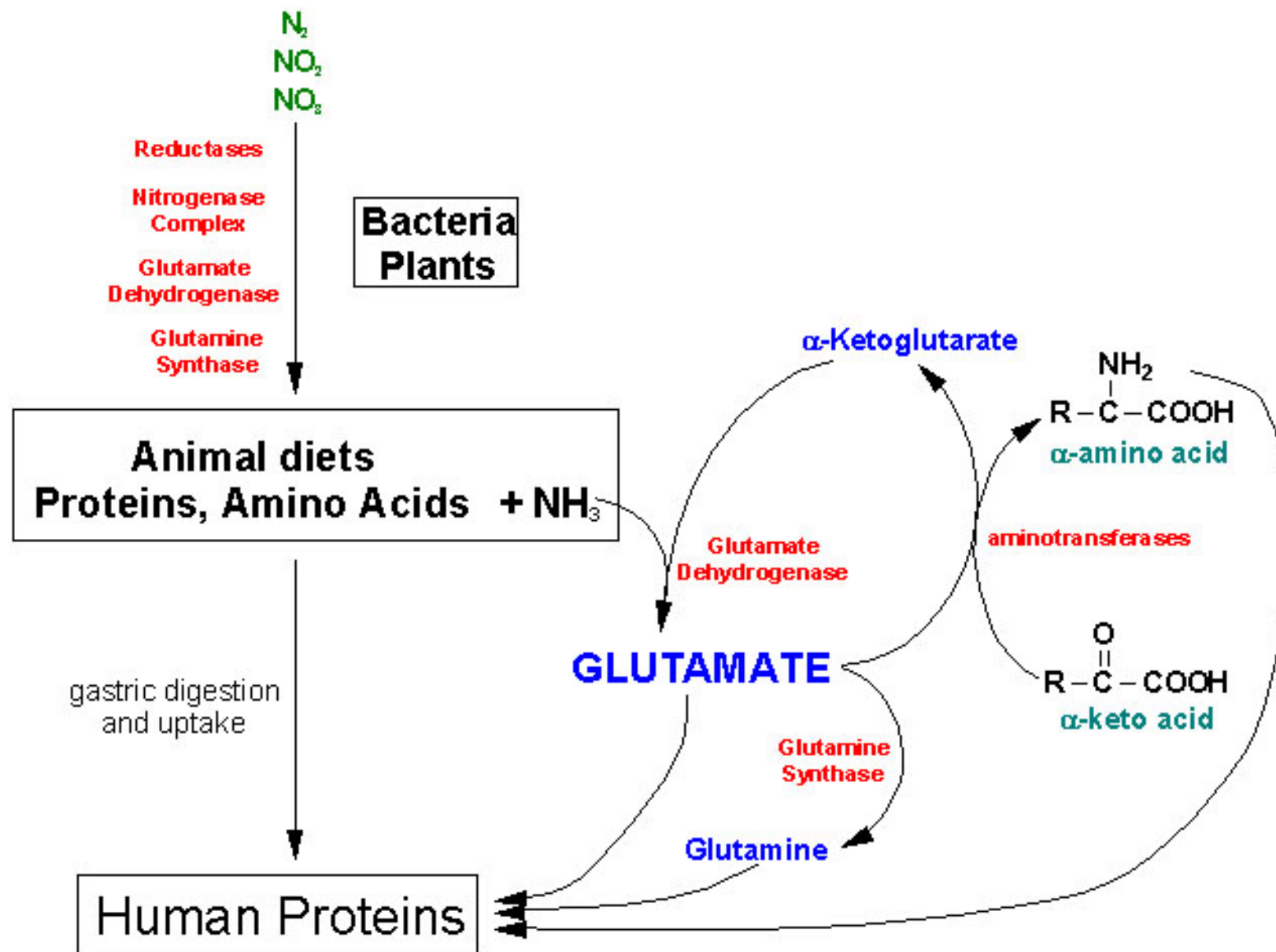
Metabolismo de aminoácidos

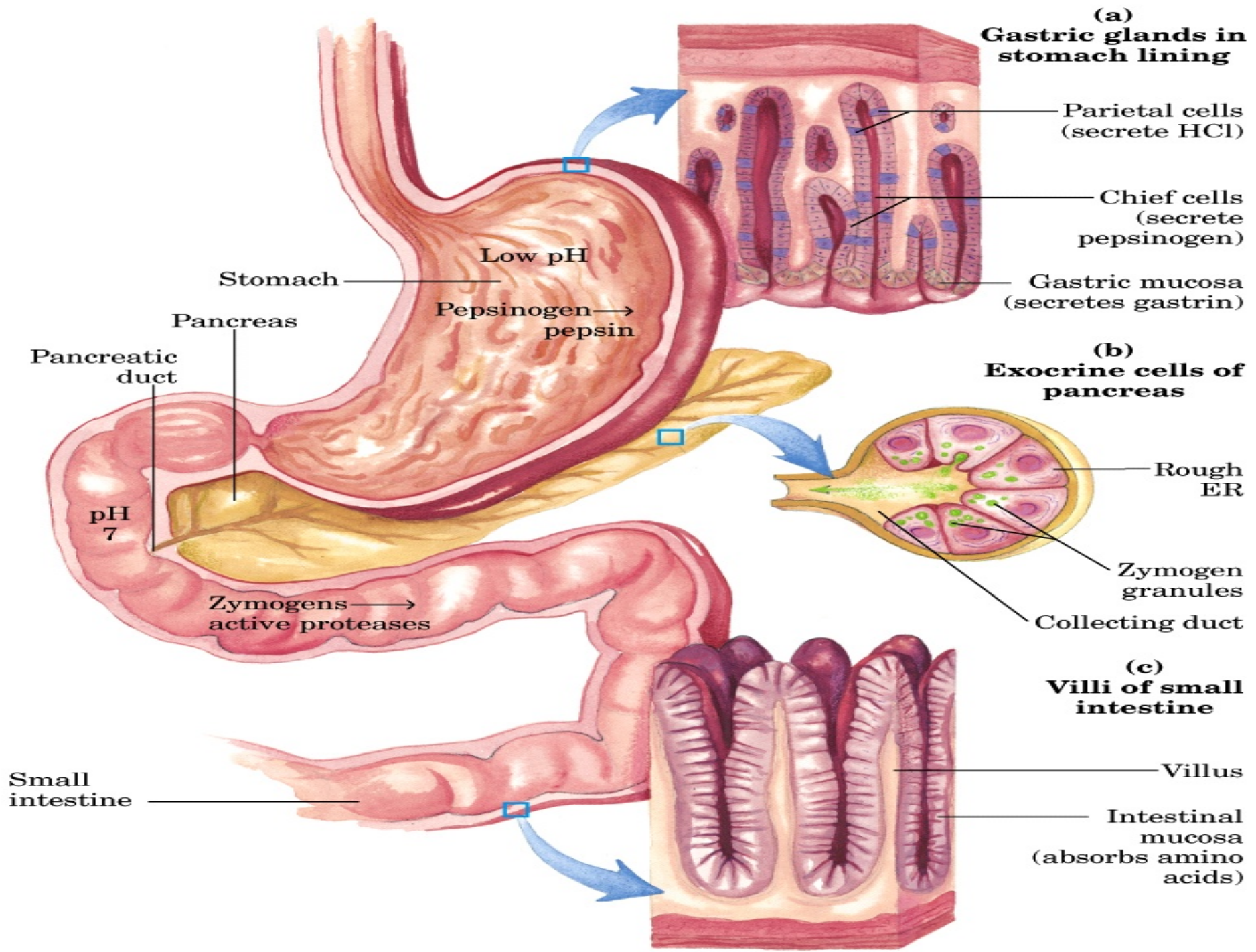
The Nitrogen Cycle:



El nitrógeno, presente en la biosfera como nitrato (NO_3^-) o dinitrógeno (N_2), debe ser reducido a amonio (NH_4^+) para su incorporación a proteínas.

El hombre adquiere el nitrógeno mayoritariamente de las proteínas de la dieta.





La digestión de las proteínas comienza en el estómago, donde el pepsinógeno se convierte en pepsina.

La llegada del bolo alimenticio al intestino dispara la liberación de las hormonas colecistoquinina y secretina, las cuales promueven la secreción de las proenzimas pancreáticas.

La enteropeptidasa activa el tripsinógeno y la tripsina activa el resto de las proteasas.

Los péptidos y los aminoácidos son transportados a través de los enterocitos a la circulación portal, por transporte activo, difusión o difusión facilitada.

Essential and Nonessential Amino Acids in Mammals

Essential

Arginine*

Histidine*

Isoleucine

Leucine

Lysine

Methionine

Phenylalanine

Threonine

Tryptophan

Valine

Nonessential

Alanine

Asparagine

Aspartate

Cysteine

Glutamate

Glutamine

Glycine

Proline

Serine

Tyrosine†

El nitrógeno no tiene fuentes de almacenamiento especiales en el organismo.

En los adultos sanos la degradación y la síntesis de proteínas son equivalentes y se mantiene el **balance nitrogenado**, donde el nitrógeno que ingresa y el que se excreta son similares.

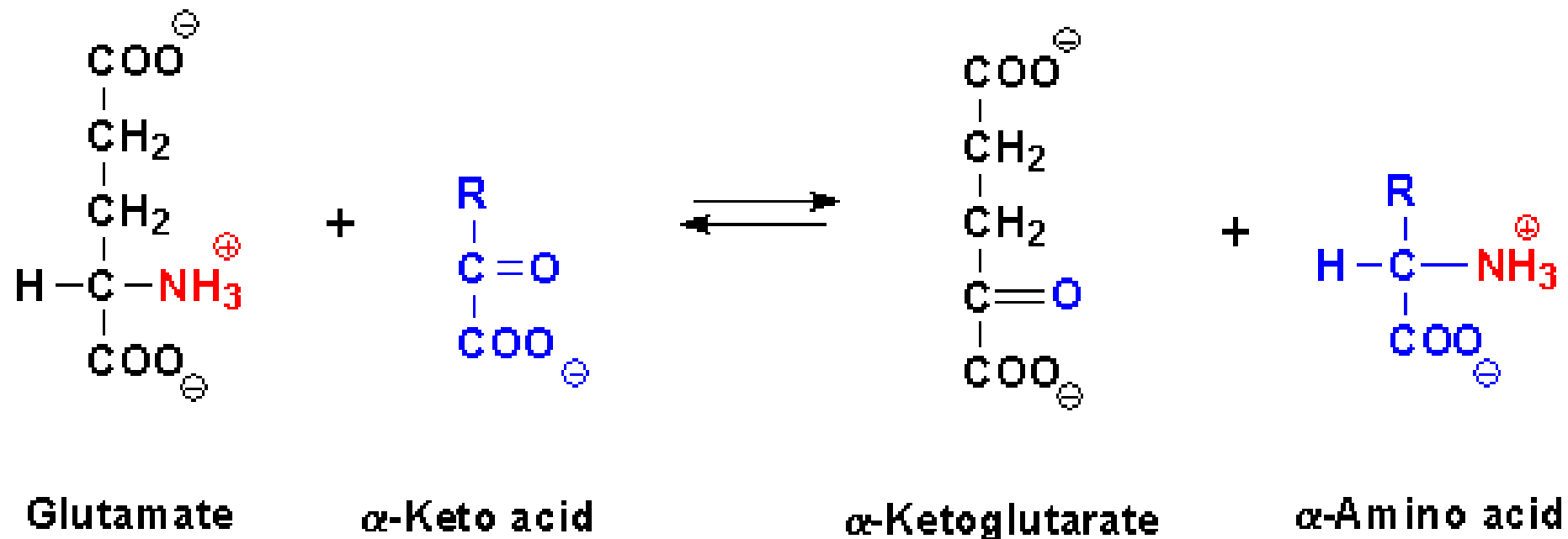
Niños en crecimiento, adultos en recuperación de enfermedades o embarazadas tienen **balance de nitrógeno positivo** porque hay síntesis neta de proteína.

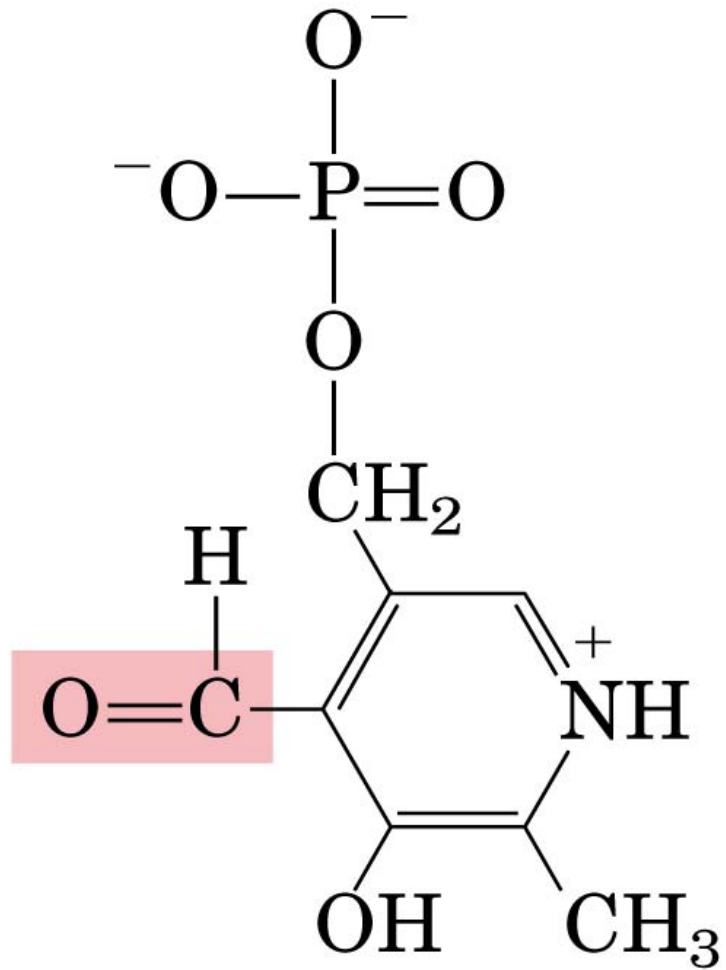
Cuando se excreta más nitrógeno del que se incorpora, estamos en **balance de nitrógeno negativo**. Esto ocurre cuando hay defecto de algún aminoácido esencial o en el ayuno.

Las enzimas **glutamato deshidrogenasa**, **glutamina sintetasa** y las **aminotransferasas** tienen un rol muy importante en el metabolismo de aminoácidos.

Los grupos amino se transfieren de un aminoácido a un alfa-cetoácido con las enzimas **transaminasas** o **aminotransferasas**.

Generalmente participa el par **glutamato- α -cetoglutarato**.



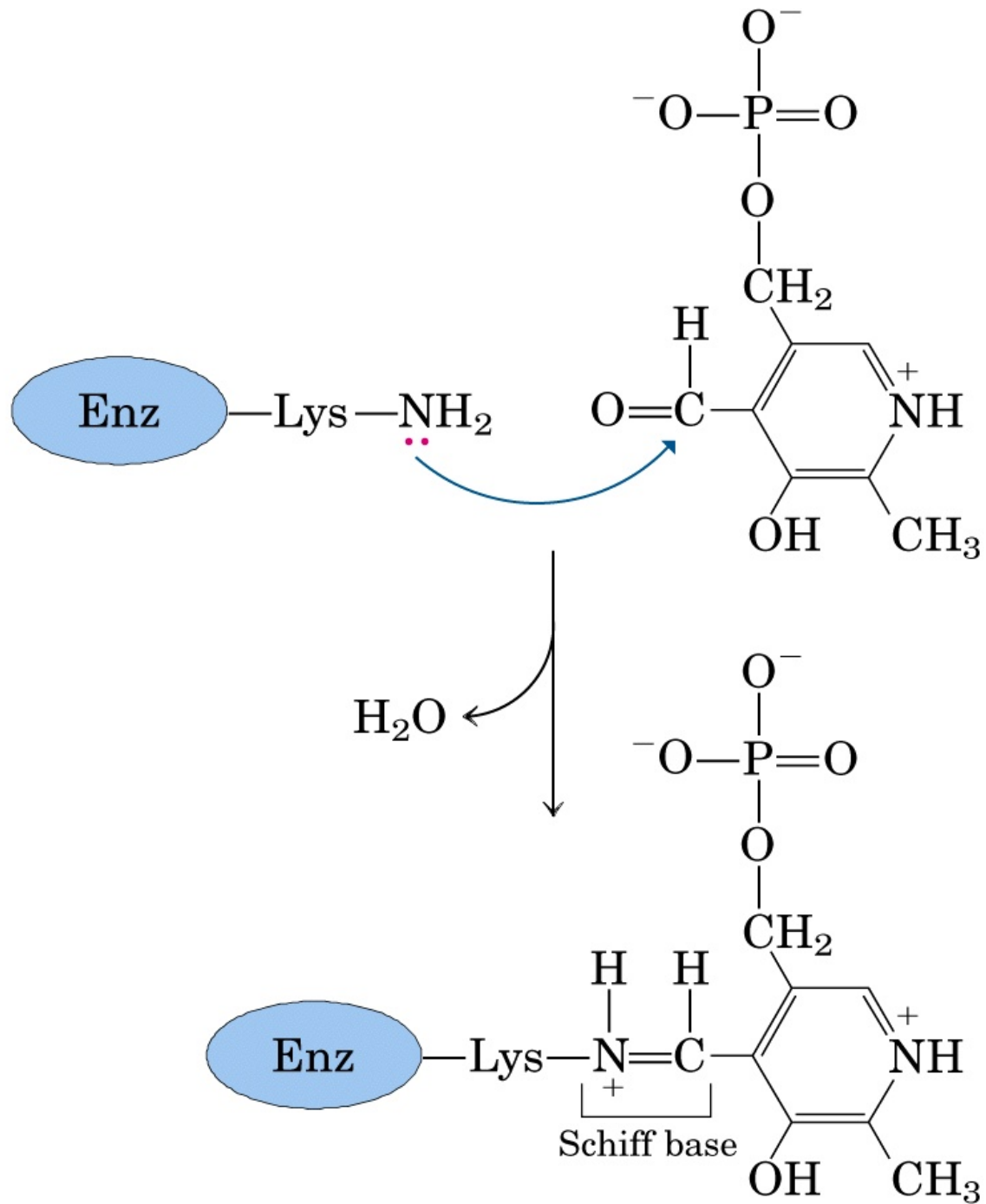


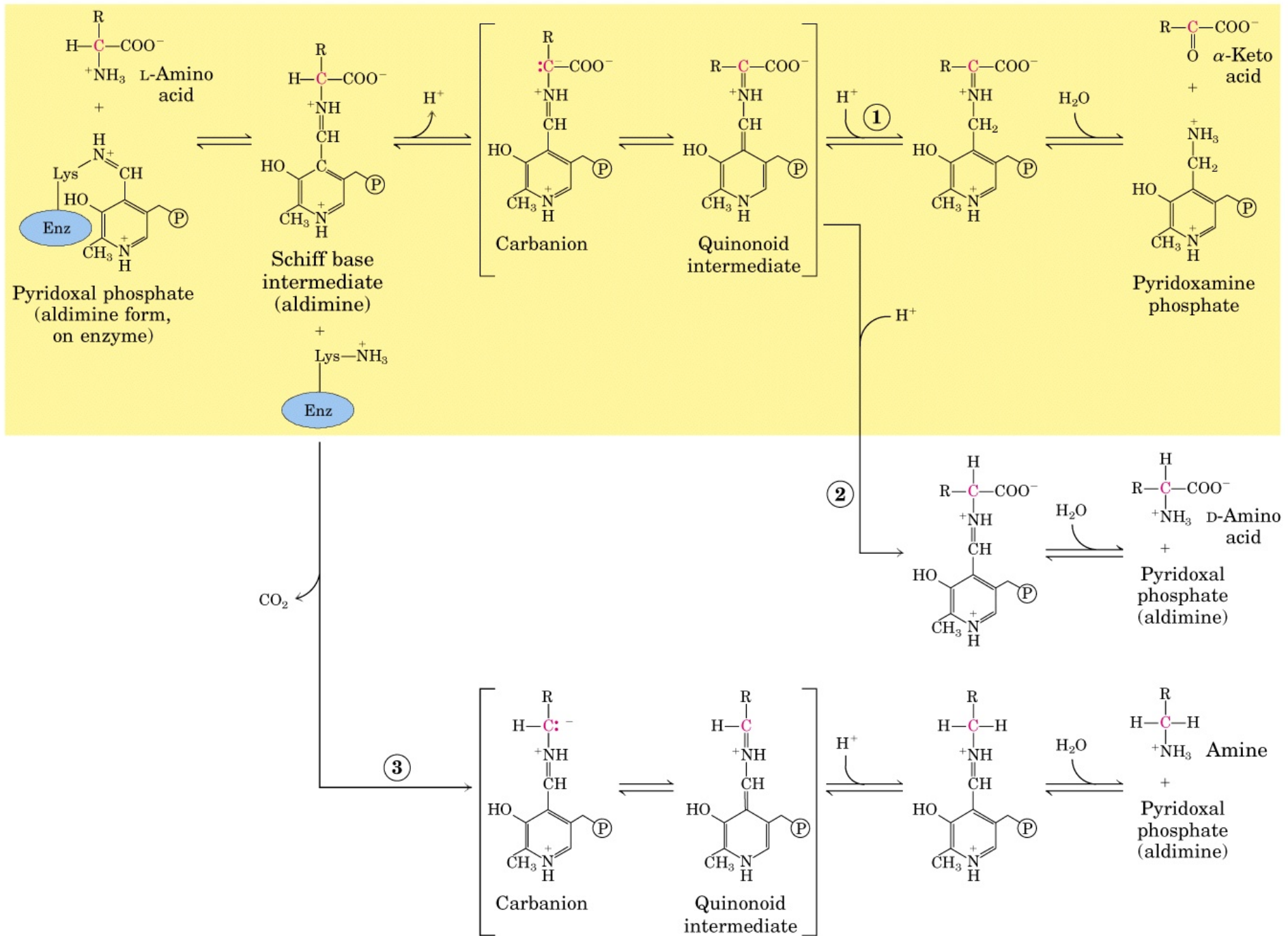
Pyridoxal phosphate
(PLP)

Las transaminasas existen para todos los aminoácidos excepto treonina y lisina.

Tienen **piridoxal fosfato** como grupo prostético.

El pirodoxal fosfato deriva de la vitamina B6.





El aumento en el suero de determinadas **aminotransferasas** es utilizado como marcador clínico de daño tisular.

SGOT: glutamato-oxaloacetato aminoatransferasa o aspartato aminotransferasa

SGPT: glutamato-piruvato aminotransferasa o alanina transaminasa

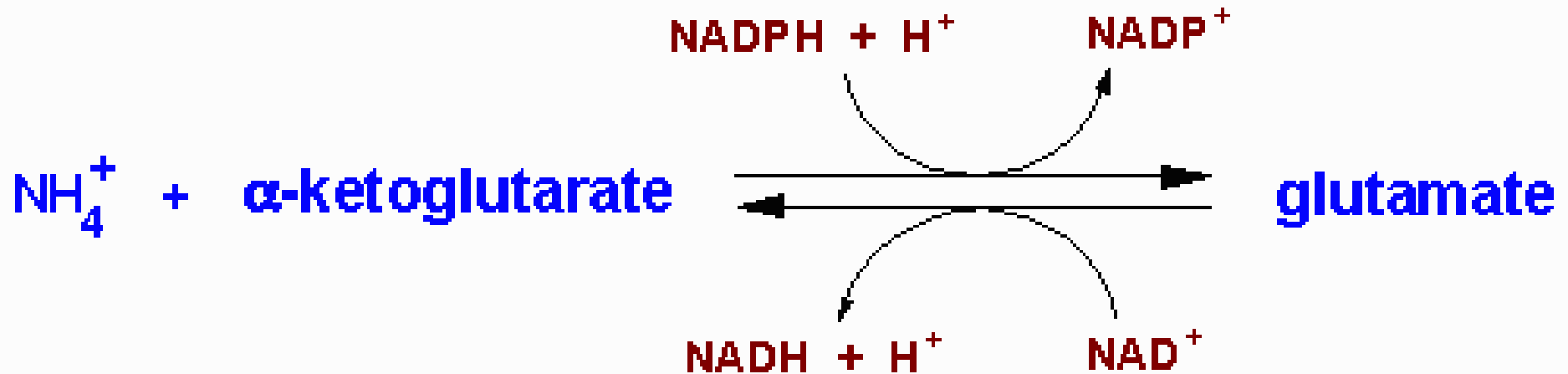
Por ejemplo, luego de un ataque cardíaco aumenta en primer lugar la creatina quinasa, luego aumenta SGOT, y más tarde SGPT.

Como el α -cetoglutarato participa en muchas transaminaciones, el glutamato es un intermediario prominente en la eliminación de amonio así como en vías anabólicas.

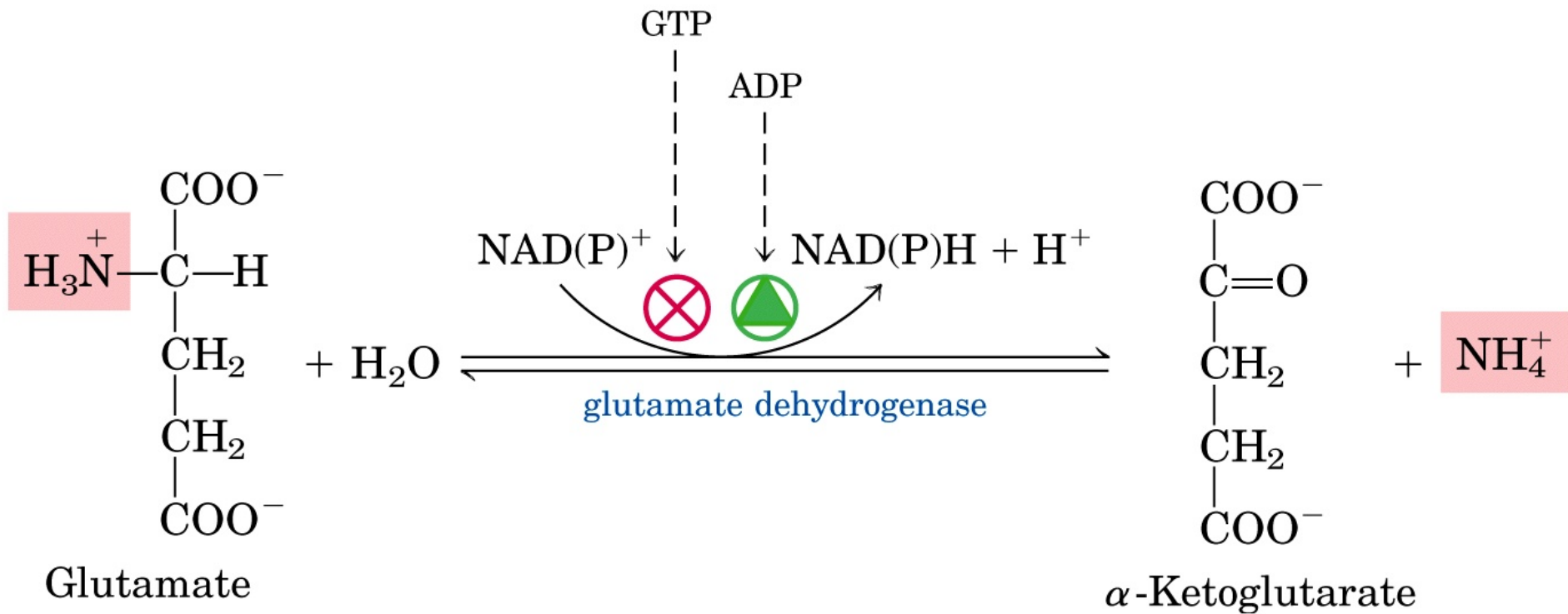
El glutamato está en un “nudo” entre el amonio libre y los grupos amino de los aminoácidos.

El glutamato formado puede ser desaminado en el hígado por la glutamato deshidrogenasa o convertido a glutamina por la glutamina sintasa.

Glutamato deshidrogenasa



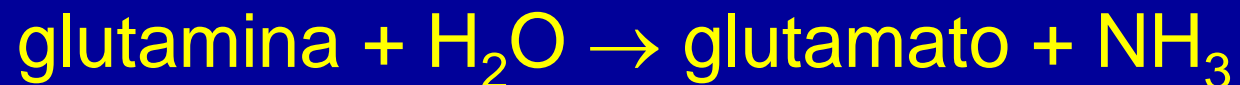
- utiliza NADPH, incorpora amonio al glutamato para sintetizar este aminoácido y otros por transaminación, activada por ATP y GTP
- ← utiliza NAD^+ , reacción anaplerótica, provee de un intermediario oxidable y NADH, activada por ADP y GDP

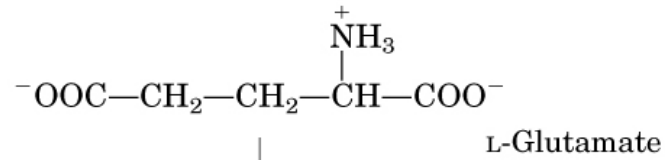


Glutamina sintasa



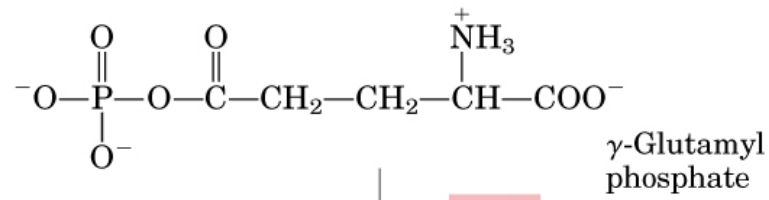
- Produce glutamina, uno de los 20 aminoácidos de las proteínas.
- La glutamina sirve como dador de nitrógeno en varias vías biosintéticas (purinas, citosina).
- La glutamina es muy abundante en la circulación, pues sirve como una forma de transporte inocua del amoníaco, que es tóxico, hacia el hígado y el riñón.
- El hígado y el riñón tienen **glutaminasa**, enzima mitocondrial que libera el amonio.





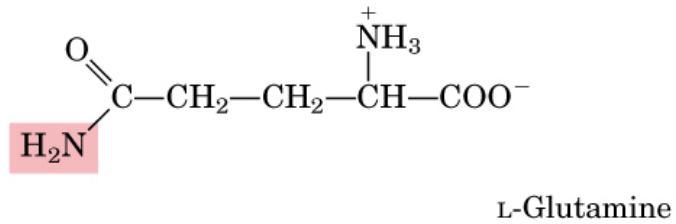
glutamine
synthetase

ATP
ADP



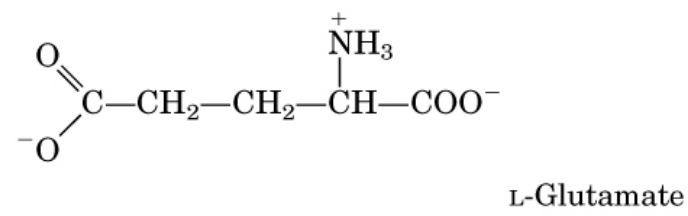
glutamine
synthetase

NH_4^{+}
 P_i



glutaminase
(liver
mitochondria)

H_2O
 $\text{NH}_4^{+} \longrightarrow \longrightarrow \text{Urea}$



En el hígado hay **glutamina sintetasa** y también **glutaminasa**, pero en sectores celulares diferentes. Así, el hígado no es productor ni consumidor neto de glutamina.

La región periportal, en contacto con la sangre que viene del músculo esquelético, tiene las enzimas del ciclo de la urea y la glutaminasa.

La región perivenosa tiene glutamina sintetasa y tiene sangre que va al riñón.

Así, esta distribución diferencial de las enzimas permite al hígado puede controlar la incorporación del amoníaco a la urea o a la glutamina.

Cuando ocurre acidosis y baja el pH del medio interno, el organismo va a derivar más glutamina del hígado al riñón. Esto evita que el hígado sintetice urea, lo cual conserva bicarbonato.

En el riñón, la glutaminasa libera una molécula de amoníaco, y a continuación la glutamato deshidrogenasa libera otra.

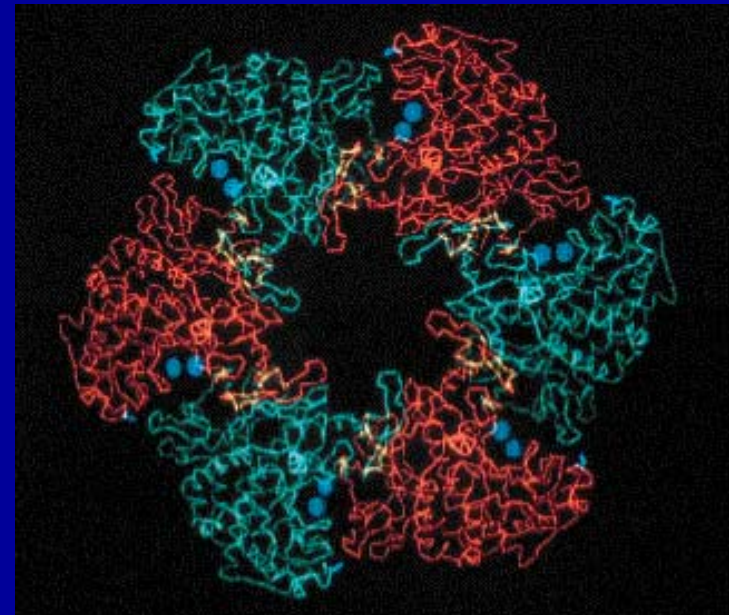
El amoníaco se protona generando amonio, el cual se excreta.

Esto sirve para excretar protones y regular el pH.

La glutamina sintetasa en una enzima regulada.

En *E. coli* es regulada mediante los siguientes mecanismos:

- Alosteroismo
- Modificación covalente
- Regulación de la expresión génica y la síntesis proteica (control de la cantidad de enzima)



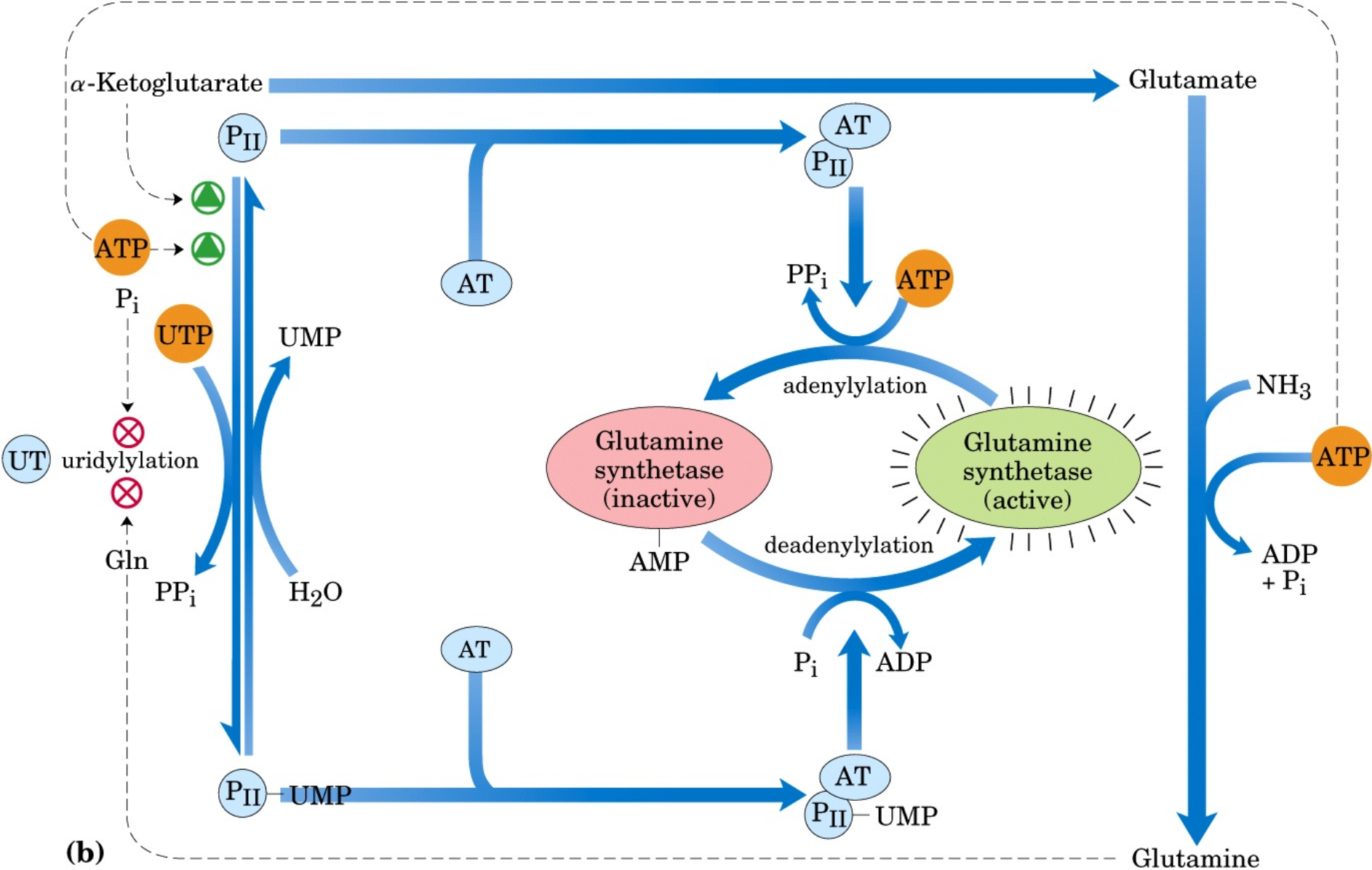
Regulación alostérica de la glutamina sintetasa

- Nueve inhibidores “feedback”: Gly, Ala, Ser, His, Trp, CTP, AMP, carbamoil-P y glucosamina-6-P
- Gly, Ala, Ser son indicadores del metabolismo de aminoácidos en las células
- Los otros seis son producto final de vías metabólicas.

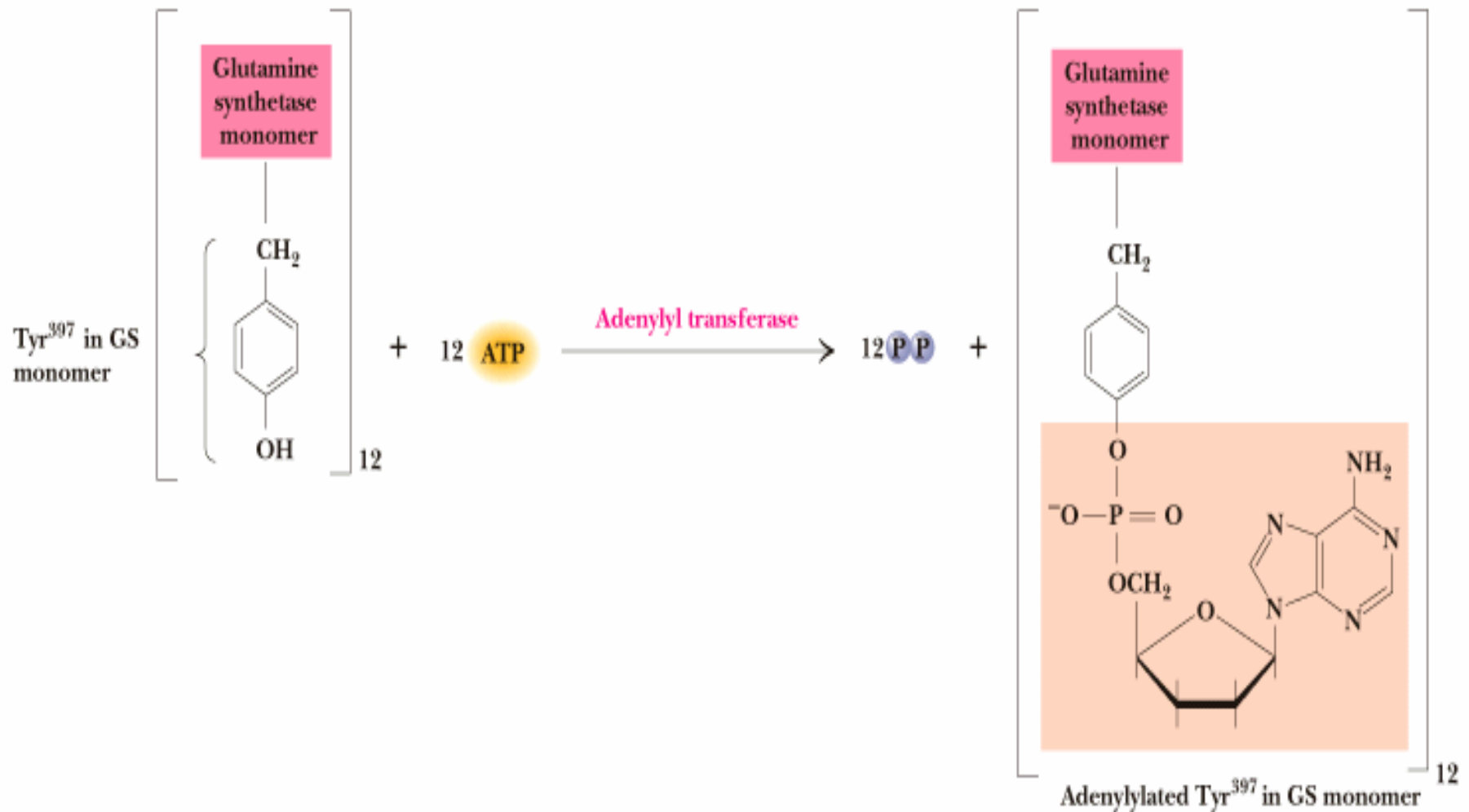
Modificación covalente de la glutamina sintetasa

- Cada subunidad es adenilada en la tirosina 397
- La adenilación inactiva la enzima
- La adenil transferasa cataliza la adenilación y la desadenilación
- Una proteína reguladora (PII) controla ambas actividades
- La actividad de PII se controla por uridilación.
- La uridilación se inhibe por glutamina y se estimula por α -cetoglutarato y ATP.
- En suma, la actividad se estimula cuando la glutamina desciende y cuando predominan α -cetoglutarato y ATP (sustratos).

Regulación covalente de la glutamina sintetasa



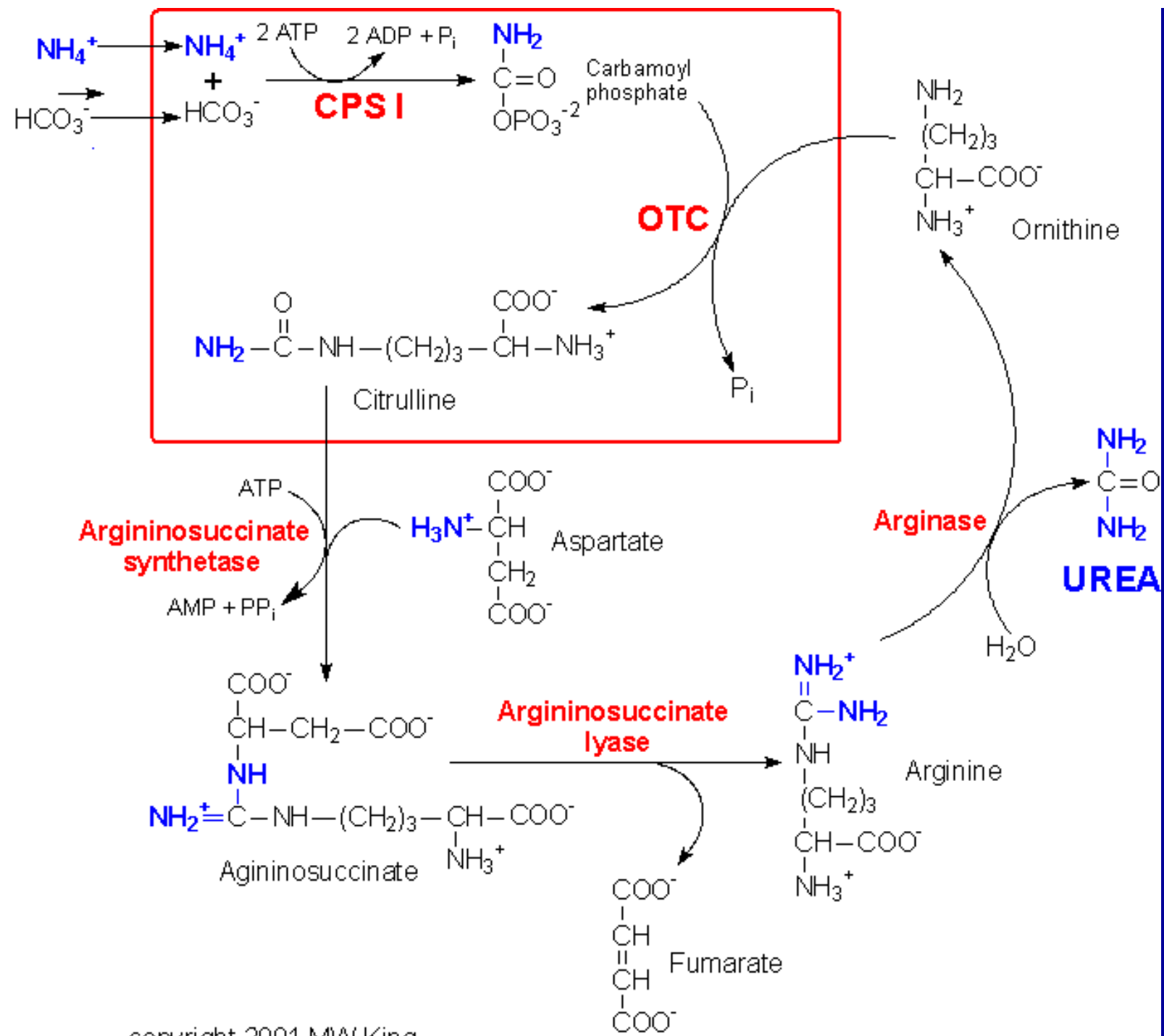
Adenilación de la tirosina



Ciclo de la urea

- 80% del nitrógeno que se excreta, lo hace en forma de urea
- Parte de las enzimas están en la matriz mitocondrial y parte en el citosol
- La arginina, con la arginasa, genera urea y ornitina en el citosol. Luego, las siguientes enzimas regeneran la arginina

Ciclo de la urea



Destino de los esqueletos carbonados

Todos los tejidos tienen cierta capacidad para síntesis y remodelación de aminoácidos.

El **hígado** es el sitio principal de metabolismo de los aminoácidos.

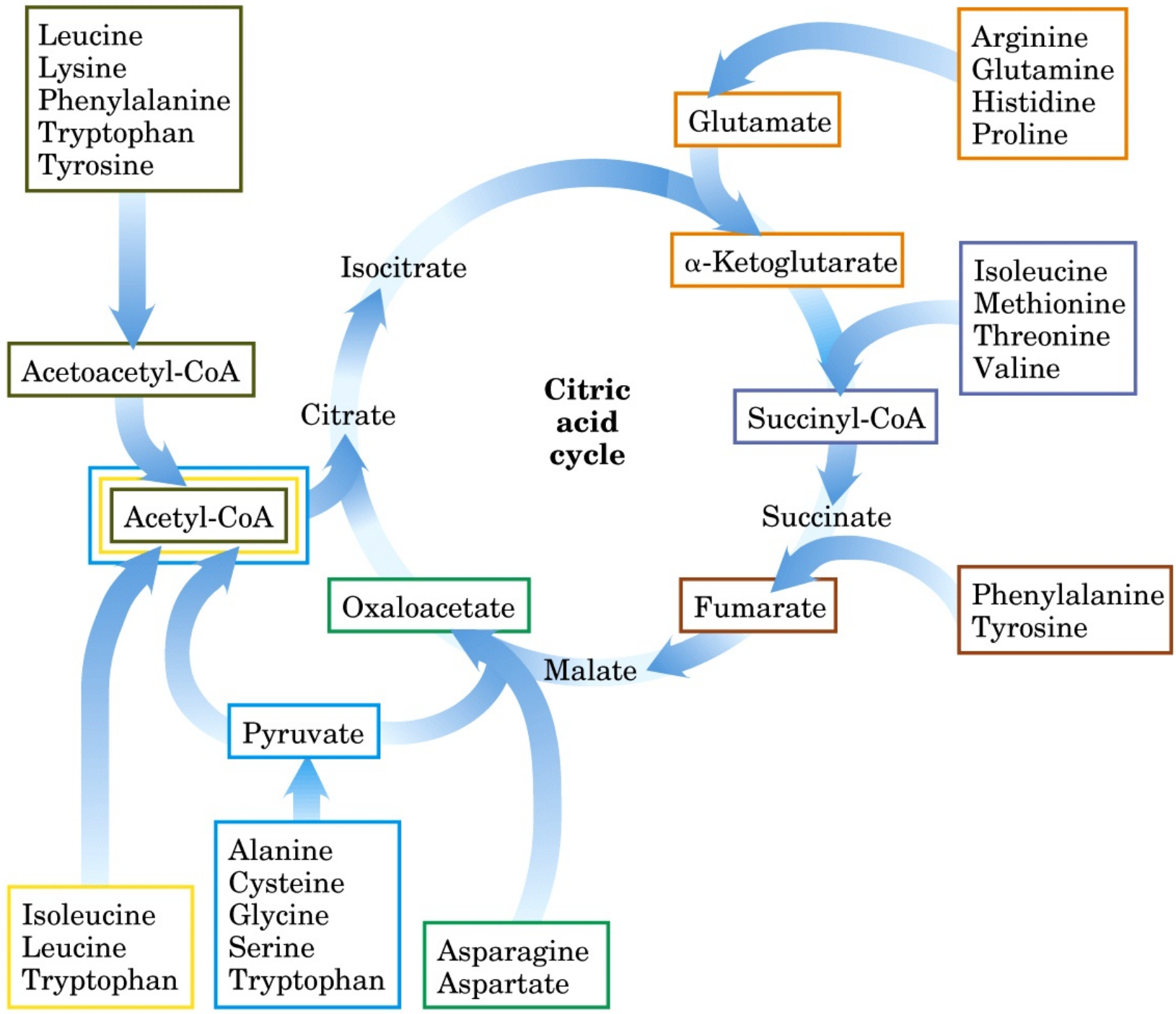
En tiempos de buena suplementación dietaria, el nitrógeno es eliminado vía transaminación, desaminación y síntesis de urea. Los esqueletos carbonados pueden conservarse como carbohidratos o como ácidos grasos.

Los aminoácidos pueden ser **glucogénicos, cetogénicos o ambos**.

Los glucogénicos son los que generan piruvato o intermediarios del ciclo de Krebs como α -cetoglutarato o oxaloacetato.

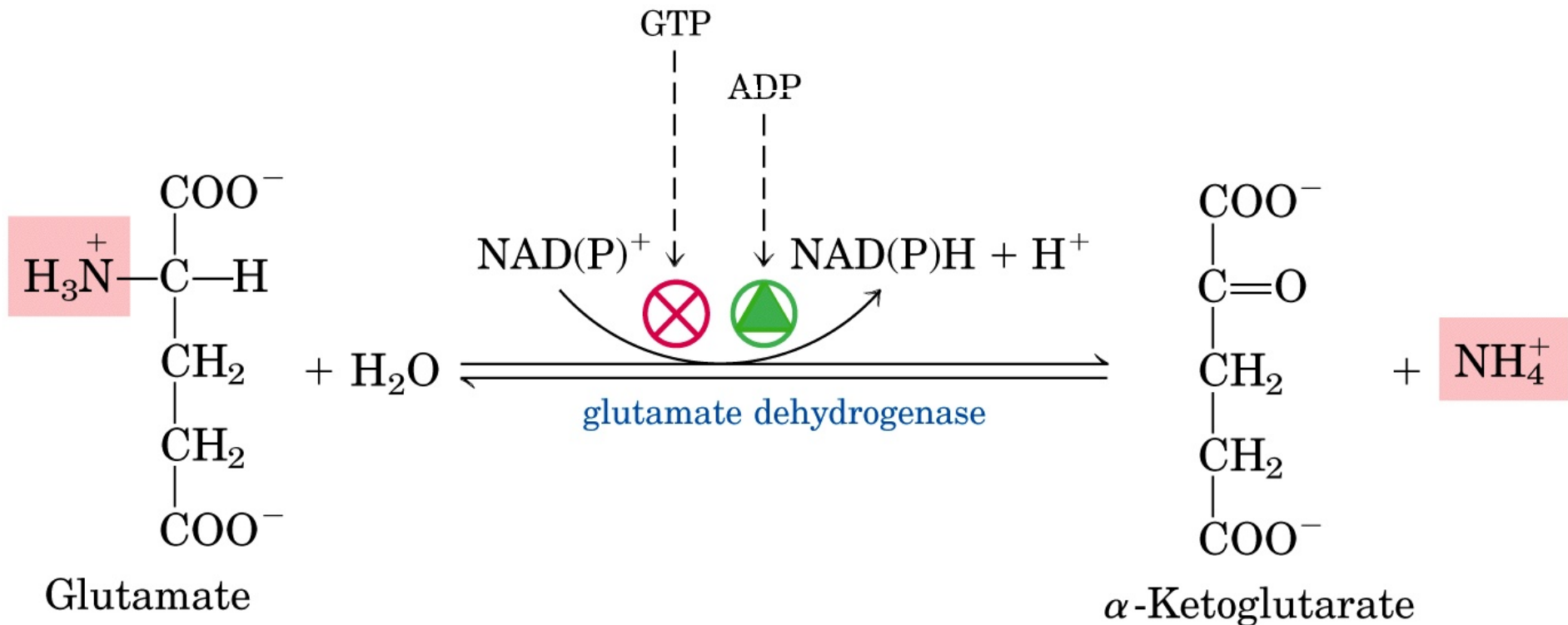
Los cetogénicos (Lys y Leu) generan sólo acetil-CoA o acetoacetil-CoA.

En períodos de ayuno, los esqueletos carbonados se utilizan como fuente de energía, rindiendo CO_2 y H_2O



Biosíntesis
de los
aminoácidos no esenciales

El **glutamato** se sintetiza a partir de su precursor alfa-cetoácido con la enzima **glutamato deshidrogenasa**.



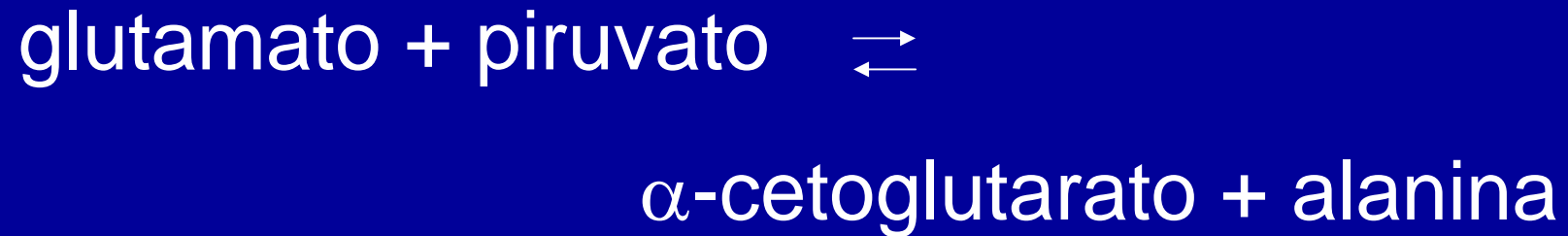
El **aspartato** se sintetiza por transaminación del oxalaceto.



También se sintetiza de la asparagina por acción de la asparaginasa

La **asparagina sintetasa** y la **glutamina sintetasa** catalizan la producción de **asparagina** y **glutamina** a partir de los respectivos aminoácidos

La **alanina** se sintetiza por transaminación con la enzima alanina transaminasa



La concentración de alanina en la circulación es alta, más baja solo que la de glutamina.

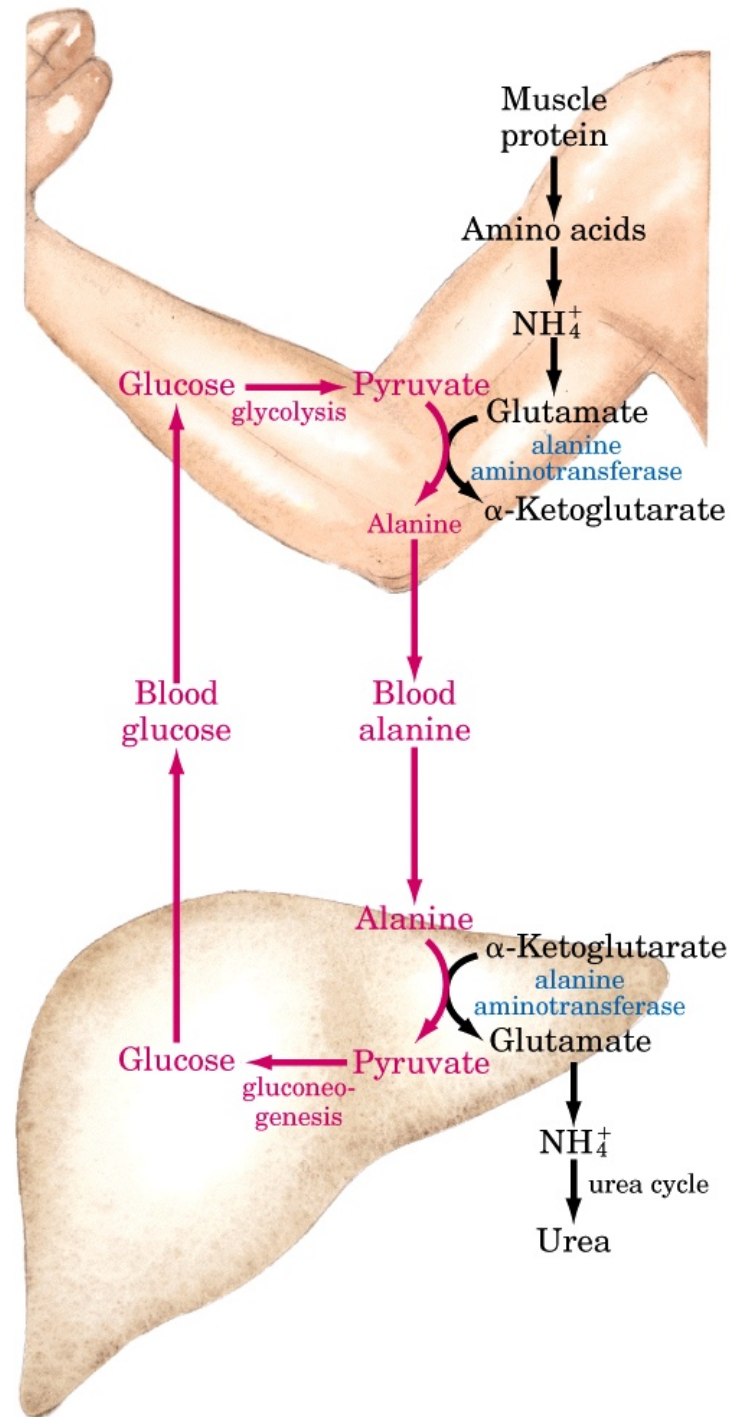
CICLO DE LA GLUCOSA – ALANINA

La *alanina transaminasa* participa en el transporte de esqueletos carbonados y nitrógeno del músculo al hígado.

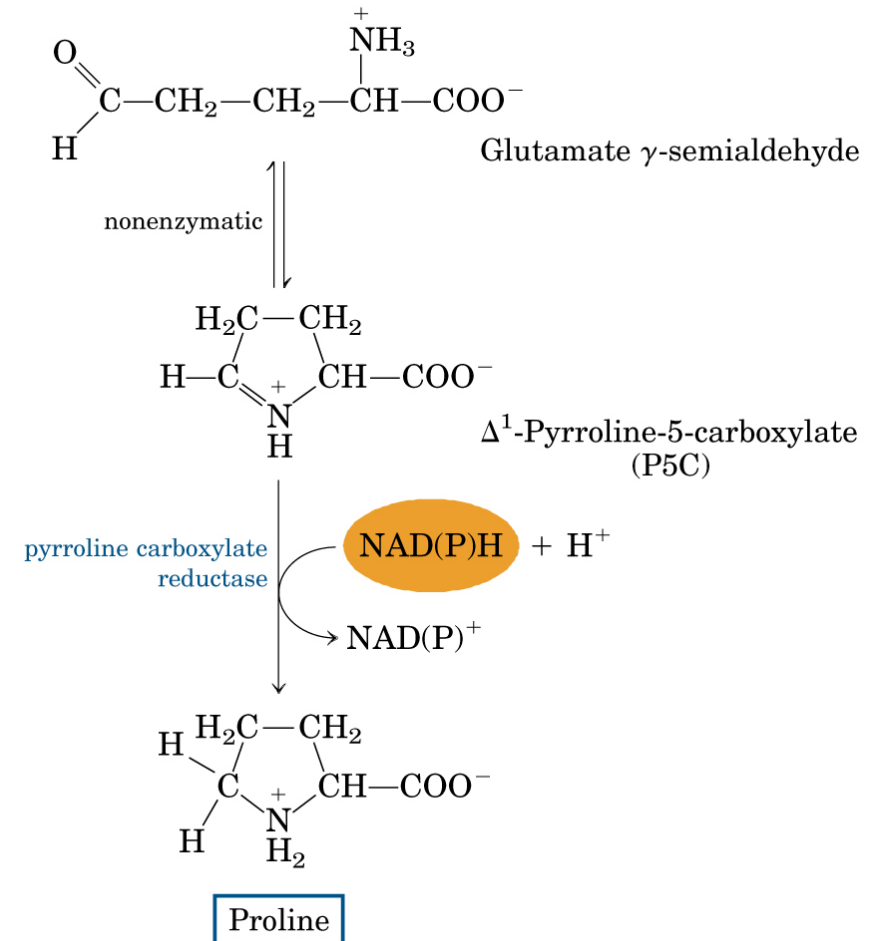
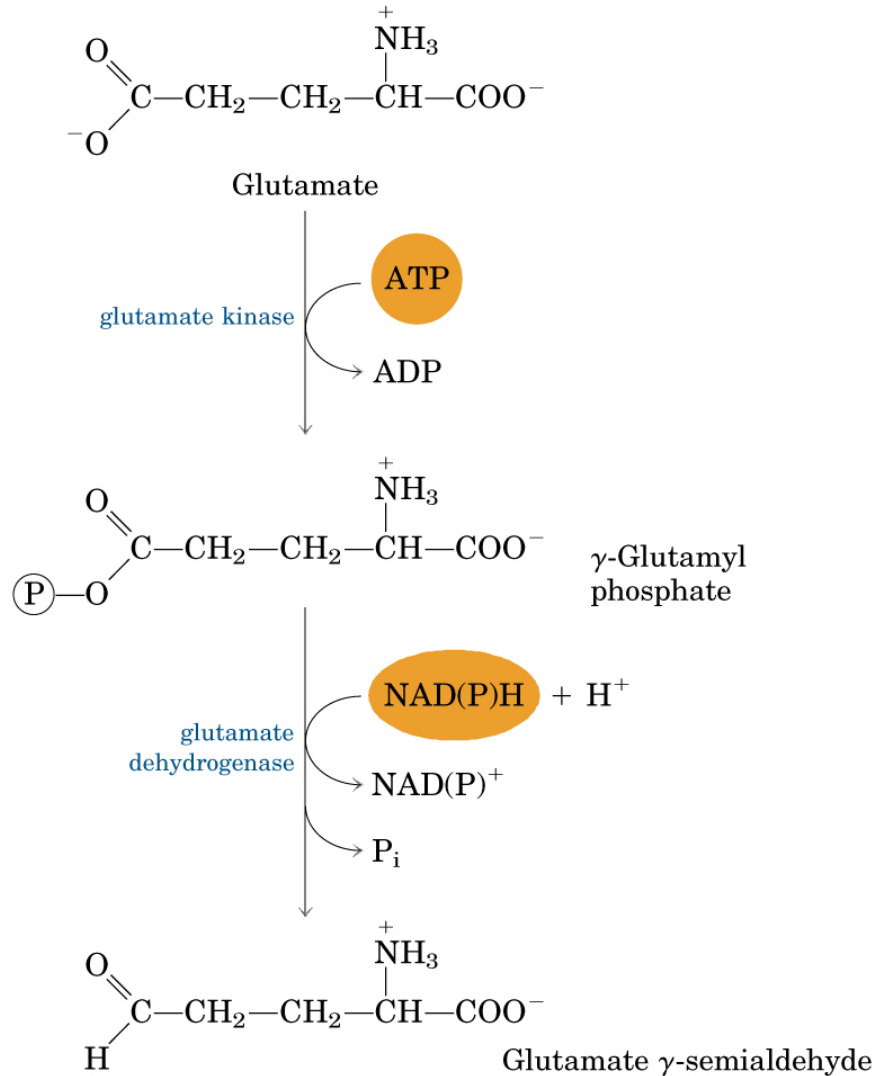


Músculo esquelético: el piruvato de la glucólisis se transforma en alanina a expensas de glutamato.

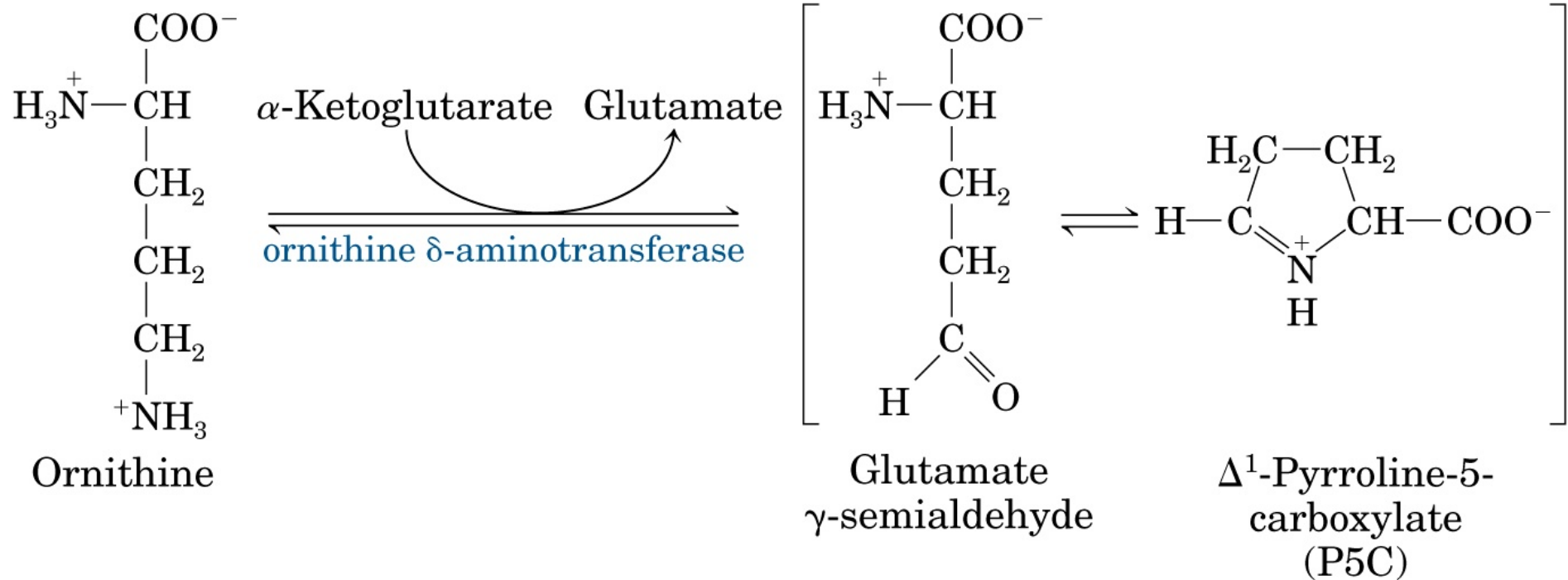
Hígado: se regenera el piruvato para la gluconeogénesis y el amonio del glutamato puede ir al ciclo de la urea.



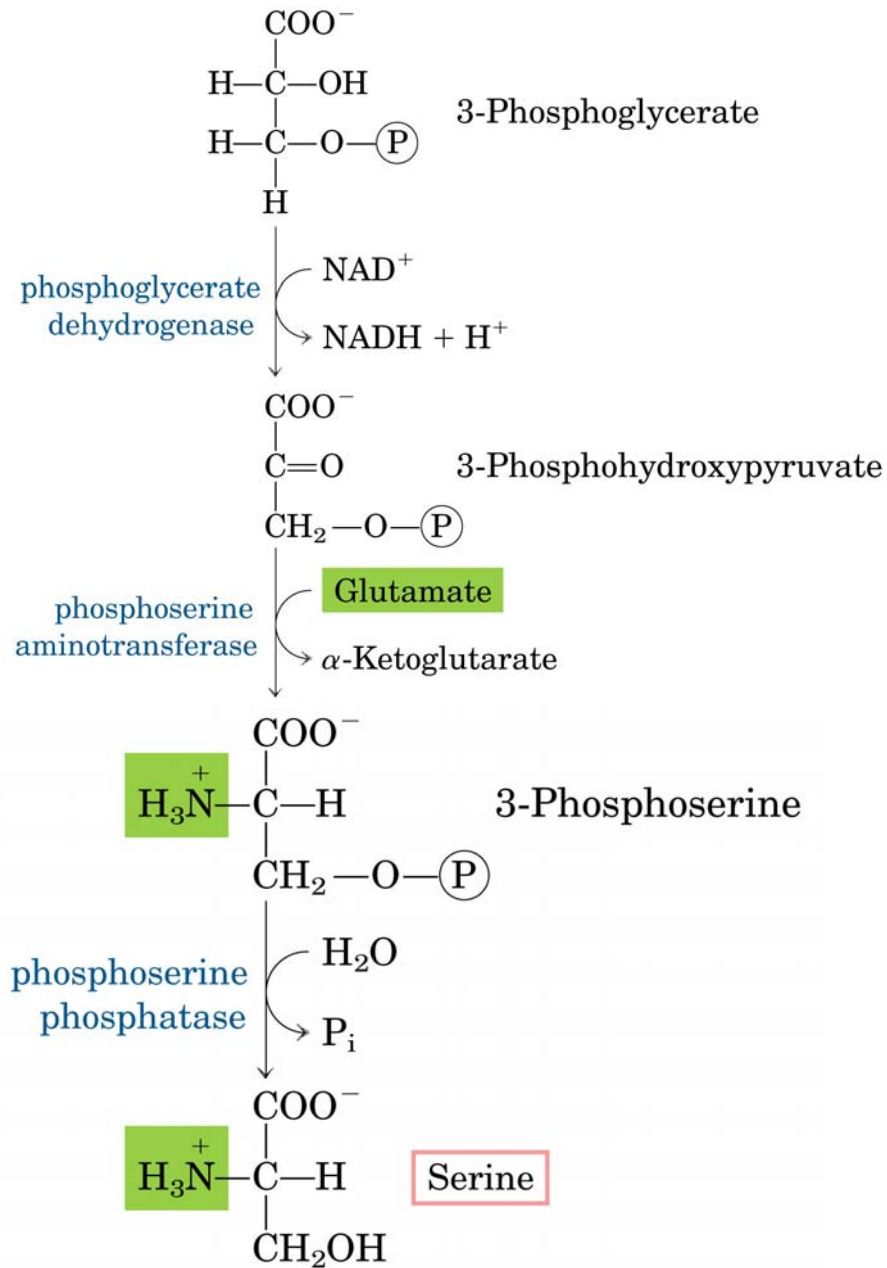
La **prolina** se sintetiza a partir de **glutamato** por la reversa de las reacciones de su catabolismo



La prolina también se sintetiza a partir de arginina de la dieta.
 Primero, la arginina se transforma en ornitina vía arginasa.



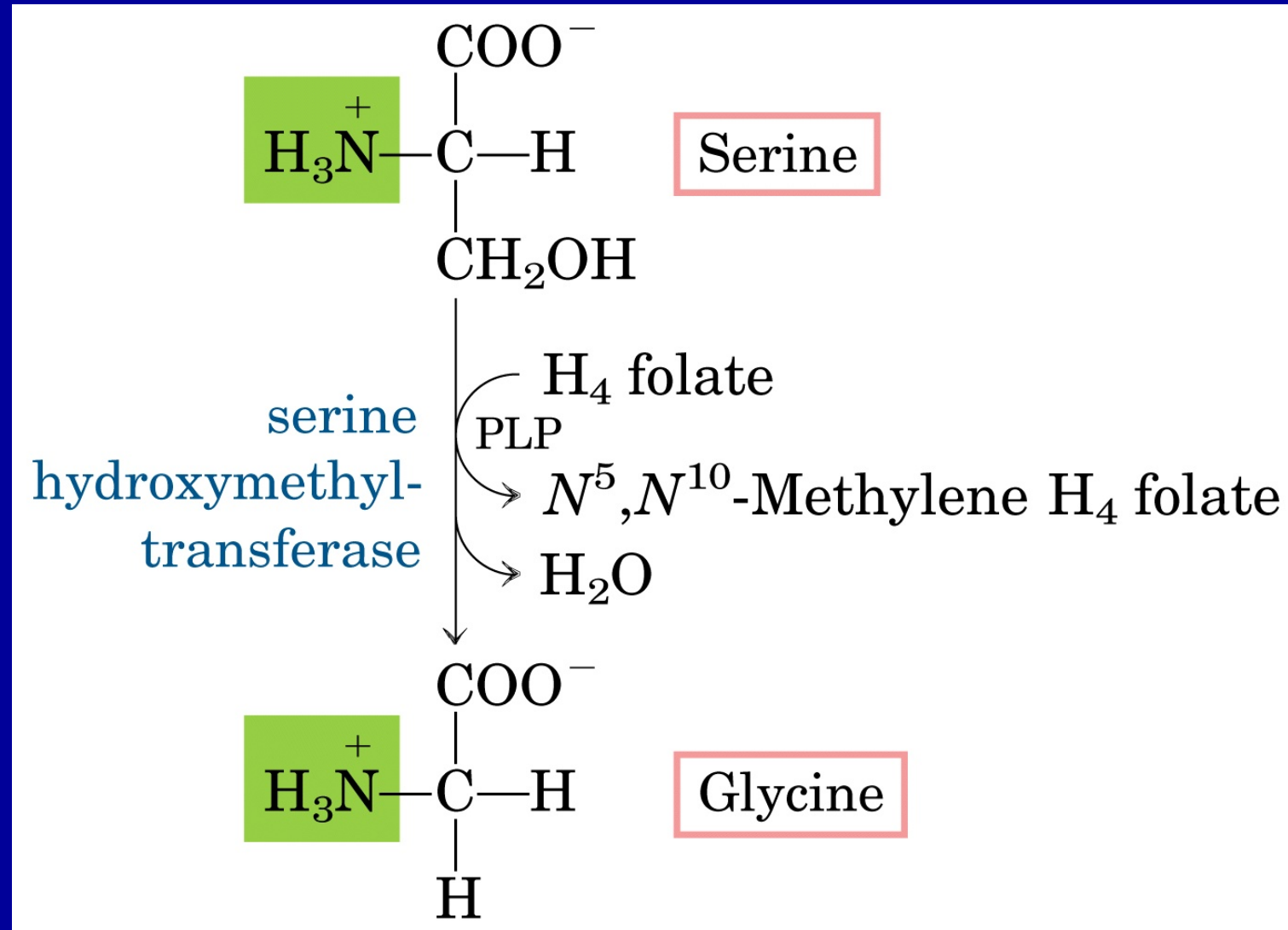
La enzima puede operar en dirección opuesta para sintetizar ornitina y arginina a partir de ésta.



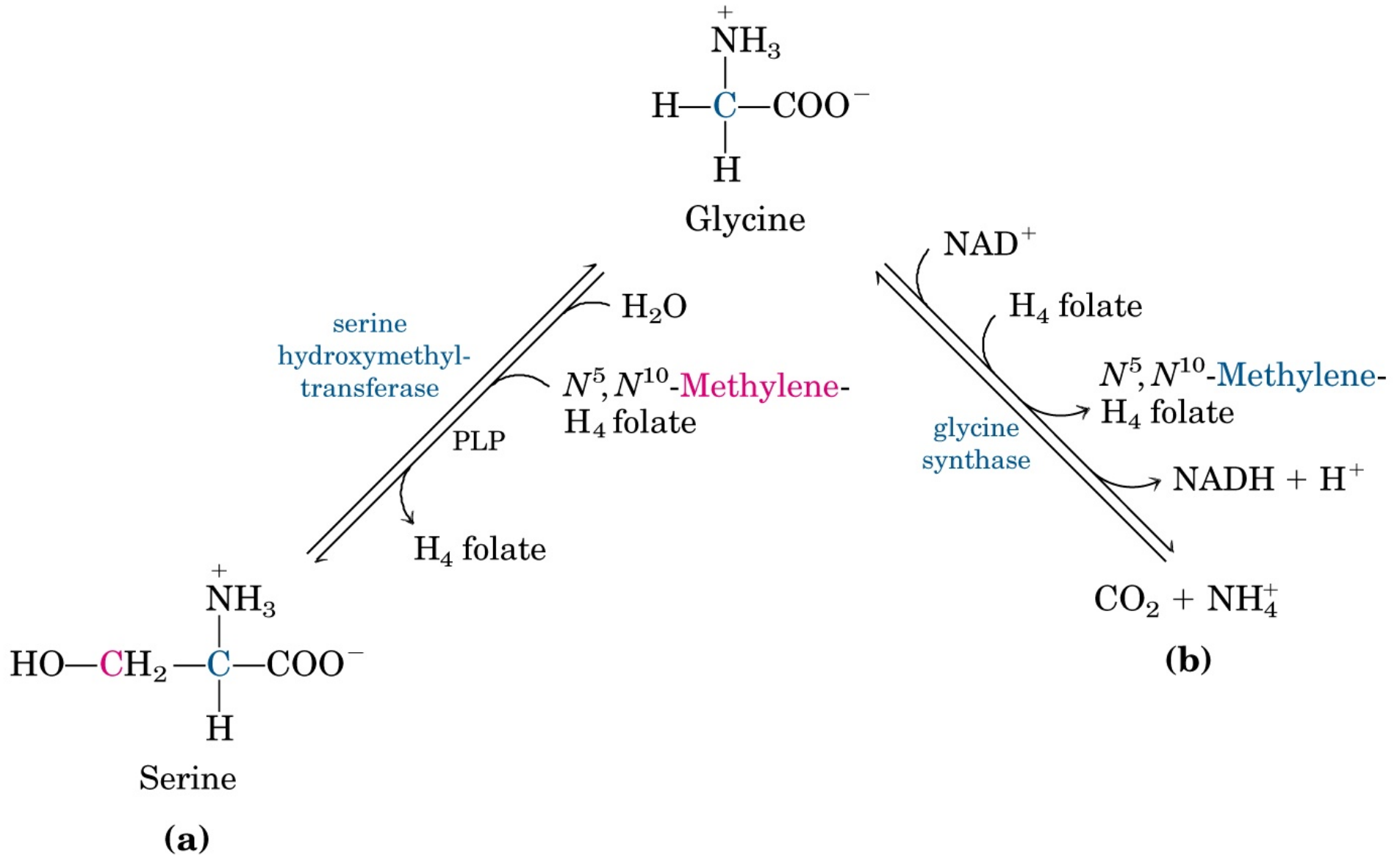
La serina se sintetiza a partir de 3-fosfoglicerato.

se oxida la función alcohólica para formar un alfa-cetoácido que se transamina y desfosforila

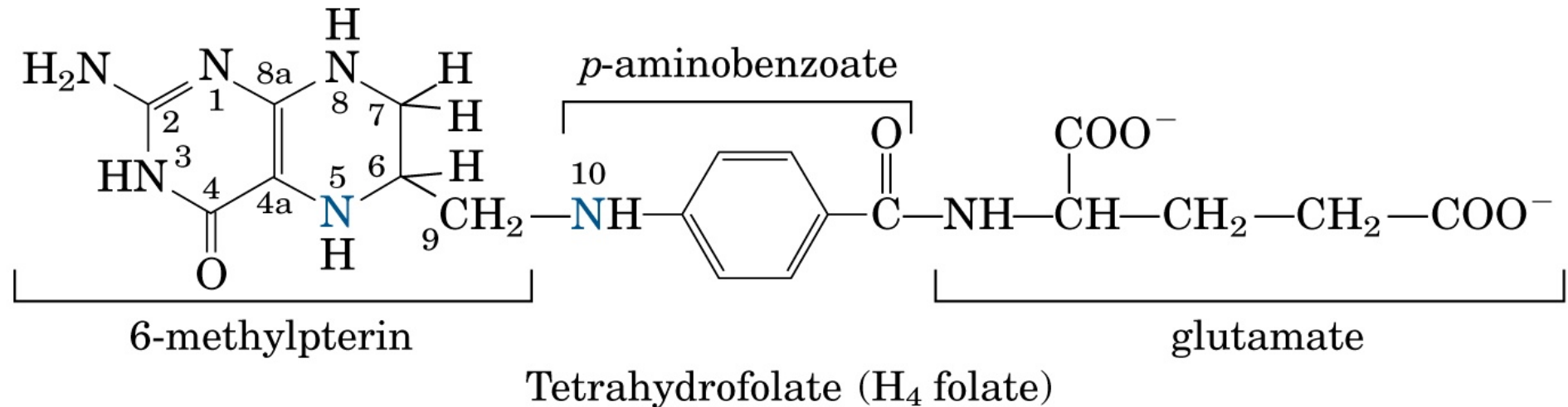
La **glicina** se sintetiza a partir de **serina**. La enzima utiliza tetrahidrofolato y piridoxal fosfato.



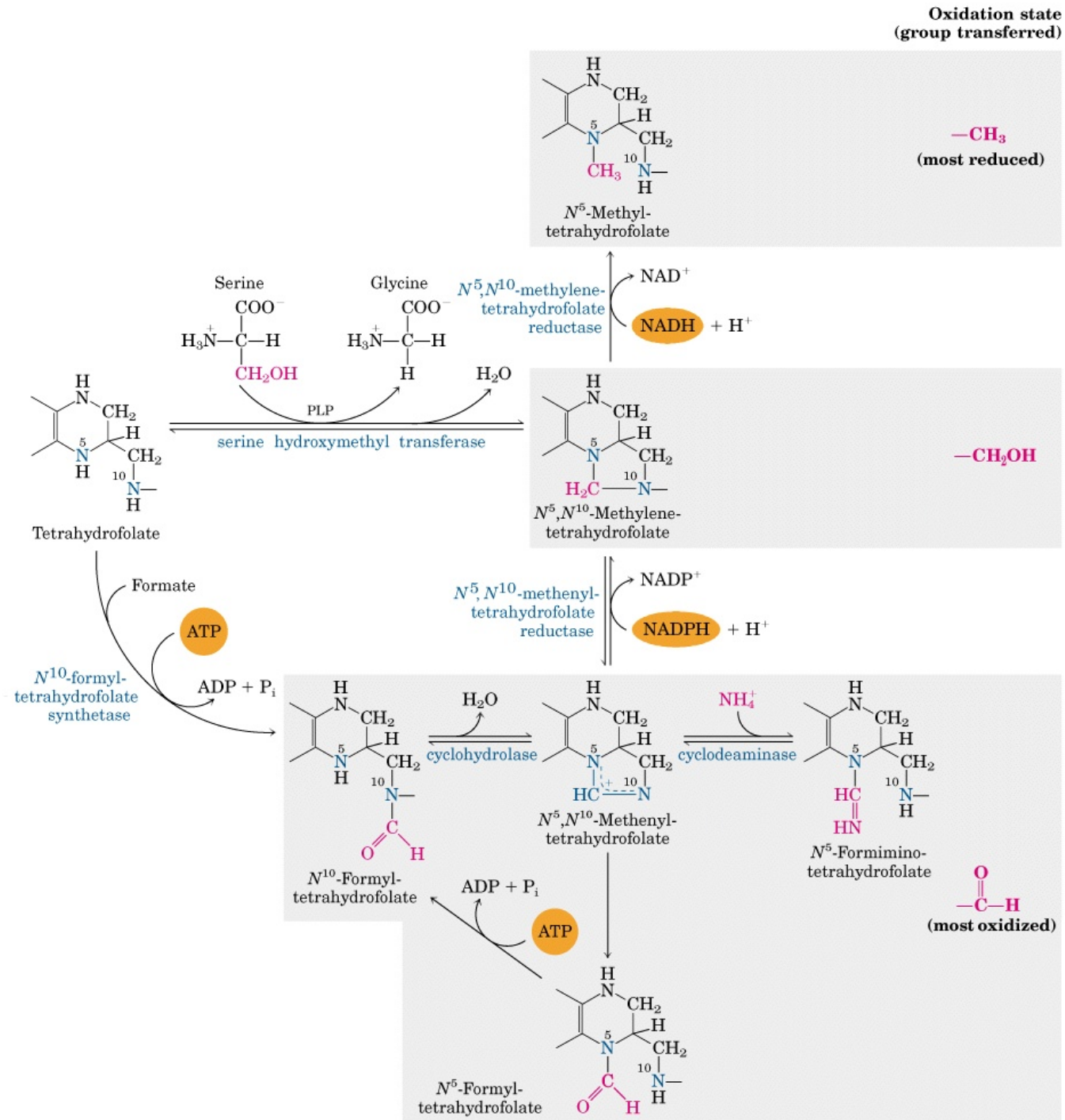
En el hígado de vertebrados, la glicina también puede sintetizarse a partir de dióxido de carbono y amonio con la glicina sintasa



Ácido fólico



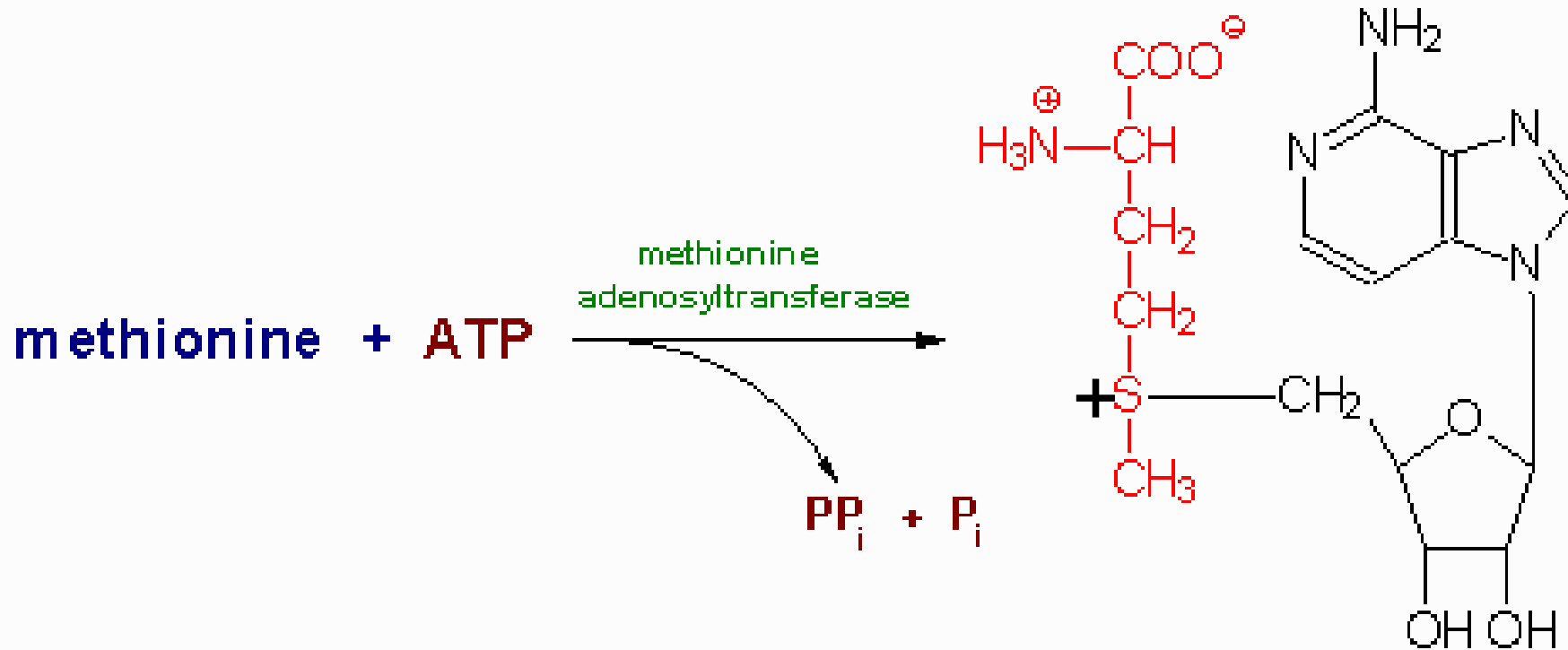
Los derivados del folato sirven como donadores de unidades monocarbonadas en diferentes estados de oxidación intermedios (metil, metilen, metenil, formil o formimino)

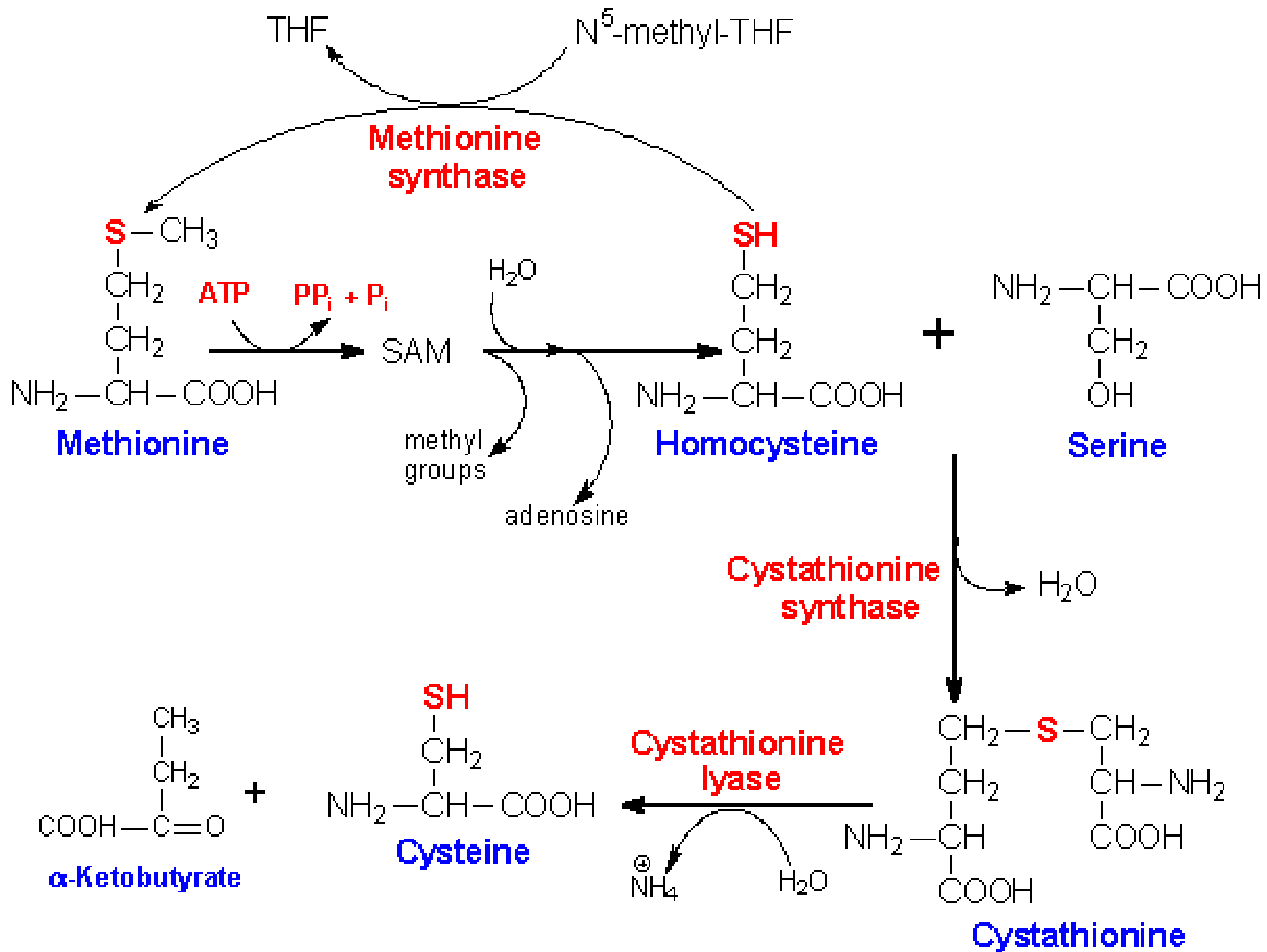


Síntesis de cisteína

El azufre para la cisteína proviene de la metionina

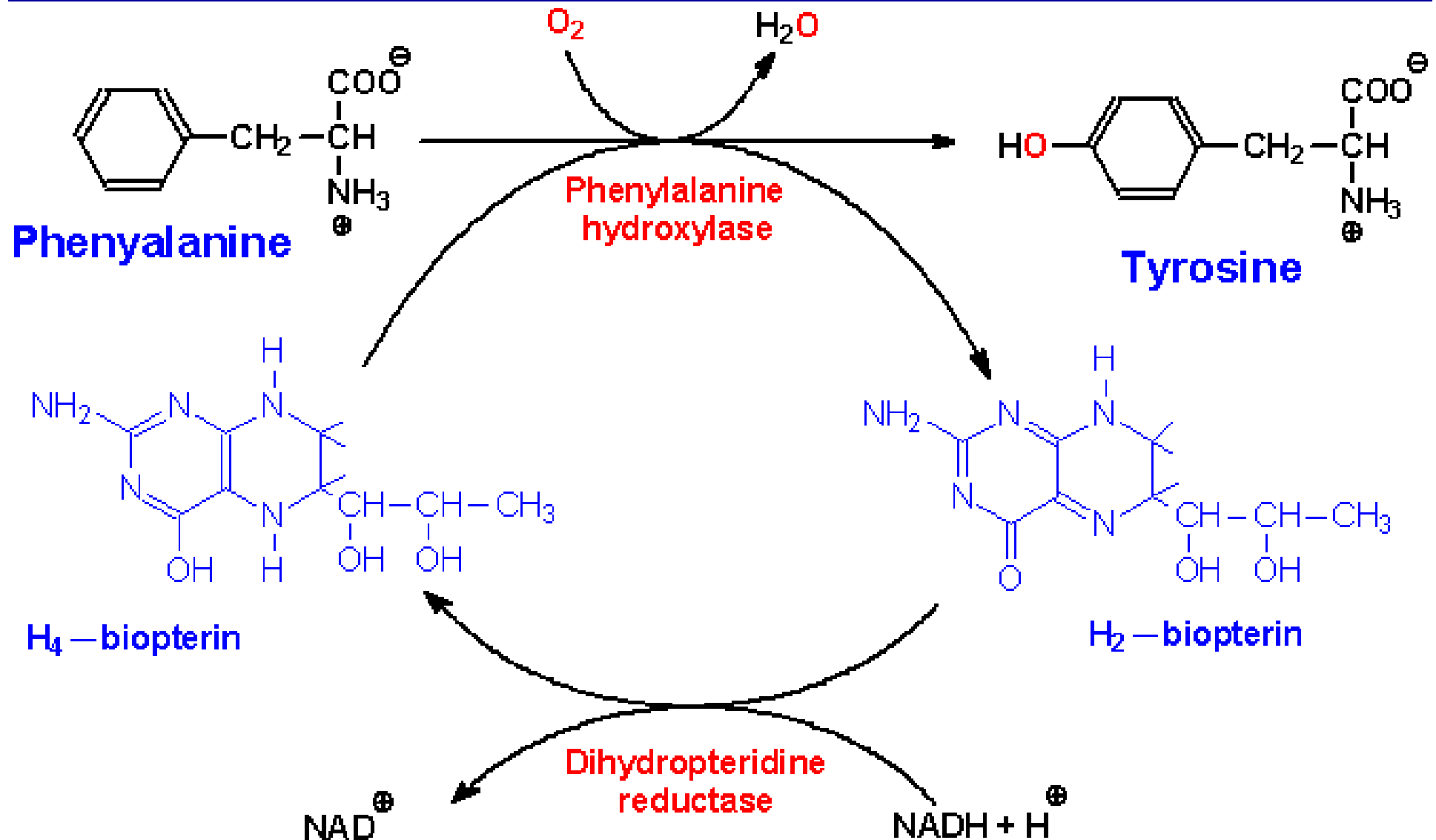
En primer lugar, ocurre la síntesis de S-adenosil metionina, un importante agente metilante





- La cisteína condensa con la serina para formar cistationina, la cual es clivada por la cistationasa para dar cisteína y alfa-cetobutirato
- Esto es conocido como la vía de transulfuración
- La cistationina beta-sintasa y la cistationina gama-liasa ambas utilizan PLP
- La cisteína se utiliza para la síntesis de proteínas y de glutatión
- Las deficiencias genéticas en la cistationina beta-sintasa causan enfermedades
- Los aumentos en la homocisteína del plasma se asocian a aterosclerosis

La **tirosina** se sintetiza a partir de **fenilalanina**



Las deficiencias genéticas en la fenilalanina hidroxilasa llevan a la fenilcetonuria

- Retardo mental
- La acumulación de fenilalanina depleta de α -cetoglutarato por transaminación
- La depleción de α -cetoglutarato compromete el ciclo de Krebs y el metabolismo aeróbico del cerebro
- Se encuentra fenilpiruvato, fenilacetato y fenilactato en la orina
- Se debe suplementar la dieta con tirosina y restringir la fenilalanina