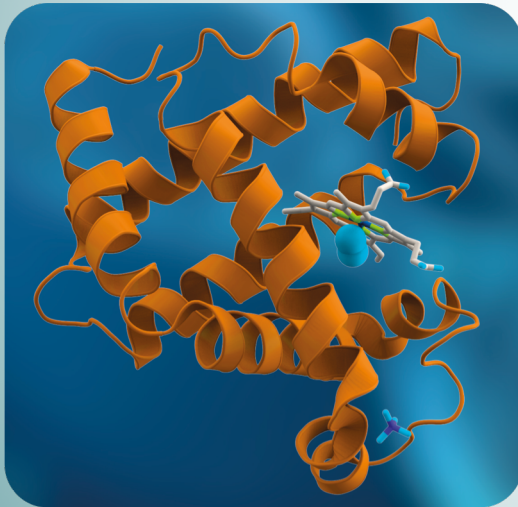


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 18: SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS Y DERIVADOS



Alfonso Bolado Carrancio

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



TEMA 18. Síntesis de aminoácidos y derivados

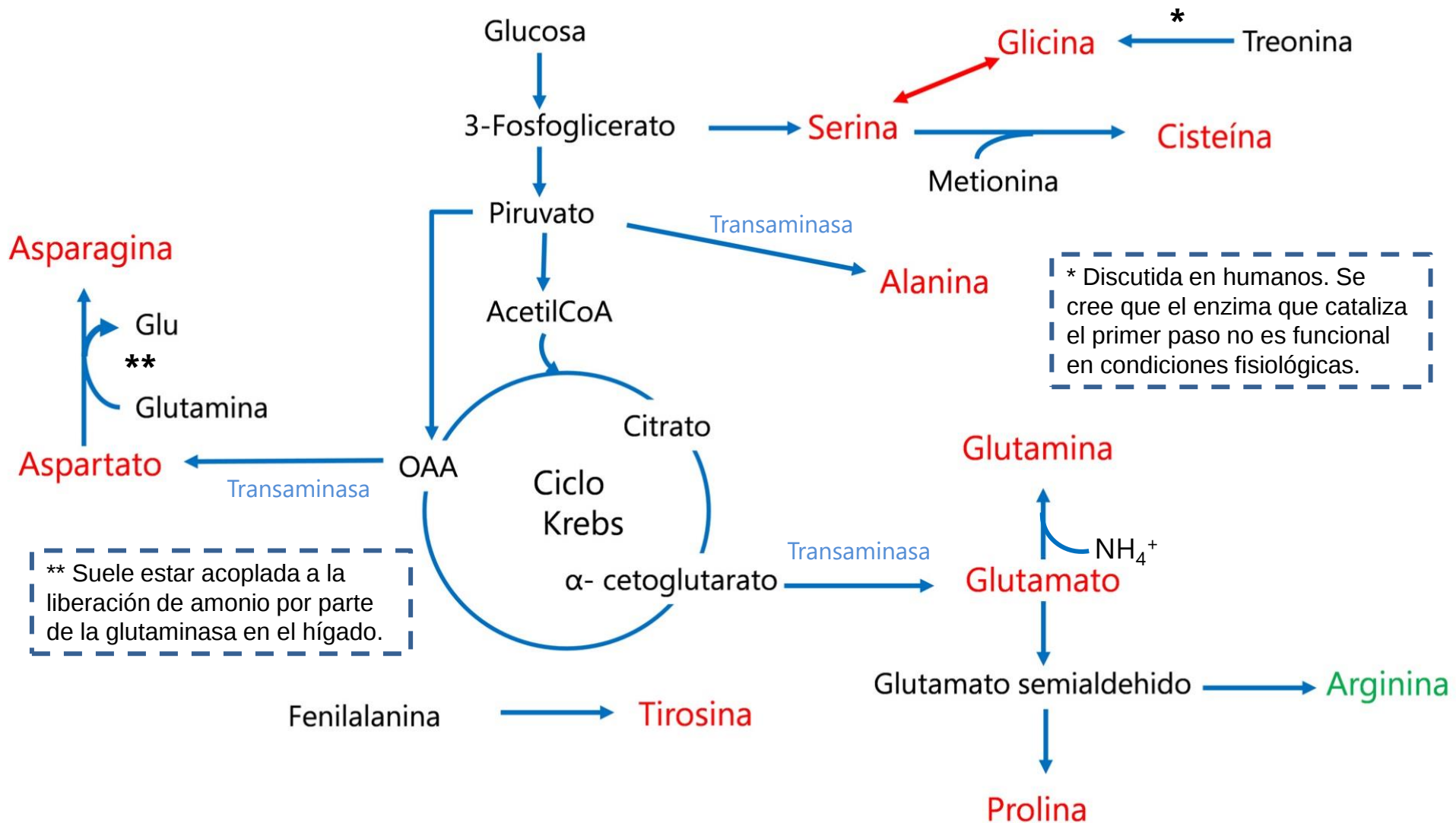
Rutas de síntesis de aminoácidos no esenciales. Principales tipos de reacciones: papel de las coenzimas de intercambio de fragmentos monocarbonados. Papel en el metabolismo del ácido fólico y la vitamina B12. Derivados de aminoácidos con importancia biológica. Síntesis del grupo hemo.

.

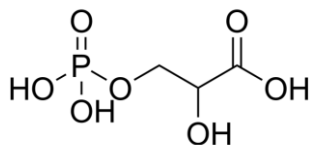
El ser humano no puede sintetizar todos los aminoácidos

Aminoácido esencial nutricionalmente	Aminoácido no esencial nutricionalmente
Arginina (en infancia)	Alanina
Histidina	Asparagina
Isoleucina	Aspartato
Leucina	Cisteína
Lisina	Glutamato
Metionina	Glutamina
Fenilalanina	Glicina
Teonina	Prolina
Triptófano	Serina
Valina	Tirosina

Síntesis de aminoácidos no esenciales. Vista general



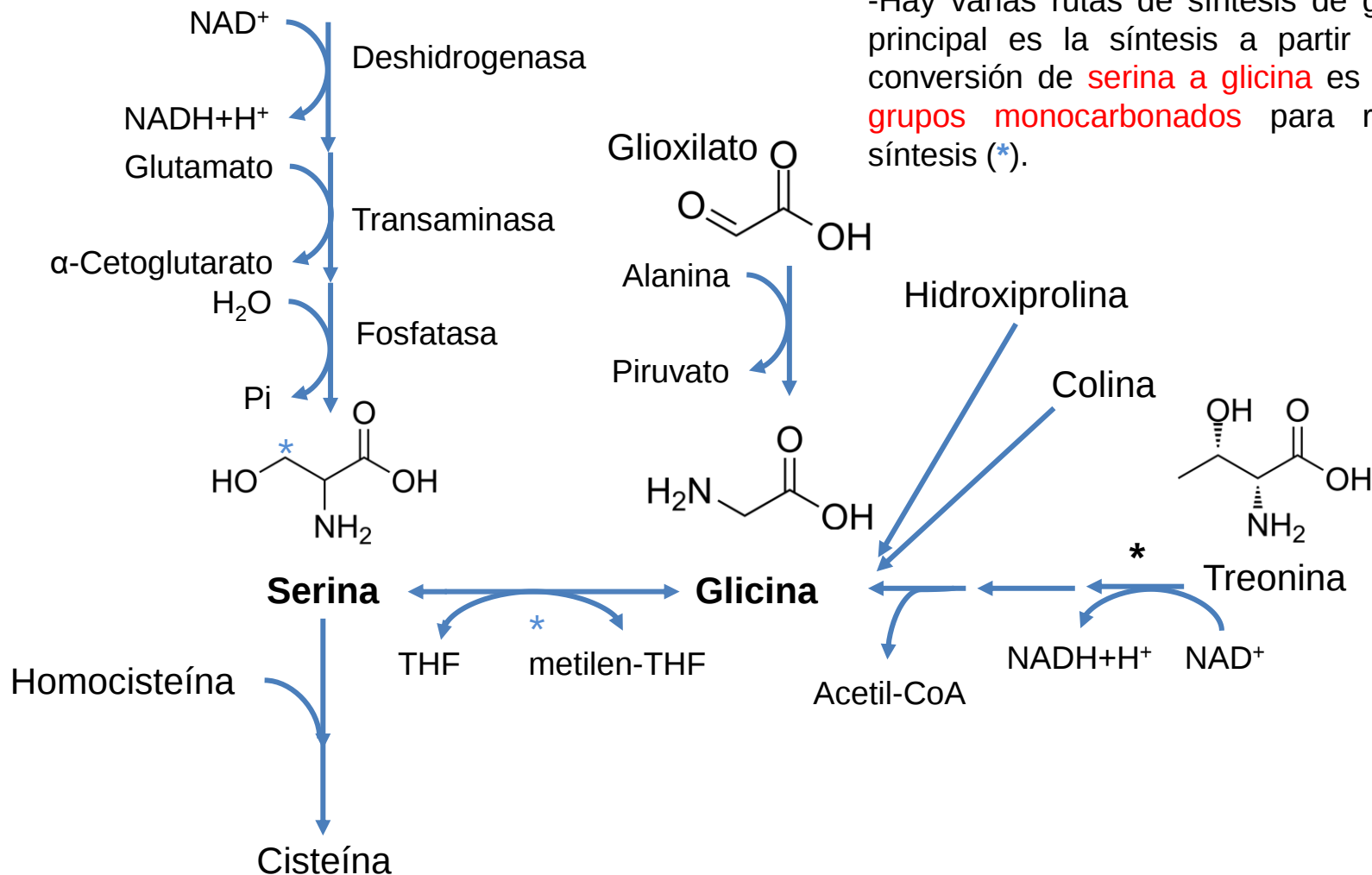
Síntesis de Serina y Glicina



3-fosfoglicerato

-La **serina** se sintetiza a partir del **3-fosfoglicerato**, no del piruvato. La transaminación produce fosfoserina y requiere de un paso de deshidrogenización previo.

-Hay varias rutas de síntesis de glicina, pero la principal es la síntesis a partir de serina. La conversión de **serina a glicina** es una fuente de **grupos monocarbonados** para reacciones de síntesis (*).

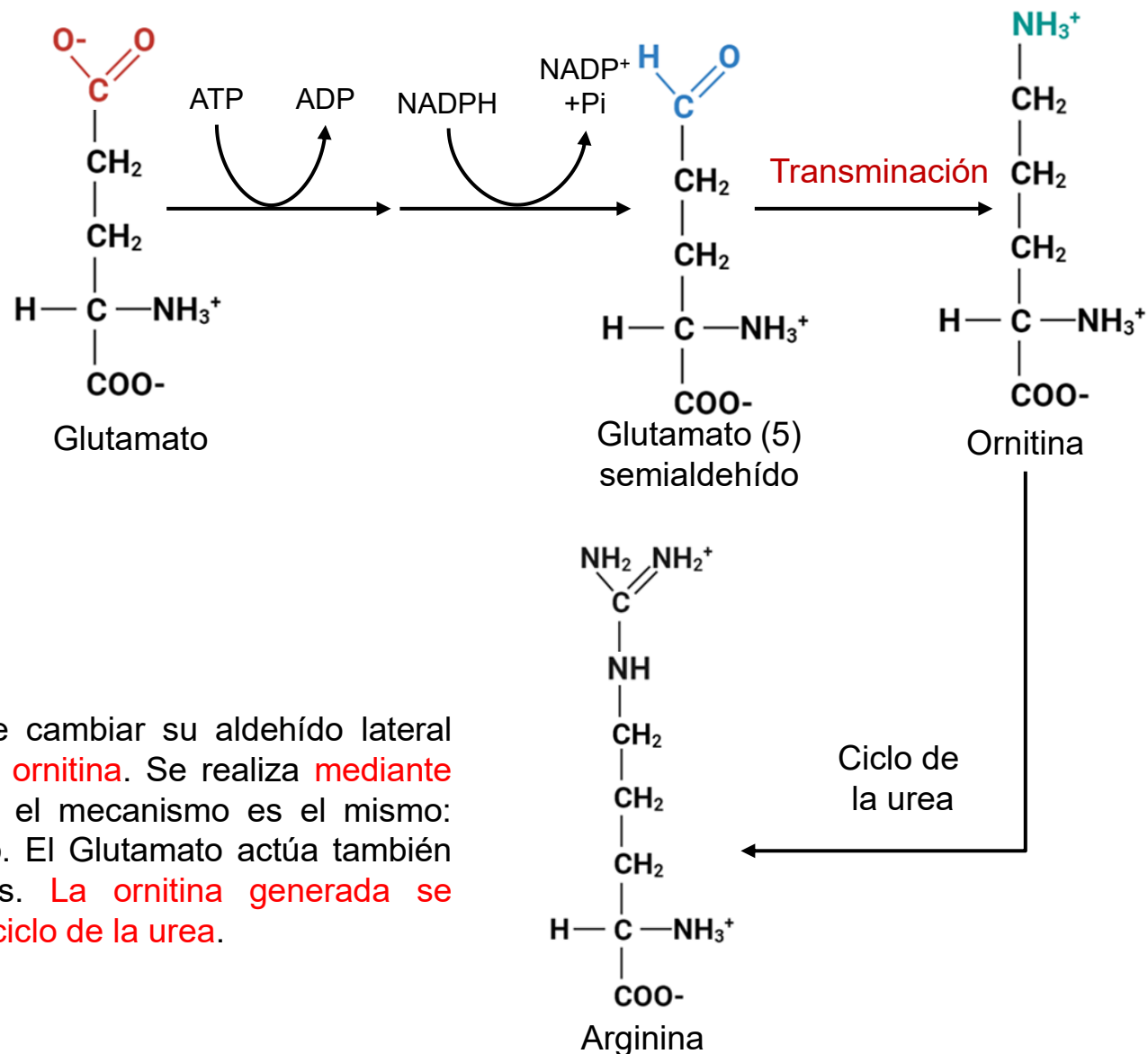


Síntesis a partir de glutamato: Arginina

El **glutamato** es el **precursor** de varios aminoácidos: la **glutamina** (ver el tema 17), la **arginina** y la **prolina**.

La síntesis de arginina requiere de reducción del grupo **carboxilo** de la cadena lateral **a aldehído**. La conversión se lleva a cabo en **dos pasos**. El primer paso es la fosforilación del carbono 5 (glutamato kinasa), generándose un grupo acilfosfato. El segundo paso es la reducción con gasto de NADPH. **Se genera glutamato semialdehído**.

El glutamato semialdehído puede cambiar su aldehído lateral por un amino para dar lugar a la **ornitina**. Se realiza **mediante una transaminación** atípica, pero el mecanismo es el mismo: formación de una imina y cambio. El Glutamato actúa también como fuente de grupos aminos. **La ornitina generada se convierte en arginina mediante el ciclo de la urea**.

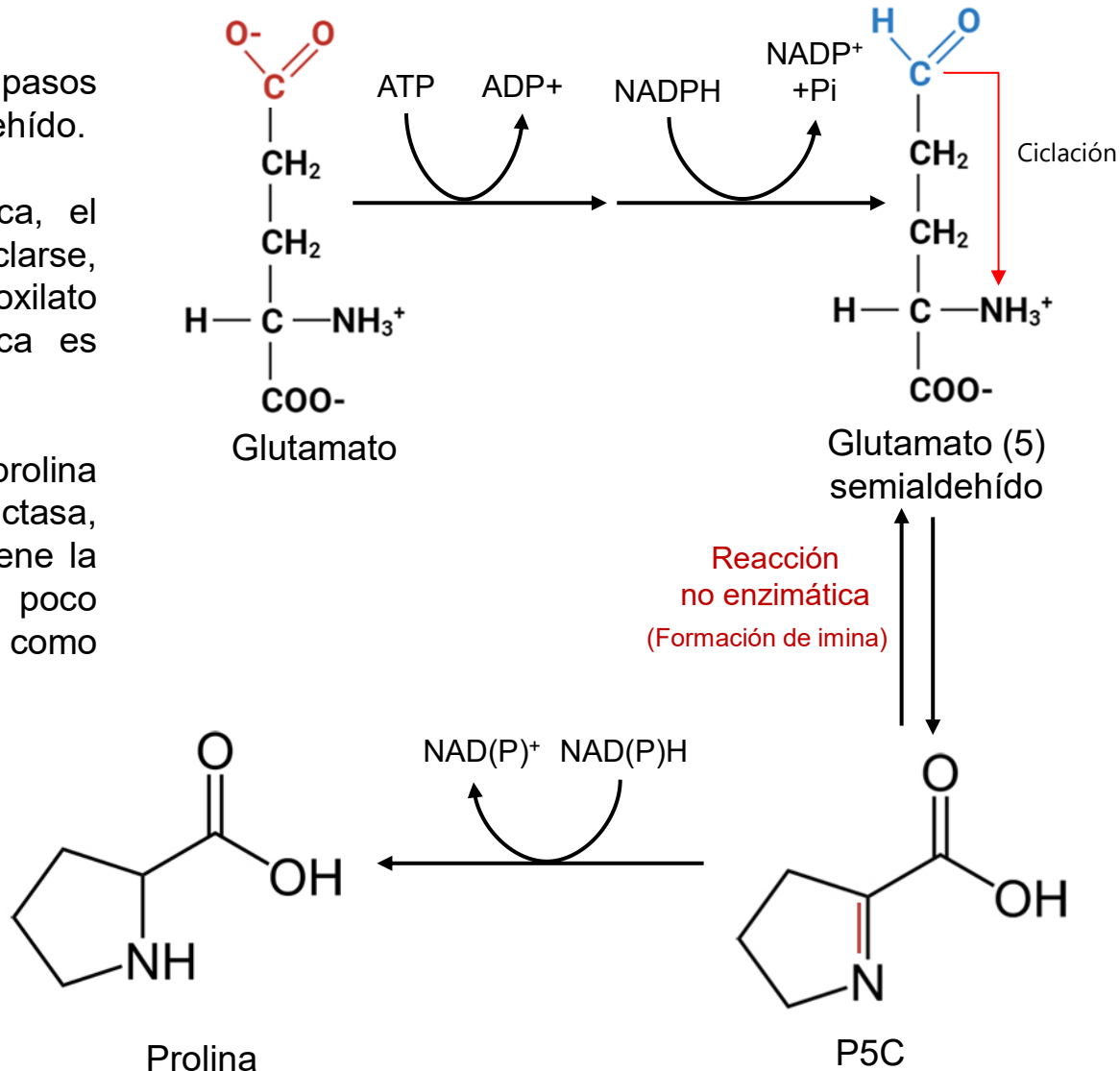


Síntesis a partir de glutamato: Prolina

La síntesis de prolina comparte los pasos hasta la síntesis de glutamato semialdehído.

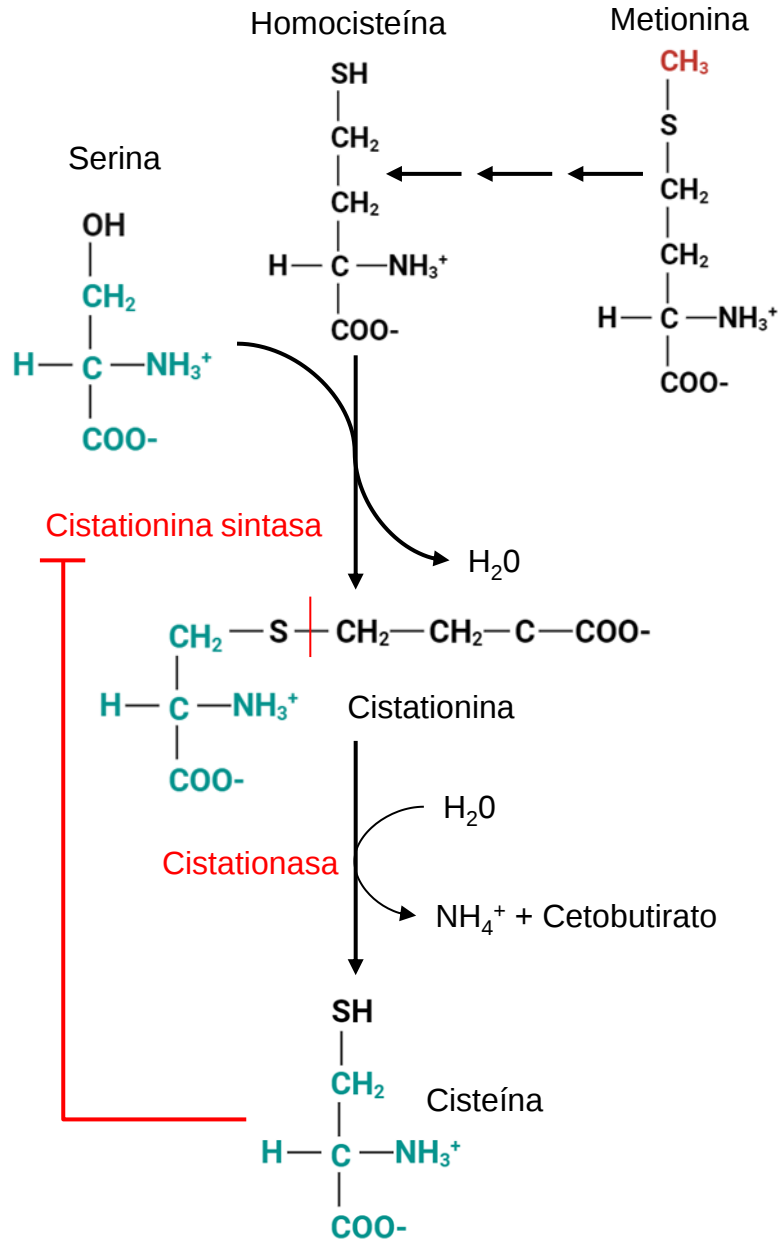
Mediante una reacción no enzimática, el glutamato semialdehído tiende a ciclarse, dando lugar a la Δ^1 -pirrol-5-carboxilato (P5C). Esta reacción no enzimática es reversible.

El P5C puede ser reducido a prolina mediante la pirrolina-5-carboxilato reductasa, dando lugar a prolina. Este enzima tiene la particularidad de que es uno de los pocos enzimas que puede usar tanto NADH como NADPH.



Síntesis de cisteína a partir de metionina*

* Sirve también como ruta de degradación de metionina



La **metionina**, un aminoácido esencial, y la **serina** son los **precursores de la cisteína**.

La cisteína es convertida a homocisteína con gasto de ATP, en tres reacciones que se detallan más adelante.

La **homocisteína** es un intermediario tóxico, que se **condensa con serina** para dar lugar a la cistationina. El enzima que cataliza esta reacción, la **Cistationina sintasa** es el **paso regulado** de esta ruta, presentando inhibición por el producto final, cisteína.

La cistationasa gasta una molécula de agua para romper el enlace carbono-azufre establecido entre los que eran originalmente azufre de la cadena lateral de la metionina y el carbono gamma de la metionina. Se libera amonio, cisteína y alfa-cetobutirato que se degrada a succinil-CoA. Ambas enzimas usan PLP como cofactor.

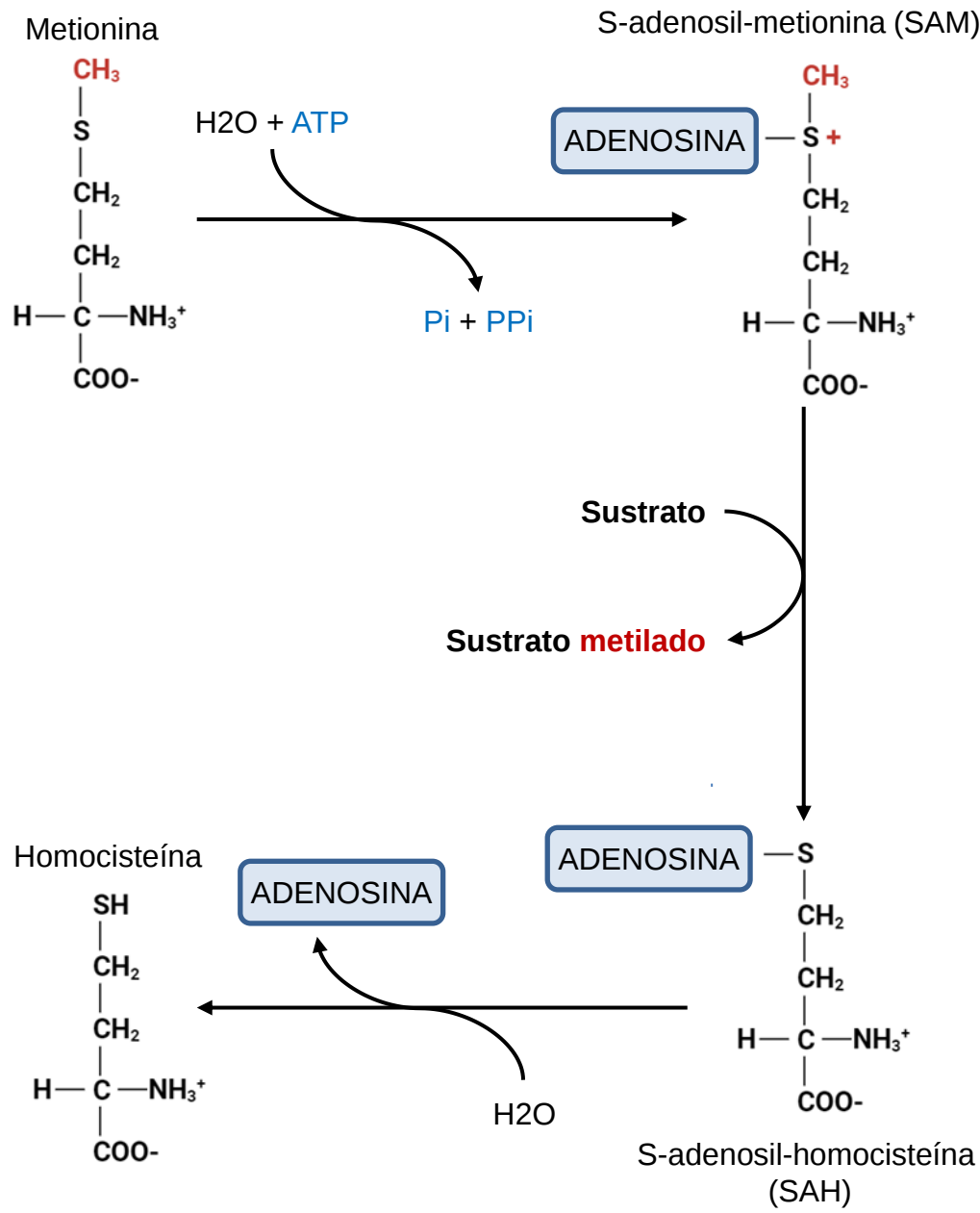
En la síntesis de cisteína la serina aporta todos los átomos menos el grupo tiol, que proviene de la metionina.

La conversión de metionina en homocisteína está acoplada a la transferencia de metilos

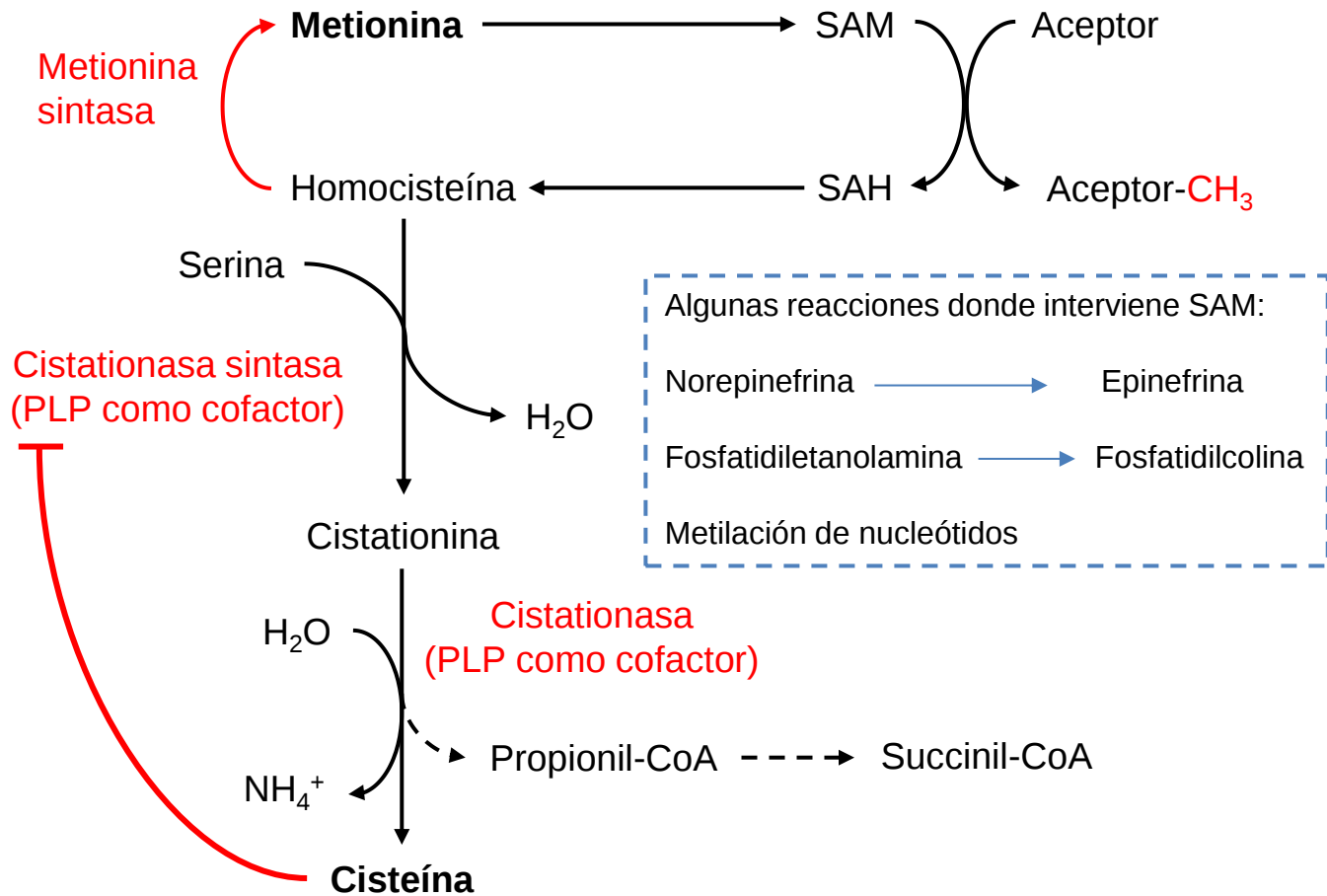
La interconversión de S-adenosil metionina o SAM en s-adenosil homocisteína (SAH), requiere que se ceda el grupo metilo de la SAM.

La s-adenosil metionina es el donante más común de grupos metilo. Aunque no es el único. Normalmente los aceptores de ese grupo metilo se encuentran en rutas biosintéticas. Otro aceptor habitual son los nucleótidos, siendo la interconversión de SAM a SAH un mecanismo acoplado a la metilación de DNA.

SAM dona su grupo metilo sin gasto de energía debido a la carga positiva del azufre, que activa al grupo metilo.



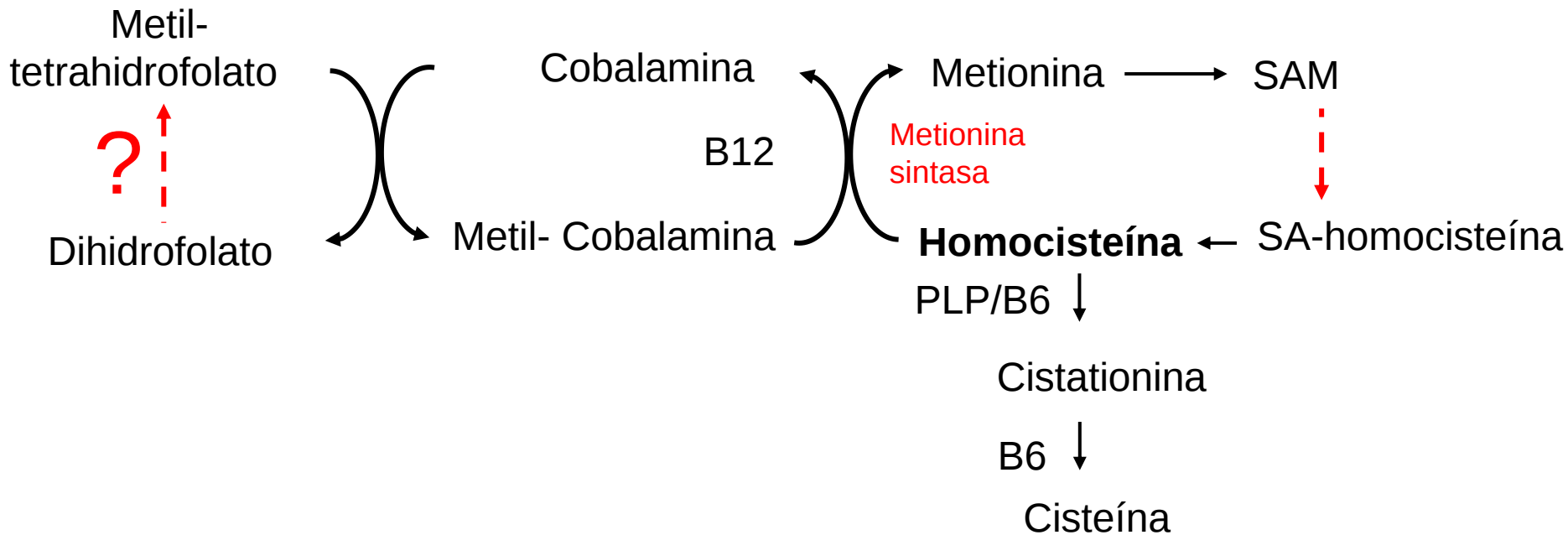
En ausencia de una reacción de conversión de homocisteína en metionina se produciría una acumulación de homocisteína en sangre.



La cisteína es un inhibidor de la cistationasa sintasa. Esto induce una acumulación de los niveles de homocisteína. Para evitar efectos tóxicos derivados de la acumulación ésta, la metionina sintasa convierte la homocisteína en metionina. Para ello necesita un grupo metilo (es una metil transferasa).

Es necesario regenerar la metil cobalamina, para lo que se utiliza el metil tetrahidrofolato, un derivado del ácido fólico

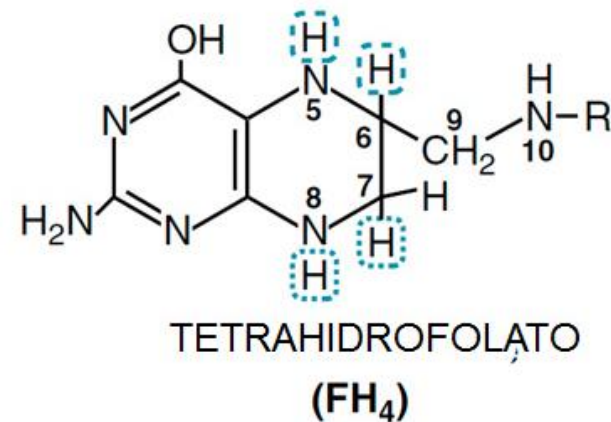
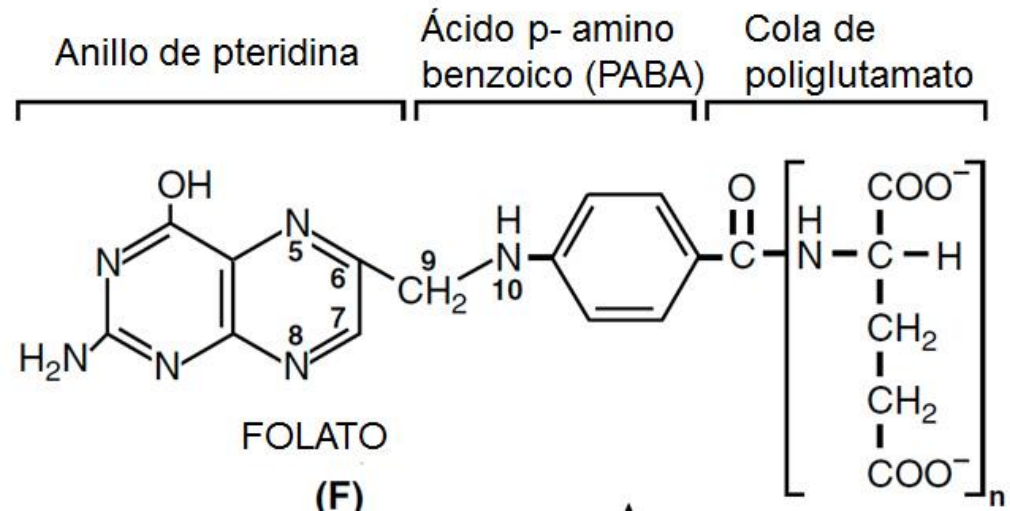
En la reacción catalizada por la metionina sintasa, el donante de grupos metilo es la metilcobalamina (derivado de la vit. B12). El grupo metilo de la metilcobalamina procede del metil-tetrahidrofolato o metil-THF.



El tetrahidrofolato es un coenzima de muchas reacciones en las que se transfiere un átomo de carbono.

El tetrahidrofolato, un derivado del folato, es el principal transportador de fragmentos monocarbonados. No transporta dióxido de carbono.

Se compone de un anillo de pteridina, una cola de ácido p-amino benzoico y una cola de poliglutamato. Aunque el ser humano puede sintetizar los tres componentes, no puede conjugarlos, por lo que el folato o debemos adquirir de la dieta.



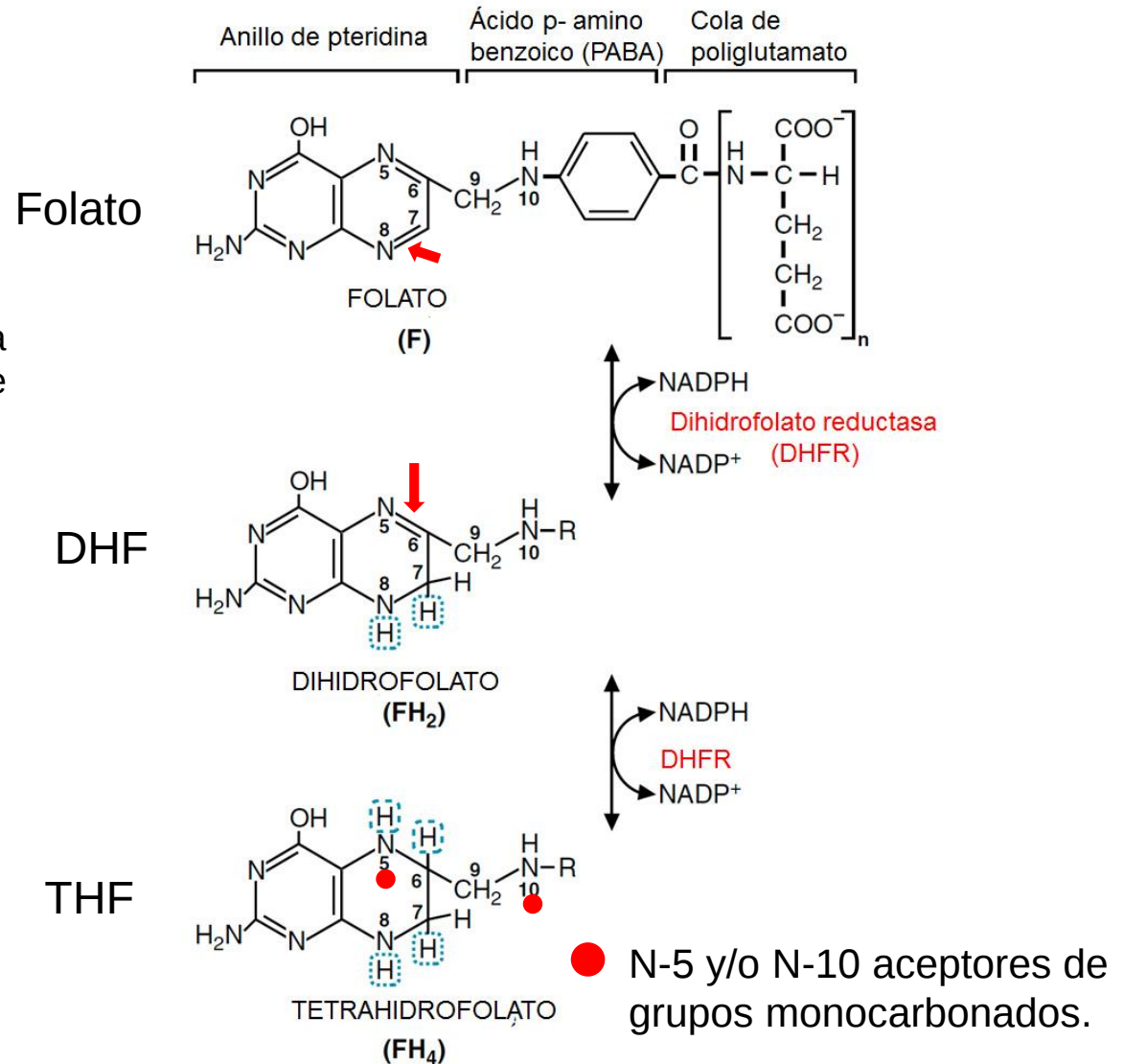
El tetrahidrofolato es un coenzima de muchas reacciones en las que se transfiere un átomo de carbono.

El folato no es la forma activa.

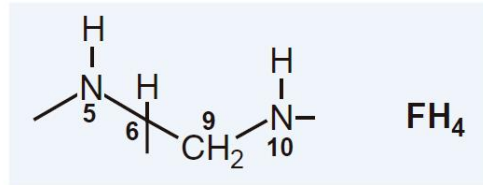
El organismo lo reduce a dihidrofolato (DHF), con gasto de NADPH.

El DHF es posteriormente reducido a tetrahidrofolato (THF) mediante otra reductasa, con gasto de NADPH. Ambas reducciones se producen en el anillo de pteridina.

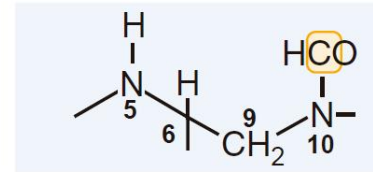
El THF es la forma aceptora de fragmentos monocarbonados. Cuando los cede se suele oxidar a DHF, por lo que tiene que reducirse otra vez a THF.



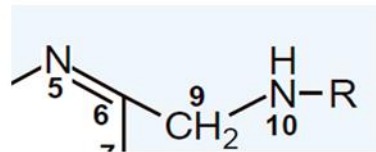
Derivados de tetrahydrofolato (THF)



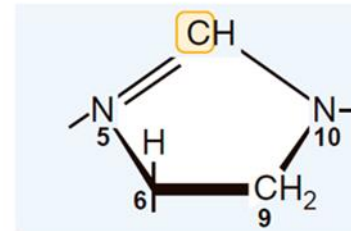
Tetrahydrofolato



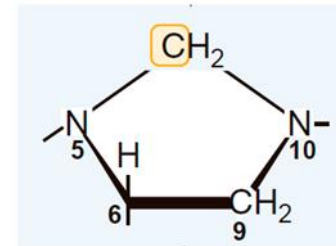
Formil-tetrahydrofolato



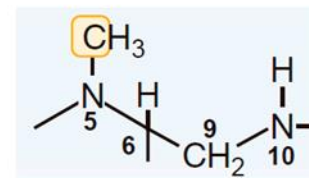
Dihidrofolato



Metenil-THF



Metilén-THF



Metil-THF

Existen diferentes especies de tetrahydrofolato, dependiendo del tipo de fragmento monocarbonado que transporten.

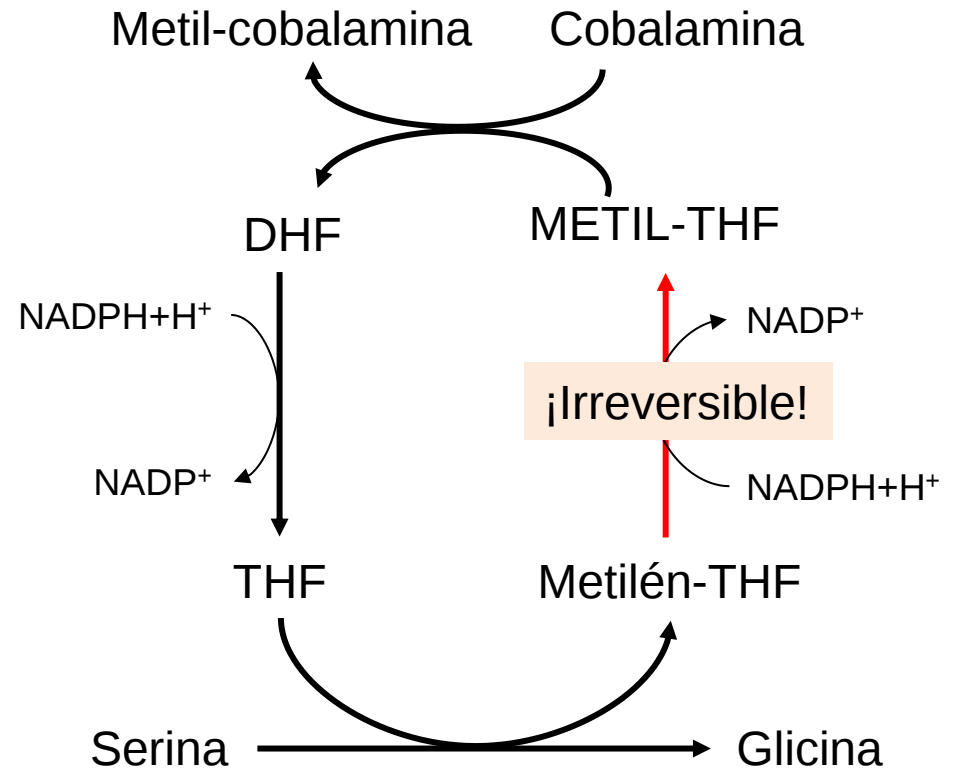
Existen enzimas que pueden interconvertir unos en otros mediante reductasas, en una secuencia lineal por orden de estado oxidado, siendo formil-THF la más oxidada y metil-THF la más reducida. Así mismo la célula posee la maquinaria enzimática para eliminar el grupo formilo, generando THF y ácido fórmico, lo que permite a la célula recuperar THF. Así mismo tiene la capacidad de añadir grupos formilo al THF a partir de ácido fórmico libre.

Ciclo de formación de metil THF

La excepción en las interconversiones de especies de THF es el metil-THF, ya que la reacción es irreversible y la única forma de regenerar el THF es que se emplee en una reacción, cediendo el metilo y oxidándose a DHF.

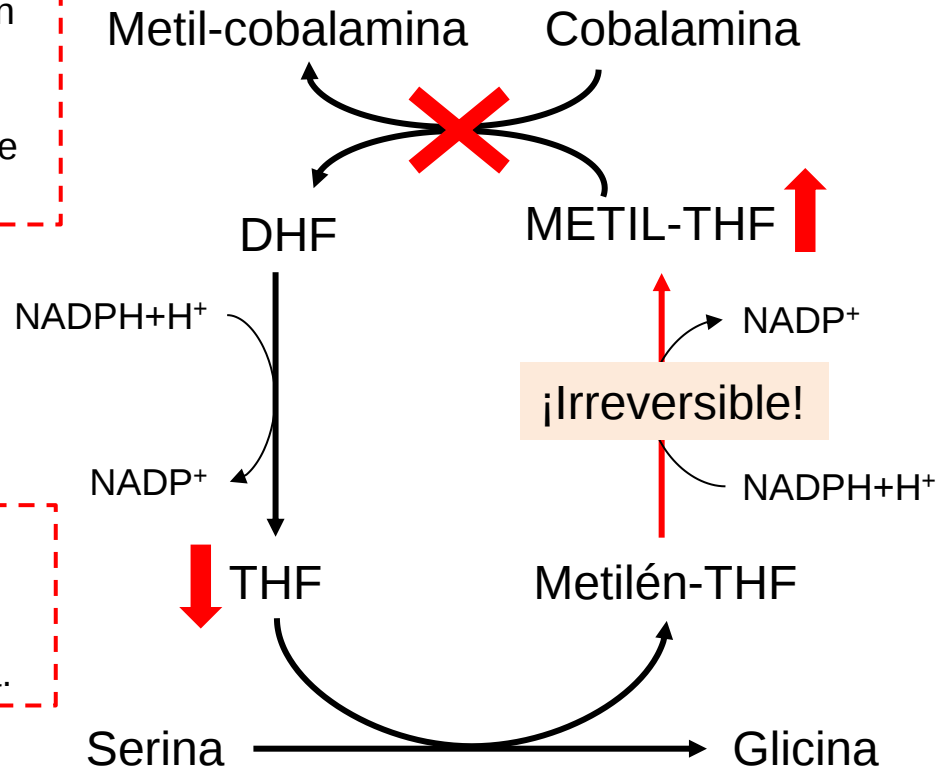
El DHF que se convierte en metil-THF, queda atrapado en esa especie hasta que ceda el grupo metilo. La célula es dependiente de la cobalamina para eliminar el grupo metilo del metil-THF.

Uno de los orígenes más comunes del metil-THF es por la conversión de serina a glicina. El metilén-THF es convertido a metil-THF por la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), con gasto de NADPH.



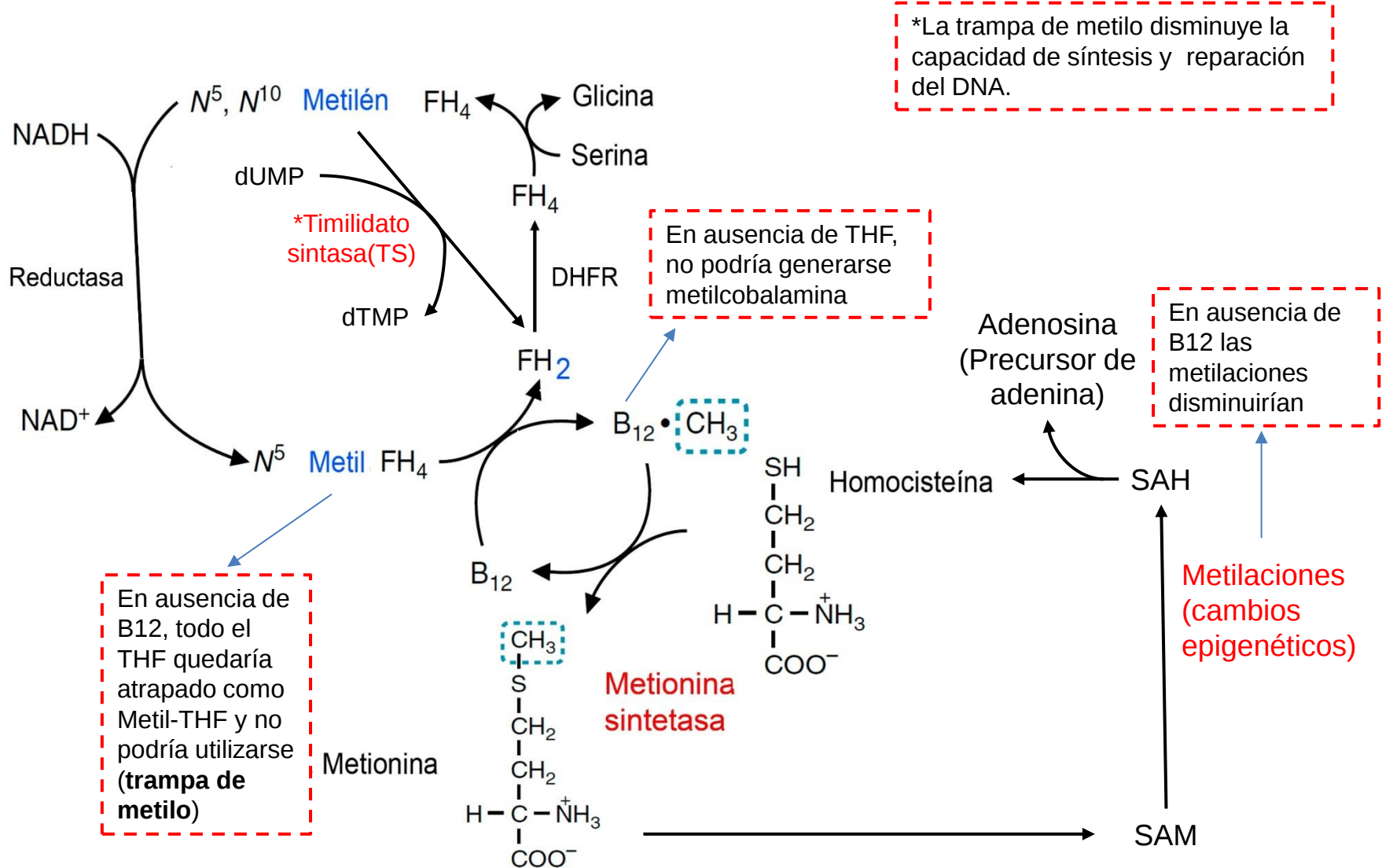
Los déficits de cobalamina producen una deficiencia de THF (trampa de metilo)

Si no hay cobalamina, el THF se queda atrapado en metil-THF.
Si no hay metil-THF, la metil-cobalamina no puede generarse.



Si no se regenera el THF, se bloquearán todas las reacciones en las que interviene como coenzima.

Ciclos del metilo y trampa de metilo



Principales coenzimas de transferencia de bloques de un átomo de carbono

- **Biotina** (también llamada vitamina H, B7 o B8). Coenzima de carboxilasas. Compartida con el metabolismo glucídico y lipídico (propionil-CoA carboxilasa).
- **S-adenosil metionina**. Derivado de la metionina. Intercambiador de metilos. Cofactor de metilasas (síntesis de adrenalina) Precursor de la homocisteína (que participa en la adición de átomos de azufre para la síntesis de cisteína).
- **Metil-cobalamina**. Derivado de la cobalamina (vitamina B12). Intercambiador de metilos. Cofactor de metilasas (regeneración de SAM). Otros derivados de la cobalamina pueden actuar como coenzimas de las mutasas (degradación del propionil-CoA).
- **Tetrahidrofolato** (derivado del ácido fólico, vitamina del grupo B; B9). Intercambia grupos de un átomo de carbono en diferentes estados de oxidación (metilos, hidroximetilos, formilos). (Síntesis de serina, dTMP).

Los aminoácidos como precursores

Aminoácido	Producto
Arginina	Oxido nítrico (NO), Creatina
Tirosina	Melanina, Catecolaminas, hormona tiroidea
Glutamato	GABA, poliaminas, glutatión
Histidina	Histamina
Triptófano	Niacina (B3), serotonina
Serina	Etanolamina, colina
Glicina	Porfirinas, creatina, glutatión
Cisteína	Glutatión
Lisina	Carnitina

La arginina es la precursora del óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador

La sintasa de óxido nítrico (NOS) utiliza como cofactores un grupo hemo, BH₄, FAD, FMN y calmodulina.

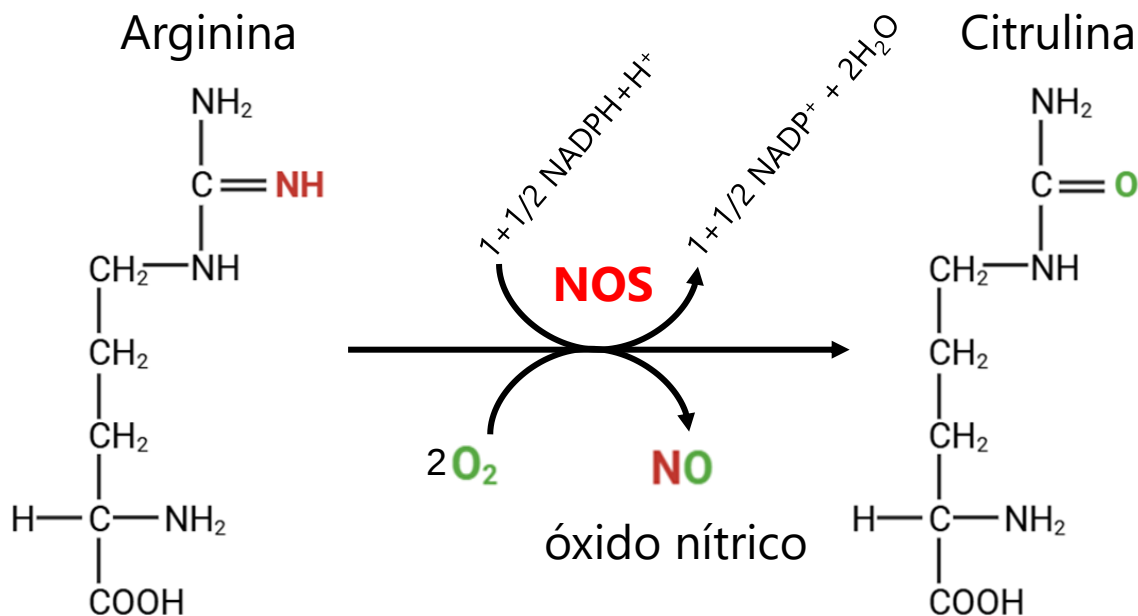
Gasta 1 y ½ de NADPH, en realidad se realizan dos reacciones secuenciales:

- 1) Se consume 1 NADPH y se genera el intermediario N-hidroxy-arginina. La hidroxilación se da en el grupo guanidino de la cadena lateral, generándose una imina (-C=NOH).
- 2) Se consume ½ NADPH en la oxidación del intermediario, produciéndose citrulina y óxido nítrico.

En hígado se puede acoplar al ciclo de la urea, pasando de arginina a citrulina, sin generar urea.

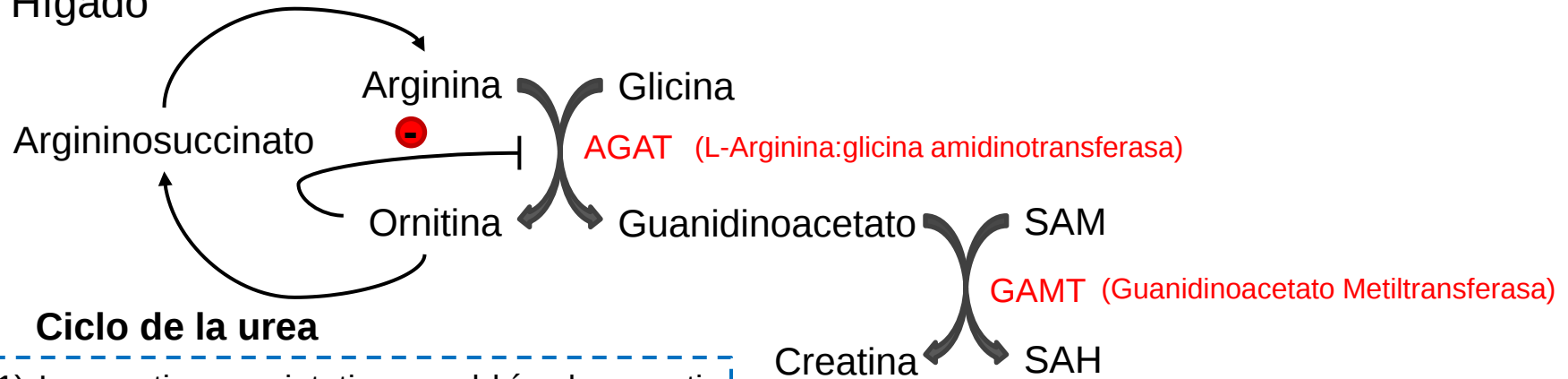
Existen 3 sintasas de ácido nítrico:

- nNOS- neuronal, actúa como neurotransmisor
- iNOS- inducible, sistema inmune.
- eNOS- endotelial, es una hormona que produce una intensa vasodilatación.



Derivados de más de un aminoácido: La creatina, el buffer de ATP

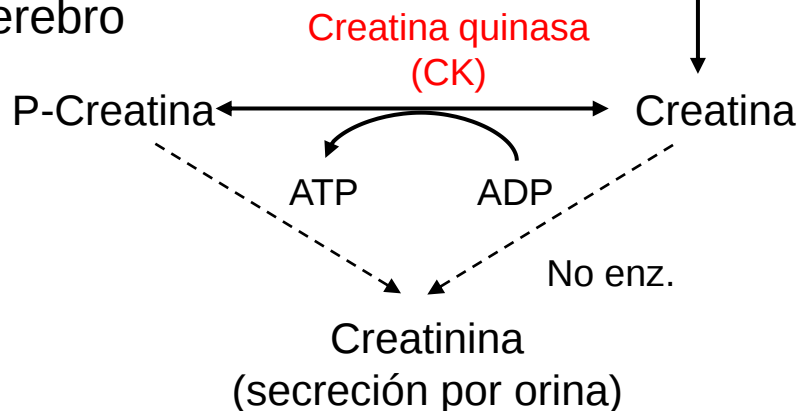
Hígado



1) La creatina se sintetiza en el hígado a partir de arginina y glicina en dos reacciones. La primera es la transferencia del grupo amidino de la arginina a la glicina, generando el intermediario guanidinoacetato y ornitina. Debido a esto, la síntesis de creatina se puede acoplar al ciclo de la urea.

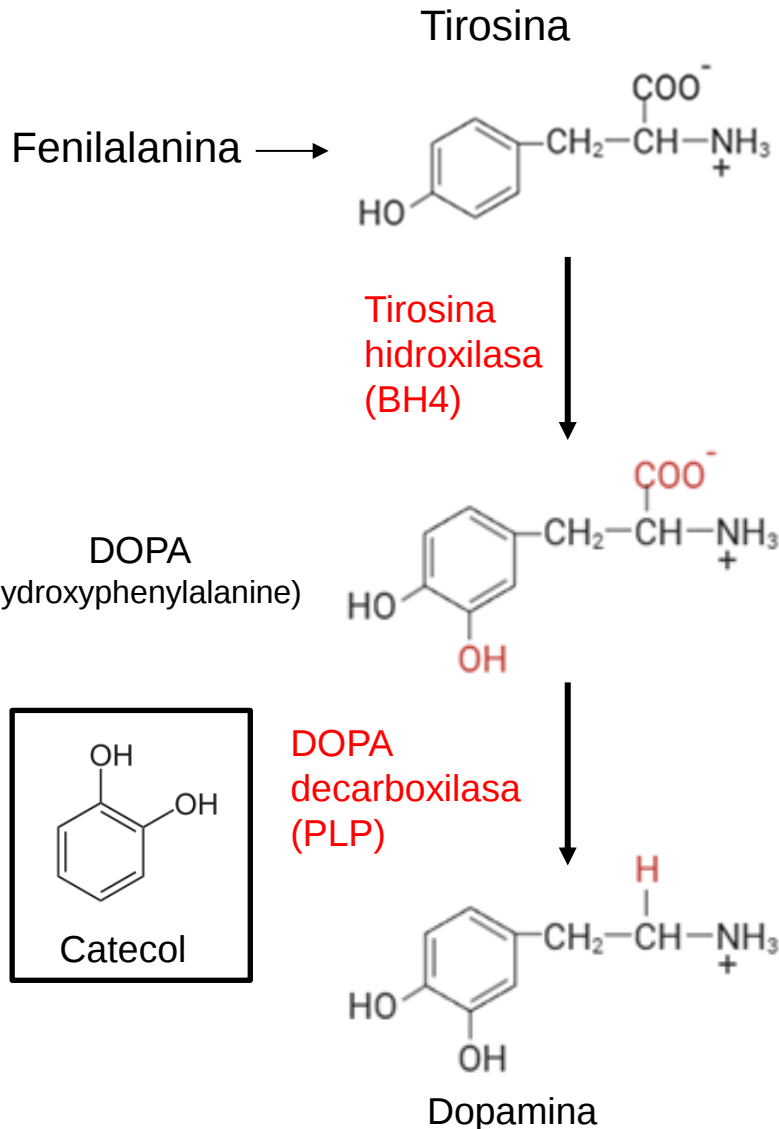
2) En la segunda reacción se transfiere un grupo metilo al guanidinoacetato, dando lugar a creatina. El donante es SAM, por lo que la síntesis de creatina va acoplada al metabolismo de metionina.

Músculo/Cerebro



3) En el músculo y cerebro la creatina funciona como un buffer de ATP. Cuando hay niveles altos de ATP, se fosforila a fosfocreatina. La fosfocreatina se emplea para regenerar el ATP cuando sus niveles sean bajos. Durante este ciclo se genera creatinina por un mecanismo no enzimático, es un producto de deshecho que se elimina por la orina.

Síntesis de catecolaminas: Dopamina



Las catecolaminas son una familia de neurotransmisores que se sintetizan en una misma ruta.

La dopamina u hormona de la felicidad es la primera catecolamina que se sintetiza en esta ruta. Todas las catecolaminas se sintetizan a partir de tirosina, siendo su síntesis dependiente de disponibilidad de substrato (Tyr).

La dopamina se sintetiza en dos reacciones. En la primera reacción se produce una hidroxilación en grupo fenol de la tirosina, dando lugar al grupo catecol. Este intermediario se denomina dihidroxifenilalanina o DOPA. DOPA es un aminoácido no proteinogénico.

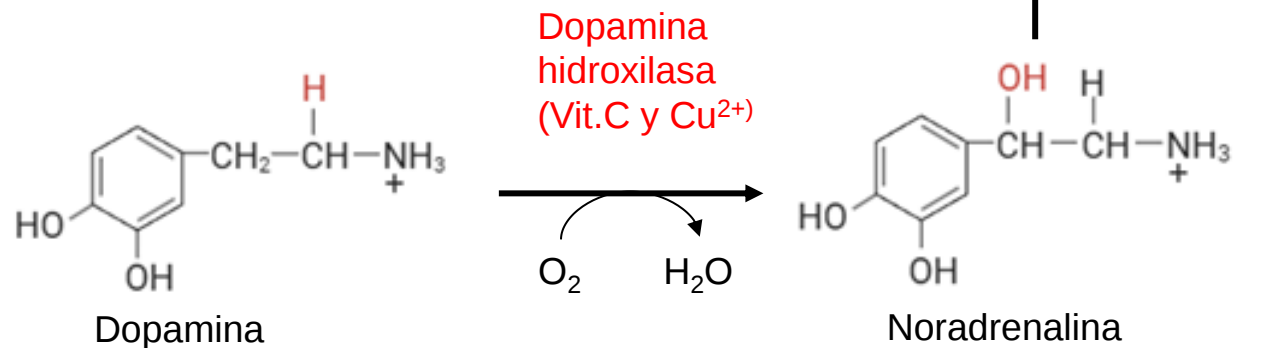
DOPA sufre una decarboxilación de su grupo carboxi terminal, dando lugar a la dopamina.

Síntesis de catecolaminas: Adrenalina y noradrenalina

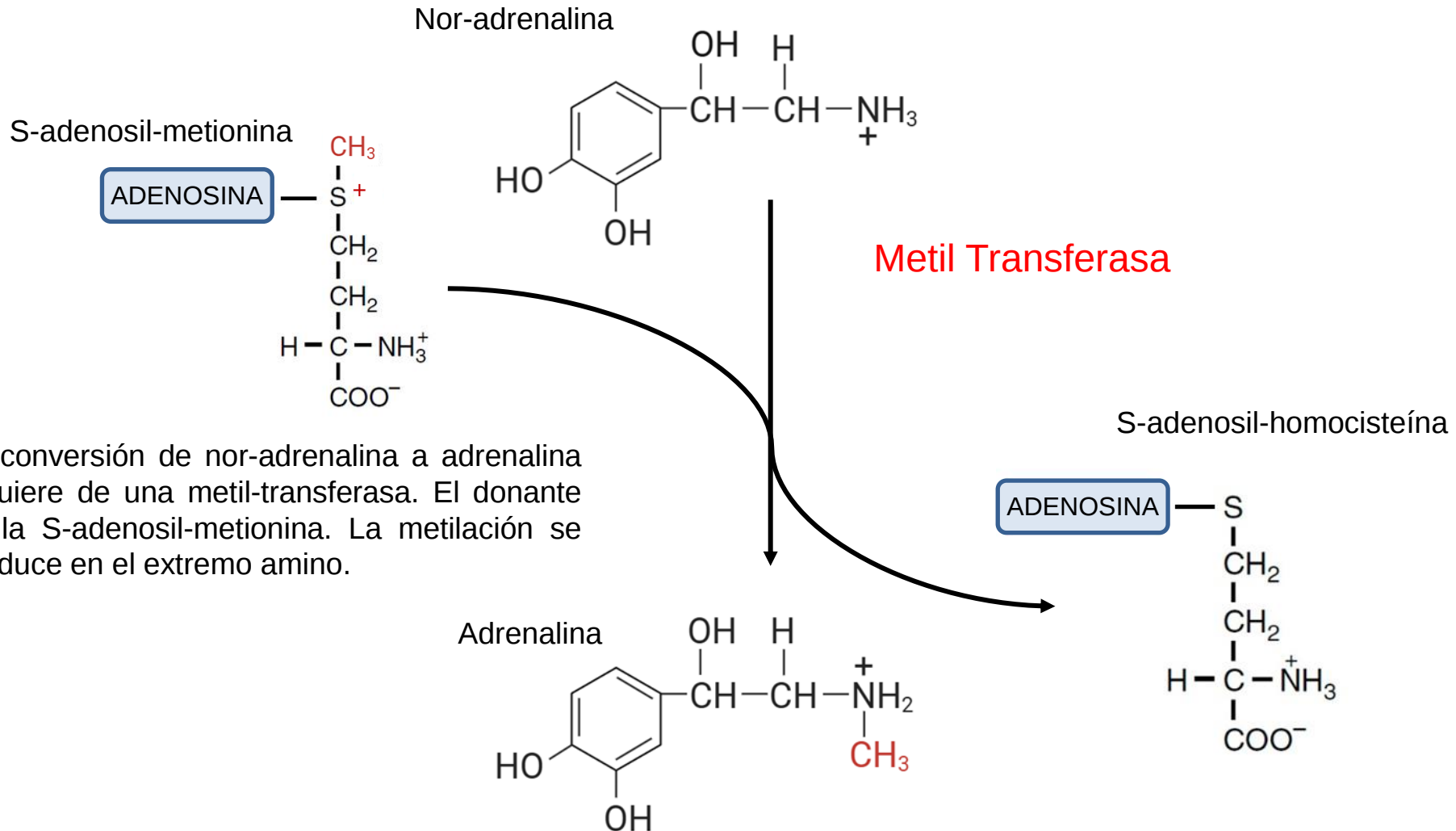
La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina, principalmente en el sistema nervioso simpático. Un enzima asociada a la membrana, la dopamina hidroxilasa, cataliza la síntesis de nor-adrenalina. Funciona como una monooxigenasa y necesita vitamina C para regenerar la valencia del cobre localizado en el centro activo.

La síntesis de adrenalina se realiza mediante la metilación del extremo amino de la nor-adrenalina por las glándulas suprarrenales.

Pese a su similitud la adrenalina y noradrenalina tienen funciones diferentes. La adrenalina tiene un papel importante regulando el metabolismo que se estudiará más en detalle en el tema 20.



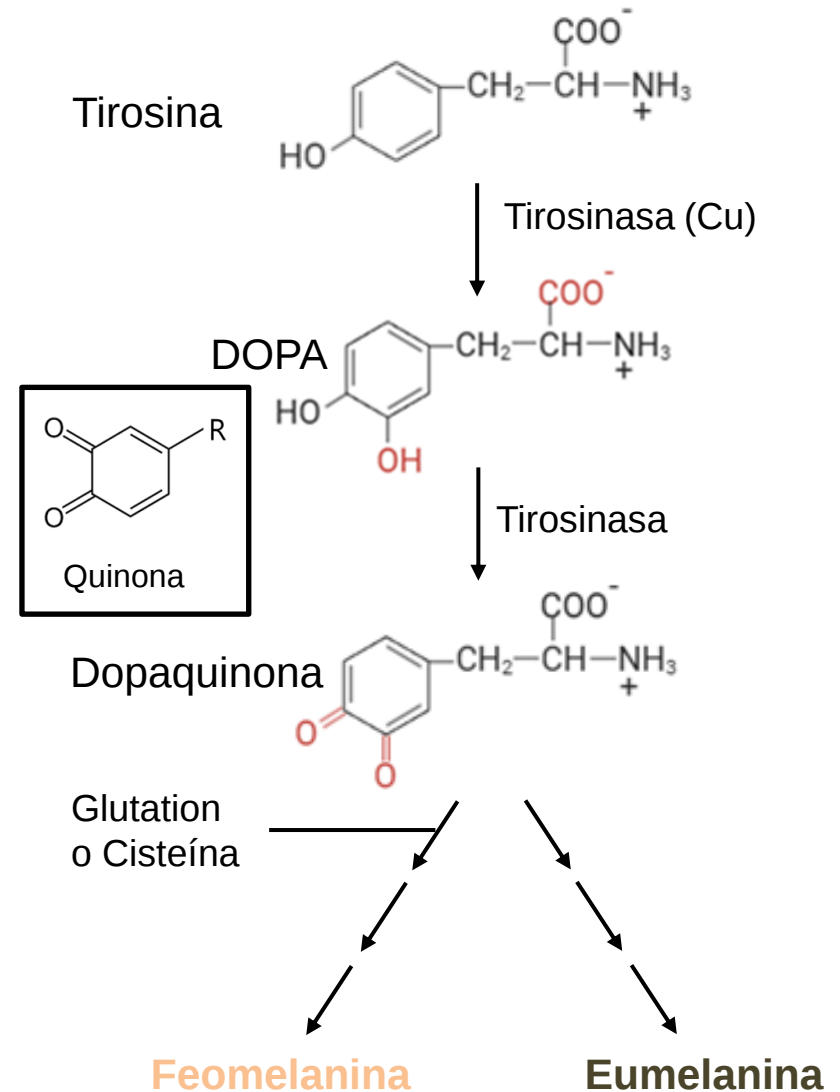
En la conversión de nor-adrenalina en adrenalina (una metilación) el donador del grupo metilo es la S-adenosil metionina (SAM), que se convierte en S-adenosil-homocisteína (SAH).



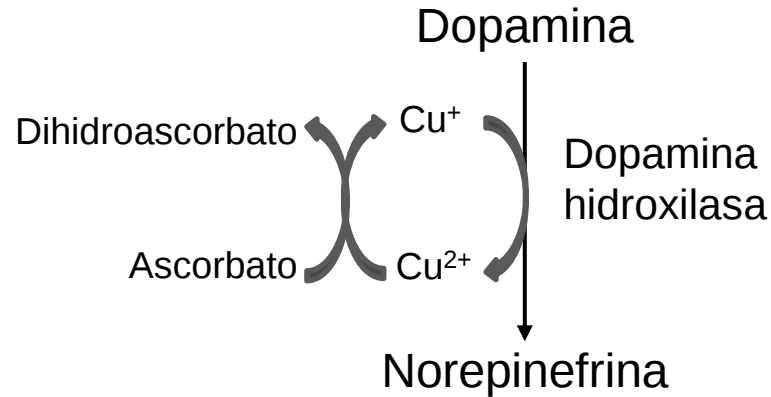
La conversión de nor-adrenalina a adrenalina requiere de una metil-transferasa. El donante es la S-adenosil-metionina. La metilación se produce en el extremo amino.

Oxidación de grupos fenol: Síntesis de Melanina

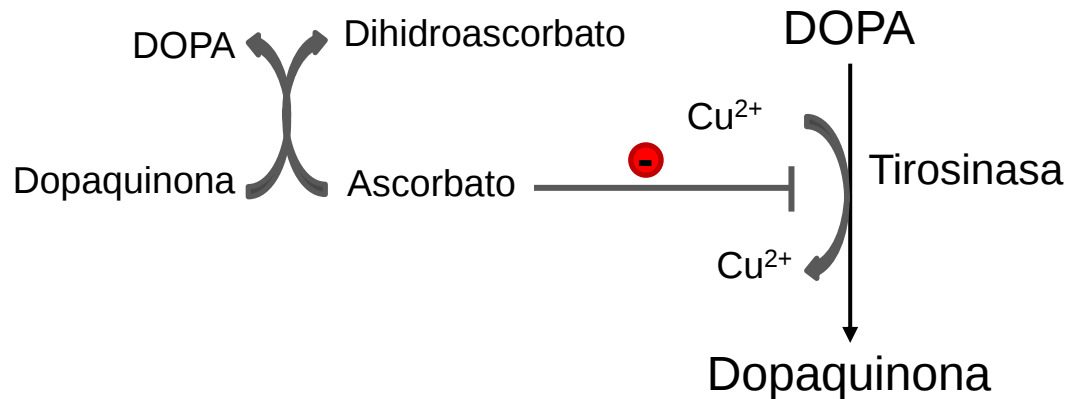
- El precursor es la tirosina.
- La síntesis empieza con dos reacciones catalizadas por el mismo enzima, **la tirosinasa**. Es un enzima que utiliza cobre y gasta oxígeno para ambas reacciones. La tirosina realiza, primero una **hidroxilación** dando lugar a DOPA. La segunda reacción es la **oxidación** de los dos grupos hidroxilo a cetona, dando lugar a **dopaquinona**.
- Existen dos tipos de melanina, feomelanina y eumelanina. Ambos tienen como **precursor común** la dopaquinona.
- La tirosinasa es inhibida por ascorbato, es por esto que el ascorbate se ha empleado como agente blanqueante de la piel. El motivo por el que el ascorbato es necesario puede regenerar la actividad o inhibir distintas enzimas, se debe a la necesidad del enzima de emplear el cobre en una valencia u otra.



Cobre como cofactor y vitamina C

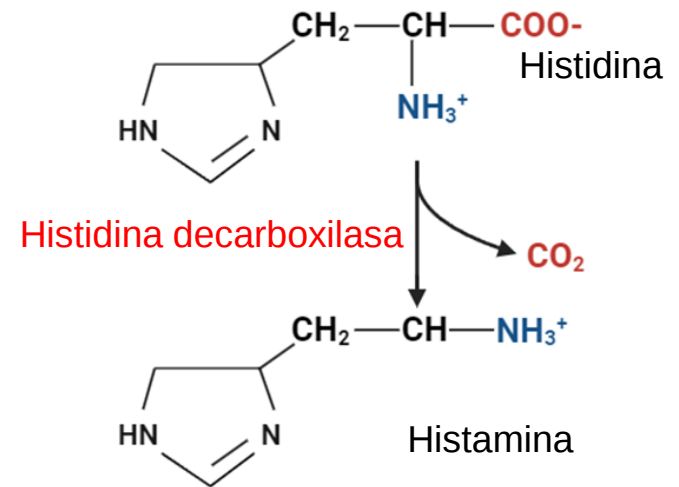
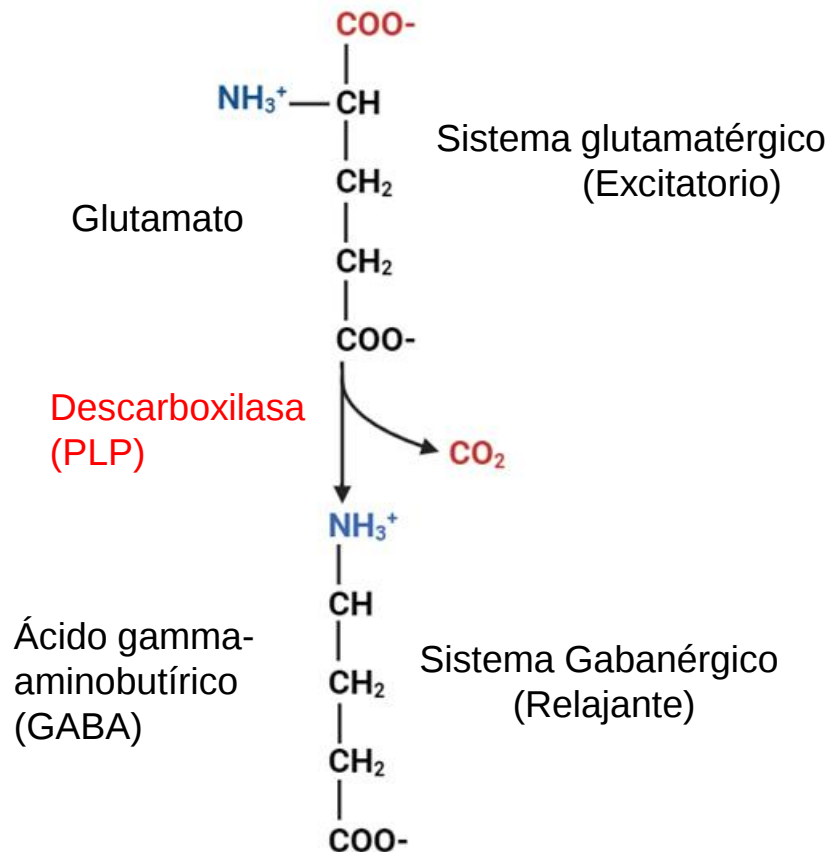


El ascorbato, o vitamina C, tiene afinidad por el Cu^{2+} . Reduce el cobre de la dopamina hidroxilasa, regenerando el sistema.



El ascorbato, inhibe la tirosinasa, ya que se une al cobre impidiendo la acción del enzima. También puede reducir la dopaquinona a DOPA.

Descarboxilación de aminoácidos: Síntesis de GABA e histamina



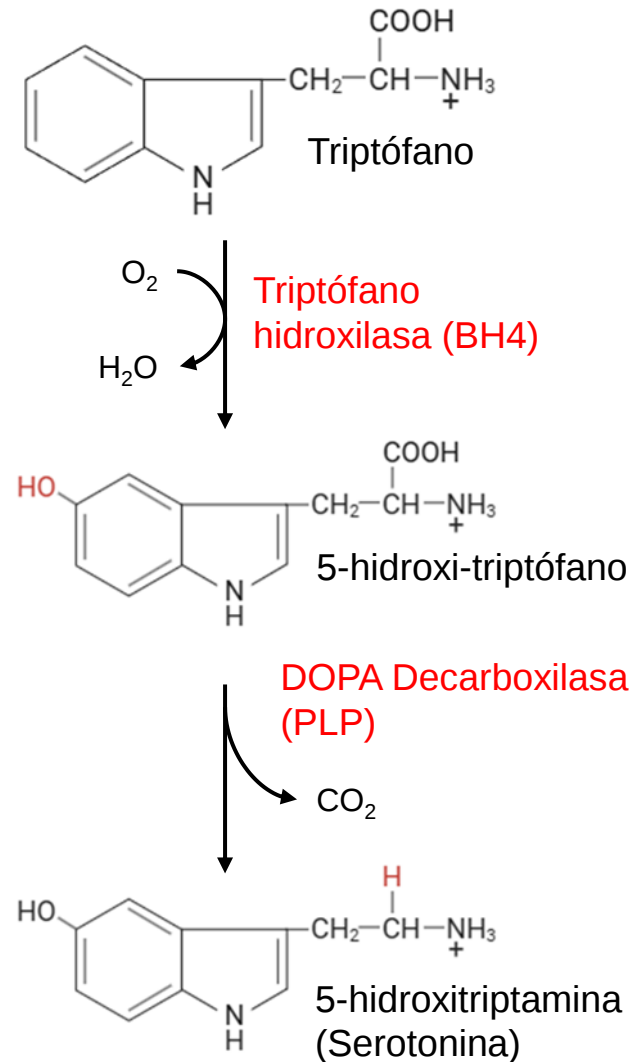
El glutamato es un neurotransmisor. Otros neurotransmisores son monoaminas derivadas de aminoácidos que se obtienen mediante la misma reacción de descarboxilación (utilizando PLP como coenzima). El ácido gamma-amino butírico (**GABA**), la **histamina** y la **serotonina** son los productos de la descarboxilación de glutamato, histidina y del triptófano, respectivamente.

Las tres descarboxilaciones emplean decarboxilasas que necesitan PLP como cofactor, ya que el aminoácido se une al PLP formando una imina. Este intermediario es necesario para la descarboxilación, que elimina el extremo carboxilo del aminoácido.

Descarboxilación de aminoácidos: Síntesis de Serotonina

- El neurotransmisor serotonina se sintetiza principalmente en el tracto gastrointestinal.
- Es un derivado del triptófano. Su síntesis se realiza mediante dos reacciones:

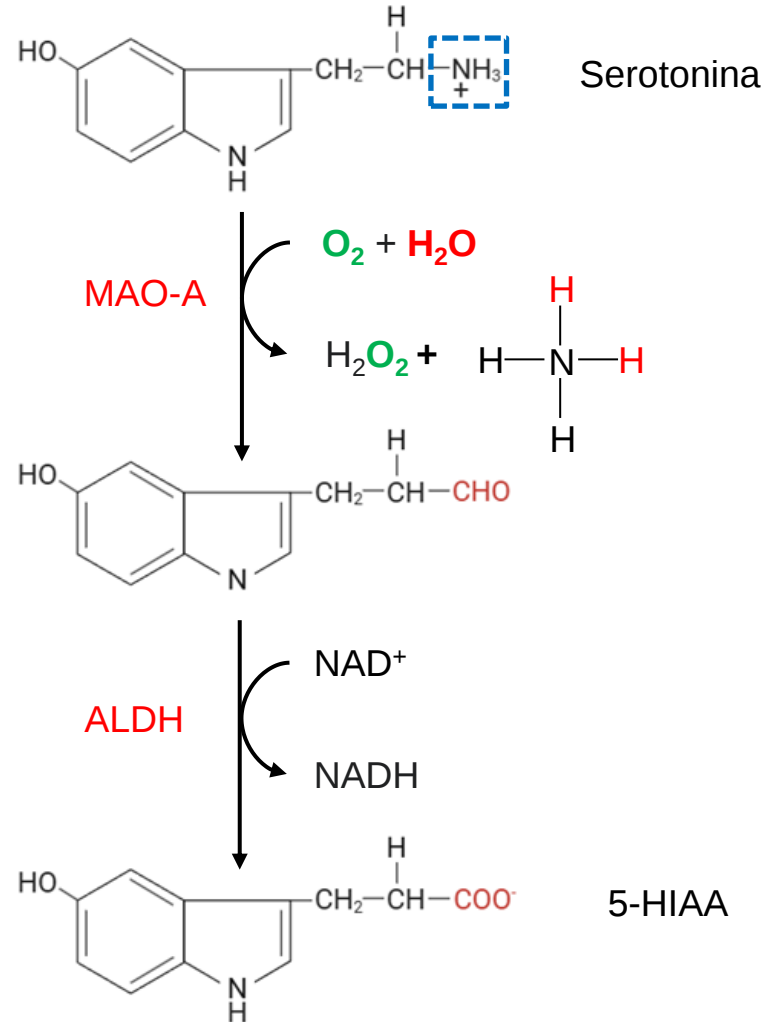
- 1) **La hidroxilación** en el carbono 5 del anillo benzénico, dando lugar al 5-hidroxi-triptófano. Este es el paso limitante en la síntesis de serotonina.
- 2) **Decarboxilación** del grupo carboxi terminal. Esta reacción está catalizada por la **DOPA decarboxilasa** o decarboxilasa de aminoácidos aromáticos, un enzima que usa PLP como cofactor. El producto es serotonina.



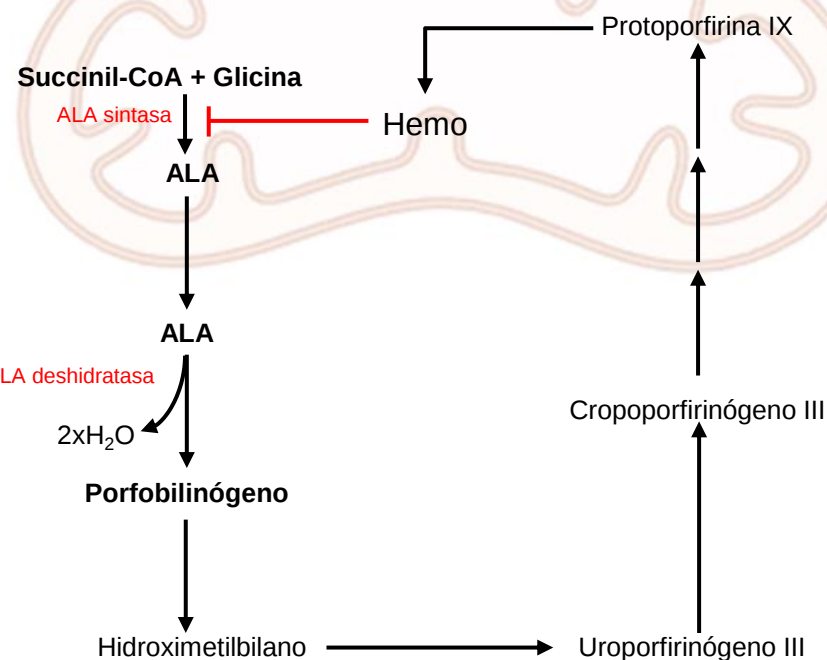
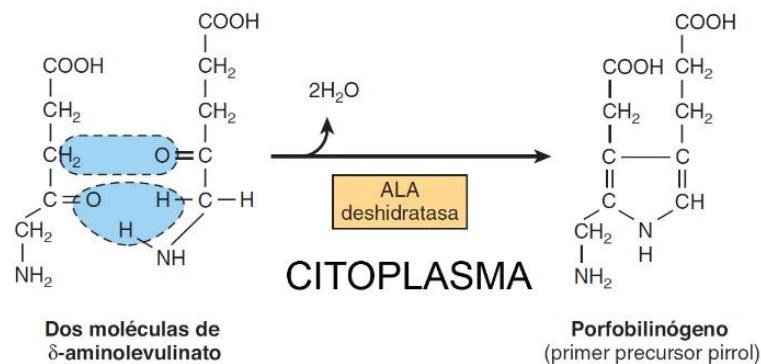
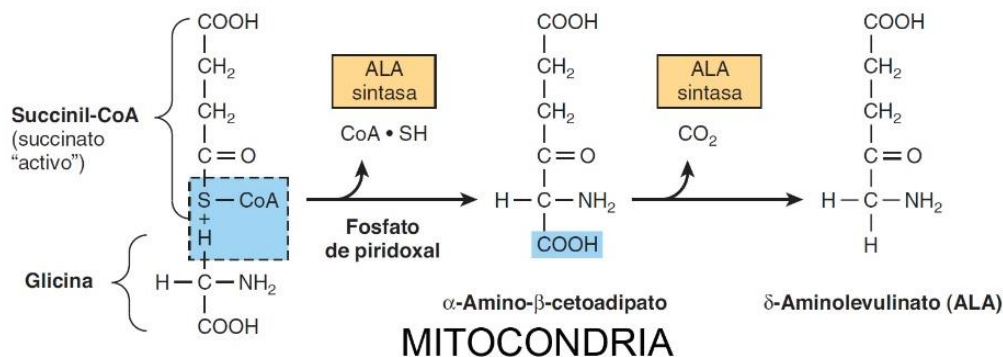
Degradación de neurotransmisores por Monoamino Oxidasas



- La degradación de serotonina se produce en el hígado.
- El producto de deshecho es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).
- Su degradación se lleva a cabo en dos pasos. El primer paso es mediante una **desaminación oxidativa** por **Monoamino Oxidasa A**. Esta desaminación produce amonio y peróxido de hidrógeno que tendrá que ser eliminado.
- Los niveles de éste en orina se emplean para inferir los de serotonina.
- Existe una MAO-B que se encarga de la degradación de otros neurotransmisores.



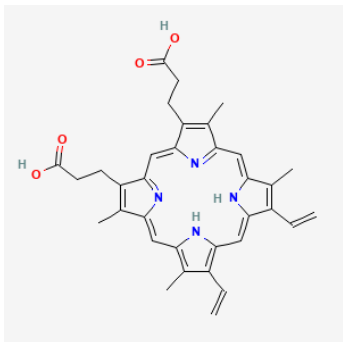
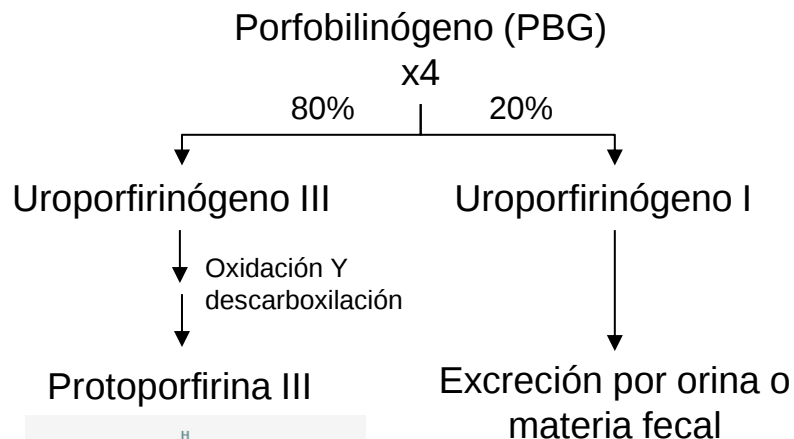
Síntesis del grupo hemo: Síntesis de porfobilinógeno



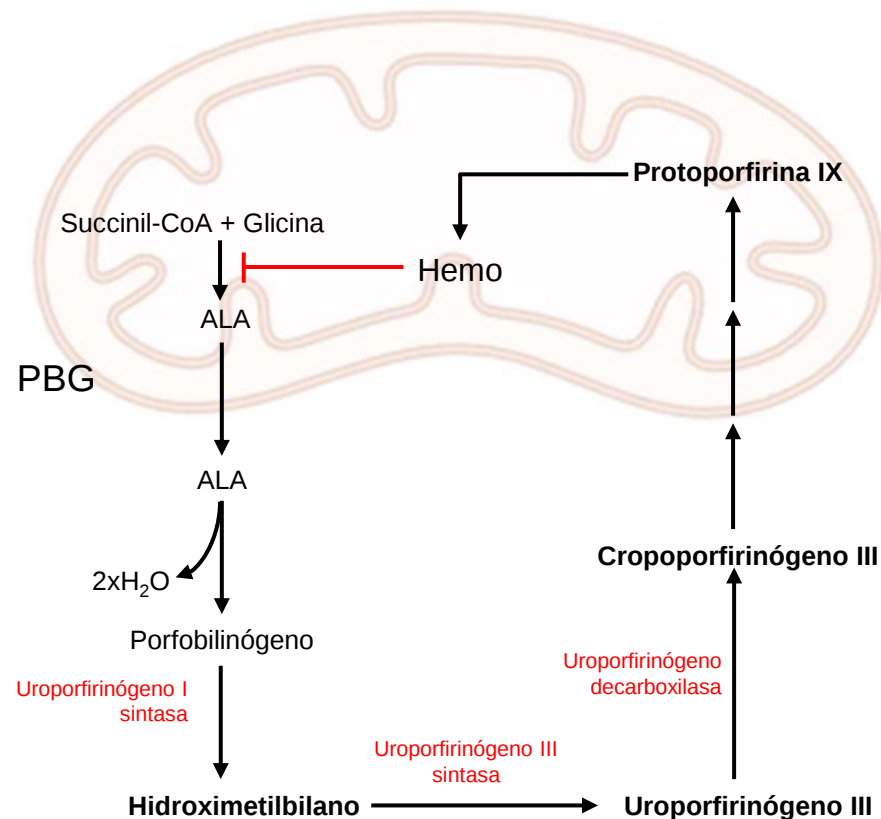
El grupo Hemo se sintetiza todos los tejidos, especialmente en la médula ósea y el hígado, por su relevancia en la hemoglobina y los citocromos. La síntesis comienza en la mitocondria con la condensación de succinil-CoA y glicina para dar **ácido gamma-aminolevulínico** (5-ALA o ALA). Se realiza en dos reacciones catalizadas por por la **ALA sintasa**. Este es el paso limitante en la síntesis y se encuentra **inhibido por producto final** de la ruta (grupo hemo).

El ALA se transporta al citoplasma, donde la ALA deshidratasa condensa **dos** moléculas de **ALA** para dar lugar **porfobilinógeno** o PBG. Este tiene un grupo acetato un grupo propionato.

Síntesis del grupo hemo: Formación del anillo



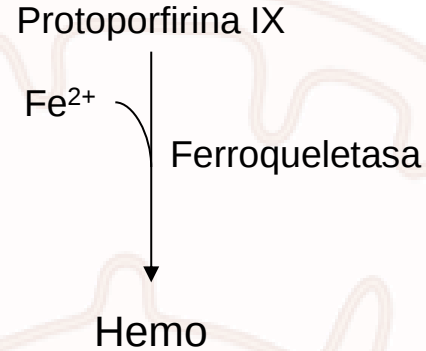
Pubchem



Cuatro moléculas de **porfobilinógeno** se polimerizan para formar **hidroximetilbilano** o HMBS (tetrapirrol lineal). El HMBS es ciclado, formando el **anillo tetrapirrónico Uroporfirinógeno III**. Cuando no está presente la uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), que cataliza el siguiente paso, el hidroximetilbilano se convierte en uroporfirinógeno I, un producto de deshecho que se elimina por la orina y las heces. La descarboxilación de los acetilos en el citoplasma, la descarboxilación de dos propionatos y la oxidación de dos metilenos en la mitocondria da lugar al protoporfirinógeno IX (sin color). Este se oxida a **protoporfirina IX (color rojo)**, último intermediario de la ruta.

Síntesis del grupo hemo: Adición de hierro y derivados del grupo hemo

El protoporfirina IX es convertida en grupo hemo al coordinarse un átomo de hierro en su centro por la enzima ferroquelatasa. Para ello cataliza la deshidrogenización de dos nitrógenos en el centro del anillo.



El grupo hemo no sólo es parte de la hemoglobina, se emplea como grupo prostético (unido covalentemente a la proteína) en enzimas que catalizan reacciones redox.

Forma parte de

Hemoglobina
Mioglobina
Catalasas
Citocromos
Peroxidasas

Los defectos en la síntesis del grupo hemo generan porfirias

CUADRO 31-2 Resumen de los datos importantes en las porfirias¹

Enzima incluida ²	Tipo, clase y número de OMIM	Signos y síntomas importantes	Resultados de análisis de laboratorio
1. ALA sintasa (forma eritroide)	Anemia sideroblástica ligada a X (eritropoyética) (OMIM 301300) ³	Anemia	Recuento eritrocítico y cifras de hemoglobina disminuidos
2. ALA deshidratasa	Deficiencia de ALA deshidratasa (hepática) (OMIM 125270)	Dolor abdominal, síntomas neuropsiquiátricos	ALA y coproporfirina III urinarias aumentadas
3. Uroporfirinógeno I sintasa ⁴	Porfiria intermitente aguda (hepática) (OMIM 176000)	Dolor abdominal, síntomas neuropsiquiátricos	ALA y PBG urinarios aumentados
4. Uroporfirinógeno III sintasa	Eritropoyética congénita (eritropoyética) (OMIM 263700)	Fotosensibilidad	Uroporfirina I urinaria, fecal y eritrocítica aumentada
5. Uroporfirinógeno descarboxilasa	Porfiria cutánea <i>tarda</i> (hepática) (OMIM 176100)	Fotosensibilidad	Uroporfirina I urinaria aumentada
6. Coproporfirinógeno oxidasa	Coproporfiria hereditaria (hepática) (OMIM 121300)	Fotosensibilidad, dolor abdominal, síntomas neuropsiquiátricos	ALA, PBG y coproporfirina III urinarias, y coproporfirina III fecal, aumentados
7. Protoporfirinógeno oxidasa	Porfiria <i>variegata</i> (hepática) (OMIM 176200)	Fotosensibilidad, dolor abdominal, síntomas neuropsiquiátricos	ALA, PBG y coproporfirina III urinarias, y protoporfirina IX fecal aumentados
8. Ferroquelatasa	Protoporfiria (eritropoyética) (OMIM 177000)	Fotosensibilidad	Protoporfirina IX fecal y de eritrocitos aumentada

Algunas porfirias se han asociado a mitos como el de Drácula

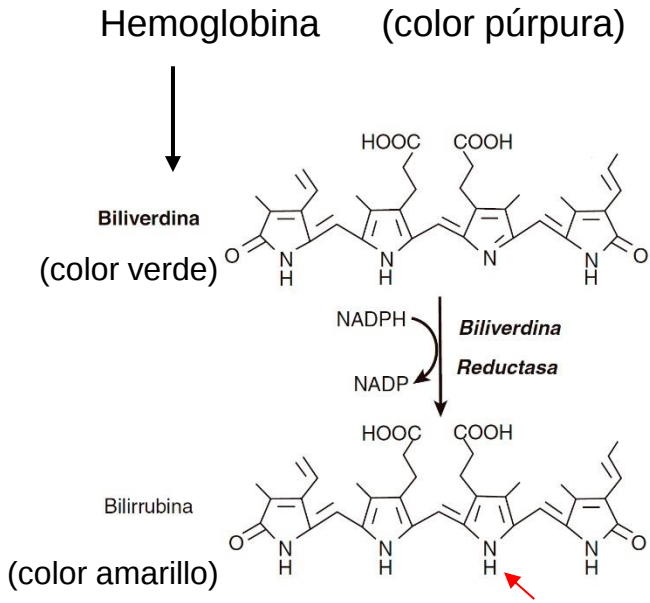
Características presentes en diferentes porfirias:

- Fotosensibilidad.
- Intolerancia al ajo.
- Palidez.
- Acumulación de porfirinas en el esmalte dentario dando una coloración rojiza.



Fuente: Google imágenes

La degradación del grupo hemo da lugar a bilirrubina. Los trastornos de la ruta producen diferentes formas de ictericia



La degradación de la hemoglobina comienza con la eliminación del hierro y la ruptura del anillo, dando lugar a biliverdina (color verde). La biliverdina se reduce a bilirrubina.

En el hígado, la bilirrubina se conjuga diglucurónido de bilirrubina por la **glucuronil transferasa**. Esta enzima aumenta la hidrosolubilidad de compuestos al conjugarles ácido glucurónico. Posteriormente se elimina por la bilis.

