

Tema 19: Metabolismo de compuestos nitrogenados.

Metabolismo de aminoácidos.

Procedencia.

- De proteínas de la dieta que se absorben y dan aminoácidos.
- De proteínas funcionales de la célula que se recambian.

Muchos aminoácidos se reutilizan para sintetizar proteínas. También pueden degradarse para obtener energía en los siguientes casos:

- Cuando se ingieren muchas proteínas.
- Cuando hay déficit de glucosa y hace falta energía.

Degradación.

Hay 2 etapas:

- Desaminación, el grupo amino aparece en forma de NH₄⁺ y queda el esqueleto carbonado.
- Eliminación del grupo amino.

El NH₄⁺ es muy tóxico y los vertebrados terrestres lo eliminan transformándolo en urea que se excreta.

El esqueleto carbonado se transforma en 7 productos dependiendo del aminoácido.

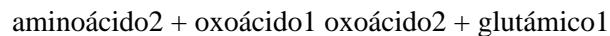
Acetyl-CoA, acetoacetil-CoA, piruvato e intermediarios del C.A.C. (OAA, OG, succinil-CoA y fumarato). Si hace falta energía se degradan en el C.A.C..

Si se ingieren muchas proteínas los esqueletos se almacenan en forma de ácidos grasos (grasas) o en forma de glucosa (glucógeno). Depende del destino del destino del esqueleto:

- Aminoácido cetogénicos: acetil-CoA, acetoacetato. Como no poseemos el ciclo del glicoxilato no pueden producir glucosa.
- Aminoácido glucogénicos: piruvato e intermediarios del C.A.C.. dan lugar a glucosa.

Degradación de aminoácidos.

Se pierde el grupo amino. Actúa enzima glutamato transaminasa que quita el grupo amino y lo transfiere a un oxoácido. Casi todos los aminoácidos tienen el mismo oxoácido, el OG que pasa a glutámico y el aminoácido forma un oxoácido:



Tiene la ventaja de que todos los aminoácidos están en el glutámico, se canalizan hacia la misma molécula. Algunos aminoácidos lo ceden a la alanina, que es el oxoácido del piruvato:

aminoácido + piruvato oxoácido + alanina

Si la alanina es el aminoácido2 todos se recogen en el glutámico.

Alanina H₃+N – CH – COOH

CH₃

Piruvato O = C – COO–

CH₃

asparagina + piruvato oxalacetato + alanina

Asparagina: H₃+N – CH – COO–

CH₂

COO–

Oxalacetato: O = C – COO–

CH₂

COO–

Las transaminasas tienen como grupo prostético el fosfato de piridoxal (derivado de la vitamina B6) que sirve para transportar aminos. La Asp cede el amino al enzima que lo transporta en el piridoxal y luego lo cede al glutámico. Éste sufre una desaminación oxidativa:

glutámico + NAD+ + H₂O → oxoglutarato + NH₄⁺ + NADH

glutamato deshidrogenasa

El NH₄⁺ puede usarse para sintetizar aminoácidos haciendo la reacción al revés por el mismo enzima que ahora depende de NADPH. Enzima regulado alostéricamente. La reacción de desaminación ocurre en todas las células.

Eliminación del NH₄⁺.

Si se absorbe el amonio en la sangre el OG se convierte en glutámico y no habrá intermediarios del C.A.C.. La transformación en algo inocuo ocurre en el hígado. Para transportar los NH₄⁺ hasta allí se adhieren a la cadena lateral de la glutamina (es como el glutámico pero en lugar de el grupo carboxilo tiene un amino):

Glutámico + NH₄⁺ + ATP Glutamina + ADP + Pi

COO– glutamina sintasa C=O

NH₂

Al llegar al hígado se hidroliza y suelta el grupo amino:

glutamina + H₂O glutámico + NH₄⁺

glutaminasa

Ciclo glucosa – alanina.

Otra posibilidad de transporte hasta el hígado del NH₄⁺ es que se recoja en forma de alanina, preferentemente en las células musculares:

músculo si el músculo trabaja hay glicolisis glucosa

proteínas piruvato

aminoácidos transaminación

NH₄⁺ NH₄⁺–Glutámico alanina + OG (puede volver a dar glutámico)

La alanina lo transporta por la sangre y en el hígado una transaminasa hace lo mismo al revés:

glucosa piruvato glutámico NH₄⁺ urea

alanina –oxoglutarato

el piruvato puede ser para la gluconeogénesis y da glucosa que por la sangre vuelve al músculo.

Ciclo de la urea.

Descubierto por Krebs y Henseleit. Para eliminar el amonio se convierte en urea. Ocurre preferentemente en el hígado y se ven implicados enzimas mitocondriales y del citosol.

NH₂

urea: C = O

NH₂

El CO₂ procede de la atmósfera. Los NH₂ vienen uno del amonio y otro del aspártico. Esta ruta requiere mucho ATP. En el citosol la arginina se hidroliza liberando urea y ornitina (aminoácido no proteico) por medio del enzima arginasa.

Arginina H₃N – CH – COO– Ornítina: H₃N – CH – COO–

CH₂ (CH₂)₃

NH NH₃⁺

guanidíneo C = NH₂⁺

NH₂

A partir de la ornitina se sintetiza arginina, La ornitina entra en la mitocondria y recibe el primer amino del glutámico por medio de la glutamato deshidrogenasa. En cuanto se forma el NH₄⁺ reacciona con CO₂ (en

forma de HCO_3^- , del C.A.C. ...). Necesita 2 ATP, uno para la energía y otro para el fosfato. Aparecen 2 ADP + 1 Pi.

Glutámico

glutamato NADH

deshidrogenasa OG CO_2 2 ATP 2ADP + Pi

NH_4^+ $\text{NH}_2 - \text{CO} - \text{P}$

carbamoilfosfato sintasa carbamoil fosfato

El grupo carbamoilo ($\text{NH}_2 - \text{CO}$) se transfiere a la ornitina que da citrulina y asparragina:

$\text{NH}_2 - \text{C} - \text{P}$ citrulina { $\text{H}_3\text{N} - \text{CO} - \text{COO}^-$ } + Asp

ornitina transcarbamoilasa $(\text{CH}_2)_3 \text{NH}_3$

NH condensación

CO

NH_2

La citrulina es un aminoácido no proteico. La citrulina sale al citosol y recibe el segundo amino aportado por la Asp por reacción de condensación (el grupo amino de la Asp puede venir de cualquier aminoácido por medio de una transaminasa). Necesita 1 ATP. Se forma argininsuccinato. El ATP forma AMP. Una liasa rompe en Arg y fumarato (intermediario del C.A.C.).

ATP AMP + PPi

citrulina argininsuccinato Arg + fumarato

argininsuccinato $\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^-$ liasa H COO^-

sintasa $(\text{CH}_2)_3 \text{C}$

NH C

$\text{C} = \text{NH}_2 \text{ O}-\text{OC H}$

HN Asp

$\text{COO}^- - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$

Balance neto:

$\text{NH}_4^+ + \text{Asp} + \text{HCO}_3^- + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ ATP}$ urea + fumarato + 2 ADP + 2 Pi + AMP + PPi

Los 2 ATP es porque ATP AMP es como si se gastaran 2 ATP.

Degradación del esqueleto carbonado.

Al perder el grupo amino queda el oxoácido correspondiente al aminoácido. Hay 20 oxoácidos distintos que se convierten pasando por el C.A.C. en 7 intermediarios por medio de rutas convergentes: Acetyl-CoA, acetoacetil-CoA, piruvato e intermediarios del C.A.C. (OAA, OG, succinil-CoA y fumarato). Se usan para obtención de energía y fabricar glucosa. La leucina es el único que es sólo cetogénico. De los otros aminoácidos algún C aparecerá en forma de glucosa.

Biosíntesis de aminoácidos.

Hay diferencias entre los organismos respecto a la capacidad de sintetizar aminoácidos y la fuente de N que usan. Un aminoácido se sintetiza uniendo el oxoácido correspondiente con NH₄⁺. El hombre solo puede sintetizar 10 aminoácido, los otros son esenciales y se han de ingerir. La arginina es importante para neonatos, los adultos tienen bastante con la sintetizada en el ciclo de la urea.

Fuentes de N.

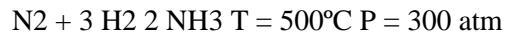
El N es necesario además para la síntesis de purinas, pirimidinas y sus derivados. Todos los organismos pueden usar el NH₄⁺ para formar enlaces C – N. La fuente más importante de N es el atmosférico, pero sólo algunos seres son capaces de sintetizar NH₃, lo que es aprovechado por los demás.

Fijación de N₂.

Proceso por el cual el N atmosférico se convierte en una forma útil. Sólo pueden hacerlo procariotas, algunas bacterias y algas verdeazuladas (cianobacterias), y las leguminosas porque tienen una bacteria simbionte.

Reacción de fijación.

Es como la reacción de síntesis industrial de NH₃:



El enzima nitrogenasa cataliza la reacción de reducción (necesitará e⁻ y ATP). Es un enzima muy inestable y se inactiva en presencia de O₂. Tiene 2 componentes, la nitrogenasa y una reductasa que recoge los e⁻. Ambos tienen Fe, son ferroproteínas y la nitrogenasa tiene hemoglobina. La reacción global sí es conocida:



El ATP solo impulsa la reacción. Como el O₂ inhibe el enzima las leguminosas fabrican una proteína en los nódulos donde están las bacterias que une covalentemente el O₂, la leghemoglobina.

Ciclo del nitrógeno.

N₂ atm

fijación

aminoácidos NH₃

proteínas NO₂⁻

aminoácidos NH₃ NO₃⁻

Una vez fijado el N₂ otras bacterias lo oxidan para obtener energía transformándolo en nitrito y otras lo oxidan a nitrato. Éstas son muy abundantes y activas y todo el NH₃ se transforma en NO₃⁻, lo que se llama nitrificación del suelo. El nitrato es usado por otras bacterias y plantas como fuente de nitrógeno. La planta vuelve a transformarlo en NH₃ (desnitrificación). Esto es como una cadena de transporte electrónico donde el acceptor final es el NO₃⁻. El NH₃ en las plantas se incorpora a los aminoácidos que forman proteínas que al ser degradadas vuelven a dar NH₃. Sólo hay una entrada de N₂, por fijación.

Biosíntesis de aminoácidos.

Nosotros sólo podemos usar el NH₄⁺ que viene de los aminoácidos. Para sintetizar aminoácidos necesitamos el oxoácido correspondiente y NH₄⁺. El que da el amonio al oxoácido es el glutámico.

Incorporación del NH₄⁺ al OG. Es una reacción inversa a la de degradación de aminoácidos:



glutamato deshidrogenasa

El glutamato por transaminación da el grupo amino a los aminoácidos.

Otra molécula importante es la glutamina:



glutamina sintasa

Otra reacción que permite la síntesis directa de glutámico (dador glutamina):



glutamato sintasa

Por la acción secuencial de glutamina sintasa y glutamato sintasa se obtiene la misma reacción que NH₄⁺ + OG, pero se gastan 1 ATP y 1 NADPH. Esto es útil cuando la concentración de amonio es muy baja porque la glutamato deshidrogenasa tiene Km para glutámico muy alta (ha de haber mucho glutámico). El glutámico puede ceder el amino a cualquier oxoácido:

glutámico oxoácido

OG aminoácido

Formación de los oxoácidos.

Los aminoácidos se pueden agrupar en 6 familias atendiendo a su precursor. Son intermediarios de la glicolisis, C.A.C. y ruta de los fosfatos de pentosa. Piruvato (alanina), 3PG, OAA (aspártico), OG (glutámico), R5P (histidina si hay ciclo del glioxilato) y eritrosa 4P.

Regulación.

Preferentemente a nivel de glutamina sintasa. Enzima con muchos moduladores alostéricos (acumulativos) en los puntos de bifurcación para dar varios aminoácidos. También modulación covalente pero no por fosforilación. Puede inhibirse su síntesis (cambios en su concentración).

