

Metabolismo de Compuestos Nitrogenados

Dr. Miguel A. Sosa Escudero
FCEN-UNCuyo

Metabolismo de Compuestos Nitrogenados

- **Metabolismo de Aac/Proteínas**
- **Metabolismo de Ac.Nucleicos**
- **Metabolismo de Porfirinas**
- **Fijación del Nitrógeno atmosférico**
- **Eliminación del Nitrógeno**

Metabolismo de aminoácidos

- Los Aac **NO** se almacenan en el organismo como reserva.
- Sus niveles dependen del balance entre el anabolismo y el catabolismo (**balance nitrogenado**).
- Es importante el destino final del **NITROGENO** (generalmente excretado por orina o heces).

balance nitrogenado

POSITIVO: CUANDO LA INGESTA SUPERA A LA PÉRDIDA
(niños, preñez, etc...)

NEGATIVO: CUANDO LA PÉRDIDA SUPERA A LA INGESTA
(cáncer, desnutrición, etc...)

METABOLISMO DE AMINOACIDOS

Dr. Miguel Angel Sosa Escudero
FCEN-UNCuyo

Consideraciones generales

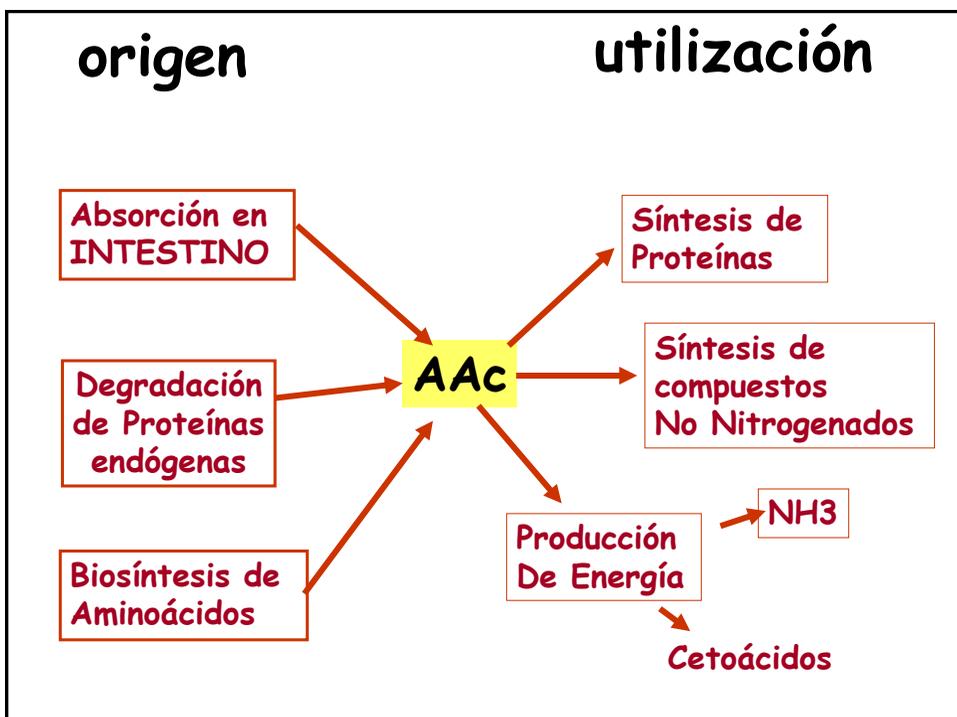
La función energética de los AAc es **secundaria** .

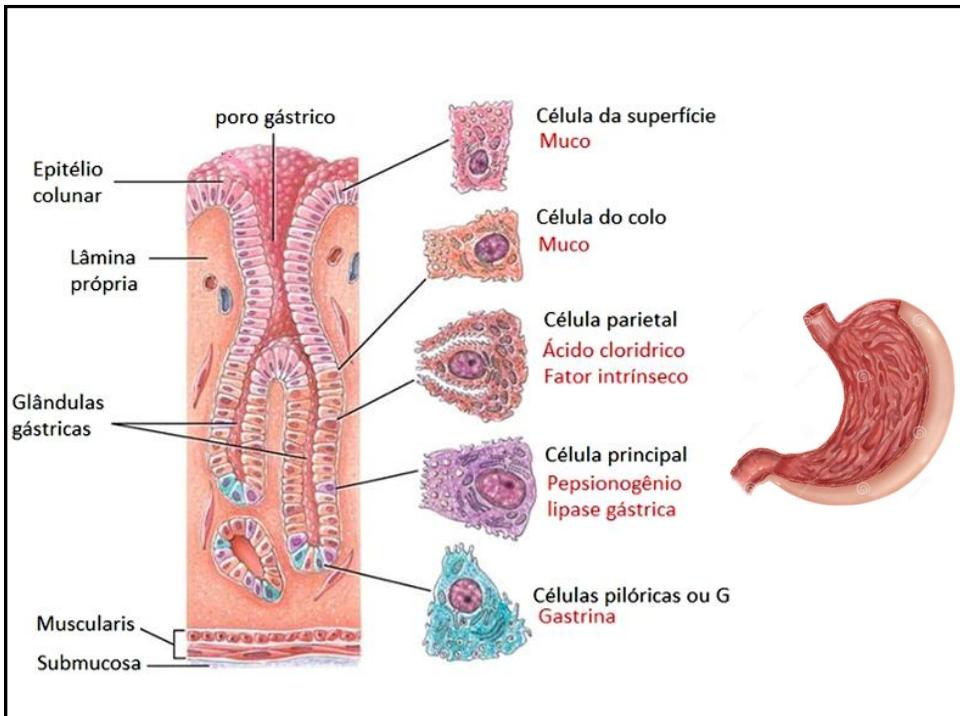
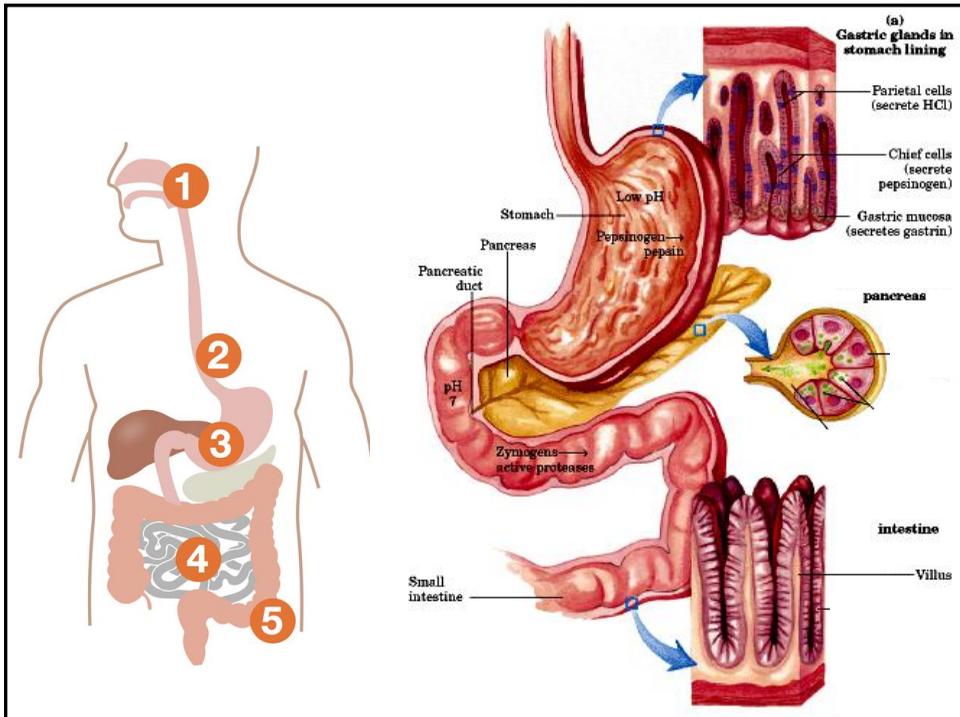
La mayoría de los AAc es metabolizada en el **HIGADO**

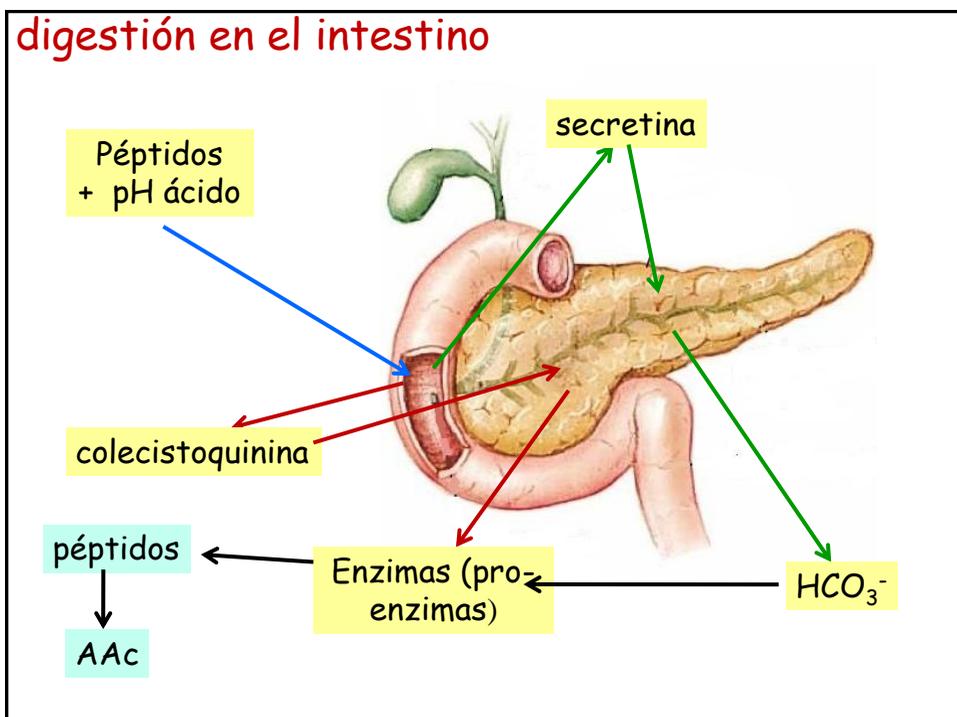
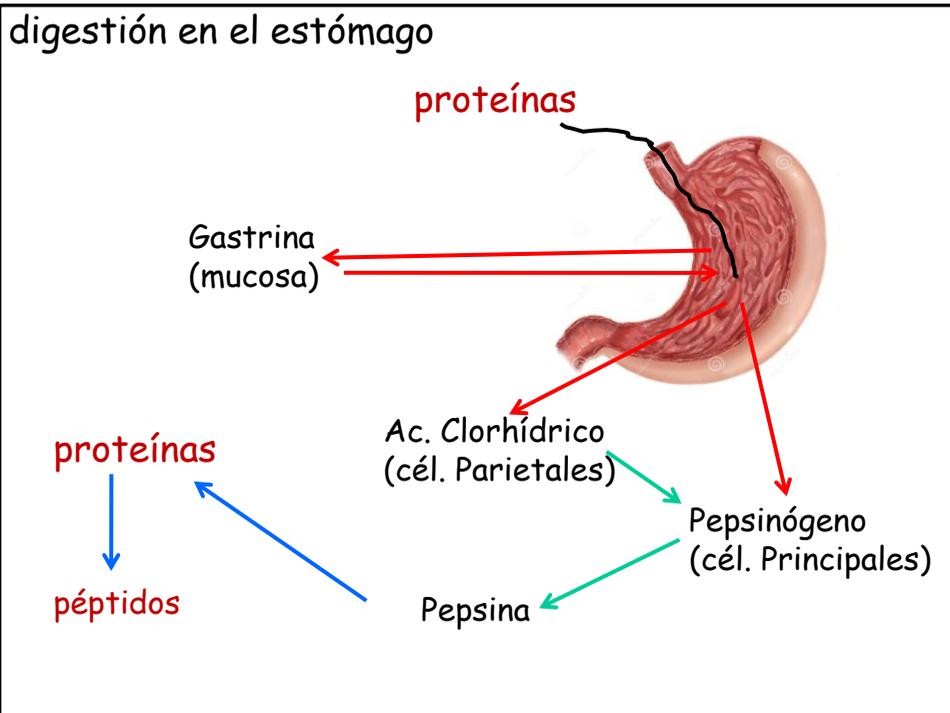
Una etapa esencial en el metabolismo de los AAc es la eliminación de los grupos **AMINO**.

Origen de los aminoácidos

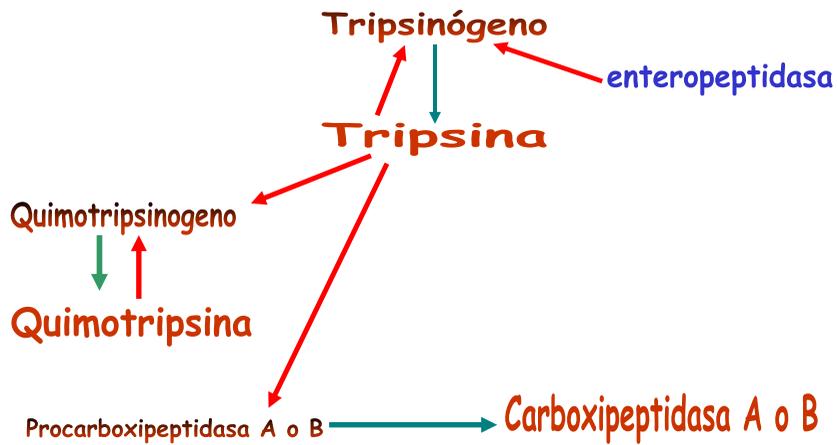
- **Proteínas de la dieta**
 - Proteasas de tubo digestivo
 - Sistemas de transporte de AAc
- **Degradación de proteínas celulares**
 - Proteasas celulares
 - Lisosomales
 - Citoplasmáticas (proteasomas)
- **Biosíntesis a partir de precursores**
Solamente los aminoácidos **NO ESCENCIALES**





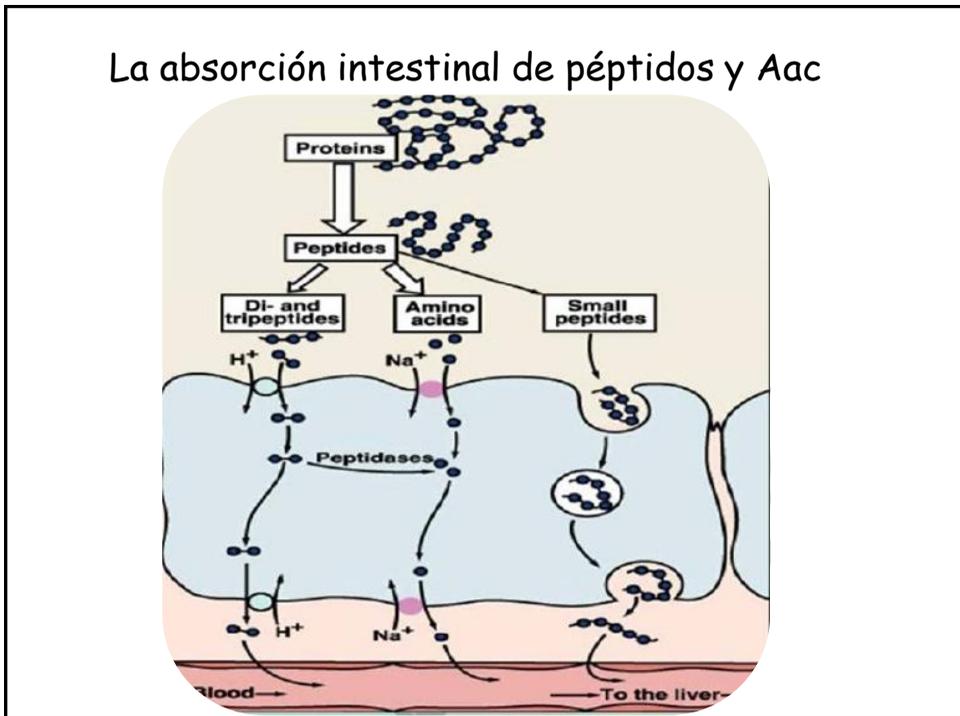
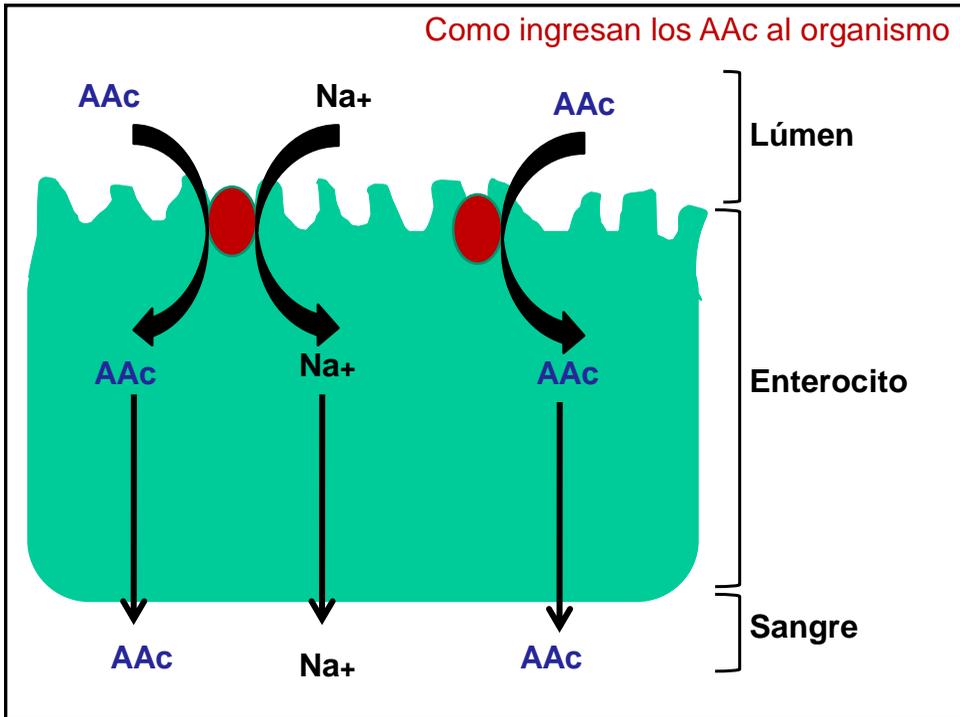


ACTIVACION DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

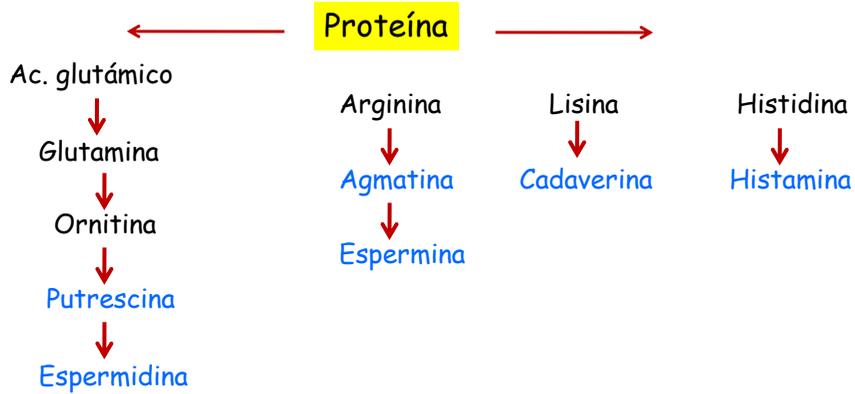


Enzimas digestivas

Enzima	Proenzima	Lugar de Síntesis	Activador	Enlaces
Pepsina (pH 1,8-2,0)	Pepsinógeno	Mucosa Gástrica	HCl, autoactivacion	Trp, Tyr, Phe, Leu
Tripsina (pH 8-9)	Tripsinógeno	Páncreas	Enteropeptripsina	Arg, Lis (básicos)
Quimotripsina (pH 8-9)	Quimiotripsinogeno	Páncreas	Enteropeptidasa	Tyr, Phe, Trp, Met, Leu, (sin carga)
Elastasa (pH 8-9)	Proelastasa	Páncreas	Tripsina	Gly, Ala, Ser
Carboxipeptidasa A (pH 7,2)	Procarboxipeptidasa A	Páncreas	Tripsina	Exopeptidasas: todos, excepto los básicos, (extremo carboxilo terminal)
Carboxipeptidasa B (pH 8,0)	Procarboxipeptidasa B	Páncreas	Tripsina	Exopeptidasas : Arg, Lis (extremo carboxilo terminal)
Aminopeptidasa	-----	Mucosa	-----	Exopeptidasa:

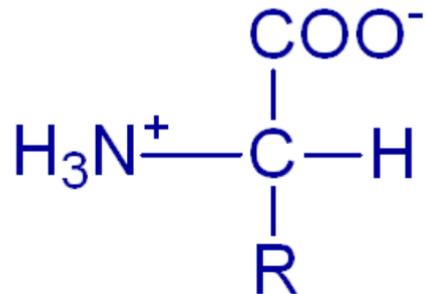


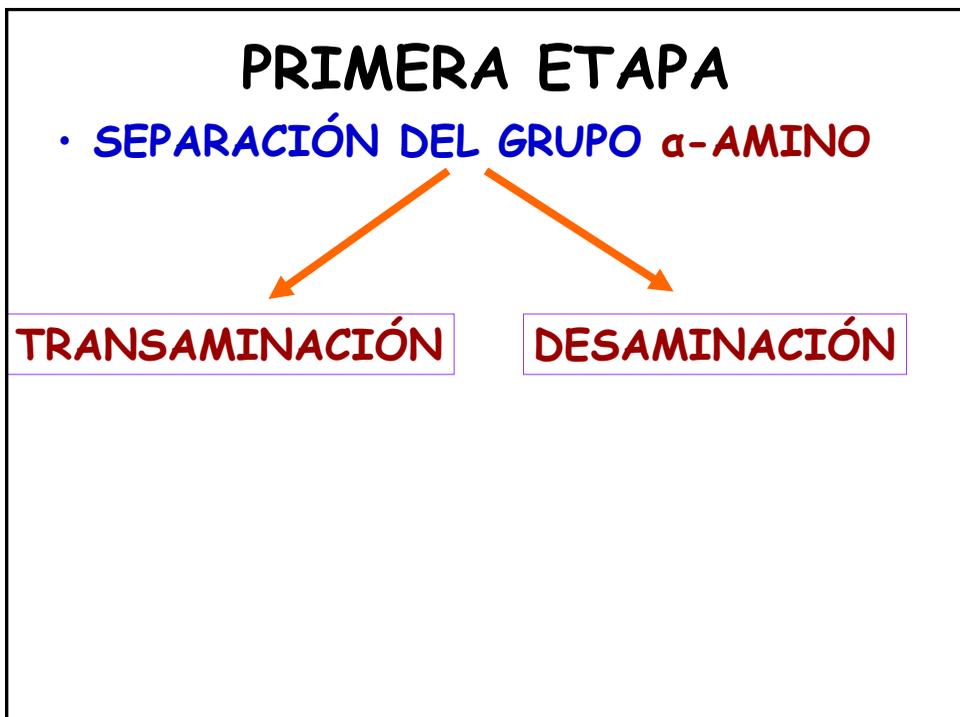
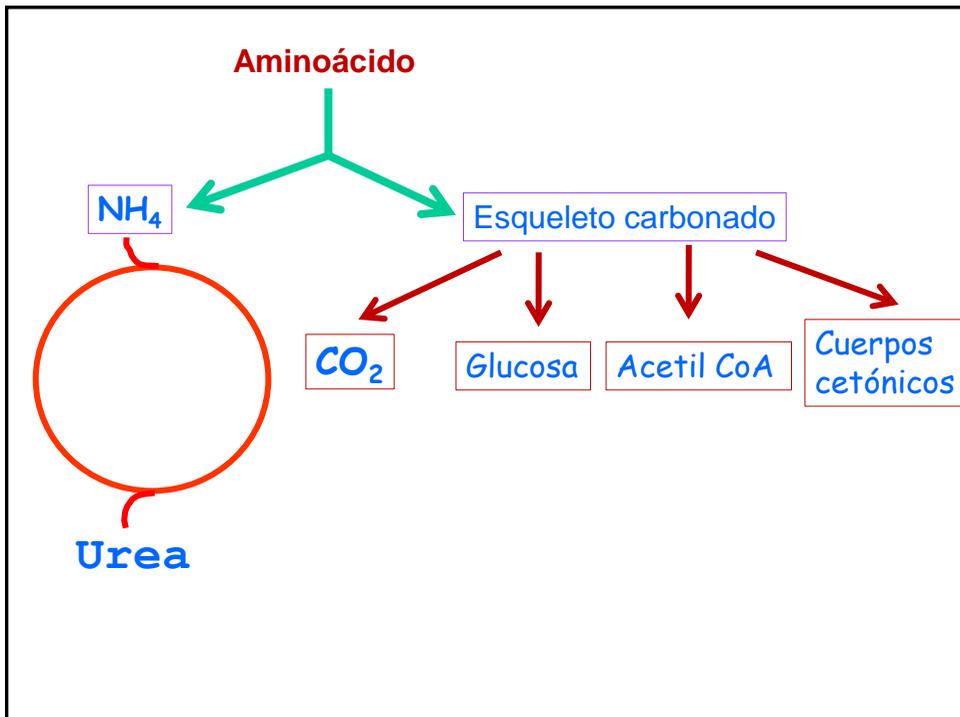
Descomposición bacteriana de AAc



Aminas vasopresoras

AMINOACIDO

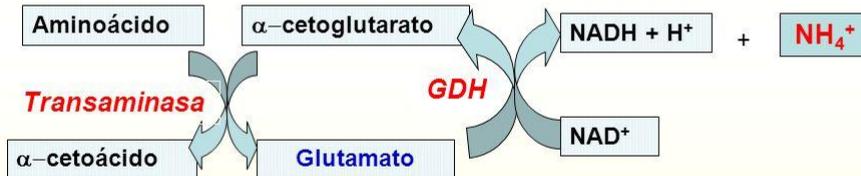




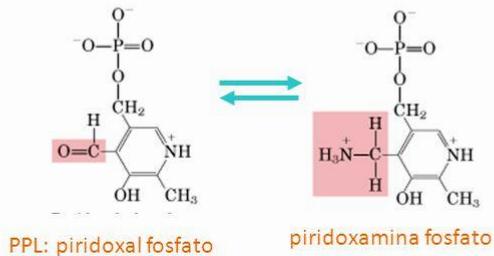
TRANSDESAMINACION

TRANSAMINACION

DESAMINACION OXIDATIVA



Transaminación



α -Cetoácidos (aceptores de grupos amino)

- α - Cetogluturato-----AC. GLUTÁMICO
- (ciclo de krebs)

- α - Piruvato -----ALANINA
- (glucólisis)

- Oxalacetato-----AC. ASPARTICO
- (ciclo de Krebs)

TODOS los Aac, excepto LISINA Y TREONINA

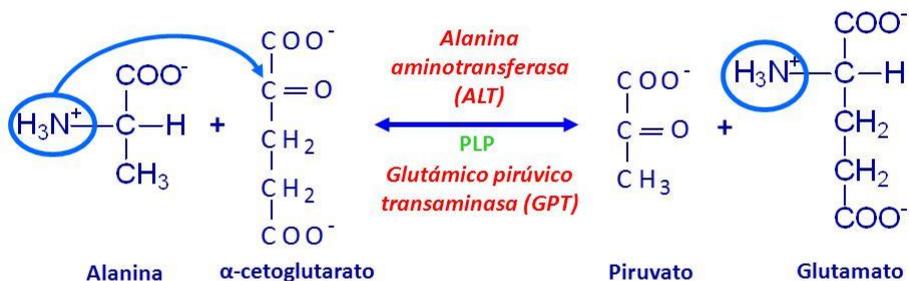
Principales reacciones de transaminación



GOT

- Localización >> mitocondrial y < citoplasmática.
- Particularmente abundante en hígado y corazón.

Principales reacciones de transaminación



GPT

- Localización citoplasmática.
- Particularmente abundante en hígado, corazón y músculo.
- Se considera casi específica de lesión hepática.

Vías de separación del grupo α -amino

- Reacciones de Transaminación

- Reacciones de Desaminación

Oxidativa

No Oxidativa

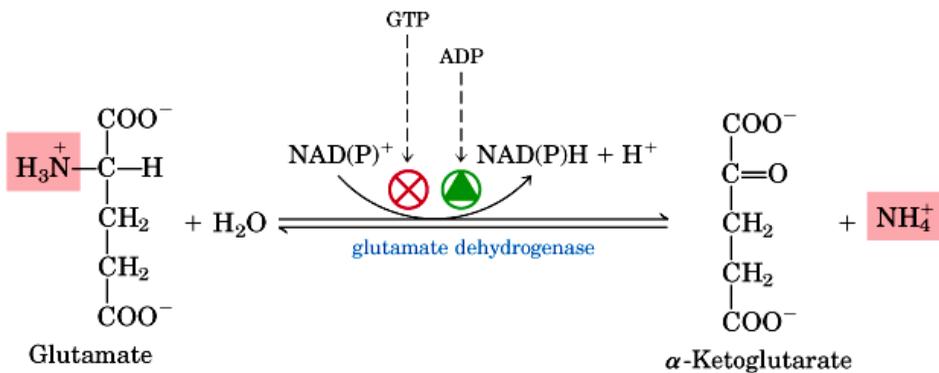
¿Qué es la desaminación oxidativa?

El **glutamato** es desaminado oxidativamente; pierde el grupo amino en forma de **amonio** y el esqueleto carbonado es transformado en **α -cetoglutarato**.

Catalizada por la enzima mitocondrial **glutamato deshidrogenasa (GDH)**.

Utiliza **NAD^+ o NADP^+** como cofactores.

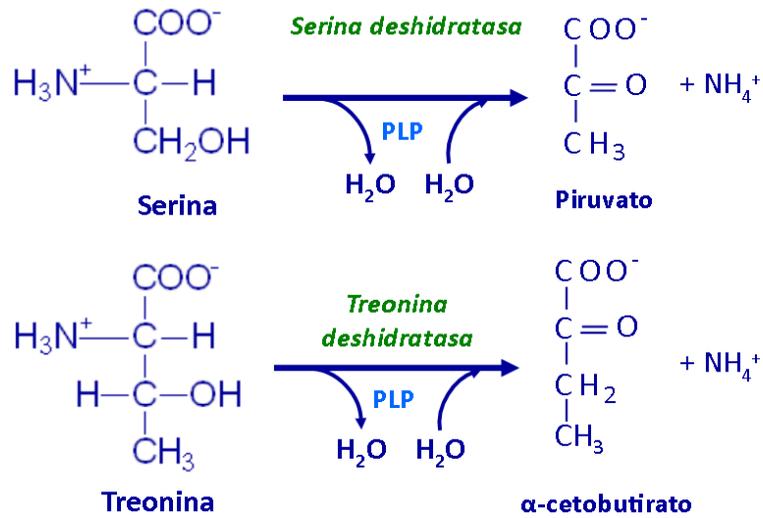
Desaminación oxidativa del glutamato



En la mitocondria

El ión amonio producto de la desaminación oxidativa del glutamato, resulta tóxico para las células. Este debe ser transportado al hígado y transformado para ser excretado.

Desaminación no oxidativa



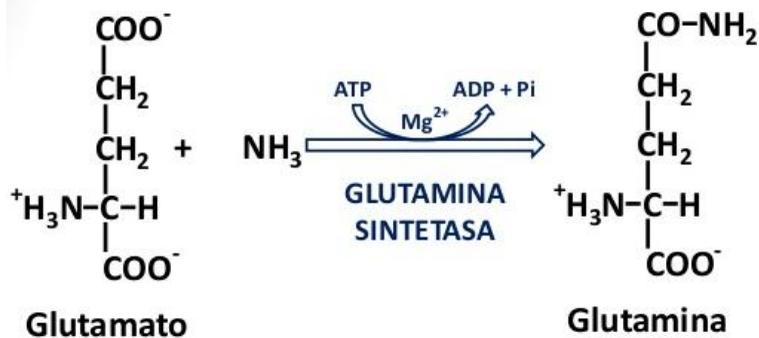
Destino de los grupos **AMINO**

Por qué hay que eliminar el amoníaco?

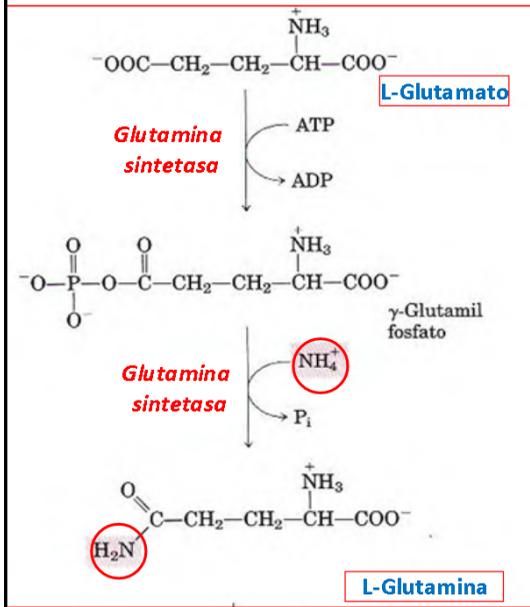
- Interfiere con los potenciales de membrana
- Bloquea el ciclo de Krebs (por consumo de α -cetoglutarato)
- Edema cerebral por acumulación de glutamina
- Consumo de glutámico como neurotransmisor

Acido Glutámico y Glutamina

Son los mejores transportadores de Grupos AMINO desde el organismo al HIGADO y RIÑÓN



¿Cómo se elimina el exceso de NH₃?

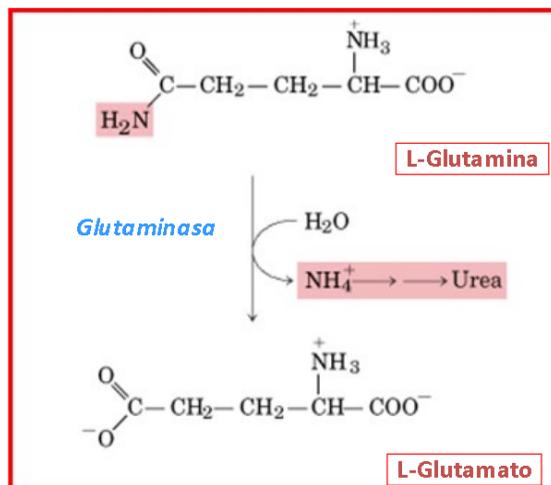


**Transporte de NH₃
en forma de Glutamina**

Glutamina sintetasa

(reacción irreversible,
en mitocondrias,
Hígado, músculo, riñón, cerebro)

¿Cómo se elimina el exceso de NH₃?



Glutaminasa

(mitocondrias de hígado
y riñón)

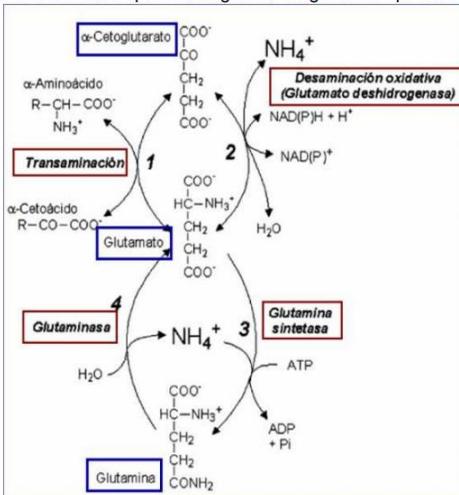
Extraído de Lehninger, 2008.

Cuatro enzimas esenciales

- **Transaminasas (hígado)**
- **Glutamato deshidrogenasa (hígado, riñón y otros)**
- **Glutamina sintetasa (hígado, otros tejidos)**
- **Glutaminasa (hígado, riñón, cerebro y otros)**

REACCIONES DE MOVILIZACIÓN O ALMACENAMIENTO DE GRUPOS AMINO

Las reacciones que se recogen en el siguiente esquema son muy representativas en el metabolismo de AA.



1. TRANSAMINACIÓN: **Transaminasa:** α -Cetoglutarato + AA* \rightarrow Glutamato + α -cetóácido*

2. DESAMINACIÓN: **Glutamato Deshidrogenasa:** Glutamato + $\text{NADPH} \rightarrow \alpha$ -Cetoglutarato + NH_4^+ + NADP^+

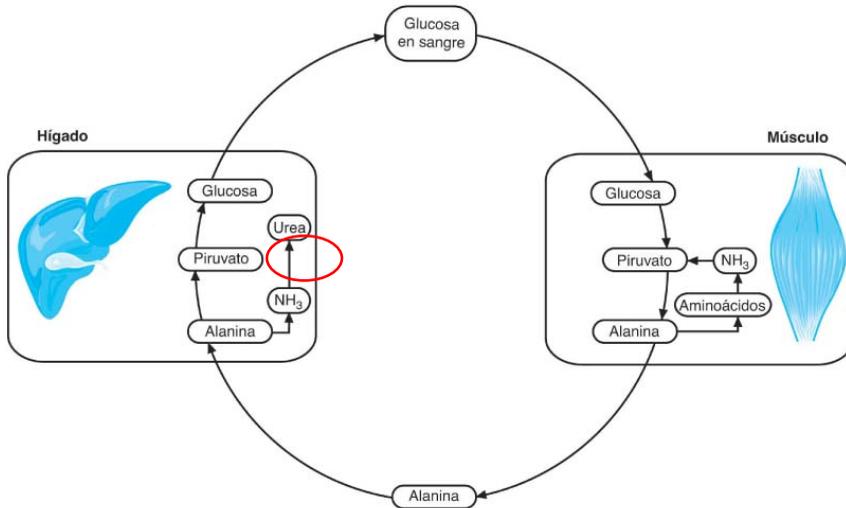
3. Fijación de amonio: **Glutamina Sintetasa:** Glutamato + $\text{ATP} + \text{NH}_4^+ \rightarrow$ Glutamina + $\text{ADP} + \text{Pi}$

4. DESAMINACIÓN: **Glutaminasa:** Glutamina + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ Glutamato + NH_4^+

La reacción 2 es reversible y cumple una función muy importante para la excreción del ión amonio.

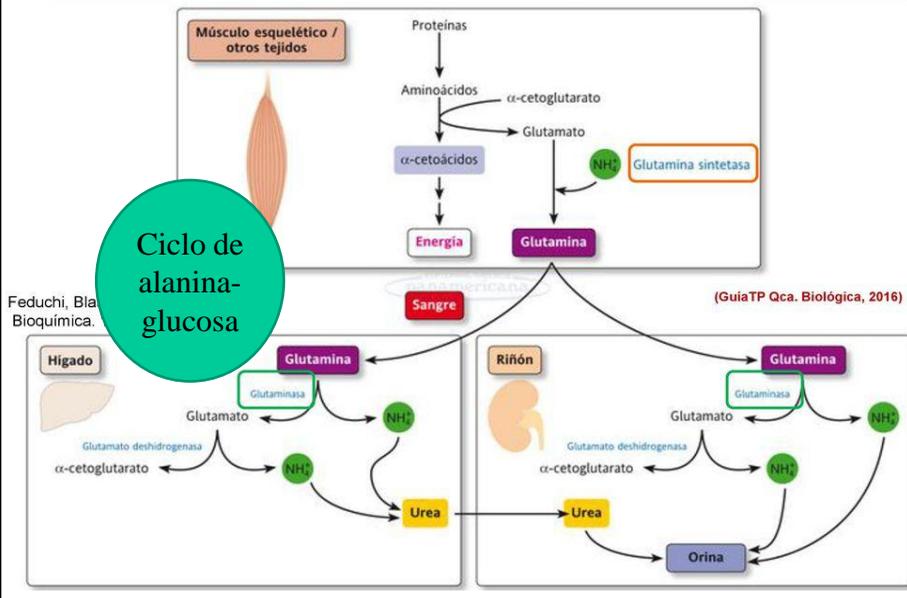
Las reacciones 2 y 3, junto con la 1ª del ciclo de la urea, son las tres reacciones únicas que pueden realizar los organismos superiores para **fijar un grupo amino a una cadena carbonada** y sintetizar nitrógeno orgánico.

Ciclo de la Alanina-Glucosa



Rescata amonios desde el músculo y lo lleva como alanina al hígado para que lo inserte en el ciclo de la urea

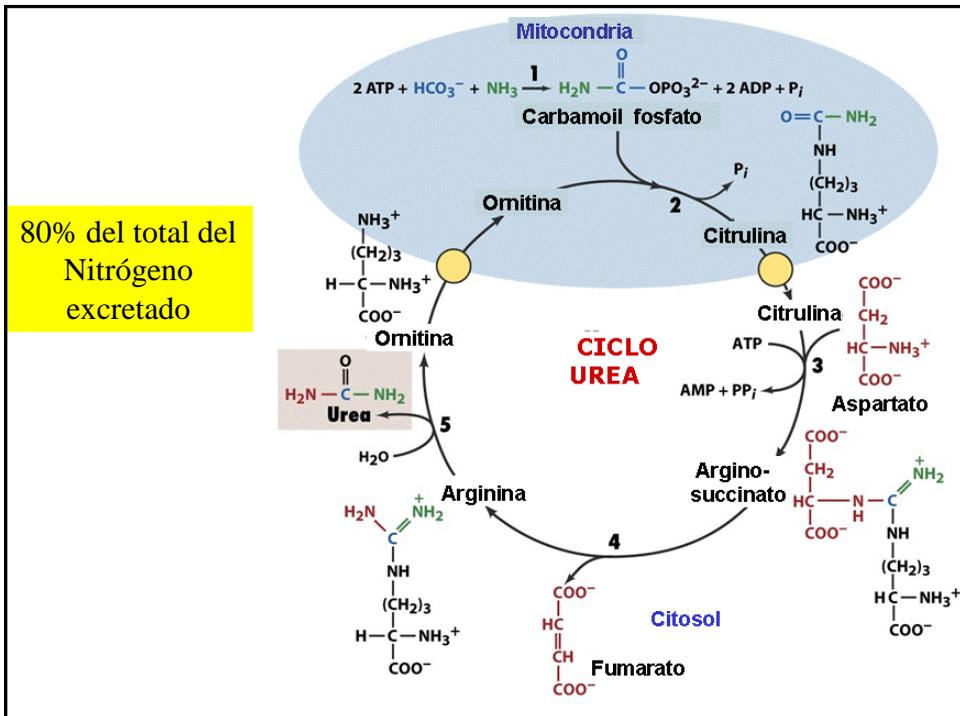
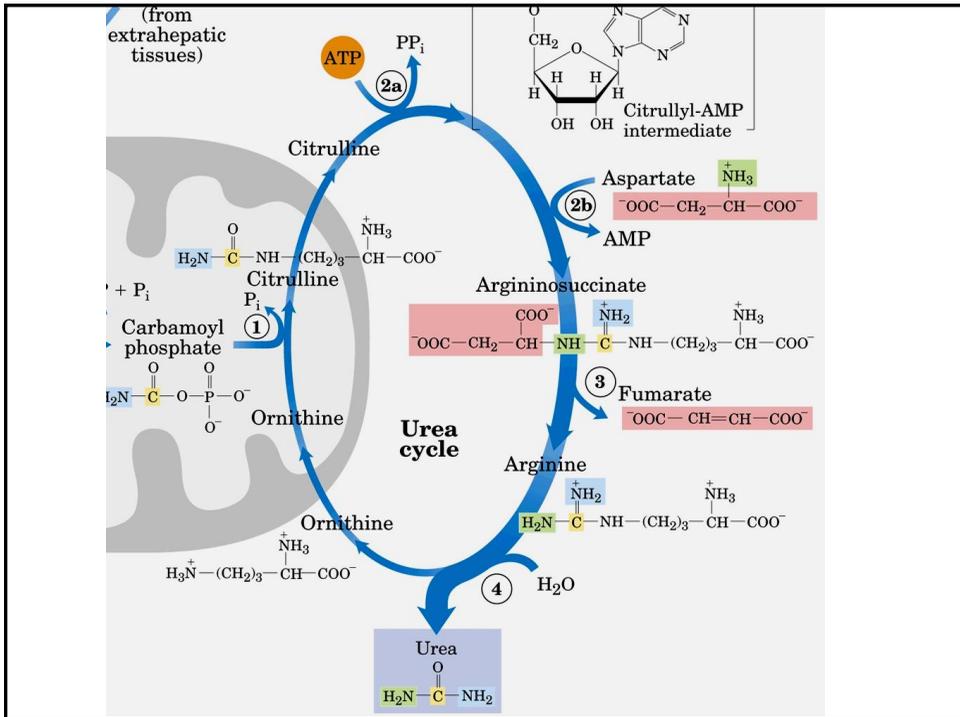
Transporte de NH_4^+ Desde tejidos periféricos al Hígado o Riñón Importancia de Glutamina



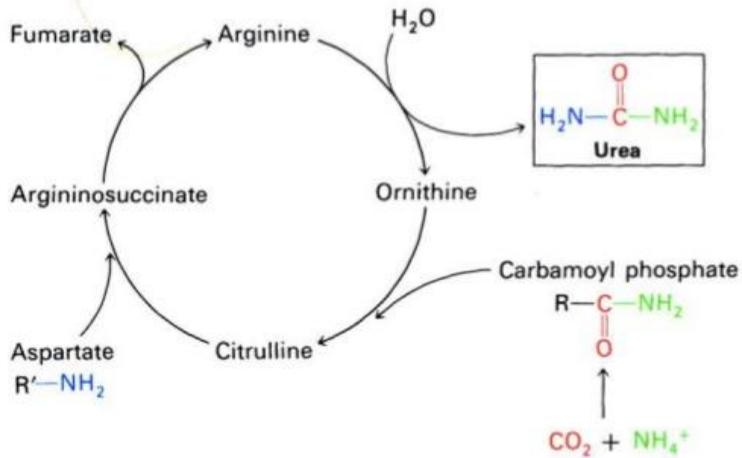
Ciclo de alanina-glucosa

Feduchi, Bla Bioquímica.

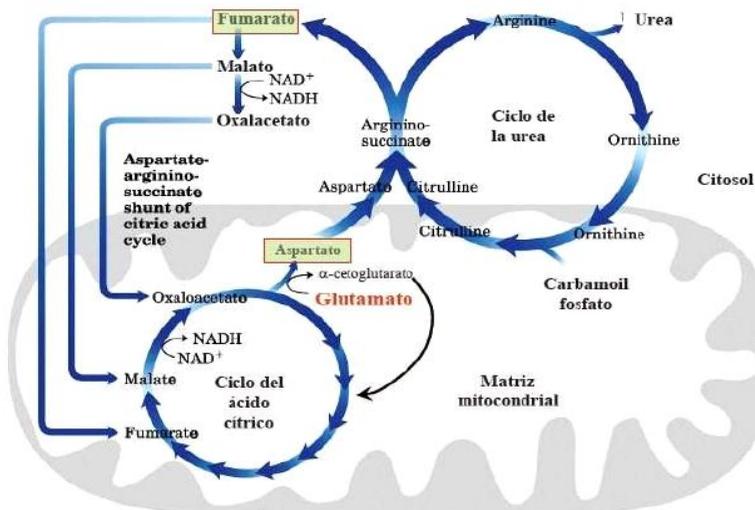
(GuíaTP Qca. Biológica, 2016)



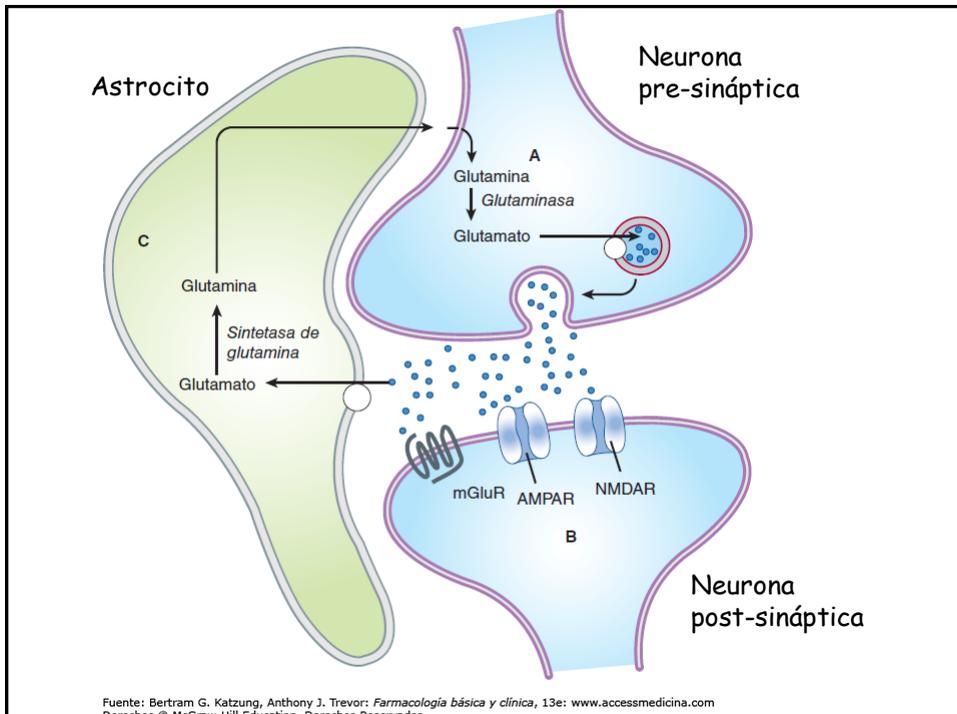
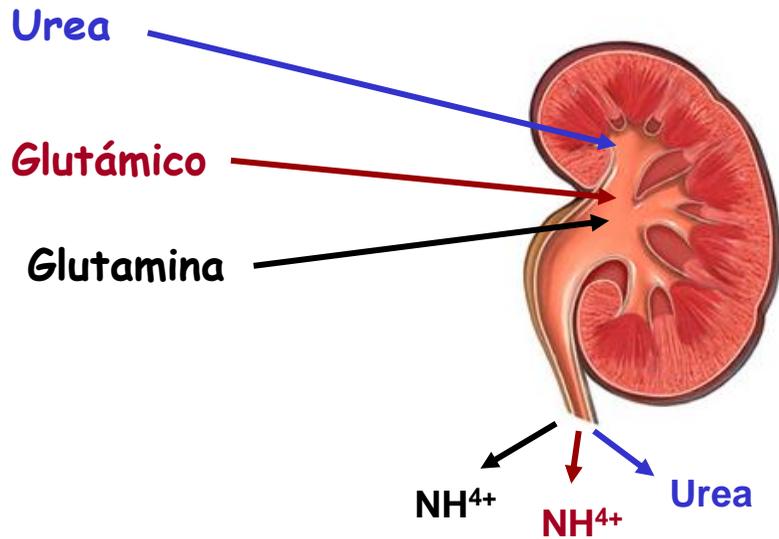
Ciclo de la Urea



Relación ciclo de Krebs - ciclo de la Urea

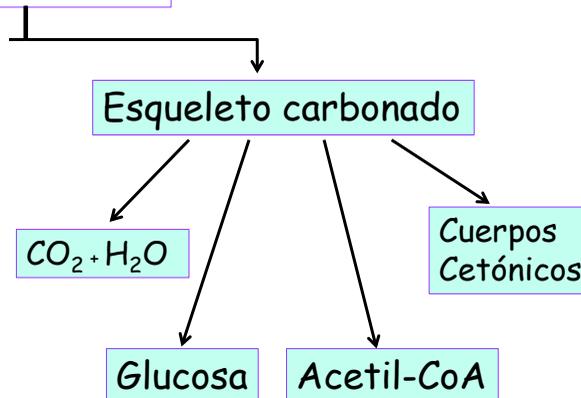


¿Cómo se elimina por el riñón?



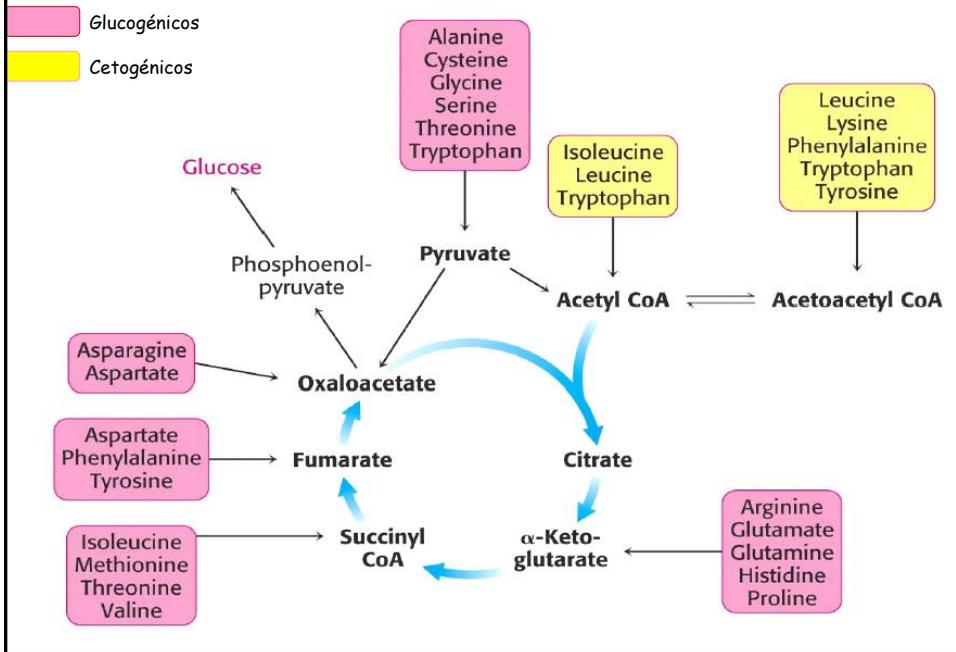
DESTINO DE LAS CADENAS CARBONADAS DE LOS AMINOACIDOS

Aminoácidos

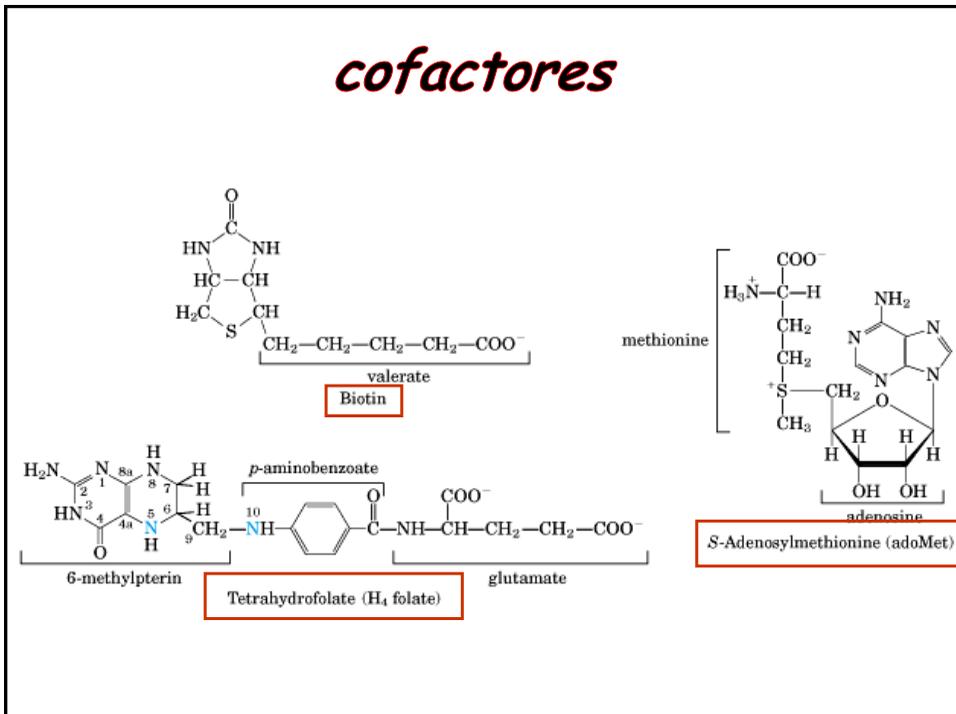


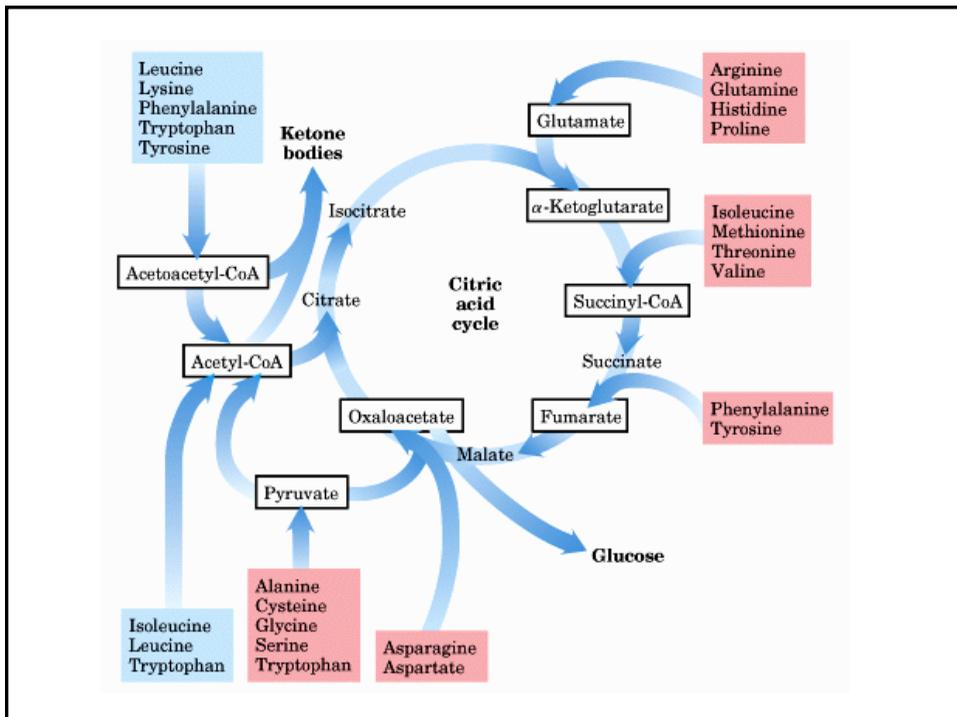
Miguel Sosa-FCEN

El destino de las cadenas carbonadas de los aminoácidos



cofactores



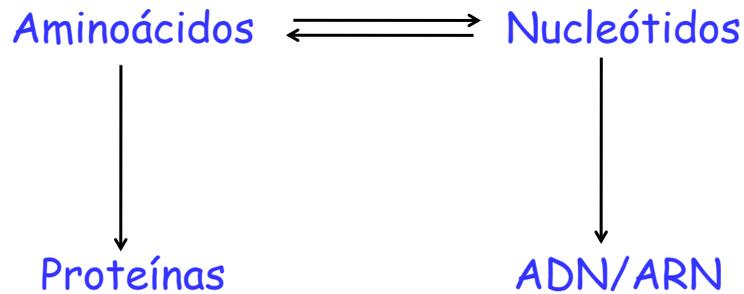


Segunda Parte

- LA RUTA BIOSINTÉTICA DE LOS AMINOÁCIDOS
- DESDE LOS AMINOÁCIDOS A OTRAS MOLECULAS

Miguel A. Sosa Escudero
FCEN-UNCuyo

Biosíntesis de compuestos nitrogenados



¿De donde provienen los aminoácidos?

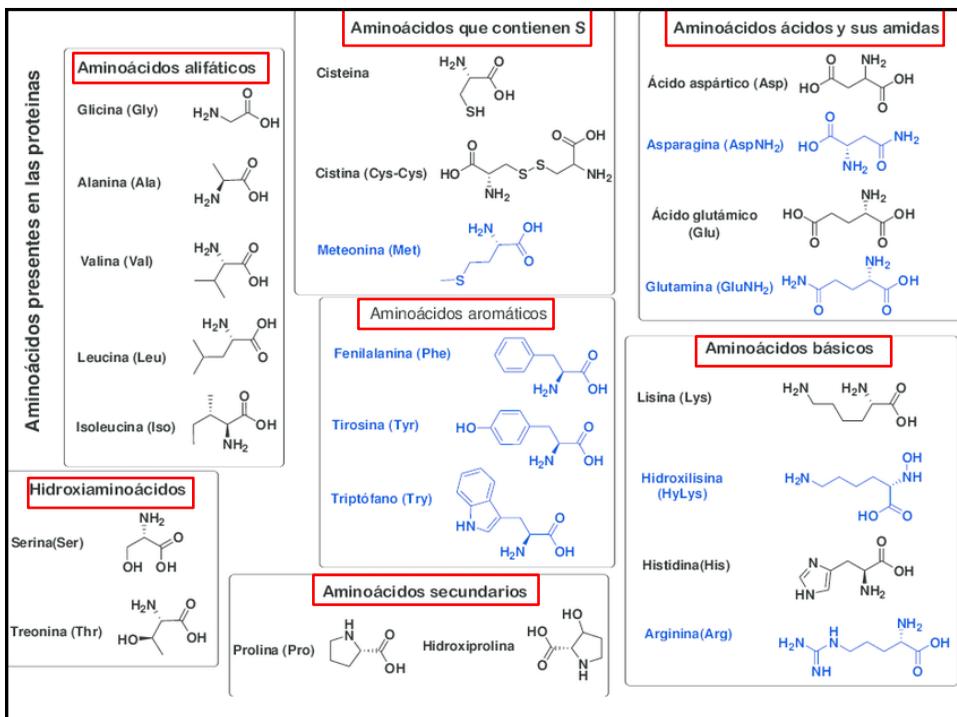
• De la degradación de proteínas:

- De la dieta
- Endógenas

• De la biosíntesis a partir de precursores

Todos los aminoácidos provienen de intermedios de:

- **GLUCÓLISIS**
- **CICLO DE KREBS**
- **VIA DE LAS PENTOSAS FOSFATO.**



Clasificación

No esenciales	Semi esenciales	Esenciales
<ul style="list-style-type: none"> ✓ alanina, ✓ cisteína, ✓ asparagina, ✓ ácido aspártico. ✓ glutamina, ✓ ácido glutámico, ✓ glicina, ✓ prolina, ✓ serina y ✓ tirosina. 	<p>Que pueden ser sintetizados, pero dependiendo de circunstancias como enfermedades, falla de enzima, estrés o convalecencia, se hacen imprescindibles en la dieta (arginina, cisteína, tirosina)</p>	<p>No pueden ser sintetizados a la velocidad y cantidad requerida y deben ser consumidos en la dieta: <i>Leucina , isoleucina , lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano y valina.</i></p>

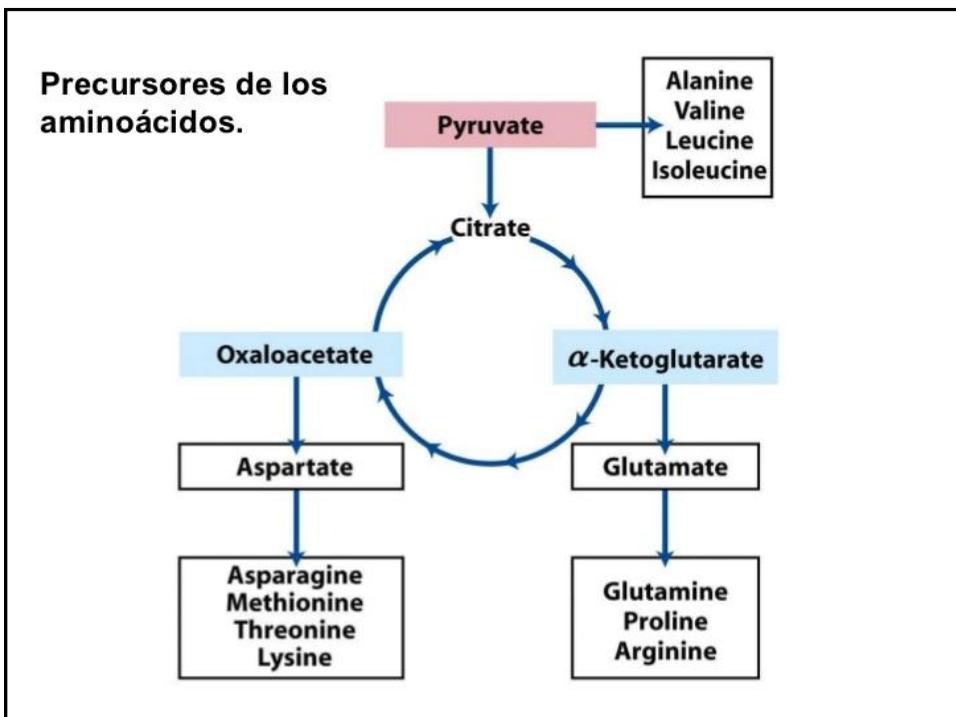
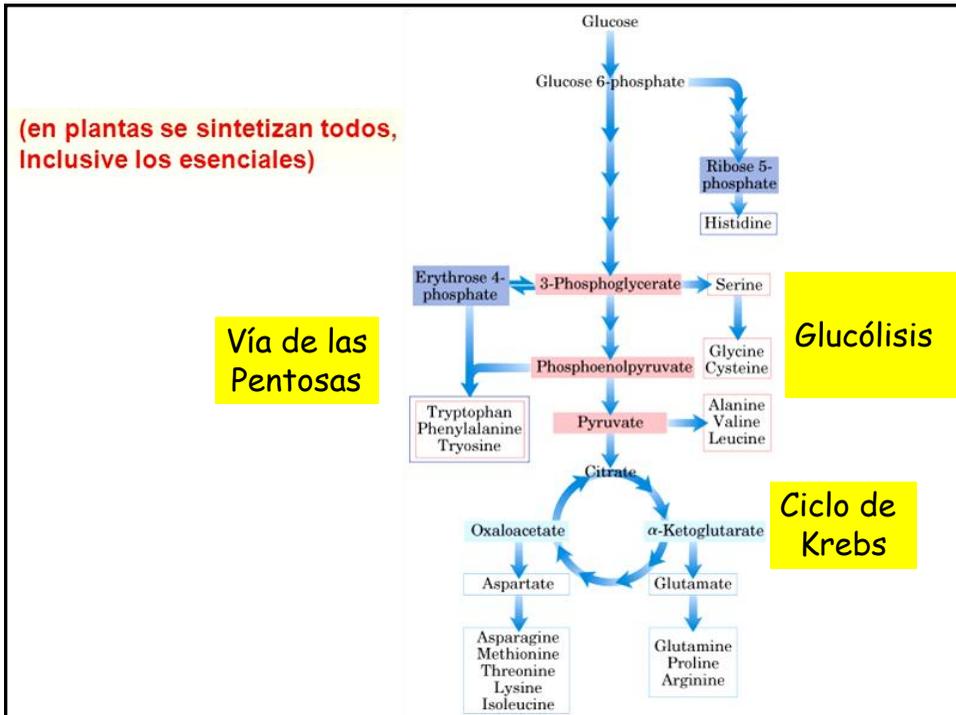
Aminoácidos esenciales de la alimentación

- Treonina
- Metionina
- Valina
- Leucina
- Isoleucina
- Fenilalanina
- Triptofano
- Lisina
- Arginina (solo durante la infancia)
- Histidina (solo durante la infancia)

Metabolismo del Nitrógeno

- El nitrógeno no tiene lugar de almacenamiento especial en el organismo
- Síntesis = Degradación \longrightarrow Mantiene el balance nitrogenado
- Síntesis > Degradación \longrightarrow Síntesis neta de proteínas
- Síntesis < Degradación \longrightarrow Balance negativo

Precursores de Aminoácidos



Amino Acid Biosynthetic Families, Grouped by Metabolic Precursor

α -Ketoglutarate

Glutamate ←
 Glutamine
 Proline
 Arginine*

Pyruvate

Alanine ←
 Valine[†]
 Leucine[†]

3-Phosphoglycerate

Serine
 Glycine
 Cysteine

Phosphoenolpyruvate and erythrose 4-phosphate

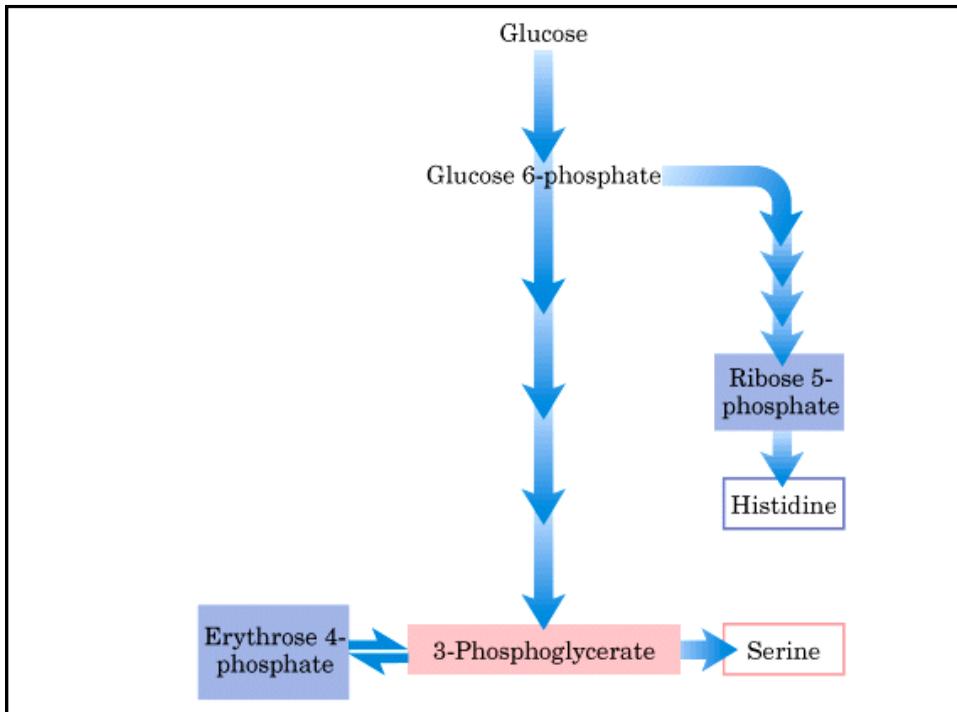
Tryptophan[†]
 Phenylalanine[†]
 Tyrosine[†]

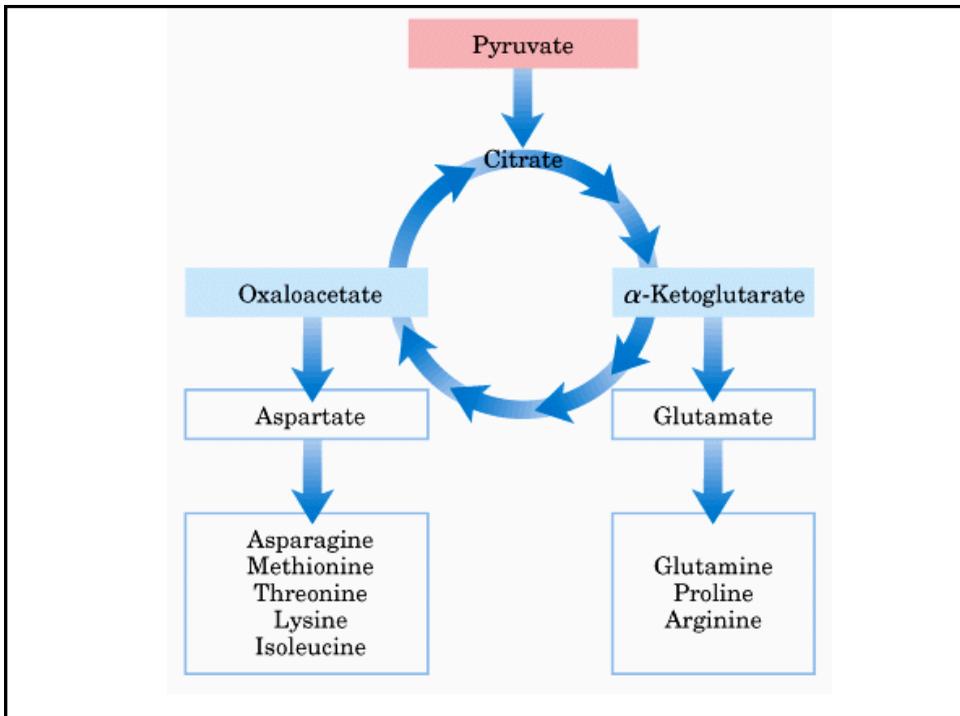
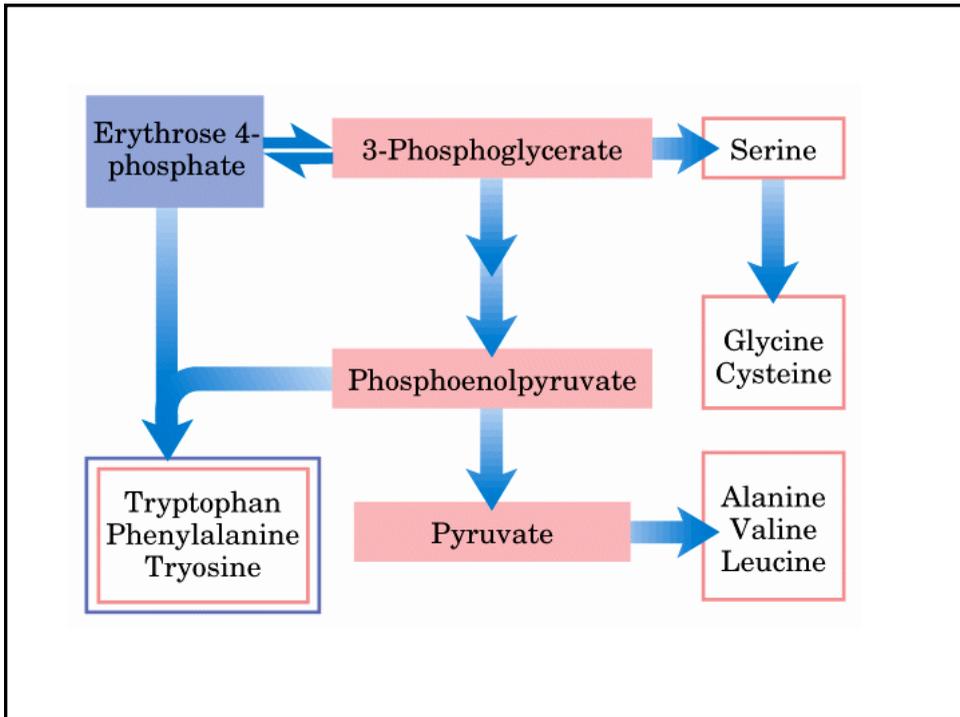
Oxaloacetate

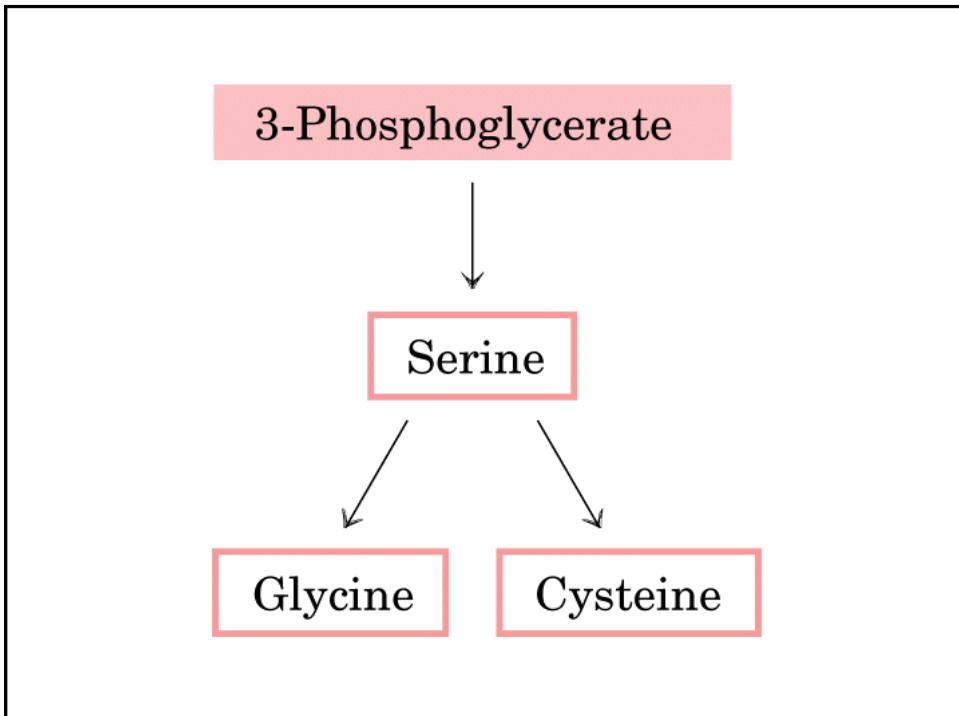
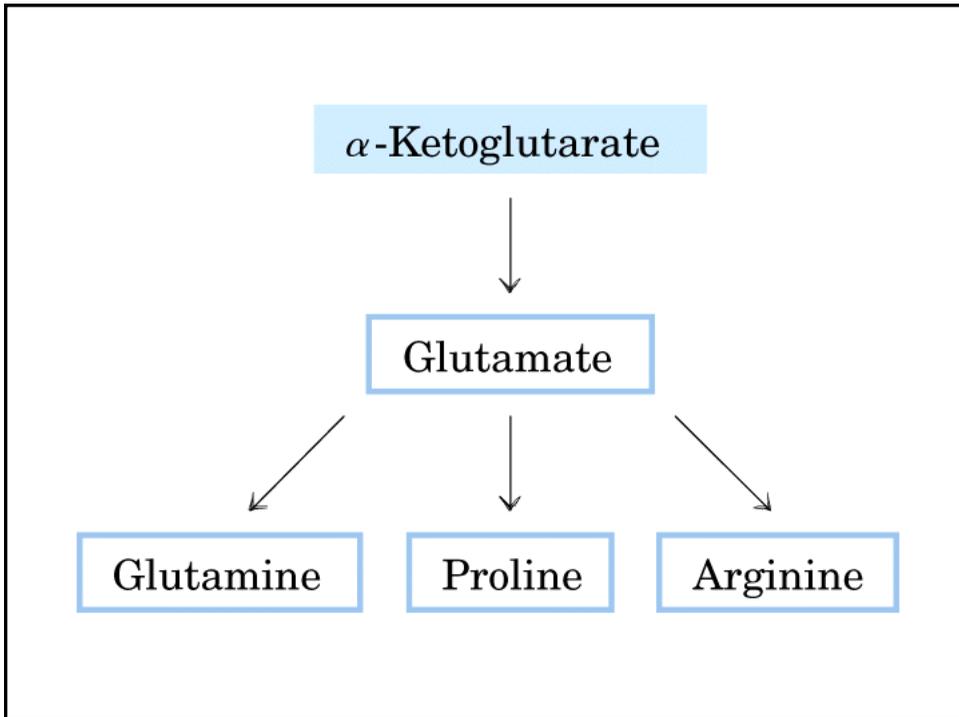
Aspartate ←
 Asparagine
 Methionine[†]
 Threonine[†]
 Lysine[†]
 Isoleucine[†]

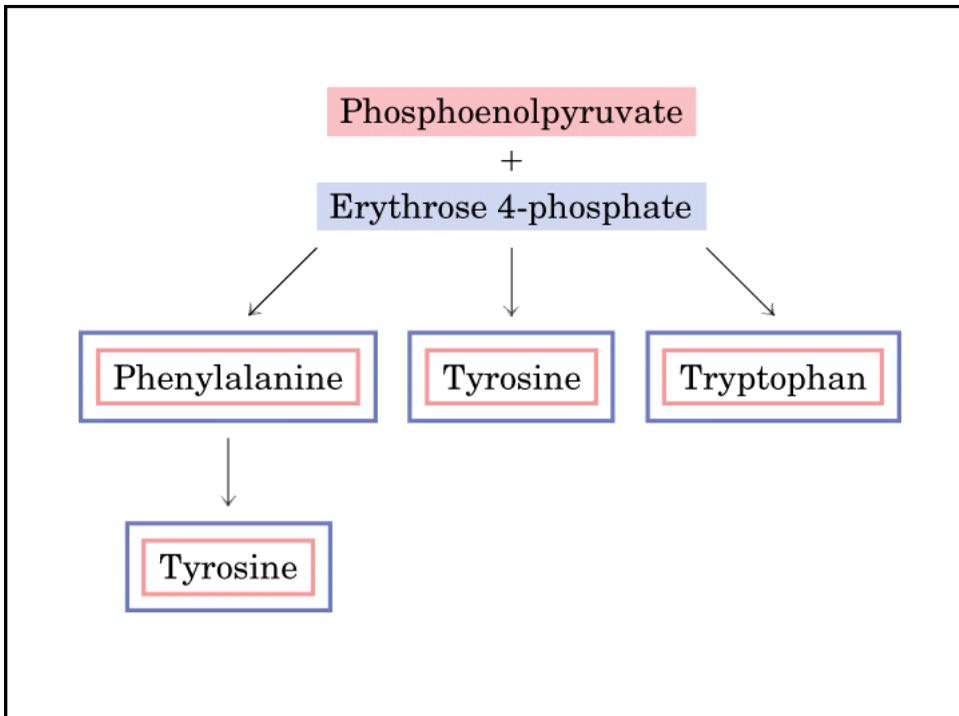
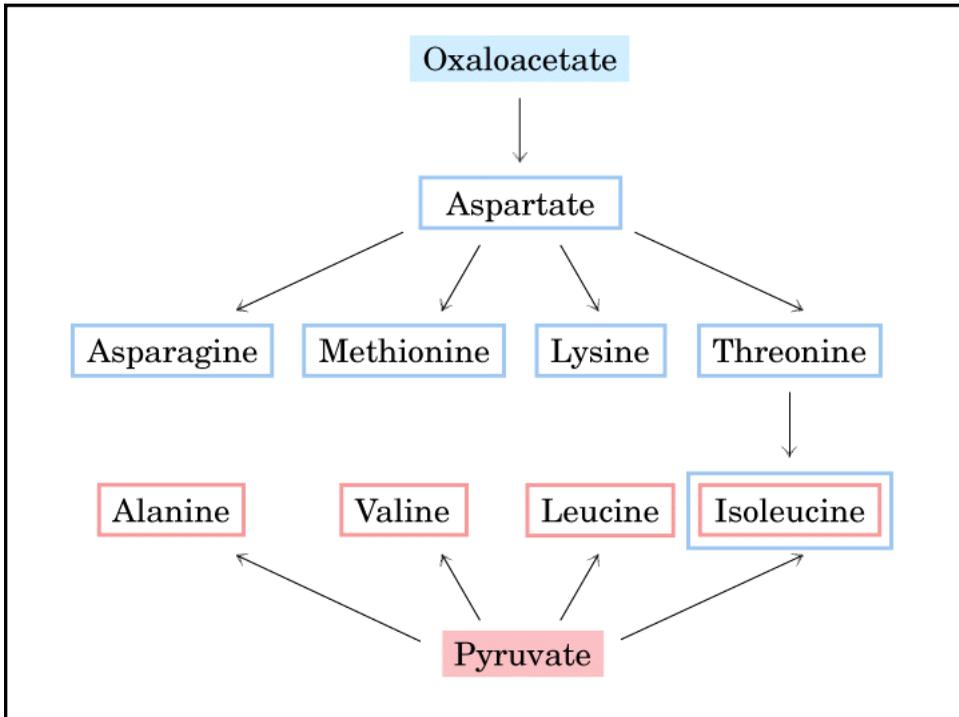
Ribose 5-phosphate

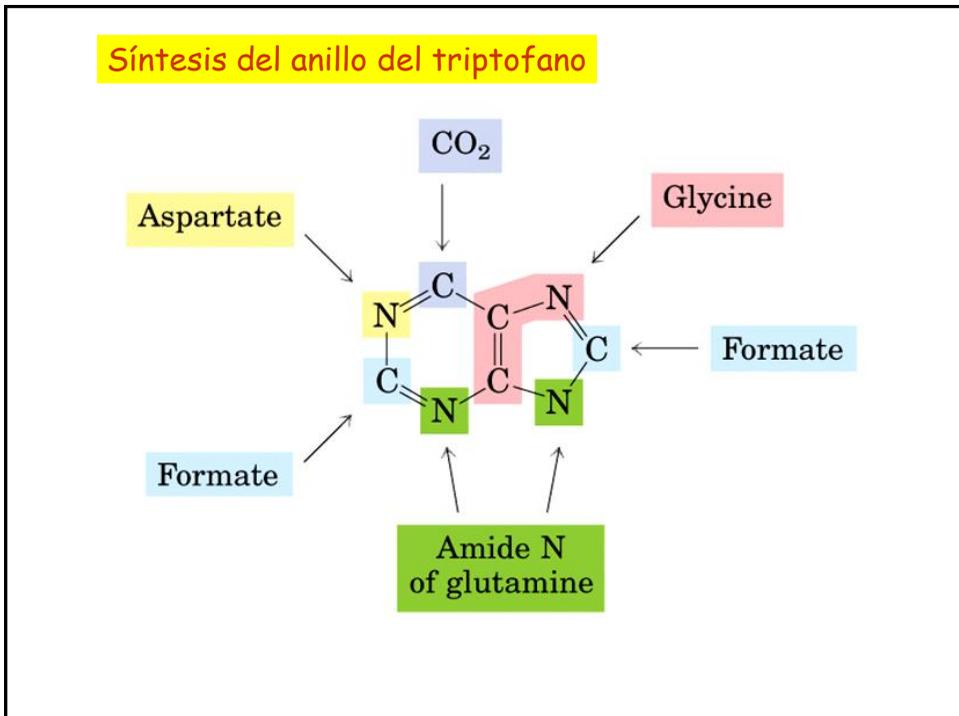
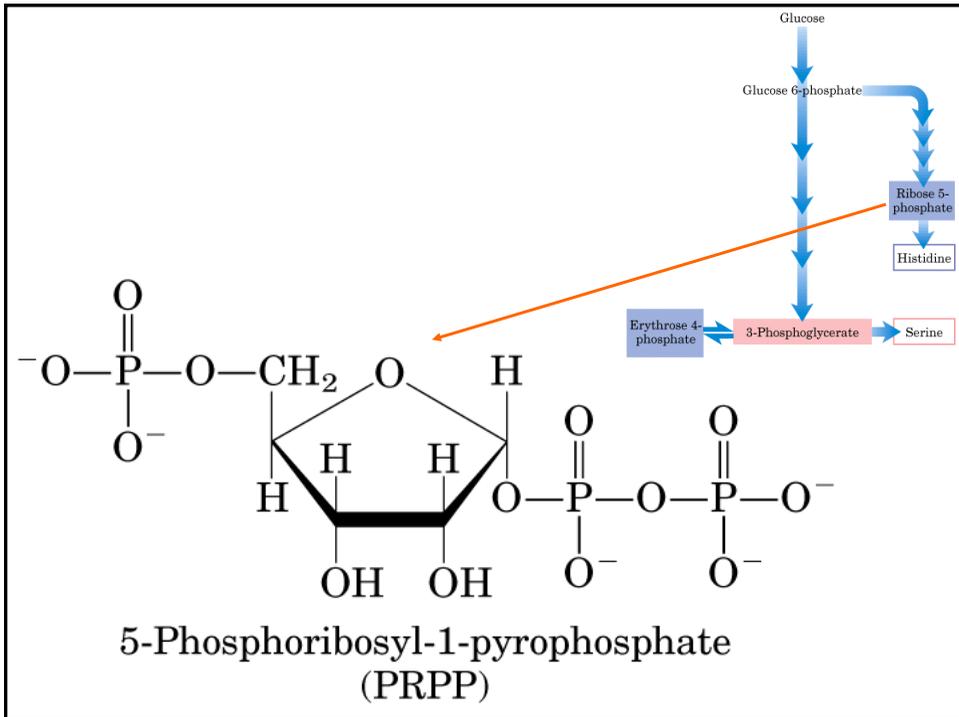
Histidine[†]

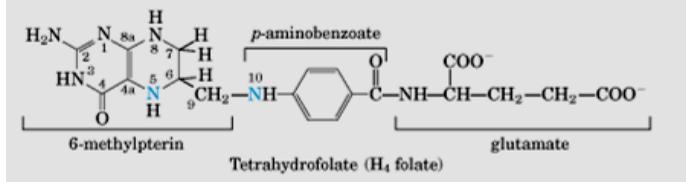












Tetrahidrofolato: deriva de la biotina -complejo vit B -. Sirve como donador de unidades C de aa en distintos grados de oxidación

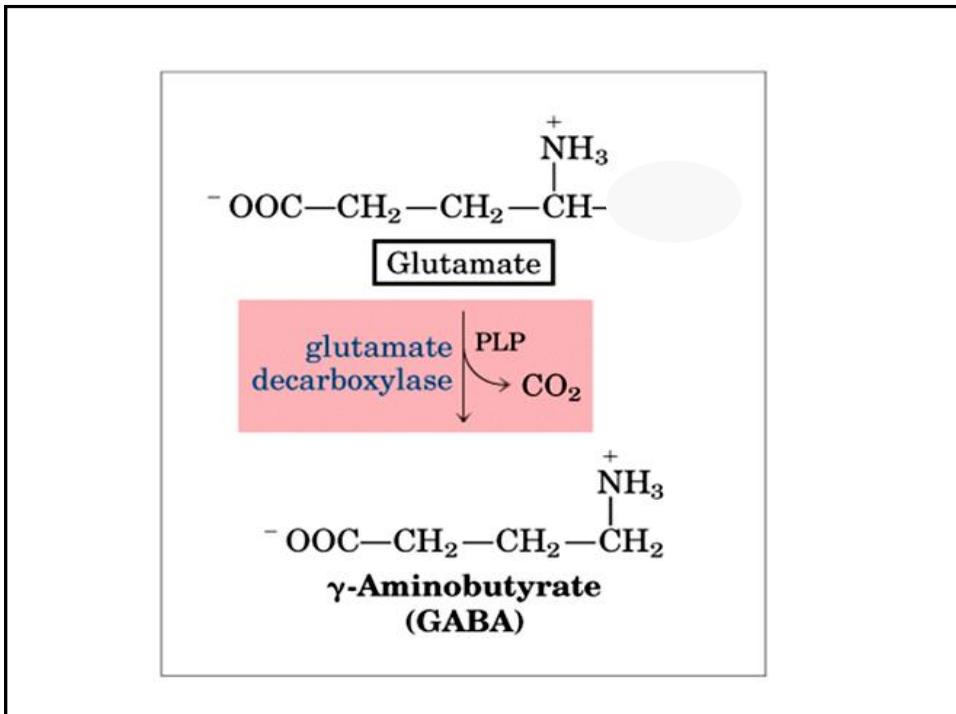
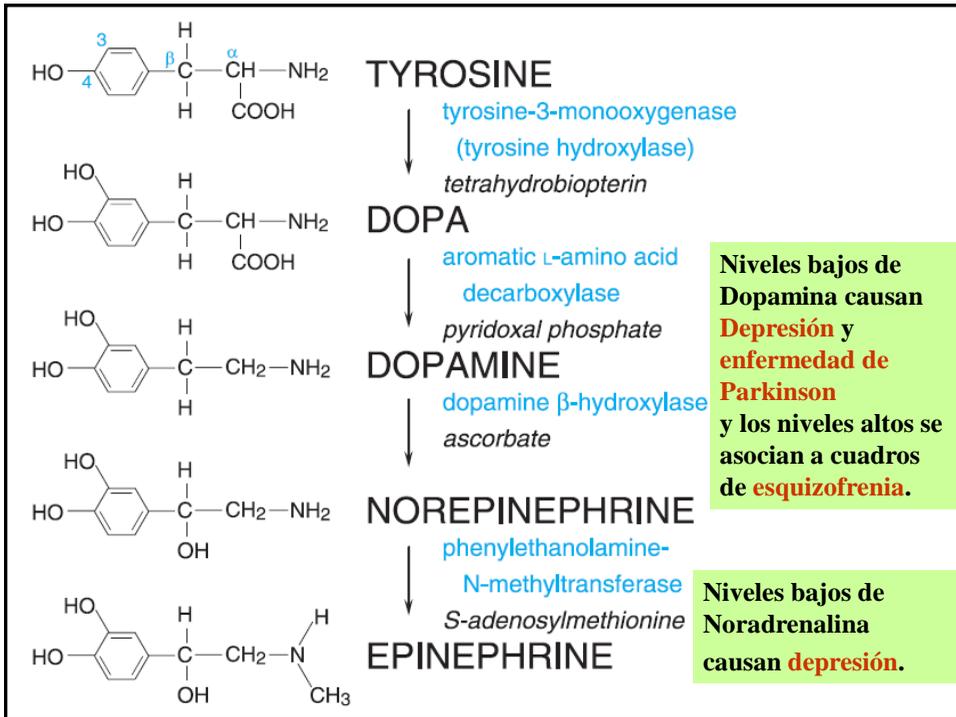
-CH₃ (metilo)

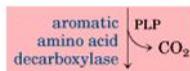
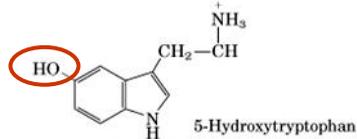
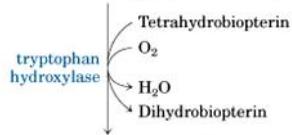
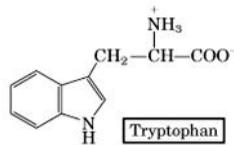
-CH₂OH (hidroximetilo)

-CO.H (formilo)

LOS AMINOACIDOS SON PRECURSORES DE OTRAS MOLECULAS IMPORTANTES EN FISIOLÓGIA.

- Glutamato → GABA, poliaminas
- Triptofano → Niacina, Serotonina
- Histidina → Histamina
- Tirosina → Dopamina, Adrenalina, Melatonina
- Lisina → Carnitina
- Serina → Etanolamina, Colina
- Arginina → Creatinina, Oxido Nítrico
- Glicina → Porfirinas, Glutation, Creatina





Serotonina: potente vasoconstrictor, regulador de la presión sanguínea y precursor de melatonina

- Regeneración hepática y mitógeno.
- Influencia sobre el sueño y estados de ánimo, las emociones y estados depresivos.
- Funcionamiento vascular y frecuencia del latido cardíaco, la secreción de hormona del crecimiento.
- Esquizofrenia y autismo infantil.
- Trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad.