

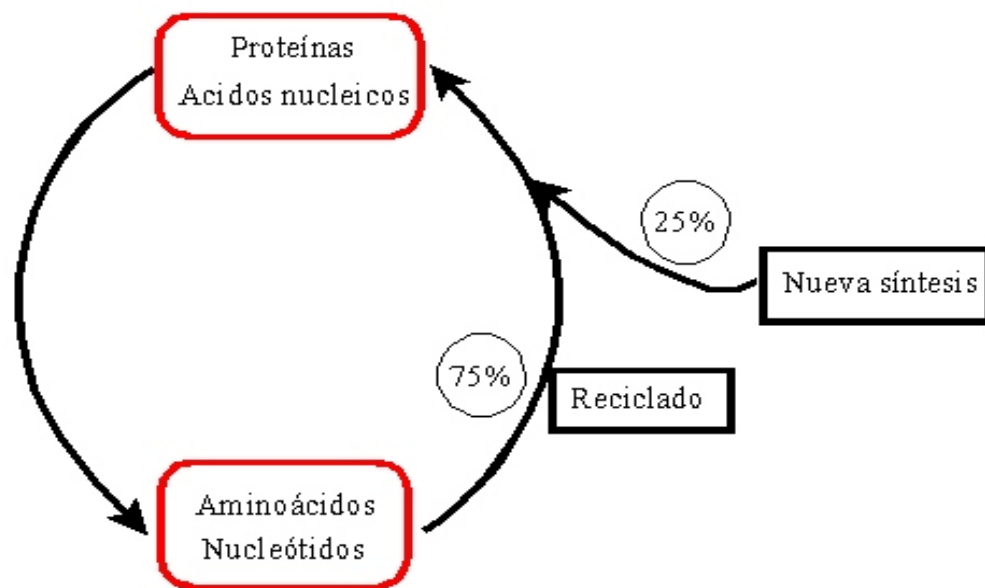
## VÍAS METABÓLICAS DE SÍNTESIS

### AMINOÁCIDOS Y NUCLEÓTIDOS

#### INTRODUCCIÓN

La síntesis de aminoácidos y nucleótidos no presenta cuantitativamente la magnitud de la síntesis de los glúcidos o los lípidos; sin embargo, tiene interés en orden a que son los principales compuestos nitrogenados. Su formación y degradación son rutas metabólicas, que han de estar bien equilibradas para garantizar la necesaria formación de proteínas y ácidos nucleicos.

Las rutas biosintéticas de ambos tipos de biomoléculas se presentan muy entrelazadas, compartiendo fuentes comunes de nitrógeno, tipos de reacciones y metabolitos intermediarios. El nitrógeno molecular es muy abundante en la atmósfera terrestre, pero no es reactivo químicamente. Únicamente algunas especies son capaces de incorporarlo a moléculas orgánicas en un proceso denominado **fijación**. Aunque es un elemento químico esencial para los seres vivos, la mayor parte del nitrógeno orgánico (nitrógeno reducido) está en continua circulación, pasando de un organismo a otro; la fijación aporta el remanente que se va perdiendo para mantener constante la cantidad total circulante. Los vertebrados reciben todo su nitrógeno a través de la ingesta de proteínas y de ácidos nucleicos.



Las rutas biosintéticas de aminoácidos y nucleótidos comparten una necesidad común de nitrógeno, y como éste, en su forma orgánica, es más bien escaso, obliga a los seres vivos a procesar de la manera más económica posible tanto el amoníaco como todas las biomoléculas nitrogenadas. Así, los aminoácidos y los nucleótidos procedentes de la degradación de proteínas y ácidos nucleicos, normalmente se recuperan y reutilizan; y las rutas biosintéticas sólo funcionan cuando las moléculas presentes son insuficientes para garantizar la formación de proteínas y ácidos nucleicos.

## **BIOSÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS**

La síntesis de aminoácidos se desarrolla a un ritmo variable, dependiendo de las necesidades que existan en la célula respecto a cada aminoácido particular. Las rutas metabólicas son muy variadas; en el caso de los mamíferos existen vías anabólicas para unos once aminoácidos, denominados no esenciales.

La mayor parte de los aminoácidos no esenciales se sintetizan a través de vías metabólicas muy simples con una secuencia de unas pocas reacciones. Los sustratos iniciales son metabolitos intermediarios del ciclo del ácido cítrico, de la glucólisis o de la ruta de las pentosas-fosfato. Estas moléculas aportan el esqueleto carbonado e incorporan el nitrógeno orgánico, fundamentalmente, del glutamato o de la glutamina.

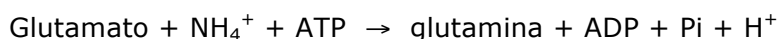
Existe un grupo de nueve aminoácidos, denominados esenciales, que deben ser ingeridos con la dieta, ya que o bien no pueden sintetizarse, o el ritmo de síntesis no cubre las necesidades del organismo en una situación concreta. En el caso del aminoácido arginina, la cantidad necesaria para el adulto se obtiene a través del ciclo de la urea, pero durante la infancia, cuando se está desarrollando el crecimiento y la síntesis proteica se realiza a mayor escala, la producción del ciclo de la urea no es suficiente y se ha de incorporar en la dieta. El mismo caso ocurre también con otro aminoácido como la histidina. Aparte de éstos, el resto se puede formar cuando la cantidad de los mismos, bien procedente de la degradación proteica o bien de la dieta, no es suficiente para permitir el proceso de recambio proteico.

### **Incorporación de NH<sub>3</sub> (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) a los aminoácidos a través del glutamato y la glutamina**

En la mayoría de los aminoácidos, el grupo amino procede del glutamato mediante una reacción de transaminación, igual a las descritas para el proceso de catabolismo. El glutamato se sintetiza a partir de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y α-cetoglutarato, metabolito del ciclo del ácido cítrico, en una reacción de aminación directa catalizada por la enzima glutamato deshidrogenasa, la misma enzima que realiza la desaminación localizada en la matriz mitocondrial, la diferencia estriba en que en la ruta biosintética la enzima utiliza como coenzima al NADPH y no al NAD<sup>+</sup>.



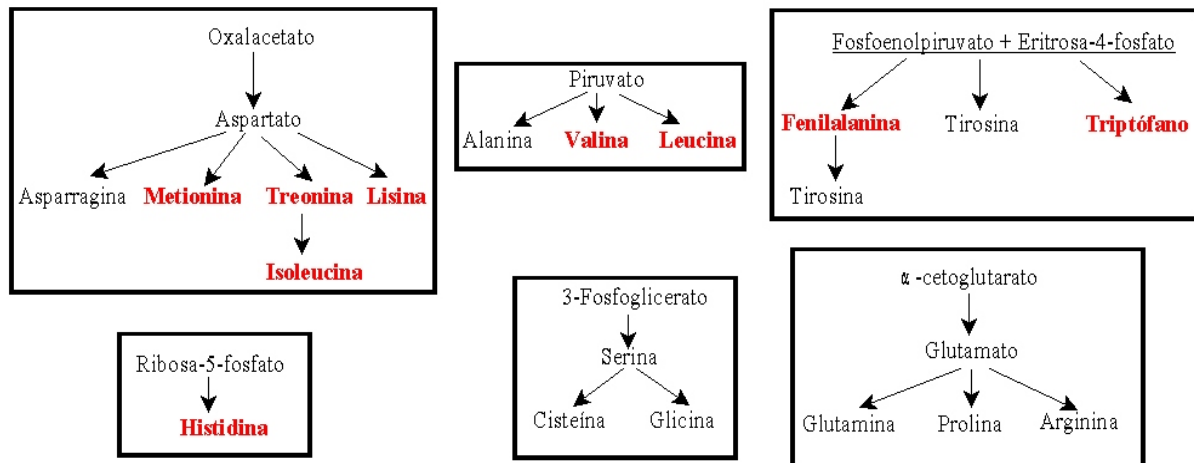
Mediante la glutamina sintetasa se realiza una segunda reacción de aminación sobre el glutamato obteniendo la glutamina.



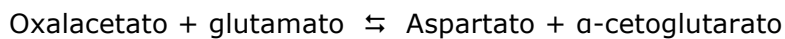
La glutamina es uno de los principales sustratos utilizados por las transaminasas o aminotransferasas, para incorporar los grupos amino sobre los esqueletos carbonados.

### Rutas anabólicas de los aminoácidos

Las rutas biosintéticas son muy variadas, algunas requieren una única reacción y otras son de una gran complejidad. Los aminoácidos no esenciales tienen vías biosintéticas relativamente simples, mientras que las rutas sintéticas de los esenciales son bastante complejas.



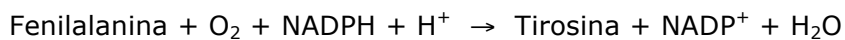
Dentro de las más sencillas estarían las que invirtiendo las reacciones de transaminación, estudiadas en las rutas catabólicas, permiten obtener, en una única reacción, los siguientes aminoácidos:



Si el donador de grupos amino es la glutamina, el proceso es catalizado por una enzima muy ubicua, la asparraginasa y se realiza con coste energético,



Incluso utilizando un aminoácido esencial como la fenilalanina en una única reacción puede obtenerse un aminoácido no esencial como la tirosina:



Sin embargo, las rutas pueden ser más complejas, y para clasificarlas se agrupa a los aminoácidos por familias, dependiendo del metabolito precursor.

### Derivados del α-cetoglutarato

Ya se ha descrito como el α-cetoglutarato, metabolito intermediario del ciclo del ácido cítrico, da origen al glutamato y a partir de éste se forman, glutamina, arginina y prolina. La glutamina se sintetiza a través de la reacción de aminación directa, tal como se ha comentado previamente. La arginina se obtiene en el ciclo de la urea, y aunque la mayor parte de ella se rompe, por acción de la arginasa, en ornitina y urea, puede proporcionar la suficiente cantidad de aminoácido para el recambio proteico de un individuo adulto, no así en los individuos jóvenes que precisan cantidades elevadas para el crecimiento.

### **Derivados del 3-fosfoglicerato**

Este metabolito es un intermediario de la glucólisis y a través de reacciones de transaminación y reducción da lugar a serina. A partir de la serina, se obtienen dos aminoácidos: la glicina por eliminación de un átomo de carbono a través de un transportador, el tetrahidrofolato que mueve unidades activadas de un átomo de carbono.

La síntesis de cisteína requiere la participación, además de serina que proporciona el esqueleto carbonado, de otro aminoácido, la metionina, que le suministra el átomo de azufre. En una primera reacción la metionina se convierte en S-adenosil-metionina, pierde un grupo metilo y reacciona con la serina para dar el aminoácido cisteína.

### **Regulación de la síntesis de los aminoácidos**

La regulación de las vías biosintéticas aminoacídicas se lleva a cabo mediante diversos mecanismos. El eje de la regulación en la célula parte de la determinación de las necesidades. Se ha de considerar que una parte de los aminoácidos necesarios para la síntesis proteica (alrededor de las 3/4 partes) se recuperan de los formados en la degradación de proteínas, y tan sólo el resto deben incorporarse con la dieta o en último extremo, ser sintetizados de nuevo.

La retrorregulación o regulación feed-back es un sistema común en las vías biosintéticas de los aminoácidos, de tal forma que el producto final bloquea la enzima inicial de la ruta, deteniéndose el proceso cuando la demanda del producto disminuye y su concentración aumenta. En rutas divergentes, se requiere el aumento de concentración de todos los productos finales para bloquear la primera enzima, en un tipo de regulación denominado **inhibición concertada**. En rutas compartidas, la regulación ha de estar muy bien coordinada para evitar la detención de la síntesis de un aminoácido escaso debido a la sobreproducción de otro. Para evitar estas situaciones, la célula dispone de varias estrategias de inhibición concertada que aseguran la perfecta coordinación de las síntesis necesarias.

## BIOSÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS

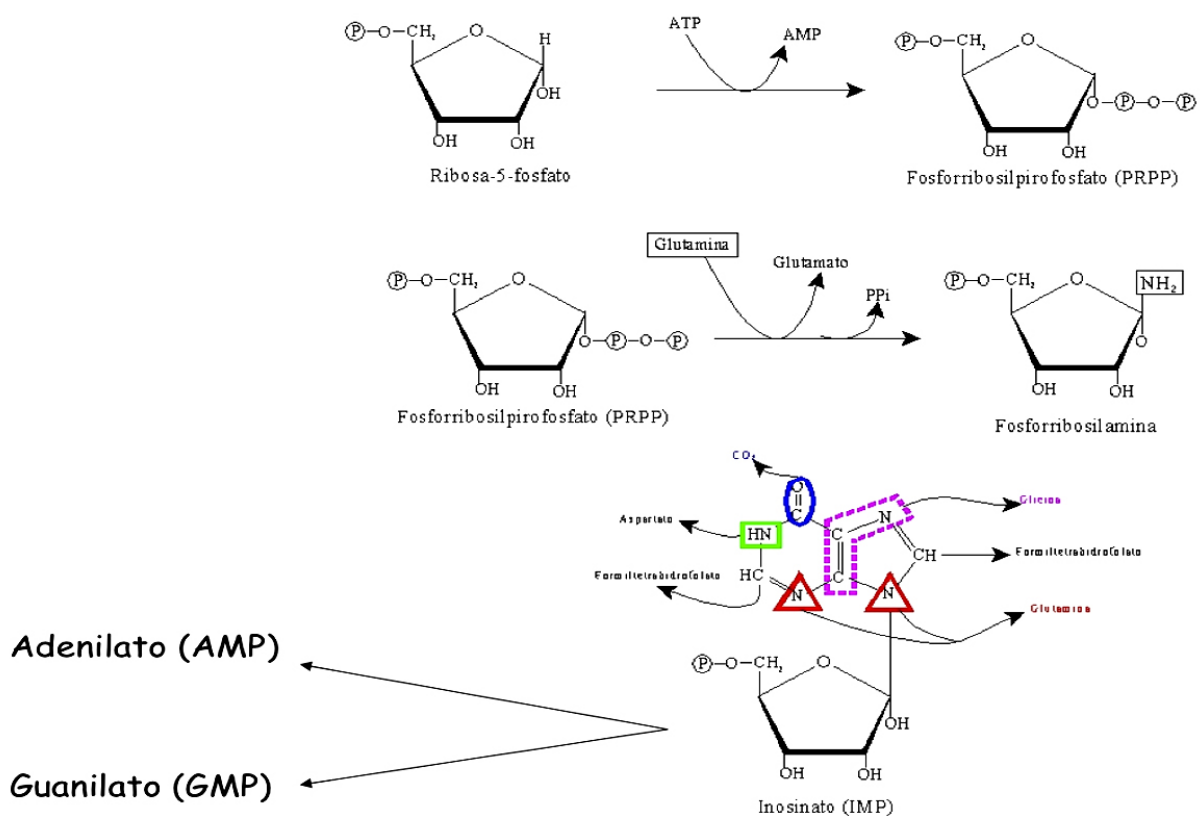
Las necesidades de nucleótidos oscilan mucho dentro del organismo. En células con una alta tasa de división celular o con una síntesis proteica elevada, los requerimientos de nucleótidos son mayores que en tejidos menos activos. Por otro lado, los nucleótidos desarrollan múltiples funciones, además de ser los precursores de los ácidos nucleicos, por lo que resultan igualmente importantes para la actividad celular.

Existen dos tipos de rutas metabólicas que dan lugar a la formación de nucleótidos, las vías de novo, que se realizan a partir de precursores simples; o bien las vías de reciclado, en las que se utilizan bases y nucleósidos existentes en la célula, procedentes de la dieta o de la degradación de sus propios ácidos nucleicos. Las enzimas que catalizan la síntesis de las purinas y pirimidinas forman partes de grandes complejos enzimáticos.

Las cantidades intracelulares de nucleótidos son muy bajas (a excepción del ATP) y la velocidad de síntesis de los nucleótidos es utilizada como un sistema de regulación de los procesos de división celular y síntesis proteica; ya que la cantidad de nucleótidos presentes se constituye en factor limitante para la síntesis de ADN y ARN.

### Síntesis de nucleótidos púricos

El anillo de purina se construye mediante la unión de una serie de precursores. Los átomos de nitrógeno y parte de los átomos de carbono del anillo púrico proceden de la glicina, el aspartato y la glutamina; el tetrahidrofolato y el CO<sub>2</sub> aportan los restantes átomos de carbono.



La síntesis se inicia con la activación de la molécula de ribosa-5-fosfato,

Ribosa-5-fosfato + ATP  $\rightleftharpoons$  5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) + AMP, la enzima que cataliza esta reacción es la PRPP sintetasa, siendo la misma tanto para los nucleótidos púricos como para los pirimidínicos.

El paso siguiente, constituye la etapa clave en la síntesis de novo de los nucleótidos púricos, y en ella el primer grupo amino se incorpora al carbono 1 de la pentosa activada, formándose un intermediario denominado 5'-fosforribosilamina.

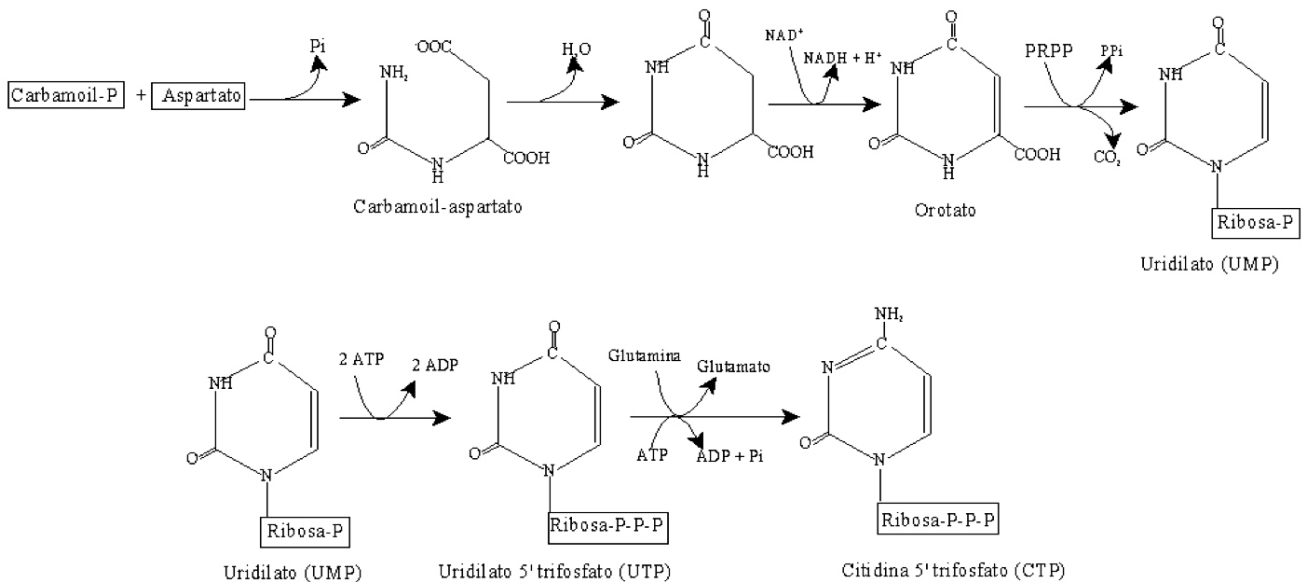
PRPP + Glutamina  $\rightarrow$  5-fosforribosilamina + glutamato + PPi

Las nueve reacciones siguientes realizan la incorporación de los átomos del anillo púrico aportados por los elementos descritos, con gasto energético en forma de ATP, obteniendo el metabolito púrico Inosinato (IMP), con una base púrica denominada hipoxantina. A partir de este intermediario, y ya en rutas diferenciadas de dos reacciones, se obtienen el nucleótido AMP o adenilato y el GMP o guanilato.

La síntesis de recuperación es más económica que la síntesis de novo, la ruta metabólica utilizada es mucho más simple y muy distinta de la descrita para la síntesis de novo. La reacción general que tiene lugar es la siguiente: la base nitrogenada reacciona con la ribosa activada para formar el nucleótido:

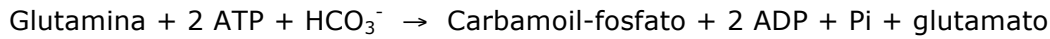
Purina + PRPP  $\rightarrow$  Ribonucleótido + PPi

### Síntesis de nucleótidos pirimidínicos

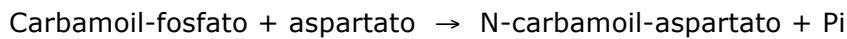


En este tipo de nucleótidos el proceso de ensamblaje se realiza de forma diferente a los púricos, puesto que el anillo de pirimidina se forma en primer lugar, para en un segundo paso unirse al fosforribosilpirofosfato. Las moléculas precursoras para la síntesis de las bases nitrogenadas pirimidínicas son un aminoácido, el aspartato y un metabolito intermediario del ciclo de la urea, el carbamoil-fosfato.

El carbamoil-fosfato que sirve para la síntesis pirimidínica se sintetiza en el citoplasma, a diferencia del que se utiliza en la síntesis de urea que se forma en la mitocondria. Cada una de estas reacciones está catalizada por una isozima distinta de la carbamoil-fosfato sintetasa.



La segunda reacción constituye la etapa clave en la síntesis, y es catalizada por la aspartato trans-carbamilasa,



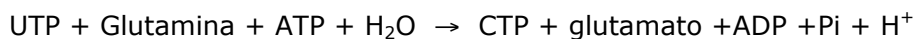
Este producto pasa por una deshidratación que permite su ciclación y una oxidación para formar el anillo inicial, o primario, de pirimidina denominado orotato. La incorporación de fosforribosilpi-rofosfato da lugar a la formación del nucleótido pirimidínico uridilato o UMP.

En organismos superiores las enzimas que participan en esta ruta metabólica están asociadas en 2 complejos multienzimáticos, garantizando el adecuado desarrollo del proceso y el correcto ensamblaje de cada uno de los componentes.

Los nucleótidos activados, con dos o tres grupos fosfato, se obtienen a partir de los nucleótidos monofosfatados por incorporación de grupos fosfato cedidos por el ATP. Estas reacciones son catalizadas por un grupo de enzimas denominadas nucleótido monofosfato quinasas.



La síntesis del nucleótido pirimidínico de citosina se realiza a partir de UTP, por acción de la citidilato sintetasa,



## Síntesis de desoxirribonucleótidos

Los desoxirribonucleótidos se sintetizan a partir de los correspondientes ribonucleótidos, mediante la reducción del carbono 2' de la molécula de ribosa para dar 2'-desoxirribosa. La enzima que cataliza esta reacción es la ribonucleótido reductasa, que utiliza como sustratos todos los ribonucleótidos tanto en forma di como trifosfatada. La reacción que tiene lugar es:



En la formación de los desoxirribonucleótidos, aparece el desoxiuridilarato (dUMP) que no es un componente del ADN; para convertir este compuesto en el desoxirribonucleótido que tenga de base pirimidínica timina se lleva a cabo una reacción catalizada por la timidilato sintasa, que metila el UMP obteniéndose TMP, utilizando como donador de grupos metilo al tetrahidrofolato.

La biosíntesis de nucleótidos púricos y pirimidínicos está regulada mediante mecanismos de retroinhibición por producto final. La formación de los nucleótidos hace que aumente su concentración en la célula y provoca la disminución de la actividad de las enzimas reguladoras o alostéricas, que están situadas en el inicio de las rutas sintéticas.