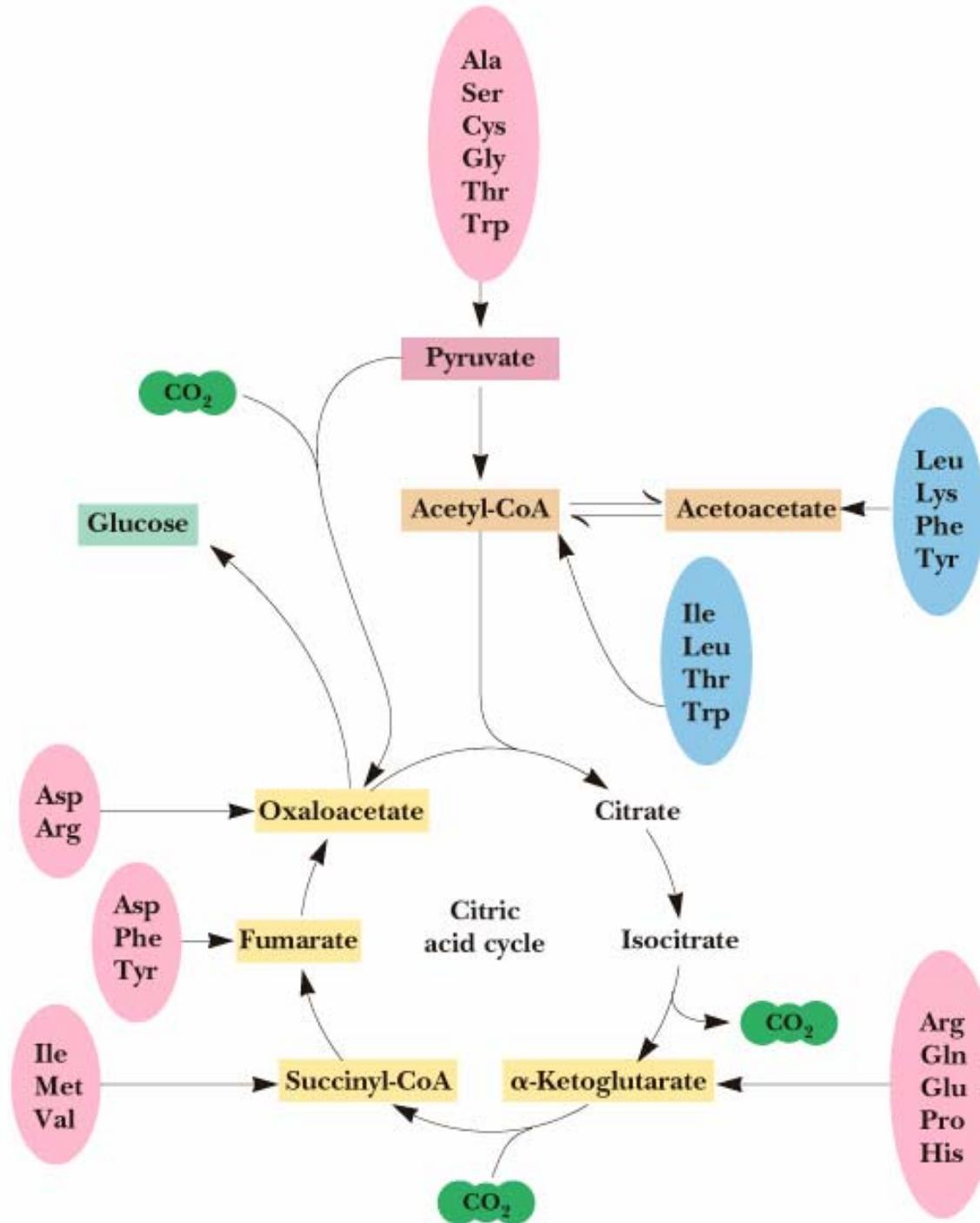


Catabolismo de aminoácidos



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.

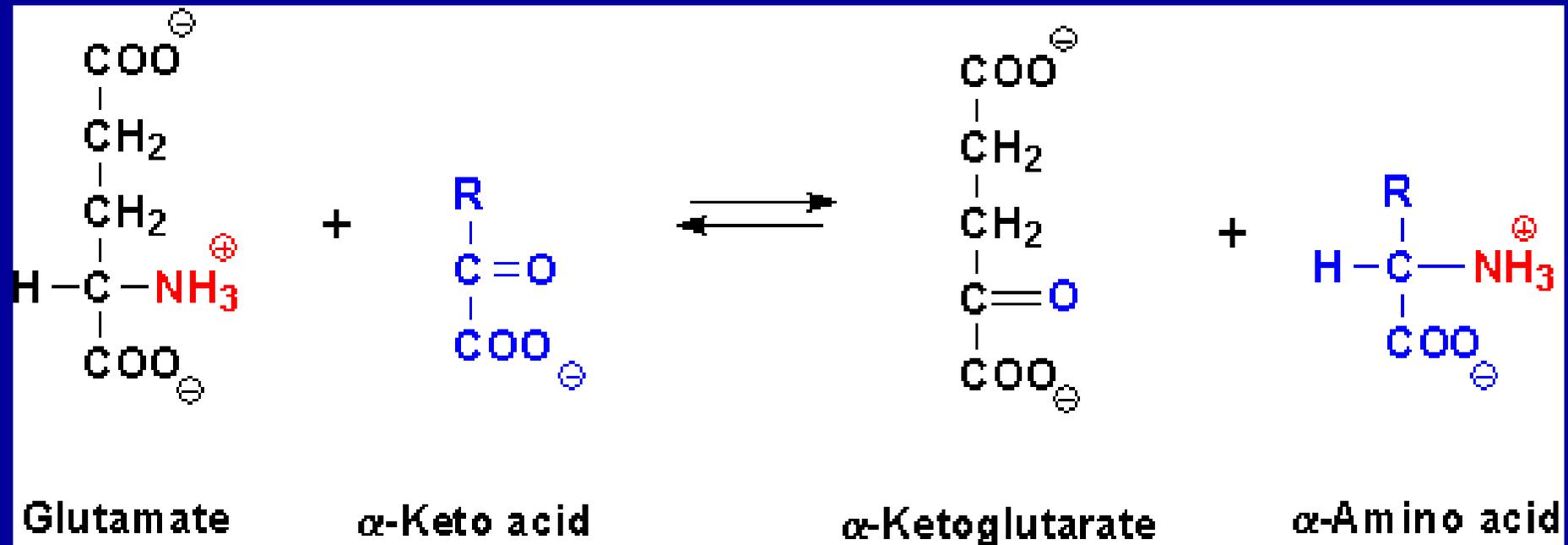
Los aminoácidos pueden ser **glucogénicos, cetogénicos o ambos**.

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

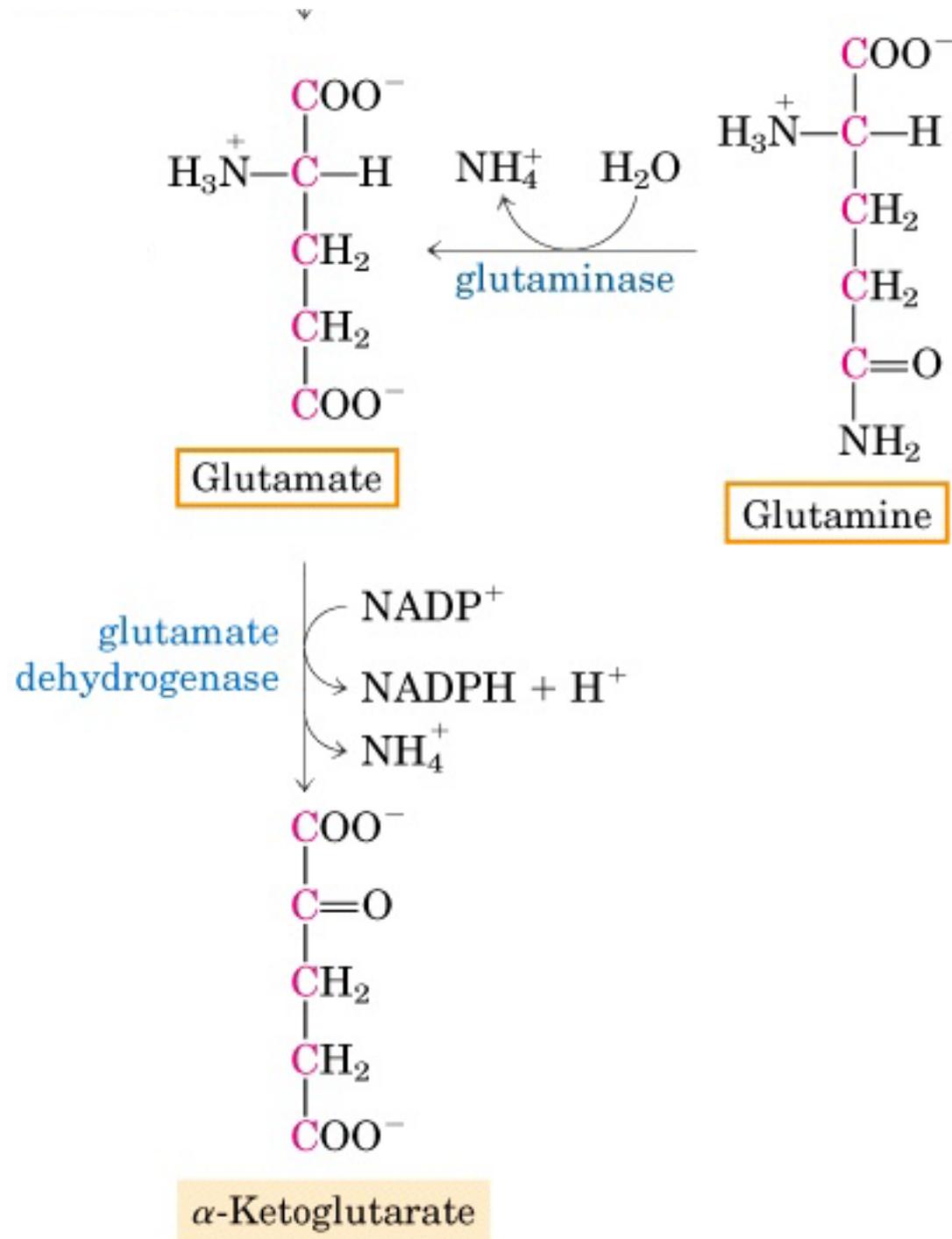
Los cetogénicos (Lys y Leu) generan sólo acetil-CoA o acetoacetil-CoA.

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

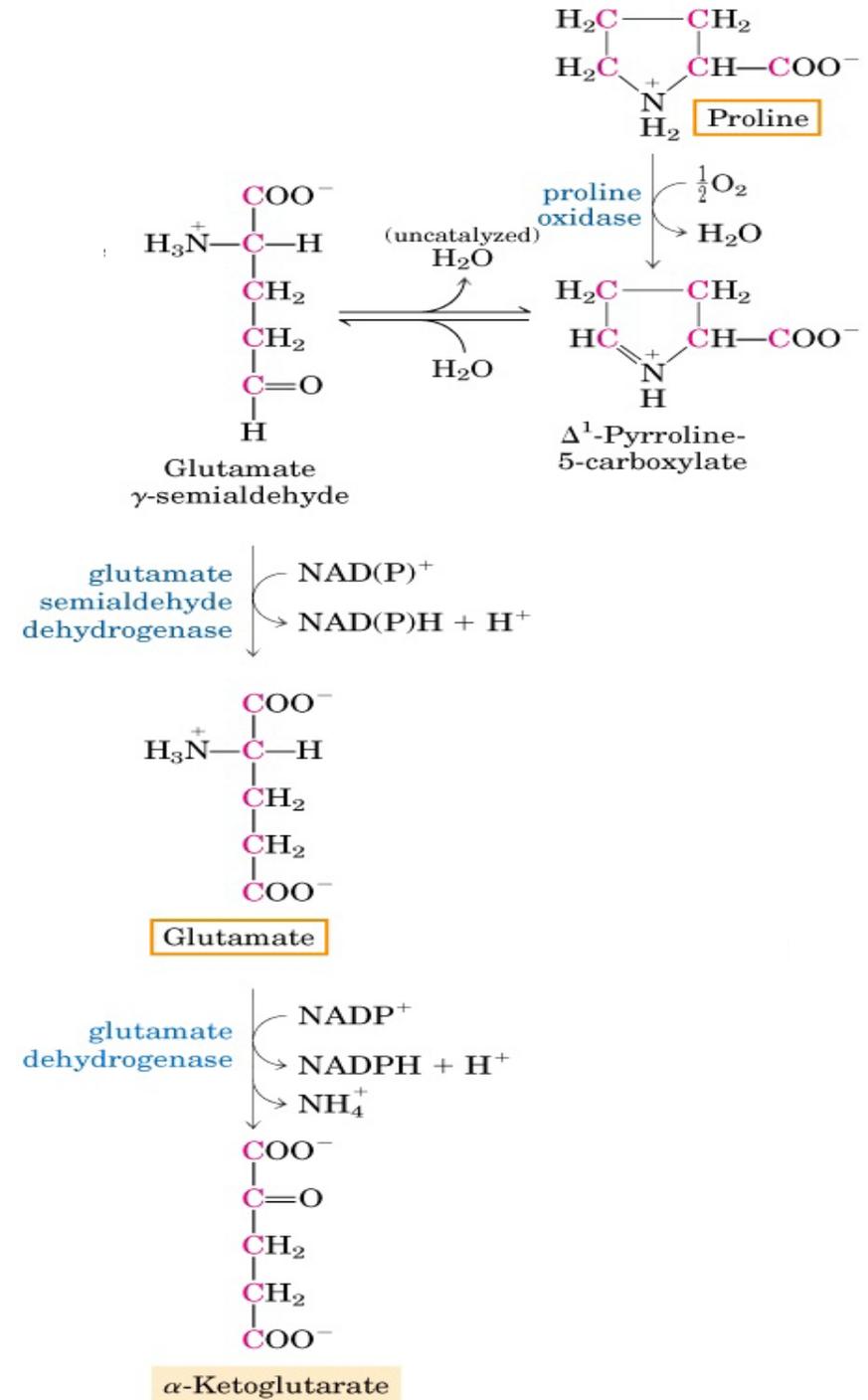
El catabolismo de los aminoácidos suele empezar por transaminación al alfacetoácido correspondiente.



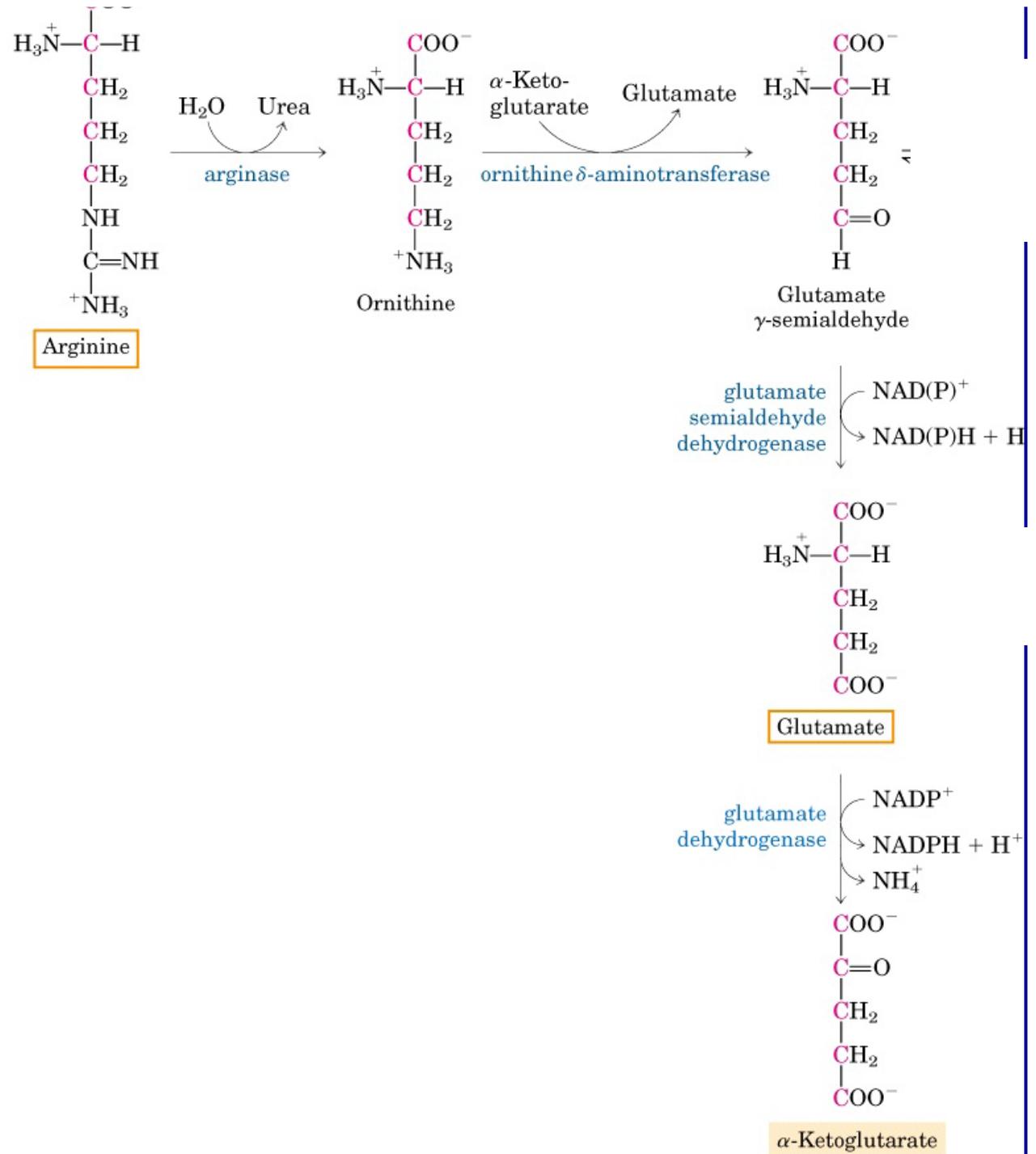
La glutamina
y
el glutamato
se convierten
en alfa-
cetoglutarato



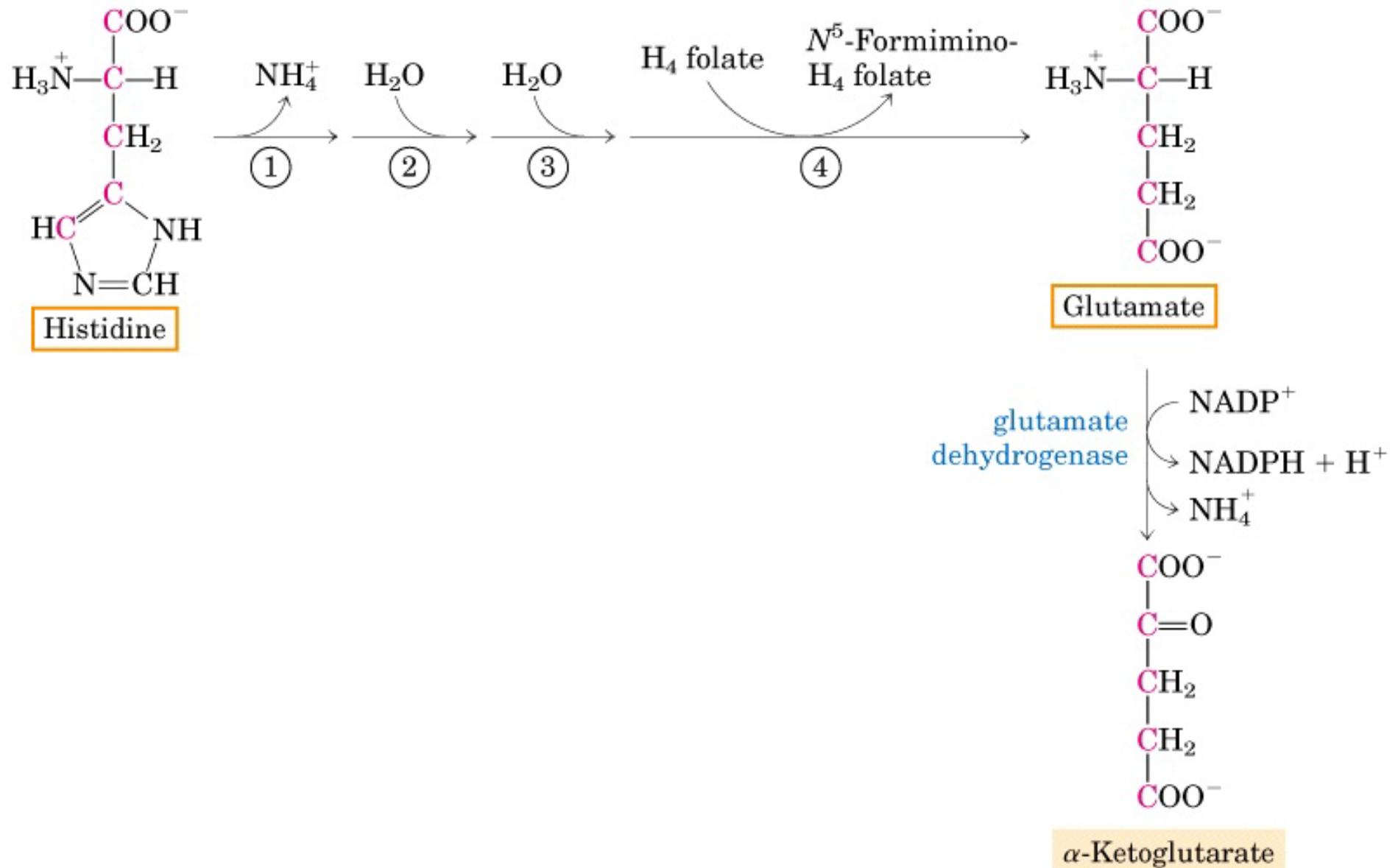
La **prolina** también se convierte en **alfa-cetoglutarato**



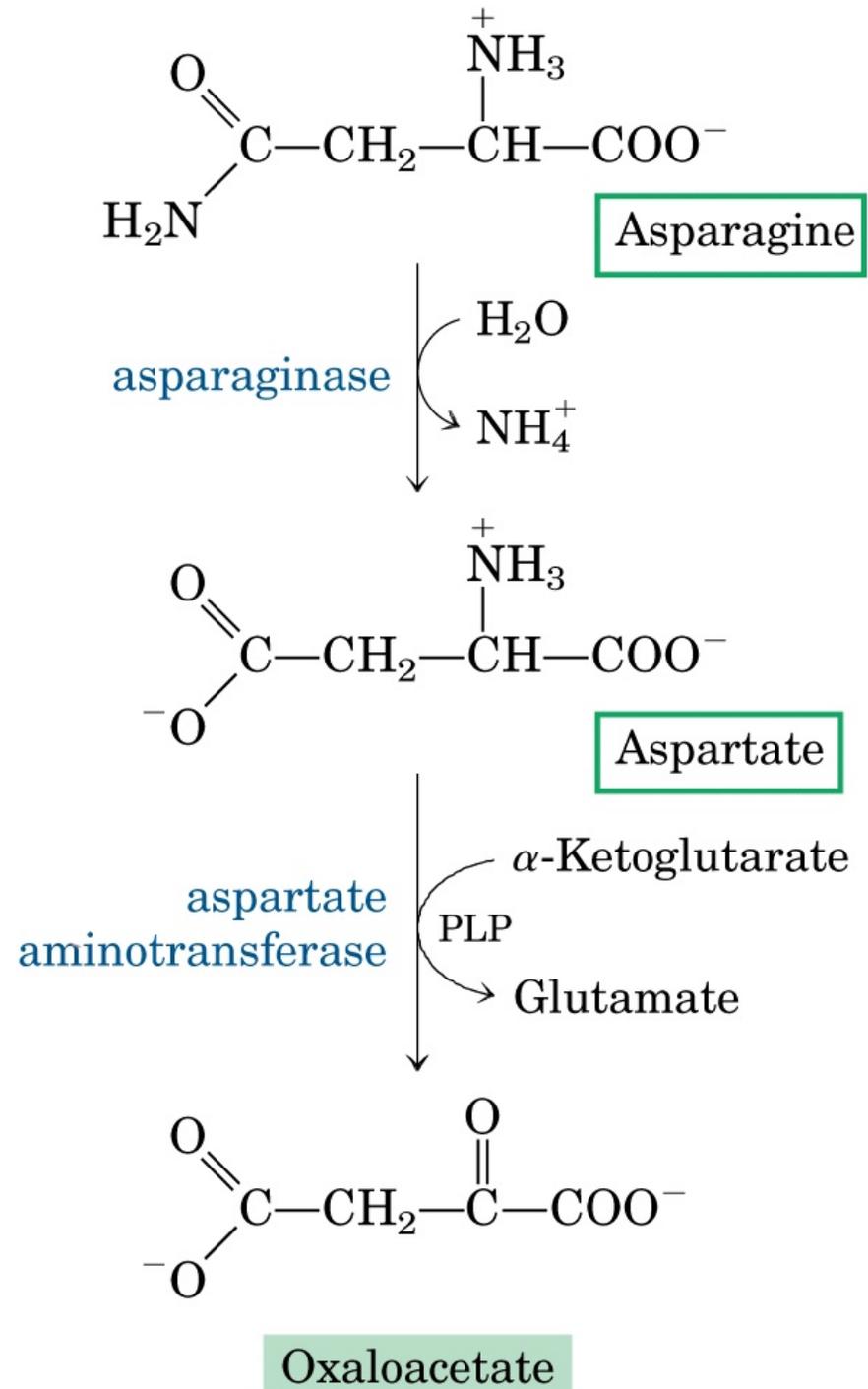
La arginina rinde alfa- cetoglutarato



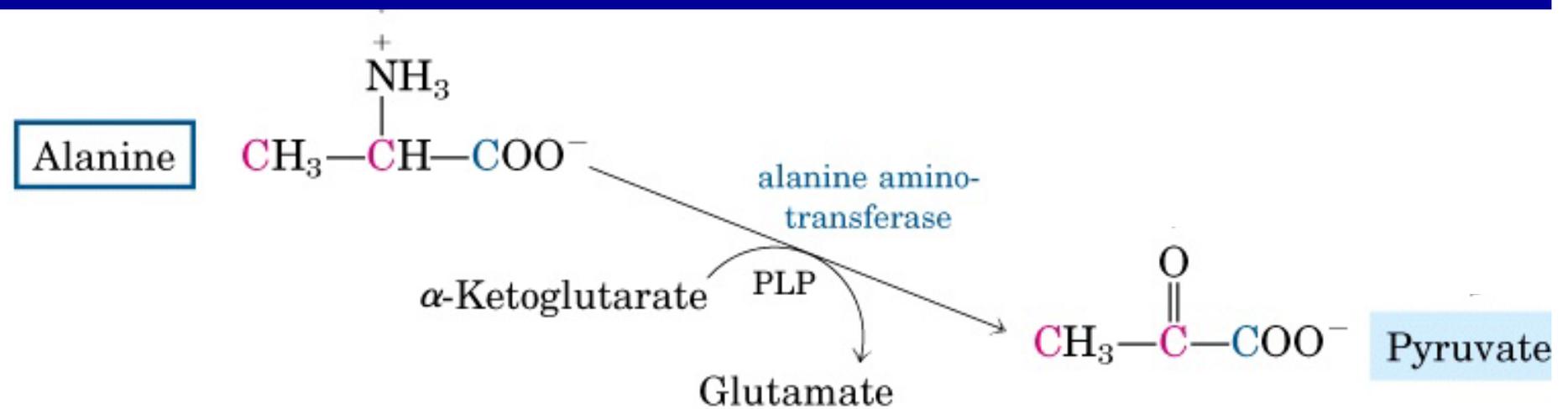
... y la histidina también rinde alfa-cetoglutarato

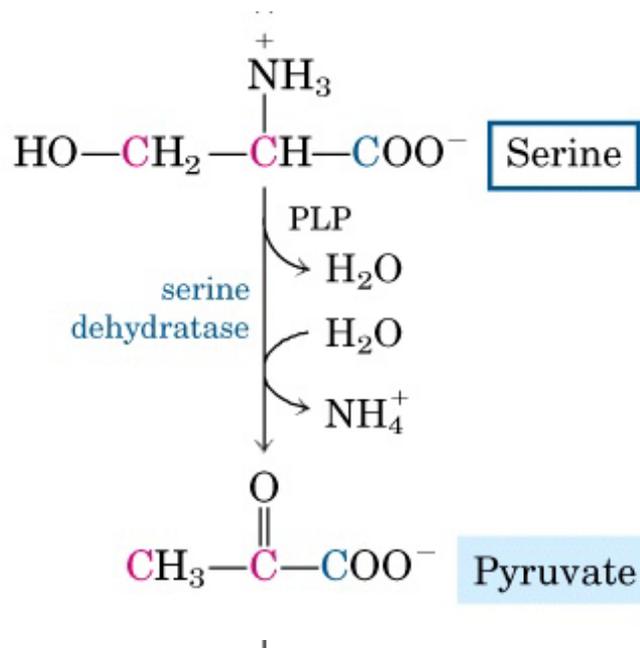


De la **asparagina** y el **aspartato** se obtiene **oxalacetato**



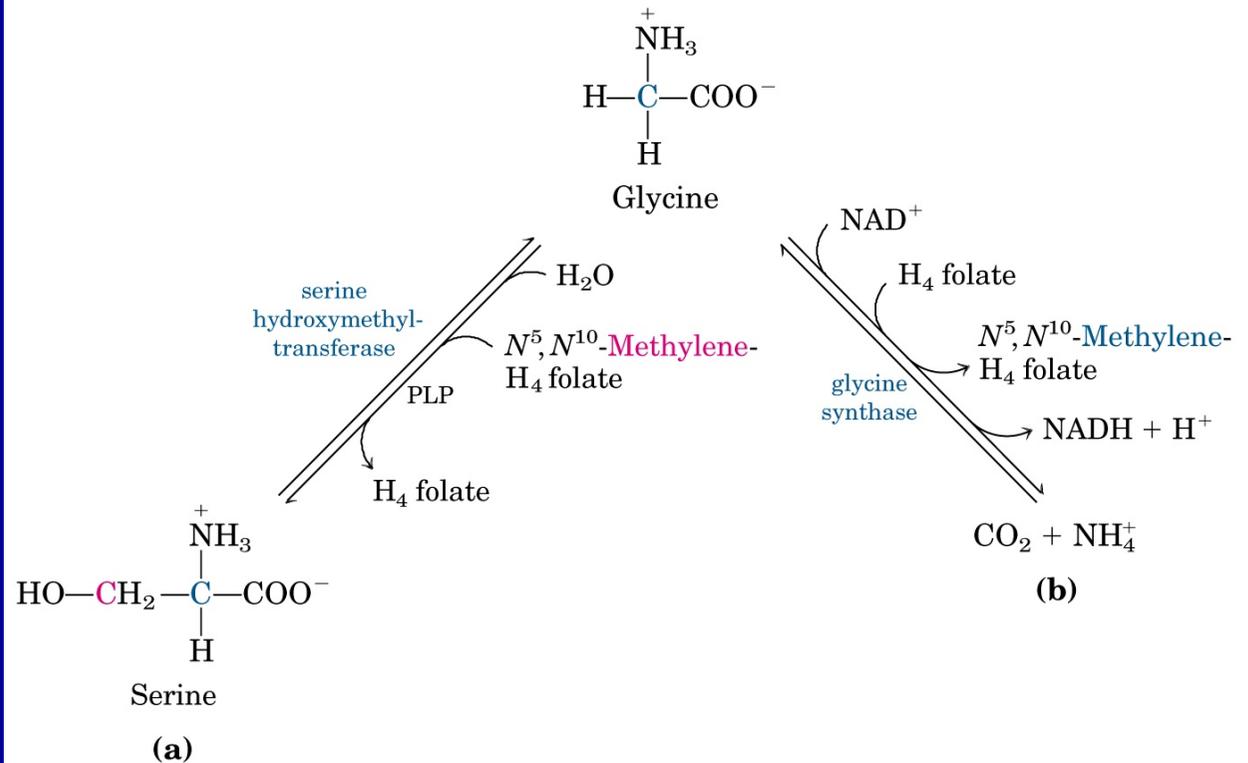
La alanina se convierte en piruvato



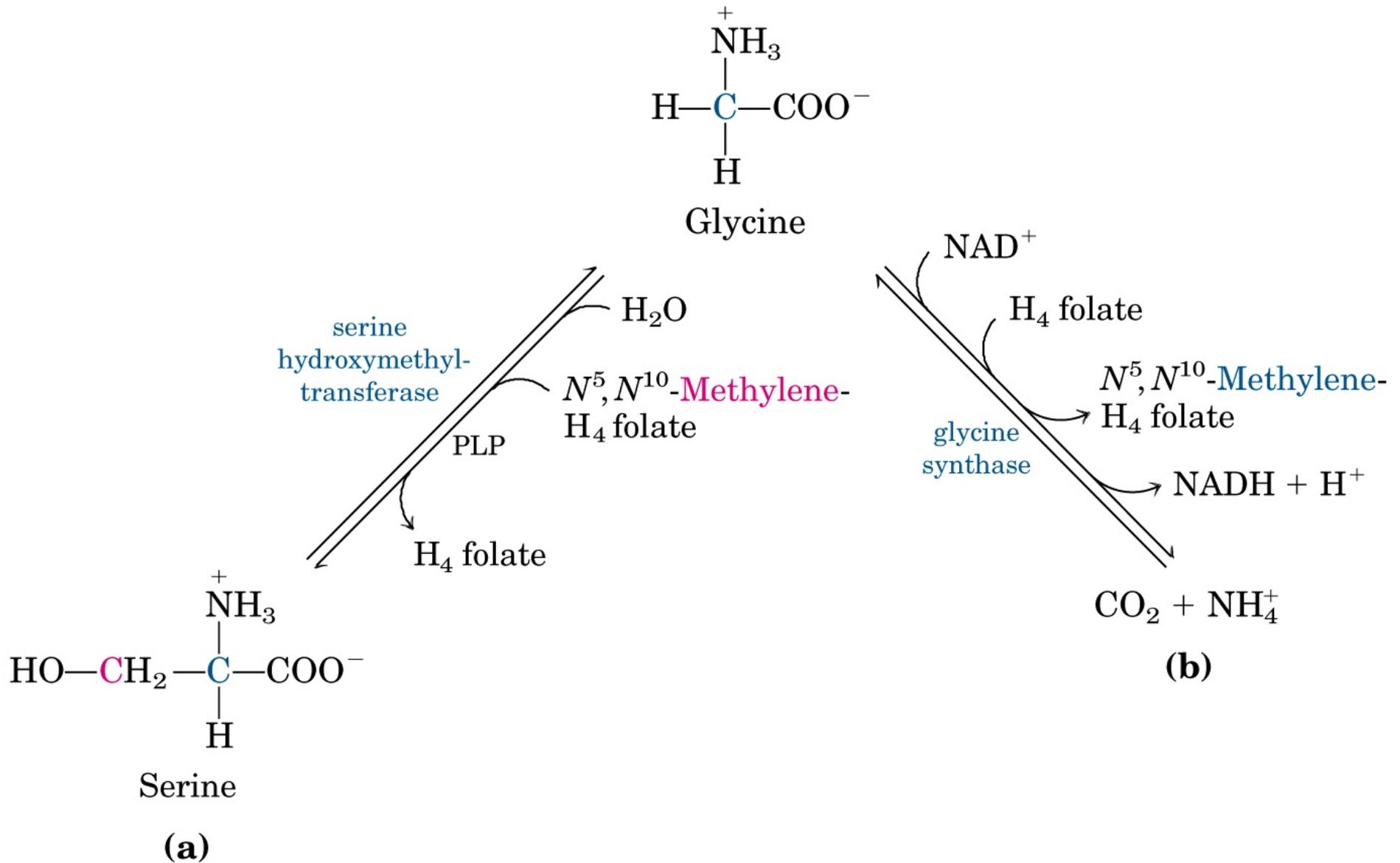


La **serina** puede ser convertida en **piruvato** con la serina deshidratasa, que remueve el hidroxilo y el amino

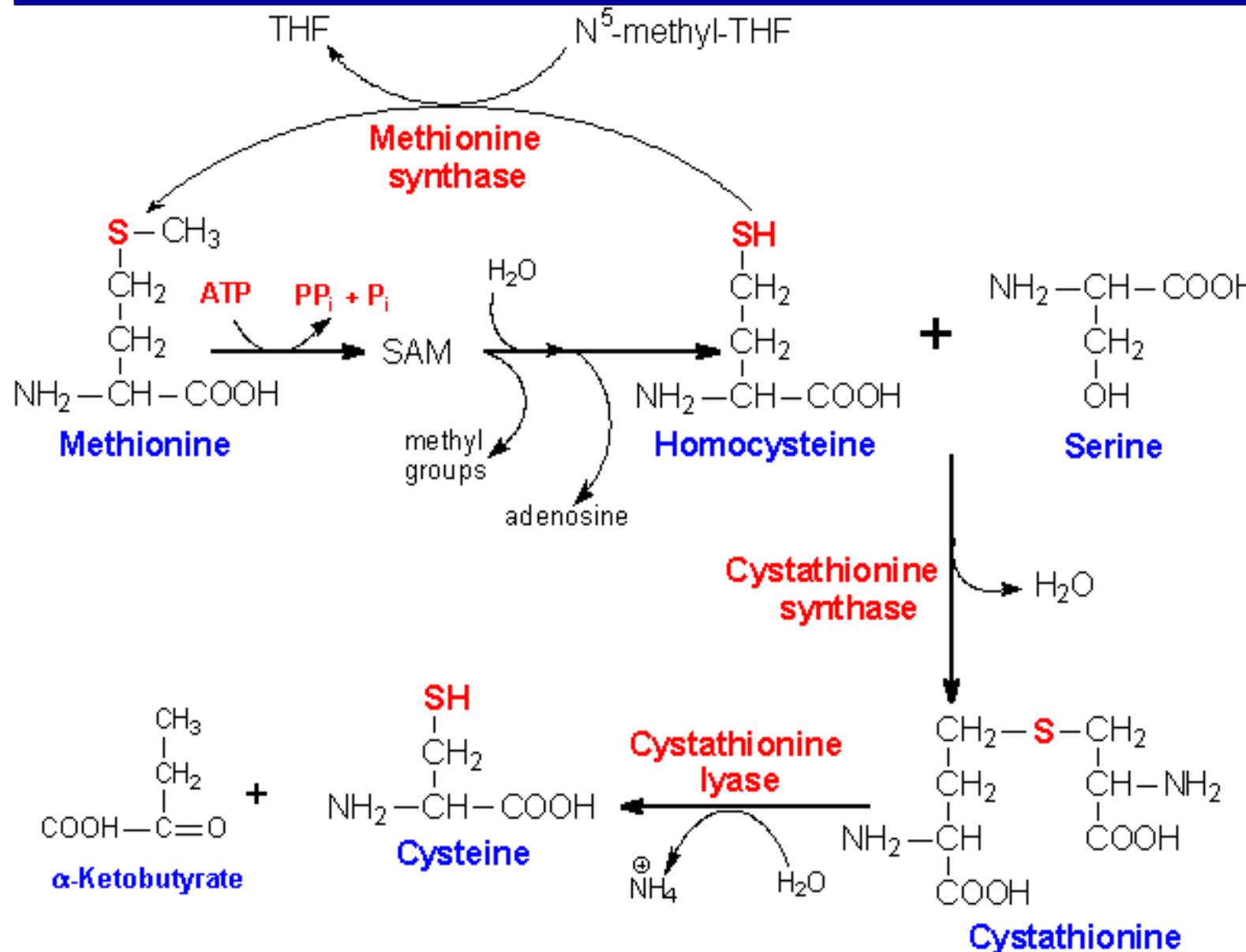
También puede convertirse en **glicina**, y ésta en CO_2 y NH_4^+



La glicina se convierte en serina o en CO_2 y NH_4^+



La metionina forma cisteina y α -cetobutirato



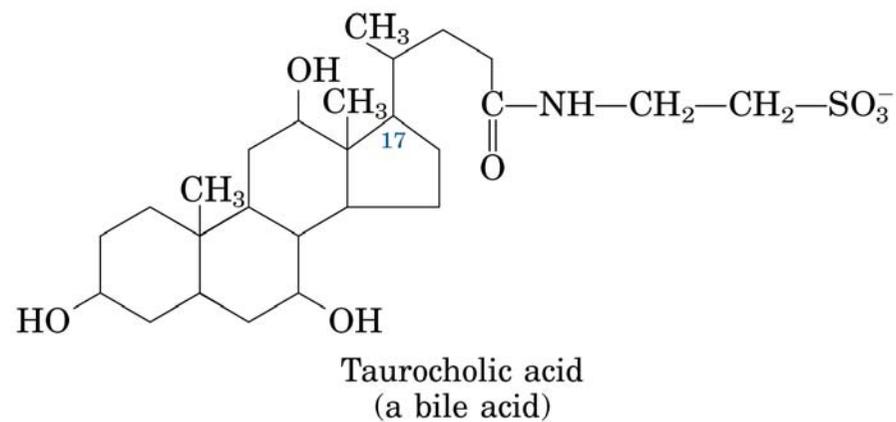
SAM
(AdoMet)
opera
como un
switch

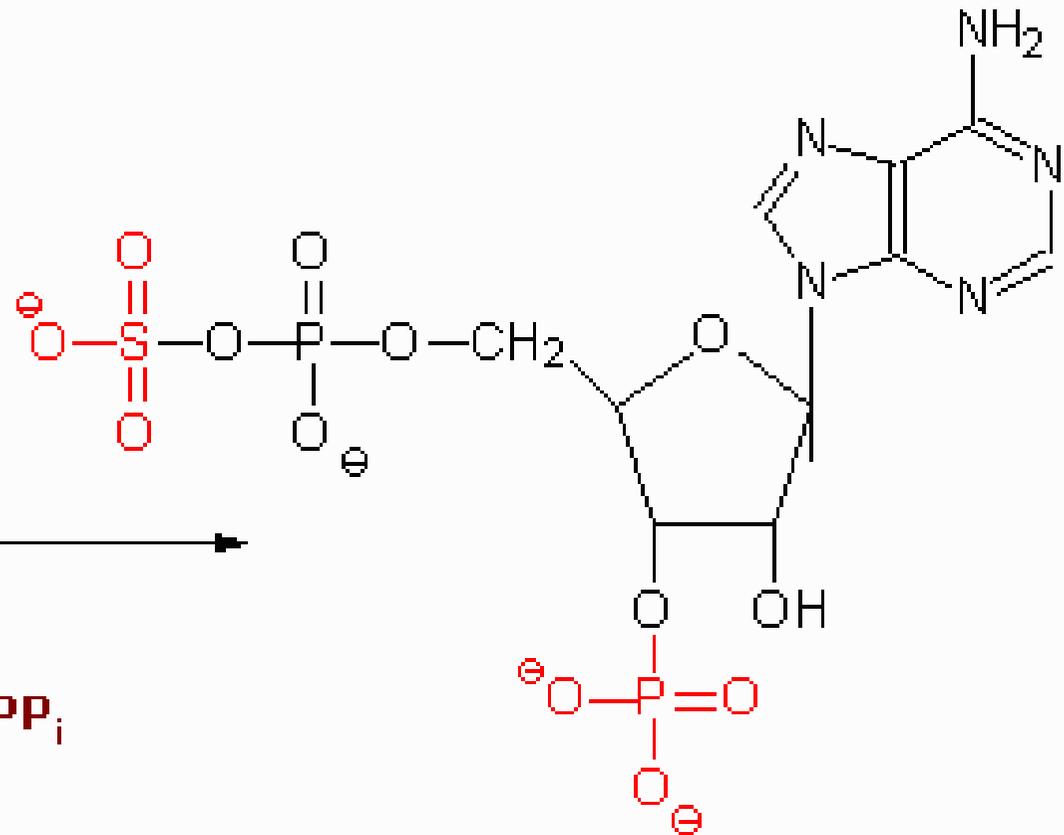
aumentos
en Hcy
constitu-
yen factor
de riesgo
de
ateroes-
clerosis

La **cisteína** es oxidada a expensas de O_2 formando cisteínsulfinato, el cual rinde piruvato y sulfato como productos finales.

El sulfato se utiliza en la formación de 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS), que se utiliza para la transferencia de sulfato a moléculas biológicas como los glicoesfingolípidos.

Un importante destino de la cisteína es la taurina, que forma parte del taurocolato de las sales biliares.



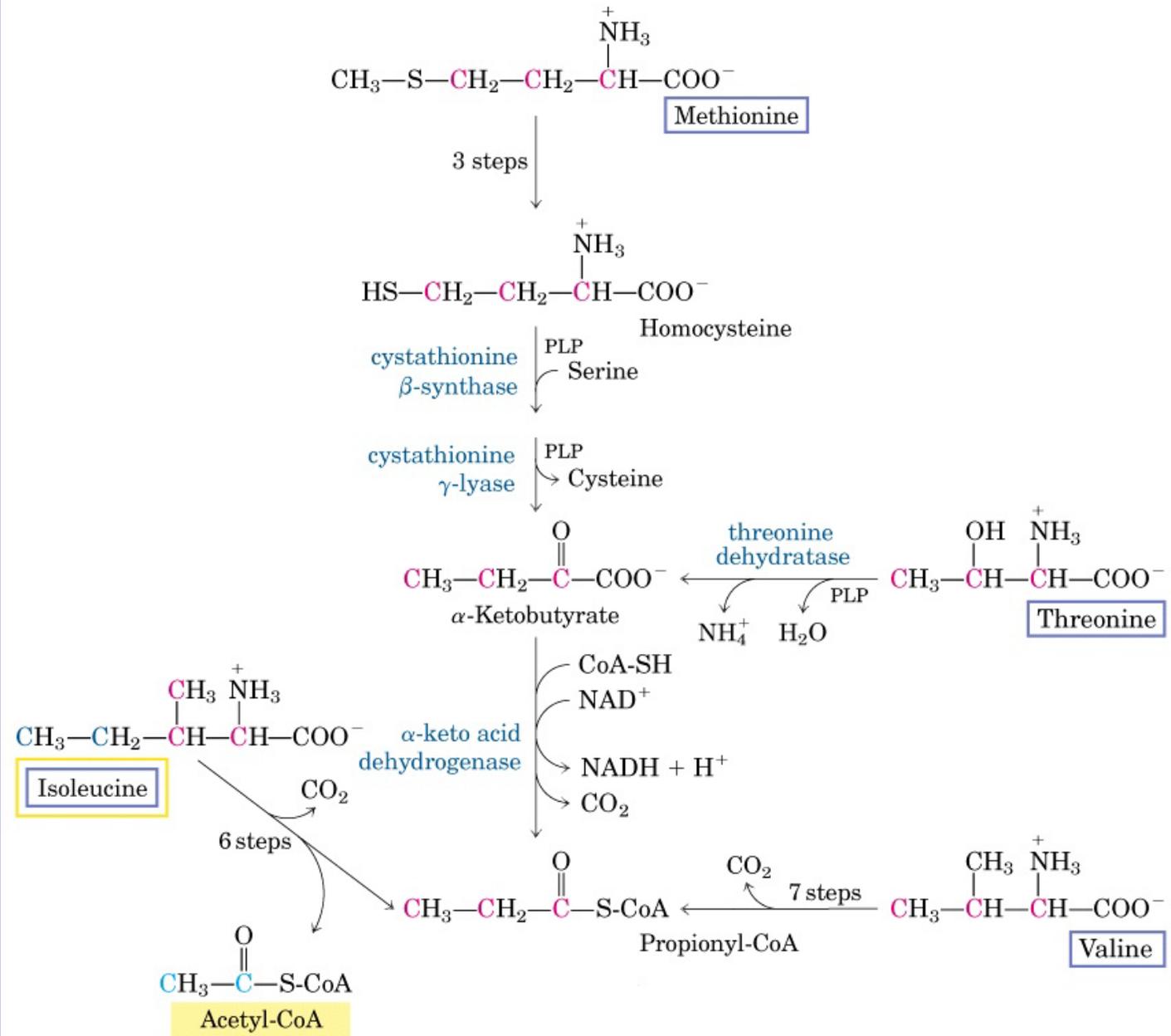


**3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate
(PAPS)**

Hay tres vías para el catabolismo de treonina.

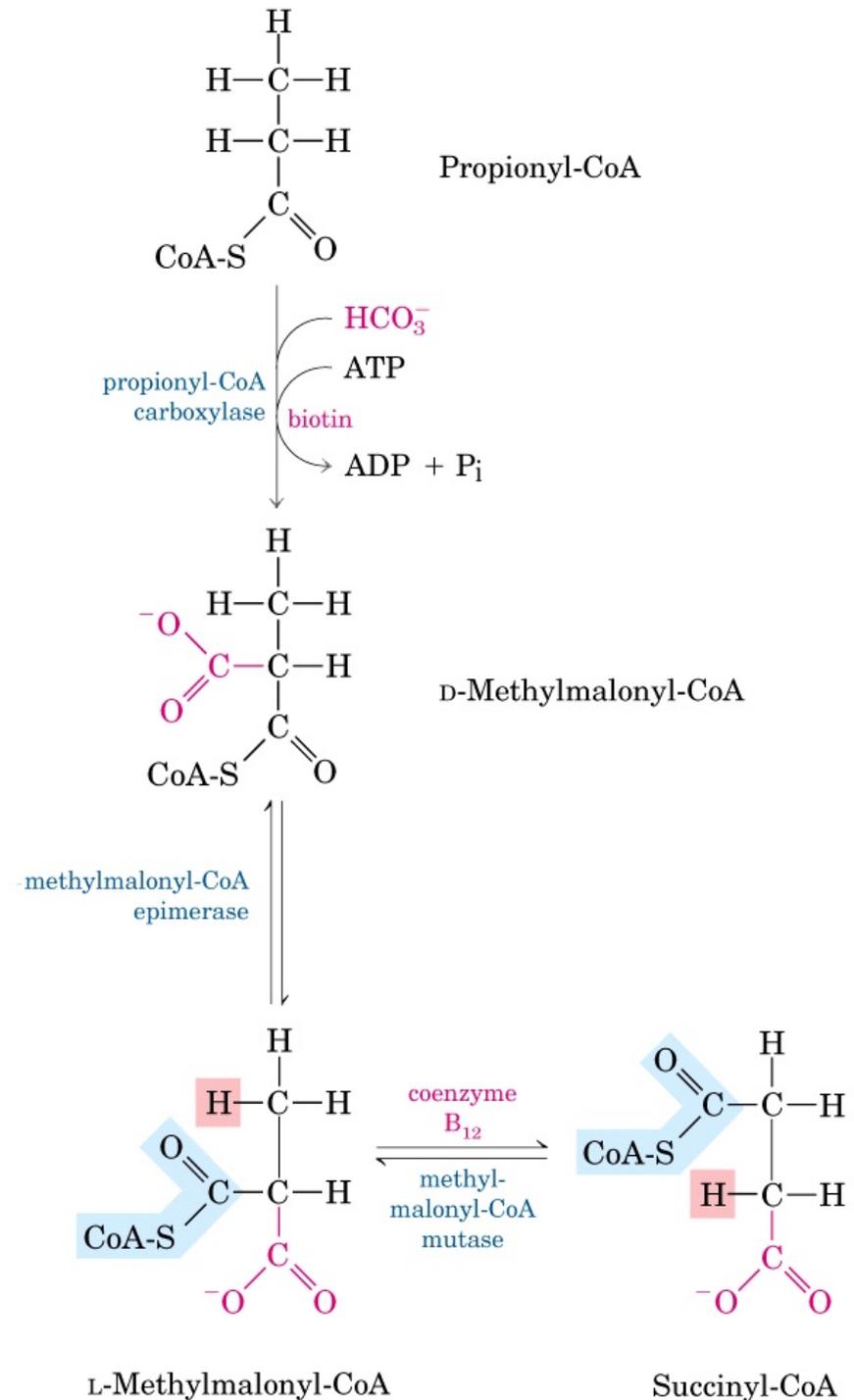
Se forman precursores glucogénicos y cetogénicos.

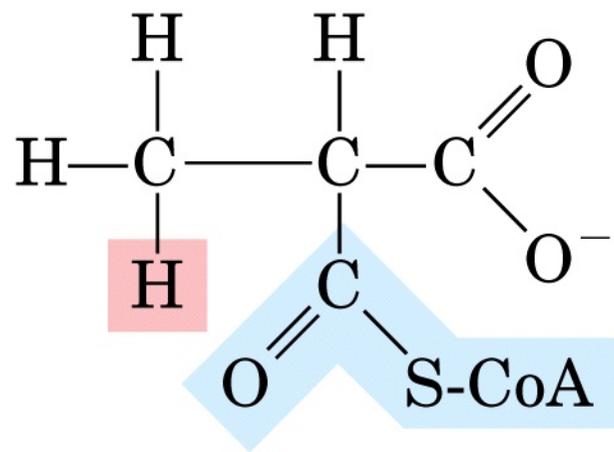
La metionina, la valina, la treonina y la isoleucina rinden propionil-CoA



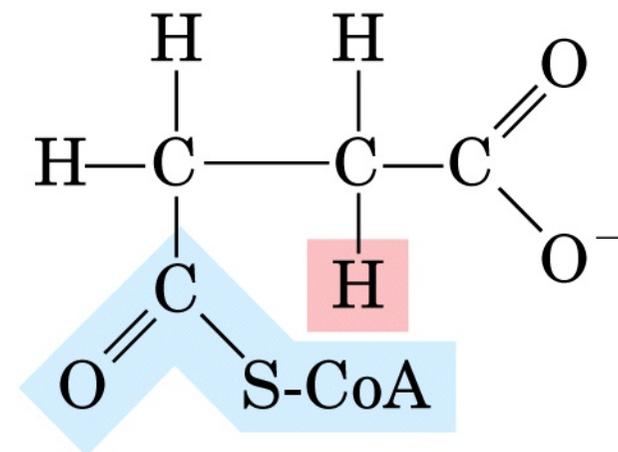
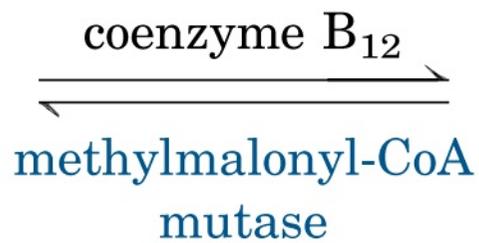
El **propionil-CoA** proviene de la degradación de la metionina, isoleucina, valina, treonina, ácidos grasos de cadena impar y cadena lateral del colesterol.

Es convertido en **succinil-CoA** por la propionil-CoA carboxilasa (biotina) y la metilmaloni-CoA mutasa (B12)



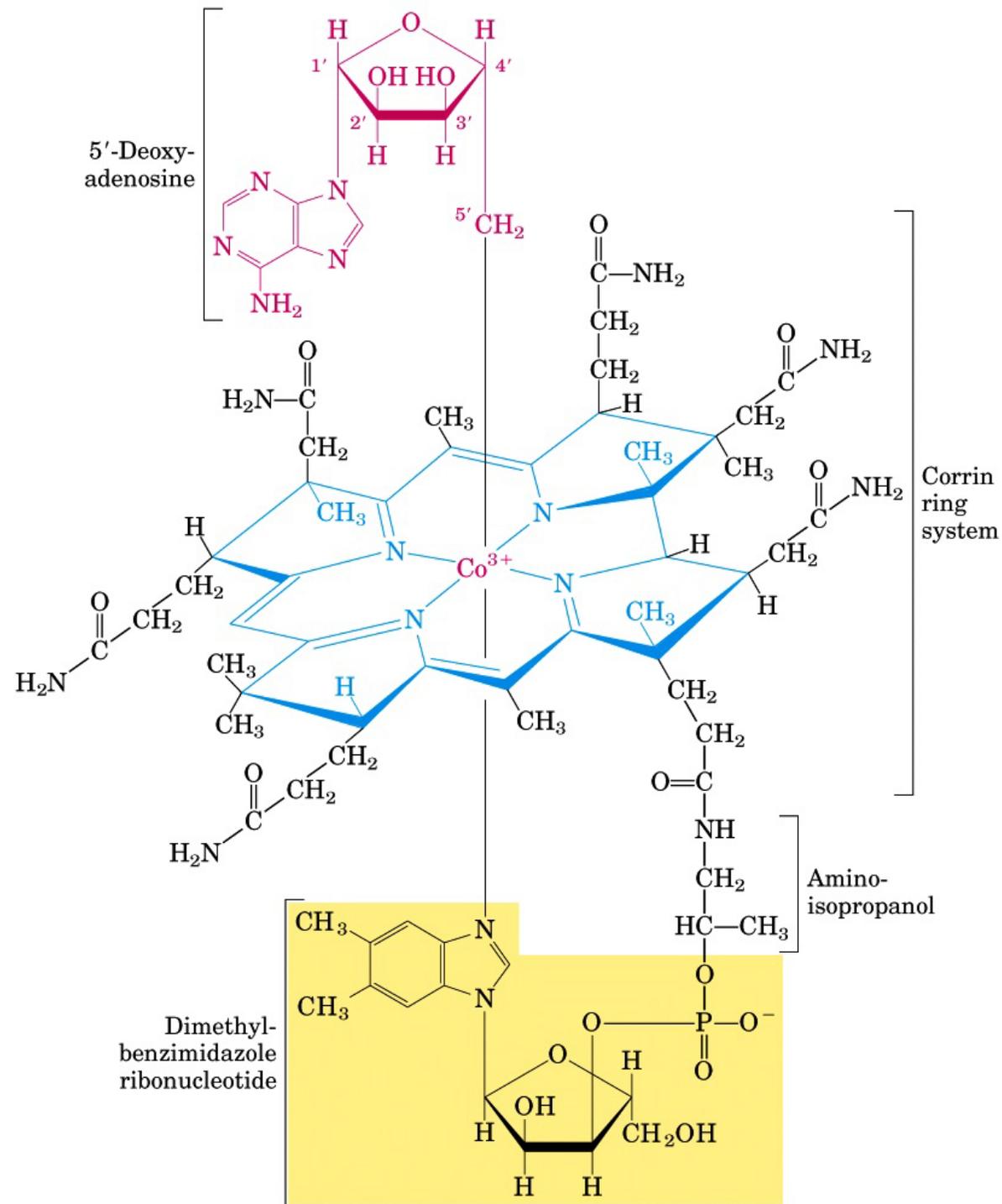


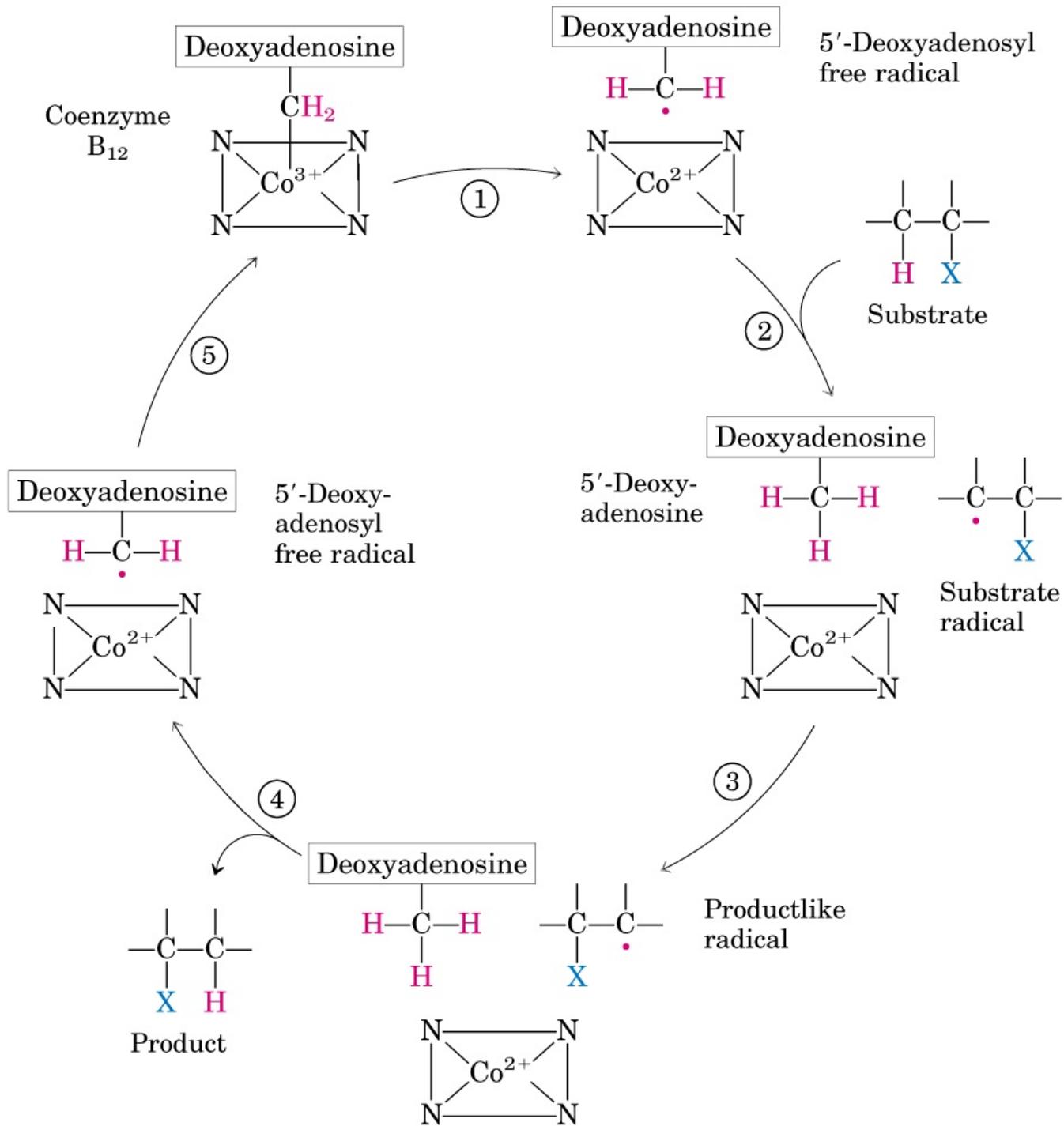
L-Methylmalonyl-CoA



Succinyl-CoA

(a)





NOT GUILTY!

How the system failed Patricia Stallings

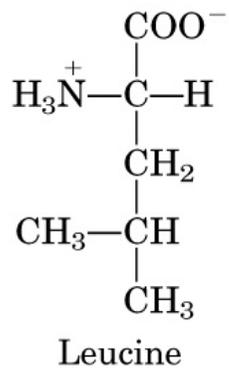
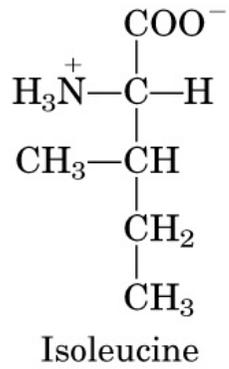
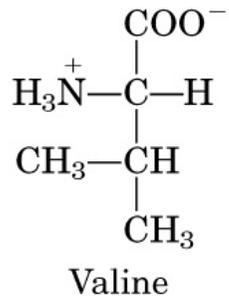


Errores innatos del metabolismo

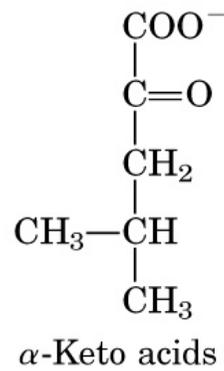
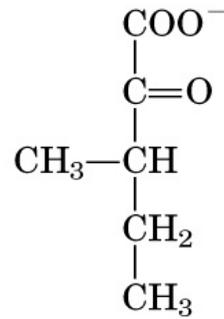
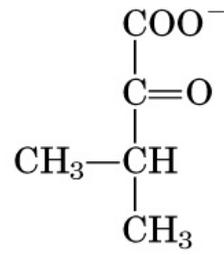
Archibald Garrod

Los **aminoácidos de cadena ramificada** (valina, isoleucina y leucina) son degradados principalmente en el músculo.

Participan una transaminasa y un complejo α -cetoácido deshidrogenasa similar a los complejos de piruvato y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (TPP, FAD, NAD, lipoato, CoA).



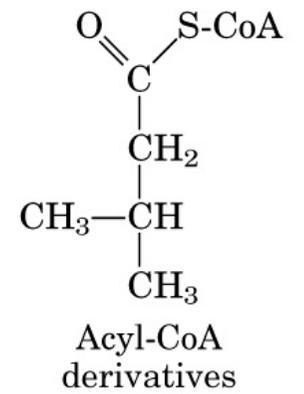
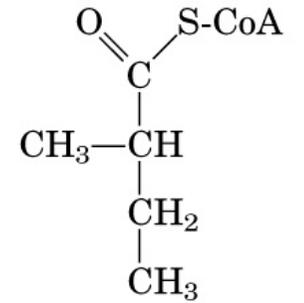
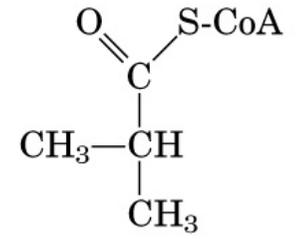
branched-chain
aminotransferase



CoA-SH NAD CO₂

branched-chain
 α -keto acid
dehydrogenase
complex

Maple syrup
urine disease



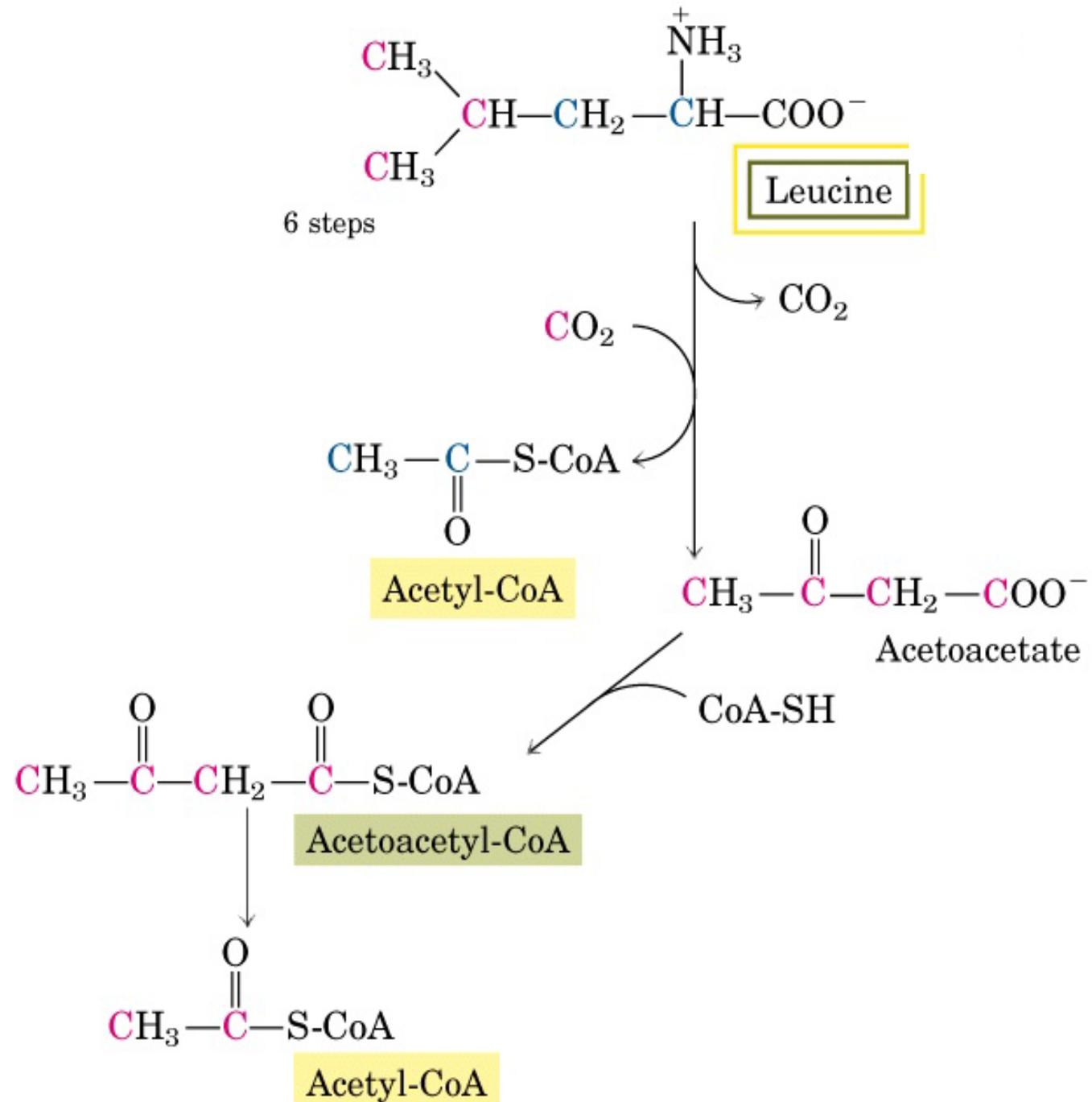


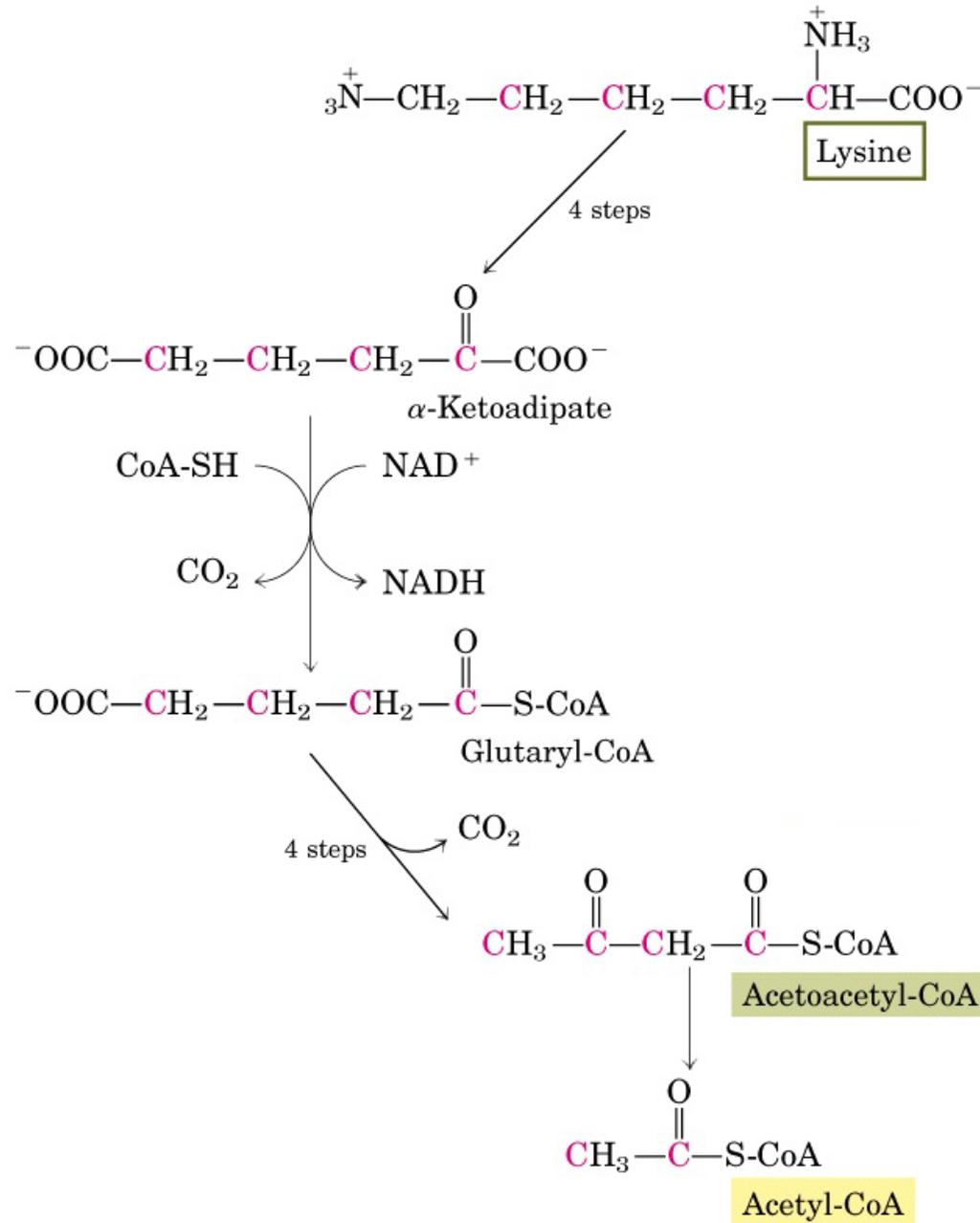
Esta deshidrogenasa para los α -cetoácidos de cadena ramificada falla en la enfermedad de la “orina del jarabe de maple”.

La valina y la isoleucina forman propionil-CoA, y éste succinil-CoA.

La leucina forma β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMGCoA). Éste es un intermediario de la síntesis de esteroides en el citosol, pero la degradación de aminoácidos ocurre en la mitocondria y las reservas no se mezclan.

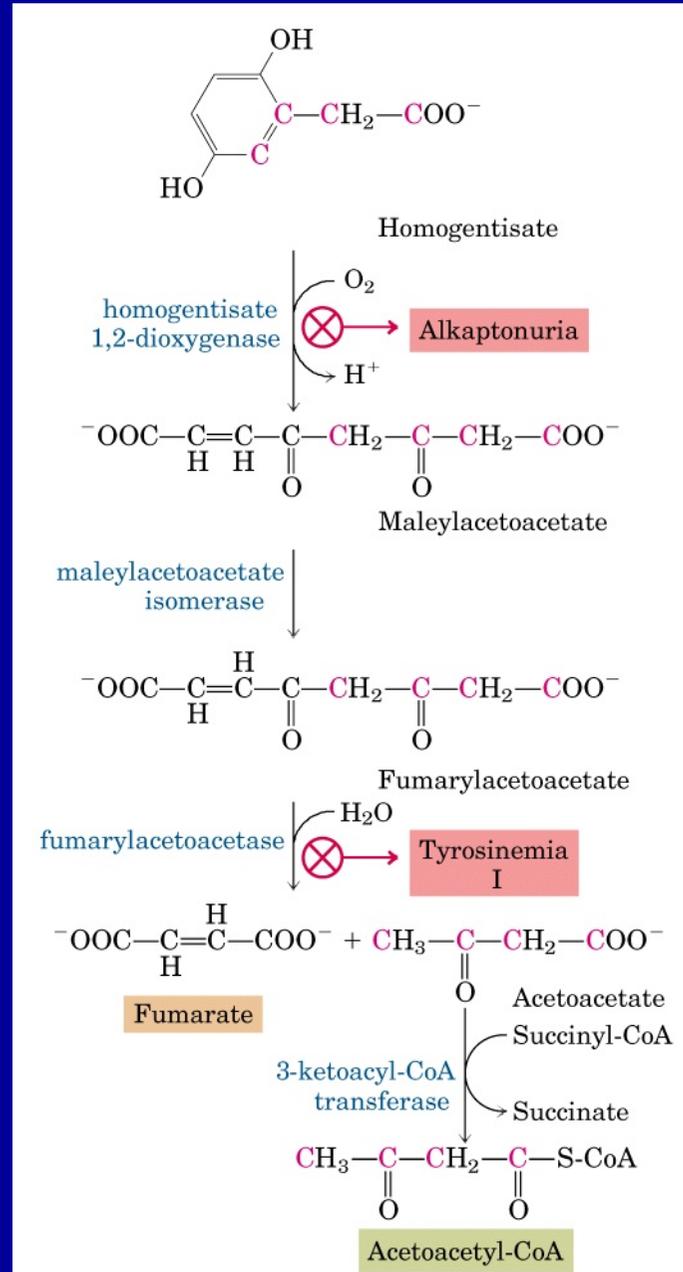
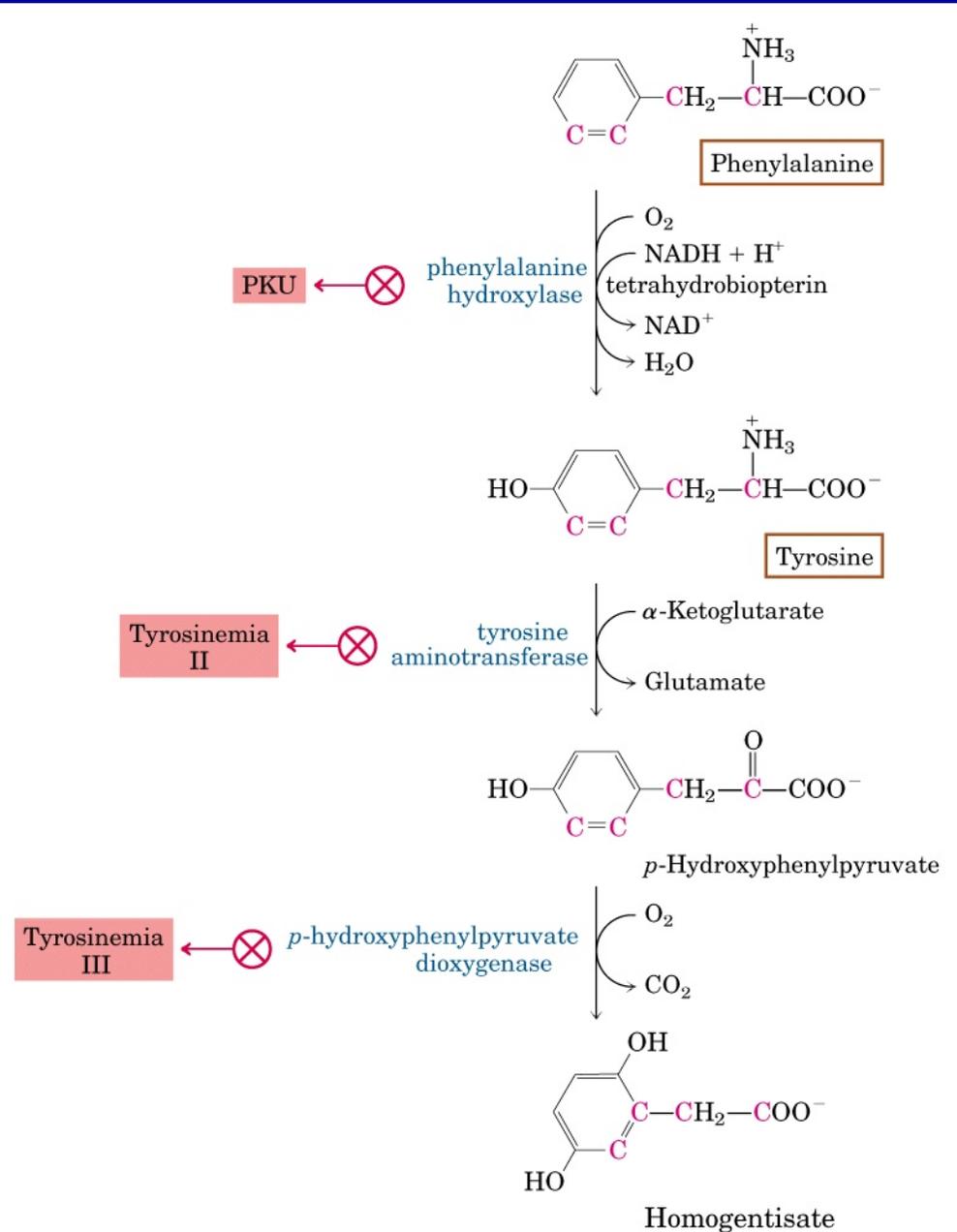
La leucina es totalmente cetogénica

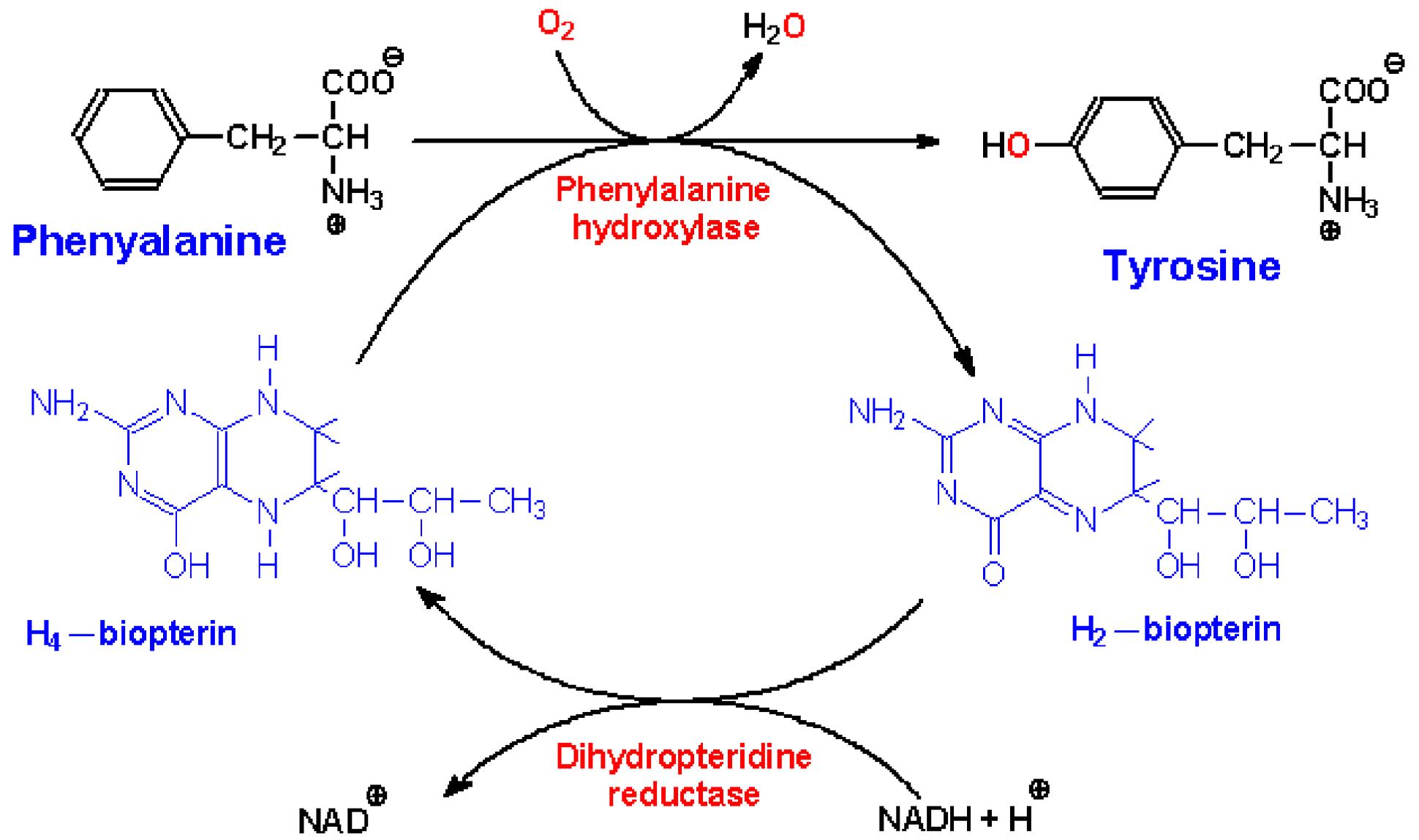


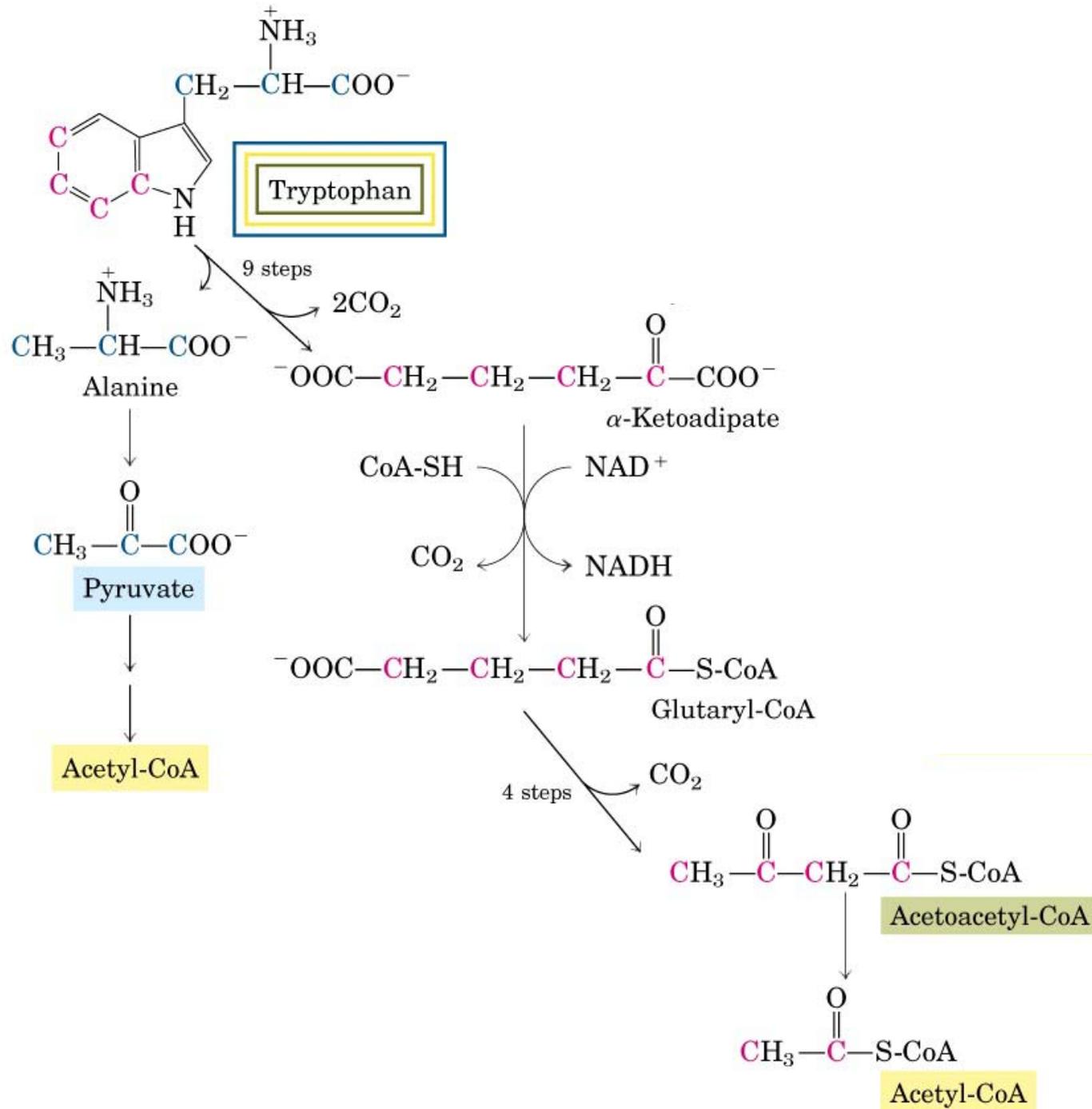


La lisina es
totalmente
cetogénica

La fenilalanina y la tirosina rinden fumarato y acetil-CoA







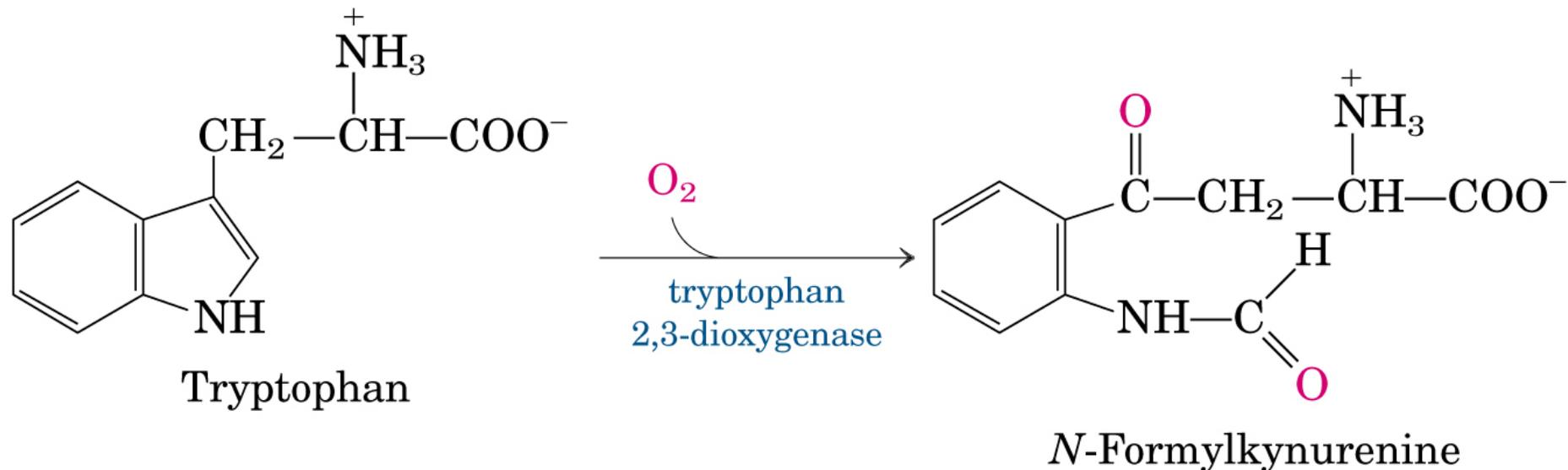
Del **triptofano** se obtiene acetil-CoA y piruvato.

Parte de los metabolitos pueden ser desviados hacia la formación de **nicotinato**, precursor de NAD(P).

El primer paso en la degradación del **triptofano** es catalizado por una enzima hepática, la triptofano dioxigenasa.

Los dos átomos de oxígeno (O_2) se incorporan al sustrato.

La enzima tiene un grupo hemo.



Conversión de aminoácidos a productos especializados

Moléculas derivadas de aminoácidos

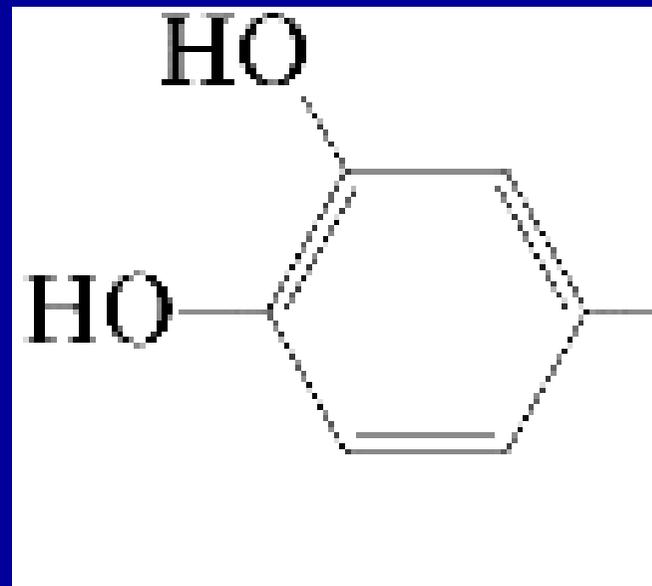
- Neurotransmisores derivados de la tirosina, del triptofano y de la histidina
- Melanina
- Creatina
- Glutación
- Óxido nítrico
- Poliaminas
- Etanolamina, colina, acetilcolina y betaína
- Hormonas tiroideas
- S-adenosilmetionina
- Carnitina
- Porfirinas
- γ -aminobutirato (GABA)
- Purinas y pirimidinas

Varias **aminas de importancia biológica** se producen a partir de aminoácidos por descarboxilación

tirosina	dopamina norepinefrina adrenalina
glutamato	γ -aminobutirato (GABA)
triptofano	serotonina
histidina	histamina
ornitina	poliaminas

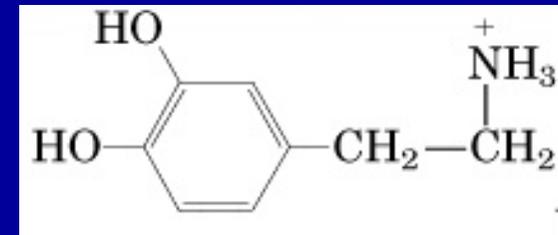
Catecolaminas

- Derivan de la tirosina
- Su nombre promueve del núcleo catecol



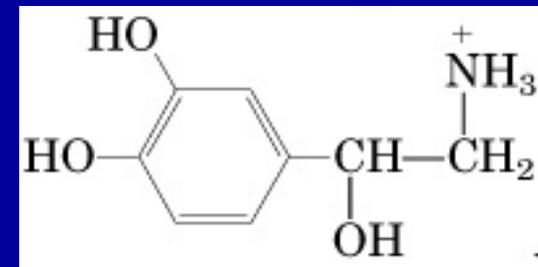
Dopamina

sistema nervioso central
(Sustancia Nigra)



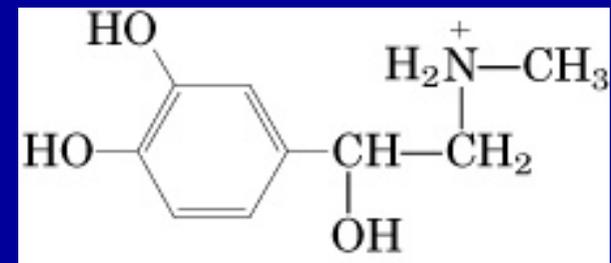
Noradrenalina

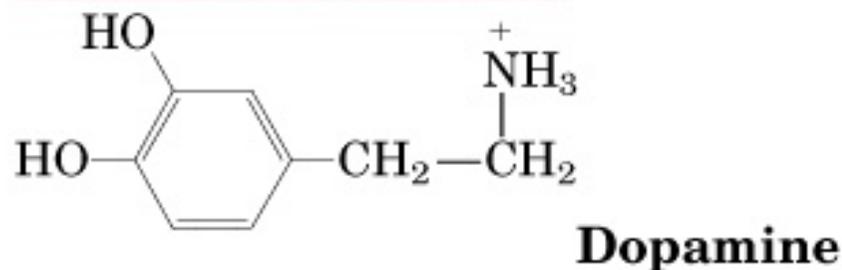
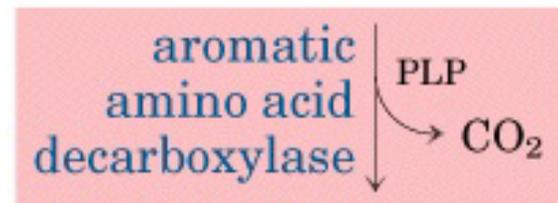
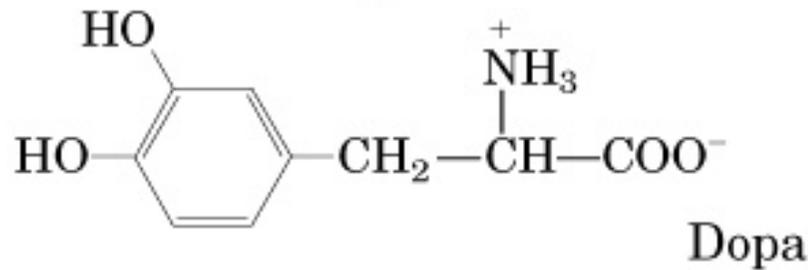
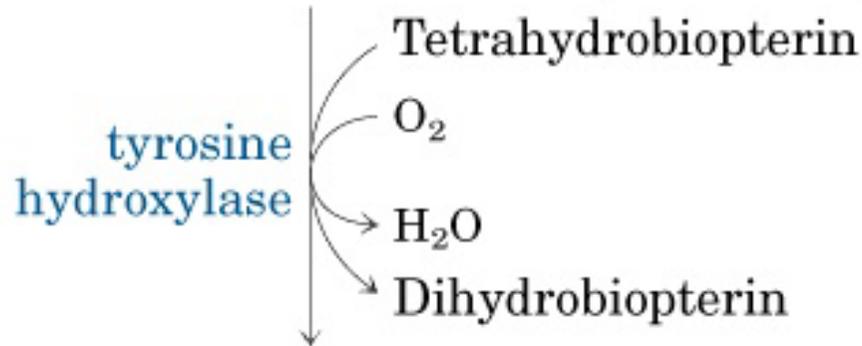
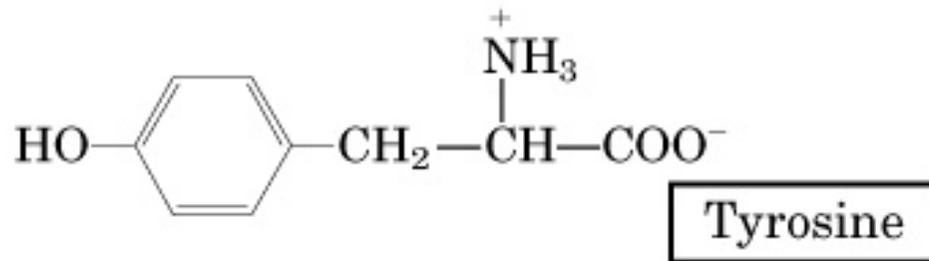
principal neurotransmisor
de sistema simpático
posganglionar



Adrenalina

médula suprarrenal

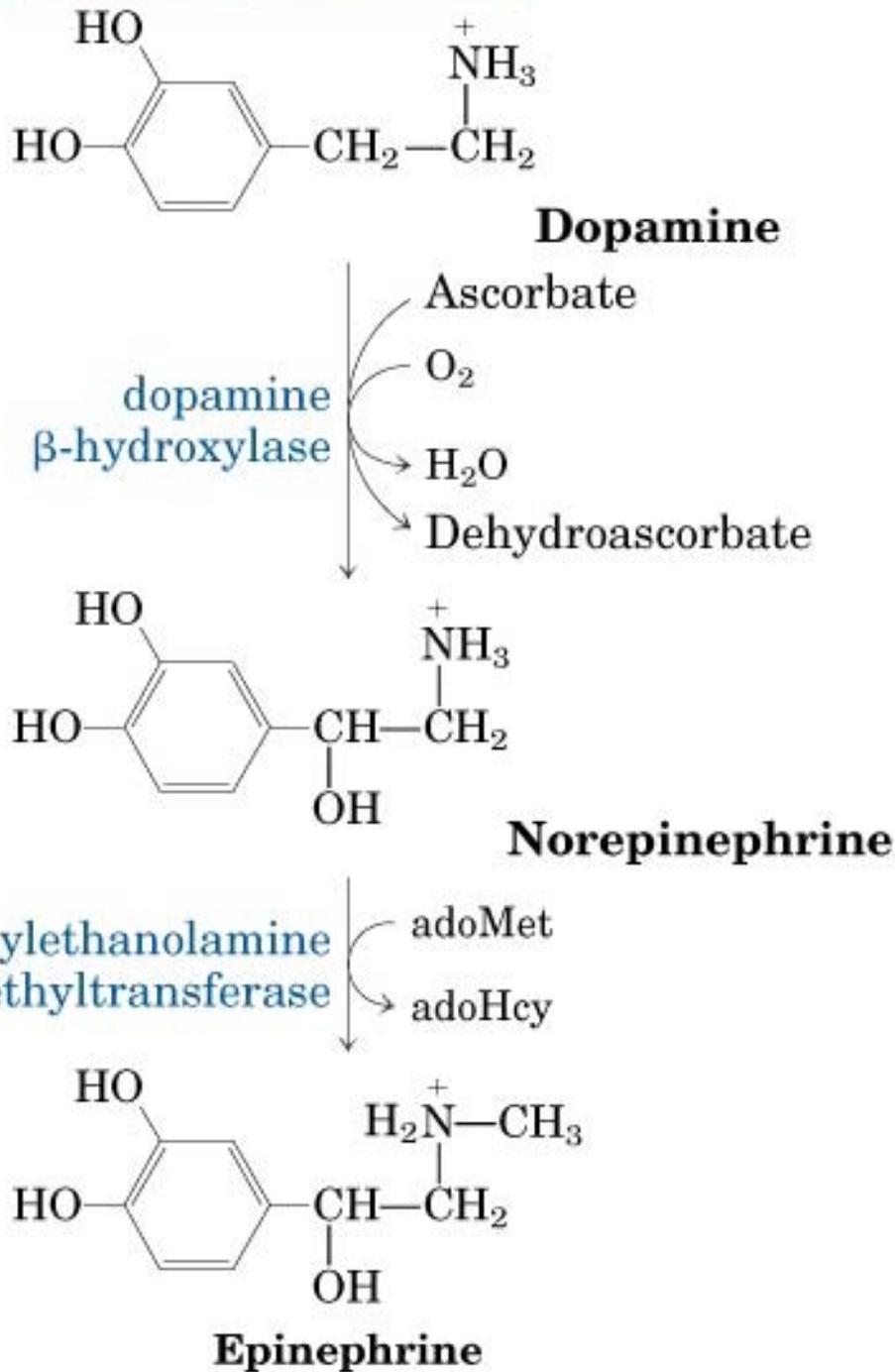




Síntesis

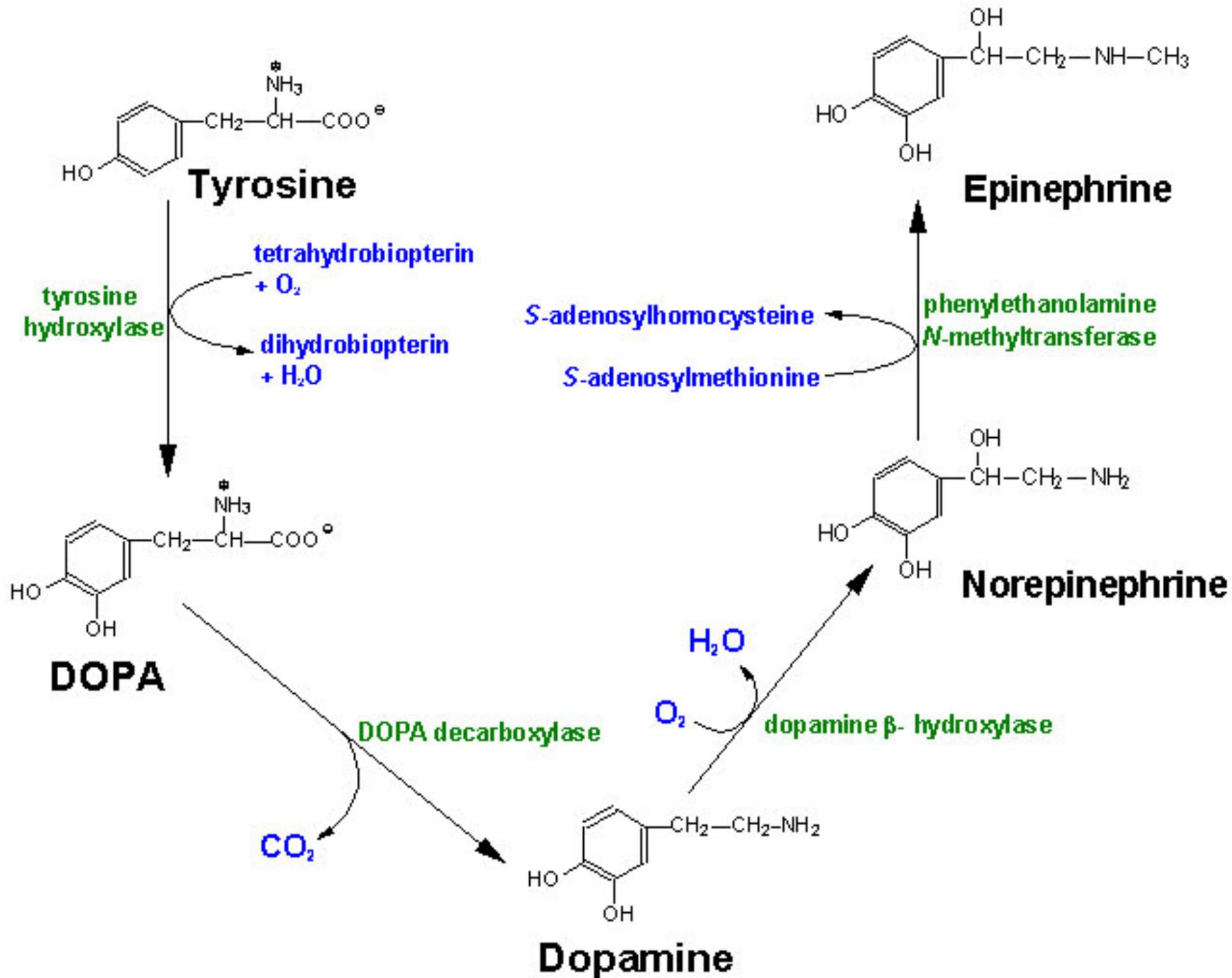
Primero se hidroxila la tirosina a dopa con una enzima similar a la fenilalanina hidroxilasa que utiliza BH₄.

Luego se descarboxila la dopa a dopamina con una descarboxilasa que utiliza PLP.



En la médula adrenal, la dopamina se hidroxila a norepinefrina (noradrenalina) y se metila a expensas de AdoMet (SAM).

Luego de la síntesis, se empaquetan en vesículas.



Parkinson



- degeneración de *sustancia nigra* y *locus coeruleus* del cerebro
- temblores
- inducida por consumo de la droga MPTP (metilfeniltetrahidropiridina)
- disminución de la dopamina secretada
- mejoría con la administración de análogos de DOPA

Ante una situación de estrés, una neurona acetilcolinérgica promueve la liberación de calcio intracelular a nivel de la médula adrenal y activa la liberación de los gránulos cromafines. La adrenalina se libera al torrente sanguíneo.

Las catecolaminas se unen a dos tipos de receptores, los receptores α - y β -adrenérgicos. Los receptores adrenérgicos son clásicos receptores serpentina que acoplan con proteínas G intracelulares.

Receptores α_1

Abren canales de Ca^{2+}

Receptores α_2

Se une a G_i , inhibe a la adenilato ciclasa

Receptores β_1

Activan a G_s , activando a la adenilato ciclasa

Receptores β_2

Activan a G_s , activando a la adenilato ciclasa

EFECTOS METABÓLICOS DE LA ADRENALINA

Hígado (β_2):

↑ Glucogenolisis, ↓ glucogenogénesis

↑ Gluconeogénesis

Músculo (β_2):

↑ Glucogenólisis, ↓ glucogenogénesis

↑ Glucolisis

Tejido Adiposo (β_1):

↑ Lipólisis

↑ glucagón, ↓ insulina

OTROS EFECTOS FISIOLÓGICOS

Músculo liso vascular

Vasos de músculo esquelético (β_2): Relajación

Vasos de piel, ap. digestivo (α_1 y α_2): Contracción

Músculo liso bronquial (β_2): Relajación

Miocardio (β_1)

↑ Frecuencia card

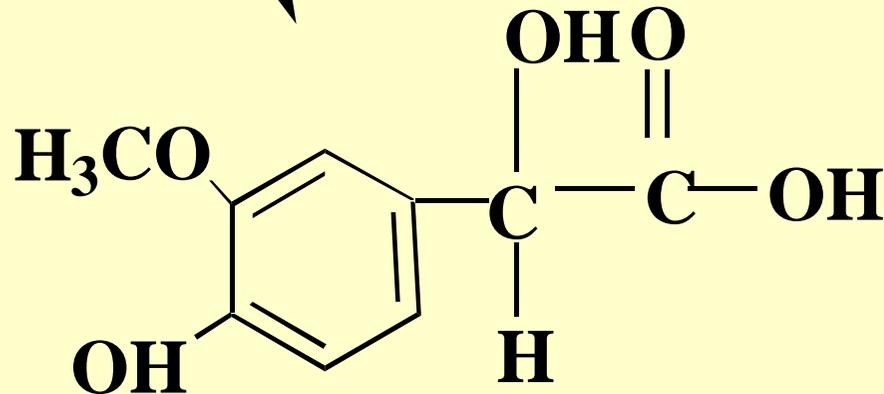
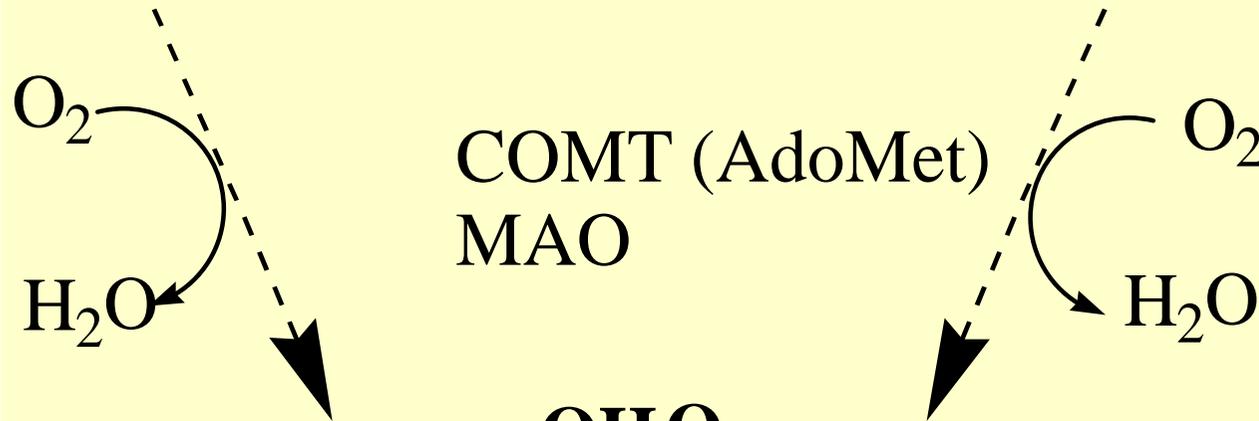
↑ Fuerza contractil

En respuesta al estrés, la corteza suprarrenal secreta glucocorticoides como el cortisol, una hormona esteroidea que induce la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (enzima que cataliza la conversión de noradrenalina a adrenalina)

Catabolismo de catecolaminas

Adrenalina

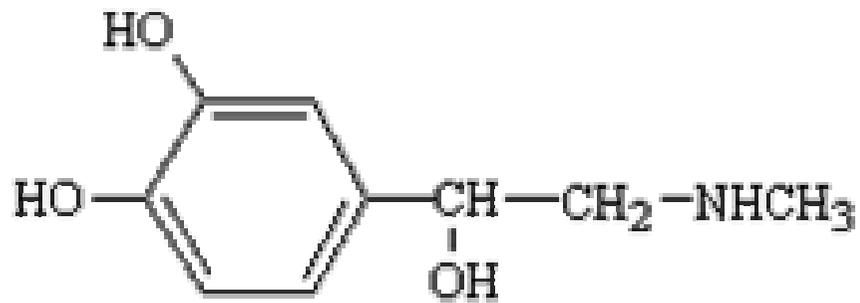
Noradrenalina



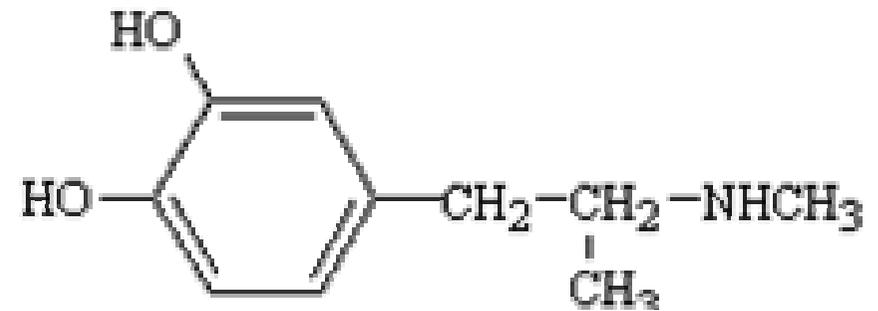
Ac. Vanillilmandélico
(Ac. hidroxiindolacético)

catecolamina
O-metil
transferasa

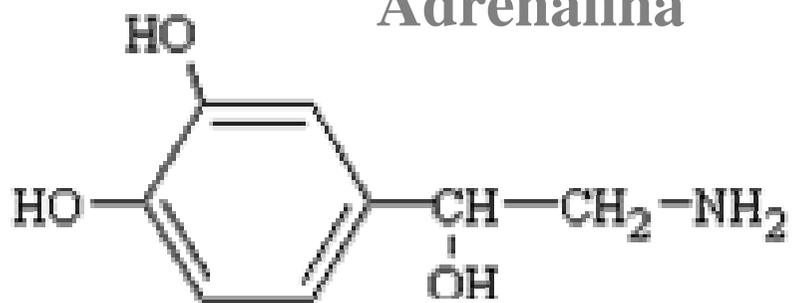
monoamino
oxidasa



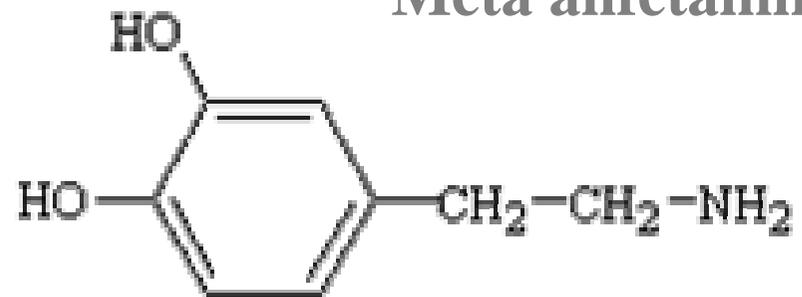
Adrenalina



Meta anfetamina



Noradrenalina



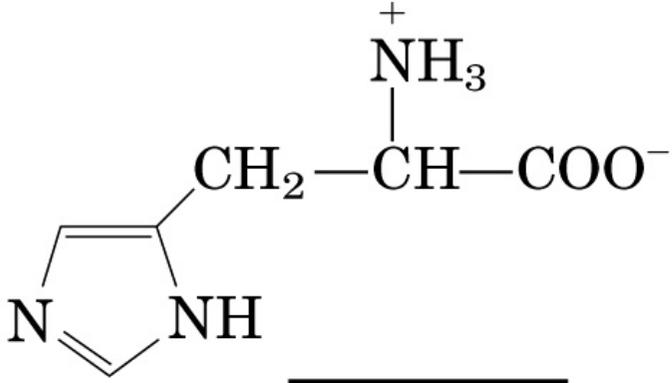
Anfetamina

Histamina

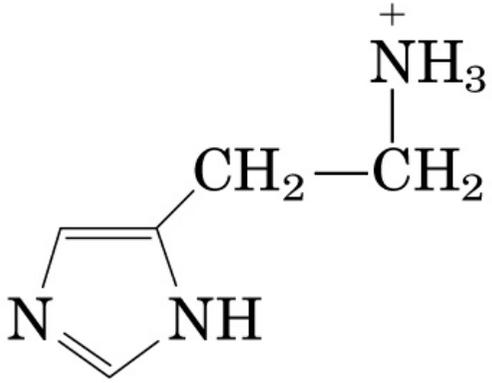
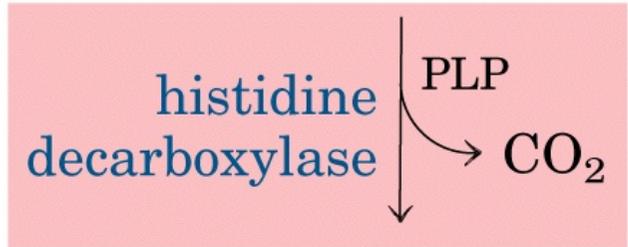
Síntesis:

terminales nerviosas

células enterocromafines de la pared gástrica



Histidine



Histamine

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA HISTAMINA

A nivel gástrico

Estimula la secreción de HCl

SNC

Neurotransmisor

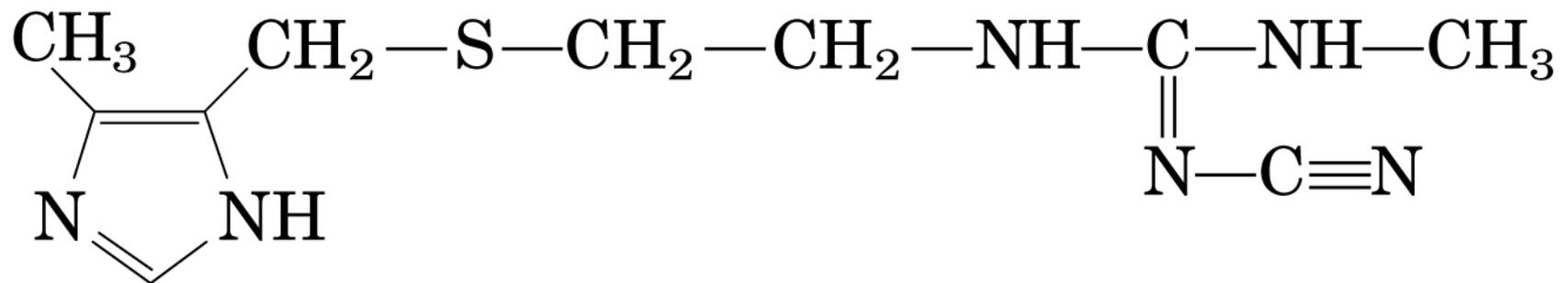
Sitio de Inflamación

Vasodilatación

se libera en
grandes
cantidades en la
respuesta alérgica

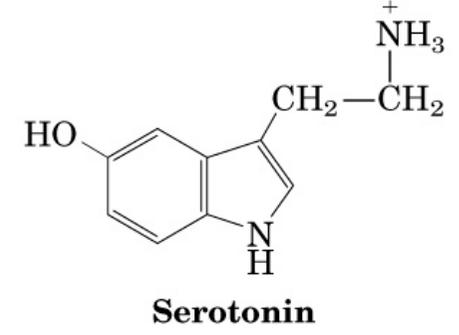
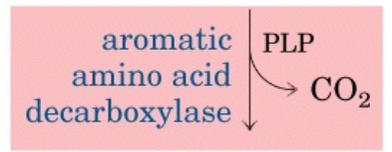
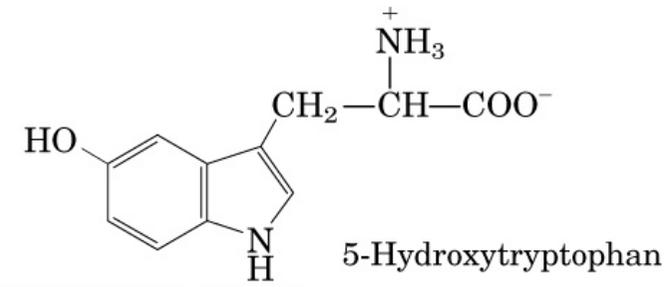
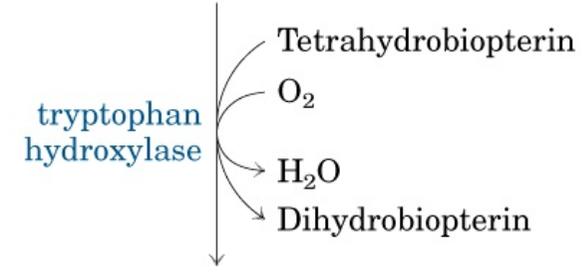
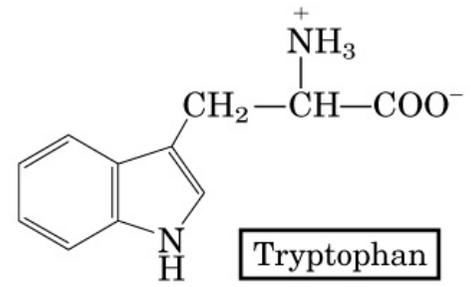
cimetidina: antagonista de receptores
gástricos H_2

se utiliza para tratar úlceras pépticas

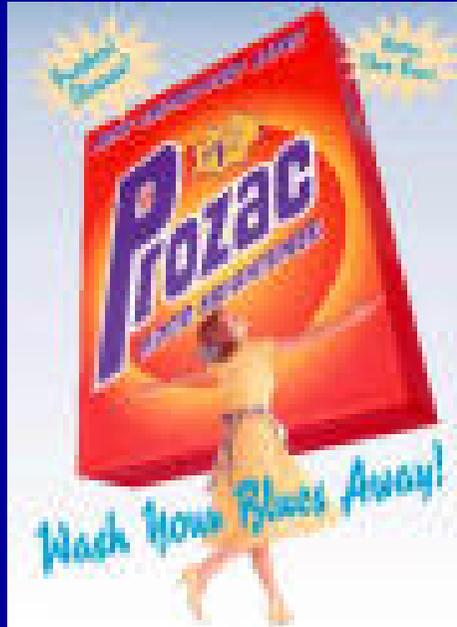


Serotonina (5-hidroxitriptamina)

Se sintetiza a partir de triptofano en el sistema nervioso central y también en varios otros tejidos (plaquetas y tracto gastrointestinal)

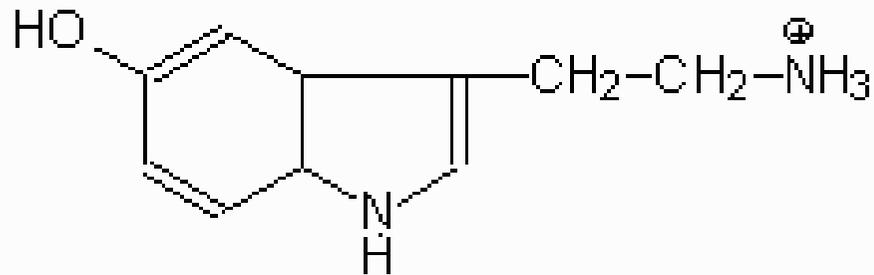


La **serotonina** interacciona con receptores específicos. La mayoría de los receptores están acoplados a proteínas G que afectan las actividades de adenilato ciclasa o fosfolipasa $C\gamma$. Uno de los receptores es un canal iónico.



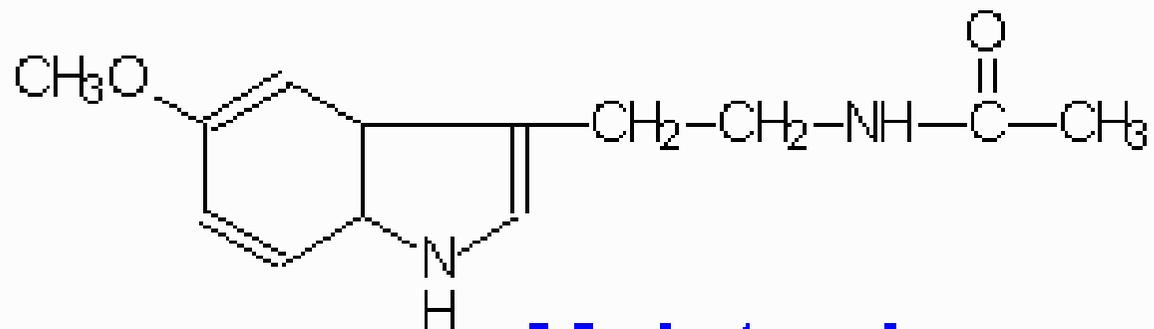
A nivel del sistema nervioso central, las neuronas serotoninérgicas recapturan la serotonina liberada en las sinapsis a través de un sistema de recaptación (uptake) activo. La función del antidepresivo **Prozac** es inhibir el proceso de recaptación, lo cual prolonga la vida media de la serotonina espacio intersináptico.

La **melatonina** se produce en la glándula pineal y en la retina, que tienen la enzima N-acetiltransferasa necesaria. Aumenta la síntesis en la oscuridad y disminuye durante el día. Induce el sueño y regula el ritmo circadiano.



Serotonin

(5-hydroxytryptamine)



Melatonin

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

Síntesis:

SNC

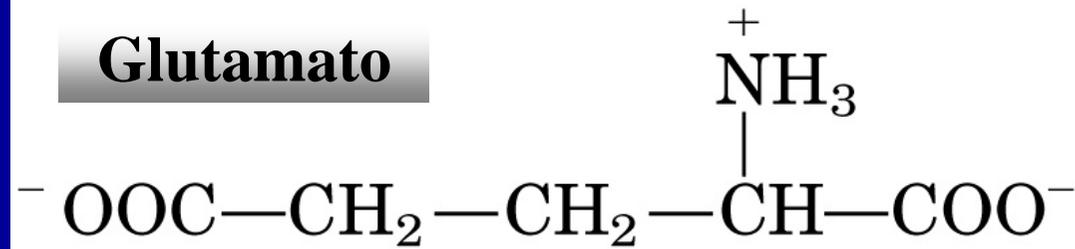
A partir de Glu

Función

Neurotransmisor inhibitorio

El receptor es un canal aniónico

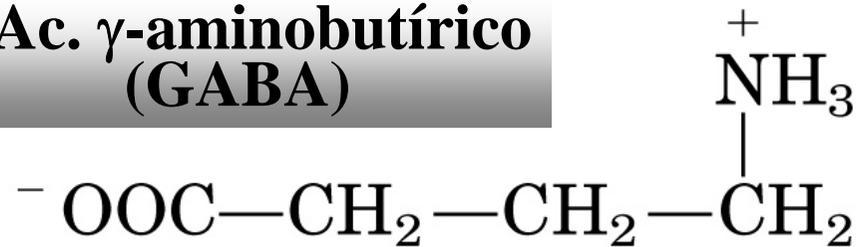
Glutamato



Glutamato
descarboxilasa

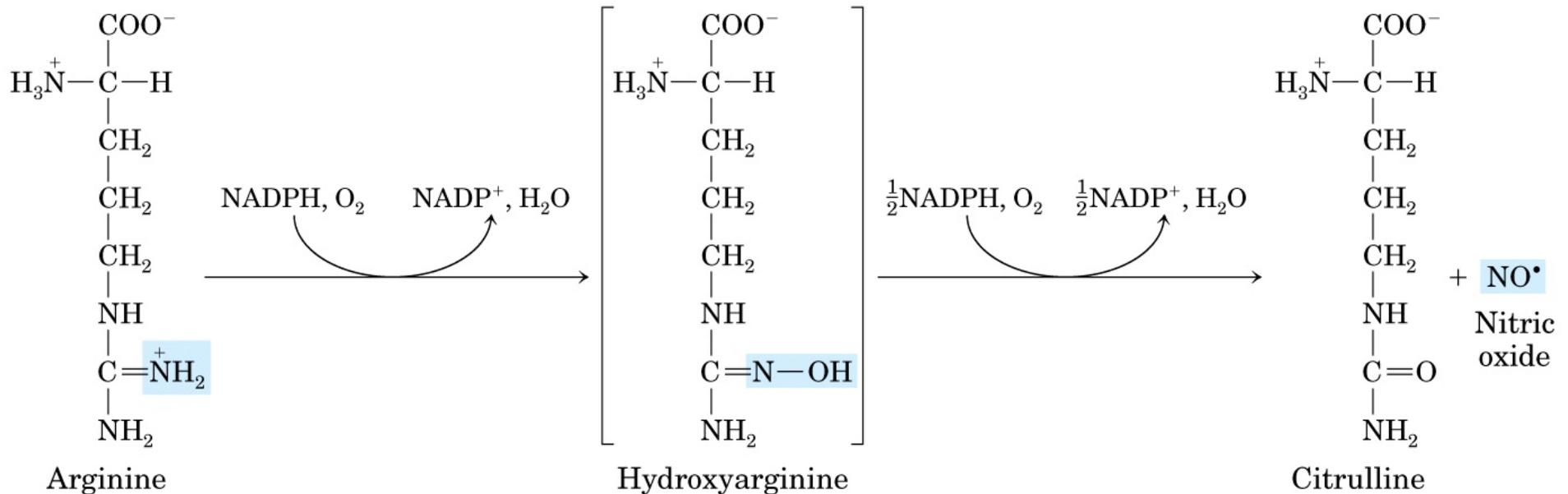
PLP
CO₂

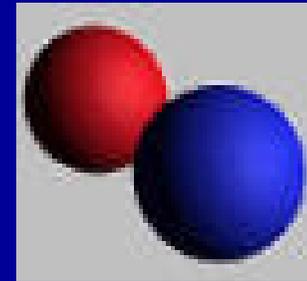
**Ac. γ -aminobutírico
(GABA)**

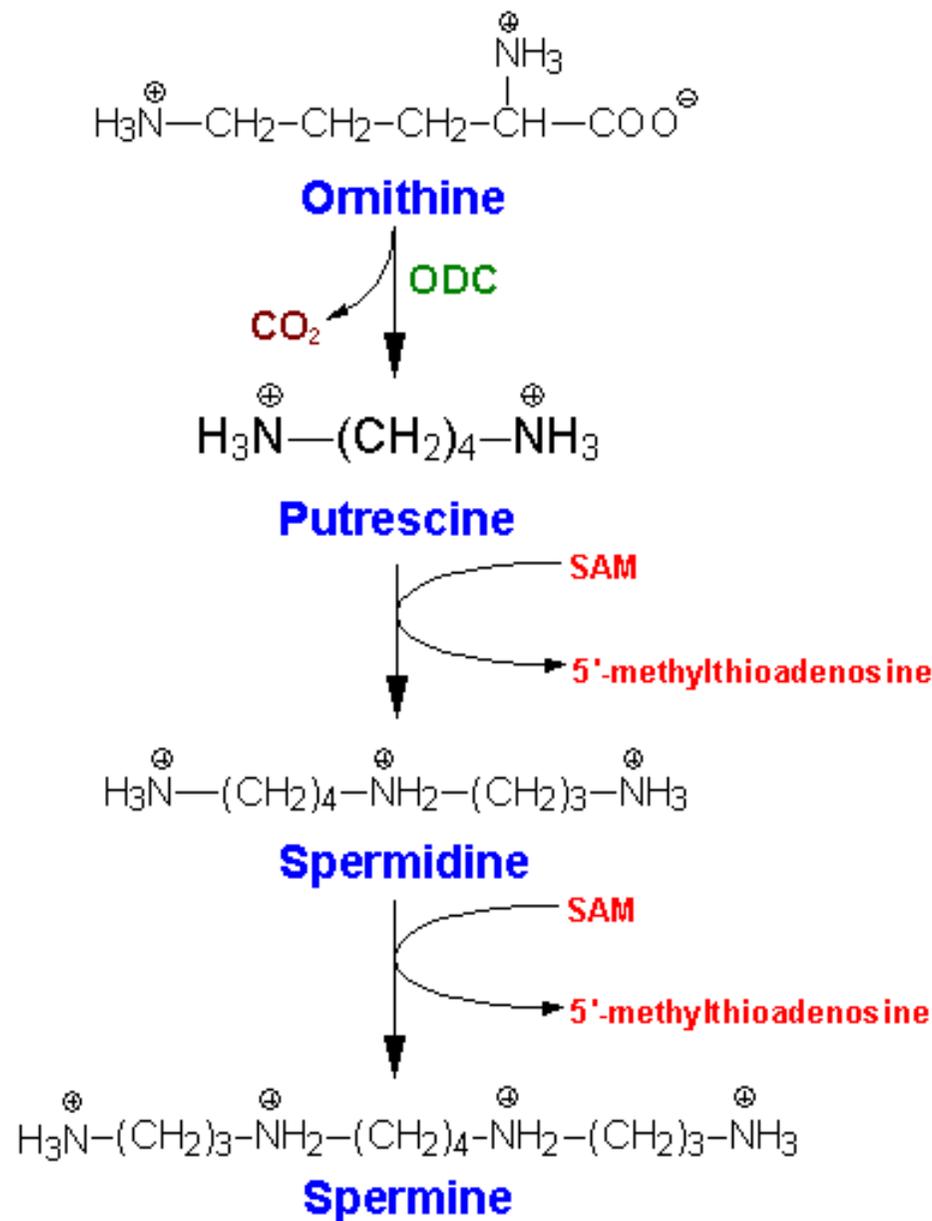


Óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$)

¡un radical libre mensajero celular!

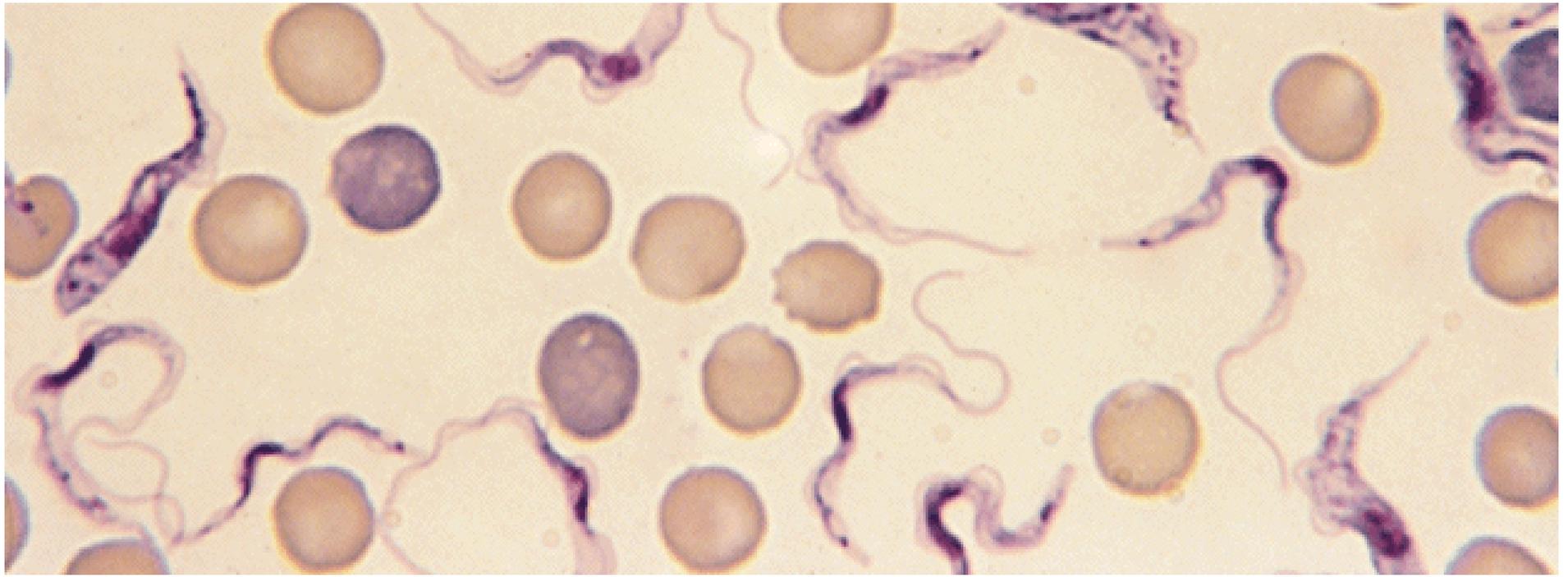






Poliaminas

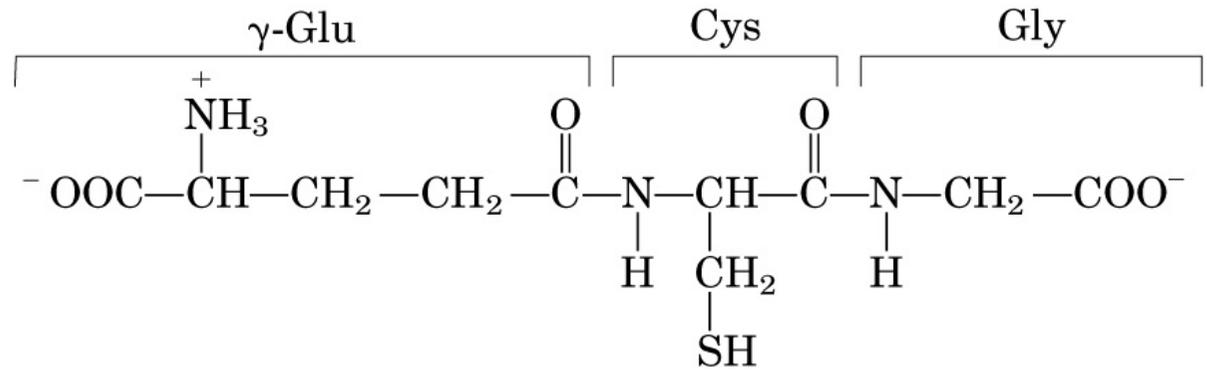
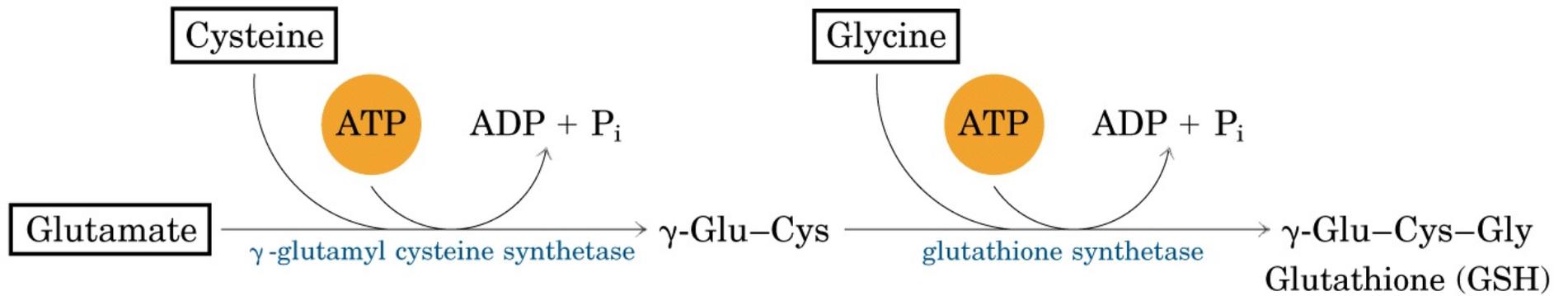
- al inicio de la replicación del ADN, aumenta la concentración de ODC
- son catiónicas
- se unen al ADN
- derivan de Arg y Met



Además, las poliaminas forman parte de la tripanotiona y de la glutationil espermidina, antioxidantes en tripanosomatídeos.

Glutación

γ -glutamilcisteinilglicina



Glutathione (GSH)
(reduced)

$\gamma\text{-Glu-Cys-Gly}$
 $\gamma\text{-Glu-Cys-Gly}$
 Glutathione (GSSG)
 (oxidized)

- concentración intracelular: 5-10 mM
- mantiene los sulfhidrilos proteicos reducidos
- sustrato de la glutarredoxina en la síntesis de desoxirribonucleótidos
- detoxificador de peróxidos y otras especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno



glutación peroxidasa, selenoenzima



glutación reductasa

- se conjuga con diferentes moléculas (xenobióticos) para aumentar su solubilidad
- transporte de aminoácidos (ciclo del γ -glutamilo)

Creatina

amortiguador de energía en el músculo
esquelético

deriva de glicina, arginina y metionina (AdoMet)

