

Degradación proteica

- Recambio proteico
- Proteasas intracelulares y señales de degradación
- Sistema ubiquitina-proteasoma
- Transporte de NH_3 en el organismo
- Eliminación del NH_3 : Ciclo de la Urea

Xose Antón S. Puente

<http://degradome.uniovi.es/metabolismo>

Metabolismo de aminoácidos

Recambio proteico

- Mantenimiento del balance nitrogenado
- Ingesta diaria de proteínas: 100 g
- Degradación/síntesis diaria de proteínas: 400 g
- Reutilización de aminoácidos/nitrógeno
- Importancia biológica

Metabolismo de aminoácidos

Vida media de algunas proteínas

- La vida media de las distintas es muy variable
- Importancia biológica

Half-life (hours)	Intracellular Location			
	Nucleus	Cytosol	Mitochondria	Endoplasmic Reticulum and Plasma Membrane
<2	Oncogene products	Ornithine decarboxylase, tyrosine aminotransferase, protein kinase C	δ -Aminolevulinic acid synthetase	HMG-CoA reductase
2-8	—	Tryptophan oxygenase, cAMP-dependent protein kinase	—	γ -Glutamyl transferase
9-40	Ubiquitin	Calmodulin, glucokinase	Acetyl-CoA carboxylase, alanine aminotransferase	LDL receptor, cytochrome P450
41-200	Histone H1	Lactate dehydrogenase, aldolase, dihydrofolate reductase, phytochrome P670	Cytochrome oxidase, pyruvate carboxylase, cytochrome c	Cytochrome <i>b</i> ₅ , cyt <i>b</i> ₅ reductase
>200	Histones H2A, H2B, H3, H4	Hemoglobin, glycogen phosphorylase	—	Acetylcholine receptor

Source: From M. Rechsteiner, S. Rogers, and K. Rote, *Trends Biochem. Sci.* (1987) 12:390-394. © 1987 with permission from Elsevier Science.

Note: This table represents just a few examples of the many proteins whose half-lives have been determined in different organisms.

Metabolismo de aminoácidos

Señales para el recambio

- Regla del residuo N-terminal: F, L, Y, W, K y R → Vida corta
- Secuencias PEST

>Ornitina descarboxilasa humana
MNNFGNEEFDCHFLDEGFTAKDILDQKINEVSSDDKDAFYVADLGDILKKHLRWLKALP
RVTPFYAVKCNDSKAIVKTLAATGTGFDCASKTEIQLVQSLGVPPIIYANPCKQVSQI
KYAANNVQMMTFDSEVELMKVARAHPKAKLVLRITDSDKAVCRLSVKFGATLRTSRL
LERAKELNIDVVGVSFHVSGGCTDPETFVQAI SDARC VFDMGAEVGF SMYLLDIGGGFPG
SEDVCLKFEEITGVINPALDKYF PSDSGVRI I AEPGRYYVASAFTLAVNI IAKKIVLKEQ
TGSDDDESESEQTFMYYVNDGVYGSFNICILYDHAHVKPLLQKRPKPDEKYYSSSIWGPTC
DGLDRIVERCDLPEMHVGDWMLFENMGAYTVA AASTFNGFQRPTIYYVMSPAWQLMQQF
QNPDFPPEVEEQDASTLPVSCAWESGMKRHRAACASAS INV

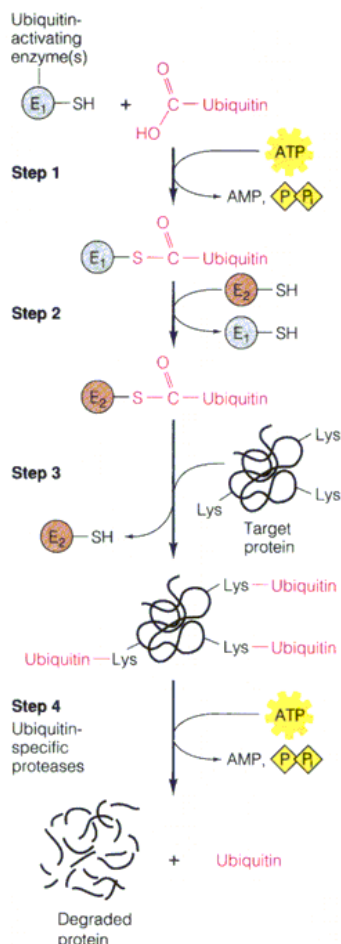
- Oxidación de residuos (K, R y P), plegamiento incorrecto, señales de fosforilación,...
- Ubiquitilación

Metabolismo de aminoácidos

Degradación proteica

- Digestión de proteínas de la dieta:
 - proteasas gástricas e intestinales: degradación inespecífica
- Digestión de proteínas intracelulares:
 - Degradación inespecífica: lisosomas (catepsinas)
 - Degradación específica: proteasoma y otras proteasas

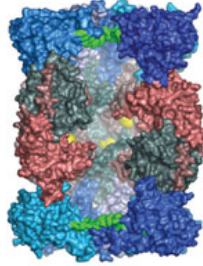
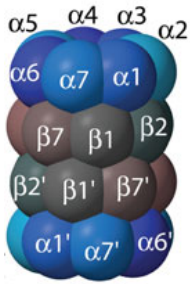
Metabolismo de aminoácidos



Degradación específica: ubiquitilación

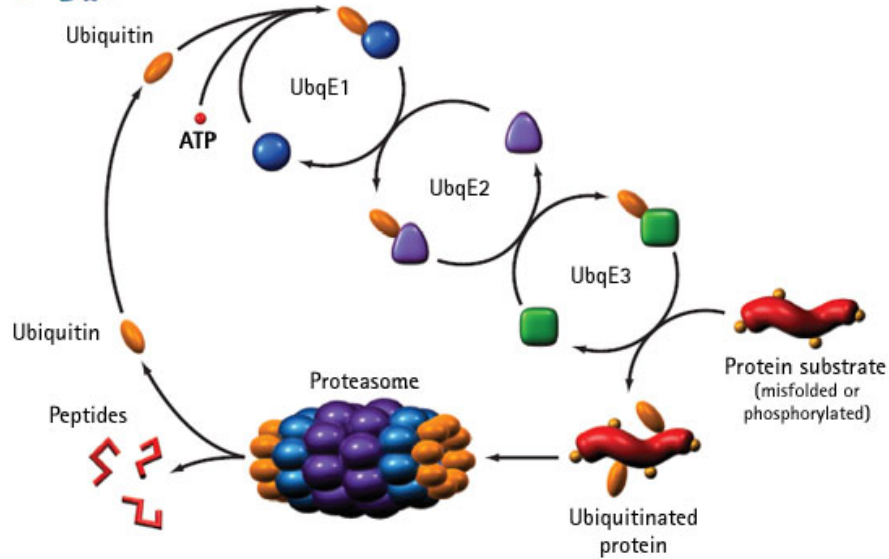
- Marcaje específico de proteínas con Ubiquitina (76 aminoácidos)
- 1.- Activación por E1 (consume ATP)
- 2.- Transferencia a E2
- 3.- Transferencia a residuos de Lys de proteínas específicas catalizado por E3
- 4.- Degradación por el proteasoma (consume ATP)
- Funciones de degradación y señalización

Metabolismo de aminoácidos



Proteasoma

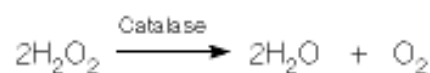
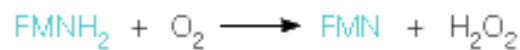
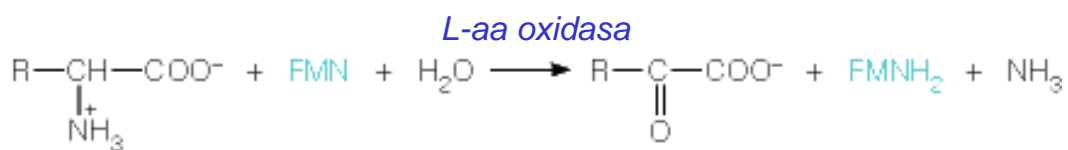
- 26S = 20S (catalítico) + 19S (regulador)
- 20S: Dímero de 14 subunidades con actividad proteolítica



Metabolismo de aminoácidos

Degradación de los aminoácidos

- El exceso de proteínas en la dieta animal obliga a tener mecanismos de eliminación de nitrógeno: balance nitrogenado
- Enzimas implicados en la desaminación:
 - *Transaminasa* + *Glutamato deshidrogenasa* (NADH)
 - *L-aminoácido oxidasa* (FMN₂; Hígado y riñón)
 - *D-aminoácido oxidasa* (FADH₂, Hígado y riñón)



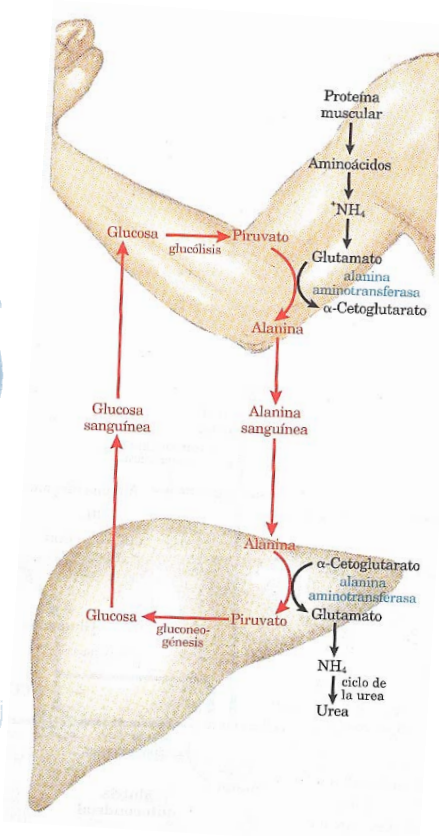
Metabolismo de aminoácidos

Transporte de aminoácidos

- El NH_3 tóxico se transporta por la sangre en forma de Glutamina
- La *Glutamina sintetasa* consume ATP, la *Glutaminasa* libera NH_3 en hígado y riñón
- El músculo utiliza Alanina como transportador

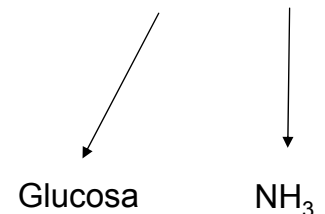
Metabolismo de aminoácidos

Ciclo Glucosa-Alanina



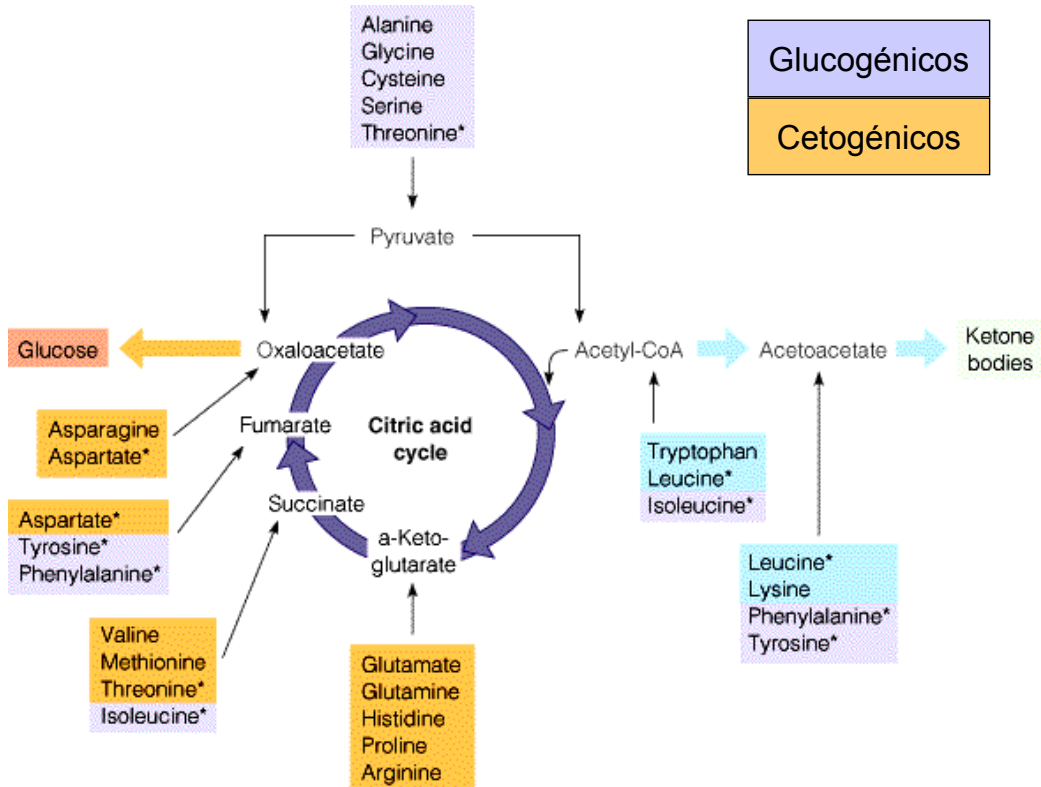
- Músculo: *Alanina aminotransferasa*
 $\text{Glu} + \text{Piruvato} \rightleftharpoons \alpha\text{-Cetoglutarato} + \text{Alanina}$

- Hígado: *Alanina aminotransferasa*
 $\text{Alanina} + \alpha\text{-Cetoglutarato} \rightleftharpoons \text{Piruvato} + \text{Glu}$



Metabolismo de aminoácidos

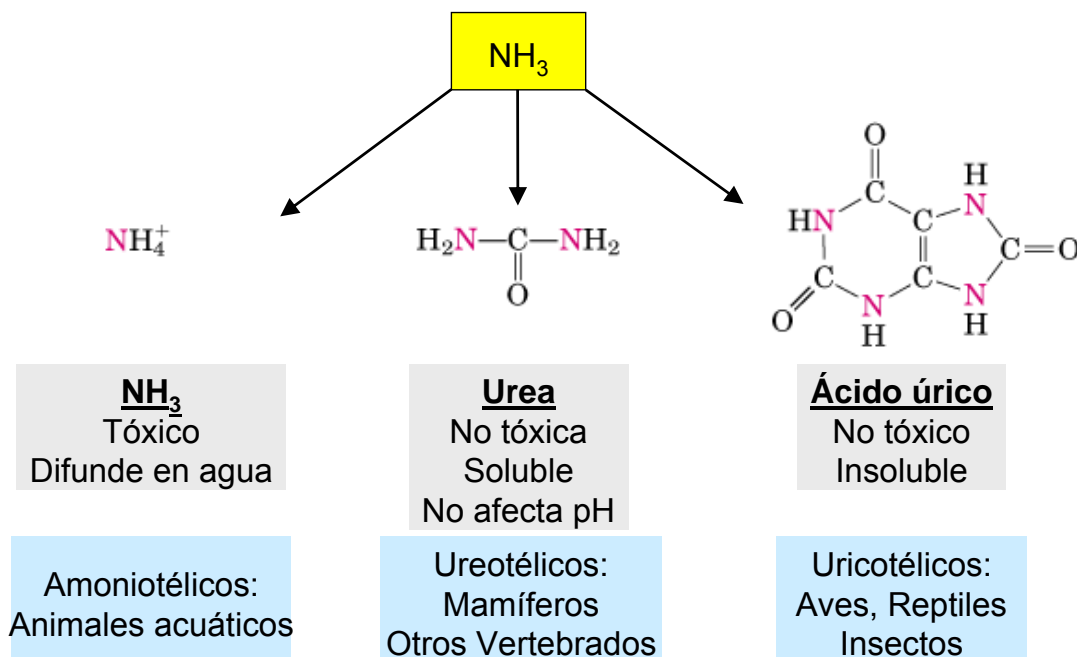
Destino del esqueleto carbonado



Metabolismo de aminoácidos

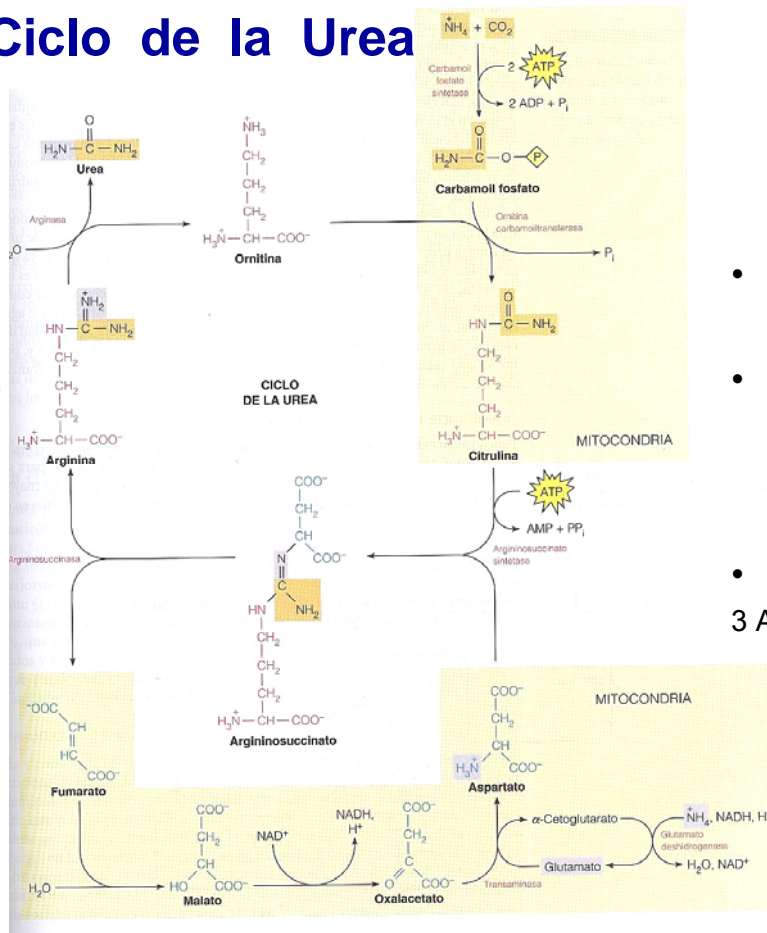
Destoxificación y eliminación del NH_3

- Eliminación del exceso de NH_3 debido a su toxicidad



Metabolismo de aminoácidos

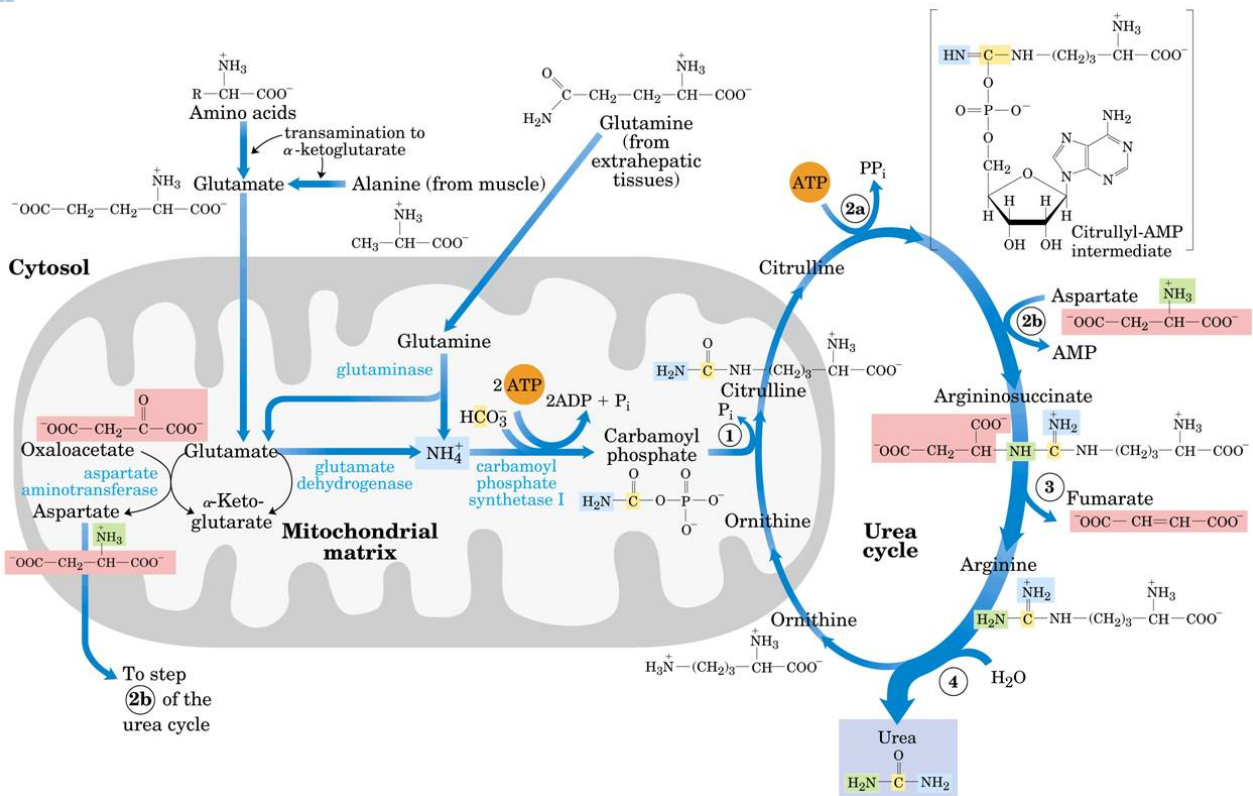
Ciclo de la Urea



- 5 pasos
- Comienza en mitocondria (2 reacciones) y finaliza en citosol (3 reacciones)
- Consume energía:
3 ATPs \rightarrow 2 ADPs + 1 AMP + 4P_i

Metabolismo de aminoácidos

Ciclo de la Urea



Metabolismo de aminoácidos

Coordinación ciclo Urea y Krebs

