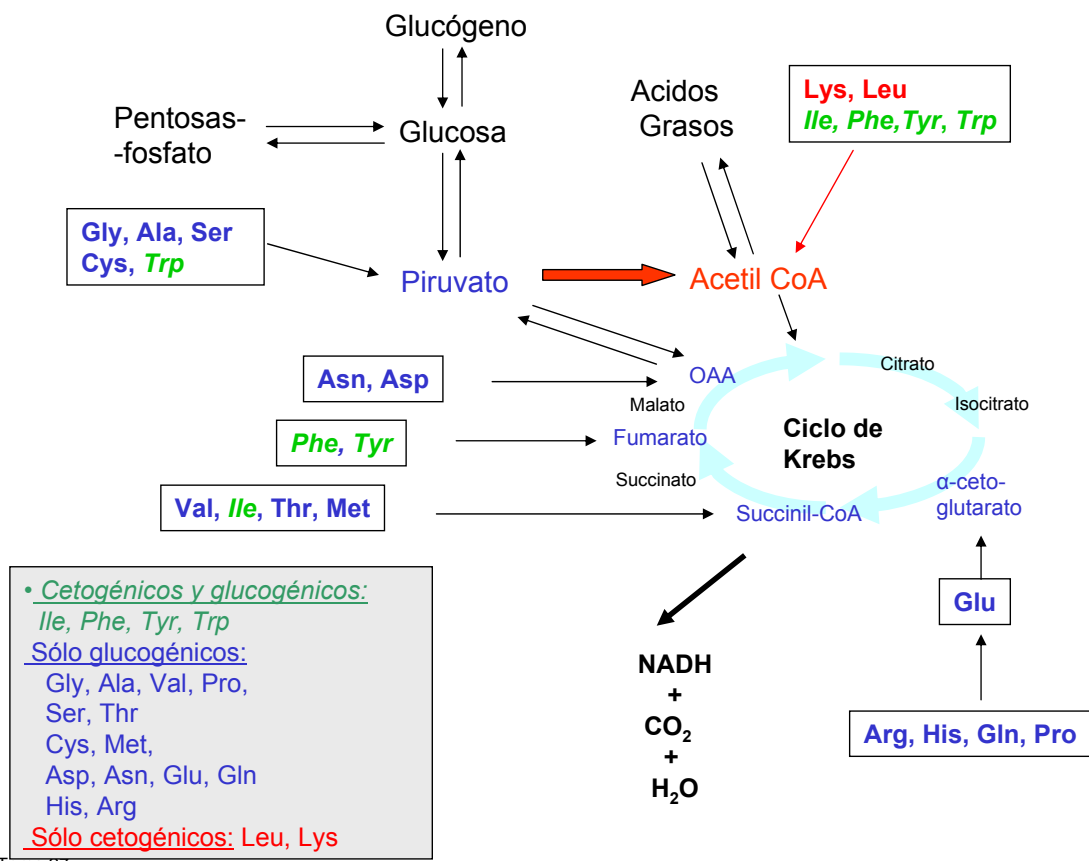


Tema 27. Metabolismo de las cadenas hidrocarbonadas de los aminoácidos.

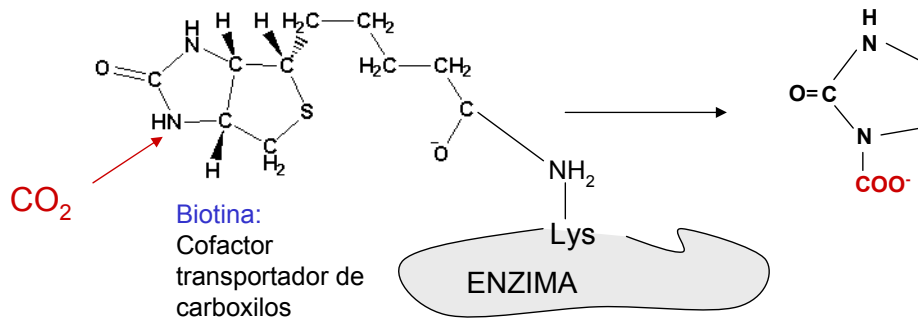
Panorámica de las rutas de degradación y destino de las cadenas de los aminoácidos . Co-enzimas transportadoras de restos monocarbonados: tetrahidrofolato, S-adenosil-metionina, cobalamina. Aminoácidos glucogénicos y cetogénicos. Destino metabólicos de los aminoácidos. El glutamato como precursor. Degradación de la fenilalanina. Fenilcetonuria, tirosinemias, alcaptonuria. Degradación de aminoácidos de cadenas ramificadas. Metilmalonil mutasa y 5'-dexosiadenosil cobalamina. Patología asociada. Esquema de la biosíntesis de los aminoácidos no esenciales. Aminoácidos como precursores de otras aminas biológicas. Síntesis y degradación del grupo hemo. Metabolismo del hierro. Porfirias.

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

Catabolismo de los esqueletos carbonados de los aminoácidos



Transportadores de restos monocarbonados: 1) Biotina



La biotina es la coenzima de enzimas (carboxilasas) importantes:

Propionil-CoA carboxilasa:

Propionil-CoA \rightarrow D-metilmalonil-CoA (catabolismo de Val, Ile, Met, Thr y de ácidos grasos impares)

¿Enzima??????:

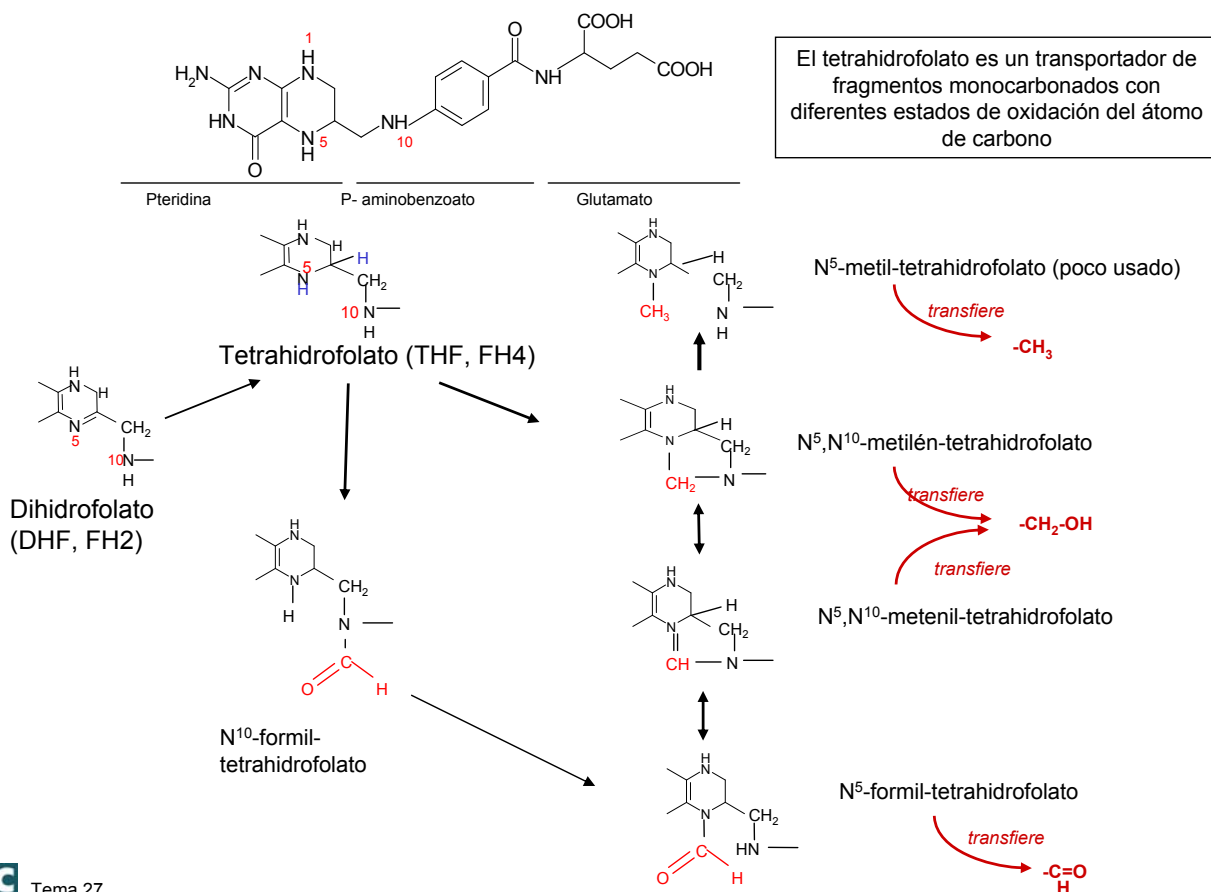
Piruvato \rightarrow Oxalacetato (¿Ruta?)

¿Enzima??????:

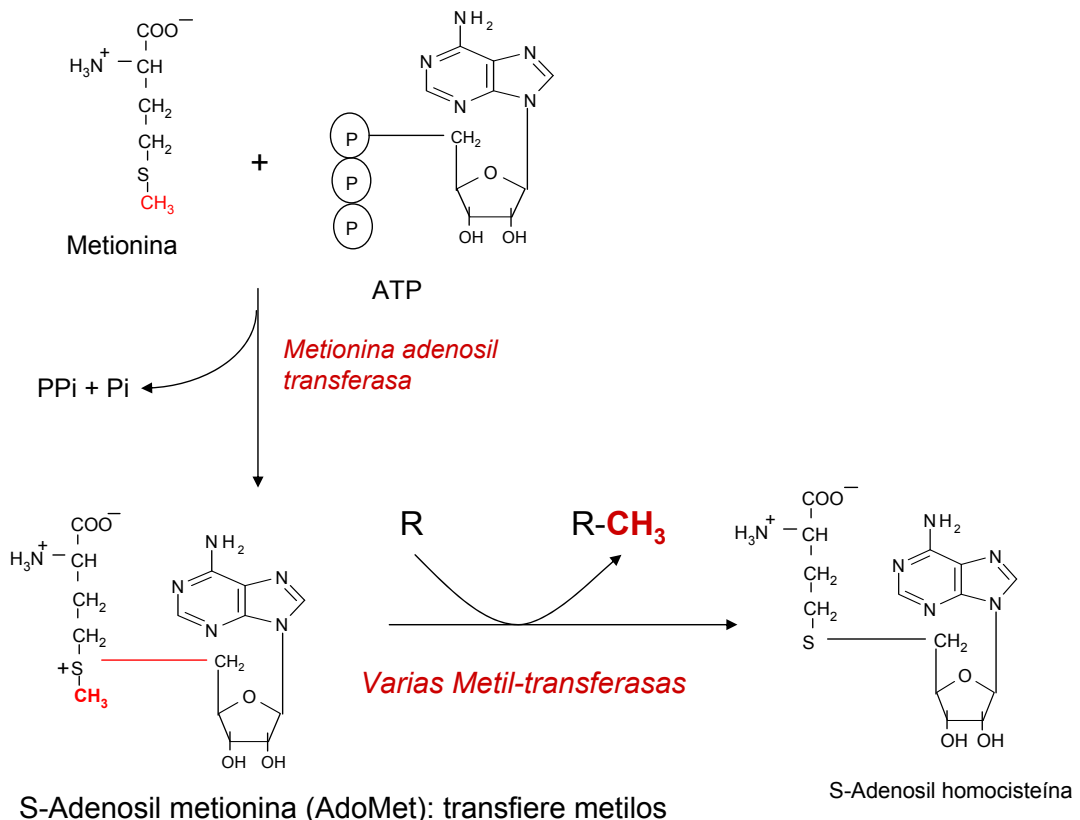
Acetil-CoA \rightarrow Malonil-CoA (¿Ruta?)

¿Qué enzimas?
¿qué rutas o procesos?

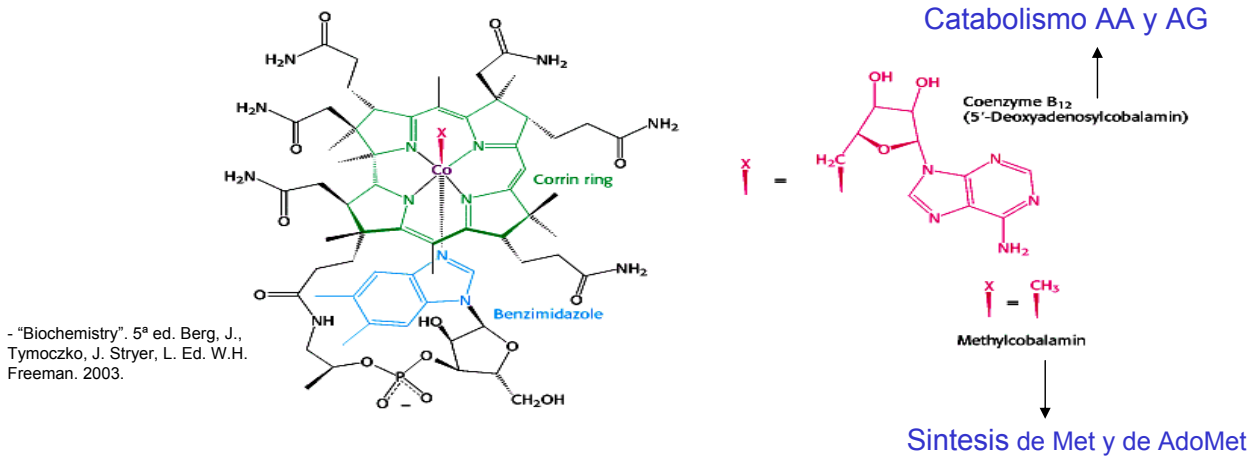
Transportadores de restos monocarbonados: 2) Tetrahidrofolato



Transportadores de restos monocarbonados: 3) S-adenosilmetionina, AdoMet



Transportadores de restos monocarbonados: 4) Cobalamina

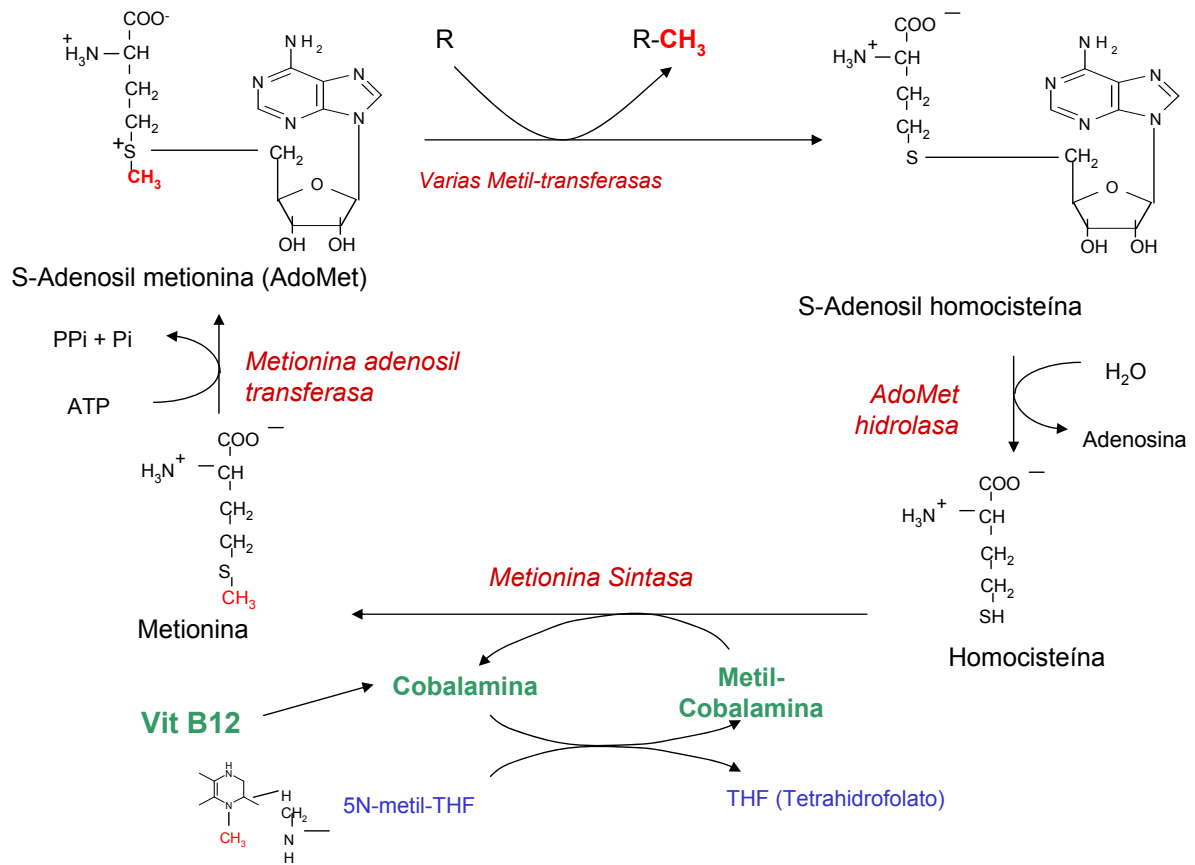


Descubierta en estudios de anemia perniciosa en 1926
 Estructura de la ciano-B12 resuelta por Dorothy Crowfoot Hodgkin
 Se presenta en dos formas que participan en dos rutas del metabolismo humano

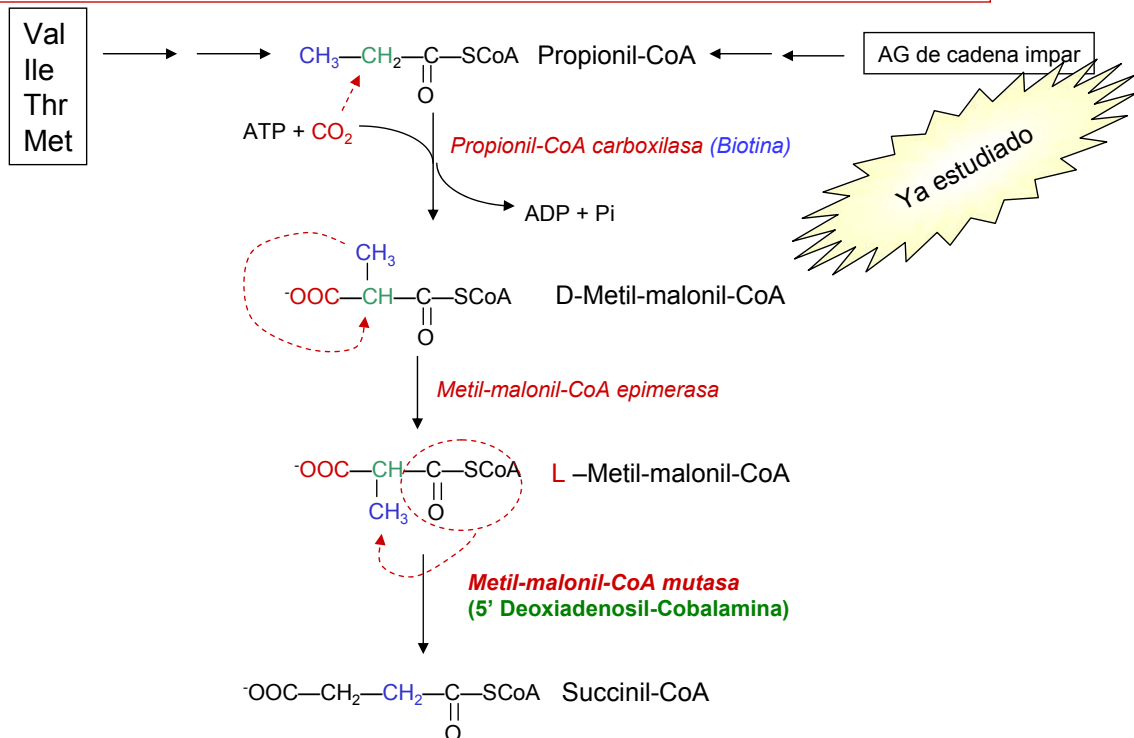


Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994). Premio Nobel de Química 1964 "for her determinations by X-ray techniques of the structures of important biochemical substances" (sobre todo Penicilina y Vit. B12)

Regeneración de AdoMet (requiere Metil-cobalamina)

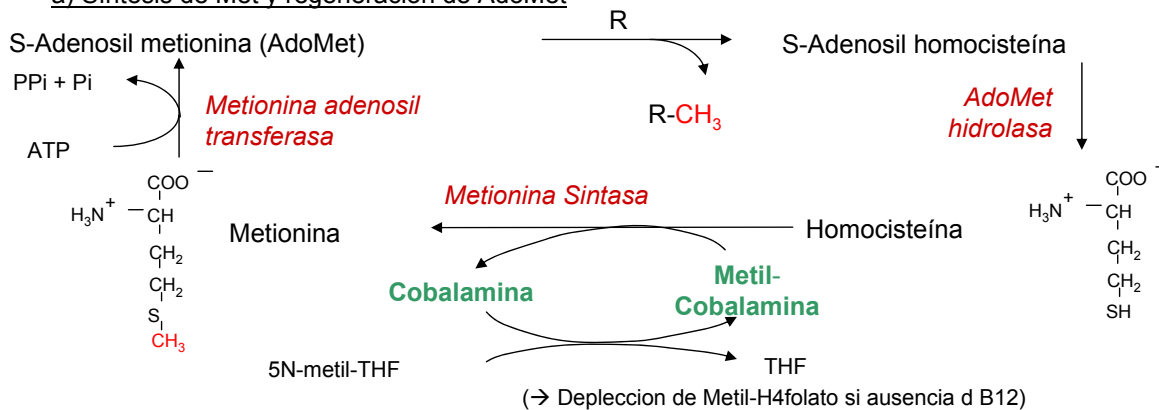


Fase final de la degradación de Trp, Ile, Val y Met (requiere 5'deoxiadenosil-cobalamina)

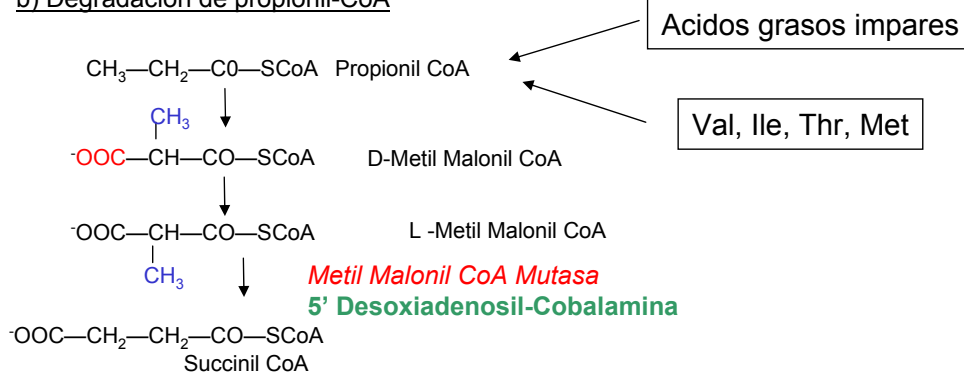


Reacciones en las que interviene la cobalamina

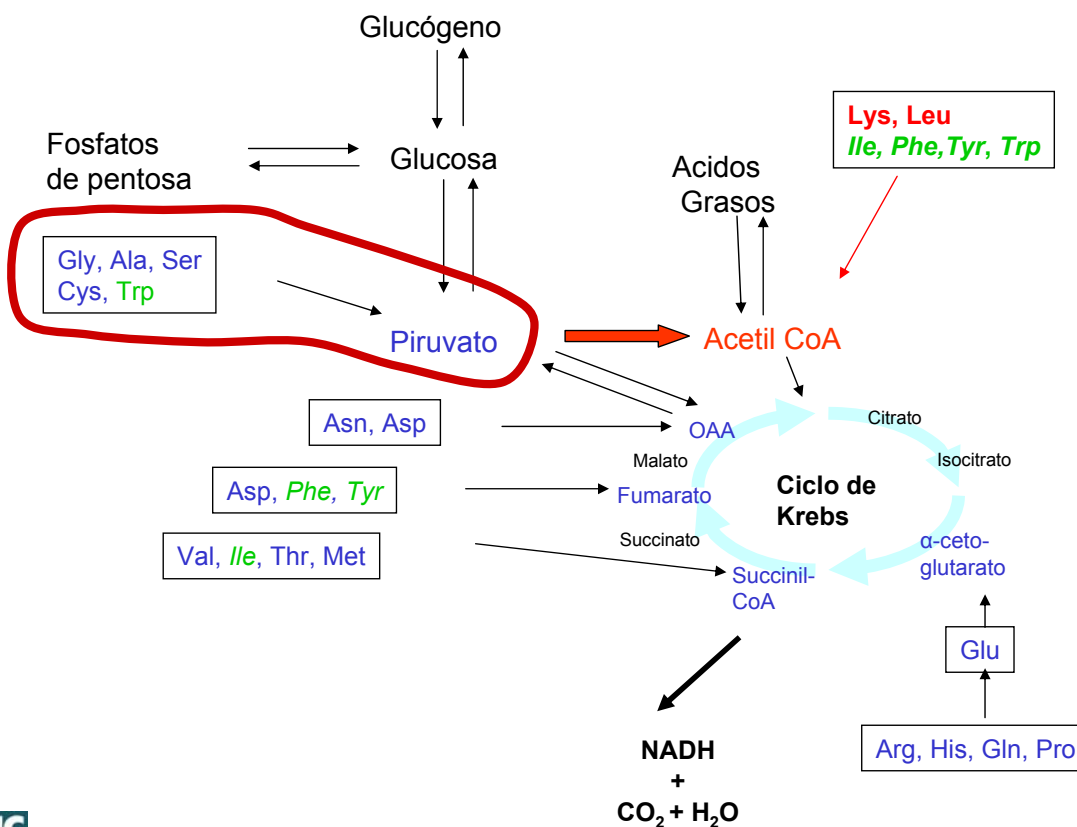
a) Síntesis de Met y regeneración de AdoMet



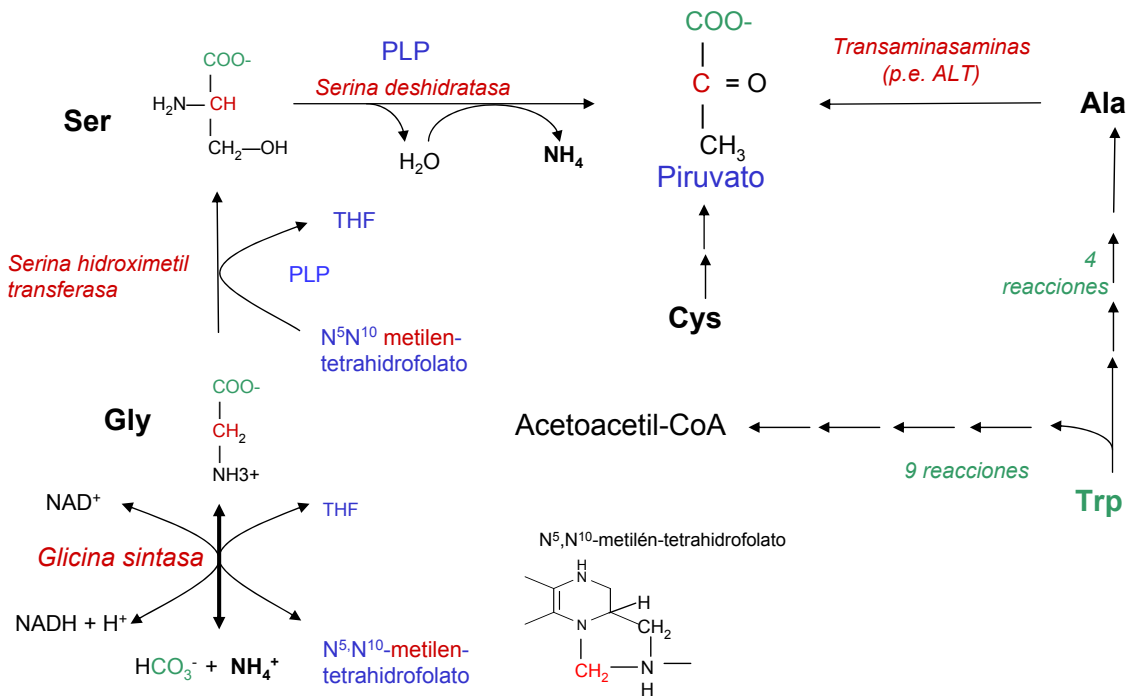
b) Degradación de propionil-CoA



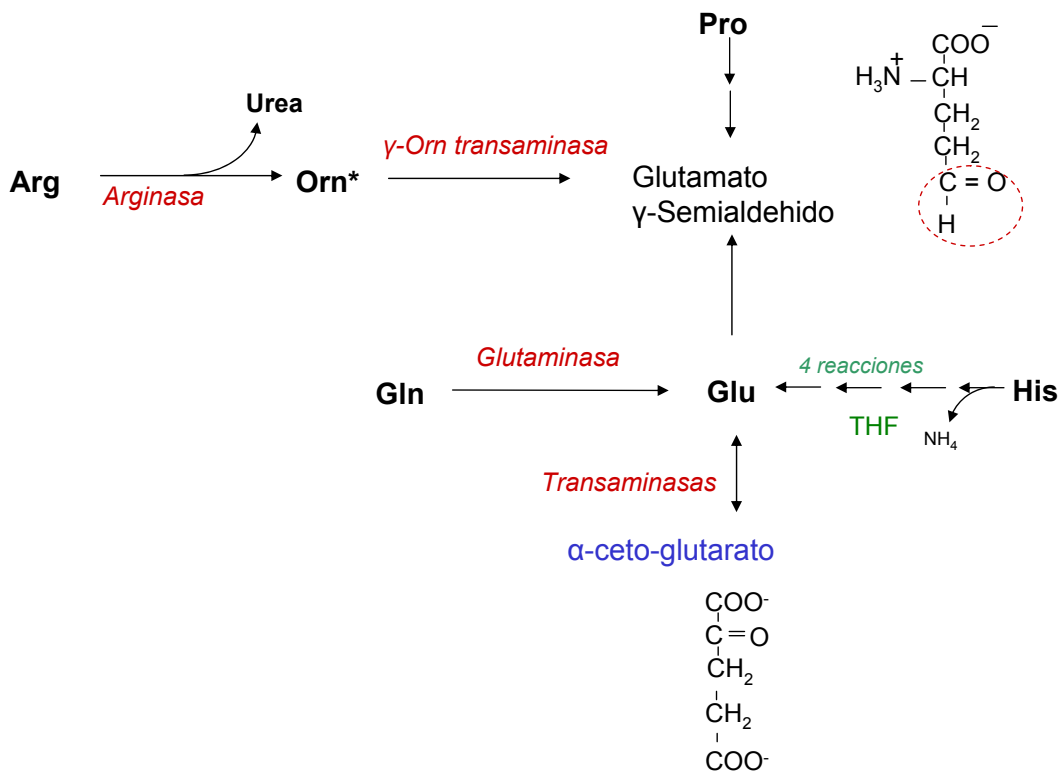
Cinco aminoácidos se degradan a piruvato



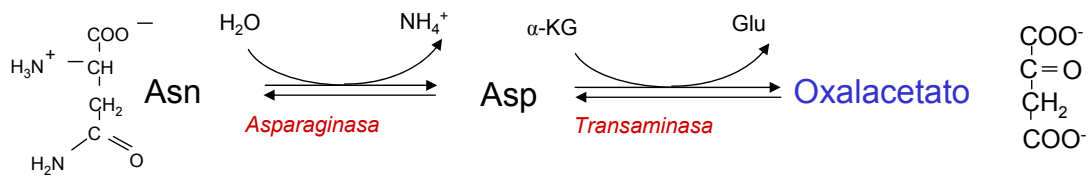
Cinco aminoácidos se degradan a piruvato



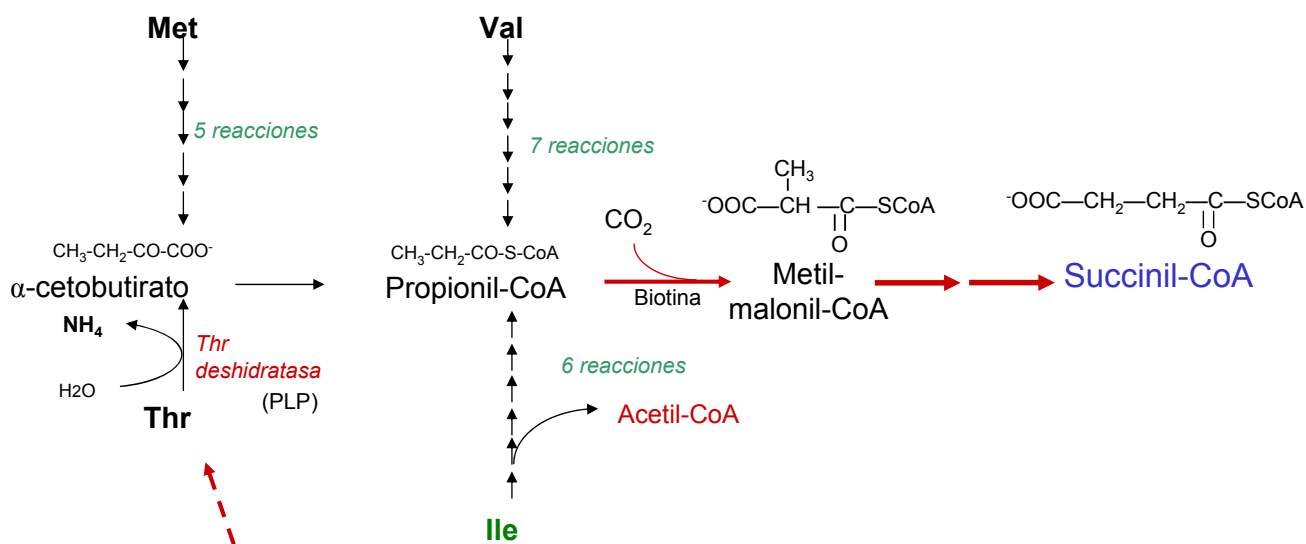
Cinco aminoácidos (más Orn) se degradan a α -cetoglutarato



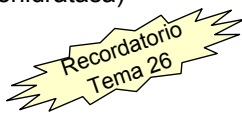
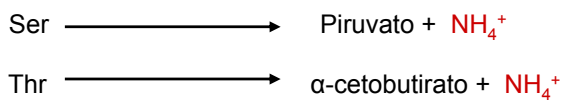
Asn y Asp se degradan a oxalacetato



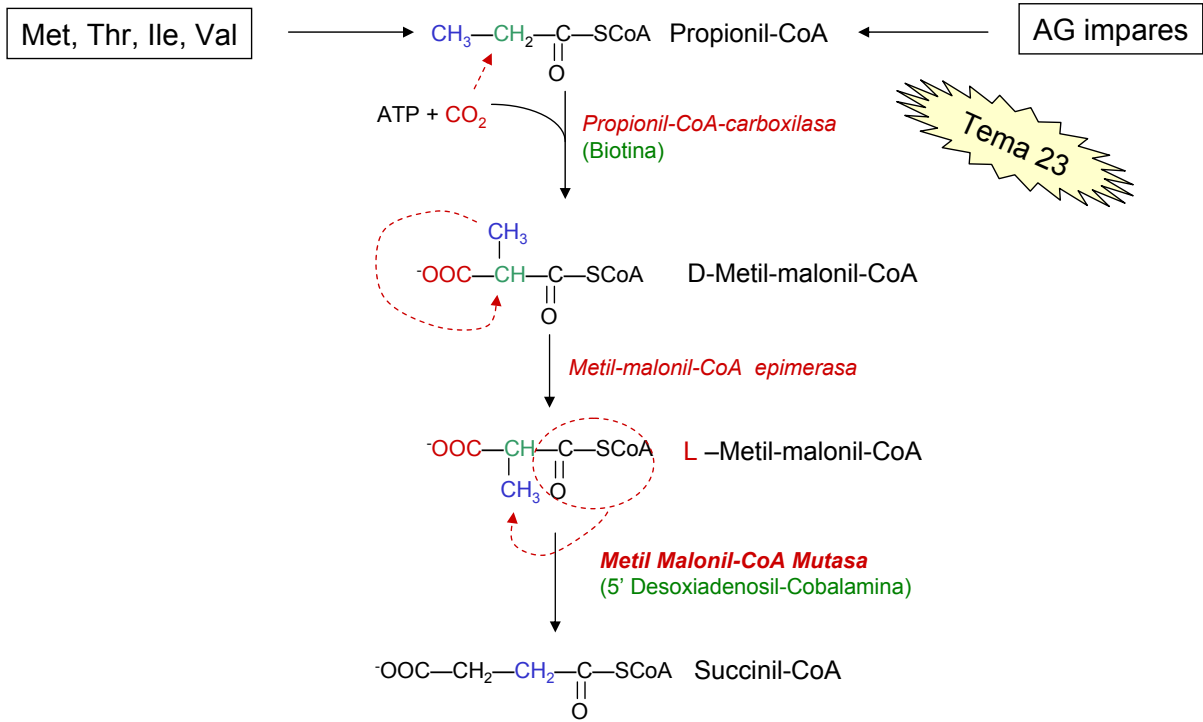
Cuatro aminoácidos se degradan a succinil-CoA



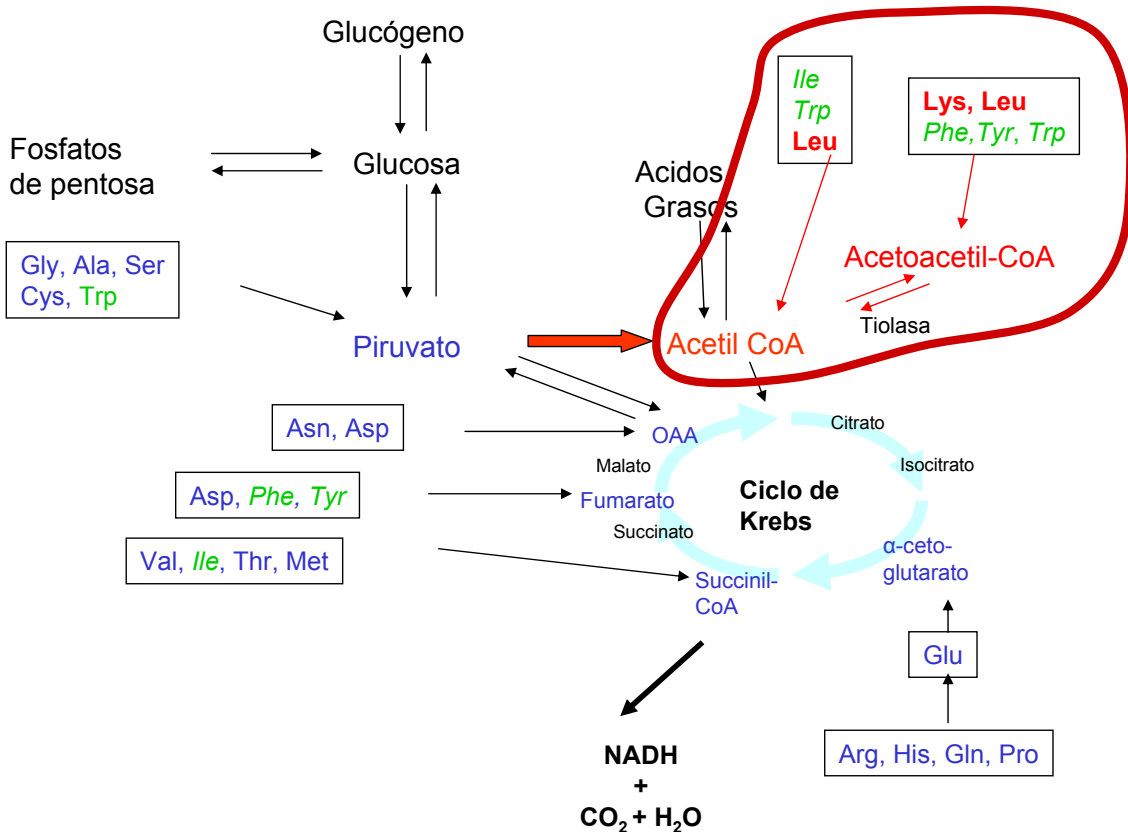
4. Desaminación directa (Ser-dehidratasa y Thr dehidratasa)



Fase final de la degradación de Met, Trp, Ile, Val (pero no Leu)

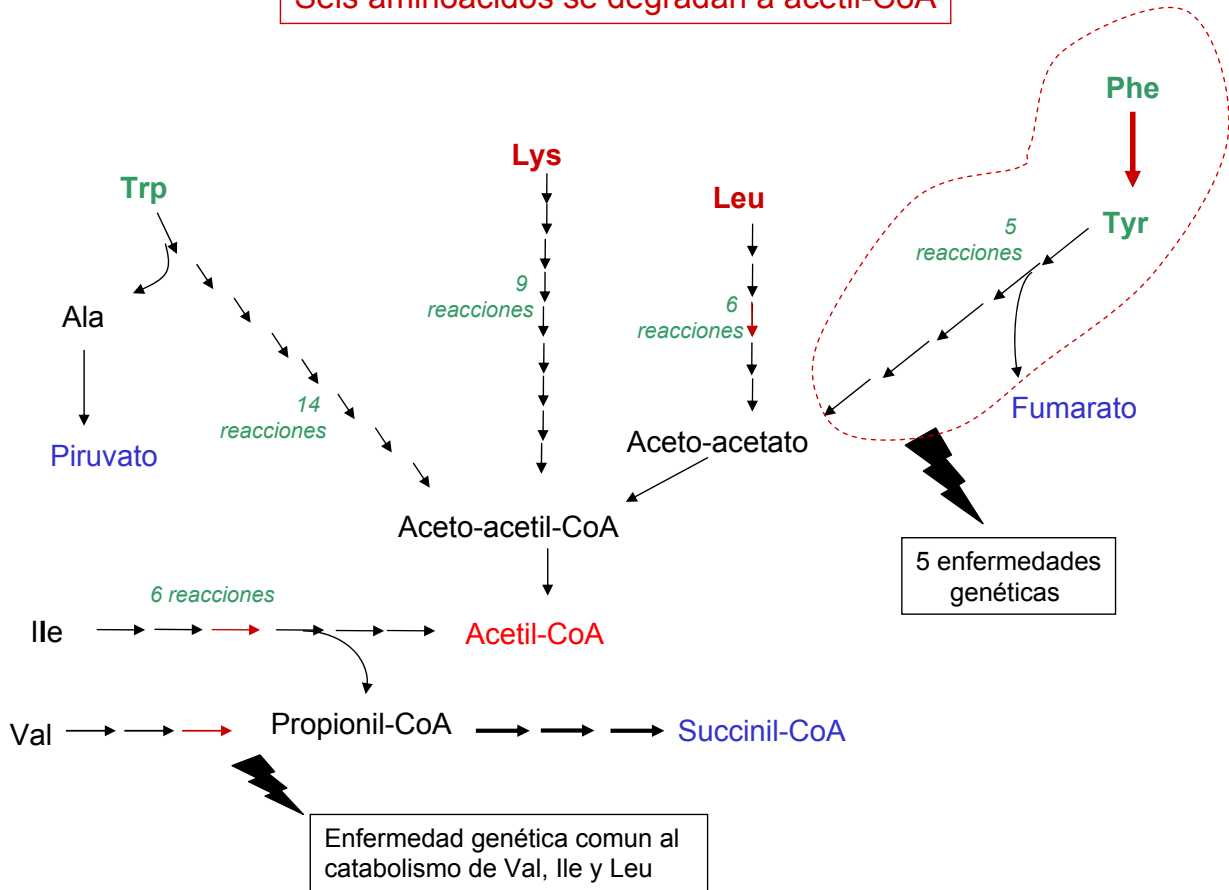


Seis aminoácidos se degradan a acetil-CoA

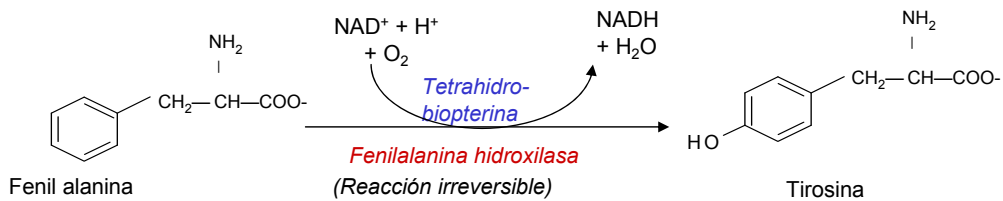


Seis aminoácidos se degradan a acetil-CoA

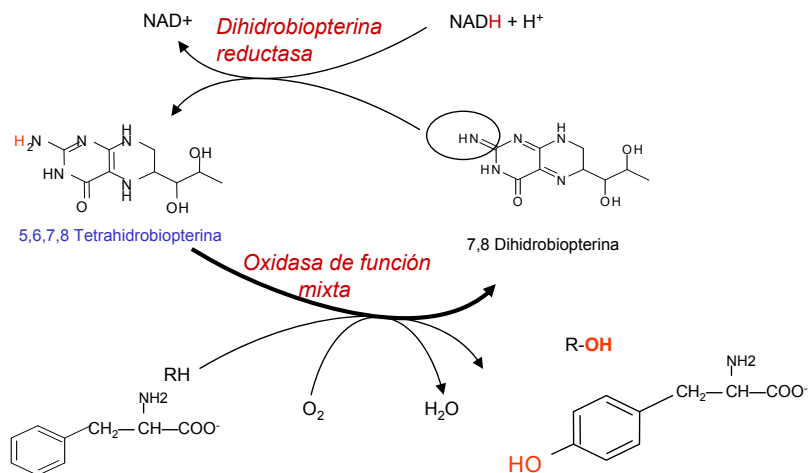
A



Degradación de la fenilalanina y tirosina (1)

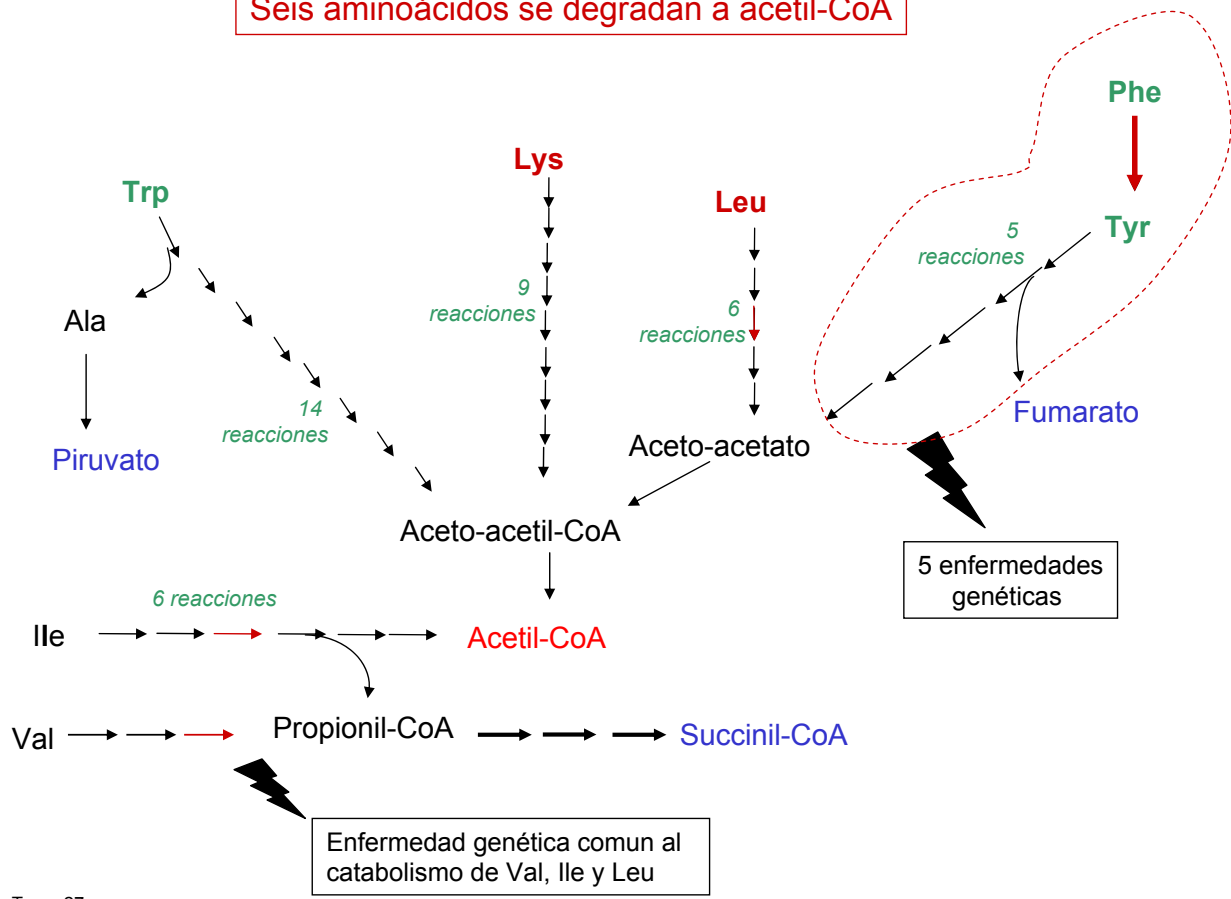


La Dihydrobiopterina es un coenzima de las oxidasas de función mixta

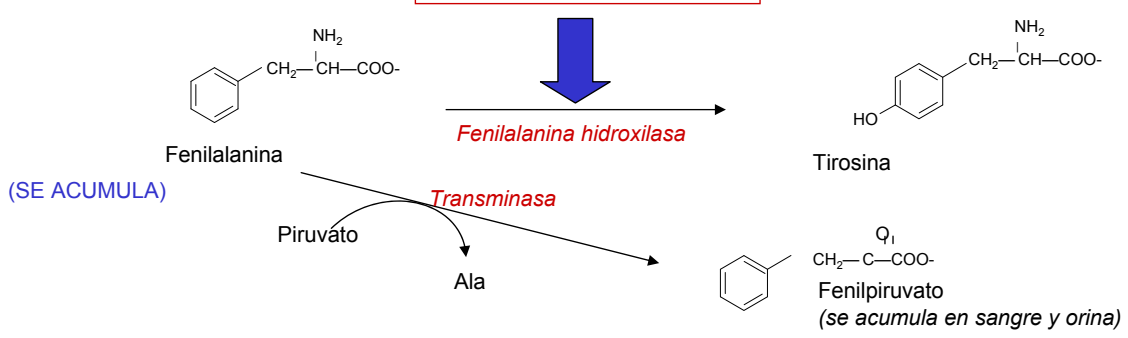


No es necesario
 Aprenderse la estructura
 de la biopterina

Seis aminoácidos se degradan a acetil-CoA



Fenilcetonuria (PKU)



•1934 :Asbjorn Fölling (en Oslo) observa la coloración verde-oliva de la orina de dos gemelos con retraso mental al añadirles FeCl₃. Resultó ser fenilpiruvato. Posteriormente se encuentran más positivos en gemelos (3 parejas de 8 casos): se sugiere el carácter genético de la enfermedad

•Autosómica recesiva. En la población general la frecuencia es de 1 cada 15.000 habitantes. Unas 20 mutaciones diferentes → ASIGNATURA DE GENETICA

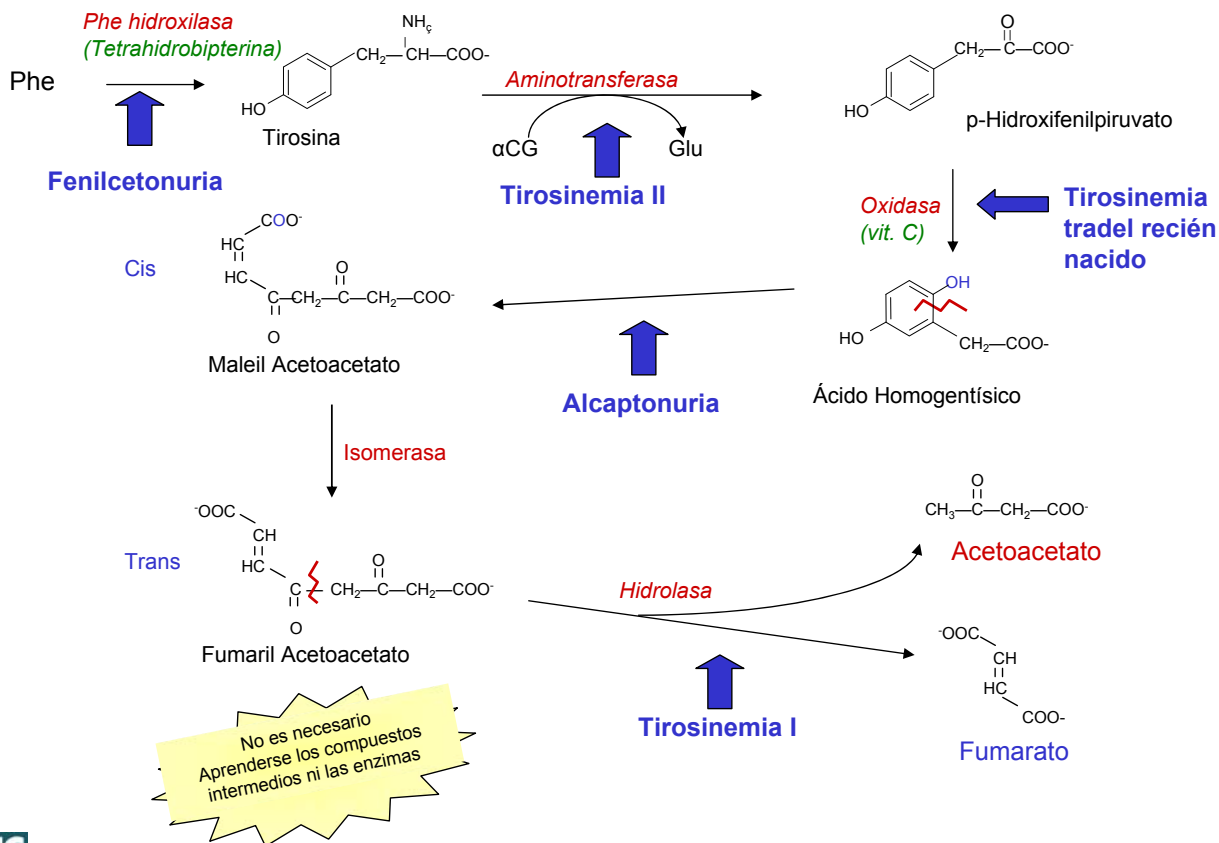
•Hasta que se estableció el escrinig neonatal los enfermos de fenil cetonuria representaban un 1% de los internos de instituciones psiquiátricas (IQ medio 53%).

•La base molecular del retraso mental de los enfermos PKU es desconocida

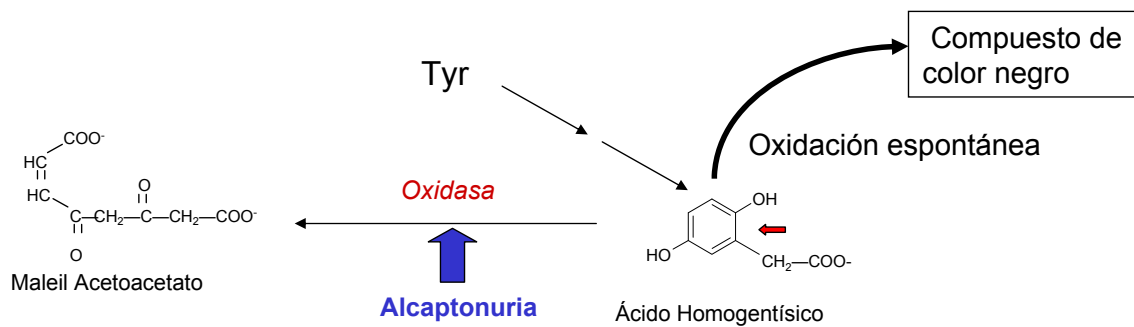
•SE PUEDE CORREGIR SI SE DIAGNOSTICA PERINATALMENTE. Con tratamiento: dieta pobre (pero no carente) de Phe → IQ medio 93%



Degradación de fenilalanina y tirosina (1)



Alcaptonuria



Nature Genetics 1996
volume 14 number 1 page 19

The molecular basis of alkaptonuria

José M. Fernández-Cañón^{*1}, Begoña Granadino^{*2}, Daniel Beltrán-Valero de Bernabé², Mónica Renedo³, Elena Fernández-Ruiz³, Miguel A. Peñalva¹ & Santiago Rodríguez de Córdoba²

¹Departamento de Microbiología Molecular and

²Departamento de Inmunología, Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Velázquez 144, 28006-Madrid, Spain

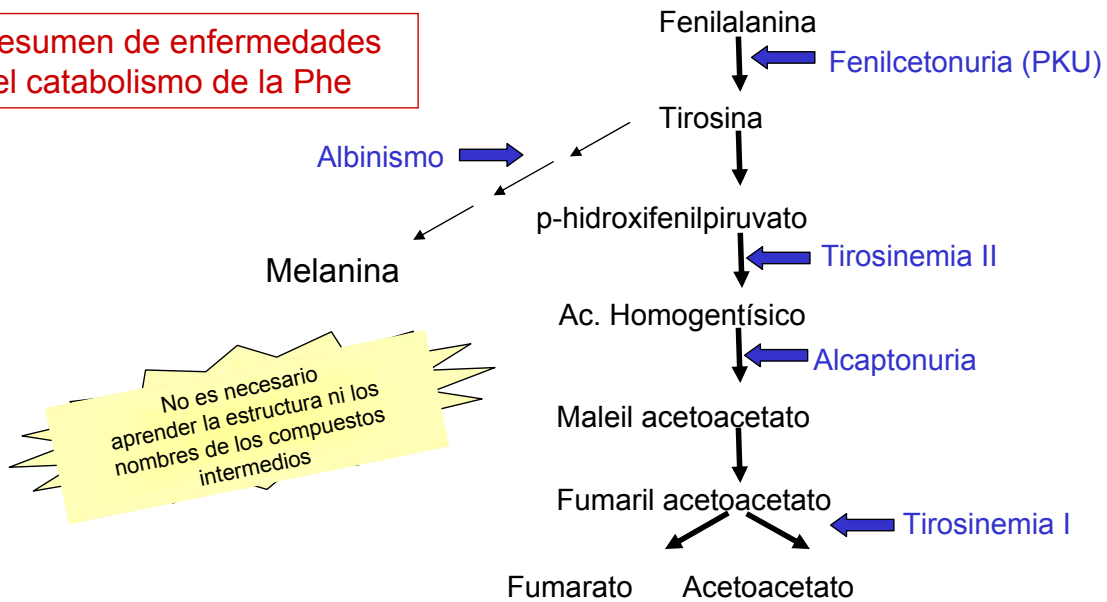
³Unidad de Biología Molecular, Hospital de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, 28006-Madrid, Spain

*J.M.F.-C. & B.G. contributed equally to this work.

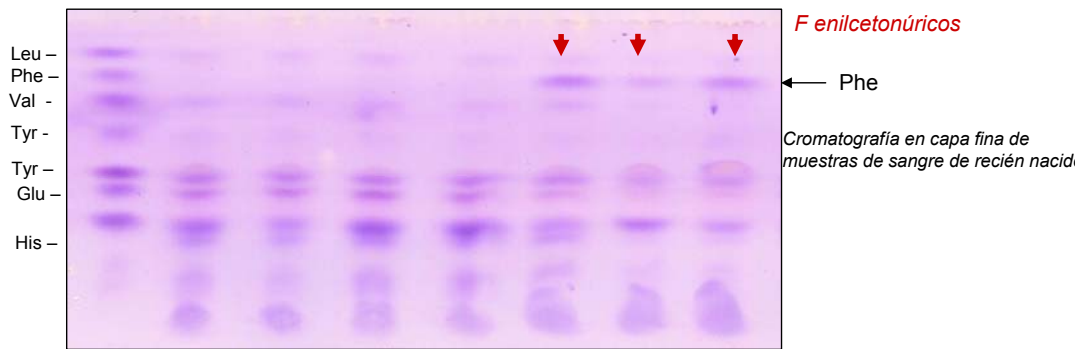
Correspondence should be addressed to M.A.P.

e-mail: cibma15@cc.csic.es

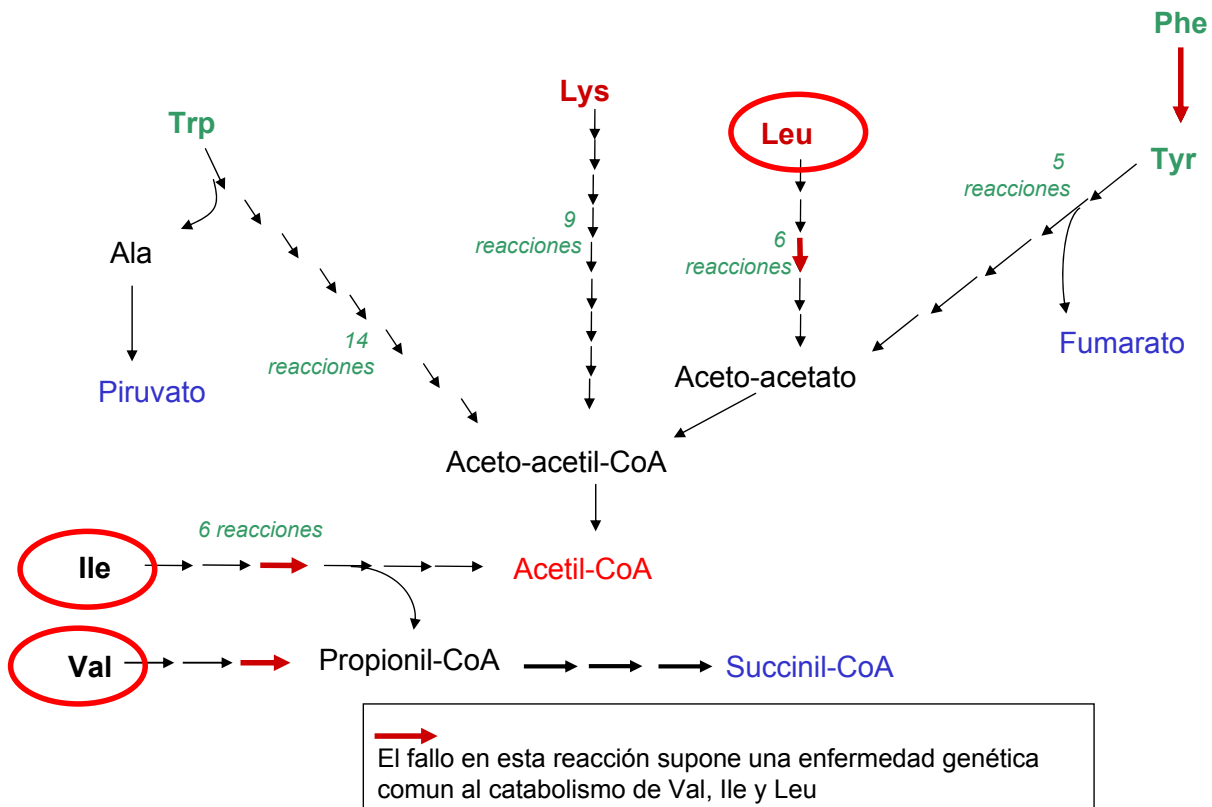
Resumen de enfermedades del catabolismo de la Phe



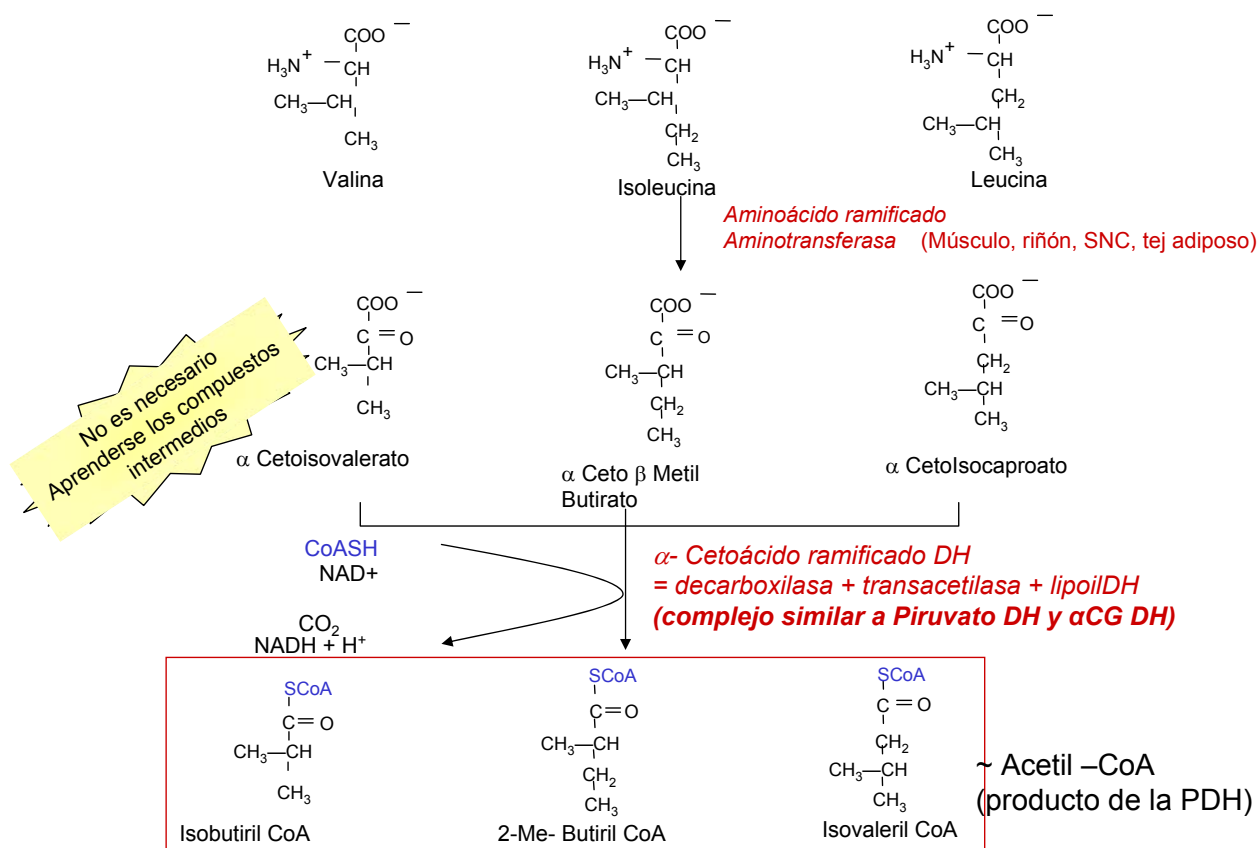
No es necesario aprender la estructura ni los nombres de los compuestos intermedios



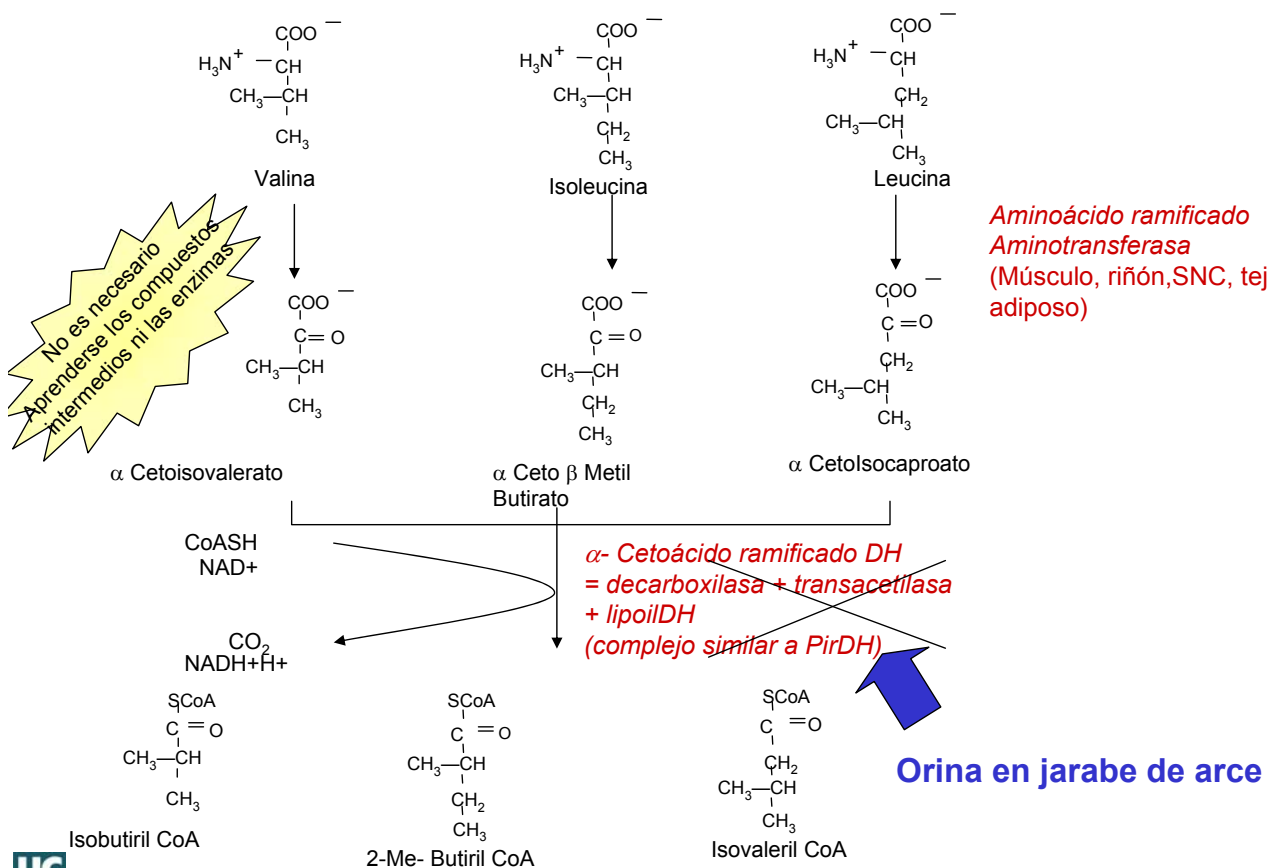
Degradación de aminoácidos alifáticos ramificados (1)



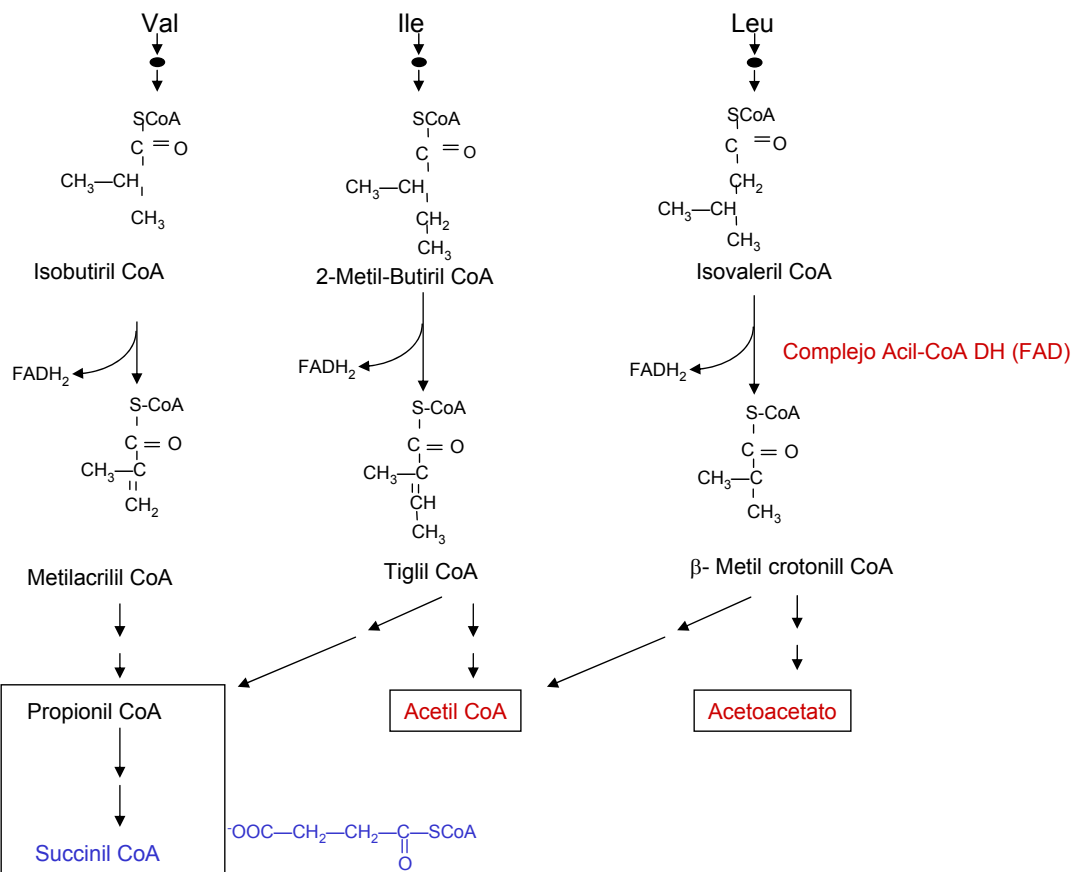
Degradación de aminoácidos alifáticos ramificados (2)



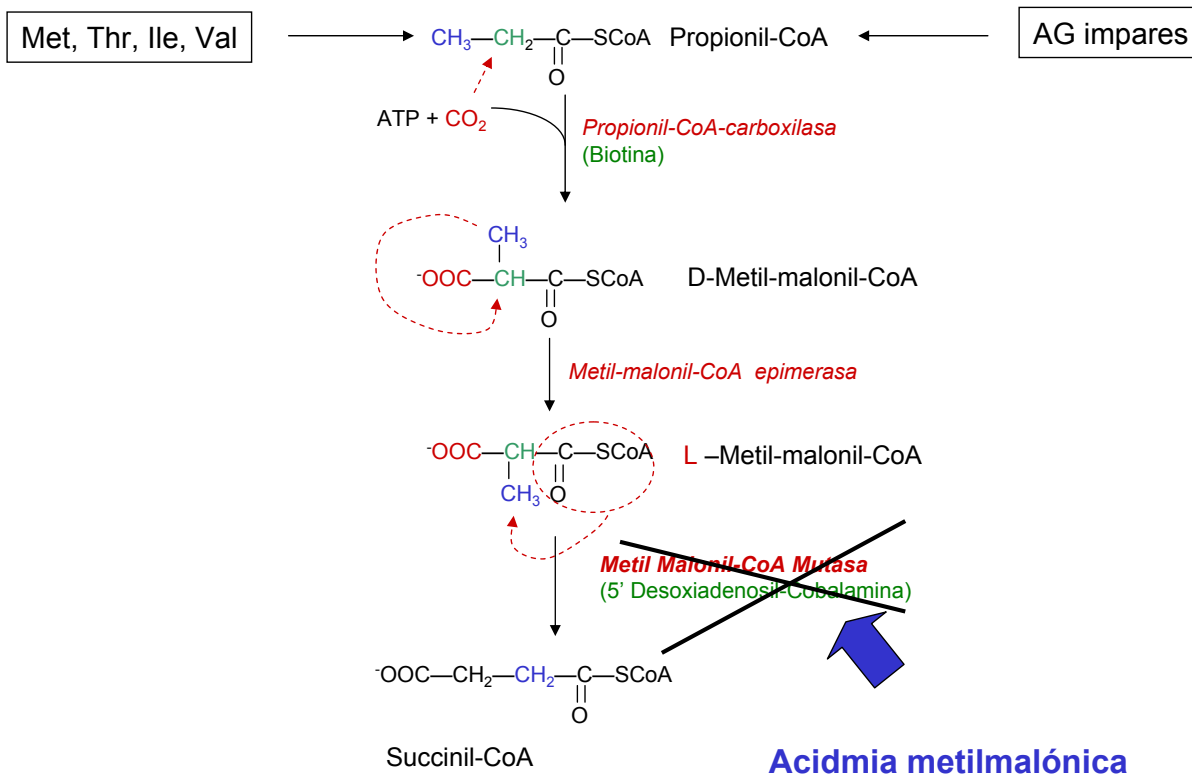
Enfermedades congénitas de la degradación de aminoácidos ramificados



Degradación de aminoácidos alifáticos ramificados (3)



Fase final de la degradación de Met, Trp, Ile, Val (pero no Leu)



Todos los aminoácidos

AA no esenciales = BIOSINTETIZADOS

Aromáticos: Fenilalanina, Triptófano, Tirosina

Alifáticos: Glicina, Alanina, Prolina

Alifáticos ramific.: Valina, Leucina, Isoleucina

Con azufre: Metionina, Cisteína

Alcohol: Serina, Treonina

Básicos: Arginina, Histidina, Lisina

Acidos: Aspartato, Glutamato

Amidas: Asparagina, Glutamina

Aminoácidos esenciales

Aromáticos: Fenilalanina, Triptófano

Alifáticos ramific.: Valina, Leucina, Isoleucina

Con azufre: Metionina

Alcohol: Treonina

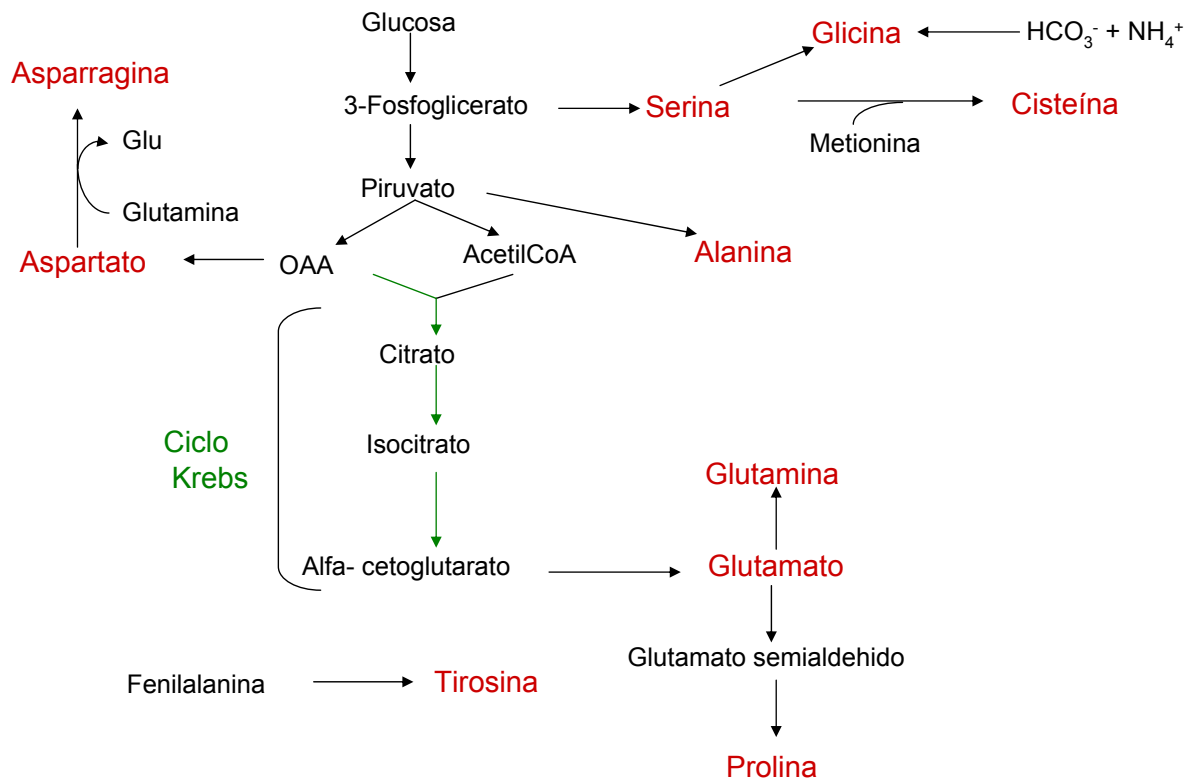
Básicos: Histidina, Lisina

"Esenciales condicionales":
Arginina, Glutamina, Cisteína,
Glicina, Prolina, Tirosina

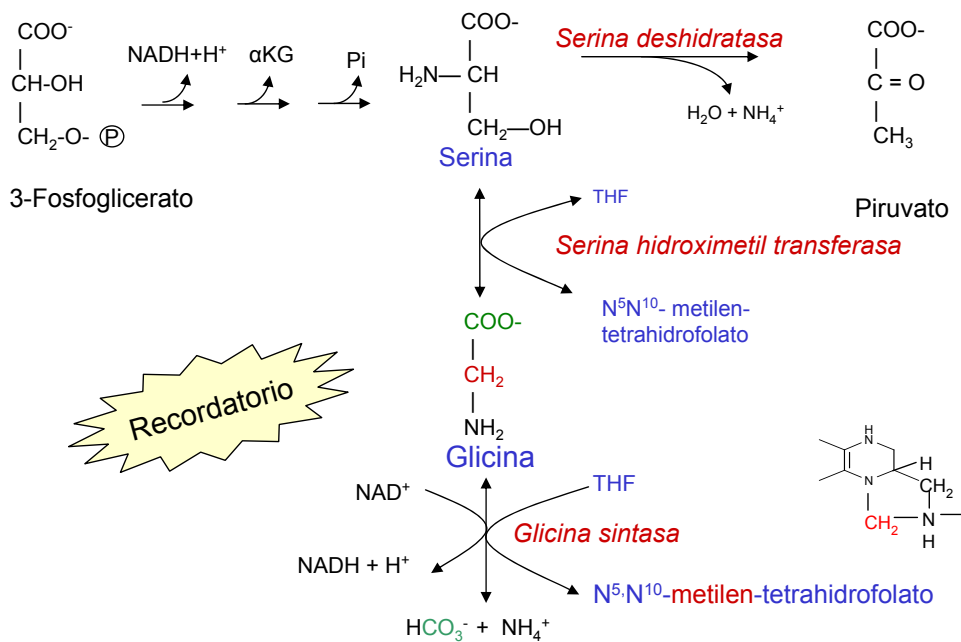
Biosíntesis de aminoácidos no esenciales

PRECURSOR	RUTA	AMINOACIDO
Piruvato	transaminasa	→ Ala
α -Cetoglutarato	transaminasa	→ Glu
Glu	Gln sintetasa	→ Gln
Glu	→→→→(4 pasos)	→ Pro
OAA	transaminasa	→ Asp
Asp	Asn sintetasa	→ Asn
Phe	Phe hidroxilasa	→ Tyr
3-fosfoglicerato	→ → →(3 pasos)	→ Ser
Met + Ser	→ → →(3 pasos)	→ Cys
Ser	Serhidroximetiltransferasa	→ Gly
$\text{HCO}_3^- + \text{NH}_4^+$	Gly sintasa	→ Gly
(Asp + Orn)	Arg-succinato liasa	→ Arg)

Biosíntesis de aminoácidos no esenciales



Síntesis de serina y glicina

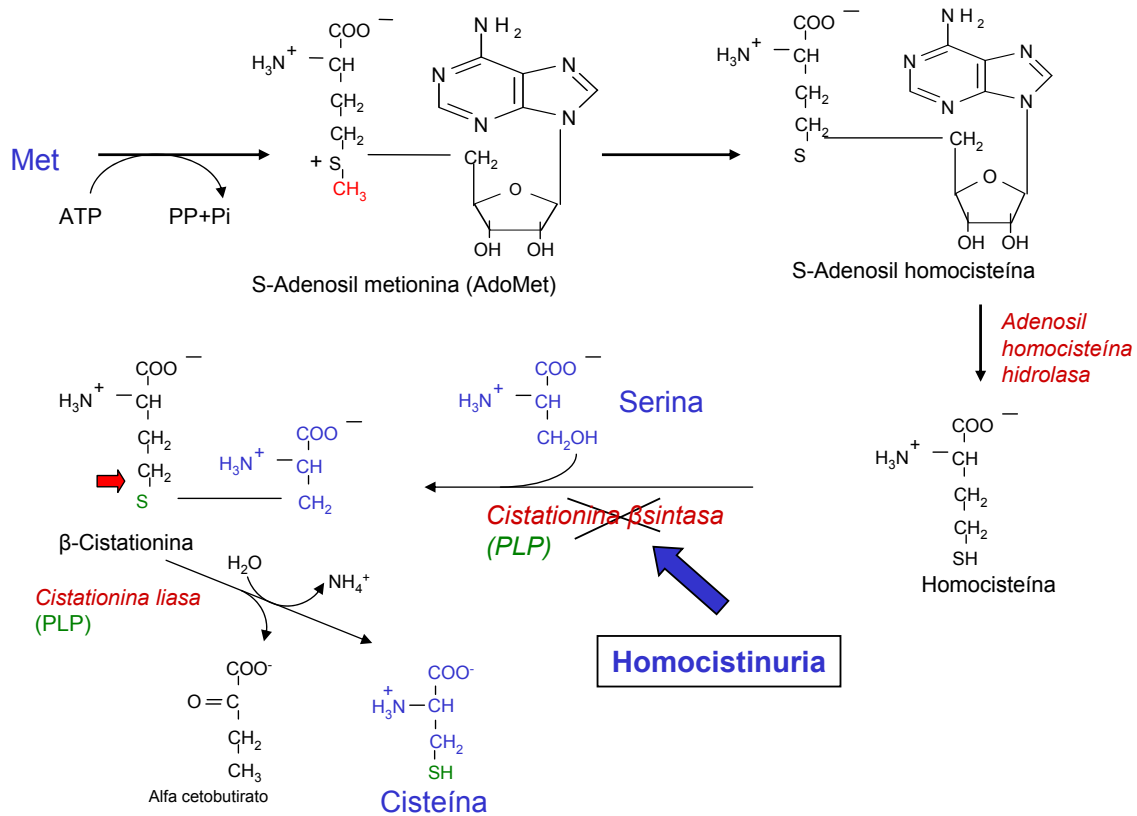


Recordatorio

Glicina → Proteínas, especialmente colágeno

Glicina → Glutacion, creatina, porfirina, purinas

Síntesis de cisteína: Adomet como donadora de átomos de azufre

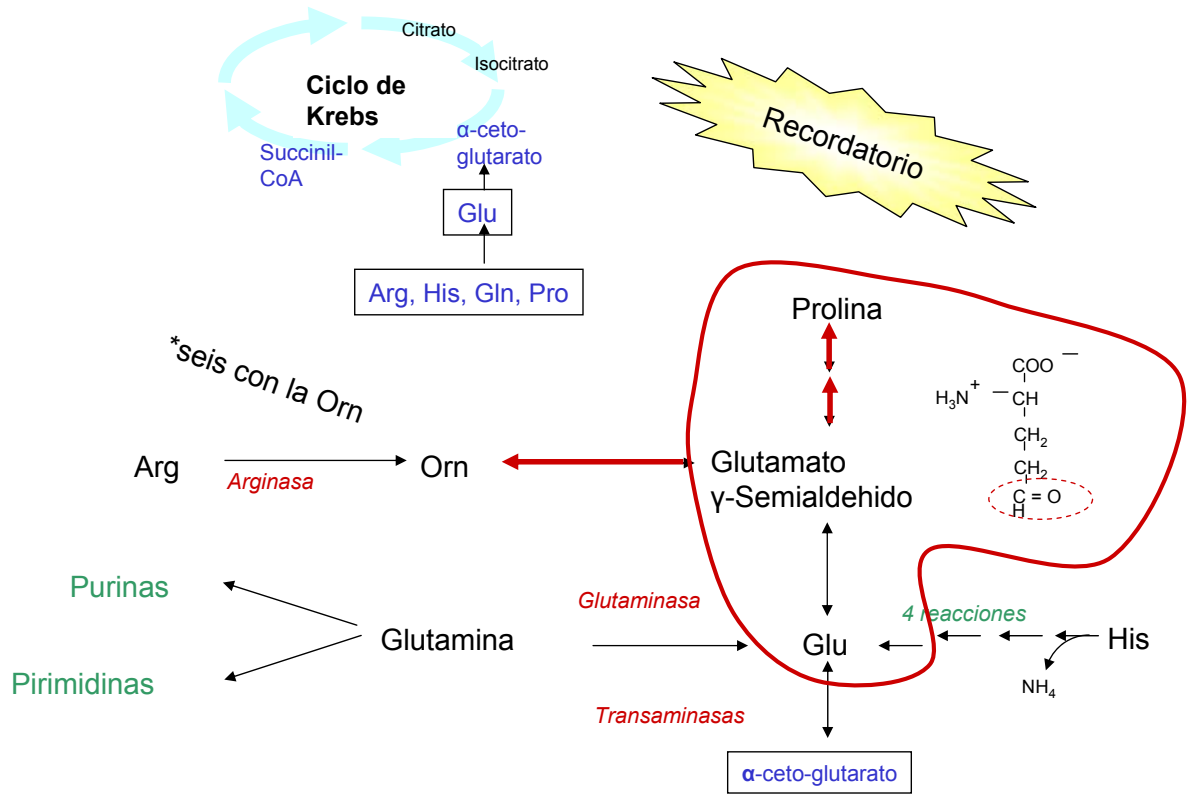


Enfermedades del metabolismo de aminoácidos

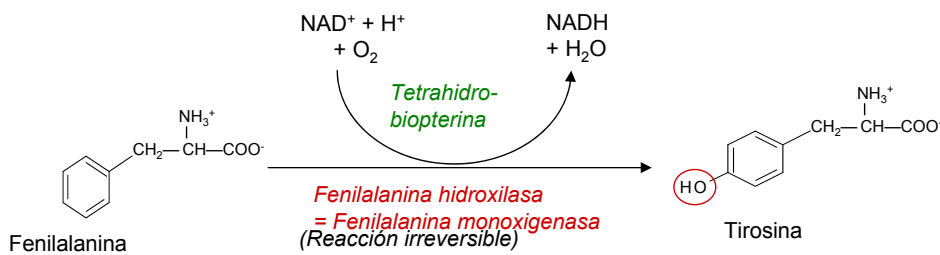
Enfermedad	Incidencia (por 10 ⁵ nac.)	Enzima defectiva	Efectos
Albinismo	3	Tirosinasa	No pigmentación
Alcaptonuria	0,4	Homogentísico oxigenasa	Orina oscura
Homocistinuria	1	Cistationina sintasa	Retraso mental
Orina en jarabe de arce	0.4	Complejo deshidrogenasa de α-cetoácidos ramificados	Retraso mental, convulsiones, muerte temprana
Acidemia metilmalónica	0.5	Metilmalonil-CoA mutasa	Retraso mental, convulsiones, muerte temprana
Fenilcetonuria	8	Phe hidroxilasa	Retraso mental
Hartnup	7	Transportador de Val, Leu, Ile, Tyr, Trp, Phe	Fotosensibilidad, ataxia, pseudo-pelagra
Hiperamonemia tipo I	0.5	Carbamilfosfato sintetasa I (ciclo de la urea)	Letargia, convulsiones, muerte prematura

No es necesario aprenderse las incidencias

Síntesis de prolina



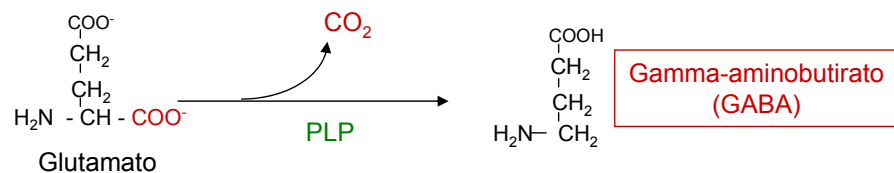
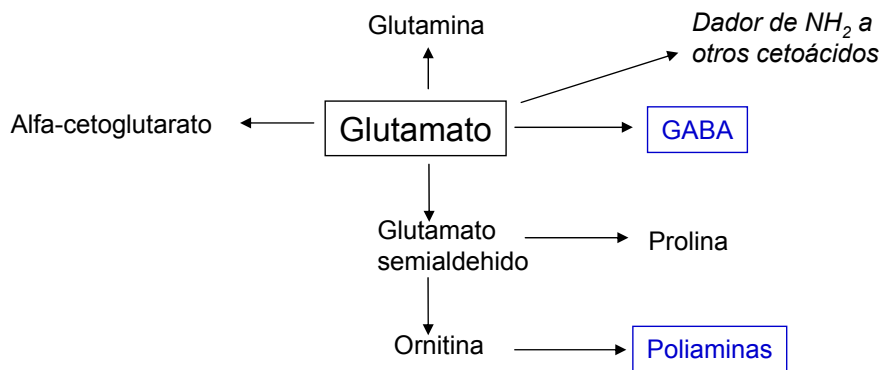
Biosíntesis de aminoácidos no esenciales: Tyr a partir de Phe



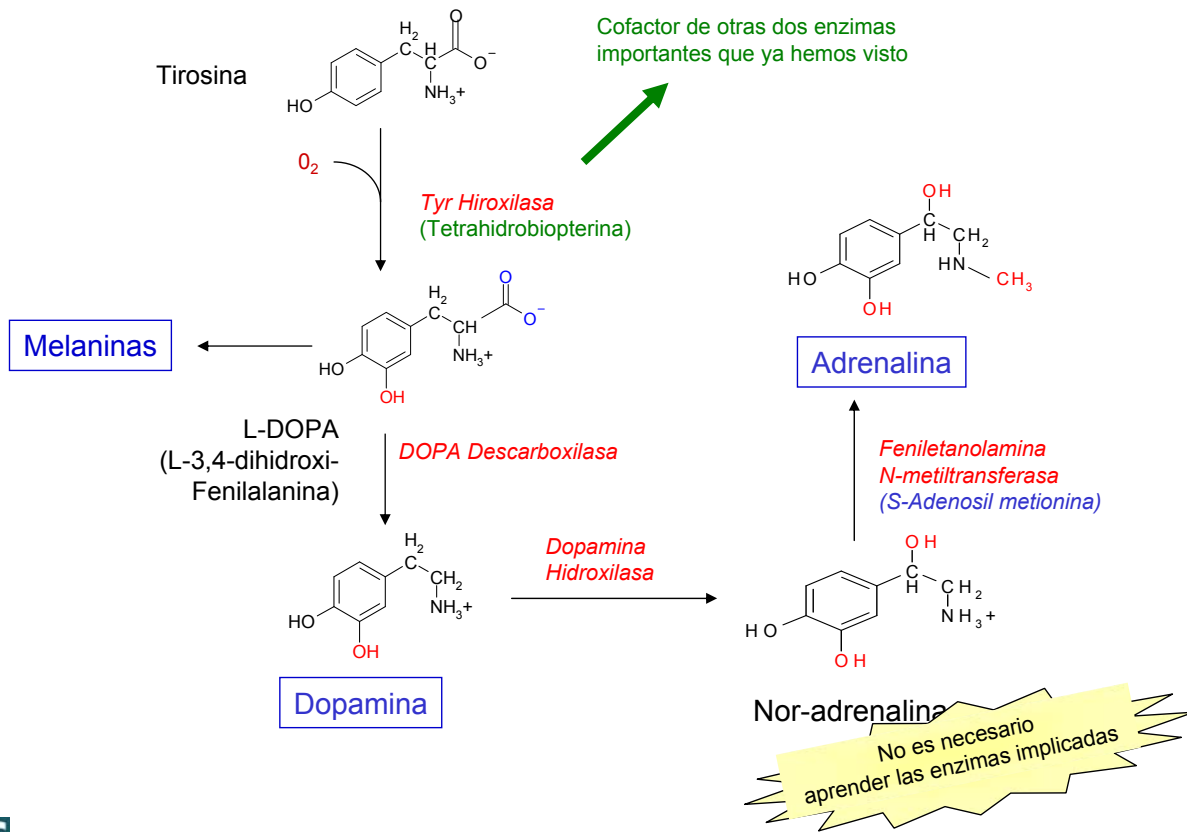
Los aminoácidos son precursores de otras moléculas importantes en la fisiología

- Glutamato → GABA, poliaminas (putrescina, espermidina)
- Triptofano → Niacina, Serotonina
- Histidina → Histamina
- Tirosina → Dopamina, adrenalina, melanina
- Lisina → Carnitina
- Serina → Etanolamina, colina
- Arginina → Creatina, creatinina, óxido nítrico
- Glicina → Porfirinas, creatina, glutatión

El glutamato como precursor de otras moléculas

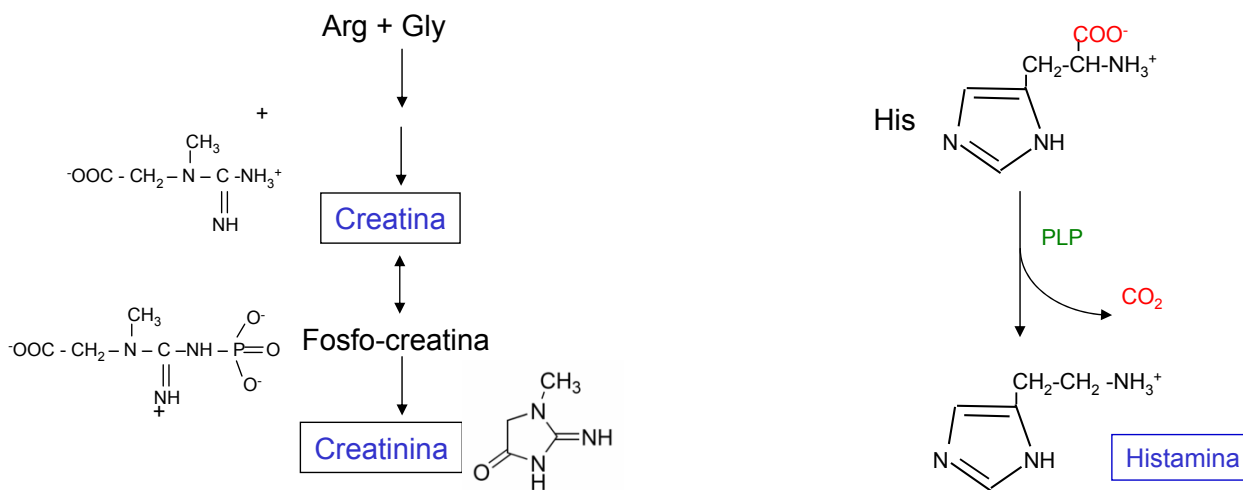


La tirosina es precursora de catecolaminas

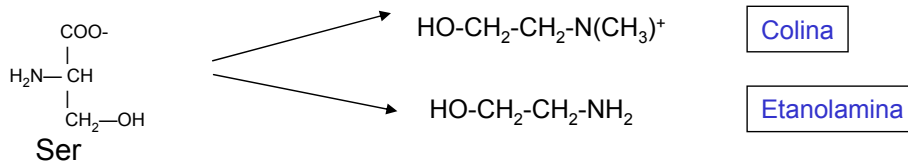


La Arg y Gly son precursoras de creatina

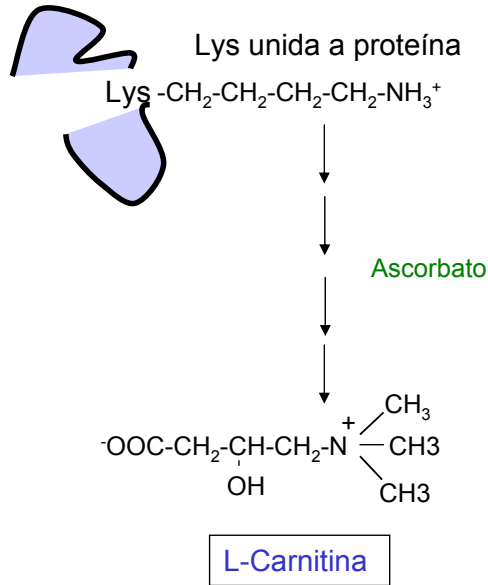
La histidina es precursora de histamina



La serina es precursora de colina y etanolamina

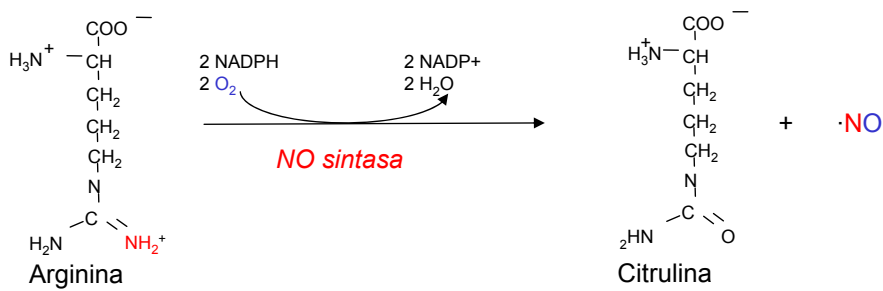


La lisina es precursora de carnitina

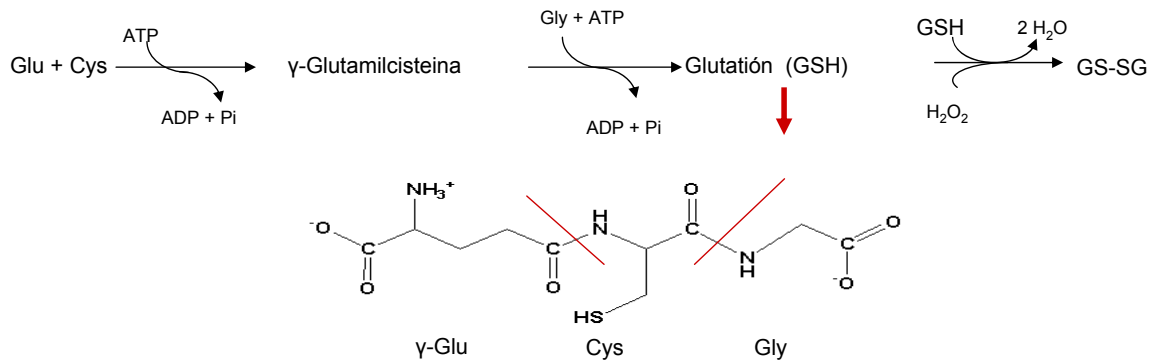


Papel muy importante en (Repasa el metabolismo de ácidos grasos)

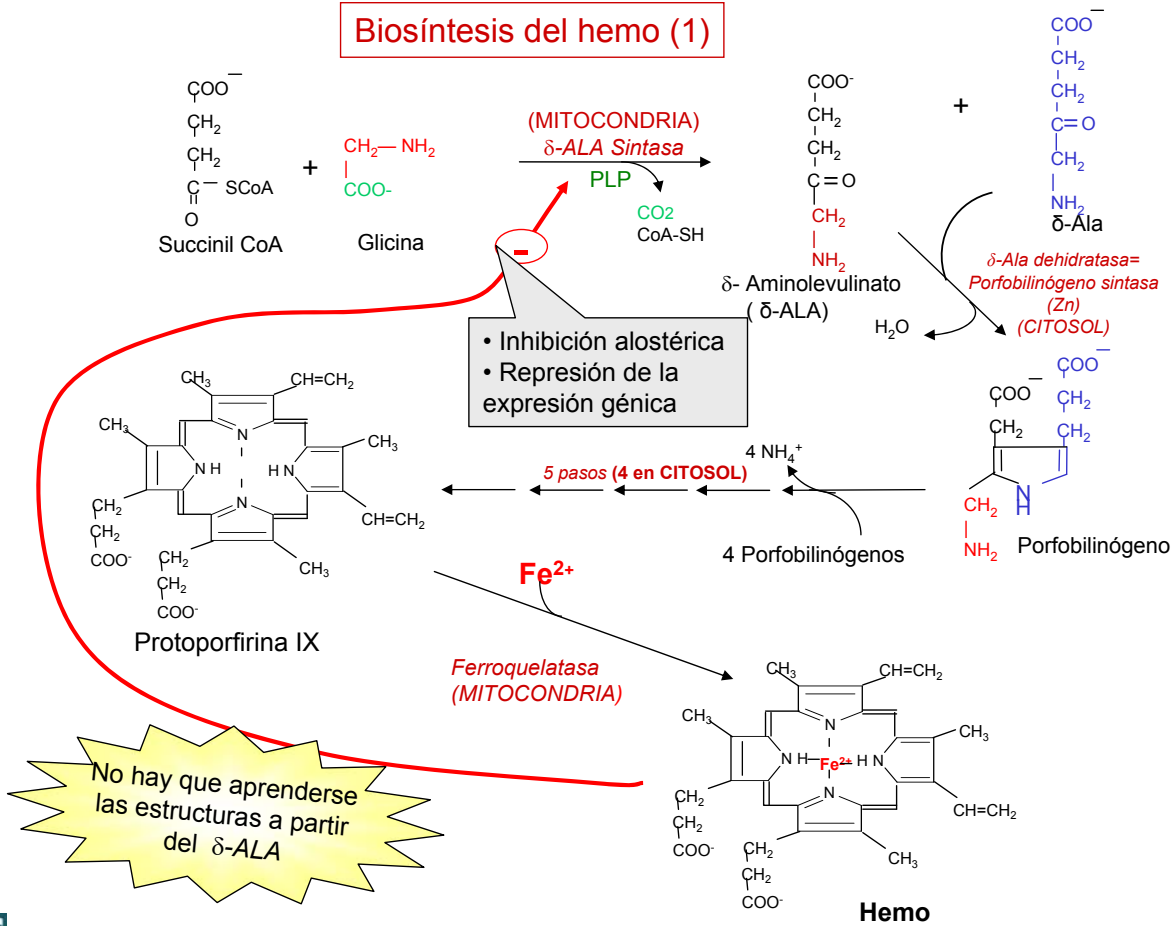
Síntesis de oxido nítrico



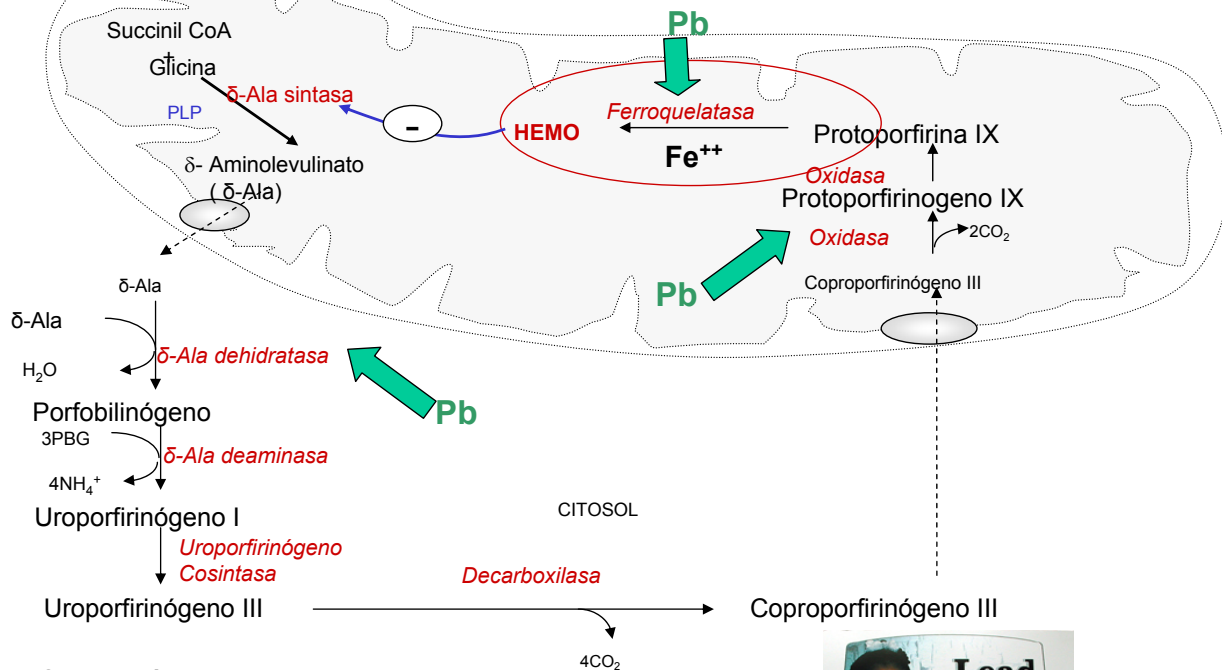
Síntesis de glutation



Biosíntesis del hemo (1)



Bioíntesis de hemo (2)

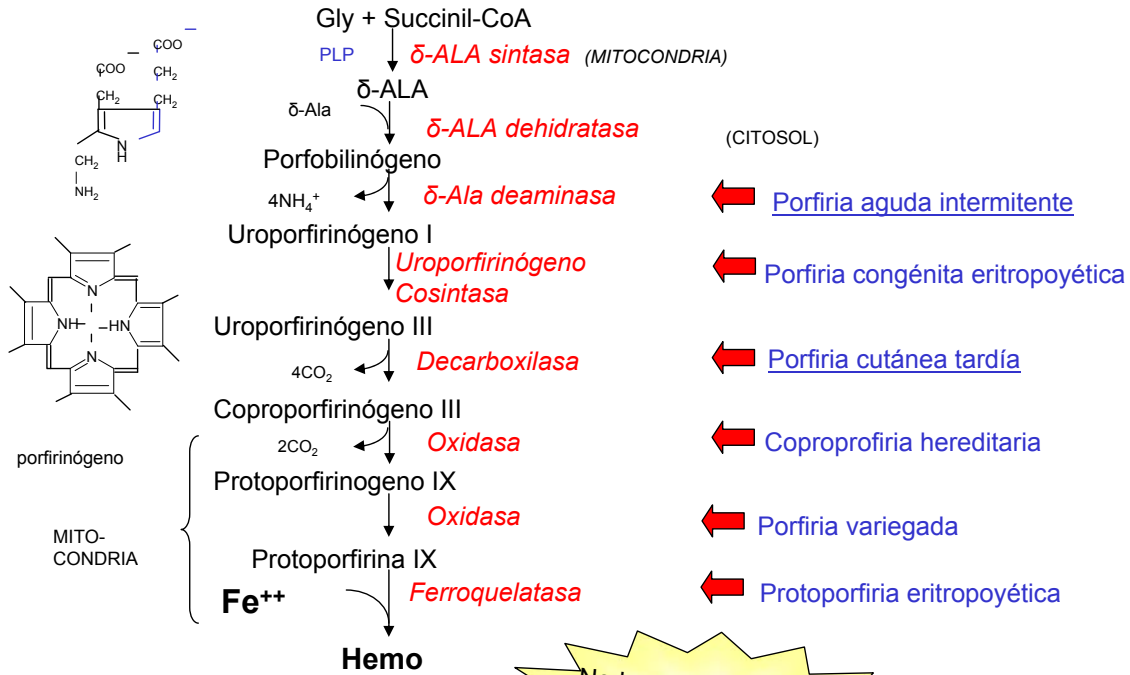


Sitios de síntesis

- 1) Hemoglobina en eritroblastos de médula ósea (→ 80% del hemo)
- 2) Mioglobina en músculo
- 3) Citocromos a, b, c en todos los tejidos
- 4) P450 en hígado
- 5) Otras enzimas en todos los tejidos (peroxidasa, catalasa, etc)

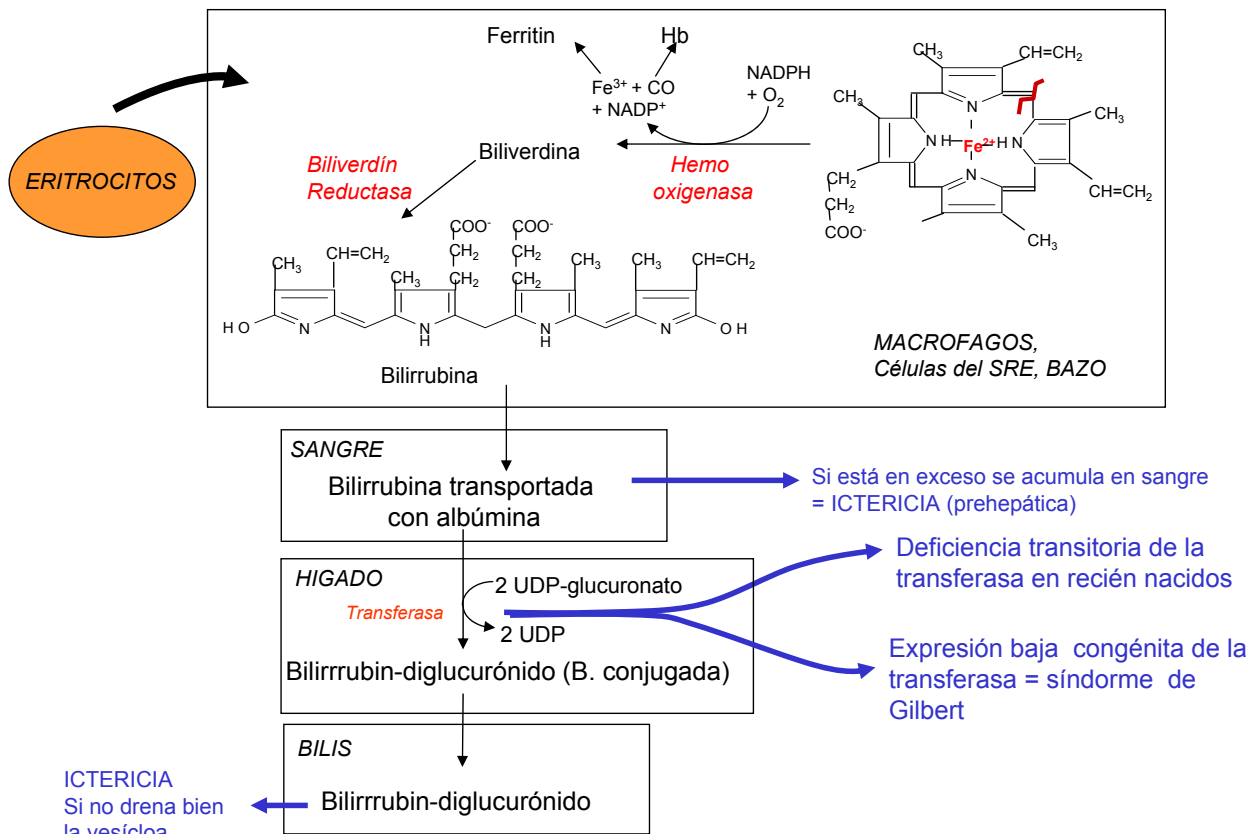


Defectos en la ruta de biosíntesis de Porphirinas = Porfirias

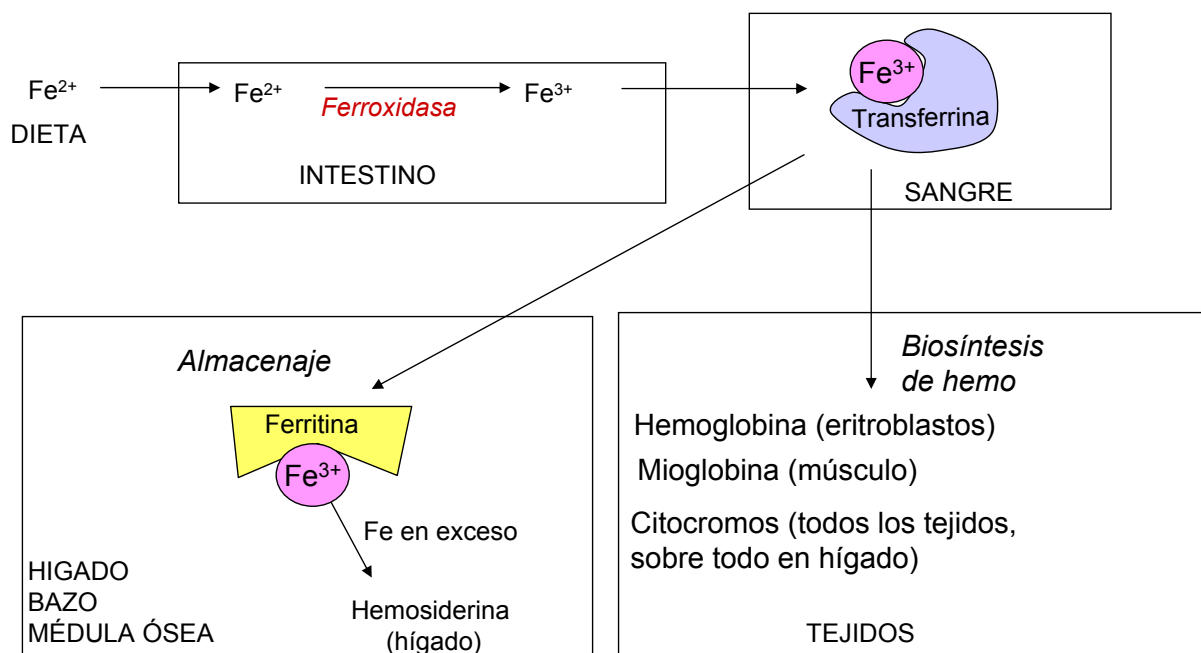


No hay que aprenderse las enzimas ni los compuestos intermedios

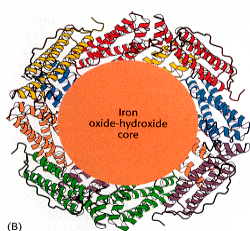
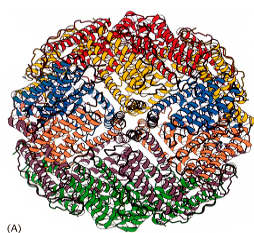
Catabolismo del hemo



Metabolismo del hierro



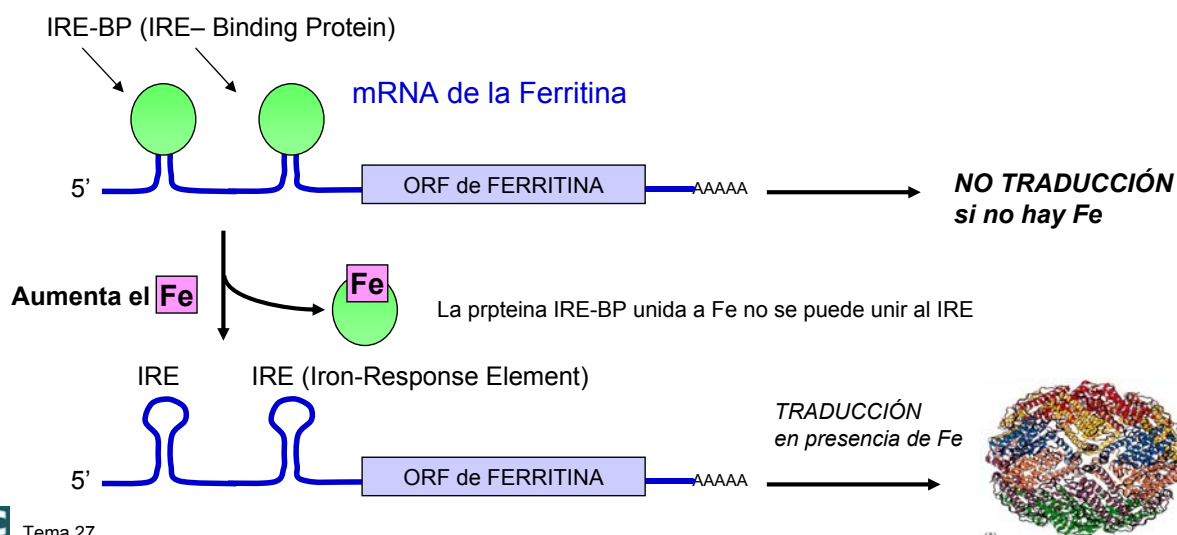
Estructura y regulación de la ferritina



Estructura de la ferritina: 24 polipéptidos formando una "esfera" con ~3.000 átomos de hierro férrico en el interior

(Berg et al. Biochemistry, 5th edition, Freeman)

Deficiencia de Fe → Bajan los niveles de ferritina y suben los de transferrina → suministro de Fe a tejidos

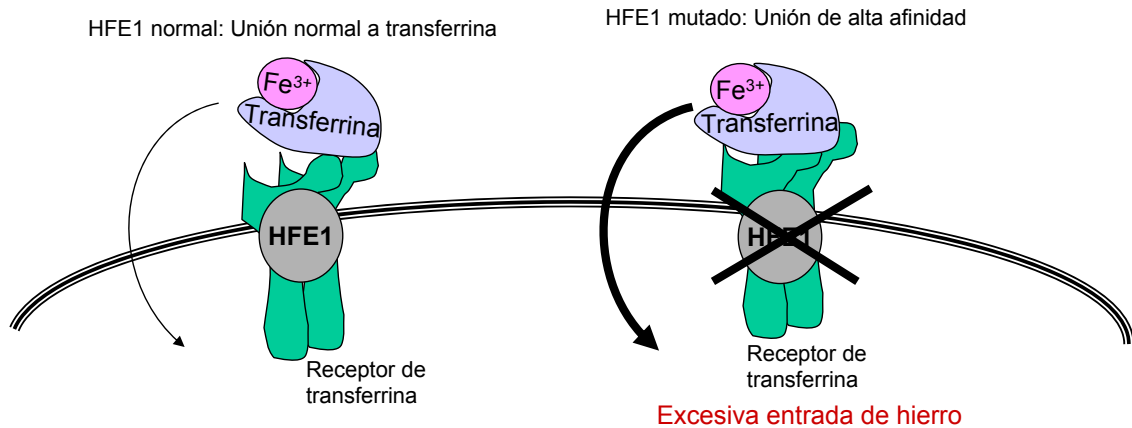


Hemocromatosis

Dolor abdominal fatiga, artritis, piel bronceada, en algunos casos cáncer de hígado
Autosómico recesivo.

La enfermedad metabolica más frecuente: 1/200-400 en USA. Entre la poblacion de origen celta es portador ¼

Mutacion en el gen de una proteína (HFE1) que se une al receptor de transferrina y funciona como limitador del transporte de Fe. Si está mutado, se transporta excesivo hierro



Absorción y transporte de vitamina B12

