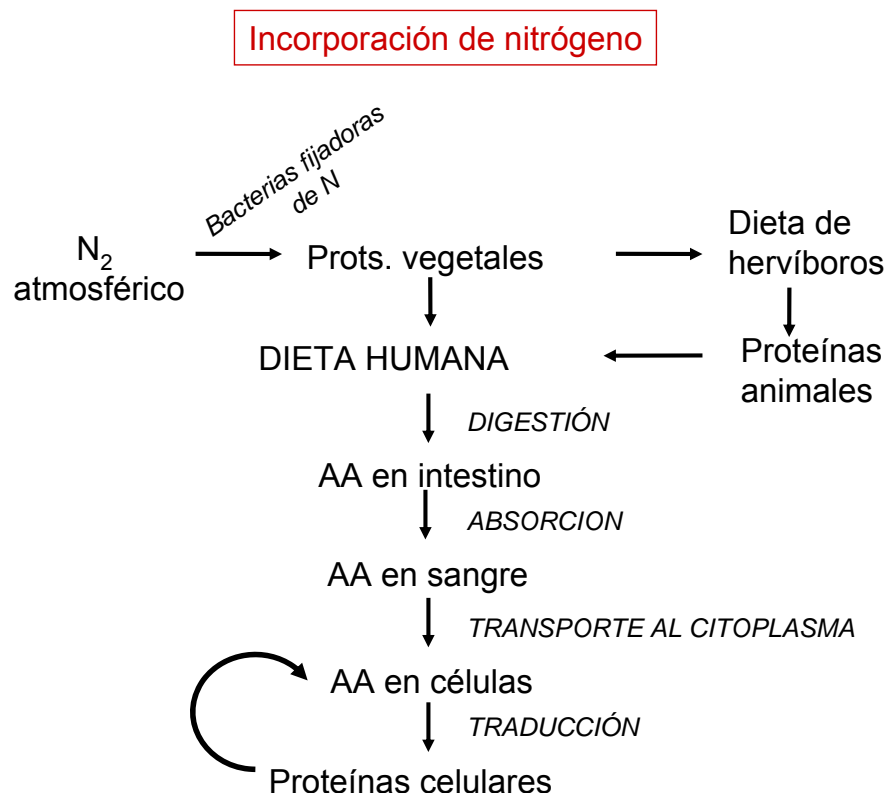


## Tema 25. Panorámica general del metabolismo de los aminoácidos.

Panorámica general del metabolismo de los aminoácidos. Origen de los aminoácidos corporales. Aminoácidos esenciales. Enzimas proteolíticas digestivas. Absorción de aminoácidos. Transportadores de aminoácidos y ciclo del gamma-glutamilo. La degradación de proteínas corporales como fuente de aminoácidos. Proteasas lisosomales y citoplasmáticas. Señales para la degradación de proteínas. Ubiquitilación. Proteosoma. Regulación de la degradación de las proteínas musculares. Enfermedades del transporte de aminoácidos.

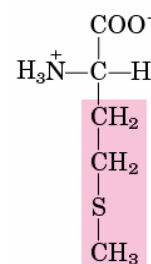
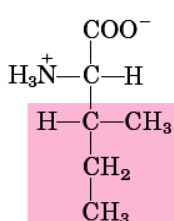
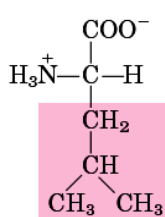
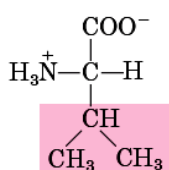
### BIOQUÍMICA-1º de Medicina Departamento de Biología Molecular Javier León



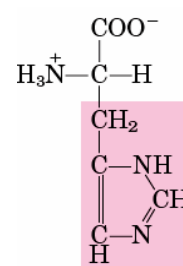
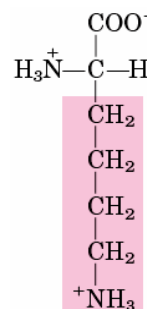
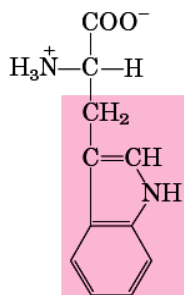
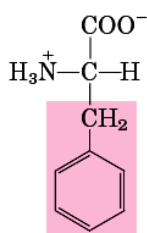
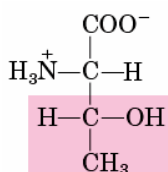
## Origen de los aminoácidos de la célula

- Proteínas de la dieta
  - Proteasas del tubo digestivo.
  - Sistemas de transporte de aminoácidos
    - Co-transportadores específicos
    - Ciclo del  $\gamma$ - glutamilo
  
- Degradación de proteínas celulares
  - Proteasas celulares
    - Lisosomales
    - Citosólicas
    - Proteosoma
  
- Biosíntesis a partir de precursores
  - Solamente sintetizamos aminoácidos “no esenciales”.

No podemos sintetizar y por tanto debemos ingerir en la dieta 9 aminoácidos = “Aminoácidos esenciales” (en adultos bien alimentados)



Buscad los nombres de los aminoácidos



“Lehninger Principios de Bioquímica”, 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Omega. 2006.

## Aminoácidos esenciales

*Aromáticos:* Fenilalanina, Triptófano

*Alifáticos ramificados:* Valina, Leucina, Isoleucina

*Con azufre:* Metionina

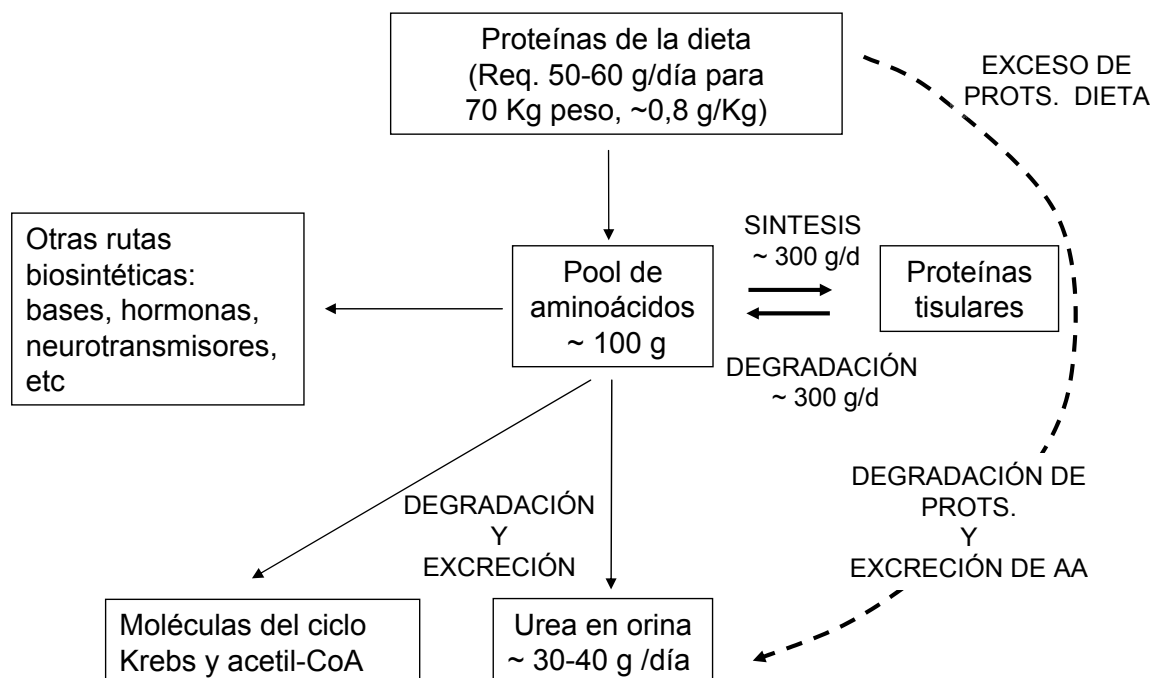
*Alcohol:* Treonina

*Básicos:* Histidina, Lisina

*“Esenciales condicionales”:*

Arginina, Glutamina, Cisteína, Glicina, Prolina, Tirosina

### El pool de aminoácidos está en equilibrio con las proteínas tisulares



**Las proteasas digestivas se activan por proteolisis**

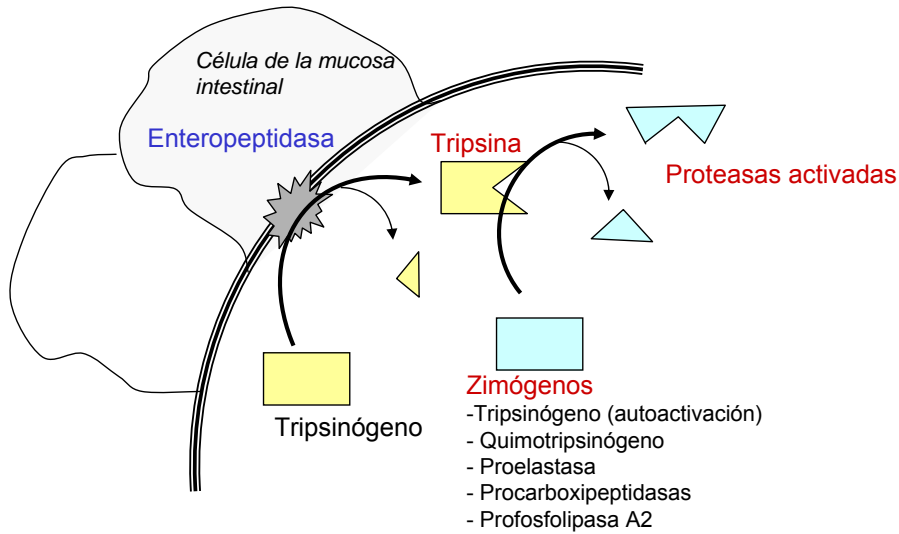
El "truco" para no autodigerirnos:

Pro-teasa inactiva (zimógeno)

Fragmento peptídico

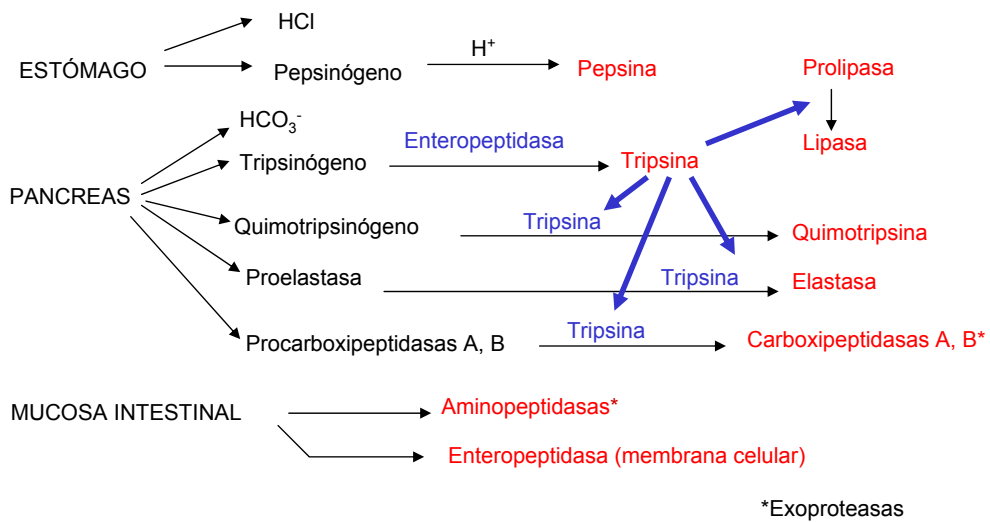
*Ruptura específica*

Proteasa activa



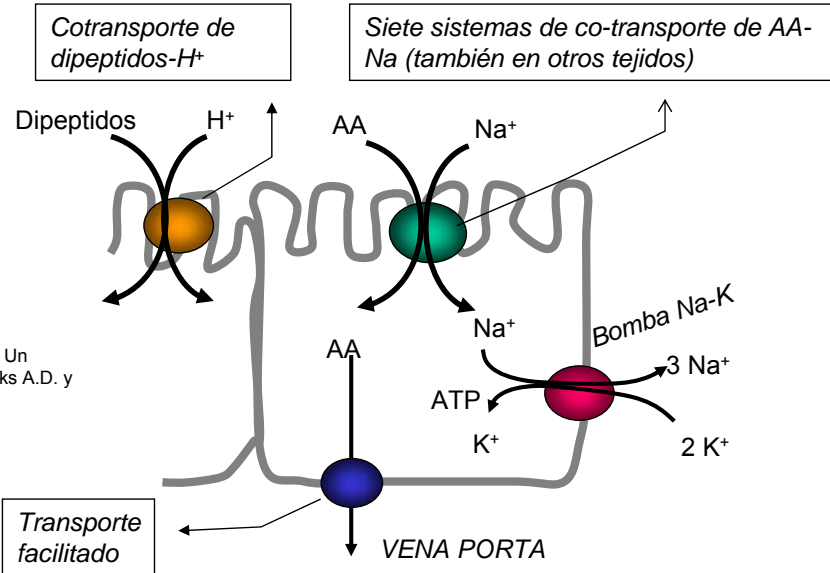
• Las cascadas de activación de pro-enzimas por proteolisis específica aparece en otros procesos biológicos: ....., .....

**Principales enzimas proteolíticos del tubo digestivo**



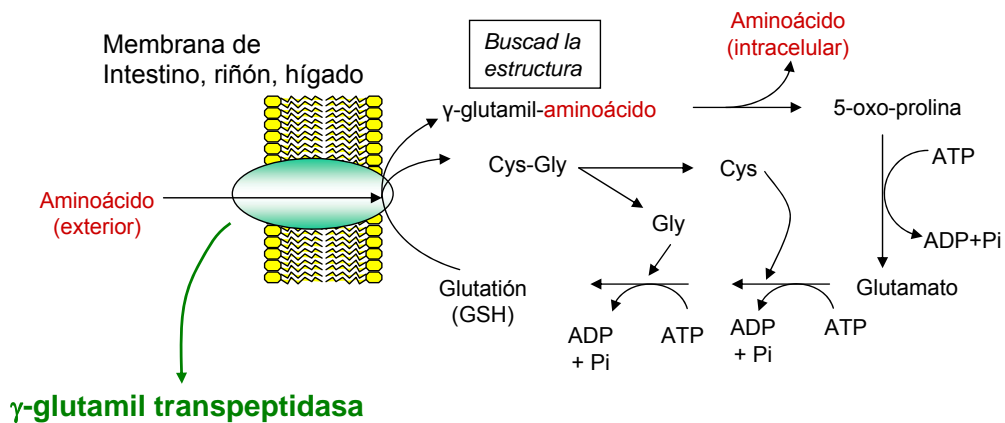
## Transporte de aminoácidos: a) Co-transportadores aminoácido-sodio

Especificidad de aminoácido	Ejemplos	
Aminoácidos neutros de pequeño tamaño	Ala , Ser, Thr	*Relacionados con enfermedades hereditarias frecuentes
Aminoácidos neutros y aromáticos grandes*	Ile, Leu, Val, Tyr Trp, Phe	
Aminoácidos básicos*	Arg, Lys, Ornitina, Cistina	
Glicina y prolina	Pro, Gly, Hidroxiprolina	
Aminoácidos ácidos	Asp, Glu	



- "Bioquímica básica de Marks. Un enfoque clínico". Smith C., Marks A.D. y Lieberman. 2006.

## Transporte de aminoácidos: b) Ciclo del $\gamma$ -glutamilo

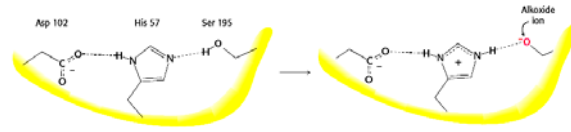


Cuatro tipos de proteasas  
(según su mecanismo de proteólisis)

**SERIN-PROTEASAS**

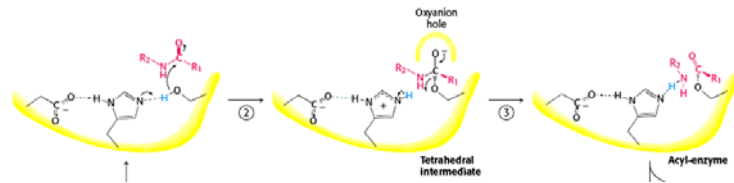
- Tripsina
- Quimotripsina
- Elastasa
- Trombina
- Plasmina
- Activador del plasminógeno tisular (tPA)
- Subtilisina

**SERIN-PROTEASAS**



**CISTEIN-PROTEASAS**

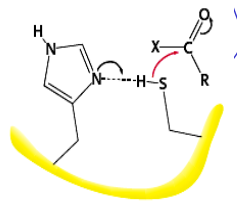
- Caspasas
- Catepsina B
- Calpains
- Papaina



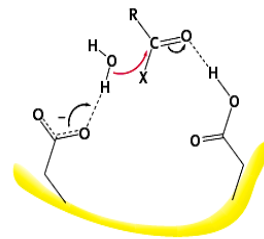
**METALOPROTEASAS**

- Carboxipeptidasa A y B
- Aminopetidases
- Metaloproteasas de matriz
- Termolisina

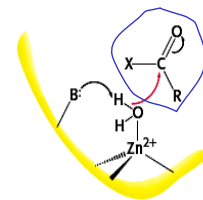
**CISTEIN-PROTEASAS**



**ASPARTIL-PROTEASAS**



**METALO-PROTEASAS**

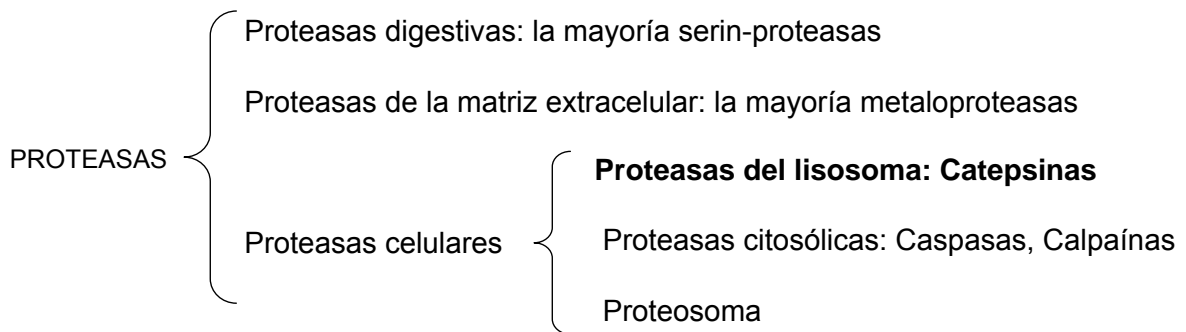


**ASPARTIL-PROTEASAS**

- Pepsina
- Renina
- Catepsina D
- Proteasa HIV



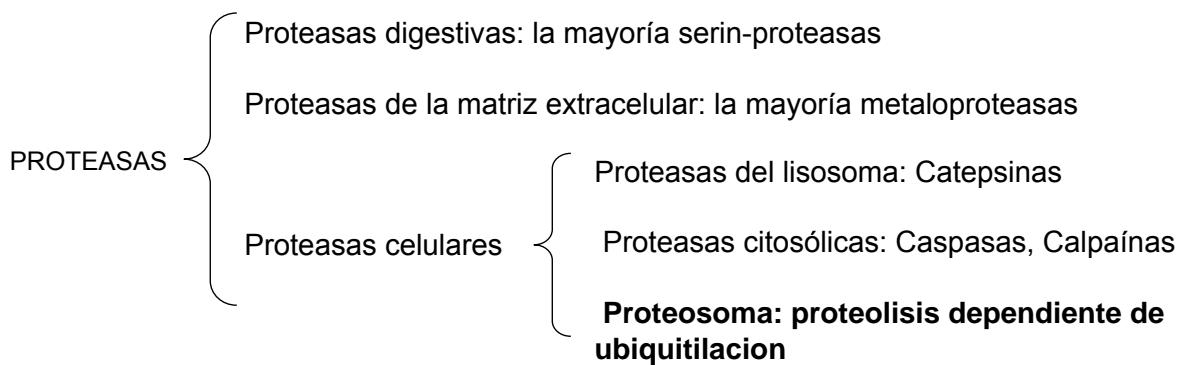
PROTEASAS



## Principales proteasas lisosomales (Catepsinas)

Nombre	Peso molecular	pH óptimo	Características
Catepsina B (Cisteín proteasa)	25.000	5	Endopeptidasa o carboxipeptidasa
Catepsina L (cisteín proteasa)	24.000	5	Endopeptidasa (pref residuos hidrofóbicos)
Catepsina H (Cisteín proteasa)	28.000	5	Endopeptidasa o aminopeptidasa
Catepsina D (aspartil proteasa)	42.000	3,5	Similar a la Pepsina

## PROTEASAS



- 1) La vida media de las proteínas es muy variable
- 2) Su estabilidad está regulada
- 3) Hay secuencias de AA que son señales específicas de degradación en proteasoma



Señales que inducen la unión covalente de Ubiquitina (Ubq) en el N de la cadena lateral de una varias Lys de la proteínas

→ Las proteínas “marcadas” con Ubq y su degradación en el **proteasoma**

Premios Nobel de Química de 2004



"for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation"



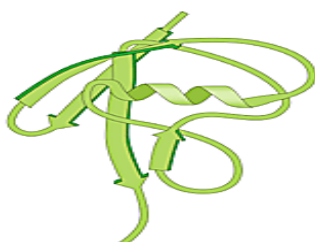
**Avram Hershko**  
(Israel Institute of Technology)



**Aaron Ciechanover**  
(Israel Institute of Technology)



**Irwin Rose**  
(University of California, Irvine)



Ubiquitina:

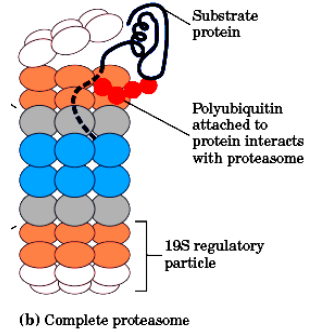
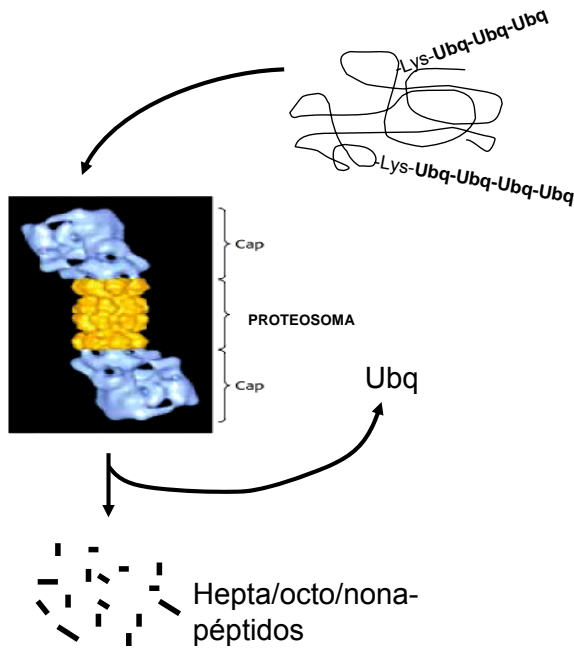
- Proteína de 76 AA muy conservada en eucariotas
- La unión de cadenas cortas de varias Ubq (al menos 4) al  $\epsilon$ -N de cadenas de Lys de una proteína la marca para su proteólisis en proteosomas





## Bioquímica del proteosoma

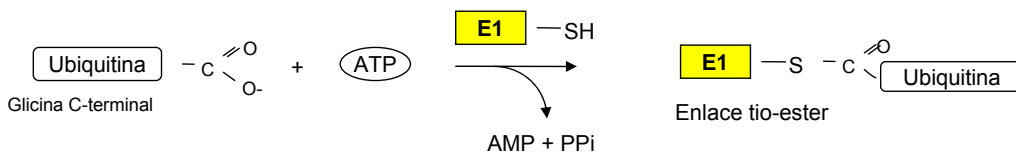
- El proteosoma es un gran complejo citoplásmico (26S) encargado de degradar proteínas-Ubq
- Tiene al menos dos copias de 36 subunidades (=64)
- Requiere ATP (seis subunidades son ATPasas)
- Produce péptidos cortos
- Hay unos 30.000 proteosomas en la célula, tanto en núcleo como citosol



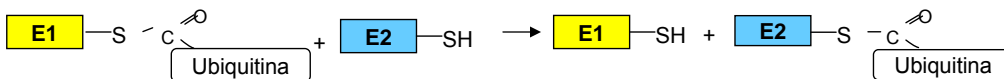
Lehninger 4ª, cap. 27

## Ubiquitilación de proteínas

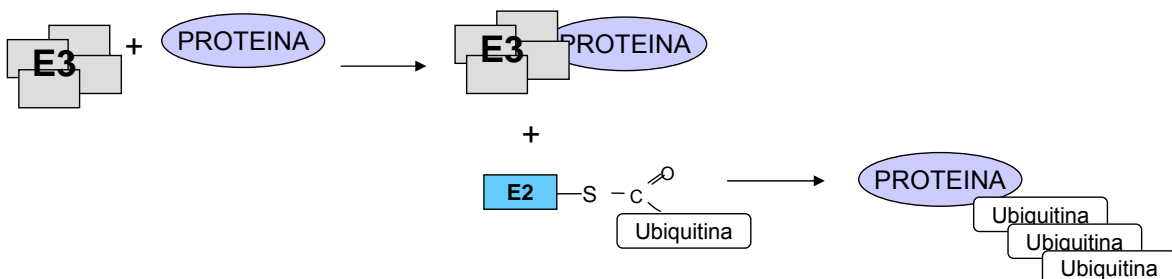
### E1: enzima activador de Ubiquitina



### E2: Proteína transportadora de Ubiquitina.

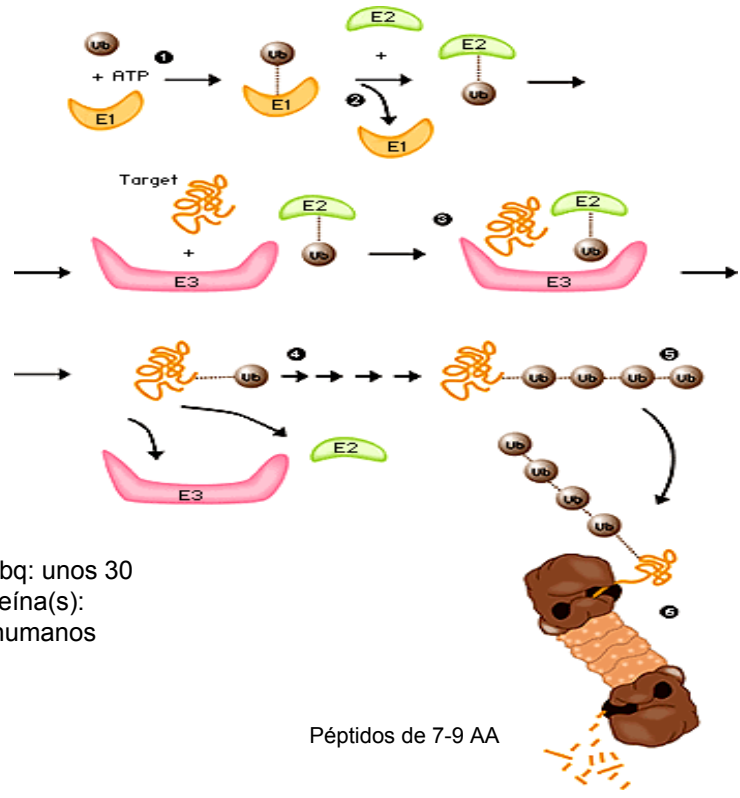


### E3: Ubiquitina ligasa (complejos de 4-6 subs)



# Conjugación de ubiquitina para degradar proteínas

(www.nobelprize.org)



E1: Enzima activadora de Ubq  
 E2: Proteína transportadora de Ubq: unos 30  
 E3: Ubq ligasa específica de proteína(s):  
 Hay unos 100 complejos E3. en humanos

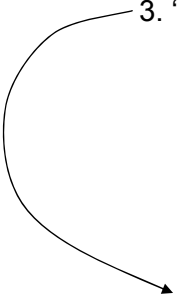
La Ubiquitina se recicla

Péptidos de 7-9 AA



## Señalización específica de ubiquitilación/degradación

1. Secuencias PEST (12-60 AA, ricas en Pro, Glu, Ser, Thr)
2. Residuos aminoterminales (Arg, Lys, His, Phe, Leu)
3. "Degrones": secuencias en la proteínas de las que depende su degradación

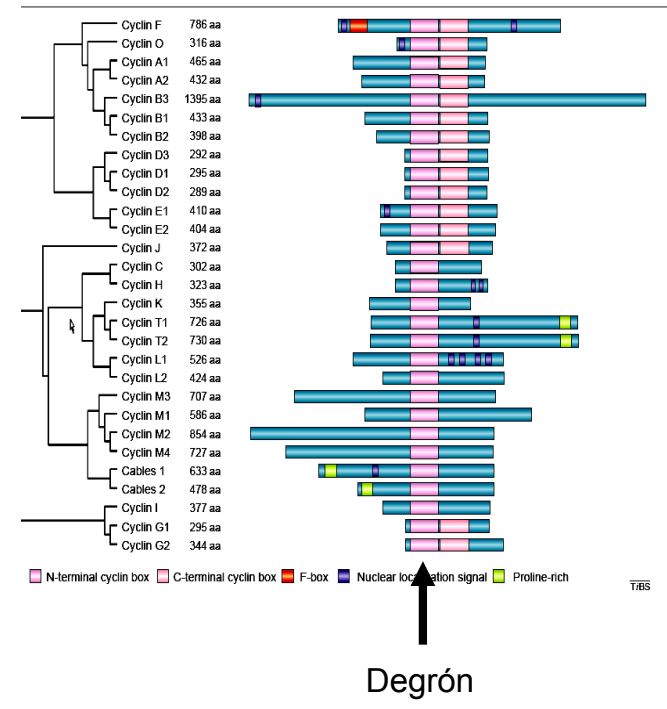
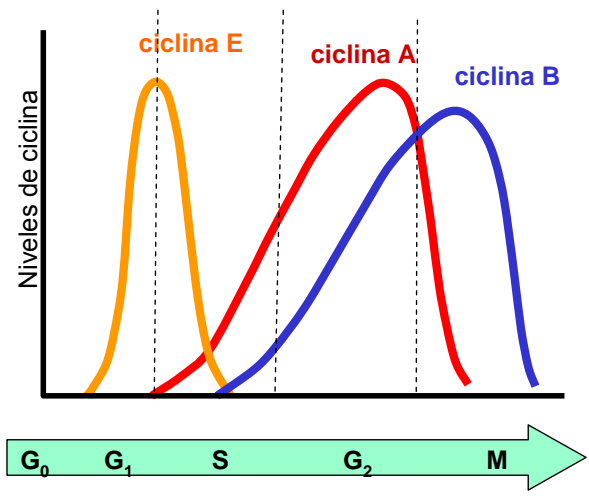


Amino-terminal residue	Half-life*
<b>Stabilizing</b>	
Met, Gly, Ala, Ser, Thr, Val	>20 h
<b>Destabilizing</b>	
Ile, Gln	~30 min
Tyr, Glu	~10 min
Pro	~7 min
Leu, Phe, Asp, Lys	~3 min
Arg	~2 min

- "Lehninger Principios de Bioquímica", 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Ed. Omega. 2006.



## La degradación de ciclinas a lo largo del ciclo celular



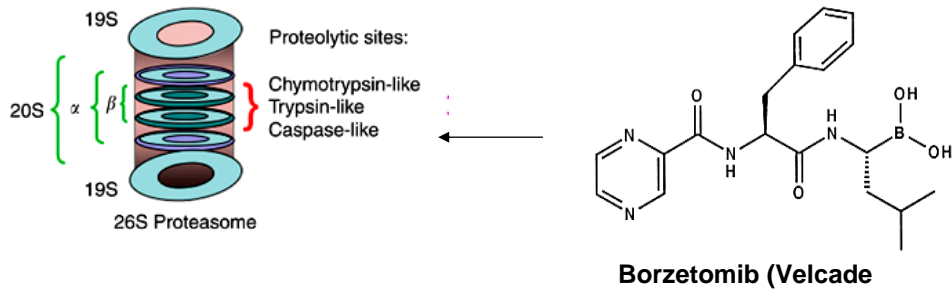
## Balance nitrogenado

**Balance nitrogenado positivo:**  
Se ingiere más N que el que se excreta (crecimiento infantil, embarazo, convalecencia)

**Balance nitrogenado negativo:**  
Se ingiere menos N que el que se excreta (malnutrición proteica, caquexia oncológica)



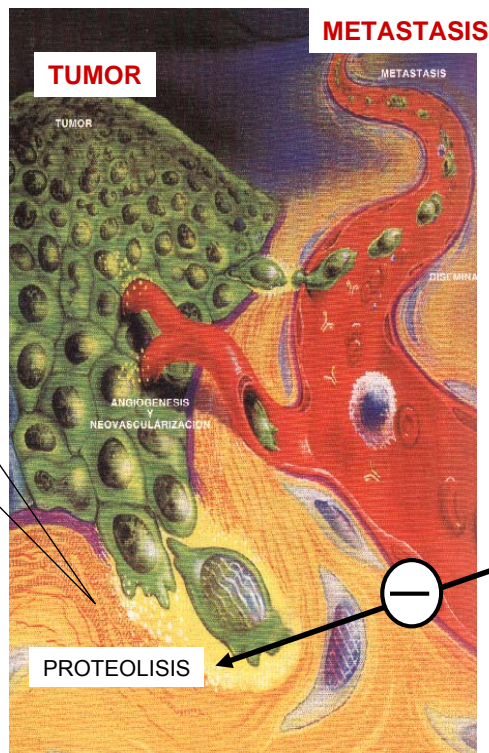
## Inhibidores de proteasas como antitumorales



## Inhibidores de proteasas como antitumorales

**MMPs:**  
Colagenasas  
Estromalistasas  
Gelatinasas

**Otras proteasas:**  
Activ. plasminógeno  
PSA



**Inhibidores de MMPs:**  
TIMP-1  
TIMP-2

## Enfermedades del transporte de AA a la célula

### Enfermedad de Hartnup

- Autosómica recesiva rara, pero la mas frecuente aminoacidopatía junto con fenilcetonuria (6-7/100.000)
- Defecto un gen del transportador de AA neutros y aromáticos (Val, Leu, Ile, Tyr, Trp, Phe) que se expresan en células intestinales y epiteliales de riñón.
- Se detectó en los años 50 en una familia (los Hartnup) en la que varias personas presentaban un síndrome semejante al de la pelagra (ausencia de nicotinamida).
- Estos AA (algunos esenciales) no son absorbidos en el intestino ni re-absorbidos desde el filtrado glomerular a la sangre. Uno de los AA no transportados es el Trp, que es precursor de la nicotinamida
- Se trata con administración de niacina (vitamina B3) , que elimina los síntomas de pelagra pero no desaparece la amioaciduria

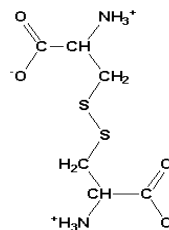


Se cree que Julio Cesar padecía la enfermedad de Hartnup

## Enfermedades del transporte de AA a la célula

### Cistinuria

- Enfermedad autosómica recesiva, ~5/100.000
- Cistina: Cys-Cys
- Defecto en un gen del transportador de **cistina** y aminoácidos di básicos Lys, Arg, Orn. De ellos sólo la Lys es esencial.
- El problema más serio es la formación de cálculos renales de cristales de cistina, que es un aminoácido relativamente insoluble.
- Se trata bebiendo mucha agua y a veces con bicarbonato sódico para alcalinizar la orina (la Cistina es más soluble en medio alcalino).



"Piedras" de cistina en orina de cistinúricos

¿Qué tienen en comun estos cuatro AA??