METABOLISMO DE PROTEINAS

- **Síntesis:**

- Comprende el estudio de los aminoácidos sus funciones y metabolismo, así como la importancia en la nutrición animal. Además se discute algunas estrategias como el concepto de proteína ideal y su aplicación practica: proteína balanceada y su relación con la mejora de la eficiencia productiva y económica en la producción animal.

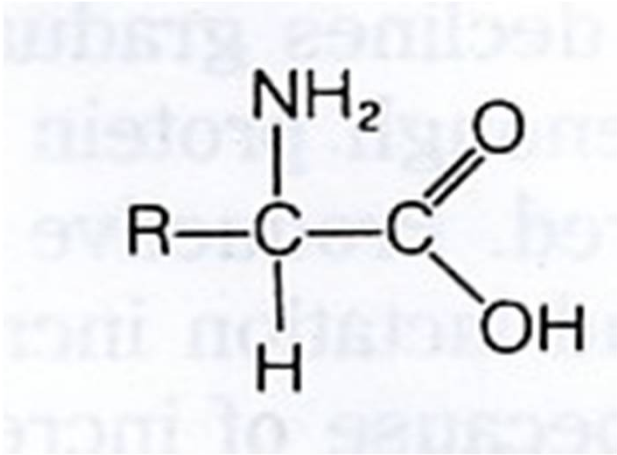
- **Objetivos de aprendizaje: competencias:**

- Analiza y conoce las bases, funciones, metabolismo, interacción de las principales Proteínas que mantienen la optima salud y eficiencia de la producción animal de mono gástricos y poligástricos
- Relaciona e integra los principales ciclos metabólicos de las Proteínas con otros nutrientes y la liberación de energía, para una óptima salud como base para el crecimiento y producción.
- Conoce y maneja los principios de la Bioquímica Nutricional de las Proteínas para su manipulación metabólica como estrategia para una máxima eficiencia y bienestar de los animales de producción.
- TRABAJO: Blog

PROTEINAS

- 16 g de N por 100 g de proteina = 6,25, * Componente de los tejidos corporales, Varia ampliamente en su composicion quimica, propiedades fisicas, tamaño, forma, solubilidad y funcion biologica.
  - Principal constituyente quimico organico de los organos corporales y tejidos blandos
  - Enorme diversidad funcional : Estructura y funcion de la membrana celular: colageno, queratina, etc, Enzimas, Hormonas y otros mensajeros quimicios, Factores inmunes o proteccion (anticuerpos), Balance de fluidos, Balance acido-basico, Transporte (Hb, mioglobina, transferrina, etc)-, Coordinacion del movimiento-musculo: miosina, actina, etc., Almacenamiento: caseina, albumina, Fuente de energia y glucosa

Composition (%) of Protein	
Carbon	51-55
Hydrogen	6.5-7.3
Nitrogen	15.5-18
Oxygen	21.5-23.5
Sulfur	.5-2.0
Phosphorus	0-1.5



AMINOACIDOS

Amino acid	3-letter	Amino acid	3-letter
Alanine	Ala	Leucine	Leu
Arginine	Arg	Lysine	Lys
Asparagine	Asn	Methionine	Met
Aspartic acid	Asp	Phenylalanine	Phe
Cysteine	Cys	Proline	Pro
Glutamic acid	Glu	Serine	Ser
Glutamine	Gln	Threonine	Thr
Glycine	Gly	Tryptophan	Trp
Histidine	His	Tyrosine	Tyr
Isoleucine	Ile	Valine	Val

Table 1. The 20 amino acids encoded directly by the genetic code and their 3-letter abbreviations

ESENCIALIDAD DE AA´S

- Esencial :
  - Amino acidos que no se sintetizan en cantidad suficiente en el cuerpo animal.
  - Requeridos en la dieta.
- No esencial :
  - Sintetizado adecuadamente en el tejido.
  - Requerimiento no especifico
- Varia por especies

- Si un aminoácido esencial es insuficiente en la dieta, éste limita la utilización de otros aminoácidos para formar proteína.
- Si una proteína es deficiente en uno o más aminoácidos esenciales, su calidad es más baja.
- La mayoría de los AA's esenciales pueden sustituirse por sus correspondientes análogos alfa-ceto o alfa-hidroxi excepto la lisina y la treonina. Parece que las necesidades de los animales se refieren al **esqueleto hidrocarbonado preformado** del AA esencial que la célula no puede sintetizar, pero a la que puede unirse el nitrógeno amínico.

CLASIFICACION DE LOS AA´S

Essential amino acids (EAA)		
Amino acids involved in the biological functions that are necessary for life supplied through the diet or synthesised *de novo* by animals.		
	Pigs	**Broiler**
• Indispensable amino acids		
EAA that can not be synthesised *de novo* or at a sufficient rate to maintain the associated biological functions	Lys	Lys
	Thr	Thr
	Met	Met
	Trp	Trp
	Val	Val
	Ile	Ile
	Leu	Leu
	His	His
	Phe	Phe
		Arg
• Dispensable amino acids		
Conditionally or semi-dispensable amino acids		
EAA that can be synthesised *de novo* but that could become indispensable in specific situations when the synthesis become not sufficient to cover the requirement	Cys	Cys
	Tyr	Tyr
	Arg	
Strictly dispensable amino acids		
EAA that can be synthesised *de novo* by animals in a sufficient rate in any cases	Glu, Gln, Gly, Ser, Pro, Asp, Asn, Ala	

- **Los rumiantes son independientes del aporte de AA's esenciales en la ración, ya que los m.o del rumen lo sintetizan, pero en vacas de alta producción?**

- **APRENDER**

AA LIMITANTE

- EL PRIMER AA LIMITANTE ES AQUEL QUE AL ADICIONARSE EN FORMA AISLADA PRODUCE LA PRIMERA RESPUESTA.
- EL SEGUNDO AA LIMITANTE ES AQUEL QUE PRODUCE RESPUESTA SIEMPRE Y CUANDO SE HAYA LLENADO EL REQUERIMIENTO DEL PRIMER AA LIMITANTE.
- EN OTROS CASOS CUANDO SE AGREGA LOS AA EN FORMA AISLADA NO PRODUCEN RESPUESTA, PERO AL COMBINARSE SI LA TIENEN, LLAMANDOSE A ESTE CASO AA IGUALMENTE LIMITANTES.
- El **más deficiente de los aminoácidos esenciales** de una proteína se denomina «aminoácido limitante». El aminoácido limitante determina la eficiencia de utilización de la proteína presente en un alimento o en combinación de alimentos.
- El aminoácido limitante tiende a ser diferente en proteínas diferentes. Esto significa que cuando dos alimentos diferentes se combinan, los aminoácidos de una proteína puede compensar los que faltan en la otra. Esto se llama **complementación proteica**.
- A menos que en la dieta estén presentes todos los aminoácidos esenciales, se produce la interrupción de la síntesis de proteínas en los organismos vivos. El primer aminoácido cuya ausencia interrumpe la síntesis proteínica de los demás aminoácidos, es el llamado «aminoácido limitante». **La metionina es el aminoácido limitante en el caso de las aves de corral**
- **Y EN LOS CERDOS?**
- **PORQUE?**

- El aminoácido que se **encuentre en la mas baja proporción respecto de una necesidad** es la que se denomina “aminoácido limitante”. En dietas para monogástricos, teóricamente cualquier aminoácido puede ser limitante. Pero en condiciones prácticas comúnmente los aminoácidos limitantes son: lisina, triptófano y los aminoácidos azufrados metionina y cistina.
- Las aves de corral, los cerdos y otros no rumiantes necesitan determinados aminoácidos específicos en sus raciones; existe un nivel óptimo de cada uno de ellos para un rendimiento máximo

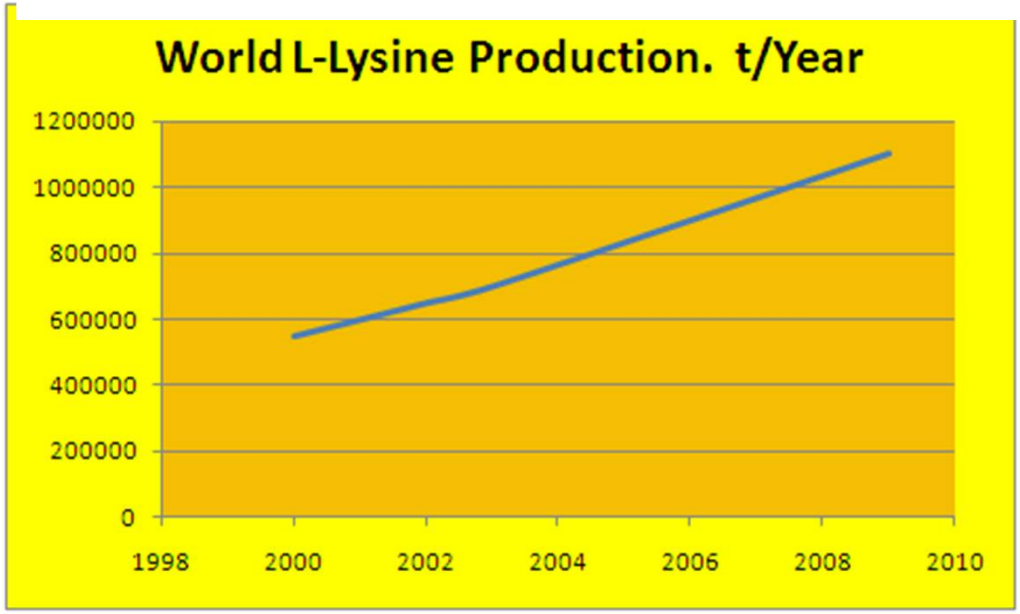
- Desde hace algunos años, los aminoácidos sintéticos metionina, lisina y treonina se emplean en forma rutinaria como ingredientes en la industria alimenticia. Su empleo permite el uso óptimo de los ingredientes proteínicos disponibles, pues estos aminoácidos son los más limitantes en dietas para aves.

Existen dos tipos de aminoácidos esenciales:

• no limitantes: existe suficiente cantidad en los alimentos

• limitantes: presentan altos requerimientos y su cantidad en los alimentos es limitada

AA SINTETICOS



- Desde hace algunos años, los aminoácidos sintéticos **metionina, lisina, treonina, triptofano y valina**, se emplean en forma rutinaria como ingredientes en la industria alimenticia. Su empleo permite el uso óptimo de los ingredientes proteínicos disponibles, pues estos aminoácidos son los más limitantes en dietas para aves.

- Lisina HCl 98 %

34. Synthetic Amino Acids

Synthetic sources of methionine and lysine are now used routinely in poultry diets and tryptophan and threonine will likely be used more frequently as future prices decline. In most situations, the use of synthetic amino acids (Table 2.15) is an economic decision, and so their price tends to shadow that of soybean meal, which is the major protein (amino acid) source used world-wide. By the year 2010, lysine use in North America is estimated to be at 150,000 tonnes while that for methionine will be around 85,000 tonnes, of which the poultry industries use 30 – 65%.

FUNCIONES PRINCIPALES DE LOS AA´S

1. **Arginine**

   A. A component of creatine, which plays important roles in the storage and transmission of phosphate-bond energy. (Also, Gly & Met are involved in creatine synthesis.)
   B. A component of the urea cycle, ∴ involved in the conversion of ammonia to urea.

2. **Aspartic acid**

   A. Involved in biosynthesis of purine - contributes the N atom labeled 1. (Also, Ser, Gln & Gly are involved in purine synthesis.)
   B. Pyrimidine biosynthesis - contributes atoms 3 (N), 4, 5 & 6 (C) of the pyrimidine ring.

3. **Cysteine**

   A. A component of tripeptide, glutathione.
   B. Taurine is derived from Cys. (Taurine is a component of bile acids & excretory pathway for sulfur, and also may function as a neurotransmitter).

4. **Glutamic Acid**

   A. A component of glutathione.
   B. Decarboxylated to γ-aminobutyric acid (GABA), which may be involved in regulation of the CNS activity.
   C. Involved in the transamination of amino acids.

5. **Glutamine** - Contributes two N atoms to the basic structure of purine.

6. **Glycine**

   A. Involved in the synthesis of glutathione, creatine & purine.
   B. Involved in conjugation in the liver - Combines with cholic acid to form glycocholic acid & with benzoic acid to form hippuric acid.
   C. Contributes the N atom of the pyrrole rings found in porphyrins such as heme.

7. **Histidine**

   A. Histamine (vasodilator & mediates release of HCl & pepsin) is formed by decarboxylation of His.
   B. Component of two dipeptides (carnosine & anserine) found in muscle tissues.

8. **Serine** - Involved in synthesis of purine, pyrimidine, sphingomyelin, ethanolamine & choline.

9. **Tryptophan**

   A. Involved in formation of serotonin, which is a vasoconstrictor & is found in significant amounts in the brain.
   B. Involved in formation of melatonin (by further metabolism of serotonin), which may play some role in the regulation of seasonal & diurnal rhythms.
   C. Involved in synthesis of niacin - Costly, but it is possible to meet the niacin requirement by providing sufficient Trp.

10. **Tyrosine**

   A. Involved in synthesis of catecholamines - Tyr ¬ dihydroxy-Phe ¬ dopamine ¬ norepinephrine ¬ epinephrine.
   B. Involved in synthesis of thyroid hormones - Try ¬ mono-iodotyrosine (T_3) ¬ diiodotyrosine (T_3 & T_4).
   C. Involved in synthesis of melanin (pigment of skin & hair).

11. **Methionine**

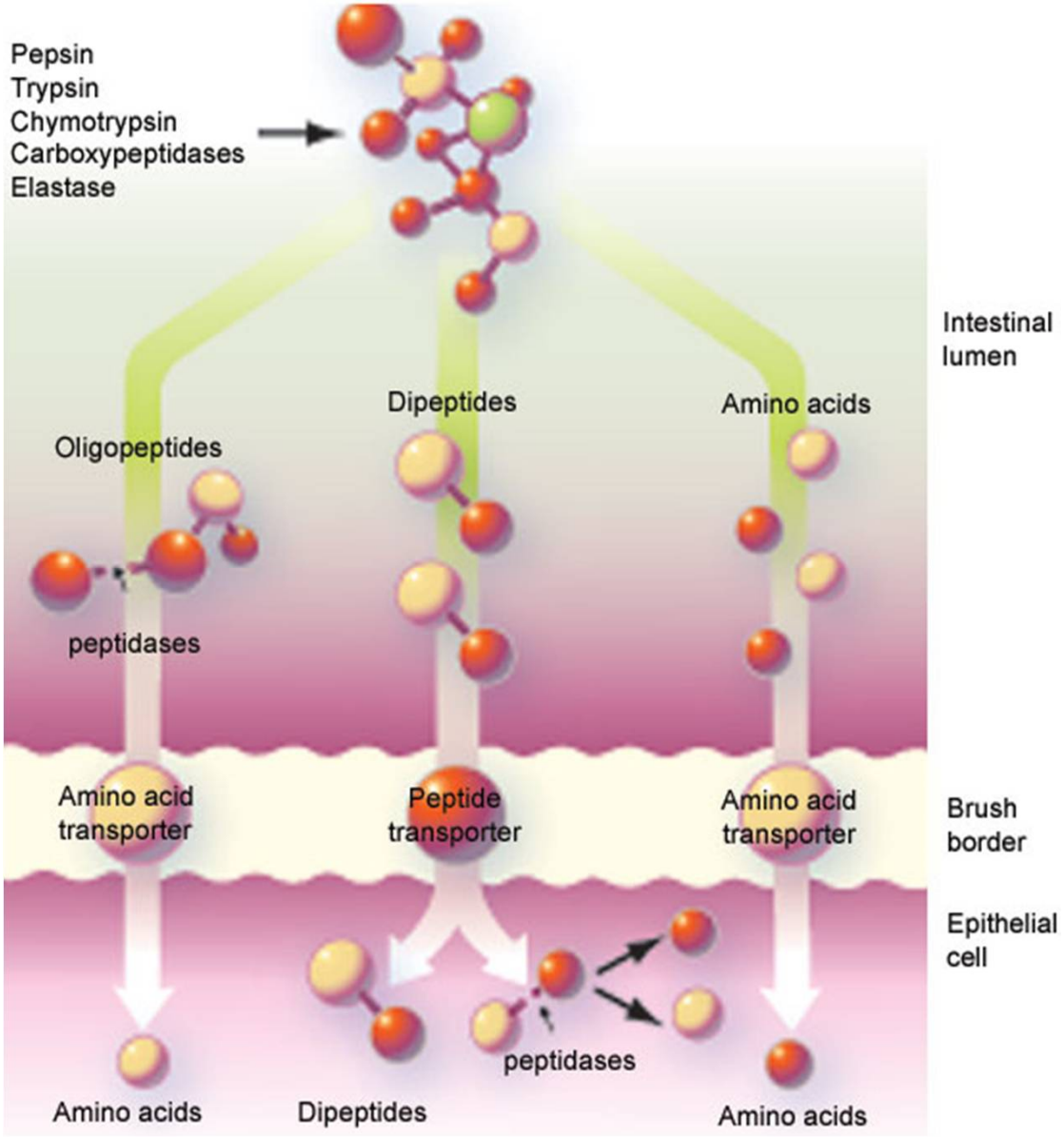
   A. Plays more than a casual role because it contains sulfur & labile methyl groups - may provide methyl groups to as many as 40 different methyl group acceptors.
   B. Involved in synthesis of Cys (∴ taurine), creatine & choline, in conversion of norepinephrine to epinephrine, and in many others.

DIGESTION Y ABSORCION DE LAS PROTEINAS

- Los aa's se absorben por varios mecanismos de transporte principalmente activo (intestino) sodio-dependiente (B12 favorece transporte normal de los aa's a través de la célula) en un 75 %, t. facilitado sodio independiente en un 20 % y por difusión pasiva en un 5 %.

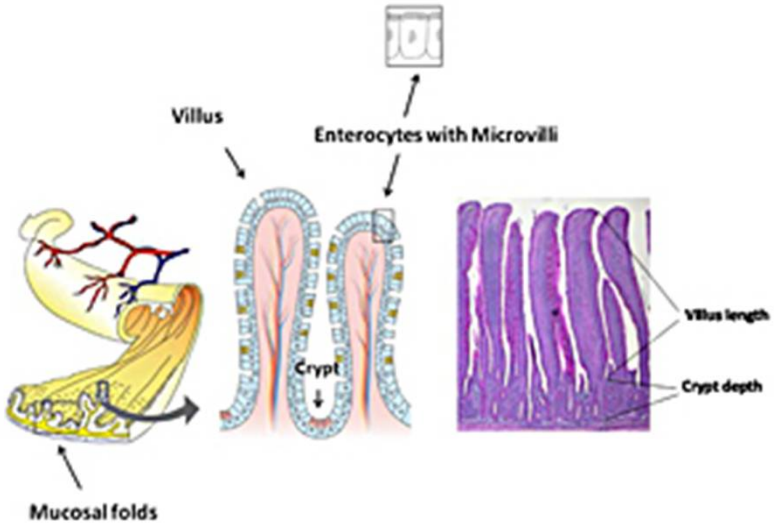
- Se absorben como **aa's y péptidos**(se hidrolizan en las células absorbentes por peptidasas citosolicas) y como aa`s (90 %) y péptidos (10 %) van a la sangre portal. los **péptidos tienen importancia fisiológica , estimulan liberacion de hormonas** de la mucosa del intestino delgado (colecistoquinina-pancreozimina, que induce la secreción de las enzimas pancreáticas y otras hormonas que controlan la motilidad intestinal.

- El epitelio intestinal actúa como filtro selectivo en los animales jóvenes y adultos, siendo impermeable a las proteínas. solo los animales recién nacidos son capaces de **absorber las proteínas intactas** ingeridas en el calostro (inmunoglobulinas).

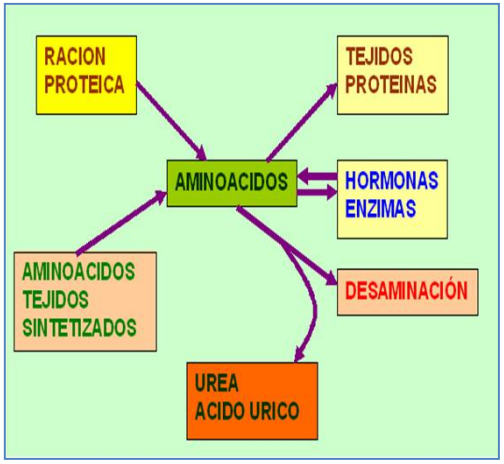


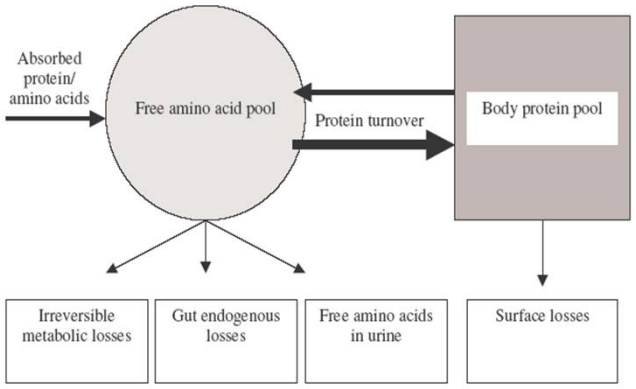
TGI y AMINOACIDOS

- Los AA's absorbidos : Glutamina (25 % del total del plasma), aspartato y glutamato: principales fuentes energéticas del intestino. 10 % de los AA's absorbidos se utilizan para síntesis proteica endógena en el enterocito.
- La treonina: mantenimiento del sistema gastrointestinal. El epitelio intestinal tiene una gran demanda de treonina, particularmente en aquellas funciones asociadas con la creación de mucina y glicocalix (microcomponentes del lumen intestinal). La mitad de la treonina consumida permanece en el enterocito cumpliendo labores de mantenimiento.



POOL DE AMINOACIDOS





Los AA's presentes en el pool experimentan las siguientes reacciones bioquímicas :

1. síntesis de proteínas para los tejidos y productos animales (leche, huevos).
2. síntesis de hormonas, enzimas y otros compuestos nitrogenados biológicamente importantes como los ácidos nucleicos, creatina y colina.
3. degradación de los AA's que han cumplido sus funciones en el organismo o de los ingeridos que superan a las necesidades.

- Si el aporte de AA's supera el potencial de máxima producción de proteína, los AA's en exceso son desaminados, los oxácidos formados por desaminacion son totalmente oxidados y, o bien proporcionan energía para el animal, o actúan como compuestos intermediarios en la transformación de las proteínas en carbohidratos o grasas.

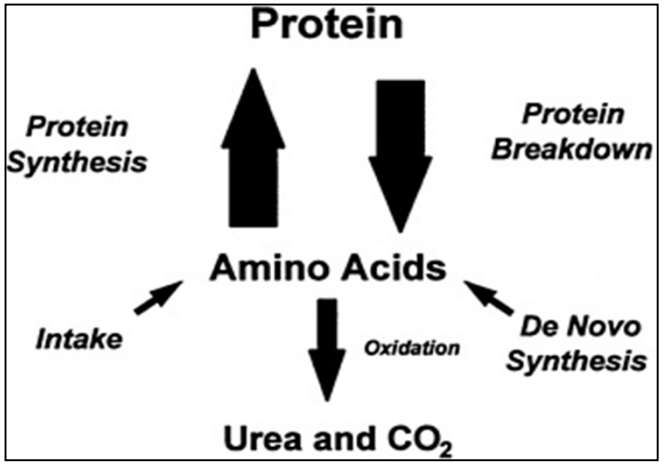
- El pool de AA's libres representa solo el 0,2 – 2 % de la cantidad total de AA's que se hayan ligado principalmente a las proteínas en el organismo.

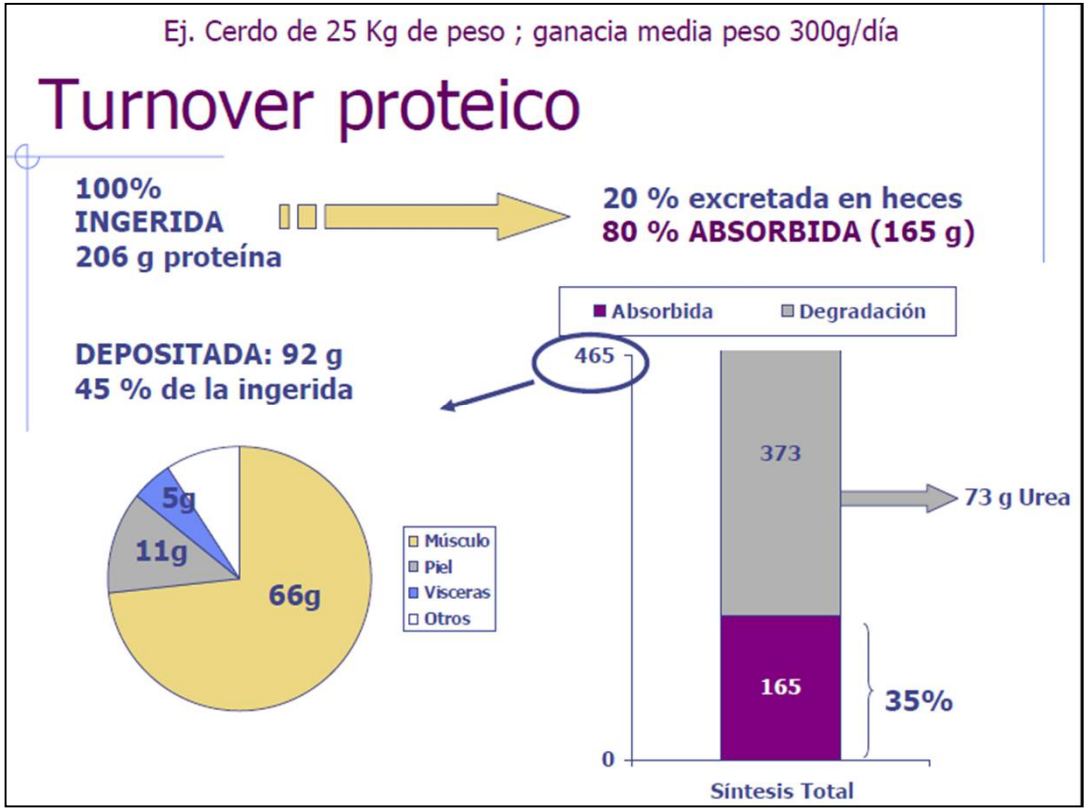
- El pool no representa una reserva de precursores para la síntesis proteica y se depleciona rápidamente si la entrada de AA's al pool cesa bruscamente, por ejemplo por deficiencia de proteína en la ración.

METABOLISMO PROTEICO EN EL ORGANISMO: TURNOVER : Degradación

- Evento necesario, sirve para:
  - Rápido cambio de la cantidad de una proteína
  - Generación de AA's durante periodos de depravación nutricional,
  - Remoción de proteínas dañadas o defectuosas,
  - Eliminación limitada de secuencias de señales o secciones de la proteína necesaria para establecer estructura terciaria,
  - Reestructuración de células y tejidos,
  - Fuente de energía, etc.
- Los animales activos metabólicamente tienen muy alta tasa de degradación proteica comparado a los de crecimiento lento, animales maduros.
- Los mecanismos responsables para la degradación de proteína no están muy claros como los de la síntesis. Algunas proteínas son degradados por las proteasas abundantes en la lisosoma (activo durante estados patológicos, tal como, en inanición o reconstrucción seguido de un daño)
- Muchos tipos de células no tienen o tienen pocas lisosomas y muchas proteínas estructurales son también grandes para ser ingresados intactos a la lisosoma (miosina). Así, las enzimas proteolíticas en el citosol (fluido celular) juega un rol central en la degradación de muchas proteínas bajo muchas circunstancias; la lisosoma por tanto es de importancia critica en continuar el trabajo iniciado en el citosol.

TURNOVER DE LA PROTEINA





Turnover proteico

Es necesario ,ventajoso para

- Incrementar la velocidad de regeneración de enzimas
- Compensar desequilibrios AA's
- Compensar déficit energéticos (ayuno).
- Corrección de errores de síntesis proteica
- Permite una síntesis rápida y masiva (lesiones)

Para depositar 1 g de proteína se requiere la síntesis de 5 g (465/92) de proteína por el organismo. Los otros 4 g de proteínas se degradan simultáneamente.

- Las proteínas del cuerpo están en continuo proceso de renovación. Por un lado, se degradan hasta sus AA constituyentes, y, por otro, se utilizan estos AA juntos con los obtenidos de la dieta (sin diferenciar su procedencia), para formar nuevas proteínas en base a las necesidades del momento. A este proceso se le llama **recambio proteico**. Es imprescindible para el mantenimiento de la vida, siendo la principal causa del consumo energético.
  En ausencia de ciertos elementos esenciales en la dieta, el organismo recurre a veces a sus propios recursos. En ausencia de glúcidos en la dieta de los que obtiene glucosa, es posible obtenerla a partir de la conversión de ciertos AA en el hígado. El sistema nervioso y los leucocitos no pueden consumir otro nutriente que no sea glucosa, el organismo puede degradar las proteínas de nuestros tejidos menos vitales para obtenerla en caso necesario.
- La tasa de degradación se refiere a la tasa de hidrólisis de proteína a AA's libres.
- Cuando la tasa de síntesis de proteína excede la tasa de degradación, ocurre la acumulación proteica.
- La eficiencia de la deposición proteica es definido como la proporción de síntesis de proteína que es acumulado. En broilers jóvenes, la eficiencia de la deposición proteica es alrededor de 50 % y declina hasta alcanzar 0 % en la madures del peso corporal. Las tasas tanto de síntesis y degradación proteica son altos en pollos jóvenes y declina con la edad.

- La síntesis y degradación de proteína son procesos energéticamente costoso. La eficiencia de deposición de proteína es bajo. En otras palabras, una gran cantidad de proteína esta siendo recambiado cada minuto que esta siendo depositado.
- El uso de regresión múltiple de la partición de la producción de calor de animales en crecimiento dentro de varias categorías funcionales ha permitido estimar la contribución del recambio proteico.
- La estimación para los animales en crecimiento están en el rango de 20 – 30 % de la producción de calor. Los pollos broilers quienes han sido seleccionados por conversión eficiente de la energía dietaría dentro de la proteína corporal alcanzan altas tasas de deposición proteica con bajas tasas de degradación proteica que los pollos que no han sido seleccionados por alta eficiencia de crecimiento (Klasing et al., 1987). Parece lógico que la selección por alta eficiencia alimenticia resulta en selección para alta eficiencia de deposición de proteína o, en otras palabras, altas relaciones FSR a FDR. Las dietas que maximiza la eficiencia de utilización alimenticia para el crecimiento también minimiza la tasa de degradación de proteína.
- El ritmo a que los componentes de los tejidos son sustituidos se denomina **tasa de renovación**. La tasa de renovación de la proteína puede llegar a 5-10 veces la ingestión diaria de proteína. Aprox.
- El 80 % de los AA's sintetizados en los tejidos adultos proceden de proteínas corporales descompuestas y el 20 % de la ración.

TURNOVER Y PRODUCCION

TABLE 2. FRACTIONAL SYNTHESIS AND DEGRADATION RATES OF MUSCLE PROTEIN IN THE PECTORALIS MAJOR AND MIXED LEG MUSCLES FROM 2-WK-OLD LAYER AND BROILER CHICKS[a]

	Layer		Broiler		
Item	Pectoralis major	Leg muscle[b]	Pectoralis major	Leg muscle	SE
Fractional synthesis rate (FSR), %/d	15.9[e]	17.6[ef]	18.5[f]	17.2[ef]	.52
Fractional breakdown rate (FBR)[c], %/d	13.2	11.0	10.2	10.0	
Fractional accretion rate (FAR)[d], %/d	2.7	6.6	8.3	7.2	

[a]Each value is the mean of six observations.

[b]Leg muscle consists of the gastrocnemius and peroneous longus.

[c]FBR was determined by difference (FBR = FSR − FAR).

[d]Calculated by linear regression from muscle data of subgroups contemporary to those infused of birds sacrificed 3 d before and 3 d after dietary infusion studies.

[e,f]Values on the same line that do not have a common superscript differ (P<.05).

Skeletal Muscle Protein Turnover in Broiler and Layer Chicks
S. J. Jones, E. D. Aberle and M. D. Judge

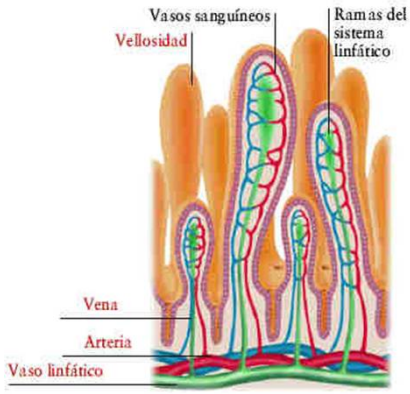
J Anim Sci 1986. 62:1576-1583.

- TASA FRACCIONAL DE DEPOSICION = TASA FRACCIONAL DE SINTESIS – TASA FRACCIONAL DE DEGRADACION

TASA FRACCIONAL DE SINTESIS DE PROTEINA EN VARIOS TEJIDOS DE POLLOS BROILERS DE 12 DIAS DE EDAD

TEJIDO	% / día (mg síntesis/100 mg proteína original/día)
PIEL	31,1
MUSCULO PECTORALIS	23,5
MUSCULO DEL MUSLO (THIGH)	53,8
CORAZON	37,5
HIGADO	105,5
TRACTO GASTROINTESTINAL	176,5

- **La mucosa intestinal es el tejido de regeneración mas rápida del organismo, ya que la renovación de la mucosa tarda 1 – 3 días en la mayoría de las especies. Para la vida media de la proteína soluble de los tejidos de la rata, se han encontrado los valores siguientes : hígado, 0,9 días; riñón, 1,7 días ; corazón, 4,1 días ; cerebro, 4,6 días, y musculo, 10,7 días.**



METABOLISMO DE AA´S

- **SINTESIS DE AA'S:** El esqueleto hidrocarbonado de los AA's no esenciales puede formarse a partir de los carbohidratos, grasas o AA's esenciales. El grupo alfa-amino presente en los AA's sintetizados procede de iones amonicos o de grupos aminos de otros AA's, de acuerdo a dos rutas:

(a) Formación de AA's por fijación de amoniaco: Acido-alfa-cetoglutarico + NH3 + NADH = acido glutamico y ;

(b) por transaminacion : acido oxalacetico + acido glutamico = acido aspartico + acido alfa-cetoglutarico, el fosfato de piridoxal actúa como aceptor de un grupo amino.

- **TRANSFORMACION DE ALGUNOS AA'S ESENCIALES EN AA'S NO ESENCIALES:** Los animales mono gástricos no pueden sintetizar los esqueletos hidrocarbonados de los AA's esenciales. Sin embargo, los hidroxi u oxoacidos sintéticos correspondientes a AA's esenciales ingeridos por los animales mono gástricos, son transformados en los AA's respectivos, por transaminacion. La hidroximetionina, que es mas barata y mas estable que la metionina, se ha recomendado en las dietas (conversión: hidroximetionina en metionina)

- **TRANSFORMACION D-AA a L-AA:** del mismo modo, la conversión del isómero D de los AA's en los isómeros L biologicamente activos, se realiza por transaminacion. Los animales no pueden usar los cetoanalogos de la treonina y lisina, por carecer de esas transaminasas especificas.
- Disponibles para uso en alimentación por síntesis fermentativa, síntesis química o por extracción.
- Requerimiento de conversión a L-AA en el cuerpo del animal para poder ser utilizado en síntesis proteica.
- Formas D son convertidas a forma L por reacción de dos etapas (oxidación y transaminacion) :
- Eficacia biológica de isómeros, análogos y precursores basado en comparación de respuesta con la obtenida con la forma L pura del AA : la L- lisina, L-triptofano, L-metionina y la L-treonina tienen 100 % de biodisponibilidad relativa (RBV) en pollos y cerdos, mientras que la forma D no a excepción de la D- metionina que tiene 90, 100 y 100 % de RBV en el pollo, perro y cerdo respectivamente.

REACCIONES PRINCIPALES

1. **TRANSAMINACIÓN**: **Transaminasa (PLP):** a-Cetoglutarato + AA --> Glutamato + a-cetoácido
2. **DESAMINACIÓN OXIDATIVA**: **Glutamato Deshidrogenasa**: Glutamato + NADPH --> a-Cetoglutarato + NADP+ NH 4+
3. **FIJACIÓN DE AMONIO**: **Glutamina Sintetasa**: Glutamato + ATP + NH4+ --> Glutamina + ADP + Pi
4. **HIDRÓLISIS**: **Glutaminasa**: Glutamina + H2O --> Glutamato + NH4+
5. **DESCARBOXILACIÓN** : **Descarboxilasa (PLP)**: Aminoácido + H2O --> Amina + CO2

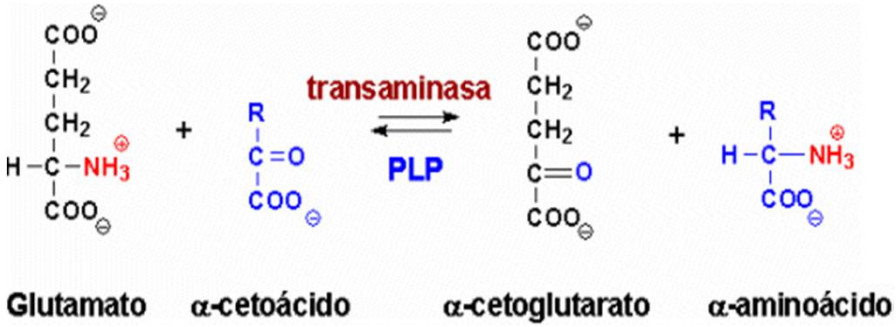
La descarboxilación de aminoácidos o sus derivados proporcionan determinadas aminas, denominadas de forma general aminas biógenas, con funciones biológicas importantes como neurotransmisores, hormonas, compuestos implicados en las reacciones inmunes, etc..

TRANSAMINACION

Las reacciones de transaminación se producen siempre entre un a-aminoácido y un a-cetoácido, donde el primero traspasa el grupo amino al segundo, para formar el a-cetoácido correspondiente al a-aminoácido y el a-aminoácido procedente del a-cetoácido.

Las enzimas que catalizan estas reacciones se denominan de forma genérica transaminasas o aminotransferasas y en función de los compuestos sobre los que actúen reciben nombres específicos, por ejemplo: glutamato-oxalacetato-transaminasa (GOT), que recibe en la actualidad el nombre de ASAT (aspartato, amino-transferasa).

El fosfato de piridoxal, derivado de la vitamina B6, es la coenzima de las transaminasas. Se aloja en el centro activo de las enzimas, unido covalentemente, de forma transitoria, al grupo amino en epsilon de un resto de LYS de la enzima.



DEGRADACION DE LOS AA'S (RUTAS) :

(a) Desaminacion, la desaminacion oxidativa en los tejidos determina la liberación de amoniaco y la conversión del AA en el correspondiente cetoacido. El oxácido formado puede oxidarse para aportar energía o utilizarse para la síntesis de glucosa o convertirse en grasa.

La degradación desaminativa de los AA's de cadena ramificada como la leucina, isoleucina y valina, representa aprox. El 40 % de las necesidades mínimas diarias de los AA's indispensables en los mamíferos monogastricos. Aparte de su papel en la síntesis de proteína, en especial en los músculos, son importantes como combustible metabolico durante las condiciones de estrés por privación de energía (ayuno) o necesidades energéticas incrementadas (trabajo muscular), a diferencia de los otros AA's esenciales cuyas rutas metabólicas tiene lugar en el hígado, los AA's de cadena ramificada, como los AA's no esenciales, se degradan principalmente en los músculos.

(**b) Decarboxilacion,** formación de compuestos biológicos importantes como la histamina y serotonina (necesarios para ciertas funciones del tejido nervioso), acido p-aminobutirico (en el cerebro), taurina (ácidos biliares) y otros.

NTERCAMBIO DE AA'S ENTRE ORGANOS:

La alanina y la glutamina son, cuantitativamene, los AA's mas importantes intercambiados entre los tejidos. Son además los principales AA's liberados de los músculos a la sangre, representando cada uno el 30 – 40 % del total de nitrogeno alfa-amino liberado del tejido muscular.

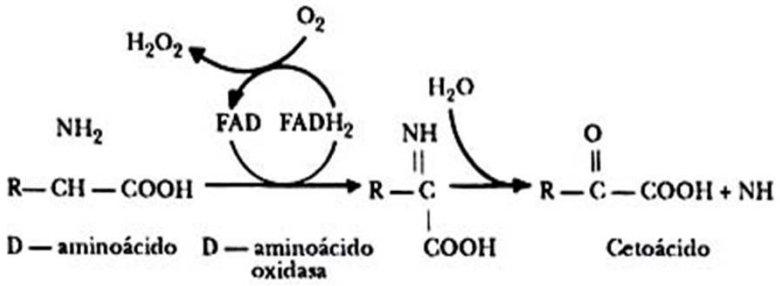
La glutamina liberada a la sangre es recogida, fundamentalmente, por el tejido intestinal y los riñones; constituye un importante combustible oxidativo en el intestino. La alanina, procedente principalmente del tejido muscular, es recogido por el hígado donde es reconvertida a glucosa (ciclo glucosa-alanina).

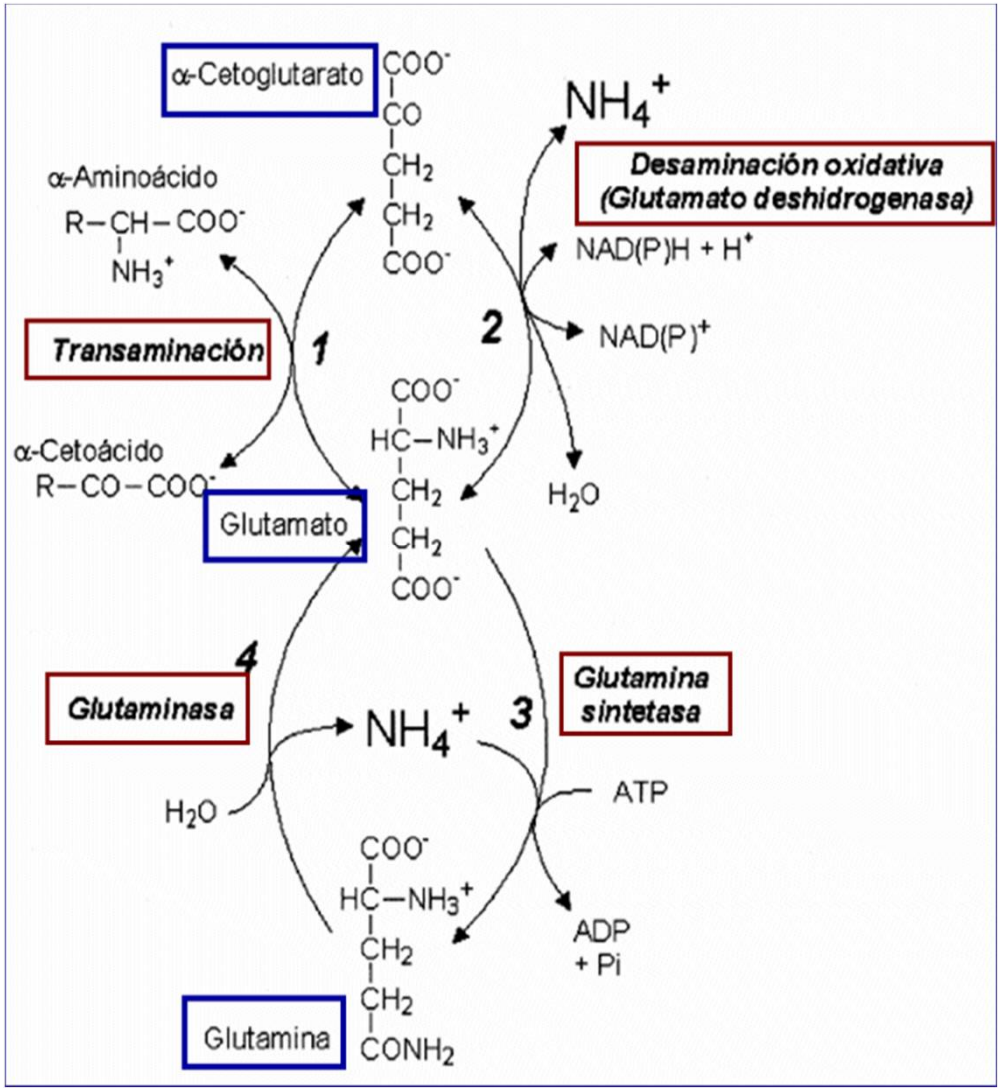
ADAPTACION DE LAS ACTIVIDADES ENZIMATICAS :

Los efectos negativos del ligero exceso de ciertos AA's en el sistema circulatorio puede eliminarse o aliviarse mediante la adaptación de las actividades enzimáticas o efectos hormonales. La actividad de las desaminasas o transaminasas aumento para facilitar la degradación de los AA's existentes en exceso de las cantidades necesarias para la síntesis proteica. Si la ingestión de treonina se eleva, la actividad de la treonina deshidratasa aumenta, destruyéndose la treonina que supera el nivel critico.

DESAMINACION

- Los aminoácidos pueden perder su grupo amínico por otros procesos, reacción en la cual liberan amoniaco (NH_3) y dan lugar a un cetoácido. Este proceso permite obtener cetoácidos diferentes, como el piruvato, el oxalocetato o el cetoglutarato.
- El primero es el resultado final de la glucólisis y los otros dos son pasos intermedios del ciclo de Krebs. De aquí resulta que, cuando los aminoácidos pierden su grupo amínico, el residuo se puede incorporar a diferentes caminos metabólicos para su degradación



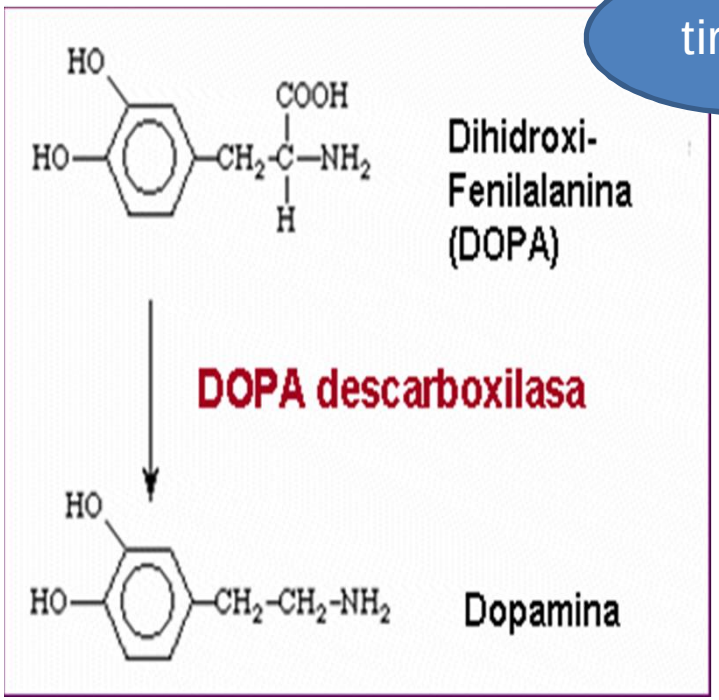


DESCARBOXILACION

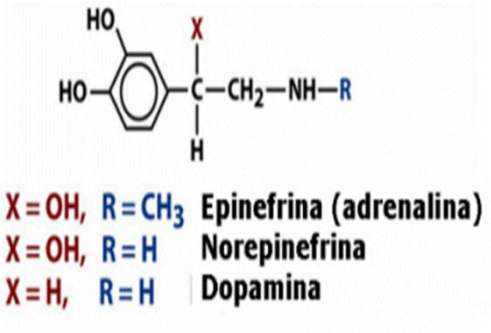
Descarboxilasa (PLP):
Aminoácido + H2O --> Amina + CO2
La descarboxilación de aminoácidos o sus derivados proporcionan determinadas aminas, denominadas de forma general aminas biógenas, con funciones biológicas importantes como neurotransmisores, hormonas, compuestos implicados en las reacciones inmunes, etc..

TRIPTOFANO ..... 5-hidroxytriptamina (serotonina)un potente neurotransmisor.
TRIPTOFANO ..... niacina

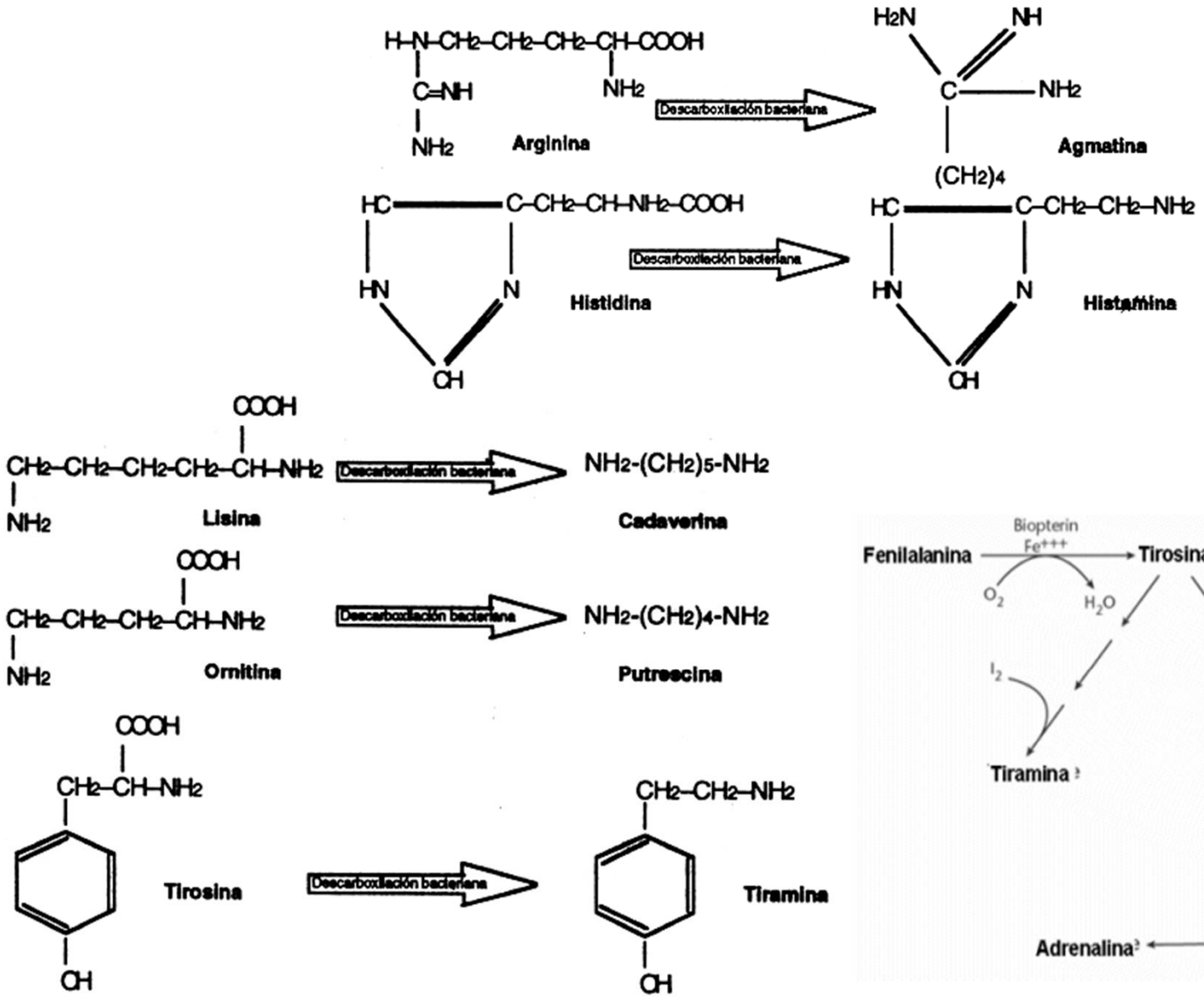
tirosina

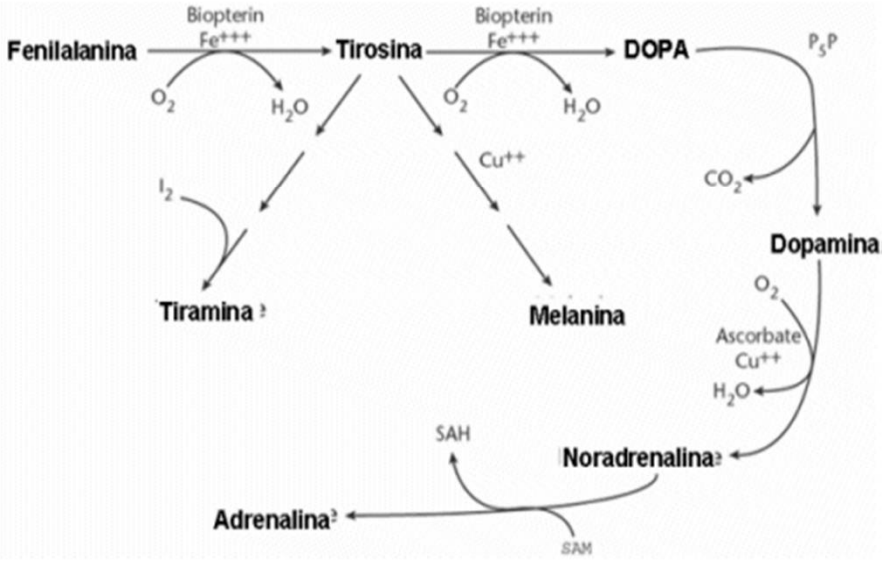


SÍNTESIS DE CATECOLAMINAS (neurotransmisores y hormonas)
A partir de la PHE y la TYR se forma la DihidrOxiPhenilAlanina (DOPA), que por descarboxilación y otras reacciones produce la familia de las catecolaminas (neurotransmisores y hormonas): **dopamina, noradrenalina y adrenalina.**

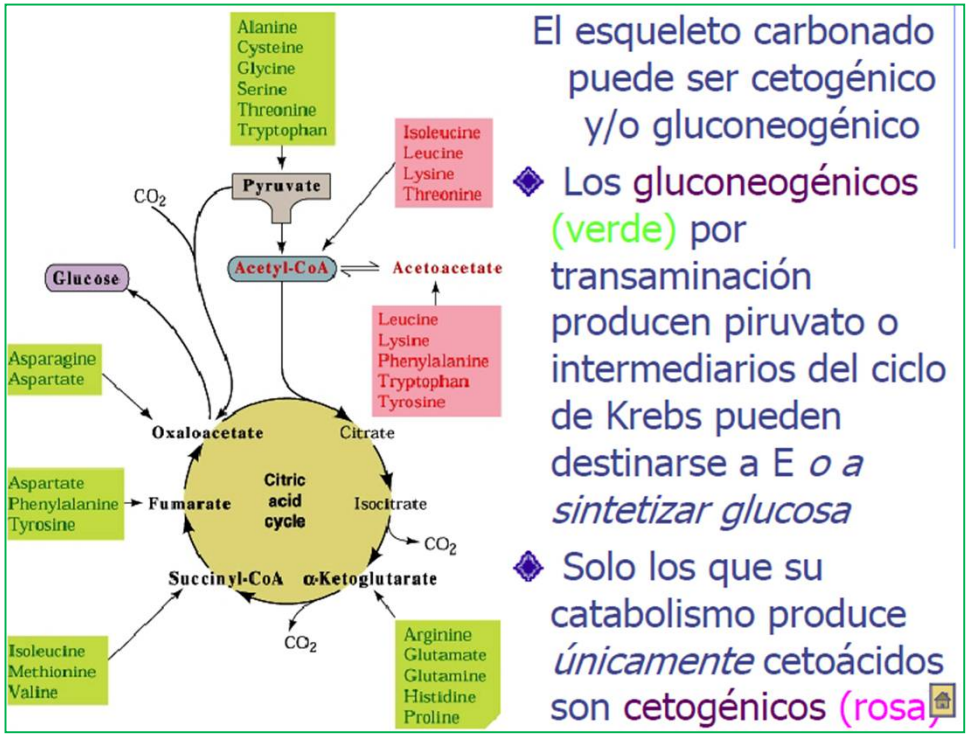


AMINAS BIOGENICAS





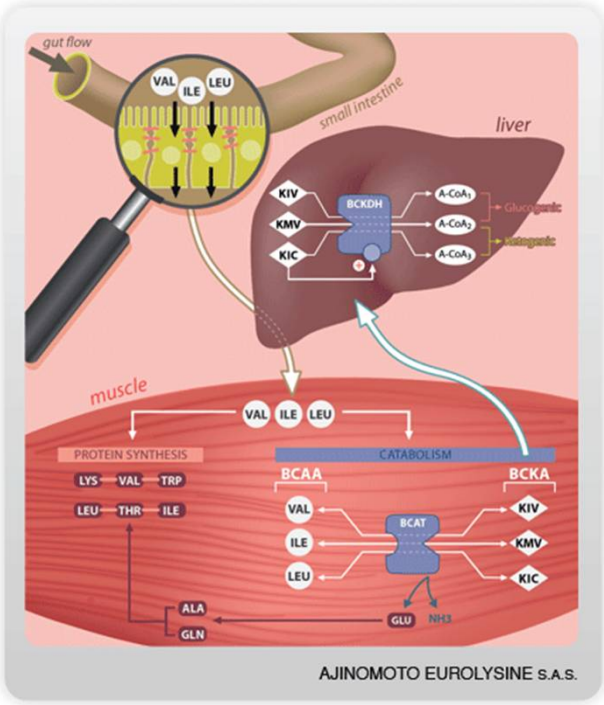
AA'S y GLUCONEOGENESIS



El esqueleto carbonado puede ser cetogénico y/o gluconeogénico

- Los gluconeogénicos (verde) por transaminación producen piruvato o intermediarios del ciclo de Krebs pueden destinarse a E *o a sintetizar glucosa*
- Solo los que su catabolismo produce *únicamente* cetoácidos son cetogénicos (rosa)

AA's RAMIFICADOS



- VALINA
- ISOLEUCINA
- LEUCINA

OTRAS REAACIONES DE LOS AA´S

SINTESIS DE AA'S: El esqueleto hidrocarbonado de los AA's no esenciales puede formarse a partir de los carbohidratos, grasas o AA's esenciales. El grupo alfa-amino presente en los AA's sintetizados procede de iones amonicos o de grupos aminos de otros AA's, de acuerdo a dos rutas:

(a) Formación de AA's por fijación de amoniaco: Acido-alfa-cetoglutarico + NH3 + NADH = acido glutamico y ;

(b) por transaminacion : acido oxalacetico + acido glutamico = acido aspartico + acido alfa-cetoglutarico, el fosfato de piridoxal actúa como aceptor de un grupo amino.

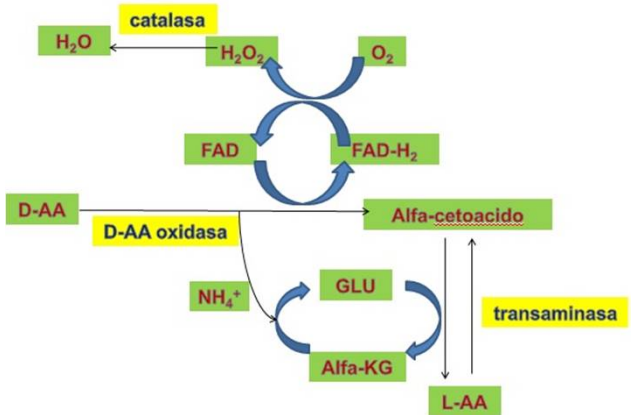
TRANSFORMACION DE ALGUNOS AA'S ESENCIALES EN AA'S NO ESENCIALES: Los animales mono gástricos no pueden sintetizar los esqueletos hidrocarbonados de los AA's esenciales. Sin embargo, los hidroxi u oxoacidos sintéticos correspondientes a AA's esenciales ingeridos por los animales mono gástricos, son transformados en los AA's respectivos, por transaminacion. La hidroximetionina, que es mas barata y mas estable que la metionina, se ha recomendado en las dietas (conversión: hidroximetionina en metionina)

TRANSFORMACION D-AA a L-AA: la conversión del isómero D de los AA's en los isómeros L biologicamente activos, se realiza por transaminacion. Los animales no pueden usar los cetoanalogos de la treonina y lisina, por carecer de esas transaminasas especificas.

Disponibles para uso en alimentación por síntesis fermentativa, síntesis química o por extracción.

Requerimiento de conversión a L-AA en el cuerpo del animal para poder ser utilizado en síntesis proteica.

Formas D son convertidas a forma L por reacción de dos etapas (oxidación y transaminacion) : Eficacia biológica de isómeros, análogos y precursores basado en comparación de respuesta con la obtenida con la forma L pura del AA : la L- lisina, L-triptofano, L-metionina y la L-treonina tienen 100 % de biodisponibilidad relativa (RBV) en pollos y cerdos, mientras que la forma D no a excepción de la D- metionina que tiene 90, 100 y 100 % de RBV en el pollo, perro y cerdo.



INTERACCION DE AA'S :

Harper (1964) categorized the adverse interaction of disproportionate balance of amino acids as imbalances, antagonisms, and toxicities.

- Harper (1959) Aminoacid balance and imbalance. Journal of Nutrition 68:405-418 : Cambio en patrones de AA's dietarios que precipitan depresión en consumo y crecimiento que son completamente aliviados por suplementacion con el primer AA limitante.
- Hay dos tipos de desbalance: Adición de segundo AA limitante a una dieta baja en proteína y Provisión de mezcla incompleta de AA.
- Estos retrasos del crecimiento se producen por los desequilibrios originados por la existencia de pequeños excedentes del segundo AA limitante en relación con el primer AA limitante.
- El efecto perjudicial del desbalance puede ser por la mayor incorporación del AA suministrado en exceso a las proteínas tisulares, especialmente proteínas hepáticas. El estimulo de la síntesis proteica determina un descenso en la cantidad de AA especifico que se añadió en exceso, en su paso por la circulación general. El perfil de AA libres en sangre resulta gravemente desequilibrado y se asemeja a los producidos por la ingestión de raciones deficientes en los respectivos AA. Estos cambios están controlados por un centro regulador del apetito ; la ingestión del alimento se reduce y como consecuencia el crecimiento se retrasa.

DESBALANCE DE AA'S

The concept of amino acid balance had been introduced by two pioneering researchers, **Osborne and Mendel (1914).**

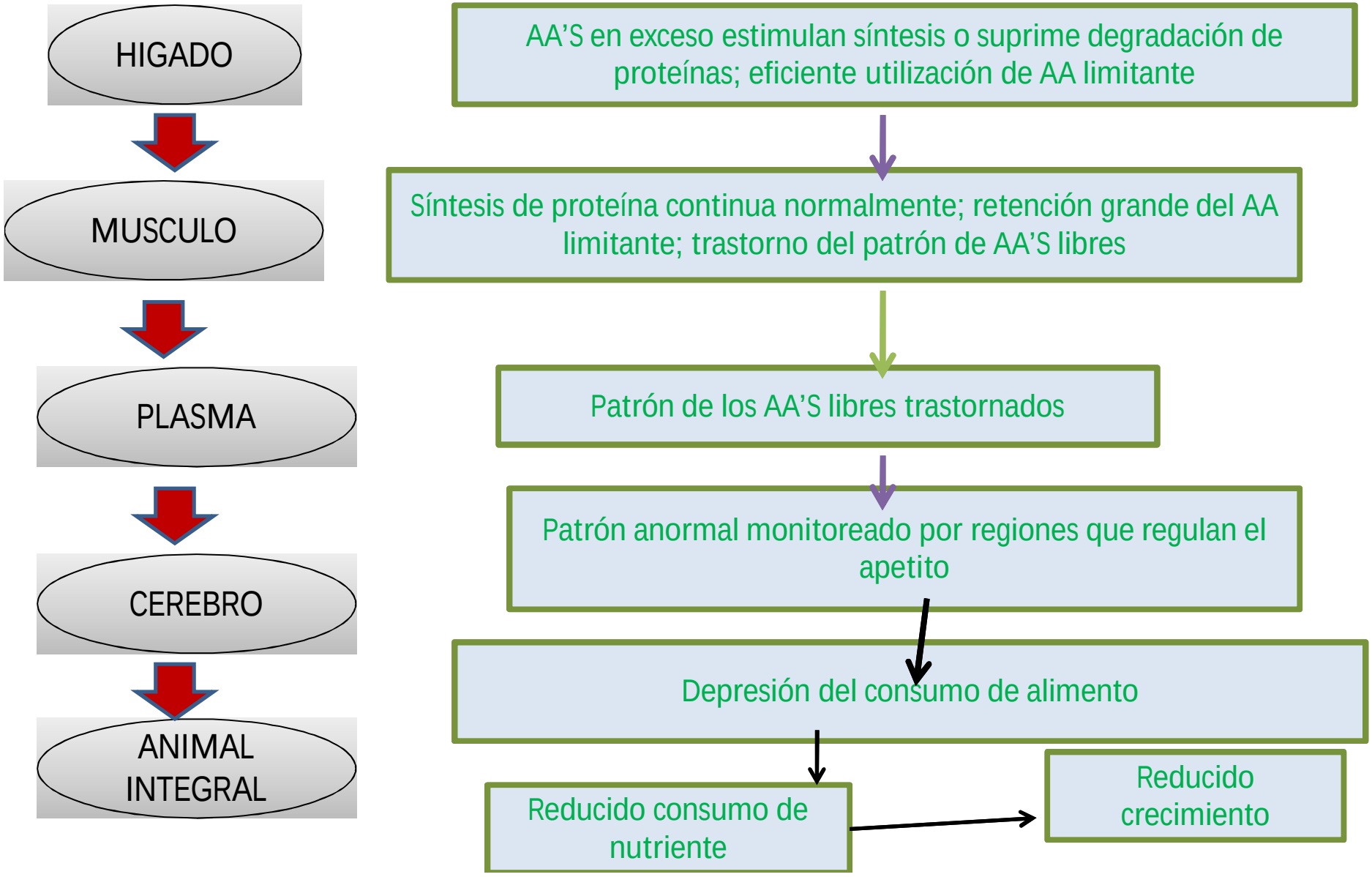
The term "amino acid imbalance" was first used by **Hier, et al. (1944).** They observed growth depression of rats fed a diet containing excessive concentrations of individual amino acids such as glycine, phenylalanine, and proline and attributed the effects to amino acid imbalances.

Harper reported his categories of amino acid interactions in 1956. He restricted the term "amino acid imbalance" to cases in which a detrimental effect is observed when a diet low in one or more of the indispensable amino acids was supplemented with other amino acids or protein, and the effects were prevented by a small supplement of the amino acid that is the most limiting.

According to Harper's definitions, imbalances refer to the deleterious effects that occur when a second-limiting amino acids or a mixture of amino acids lacking the limiting amino acid is supplemented to diets marginal in one or more indispensable amino acids. The adverse effects of the imbalanced diet may be alleviated by the addition of the most limiting amino acid to the diet.

There is strong evidence that a decrease in the concentration of a limiting amino acid detected in the anterior prepyriform cortex of the brain is followed by behavioral effects, especially a decrease in feed intake. This might be due to the competition between the limiting amino acid and the amino acids in the imbalancing mixture for transport from blood into brain. One of the biochemical responses of animals fed amino acid imbalanced diets is a rapid decrease in the concentration of the limiting amino acid, which are due in part to an increase in catabolism of the limiting amino acid by the increased activities of enzymes involved in the catabolism of the amino acid.

EFECTO DEL IMBALANCE DE AA'S EN LA RATA BASADO EN LA HIPOTESIS DE HARPER and ROGERS (1965)



ANTAGONISMO DE AA'S

- Es la interacción entre AA's similares **estructuralmente** dando lugar a efectos adversos sobre el animal: **lisina-arginina**, AA's de cadena ramificada (BCAA) (val, leu, Ile), análogos de AA's
- Un exceso de lisina deprime la utilización de arginina mientras que un exceso de leucina deprime la utilización de isoleucina y valina, aunque estos no estén limitantes en la dieta.
- También hay depresión del crecimiento. El antagonismo difiere del desequilibrio en que los AA's suplementados no precisan ser limitativos.
- La ingestión en exceso de un AA puede compensarse añadiendo otros AA's de estructura similar.
- El efecto perjudicial del AA en exceso puede originarse por el bloqueo de alguna reacción enzimática implicada en la síntesis proteica o por competición por un lugar de transporte.

- En algunos casos estos compuestos pueden guardar una analogía estructural con AA's nutricionalmente importantes o sus neurotransmisores (SNC). Por lo tanto las manifestaciones de los efectos adversos pueden ser desde reducción del consumo de alimento y utilización de nutrientes hasta desordenes neurológicos y muerte.

- La mimosina (*Leucaena l.)* se considera un análogo de Tirosina que es precursor de dopamina y noradrenalina (neurotransmisores cerebrales). Entre los efectos adversos de la mimosina se encuentran : problemas reproductivos, efectos teratogenicos, perdida de pelo y algunas veces la muerte.

- De los tres análogos de Arginina, canavanina es la que se distribuye mas extensamente en leguminosas causando toxicidad.

TOXICIDAD

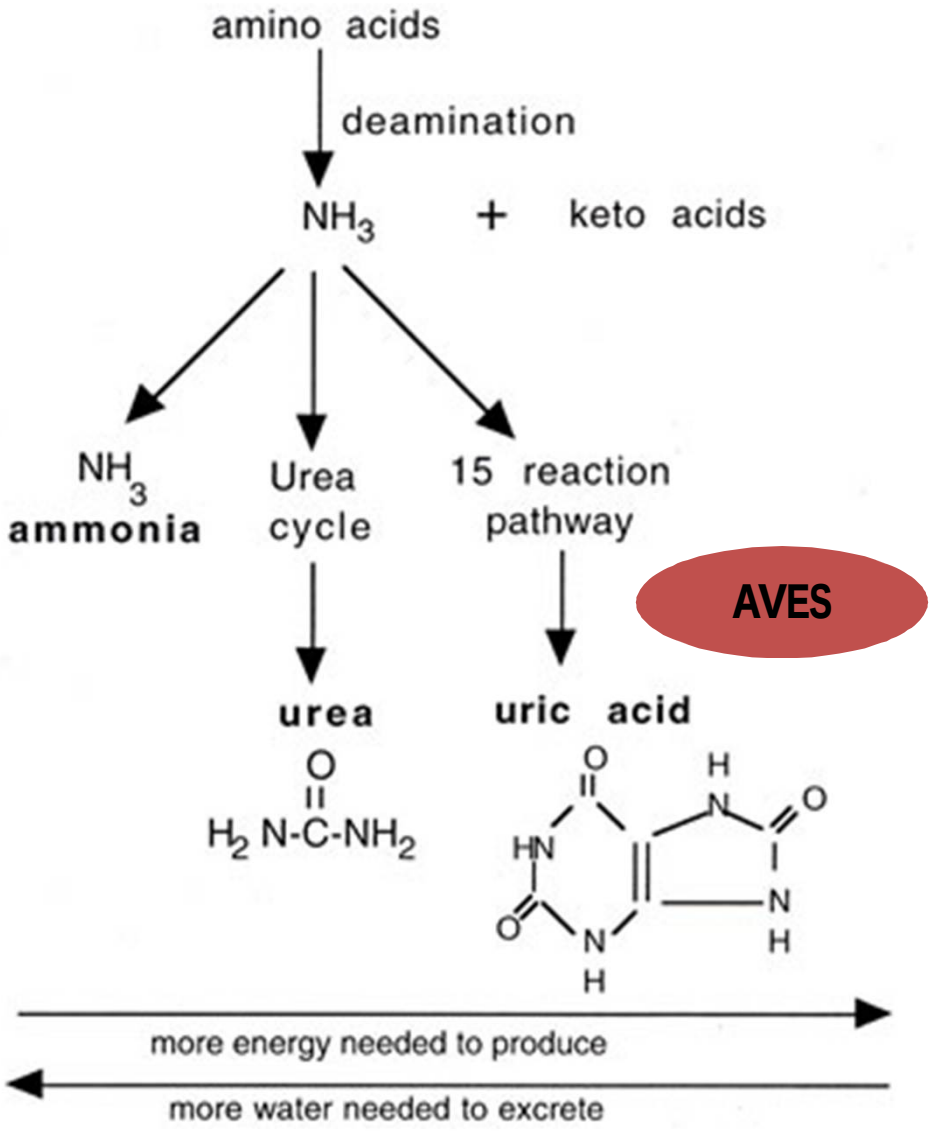
- Cantidades excesivas de AA's individuales en razón a sus particulares estructurales o metabólicas. Depresión de crecimiento acompañado por lesiones especificas en tejidos y órganos.
- La ingestión de metionina, tirosina o triptofano en grandes cantidades, hasta 2 o 3 veces las necesidades, va seguida de graves trastornos, aparte de la reducción del crecimiento.
- En animales de granja la Metionina deprime el crecimiento cuando se incluye en la dieta en niveles de **40 g/kg** , atribuido a la inhibición de la síntesis de ATP, ya que la metionina puede unirse a la adenosina. Leucina, isoleucina y Valina a mismas dosis no afectaron a los animales.

- El exceso de tirosina conduce a lesiones oculares.

- El termino toxicidad ó intoxicación por un AA se emplea cuando el efecto adverso de un AA que aparece en cantidad excesiva en la dieta no puede ser superado por la suplementacion con otro AA. La metionina si se añade en exceso en la dieta, provoca una depresión del crecimiento que no puede evitarse suplementando otros AA's.

EXCRECION DEL NITROGENO

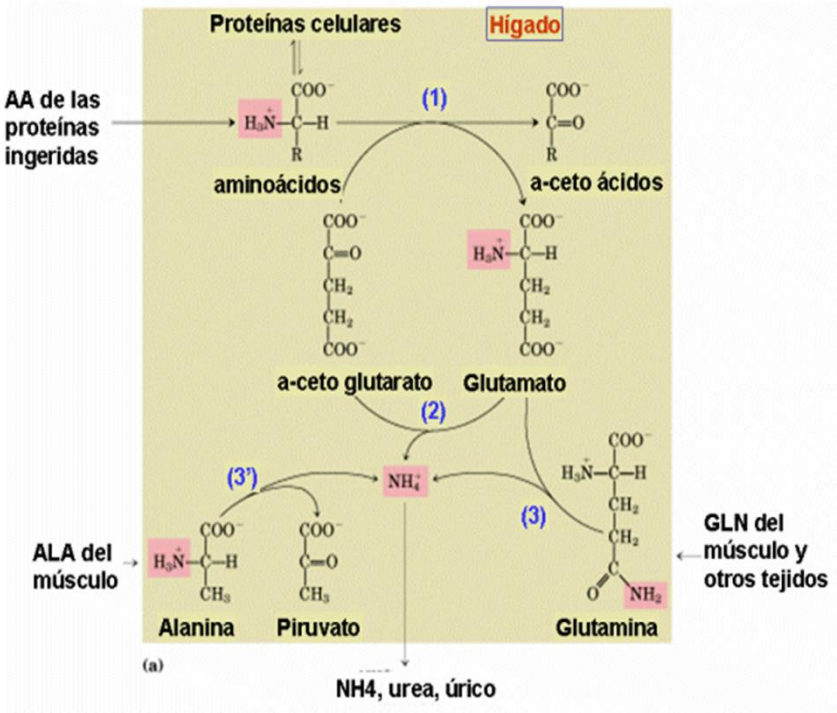
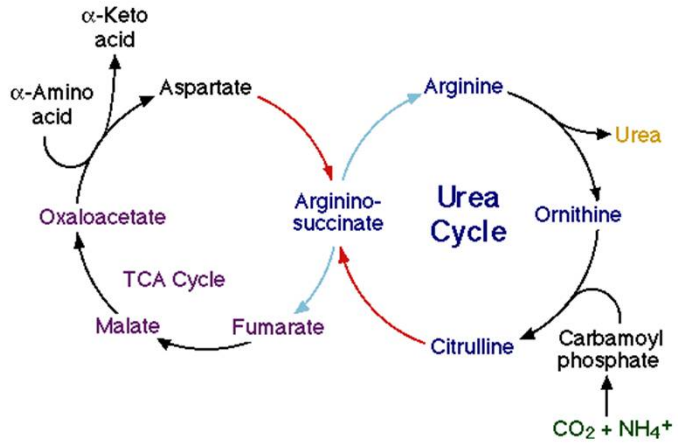
- There is no clear correlation between the phylogenetic relationship of vertebrates and their major excretory products.
- Most bony fish excrete **AMMONIA**; most mammals, amphibians, and sharks, **UREA**; and most birds and reptiles, **URIC ACID**.
- But, there are many exceptions: For example, frog tadpoles excrete ammonia while adult frogs use urea, and crocodiles excrete mainly ammonia. Many turtles excrete uric acid, but some excrete urea or even ammonia, while some frogs excrete uric acid.
- Birds and mammals however, seem to have no exceptions; mammals excrete primarily urea and birds uric acid.



DESTINO METABÓLICO DE LOS GRUPOS AMINO

- La mayoría de los AA se metabolizan en el hígado, donde el exceso de NH^{4+} se excreta libre o se transforma hasta urea o ácido úrico para su excreción, en dependencia de la especie animal. En mamíferos, el **amonio libre es tóxico**, por lo que el procedente de la degradación de AA en tejidos periféricos debe de **transportarse en formas no tóxicas** hasta el hígado y **en el hígado se transforma en urea** para su excreción. Se transporta hasta el hígado en forma de AA : **Alanina** (ALA) y **Glutamina** (GLN), fundamentalmente.
- El Glutamato (**GLU**) y la **GLN** desempeñan un papel crítico en el metabolismo de AA, actuando como especies de recogida de grupos amino. En el citosol de los hepatocitos la mayoría de los AA ceden su grupo amino al a-cetoglutarato para formar GLU. El GLU pasa a las mitocondrias donde pierde el grupo amino en forma de NH4+.
- En los tejidos extra hepáticos es el GLU el que realiza este papel recogiendo el amoniaco en forma de nitrógeno amídico en la GLN, y ésta pasa a las mitocondrias hepáticas. Desde el músculo esquelético es la ALA la encargada de transportar el grupo amino hasta el hígado. Tanto el GLU, como la GLN, como la ALA se liberan del grupo amino en el hígado para que allí entre a formar parte de la urea, producto de excreción del N aminoacídico en las especies ureotélicas (mamíferos).

- Todos los tejidos producen NH^4 que procede del catabolismo de AA's.
- El **CEREBRO** suprime la toxicidad de los iones amonio mediante su conversión en glutamina. El cerebro es una importante fuente de **glutamina sintetasa**, otros tejidos también poseen esta enzima.
- Los niveles elevados de glutamina que se encuentran en sangre tras la ingestión de alta proteína representan una forma importante de transporte de amoniaco.
- Gran parte de la glutamina circulante se hidroliza finalmente en el **RIÑÓN** a glutamato e iones de amonio mediante una **glutaminasa** (importante en el equilibrio acido-basico). Alternativamente, la glutamina sanguínea puede ser hidrolizada por la glutaminasa hepatica para producir iones de amonio, los cuales son utilizados por el **HÍGADO** para sintetizar urea.
- La mayor parte del amoniaco es transportado al hígado en forma de glutamina, siendo la concentración plasmática normal de este AA casi el doble de la de cualquier otro. Los iones de NH^4 de la sangre portal se hacen menos toxica en el hígado. Aquí se convierten en urea, una forma de N mucho menos toxica para el **sistema nervioso central**, aunque el amoniaco se produce en forma constante en los tejidos, se elimina con rapidez de la circulación por el hígado y convierte a glutamato, glutamina y por ultimo urea.

FORMACION DE UREA Y COSTO ENERGETICO

- Se precisan 4 equivalentes fosfato de alta energía por 1 mol de **urea formada**. De acuerdo con Blaxter y Martin (1962), durante la **excreción** de la urea se consumen 0,9 moles de ATP, por lo que el costo energético total, puede ser de **4,9 moles de ATP por 1 mol de urea.**
- Las altas necesidades energéticas para la síntesis de urea pueden ser una de las principales razones de la gran producción de calor que se observa tras la ingestión de un exceso de proteína en los animales, por lo que el exceso de proteína es un derroche por las altas necesidades energéticas.
- En el hombre la urea representa el 80 – 90 % del nitrógeno de la orina, en las aves es el acido úrico el vehículo excretor del 60 – 80 % del nitrógeno urinario. La síntesis del acido úrico en las aves tiene lugar en el hígado y el riñón.
- **La glicina** es un precursor integral del acido úrico. Por esta razón las aves requieren grandes cantidades de glicina (Aumenta el requerimiento con dietas altas de proteínas)