

- A. Carboxipeptidasa**, que actúa en el enlace peptídico sólo en el extremo del carboxilo terminal de la cadena.
- B. Aminopeptidasa**, que actúa en el enlace peptídico sólo en el extremo del amino terminal.
- Un resumen de sus acciones se muestra en la figura 14.2. La digestión de las proteínas se efectúa por las enzimas en:
- A. Estómago**
 - B. Páncreas**
 - C. Células intestinales**

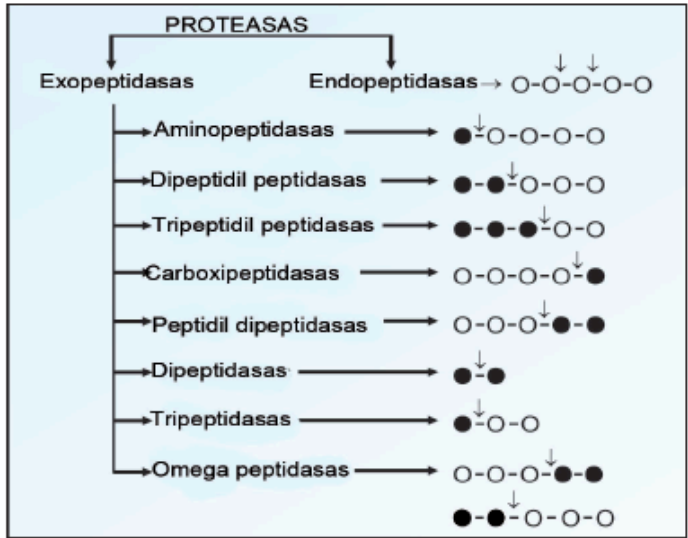


Fig. 14.2. Acción de las proteasas. La enzima hidroliza el enlace peptídico donde se encuentra la flecha

A. Digestión gástrica de las proteínas

El ácido clorhídrico es secretado en el estómago (Capítulo 26). Éste hace que el pH sea óptimo para la acción de la pepsina y también activa a la pepsina. El ácido también desnatura a las proteínas.

1. Rennina

La rennina, llamada de otra manera **quimosina**, es activa en infantes y está involucrada en el cuajado de la leche (cuadro 14.1). Está ausente en adultos. La proteína de la leche, la caseína, se convierte en paracaseína por acción de la rennina. Esta proteína desnaturizada se digiere fácilmente de manera adicional por la pepsina.

Cuadro 14.1. Rennina y renina son diferentes

La **rennina** es la enzima proteolítica presente en el jugo gástrico.

La **renina** es la enzima proteolítica secretada por los riñones. Está involucrada en la activación del angiotensinógeno a angiotensina, un agente hipertensivo.

2. Pepsina

Es secretada por las células principales del estómago como **pepsinógeno** inactivo. La conversión de pepsinógeno a pepsina se lleva a cabo removiendo 44 aminoácidos del extremo amino terminal, por el ácido clorhídrico. El pH óptimo para la actividad de la pepsina es **alrededor de 2**. La pepsina es una endopeptidasa (tabla 14.1). La pepsina cataliza la hidrólisis de los enlaces formados por grupos carboxilo de Fen, Tir, Trp y Met. Por acción de la pepsina, las proteínas son degradadas a proteosomas y peptonas.

Tabla 14.1. Acción de las enzimas proteolíticas

Enzima	Hidrólisis de enlaces formados por grupos carboxílicos de:
Pepsina	Fen, Tir, Trp, Met
Tripsina	Arg, Lis
Quimotripsina	Fen, Tir, Trp, Val, Leu
Elastasa	Ala, Gli, Ser
Carboxipeptidasa A	C-terminal aminoácidos aromáticos
Carboxipeptidasa B	C-terminal aminoácidos básicos

B. Digestión pancreática de las proteínas

El pH óptimo para la actividad de las enzimas pancreáticas (pH 8) es proporcionado por la bilis alcalina y el jugo pancreático. La secreción del jugo pancreático es estimulada por la hormona peptídica, **colecistoquinina**, también llamada **pancreozimina**.

El jugo pancreático contiene las endopeptidasas importantes, a saber, la **tripsina**, **quimotripsina**, **elastasa** y **carboxipeptidasa**.

Estas enzimas también son secretadas como zimógenos (tripsinógeno, quimotripsinógeno y pro-elastasa), de tal forma que las células acinares pancreáticas no sean autolisadas. Las tres son serinproteasas, por ejemplo, los centros activos de estas enzimas contienen residuos de serina.

3. Tripsina

El tripsinógeno es activado por la **enteroquinasa** (enteropeptidasa) presente en las membranas de las microvellosidades intestinales. Una vez activa, la tripsina activa otras moléculas enzimáticas. La tripsina es activada por la remoción de un hexapéptido a partir del extremo amino terminal. La tripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces formados por los grupos carboxilo de Arg y Lis.

Pancreatitis aguda: la activación prematura del tripsinógeno dentro del páncreas por sí mismo resultará en la autodigestión de las células pancreáticas. El resultado es una pancreatitis aguda. Ésta es una condición que pone en riesgo la vida.

4. Quimotripsina

La tripsina actuará sobre el quimotripsinógeno, así se forman los péptidos A, B y C. Estos 3 segmentos están en proximidad, de tal modo que es formado el sitio activo. Por lo tanto, la proteólisis selectiva produce el sitio catalítico.

5. Carboxipeptidasas

La tripsina y la quimotripsina degradan las proteínas a pequeños péptidos; éstos son hidrolizados de manera adicional en dipéptidos y tripéptidos por las **carboxipeptidasas** presentes en el jugo pancreático. La procarboxipeptidasa es activada por la tripsina. Éstas son metalo-enzimas que requieren zinc.

C. Digestión intestinal de las proteínas

La digestión completa de los pequeños péptidos al nivel de aminoácidos se lleva a cabo por las enzimas presentes en el jugo intestinal (**succus entericus**). La superficie luminal de las células epiteliales del intestino contiene las siguientes enzimas:

6. Leucina aminopeptidasa

Ésta libera aminoácidos básicos y glicina del extremo amino terminal.

7. Prolina aminopeptidasa

Ésta remueve la prolina del extremo de los polipéptidos.

8. Dipeptidasas y tripeptidasas

Éstas llevan a cabo la digestión completa de las proteínas; sus especificidades se muestran en la figura 14.2.

ABSORCIÓN DE AMINOÁCIDOS

La absorción de los aminoácidos ocurre principalmente en el intestino delgado. Este es un proceso que requiere energía. Los sistemas de transporte son mediados por un acarreador y/o sistemas de simporte dependientes de ATP-sodio. Existen **5 diferentes acarreadores** para los aminoácidos:

1. Aminoácidos neutrales (alanina, valina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, isoleucina)
2. Aminoácidos básicos (Lis, Arg) y cisteína
3. Iminoácidos y glicina
4. Aminoácidos acídicos (Asp, Glu)
5. Aminoácidos beta (b-alanina)

Ciclo de Meister (ciclo de gamaglutamil)

En los intestinos, en los túbulos del riñón y en el cerebro, la absorción de aminoácidos neutros se efectúa por el ciclo gamma-glutamil. El principal papel lo tiene el tripéptido **glutación** (GSH) (gamma-glutamylcisteinilglicina). Éste reacciona con los aminoácidos para formar aminoácidos gamma-glutamyl. Esta reacción es catalizada por la gamma-glutamyl transferasa. El aminoácido glutamil luego es disociado para dejar al aminoácido libre. El resultado neto es la transferencia de un aminoácido a través de la membrana (Fig. 14.3). El transporte de una molécula de aminoácido y la regeneración de la GSH requiere **3 moléculas de ATP**.

Alergia a los alimentos

Los dipéptidos y tripéptidos pueden entrar por el borde de las vellosidades de las células de la mucosa; éstos son inmediatamente hidrolizados a aminoácidos libres. Luego son transportados a la vena porta. Rara vez, las moléculas más grandes

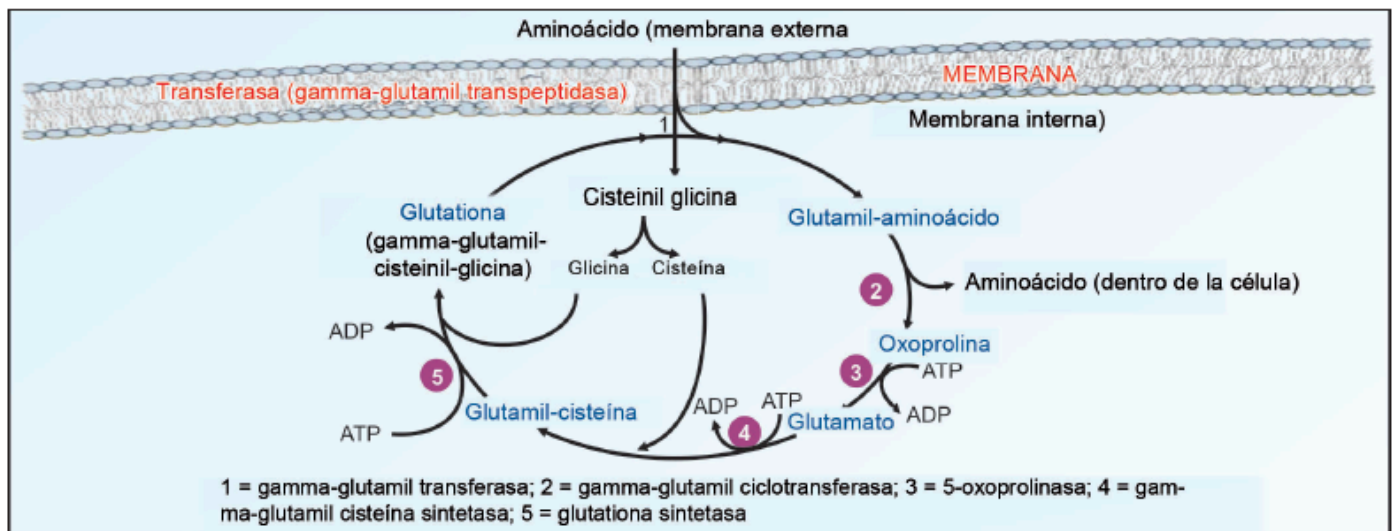


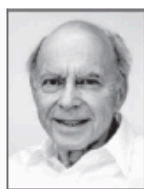
Fig. 14.3. Ciclo de Gamma Glutamil (Ciclo de Meister)



Aaron
Ciechanover
NP 2004
b. 1947



Avram Hershko
NP 2004
b. 1937



Irwin Rose
NP 2004
b. 1926

pueden pasar de manera paracelular (entre las células epiteliales) y entrar a la corriente sanguínea. Éstas son inmunogénicas, causando reacciones de los anticuerpos, conduciendo a alergias a los alimentos. Se ha demostrado que durante la transcitosis mediada por las invaginaciones de la membrana plasmática en las células endoteliales, se transportan moléculas intactas de IgA a través de la mucosa celular.

Aplicaciones clínicas

1. La deficiencia de la enzima 5-oxoprolinasa conduce a **oxoprolinuria** (aciduria piroglutámica).
2. La alergia a ciertas proteínas de los alimentos (leche, pescado) se cree que es el resultado de la absorción de proteínas parcialmente digeridas.
3. Los defectos en los sistemas intestinales de transporte de aminoácidos son vistos como errores innatos del metabolismo como:
 - A. **Enfermedad de Hartnup** (capítulo 17)
 - B. Iminoglicinuria
 - C. Cistinuria (capítulo 15)
 - D. Intolerancia a proteínas lisinúricas
 - E. Síndrome de Oasthouse
4. La gastrectomía parcial, pancreatitis, carcinoma de páncreas y la fibrosis cística pueden afectar la digestión y la absorción de las proteínas.
5. **Enteropatía de pérdida de proteínas:** Hay una pérdida excesiva de proteínas del suero a través del tracto gastrointestinal.

Degradación intracelular de proteínas

Todas las proteínas en el cuerpo están siendo constantemente degradadas. La vida media de una proteína ($t_{1/2}$) es el tiempo requerido para reducir su concentración a la mitad del valor inicial. Las proteínas de los tejidos en general tienen vidas medias de unas pocas horas. Las enzimas clave tienen normalmente vidas medias de sólo algunos minutos (ver cuadro 14.2). La **secuencia de PEST** (áreas ricas en prolina, glutamato, serina y treonina) en una proteína dará un mensaje inherente para romper aquella proteína rápidamente.

Cuadro 14.2. Vida media de las proteínas

La vida media de las proteínas es muy variable. La ornitina descarboxilasa tiene sólo 11 minutos. La vida media de la hemoglobina depende del período de existencia de los eritrocitos. Las proteínas del cristalino permanecen sin cambio a lo largo de toda la vida del organismo. Las proteínas dañadas o con defectos son degradadas prematuramente.

Las partículas extracelulares o proteínas son internalizadas por endocitosis y fusionadas con los **lisosomas** (capítulo 2). Las proteínas intracelulares también son finalmente degradadas por los lisosomas.

Catepsinas

En los fagolisosomas, las partículas son degradadas por enzimas conocidas como catepsinas. El término catepsina es una palabra griega, que significa 'digerir'. Las catepsinas son 18 en número, designadas de la A a la T. La mayoría de ellas son activas a pH alrededor de 3 a 5.

Ubiquitina

El rompimiento intracelular de las proteínas también ocurre de manera independiente a los lisosomas. Esto involucra a la ubiquitina. Ésta es nombrada así debido a que se encuentra de forma abundante en todas las células. Es una pequeña proteína con 76 residuos (PM 8.5 kDa). La ubiquitina se une a proteínas con ayuda de 3 enzimas, E1 (enzima activadora), E2 (ligasa) y E3 (transferasa). Un defecto congénito en E3 está implicado en la génesis del síndrome de Angelman y del síndrome de Von Hippel-Lindau.

Proteosomas

Las proteínas unidas a la ubiquitina son inmediatamente degradadas dentro de los **proteosomas** de las células. El ensamble del proteosoma tiene un hueco central cilíndrico. Las proteínas marcadas con ubiquitina son conducidas a este túnel, y las enzimas proteolíticas circundantes digieren la proteína a pequeños oligopéptidos de 5 a 6 aminoácidos de longitud (cuadro 14.2). Ciechanover, Hershko y Rose fueron galardonados con el Premio Nobel en 2004 por su descubrimiento de la degradación de proteínas mediada por la ubiquitina.

Transporte de aminoácidos entre órganos

En el plasma, todos los aminoácidos se encuentran en un nivel de aproximadamente de 1 mg/dl, excepto el ácido glutámico y la glutamina, los cuales están presentes en concentraciones más

elevadas (cada uno cerca de 10 mg/dl). La degradación de proteínas en el músculo es la fuente de aminoácidos para los tejidos, mientras que el hígado es el sitio de disposición (figuras 14.4 y 14.5).

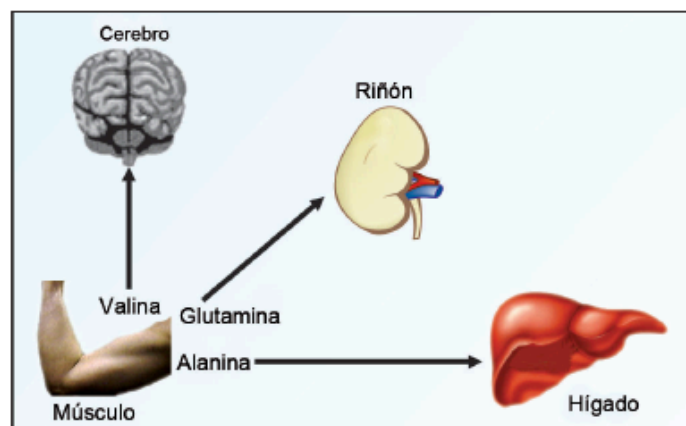


Fig. 14.4. Transporte de aminoácidos entre órganos durante condiciones de ayuno.

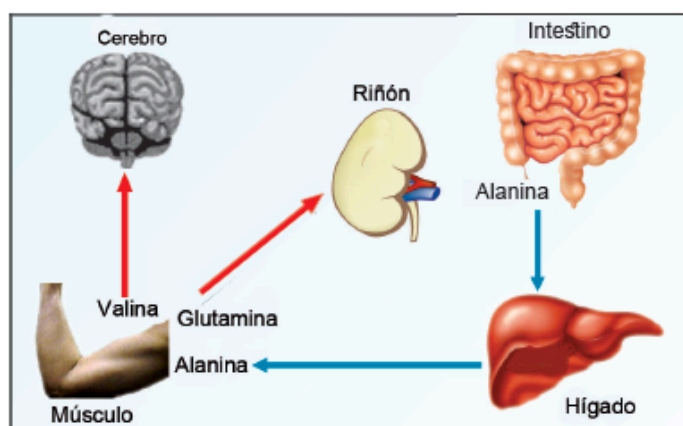


Fig. 14.5. Transporte de aminoácidos entre órganos después de tomar alimentos (condición post-prandial).

En estado de ayuno

El músculo libera principalmente alanina y glutamina, de los cuales la **alanina es consumida por el hígado** y la glutamina por los riñones (fig. 14.4). El hígado remueve el grupo amino y lo convierte en urea y el esqueleto de carbono es utilizado para la **gluconeogénesis**. Los estudiantes deberán referirse también al ciclo de glucosa-alanina, en el capítulo 9, en gluconeogénesis (fig. 9.30). El cerebro consume de manera predominante aminoácidos de cadena ramificada.

En estado de alimentación

Los aminoácidos absorbidos a partir de la dieta son utilizados por diferentes tejidos (fig. 14.5). Tanto los músculos como el cerebro consumen aminoácidos de cadena ramificada y liberan glutamina y alanina. La glutamina es liberada a los

riñones para ayudar en la regulación del balance ácido-base mientras que la alanina es consumida por el hígado.

METABOLISMO GENERAL DE LOS AMINOÁCIDOS

1. Las **reacciones anabólicas** donde son sintetizadas las proteínas.
2. **Síntesis** de productos especializados tales como el grupo heme, creatina, purinas y pirimidinas.
3. Las **reacciones catabólicas** donde las proteínas alimenticias y las proteínas del cuerpo son degradadas a aminoácidos.
4. **Transaminación**: el grupo amino es removido para producir el esqueleto de carbono (cetoácido). El grupo amino liberado como amoniaco es detoxificado y excretado como **urea**.
5. El esqueleto de carbono es utilizado para la síntesis de aminoácidos **no esenciales**.
6. También son utilizados para la **gluconeogénesis** o para la oxidación completa.
7. Otras funciones metabólicas menores como la conjugación, metilación, amidación, etcétera. La tabla 14.1 proporciona un resumen del metabolismo de los aminoácidos. El grupo de aminoácidos del cuerpo se muestra en la figura 14.6.

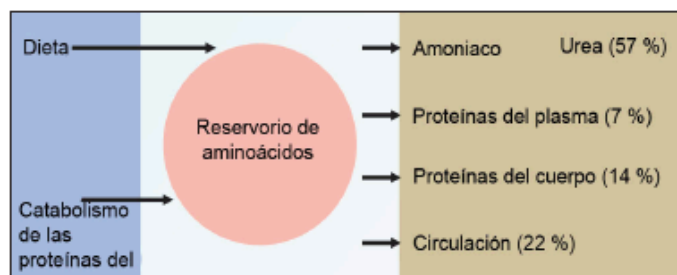


Fig. 14.6. Reservorio de aminoácidos

FORMACIÓN DE AMONIACO

Las fuentes y el destino del amoniaco se muestran en la figura 14.7. El primer paso en el catabolismo de los aminoácidos es la remoción del grupo amino como **amoniaco**. Ésta es la principal fuente de amoniaco. Sin embargo, también se pueden formar pequeñas cantidades de amoniaco a partir del catabolismo de las bases purínicas y pirimídicas.

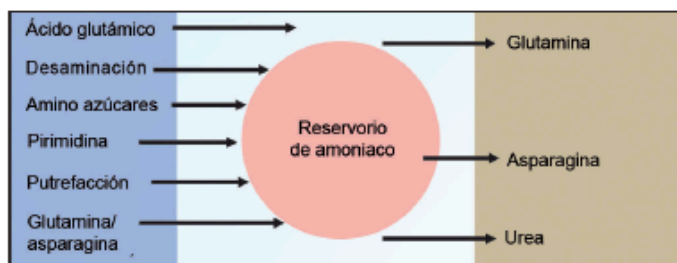
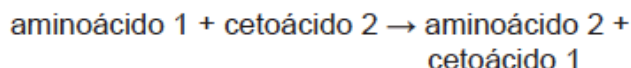


Fig. 14.7. Origen y destino del amoniaco

El amoniaco es **altamente tóxico**, especialmente para el sistema nervioso. La detoxificación del amoniaco es por la conversión a urea y su excreción a través de la orina.

A. Transaminación

i. La transaminación es el intercambio del grupo alfa amino entre un aminoácido alfa y un cetoácido alfa, formando un nuevo aminoácido alfa.



ii. Como ejemplo, el grupo amino es intercambiado entre la alanina y el ácido glutámico (fig. 14.8). En casi todos los casos, el grupo amino es aceptado por un **ácido alfa ceto**glutámico, de tal manera que se forma ácido glutámico.

iii. Las enzimas que catalizan la reacción son un grupo conocido como **amino transferasas**. Estas enzimas tienen **fosfato de piridoxal** como grupo prostético (Fig. 14.8). La reacción es fácilmente reversible.

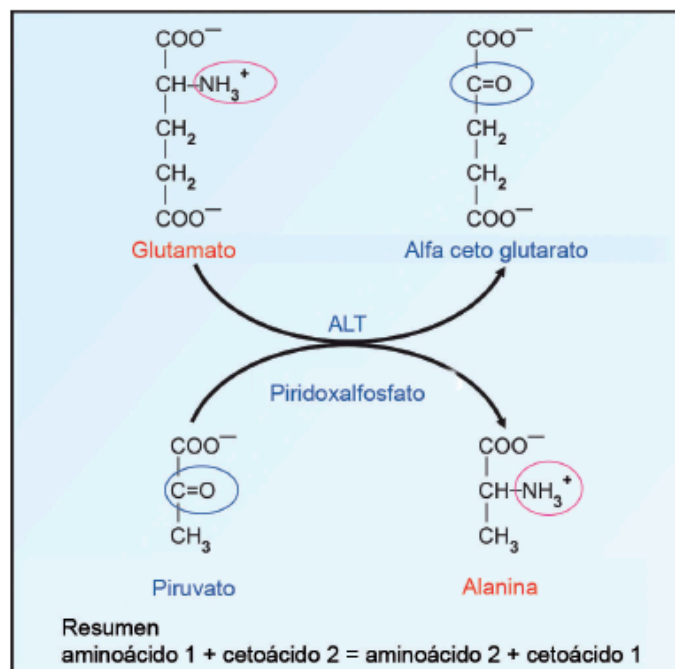


Fig. 14.8. Reacción de transaminación. En este ejemplo, la enzima es alanina aminotransferasa (ALT) y el fosfato de piridoxal es la coenzima. La reacción es fácilmente reversible.

El fosfato de piridoxal mantiene un enlace de base de Schiff con el grupo amino épsilon del residuo de lisina de la enzima. Éste forma un enlace *aldimina* con el grupo amino alfa del aminoácido reactivo. Luego el enlace cambia a un enlace cetimina seguido por la hidrólisis, siendo los productos un cetoácido alfa y fosfato de piridoxamina. Durante la segunda fase de la reacción, la reacción es reversible, se forma el nuevo aminoácido y se regenera el fosfato de piridoxal.

Significado biológico de la transaminación

1. Primera etapa del catabolismo

En esta primera etapa, el **amoniaco** es removido, y el esqueleto de carbono del aminoácido entra en la ruta catabólica.

2. Síntesis de los aminoácidos no esenciales

Por medio de la transaminación, todos los aminoácidos no esenciales se pueden sintetizar en el cuerpo a partir de los cetoácidos disponibles de otras fuentes. Por ejemplo, el **piruvato** se puede transaminar para sintetizar **alanina**. De manera similar, el oxaloacetato produce ácido aspártico. El alfa ceto glutarato es transaminado para formar ácido glutámico. Aquellos aminoácidos, que no pueden ser sintetizados de esta manera, son por lo tanto esenciales; éstos deben estar disponibles en los alimentos (ver cuadro 3.1 para aminoácidos esenciales).

3. Interconversión de los aminoácidos

Si el aminoácido núm. 1 está en gran cantidad y el núm. 2 está en baja cantidad; el grupo amino del núm. 1 se puede transferir a un cetoácido para dar el aminoácido núm. 2, para igualar la cantidad de ambos. Esto se llama **ecualización** de cantidades de aminoácidos no esenciales.

Excepciones

La lisina, treonina y prolina no se transaminan. Éstas siguen rutas degradativas directas.

Significado clínico de la transaminación

La aspartato amino transferasa (**AST**) y la alanina amino transferasa (**ALT**) son inducidas por glucocorticoides que favorecen la gluconeogénesis. La AST y ALT son marcadores del daño en **hígado**. Su importancia clínica se da en los capítulos 23 y 26.

B. Trans-desaminación

1. El grupo amino de la mayoría de los aminoácidos es liberado por una reacción acoplada, la

transdesaminación, que es la **transaminación seguida de una desaminación oxidativa**.

- La transaminación tiene lugar en el citoplasma de todas las células del cuerpo; el grupo amino es transportado al hígado como **ácido glutámico**, que es finalmente desaminado oxidativamente en las mitocondrias de los hepatocitos.
- Por lo tanto, los dos componentes de la reacción están físicamente lejos, pero fisiológicamente están acoplados. De ahí, el término trans-desaminación (fig. 14.9).

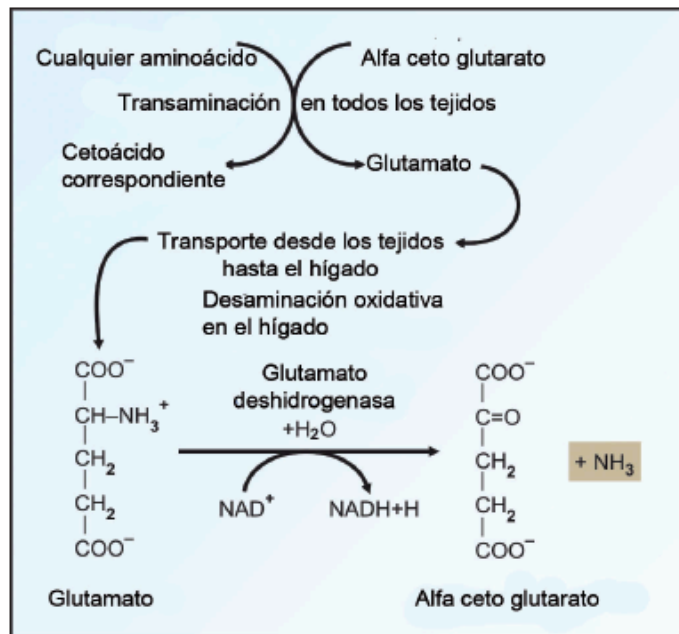


Fig. 14.9. Transaminación + desaminación = transdesaminación

Desaminación oxidativa del glutamato

Sólo las mitocondrias del **hígado** contienen **glutamato deshidrogenasa (GDH)** que desamina el glutamato a alfa cetoglutarato más amoníaco. Todos los aminoácidos primero son transaminados a glutamato, el cual es finalmente desaminado (**transdesaminación**) (fig. 14.9). Los aminoácidos son desaminados a una velocidad cerca de 50 - 70 g por día.

Durante la reacción de transaminación el grupo amino del resto de los aminoácidos es transferido al glutamato. De ahí que la reacción de la glutamato deshidrogenasa es la reacción final que remueve el grupo amino de todos los aminoácidos (fig. 14.9). Ésta requiere NAD^+ como coenzima (el NADP también puede actuar como coenzima). Ésta es una enzima alostérica; es activada por ADP e inhibida por GTP.

La hidrólisis de la glutamina también produce NH_3 , pero esto ocurre principalmente en el riñón, donde se requiere la excreción de NH_4^+ para la regulación ácido base.

Rutas secundarias de desaminación

- La L-aminoácido oxidasa puede actuar sobre todos los aminoácidos excepto en los hidrox aminoácidos y en los aminoácidos dicarboxílicos. Ésta utiliza FMN como coenzima. El peróxido formado en esta reacción es descompuesto por la catalasa en los peroxisomas (fig. 14.10).

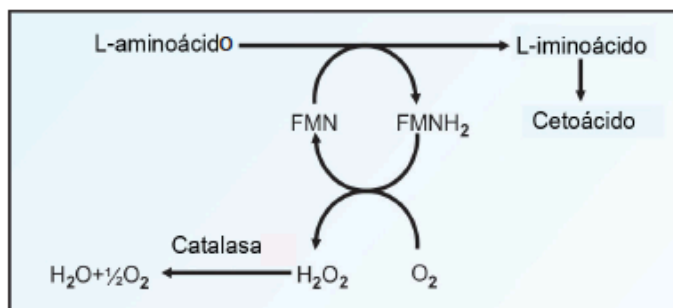


Fig.14.10. L-aminoácido oxidasa

- La D-aminoácido oxidasa puede oxidar la glicina y cualquier D-aminoácido que pueda formarse por el metabolismo bacteriano. Ésta utiliza FAD como coenzima.
- El amoníaco se puede formar en el cuerpo a través de reacciones secundarias como la oxidación de las monoaminas por la MAO (monoaminaoxidasa) (capítulo 17, en metabolismo de la tirosina).

Desaminaciones no oxidativas

- Las **deshidratasas** actúan sobre los hidrox aminoácidos para remover el amoníaco a partir de los siguientes aminoácidos:
 - La **serina** dará origen al piruvato (capítulo 15)
 - La **treonina** es convertida en alfa cetoácido butírico.
- Desulfhidrasa:** la **cisteína** sufre una desaminación y una trans-sulfuración simultánea para formar piruvato (capítulo 15).
- La **histidina** también sufre una desaminación no oxidativa para formar ácido urocánico; catalizada por la histidasa (fig. 16.8). El amoníaco también puede producirse en el tracto gastrointestinal por bacterias de putrefacción.

DISPOSICIÓN/DESTOXIFICACIÓN DEL AMONIACO

1. Primera línea de defensa (atrapamiento de amoníaco)

Ya que es altamente tóxico, el amoníaco debe ser eliminado o destoxificado cuando es formado. Incluso, cada minuto una cierta cantidad de amoníaco puede ser tóxica para el sistema nervioso

central. Pero el amoníaco siempre es producido por casi todas las células, incluyendo las neuronas. El amoníaco intracelular es inmediatamente capturado por el ácido glutámico para formar **glutamina**, especialmente en las células del cerebro (fig. 14.11). La glutamina es luego transportada al hígado, donde la reacción es revertida por la enzima **glutaminasa** (fig. 14.11). El amoníaco generado de este modo es inmediatamente detoxificado a urea. El ácido aspártico también puede sufrir una reacción similar para formar **asparagina** (capítulo 16).

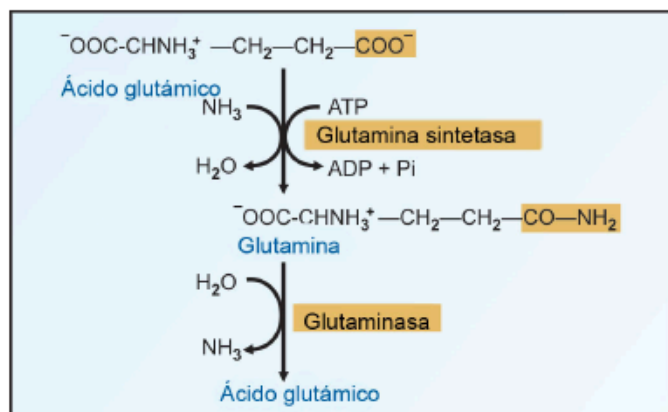


Fig.14.11. Captura de amoníaco como glutamina

2. Transporte del amoníaco

Dentro de las células de casi todos los tejidos, la transaminación de los aminoácidos produce ácido glutámico. Sin embargo, la glutamato deshidrogenasa está disponible sólo en el hígado. Por lo tanto, la desaminación final y la producción de amoníaco tienen lugar en el hígado (fig. 14.9). Por consiguiente, el **ácido glutámico** actúa como el eslabón entre los grupos amino de los aminoácidos y el amoníaco. La concentración de ácido glutámico en la sangre es 10 veces mayor que la de otros aminoácidos. La **glutamina** es la forma de transporte del amoníaco desde el cerebro y los intestinos al hígado; mientras que la alanina es la forma de transporte desde los músculos.

3. Disposición final

El amoníaco de todas las partes del cuerpo llega de este modo al hígado. Éste es luego **destoxificado a urea por las células del hígado** y luego excretado a través de los riñones. **La urea es el producto final del metabolismo de las proteínas.**

Ya que los mamíferos, incluyendo a los seres humanos, excretan el nitrógeno amino principalmente como urea, éstos son llamados como ureotélicos. Los peces lo excretan como amo-

niaco (amoneotélicos), mientras que los pájaros y los reptiles como ácido úrico (uricotélicos) (cuadro 14.3).

Cuadro 14.3. Los mamíferos excretan amoníaco en forma de urea; pero los pájaros excretan el amoníaco como ácido úrico.

Millones de nidos de pájaros albatros se encuentran en algunas islas del Océano Pacífico, en las costas de Perú. Durante siglos, sus excrementos formaron grandes cerros. Estos depósitos de guano, que contienen principalmente ácido úrico, están siendo ahora explotados comercialmente como fertilizantes por su contenido de nitrógeno.

A pesar de que el amoníaco es tóxico y tiene que ser inmediatamente detoxificado, en las células de los riñones, el amoníaco es deliberadamente generado a partir de la glutamina con ayuda de la glutaminasa. Esto es para amortiguar los ácidos, y mantener el balance ácido-base (ver fig. 29.5).

CICLO DE LA UREA

En 1773, Rouelle aisló la urea a partir de la orina. En 1828, Frederic Wohler obtuvo urea hirviendo una solución acuosa de cianato de amonio. El ciclo de la urea es la primera ruta metabólica elucidada (1932). Este ciclo es conocido como ciclo de la urea **Krebs-Henseleit**. Como la ornitina es el primer miembro de la reacción, es también llamado **ciclo de la ornitina**.

Los dos átomos de nitrógeno de la urea se derivan a partir de dos fuentes diferentes, una del amoníaco y la otra directamente del grupo alfa amino del ácido aspártico.

Paso 1. Formación del carbamoil fosfato

Una molécula de amoníaco se condensa con CO_2 en presencia de **dos moléculas de ATP** para formar carbamoil fosfato. La reacción es catalizada por la enzima mitocondrial **carbamoil fosfato sintetasa-I (CPS-I)** (figuras 14.12 y 14.13, paso 1). Una enzima citoplásmica completamente diferente, la carbamoil fosfato sintetasa-II (CPS-II) está involucrada en la síntesis de los nucleótidos de pirimidina (capítulo 39). Las diferencias entre CPS-I y II se muestran en la tabla 14.2. La reacción de la CPS-I es el **paso que limita la velocidad** de formación de la urea. Ésta es irreversible y regulada de forma alostérica.

Paso 2. Formación de citrulina

La segunda reacción también es **mitocondrial**. El grupo carbamoil es transferido al grupo NH_2 de la