



Las proteínas sufren un recambio continuo

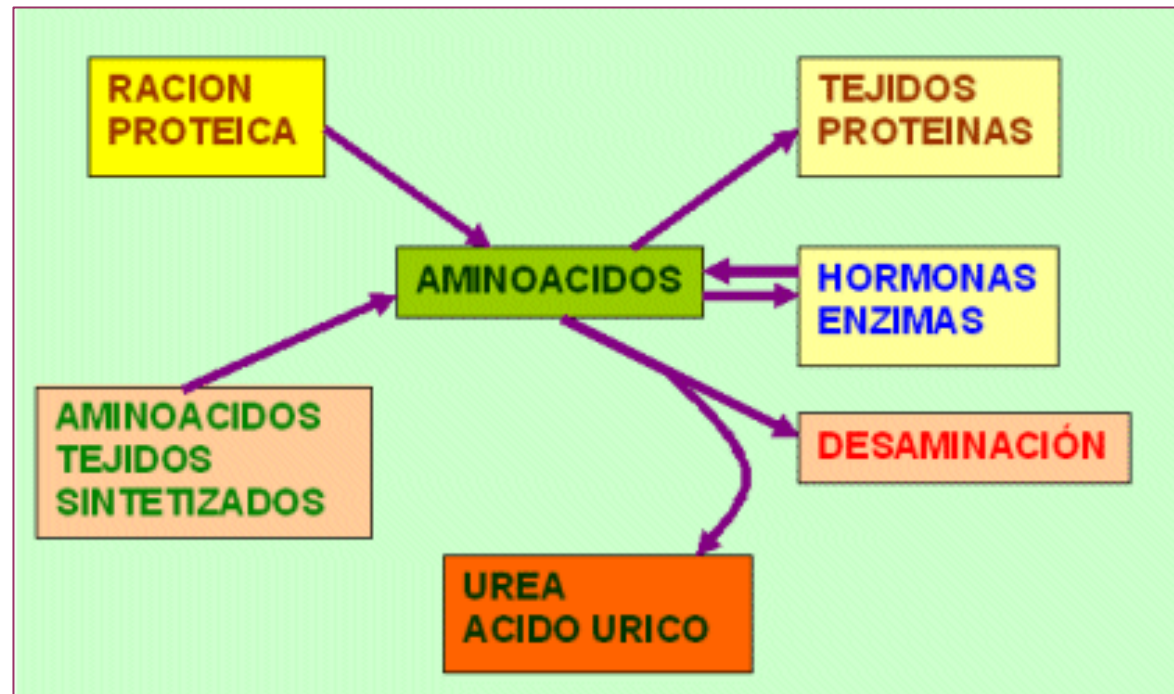
RECAMBIO DE LAS PROTEÍNAS TISULARES



La degradación de proteínas (*digestión o degeneración*) produce aminoácidos (AAs).

Estos AAs se incorporarán a nuevas proteínas que se estén construyendo en las células, otros a la formación de moléculas señal (*hor., Neurot.*) y otros se degradarán separando su grupo amino de la cadena carbonada.

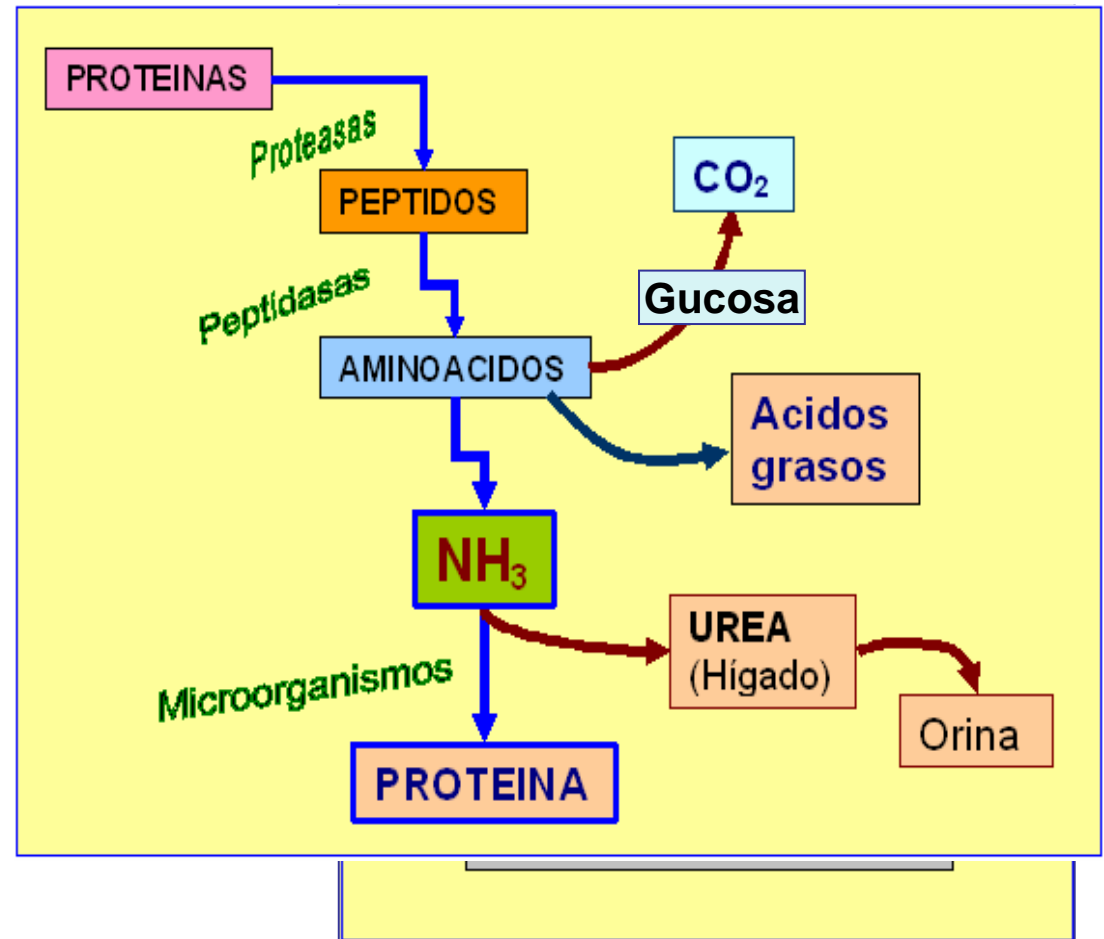
También se pueden sintetizar AAs “*de novo*”



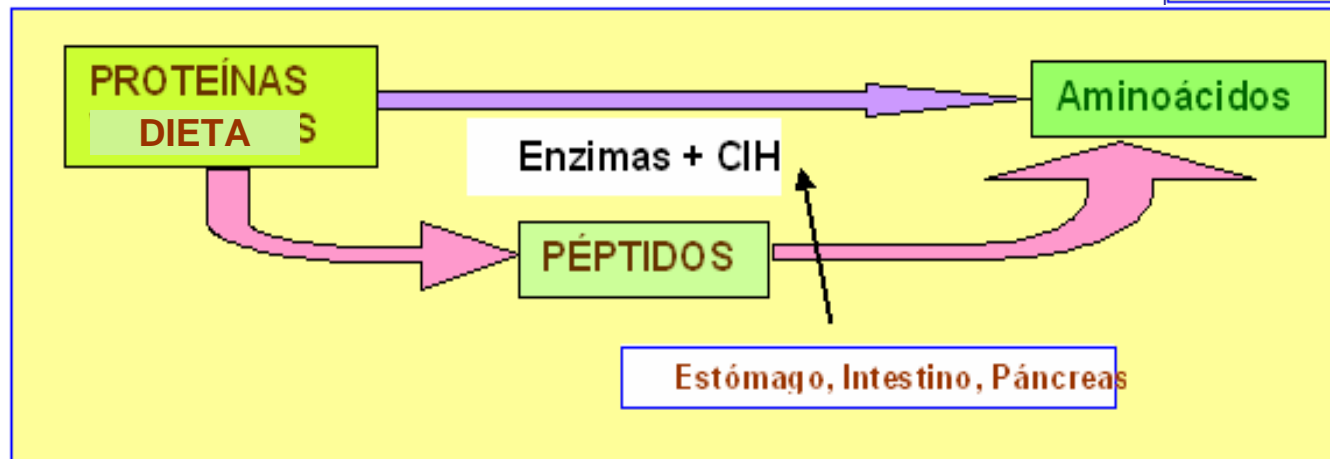
Recambio de los AAs entre las proteínas de la dieta y las proteínas que forman células y tejidos

La degradación de proteínas (*digestión enzimática o proteolisis intracelular en los tejidos*) produce aminoácidos (AAs).

Los AAs se reutilizan y sólo cuando hay exceso se degradan.

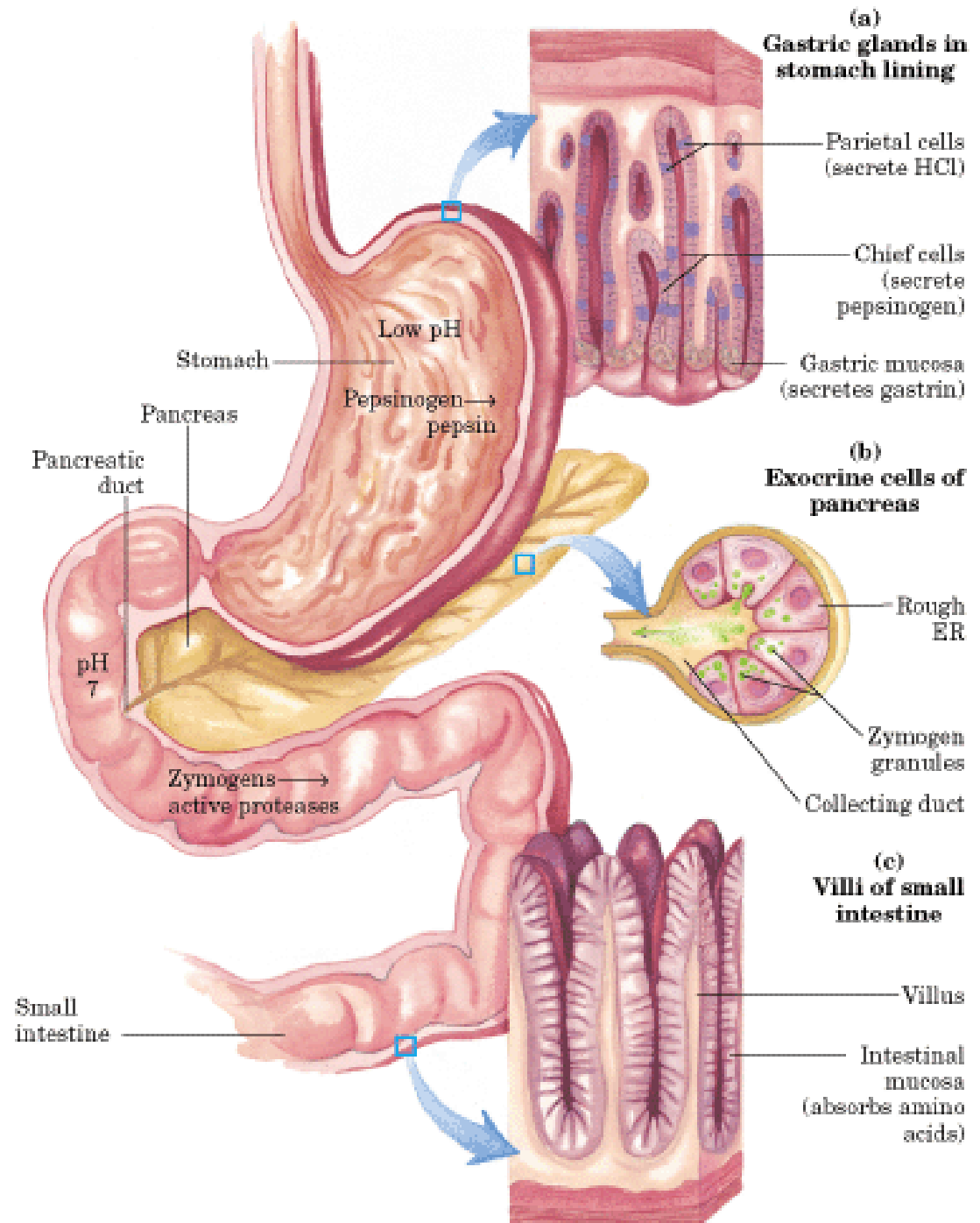


DIGESTIÓN

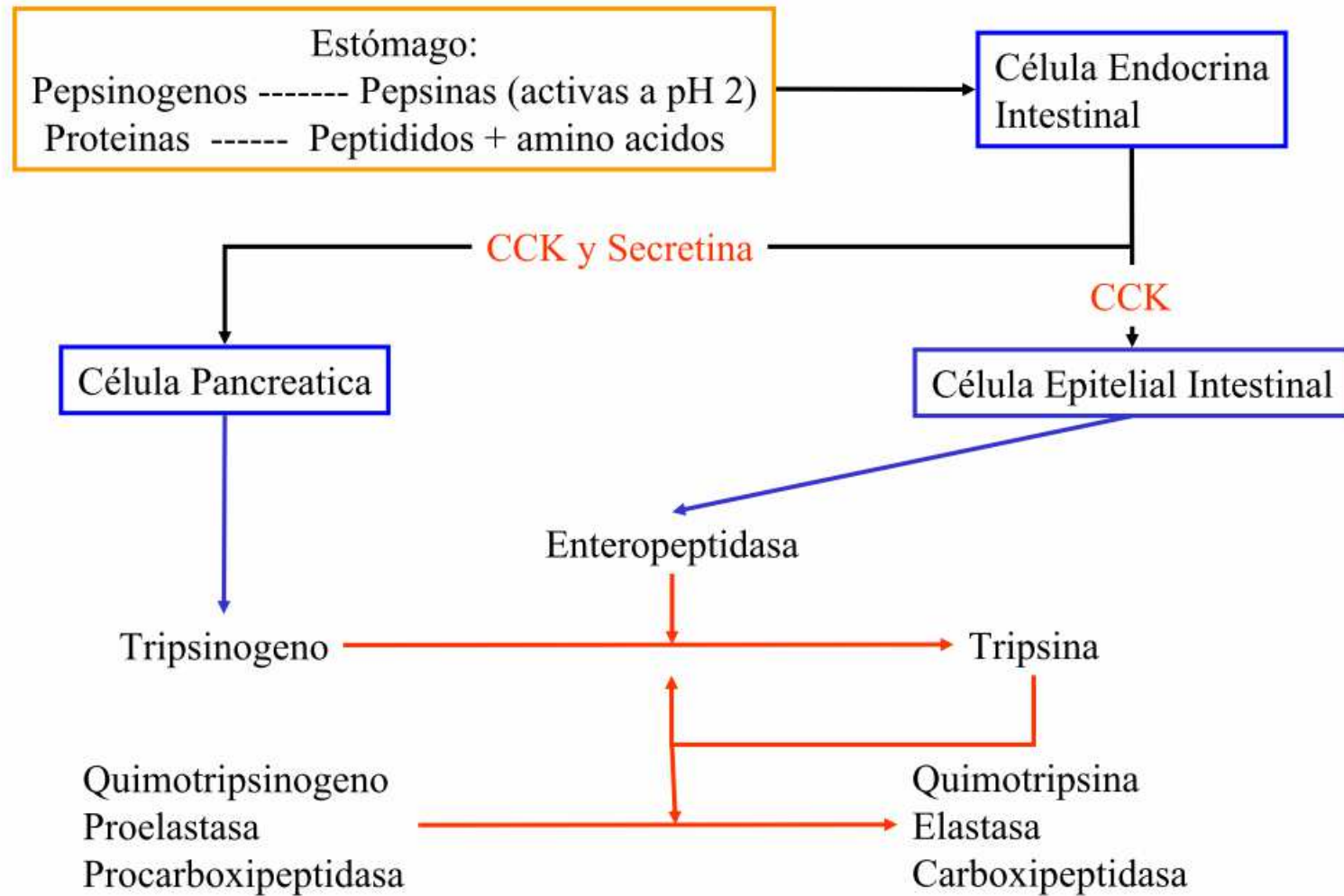


Digestión de proteínas y absorción de AA

La digestión de proteínas de la dieta comienza en el estómago. La ingesta de proteínas estimula la síntesis de la hormona **gastrina** que a su vez estimula la liberación de **pepsinógeno**, forma inactiva de la **pépsina**, una endopeptida que produce fragmentos peptídicos. Continúa en el intestino delgado por acción de las **peptidasas** pancreáticas: **quimotripsina** y **tripsina** y otras enteropeptidasas, que son secretadas como zimógenos. Éstos se activan por proteólisis en el digestivo. Los AA se absorben en los enterocitos de la mucosa intestinal y se distribuyen por la sangre hasta los órganos y tejidos.



Digestión de proteínas: proteasas digestivas



Degradación de proteínas por proteólisis intracelular: **ubiquitina y proteasoma**

La degradación de proteínas en el interior celular desempeña importantes funciones en las células. Sirve como el punto de control de diversos procesos biológicos, i.e. la progresión del ciclo celular.

En las células eucariotas existen dos vías importantes de degradación de proteínas:

la ruta vacuolar y la ruta citoplásmica.

En la ruta vacuolar participan los lisosomas, los endosomas y el retículo.

La ruta citoplásmica está mediada por el sistema **ubiquitina-proteasoma**. Ésta vía es fundamental en la regulación de las proteínas de vida media corta (10 a 120 min).

La proteína a degradar debe de estar ubiquitinizada para ser reconocida por el proteasoma.

PROTEASOMA:

Es un complejo multiprotéico, con tres subunidades, con actividad proteasa, localizado en el núcleo y en el citoplasma celular de las células eucarióticas.

Va a degradar aproximadamente el 90% de las proteínas celulares.

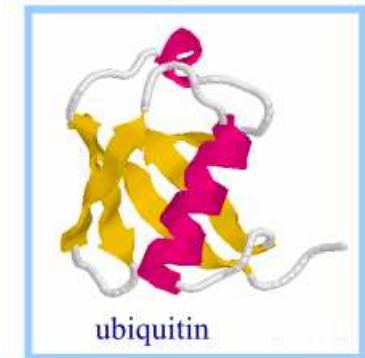
Principalmente proteínas sintetizadas en el interior de la célula.

Actividad proteasa:

$\beta 1$: quimiotripsina con preferencia por restos Tyr o Phe.

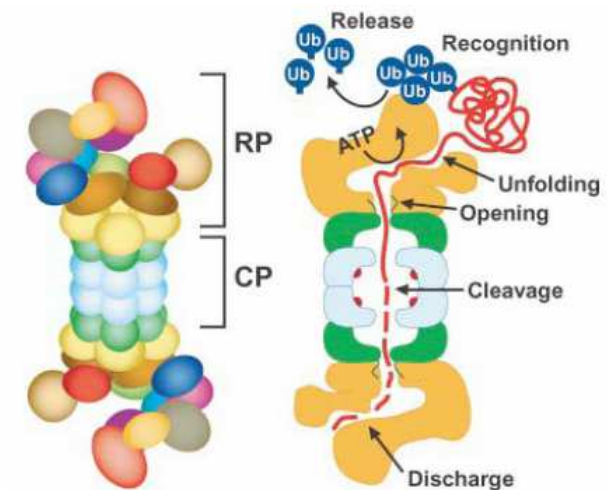
$\beta 2$: tripsina con preferencia por restos Arg o Lys.

$\beta 5$ con actividad “post-glutámico” con preferencia por restos Glu u otros residuos ácidos.



UBIQUITINA:

Proteína pequeña, presente en todas las células eucarióticas. Proteína altamente conservada (3 aa diferentes entre especies). Sirve como señal para la degradación de proteínas. Regula la función, la localización y las interacciones proteínas-proteínas.



26S Proteasome

Sistema Ubiquitina-proteosoma:

Ubiquitinación de proteínas

Implica a tres tipos de enzimas:

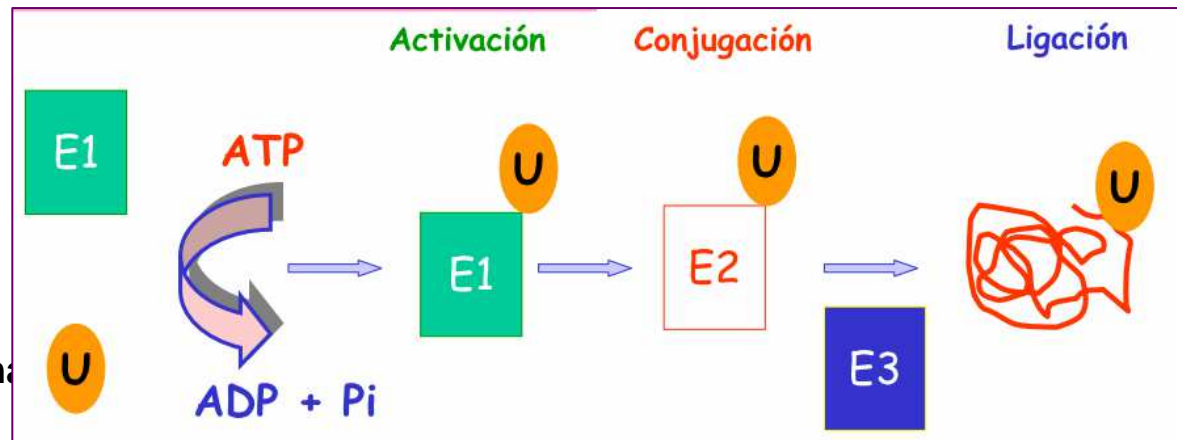
E1 : reconoce a la Ub.

Enzima activadora de ubiquitina.

Dependiente de ATP

Activa el grupo carboxilo del residuo C-terminal (Gly 76).

Formándose un enlace tioester entre la Gly 76 y un resto de Cys de la enzima



E2 Enzima conjugadora de ubiquitina:

Transporte de Ubiquitina Activa(?)

Acepta la ubiquitina unida a la enzima E1.

Formándose un enlace tioester entre la Gly 76 y un resto de Cys de la enzima

E3 Enzima ligadora de ubiquitina; Reconoce a la proteína sustrato.

Transfiere la ubiquitina desde la enzima E2 al grupo NH₃ (amino epsilon) de una Lys de la proteína a degradar.

Forma proteínas ubiquitinizadas.

Sistema ubiquitina-proteosoma

Ubiquitina-Gly-C-NH-Lys-Proteína. La proteína modificada con ubiquitina va al proteosoma y en el interior está la subunidad catalítica que degrada la proteína a péptidos y aminoácidos.

Actividad proteasa:

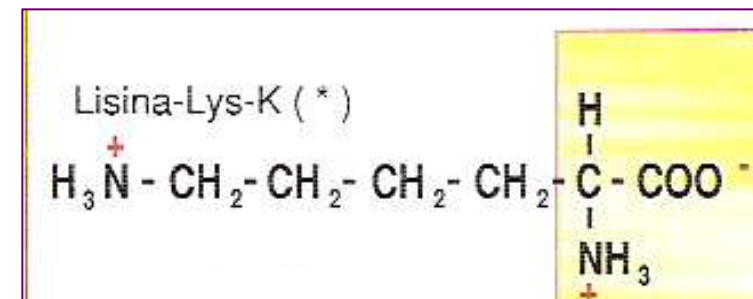
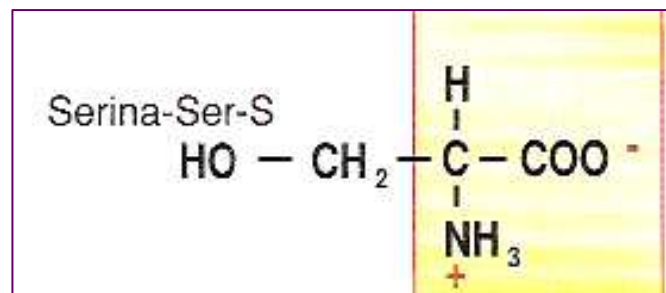
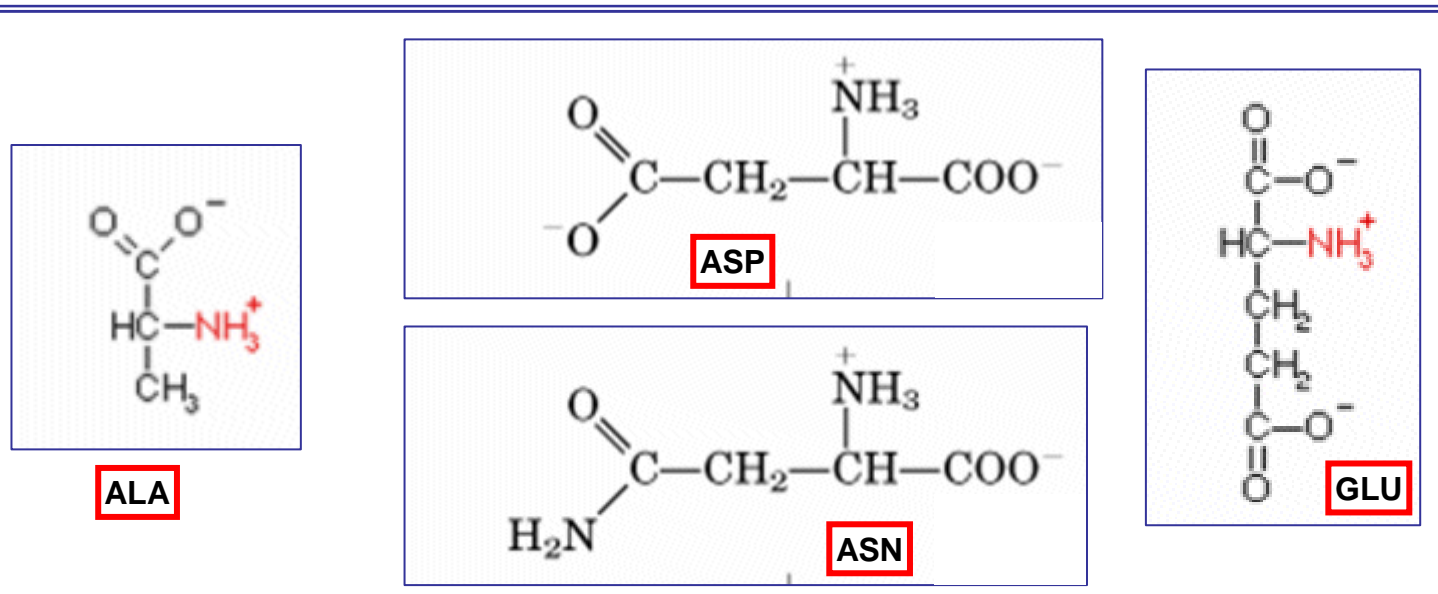
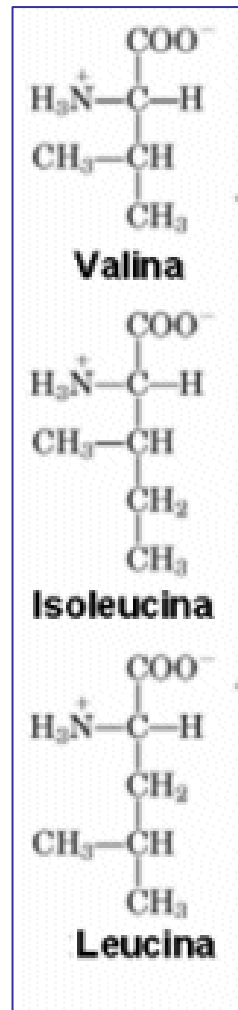
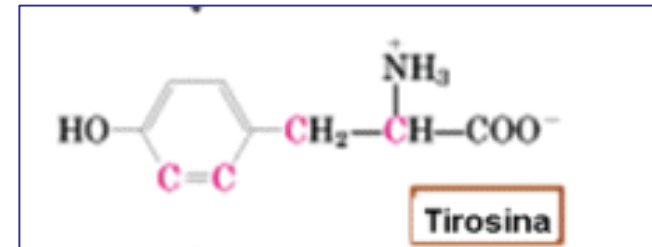
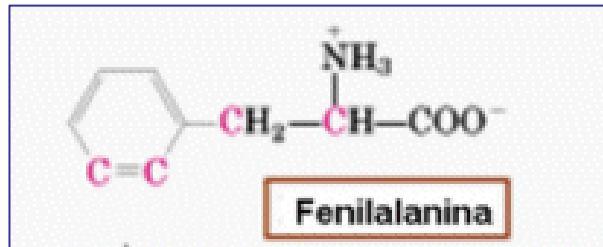
β1 : quimiotripsina con preferencia por restos Tyr o Phe.

β2 : tripsina con preferencia por restos Arg o Lys.

β5 con actividad “post-glutámico” con preferencia por restos Glu u otros residuos ácidos.

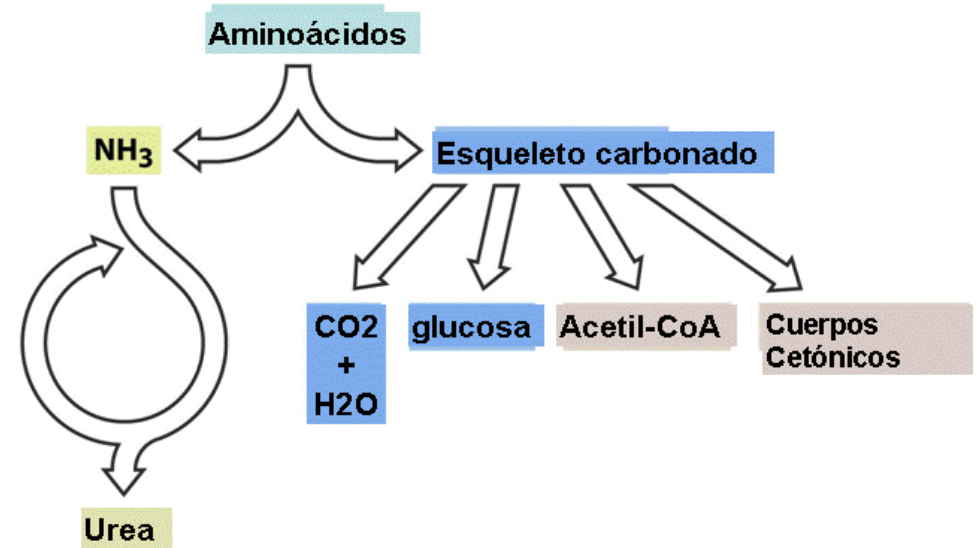
α -Aminoácidos proteícos

Estructuras de algunos aminoácidos



La degradación de los aminoácidos proteicos se produce en diferentes situaciones fisiológicas:

En animales, los AA se degradan oxidativamente para producir energía en, al menos, 3 situaciones:



1. En el *recambio proteico*, los AA que NO son necesarios para la biosíntesis de nuevas proteínas son degradados, **NO SE ALMACENAN**
2. Con una *dieta rica en proteínas*, si los AA ingeridos exceden las necesidades para la síntesis de nuevas proteínas, el exceso se cataboliza; **LOS AA NO SE ALMACENAN.**
3. Durante la *inanición* o en las condiciones en las que no se disponga de glúcidos (*diabetes m.*), se recurre a las proteínas celulares como combustible y se degradan sus AAs.

Los aminoácidos se degradan:

1º.- perdiendo el grupo α -amino que se eliminará después en forma de UREA y

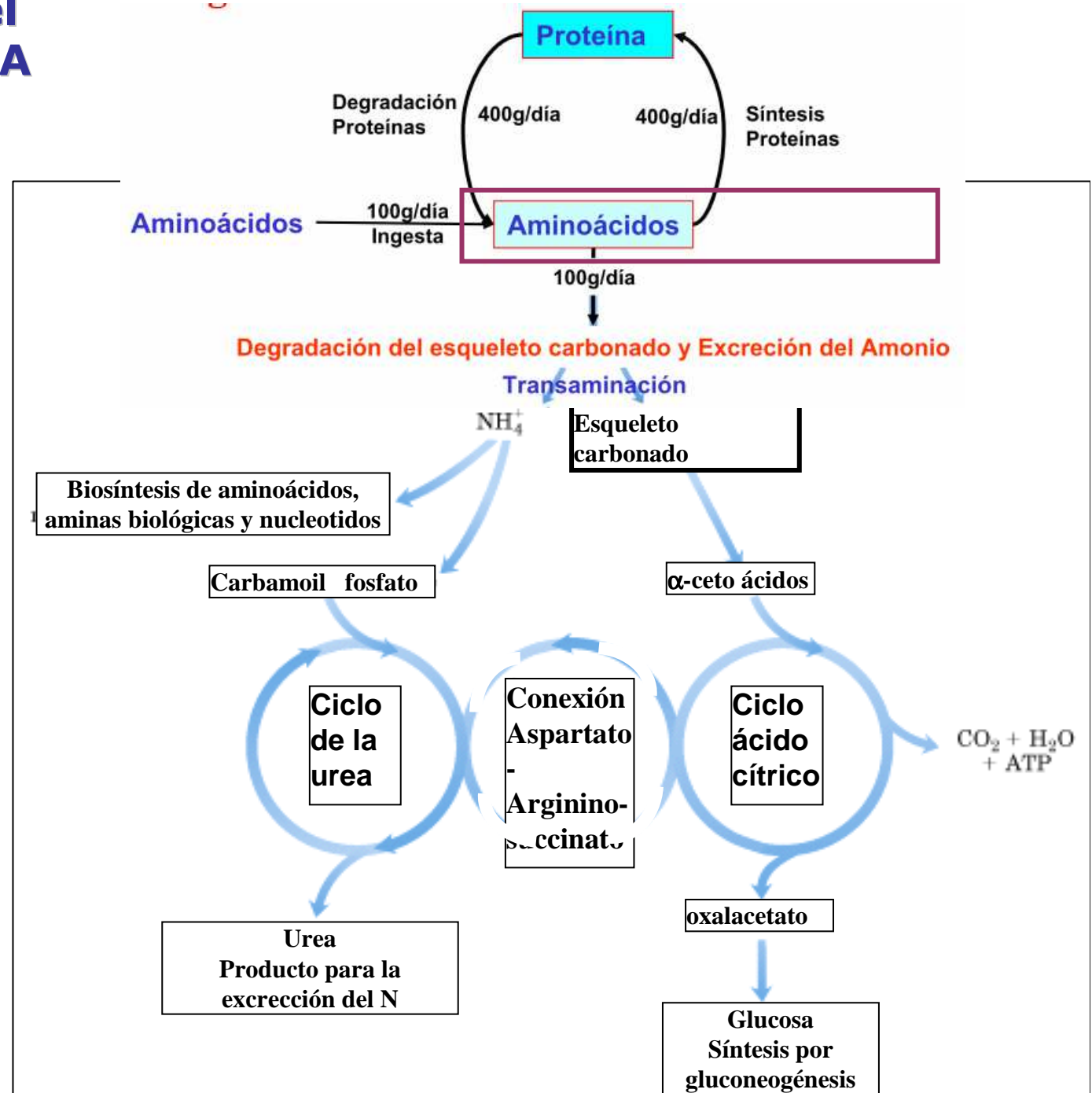
2º.- el α -cetoácido resultante (esqueleto carbonado) se degrada en el C.A.T. (a CO₂) o genera otros metabolitos que acabarán en: **glucosa o cuerpos cetónicos.**

Visión general del catabolismo de AA

Los aminoácidos (AAs) se degradan perdiendo el grupo α -amino y después su α -cetoácido se integra en el metabolismo intermediario (CAT). El NH_4^+ se incorpora a la síntesis de urea para su eliminación.

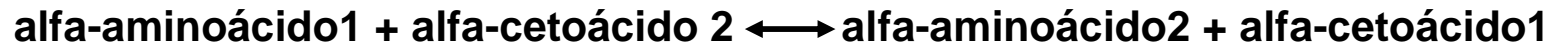
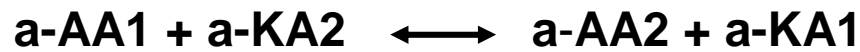
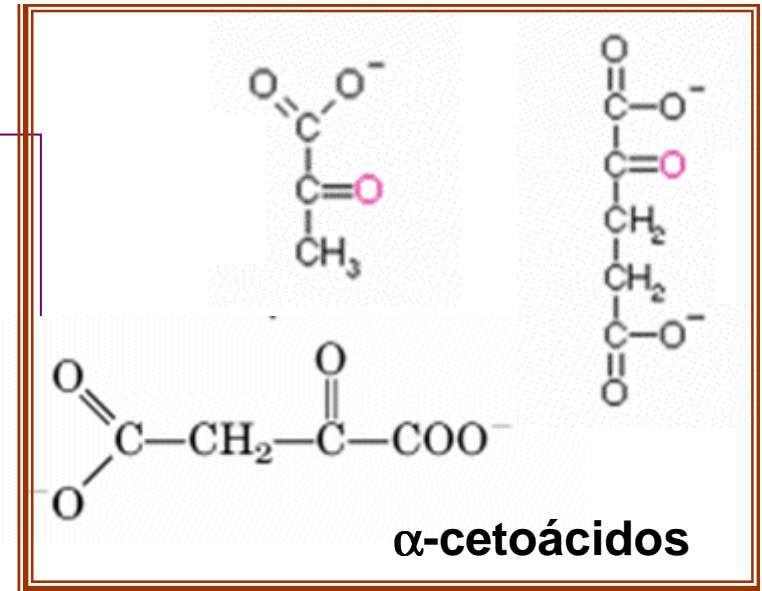
1º) Los AAs sufren mayoritariamente tres tipos de Reacciones:

- transaminación
- desaminación
- descarboxilación



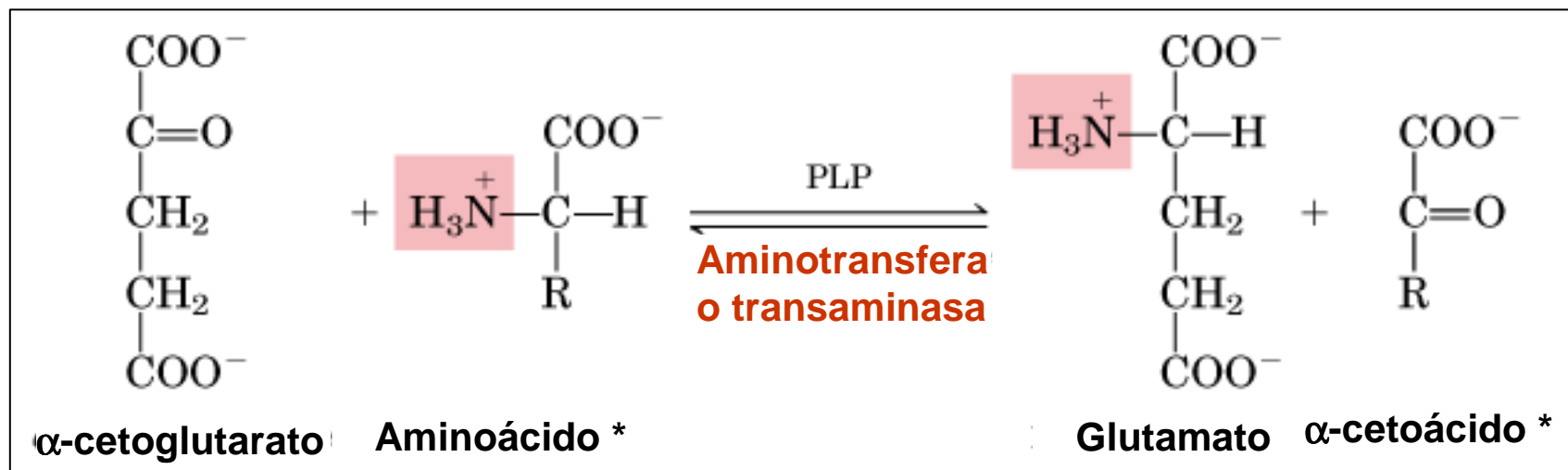
Reacciones de transaminación

SUSTRATOS: α -amino-ácido 1 y α -ceto-ácido 2
PRODUCTOS: α -ceto-ácido 1 y α -amino-ácido 2
ENZIMAS: *aminotransferasas o transaminasas*
COENZIMA: piridoxal fosfato (PLP)



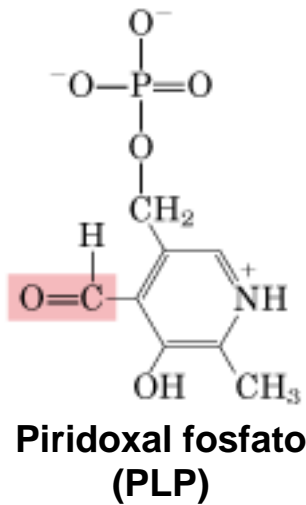
Los AAs en degradación ceden su grupo amino (NH_4^+) al α -cetoglutarato \rightarrow que se convierte en glutamato y ellos pasan al cetoácido correspondiente.

La mayoría de los AA, ceden su grupo amino por transaminación

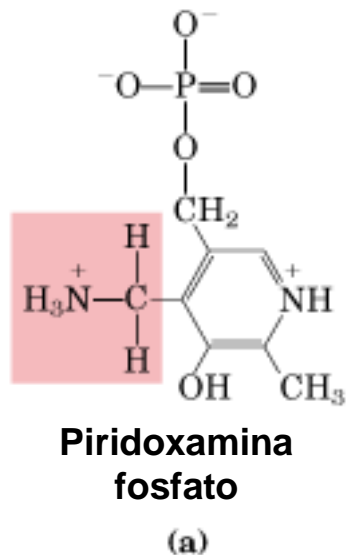


Reacciones de transaminación: centro activo de las transaminasas

La coenzima es el fosfato de piridoxal



que se modifica en la catálisis a fosfato de piridoxamina

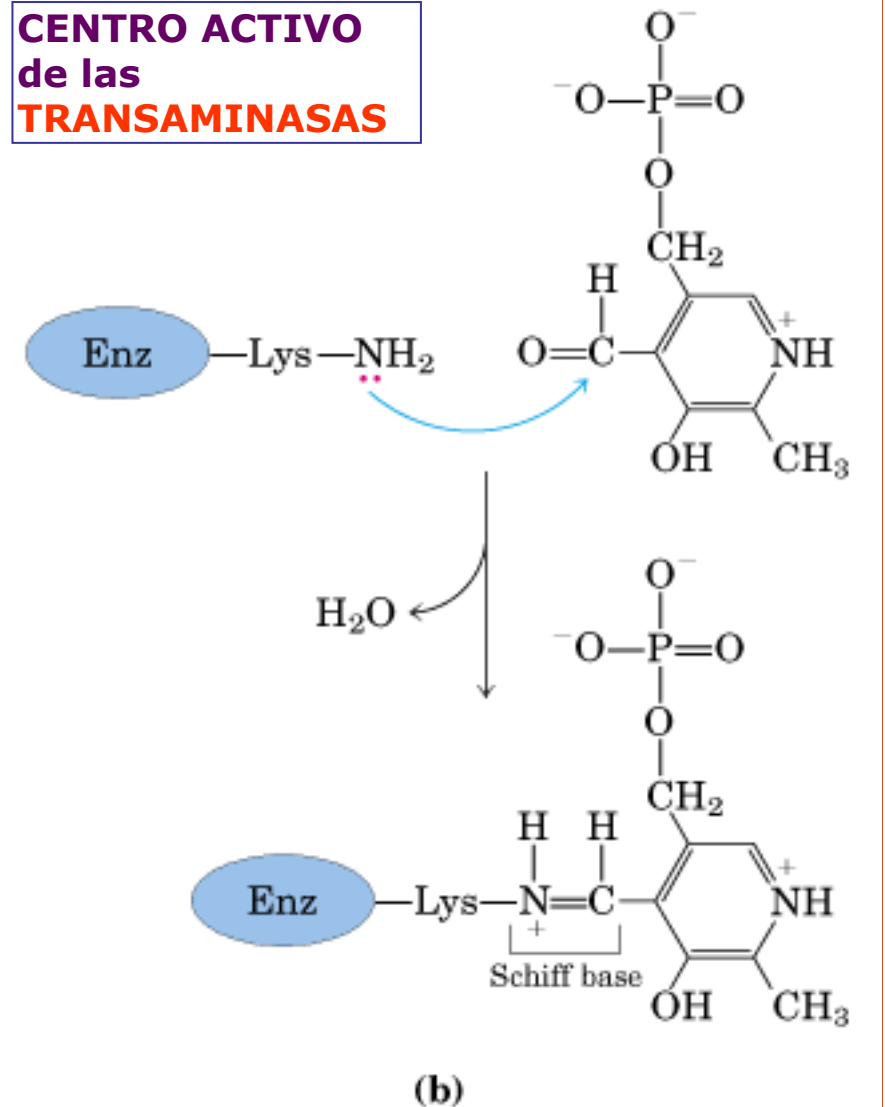


el PLP se une covalentemente al centro activo de la enzima

(forma un enlace transitorio que se ha de romper para la catálisis)

Enzimas: transaminasas

CENTRO ACTIVO de las TRANSAMINASAS

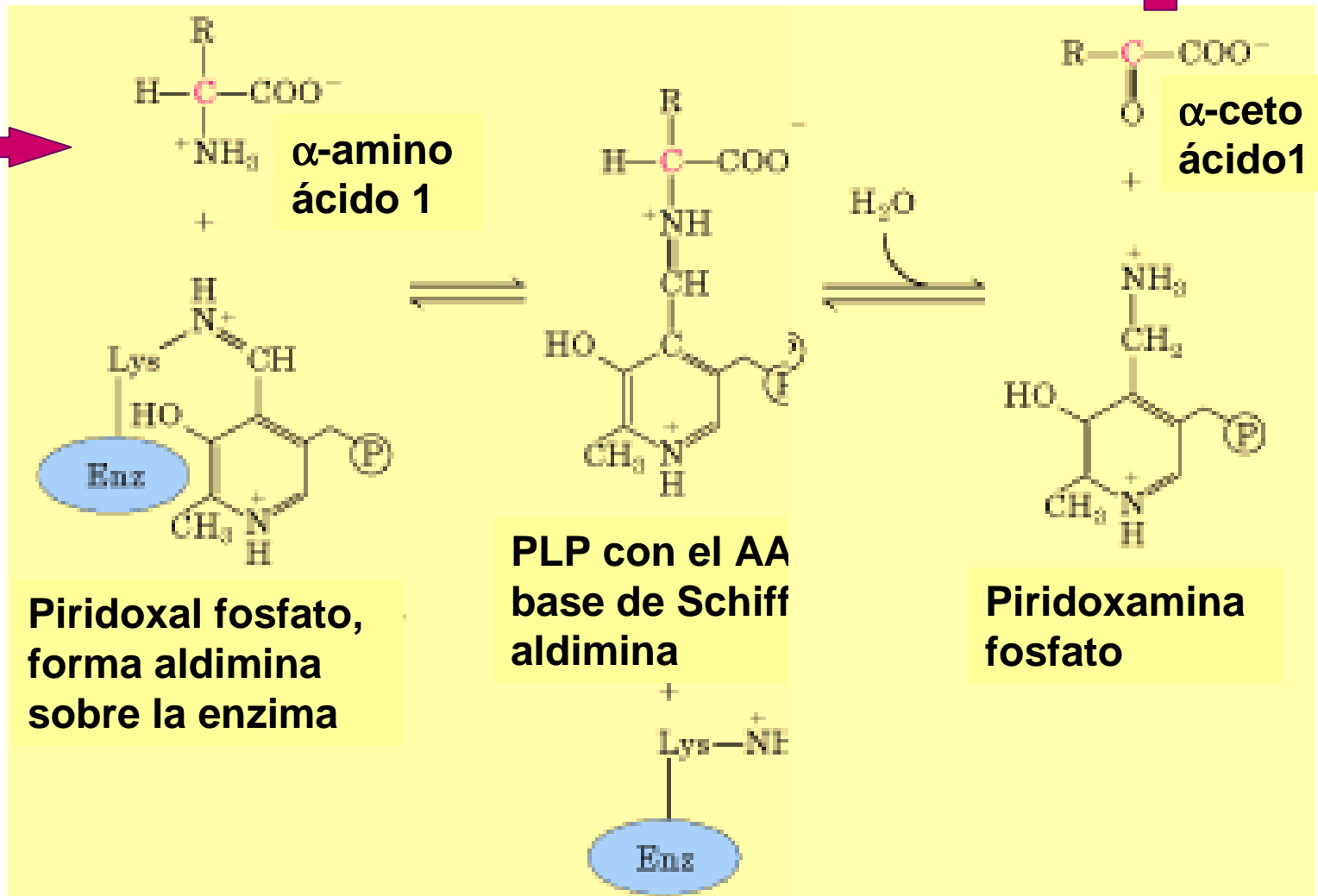


Mecanismo de la transaminación (1)

1º.-Entra el AA (ALA), que dona el NH₄⁺ y sale como a-ceto ácido (piruvato)

(1)

el PL-P forma un enlace aldimina con el grupo amino del AA, que después se hidroliza liberando el a-cetoácido y dejando unida al E la piridoxamina a-fosfato.

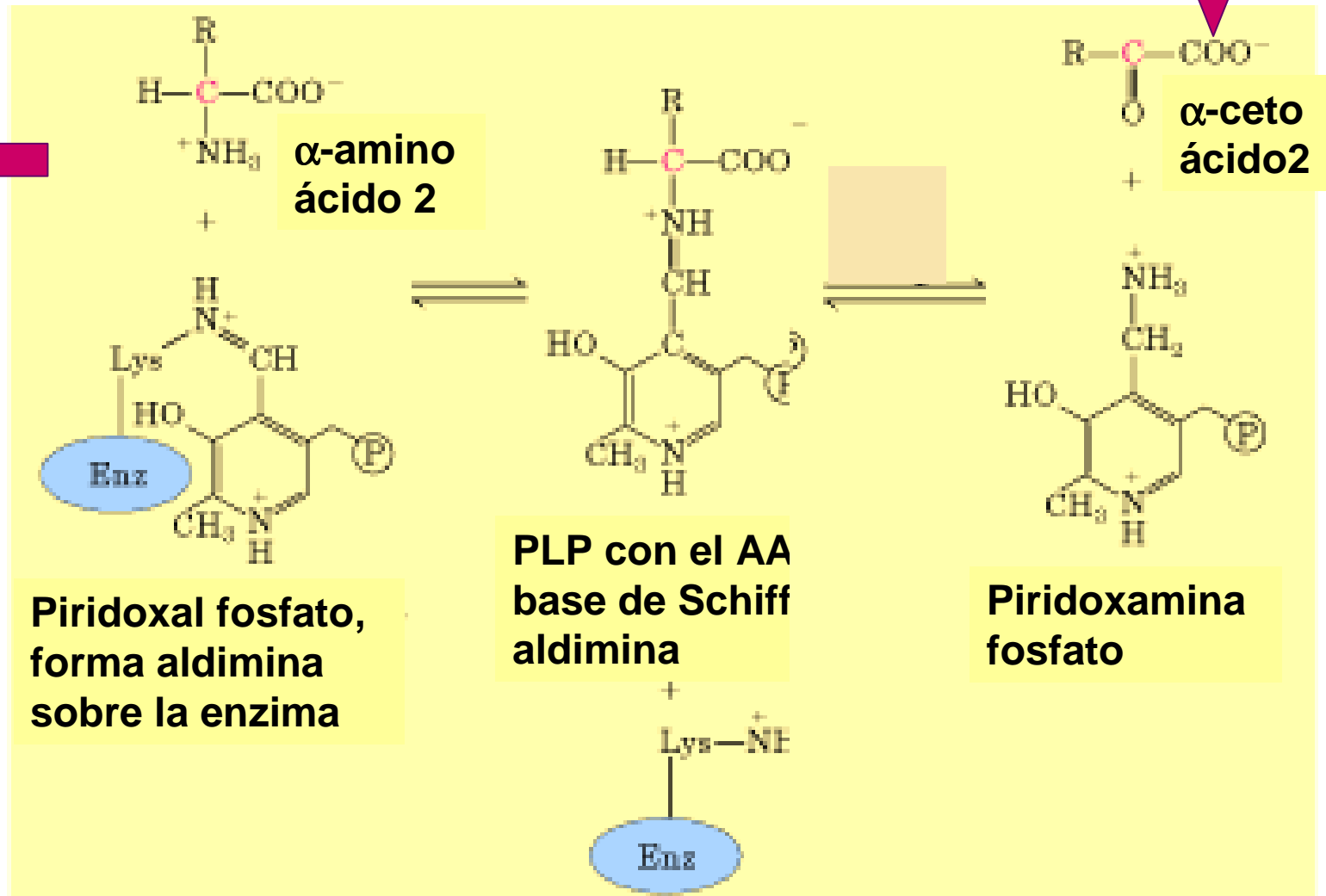


Mecanismo de transaminación (2)

2º.-Entra el a-ceto ácido (α -cetoglutarato), que se lleva el grupo NH_4^+ y sale como el AA (GLU)

(2)

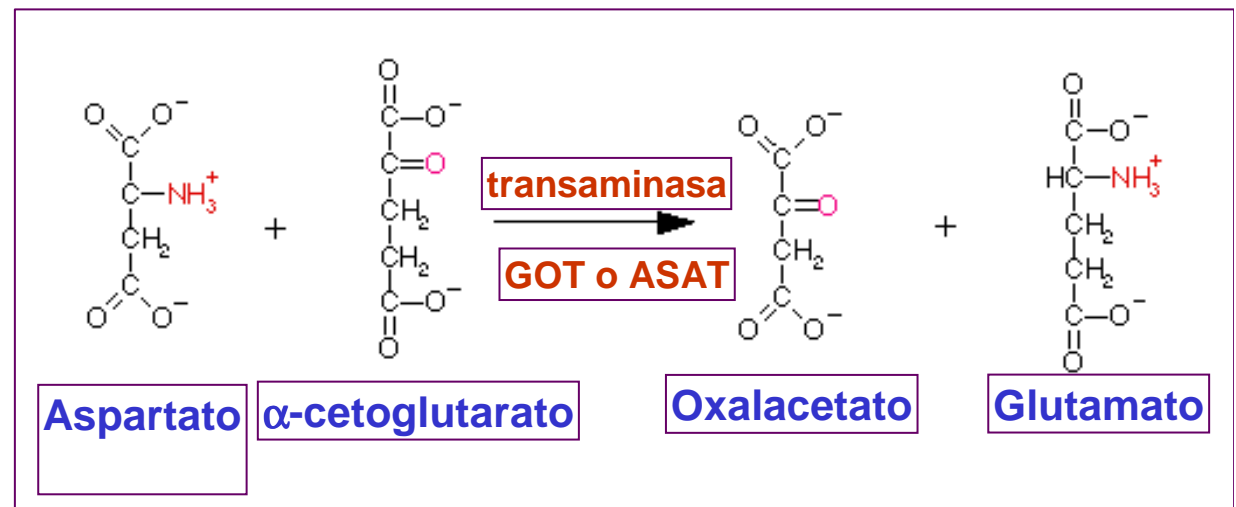
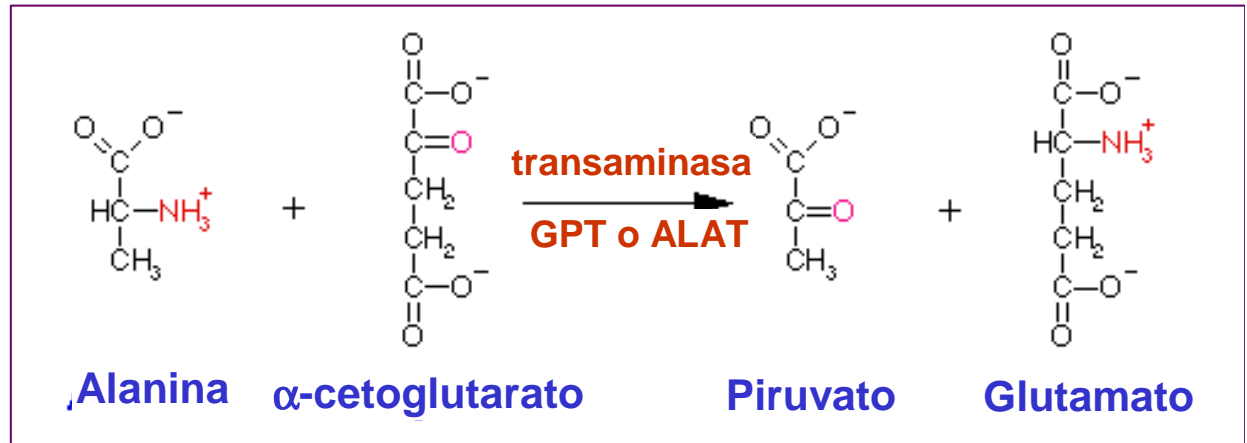
Entra el 2º a-cetoácido y forma otro enlace aldimina con la piridoxamina-fosfato ligada al E, que a continuación se hidroliza, liberando el PLP y el 2º AA.



Transaminasas de interés clínico

Hay dos transaminasas, ALAT y ASAT (**GOT y GPT**), cuyos niveles en suero tienen un importante significado en el diagnóstico clínico.

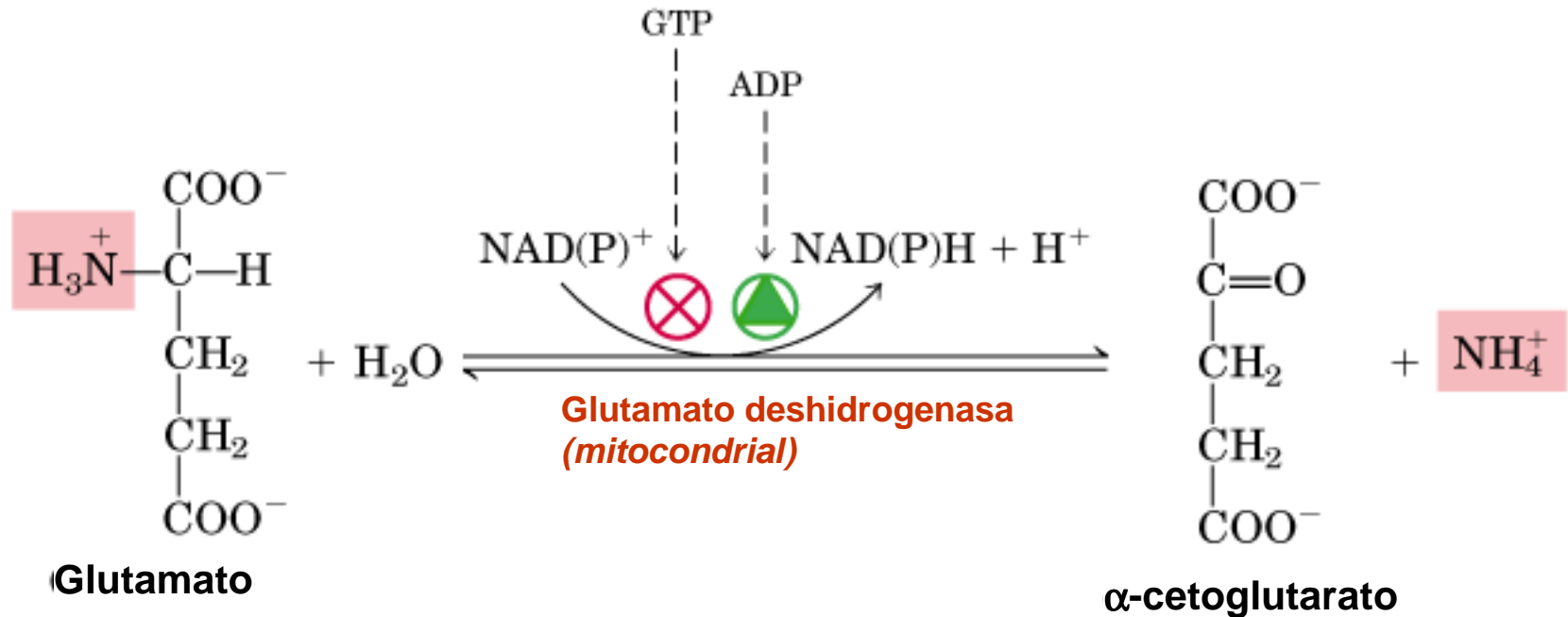
Estas enzimas, abundantes en corazón e hígado, se liberan cuando los tejidos sufren una lesión, por lo tanto sus niveles altos en suero pueden ser indicativos de infarto de miocardio, hepatitis infecciosa, u otros daños orgánicos.



Reacción de desaminación oxidativa del GLU

La enzima: **glutamato deshidrogenasa** (alostérica, 6S)

La coenzima: **NADP⁺ o NAD⁺**



Es una reacción reversible y de alto interés metabólico:

En sentido catabólico:

1º) permite liberar el grupo amino de los AA (degradación de AA) hasta NH_4^+ , que se integrará en el ciclo de la urea y

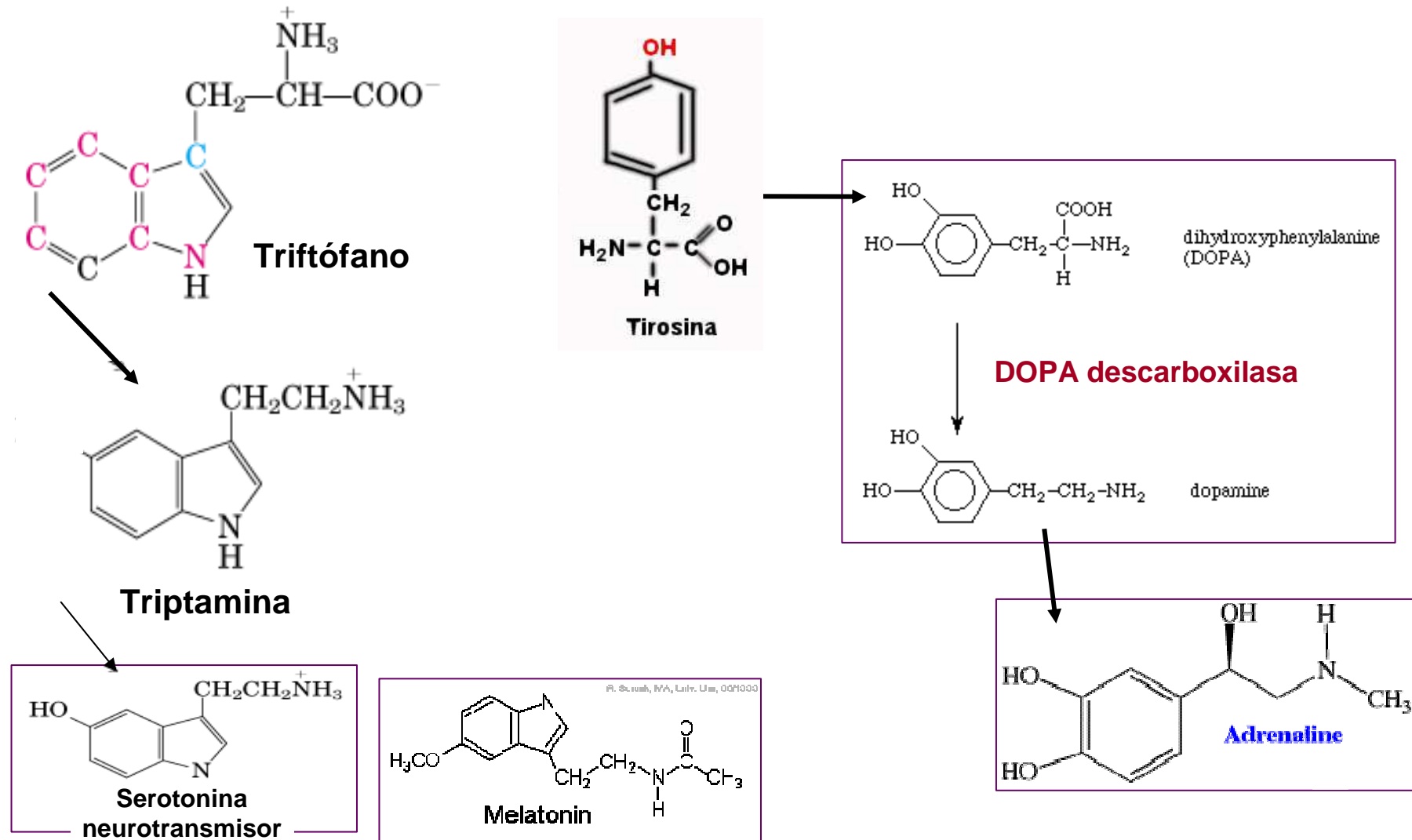
En sentido anabólico:

2º) puede fijar nitrógeno sobre una cadena carbonada (síntesis de AA)

Es una reacción muy regulada

Reacciones de descarboxilación: Generación de aminas biógenas

Mediante descarboxilación de AA (*descarboxilasas con PLP*) se obtienen aminas, que se les denomina biógenas y tienen funciones importantes en las células y organismos (hormonas, neurotransmisores, etc).



CONJUNTO DE REACCIONES FRECUENTES DE LOS AMINOÁCIDOS

1. Los AAs pasan su NH_4^+ al α -cetoglutarato. **Transaminasas:**
 $\alpha\text{-AA1} + \alpha\text{-CA2} \rightarrow \alpha\text{-AA2} + \alpha\text{-AA}$

2. Liberación del NH_4^+ en las mitocondrias hepáticas. **Glutamato DHasa_{mit}:** $\text{Glutamato} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \alpha\text{-cetoglutarato} + \text{NH}_4^+$

3. La GLN almacena gupos NH_4^+ . **Glutamina Sintetasa:**
 $\text{Glutamato} + \text{ATP} + \text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Glutamina} + \text{ADP} + \text{Pi}$

4. La GLN también puede liberar NH_4^+ en el hígado. **Glutaminasa:**

$\text{Glutamina} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Glutamato} + \text{NH}_4^+$

Las reacciones 2 y 4 liberan amonio en el hígado, que entrará en el ciclo de la urea

La reacción 2 también puede funcionar en sentido anabólico, fijando NH_4^+ a la cadena carbonada.

