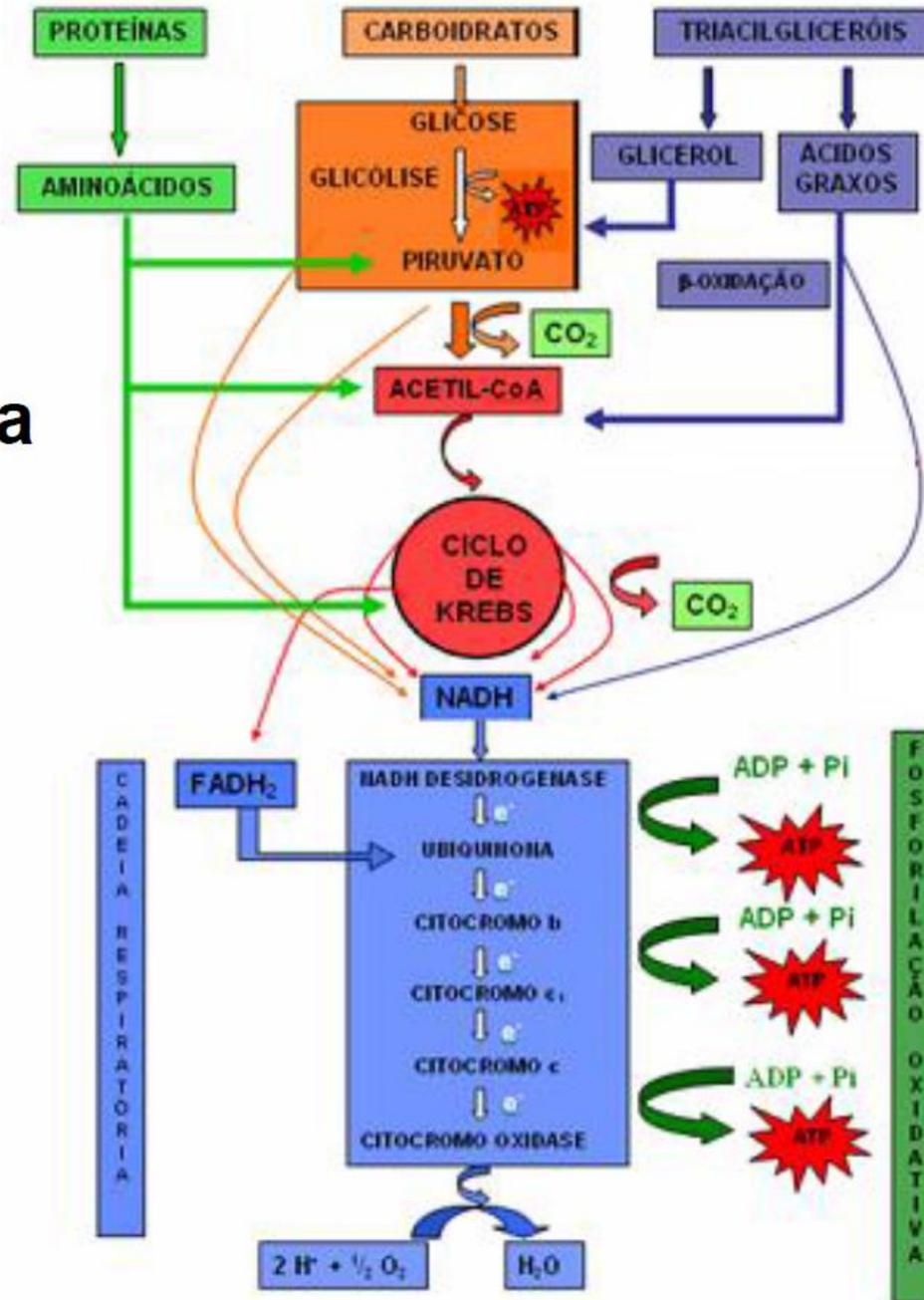


Metabolismo de Aminoácidos

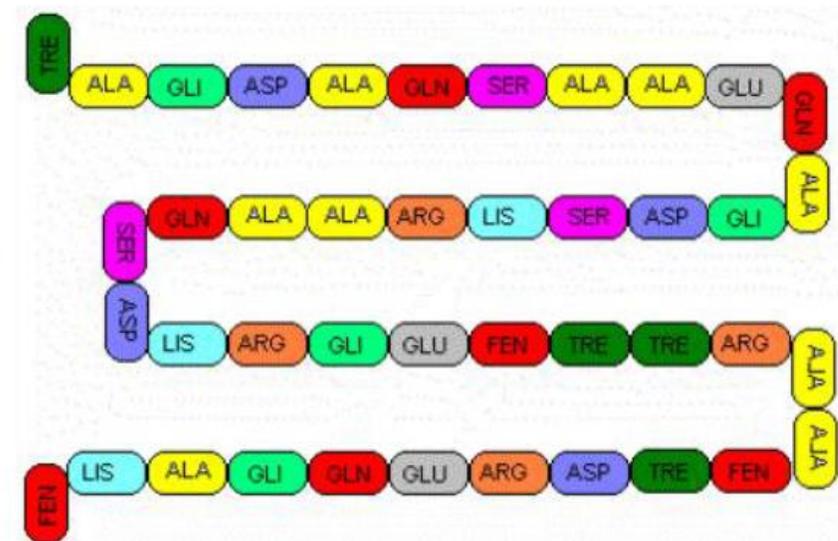
Processo de
obtenção de energia
das células –
respiração celular



- Macromolécula mais abundante nas células
- Grande variedade (tamanho e função)

Pequenos peptídeos a grandes cadeias com PM alto
Diversidade funcional (enzimas, estruturais, defesa, transportadores, sinais, hormônios, etc)

As proteínas são constituídas
de subunidades
monoméricas simples
AMINOÁCIDOS



Degradação das proteínas celulares é um processo constante e importante nas células

Regulação qualidade – proteínas sintetizadas com erros

Regulação atividade – meia vida de segundos a dias dependendo da função

Reciclagem de aminoácidos – incorporação de N mas moléculas dos seres vivos gasta energia e portanto suas formas biologicamente ativas devem ser aproveitadas

Fonte de energia metabólica – degradação do esqueleto carbonico gera intermediários do TCA

Aminoácidos exercem um importante papel na células

(oxidação depende do organismo e da situação metabólica)

- **Carnívoro** – após alimentação 90% energia metabólica vem da oxidação dos aminoácidos
- **Microrganismos** – normalmente retiram aminoácidos do meio para oxidá-los (energia), quando falta N o carbono em excesso é estocado (polihidroxibutirato)
- **Plantas** – raramente oxidam aminoácidos para obter energia, usam essas moléculas na síntese de proteínas e outras moléculas
 - ✓ 1/2 do conjunto de proteínas de uma planta é trocado a cada 4 a 7 dias (10.000 proteínas diferentes)
 - ✓ Oxidação é um processos importantes nas sementes em germinação e nas plantas em senescência

A digestão de proteínas pode ser dividida em fases

1º: Gástrica

Estômago → Gastrina

→ HCl do suco gástrico – elimina microrganismos e desnatura proteínas.

→ O muco da mucosa gástrica protege da agressão do suco gástrico.

→ A desnaturação torna as proteínas mais susceptíveis à hidrólise de proteases gástricas.

→ Pepsinas são enzimas que são ativas em pH ácido.

→ Pepsina é gerada a partir da pró-enzima pepsinogênio (remoção de 46 aminoácidos do NH₂ terminal), em pH abaixo de 2.

→ Pepsina corta proteínas (em Phe, Trp e Tyr) em peptídeos menores e aminoácidos livres

2º: Pancreática

3º: Intestinal

Intestino delgado

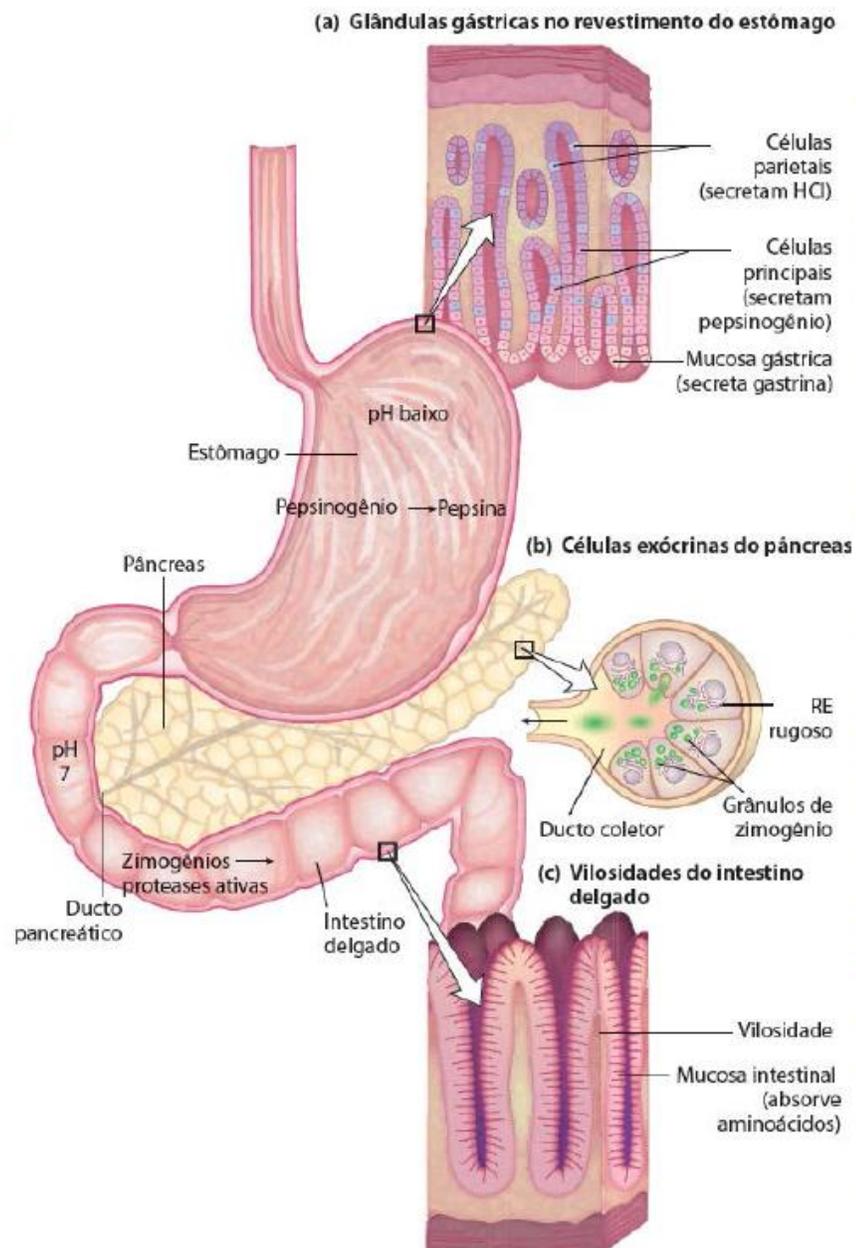
→ A chegada do hidrolisado do estômago induz a secreção de **secretina** e liberação de HCO₃⁻ pelo pâncreas, neutraliza o pH no intestino delgado

→ Secreção de **colescistocinina** induz a secreção de precursores de enzimas pancreáticas: **Quimiotripsinogênio, Tripsinogênio e Procarboxipeptidase**

→ Enteropeptidase ativa o tripsinogênio em tripsina, esta ativa as outras pró-enzimas

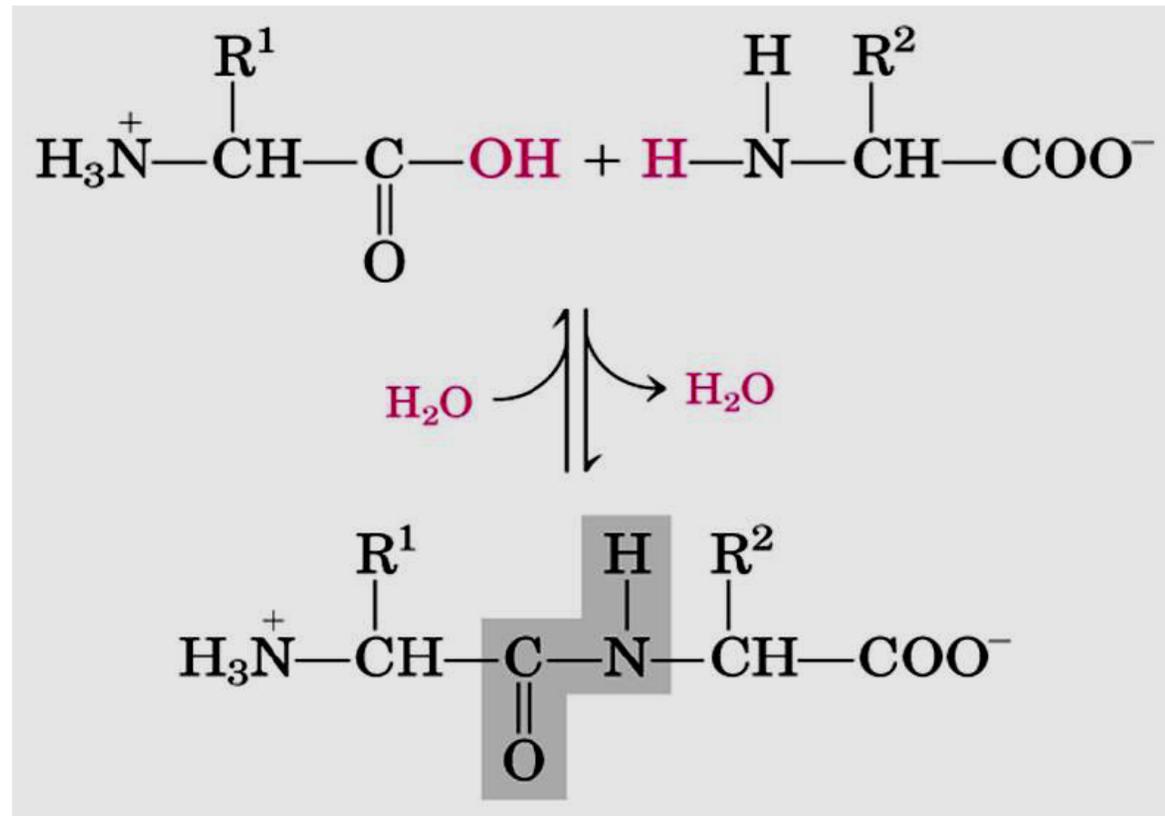
→ Carboxipeptidase e aminopeptidase hidrolisam os peptídeos em aminoácidos livres

→ Os aminoácidos livres entram nos capilares sanguíneos das vilosidades e são transportados até o fígado.



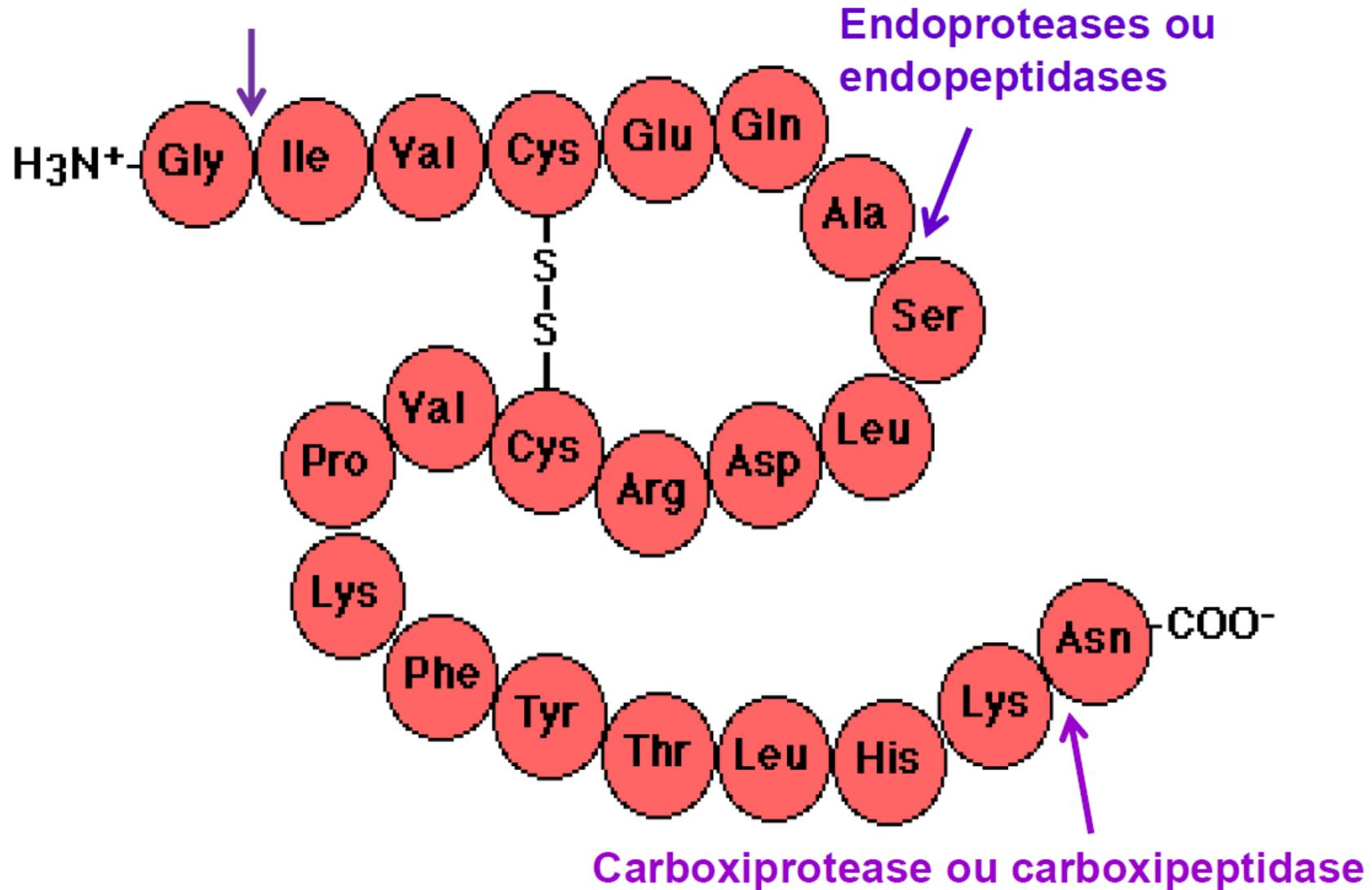
DEGRADAÇÃO DAS PROTEÍNAS TEM ENZIMAS IMPORTANTES E ESPECÍFICAS

Proteases – enzimas que liberam os aminoácidos das cadeias polipeptídicas – reação de hidrólise.



Classificação proteases de acordo com o local de hidrólise

Aminoprotease ou aminopeptidase

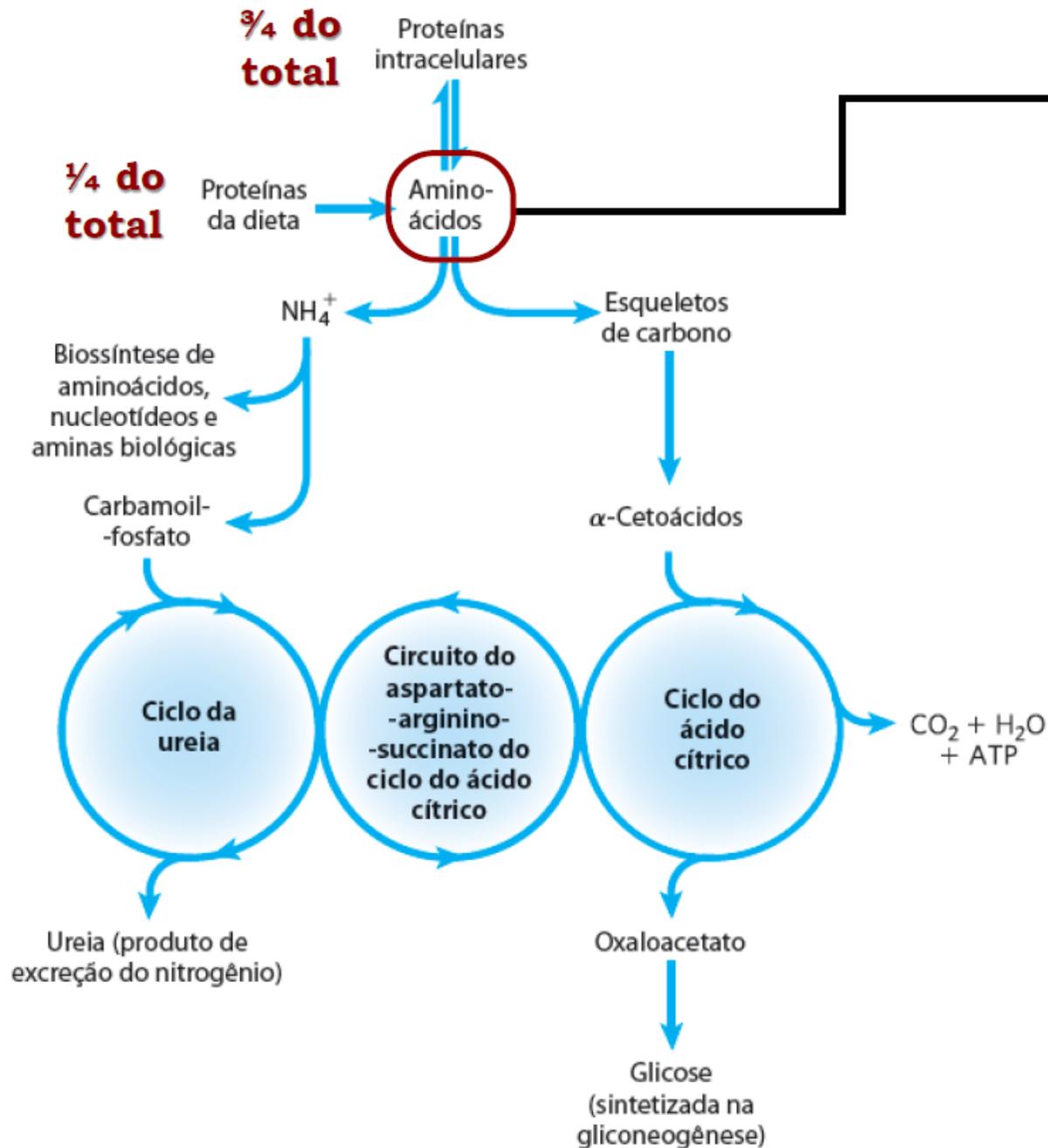


Aminoácidos liberados das proteínas podem ser usados para a síntese de novas proteínas ou aminoácidos ou são oxidados (energia)

Oxidação dos aminoácidos

1 - Grupamentos amino usados síntese de outros aminoácidos (transaminação), transportados para outros tecidos ou excretados (animais).

2 - O esqueleto carbônico deles são transformados em intermediários do TCA – energia ou síntese de outros compostos.



Destino dos Aminoácidos

1) Unidades monoméricas para a biossíntese de proteínas

2) Metabolismo energético

Oxidação dos aminoácidos \rightarrow 10-15% das necessidades energéticas

3) Precursores de compostos nitrogenados: heme, aminas biologicamente ativas, nucleotídeos e coenzimas (NADH)

**TRANSAMINASES OU
AMINO TRANSFERASES**



Transaminações



Transferência de grupo amino

CONJUNTO DE ENZIMAS



Des/carbamilações



Transferência de Carbono

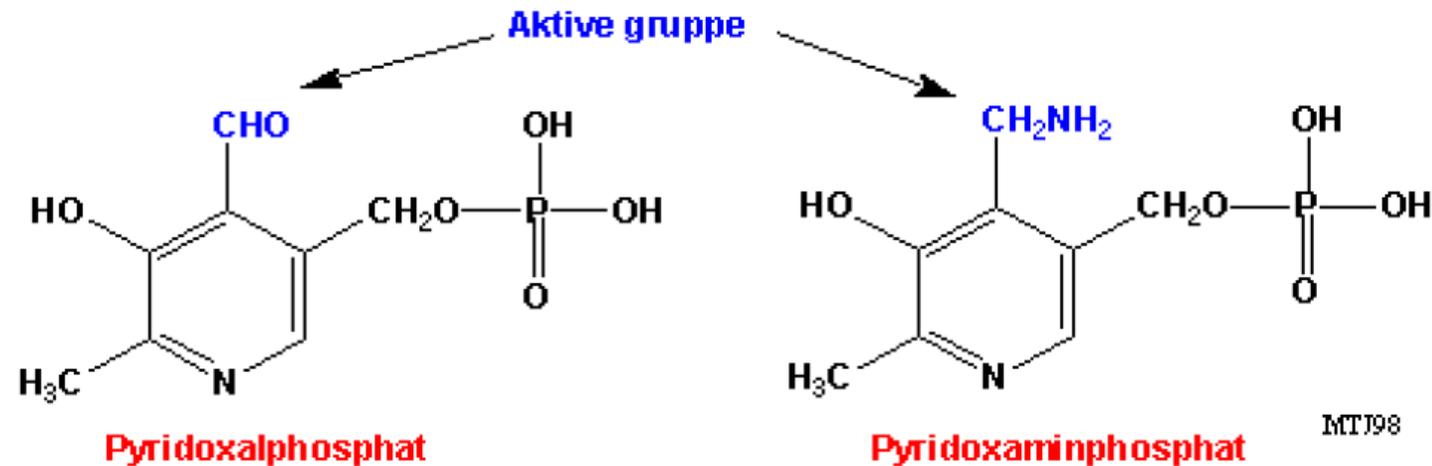
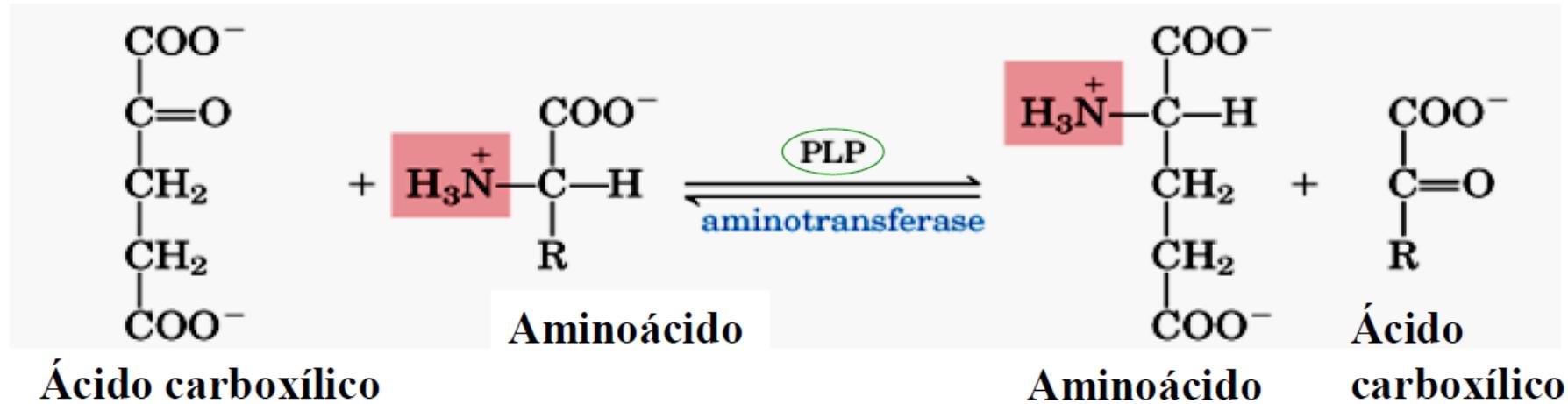
Cofatores envolvidos (grupos prostéticos)

Piridoxal fosfato
(vitamina B₆)

Biotina (CO₂)
Tetrahydrofolato (-C)
Adenosilmetina (-CH₃)

TRANSAMINAÇÃO – transaminases ou aminotransferases

Mesmo mecanismo de ação e mesmo grupo prostético



Derivado fosforilado da vitamina B6 (Piridoxina)

Carreador de grupos amino no sitio ativo das aminotransferases

DES/CARBAMILAÇÃO

Reações importantes tanto na oxidação como na síntese de aminoácidos

3 cofatores importantes:

Biotina - Transfere C na forma de - CO_2

Tetrahydrofolato – THF - Transporta grupos com carbono - CH_3 , CH_2 , COH , CNH

Adenosilmetionina - Transferência de metil - CH_3

→ **Nitrogênio: para ser utilizado pelos animais, ele precisa ser fixado**
- **Grande custo energético**

→ **Reduzido de N_2 para NH_3 (amônia)**

- **Somente algumas poucas bactérias de solo ou que vivem associadas a raízes de plantas podem converter N_2 a NH_3 . → Fixação de nitrogênio**

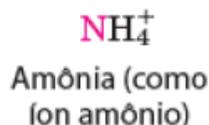
→ **As rotas de biossíntese de aminoácido e nucleotídeos necessitam de nitrogênio na forma solúvel e reacional**

→ **Amônia, aminoácidos e nucleotídeos são utilizados de forma econômica pela maioria dos organismos**

- **Reciclagem → menor custo energético**

- **Excedente é eliminado na natureza**

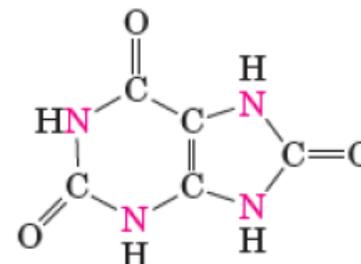
Principais formas de excreção de N



Animais amoniotélicos: a maior parte dos vertebrados aquáticos, como peixes ósseos e as larvas dos anfíbios

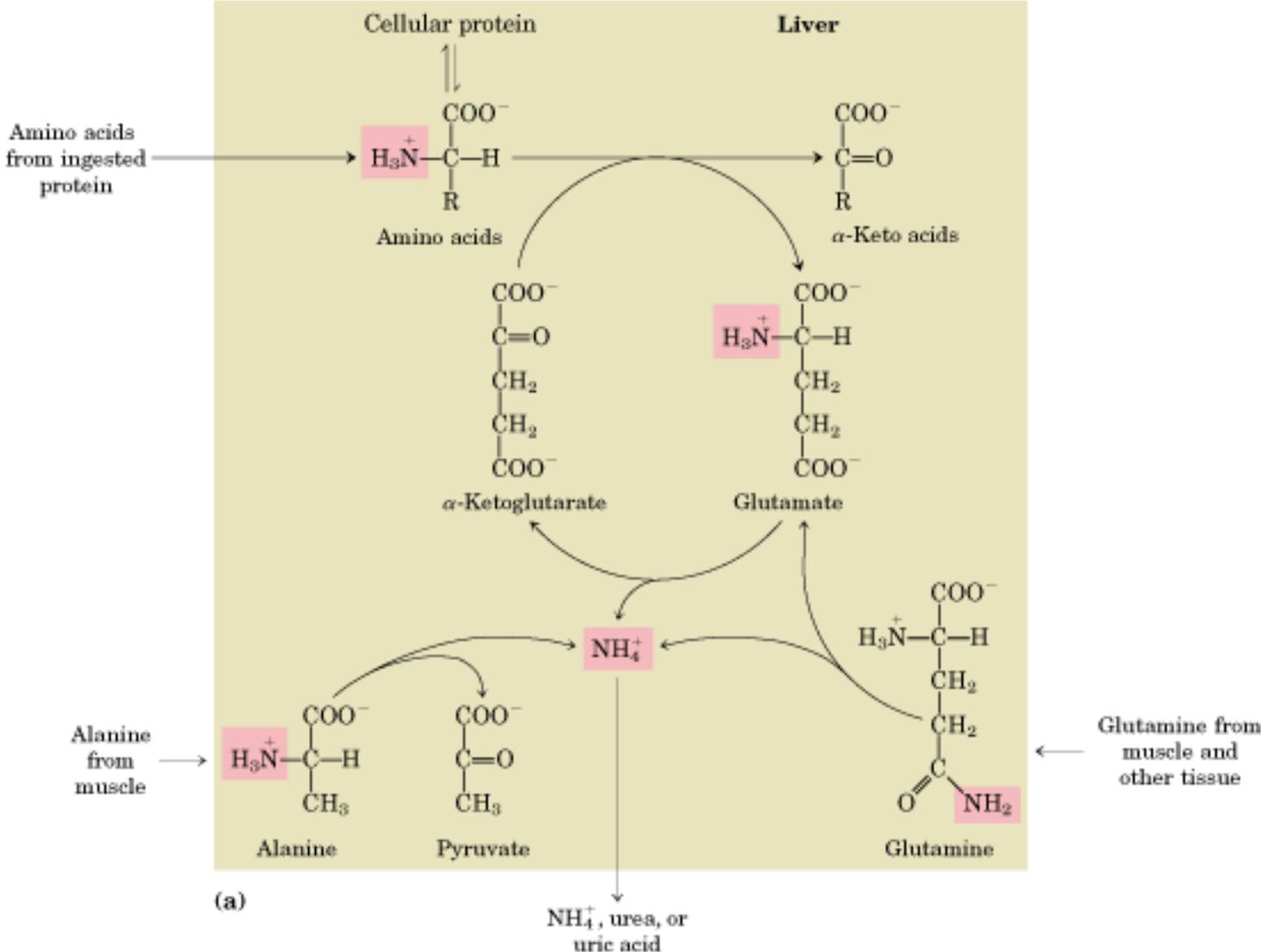


Animais ureotélicos: muitos vertebrados terrestres; também os tubarões



Animais uricotélicos: aves e répteis

Catabolismo de Aminoácidos



O destino do $\alpha\text{-NH}_3^+$ de Aminoácidos

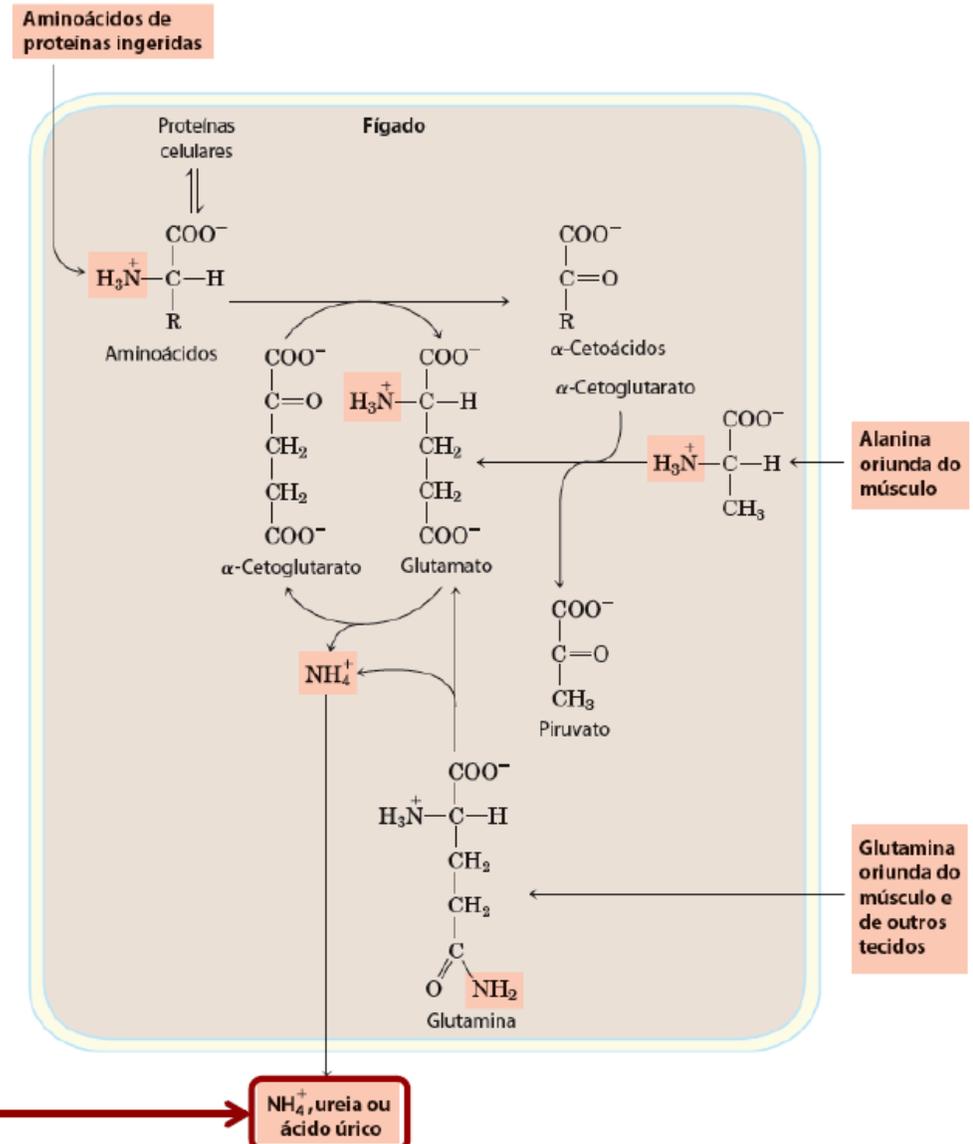
- A maioria dos aminoácidos é metabolizado no fígado.
- O N_2 é abundante na atmosfera mas muito inerte para ser usado na maioria dos processos bioquímicos.
- A amônia gerada no fígado é reciclada é usada nas sínteses

→ O excesso de NH_4^+ é excretado.

A amônia é tóxica para os animais

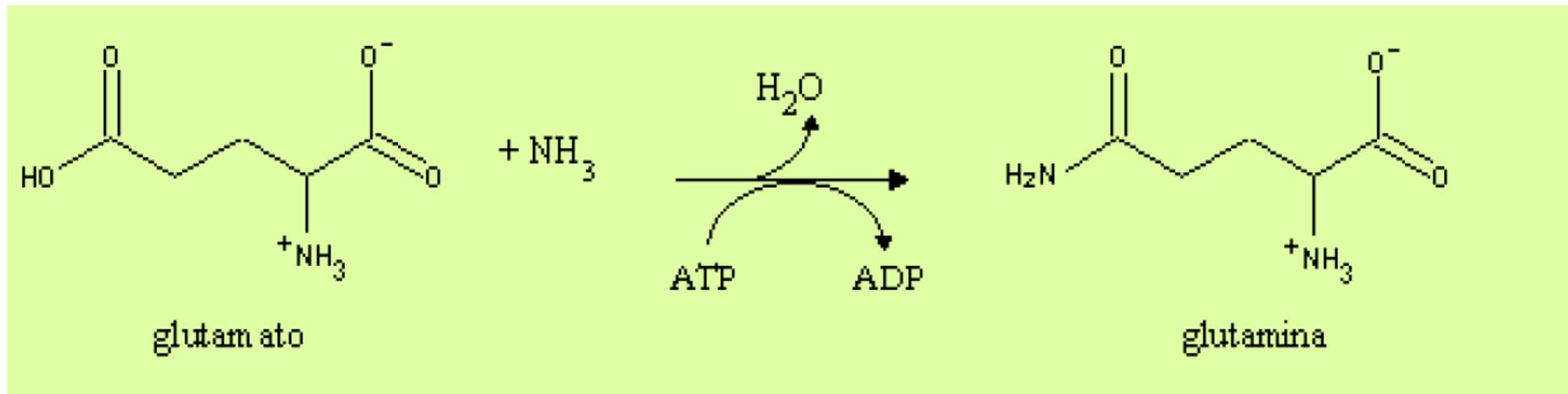
- As bases moleculares não são totalmente esclarecidas
- Em humanos, estágios finais de intoxicação leva a encefalopatia e coma
- Mudanças de pH celular e diminuição de intermediários de ciclo de Krebs
- Excesso de NH_3 leva a alcalinização de fluidos celulares

4 aminoácidos tem papel central Glu, Gln, Asp, Ala → prontamente convertidos em intermediários no ciclo de Krebs



Vegetais praticamente não oxidam os aminoácidos e portanto não necessitam de eliminar amônio.

Esse íon quando é formado ou absorvido pelas raízes são incorporados em um a molécula de glutamato formando a glutamina – podendo ser usados para a síntese de outros compostos nitrogenados



Animais que necessitam de obter energia a partir de aminoácidos precisam eliminar o nitrogênio em excesso ingerido.

CICLO UREIA

- Transforma amônia em uma molécula inerte com 2 N
- Ocorre na mitocondria e citossol
- Gasta ATP
- Ureia importante papel no ciclo do nitrogênio

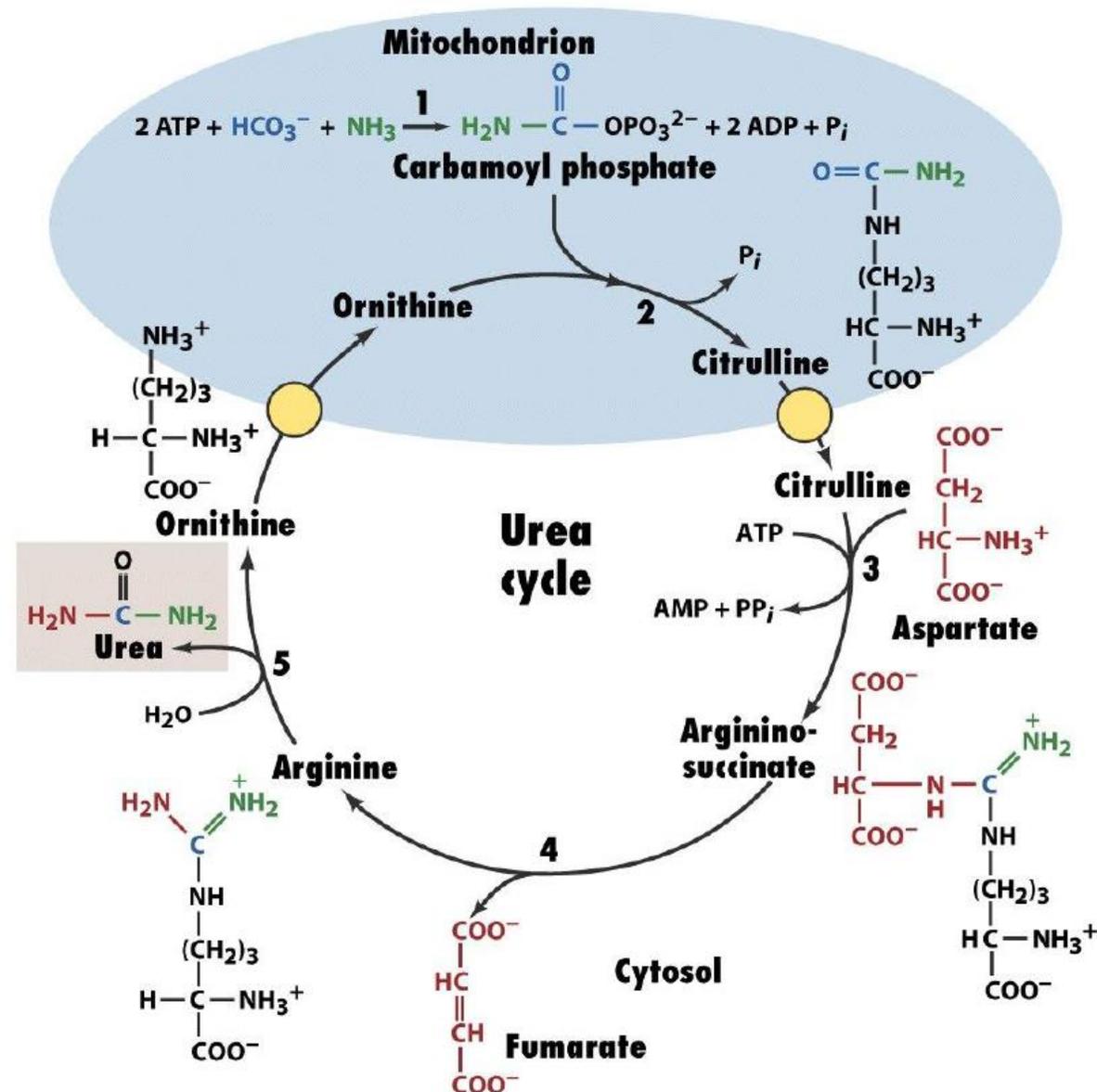
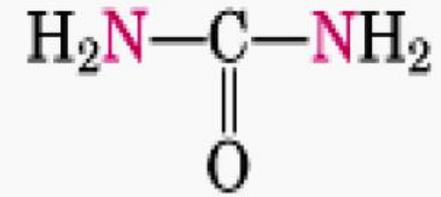


Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Animais que excretam N amínico na forma de uréia são chamados de ureotélicos – animais vertebrados terrestres e tubarões



Urea



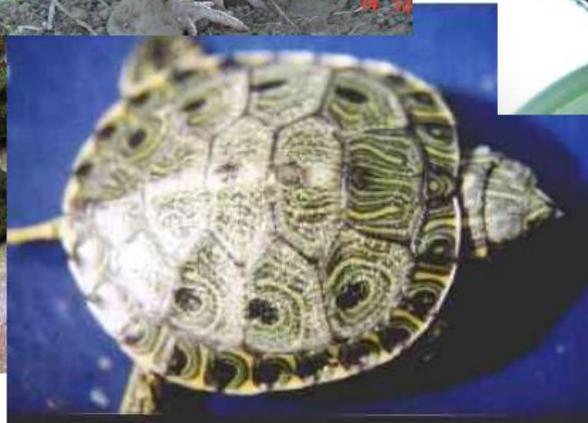
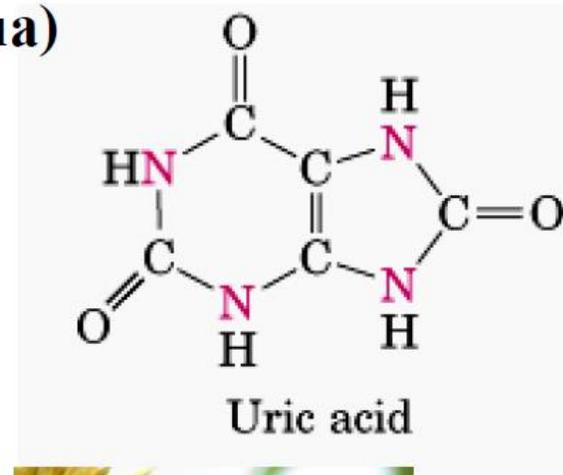
Animais que excretam N amínico na forma de amônia são chamados de amoniotélicos – peixes ósseos, anfíbios e animais aquáticos



Ammonia (as ammonium ion)



Animais que excretam N amínico na forma de ácido úrico são chamados de uricotélicos – aves, répteis e insetos (semi-sólido , baixa disponibilidade de água)

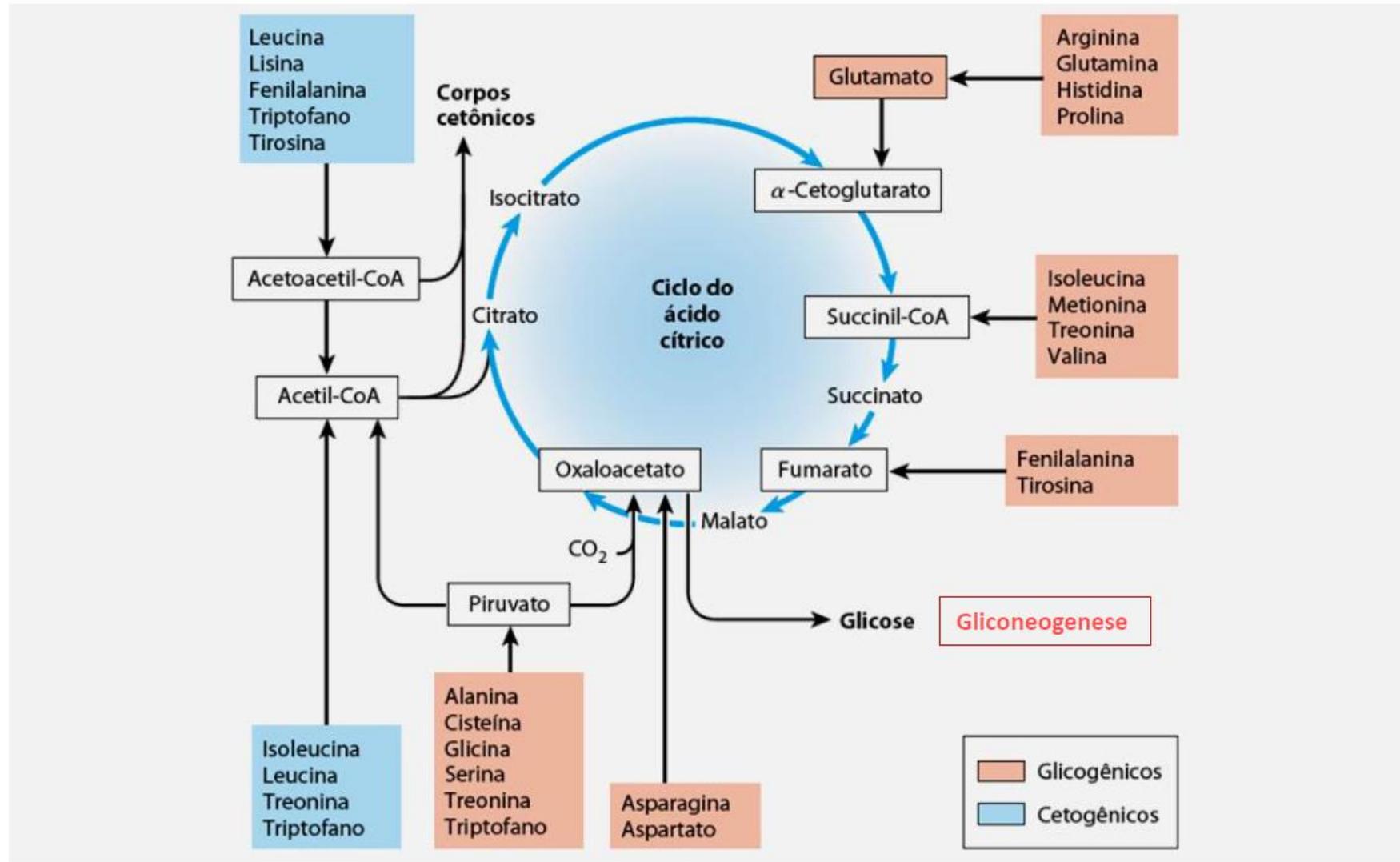


Esqueleto carbônico dos aminoácidos

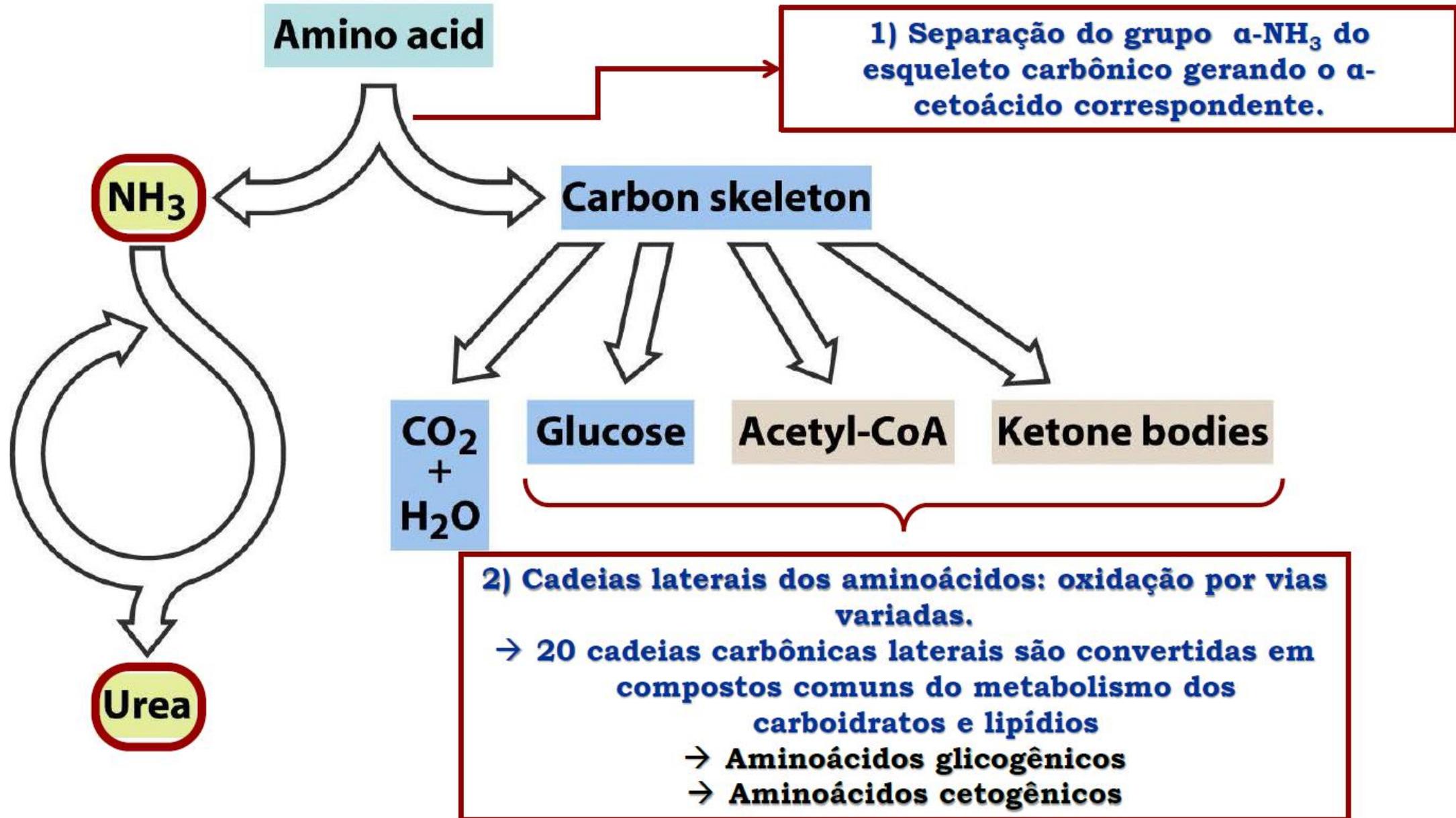
**CADA UM DOS AMINOÁCIDOS TEM UMA VIA
DIFERENTE DE DEGRADAÇÃO**

**As vias de degradação do
esqueleto carbônico dos
aminoácidos originam
moléculas envolvidas nas vias
glicolíticas e TCA**

As vias de degradação do esqueleto carbônico dos aminoácidos originam 4 intermediários do TCA (oxalacetato, α -cetogluturato, succinil-CoA e fumarato), piruvato e acetil-CoA



Ocorre em 2 etapas



- ✓ As transaminases equilibram os grupos amina entre os α -cetoácidos disponíveis
- ✓ Isto permite a síntese de aminoácidos não essenciais utilizando grupos aminas de outros aminoácidos e esqueleto de carbono pré-existente
- ✓ Embora os N possam ser utilizados para formação de novos aminoácidos, N deve ser obtido através da alimentação.

AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS DEVEM SER OBTIDOS NA ALIMENTAÇÃO

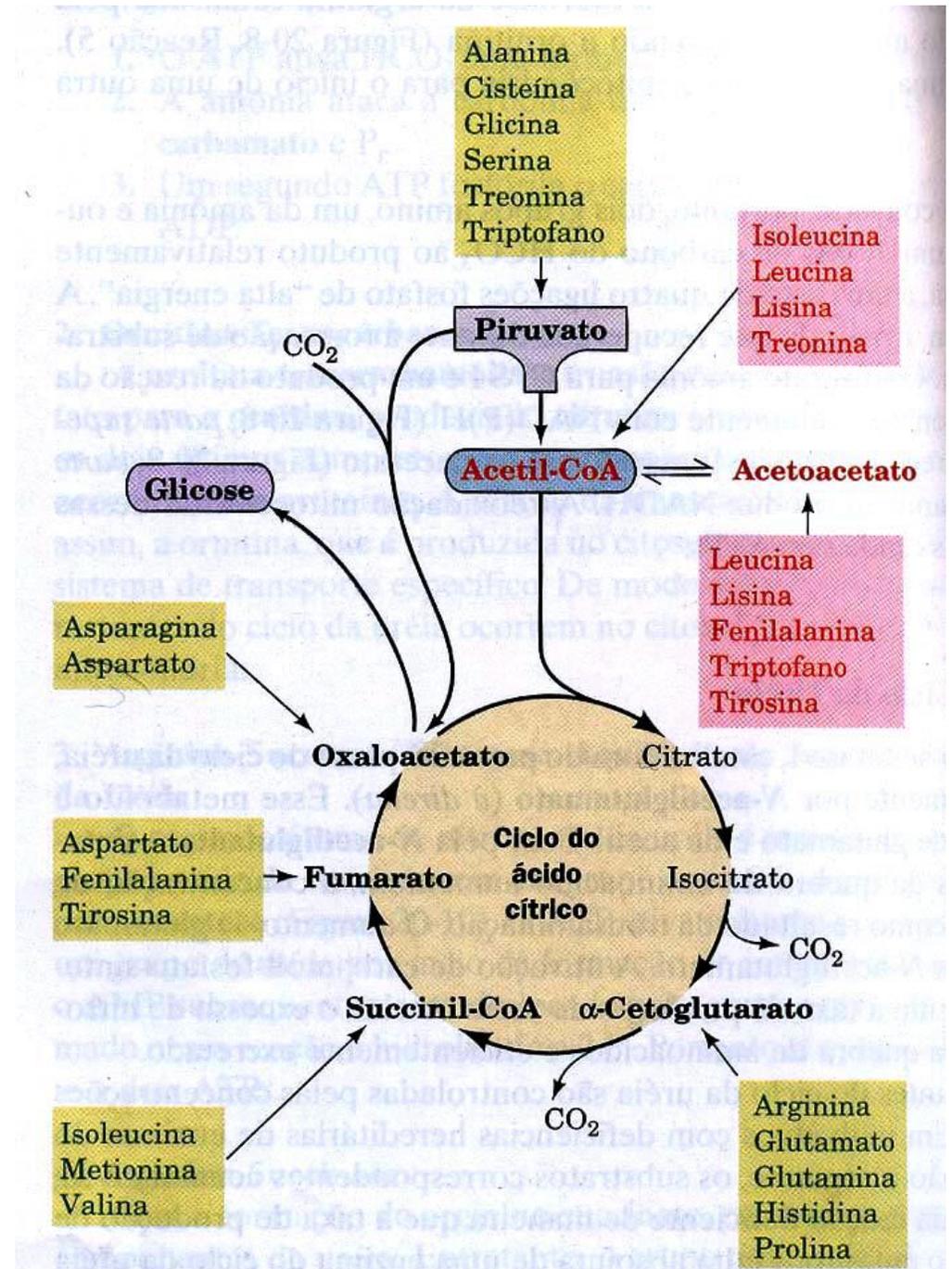
- ✓ Isoleucina, leucina e valina
- ✓ Lisina
- ✓ Treonina
- ✓ Triptofano
- ✓ Fenilalanina (tirosina sintetizado a partir de fenilalanina)
- ✓ Metionina (Cis sintetizado a partir de Met.)
- ✓ Histidina
- ✓ Arginina

Aminoácidos glicogênicos:

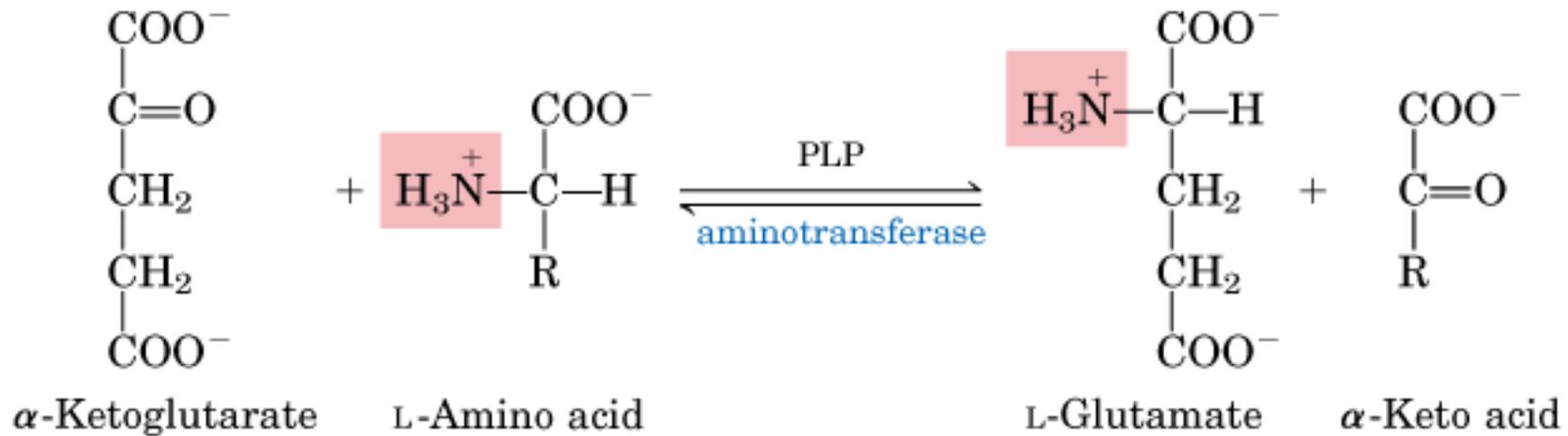
Degradados em precursores de glicose, como piruvato, α -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato, oxalacetato.

Aminoácidos cetogênicos são degradados a acetil-CoA ou acetoacetato e são convertidos em ácidos graxos ou corpos cetônicos.

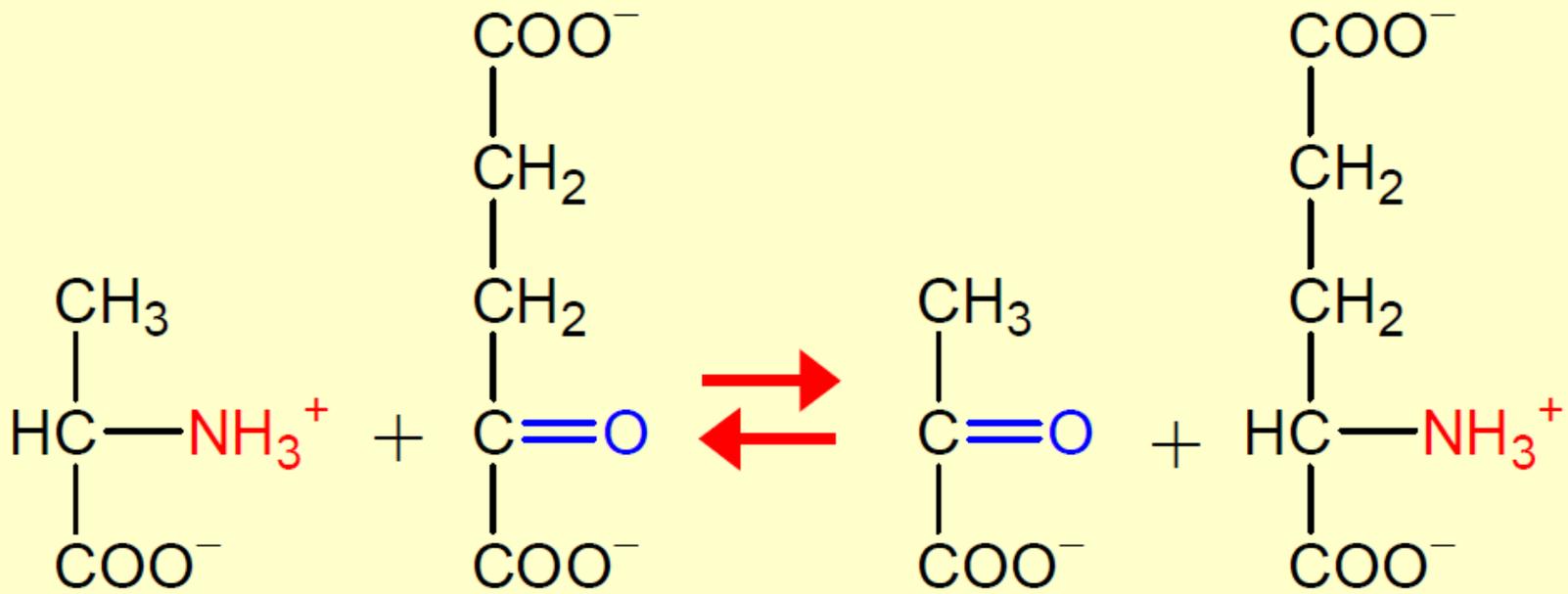
Aminoácidos cetogênicos:
Lisina e leucina



TRANSAMINAÇÕES CATALISADAS POR ENZIMAS



Em muitas reações das aminotransferases, o α -cetoglutarato é o receptor do grupo amino. O piridoxal fosfato (PLP) é o co-fator de todas as aminotransferases



alanine

α -ketoglutarate

pyruvate

glutamate

Aminotransferase (Transaminase)

Alanina se torna piruvato pela transferência do grupo amina

TRANSAMINAÇÃO → Coleta de grupos $\alpha\text{-NH}_3^+$ de diferentes aminoácidos na forma de Glu

→ Presentes no citossol e na mitocôndria

→ Diferentes aminotransferases dentro das células

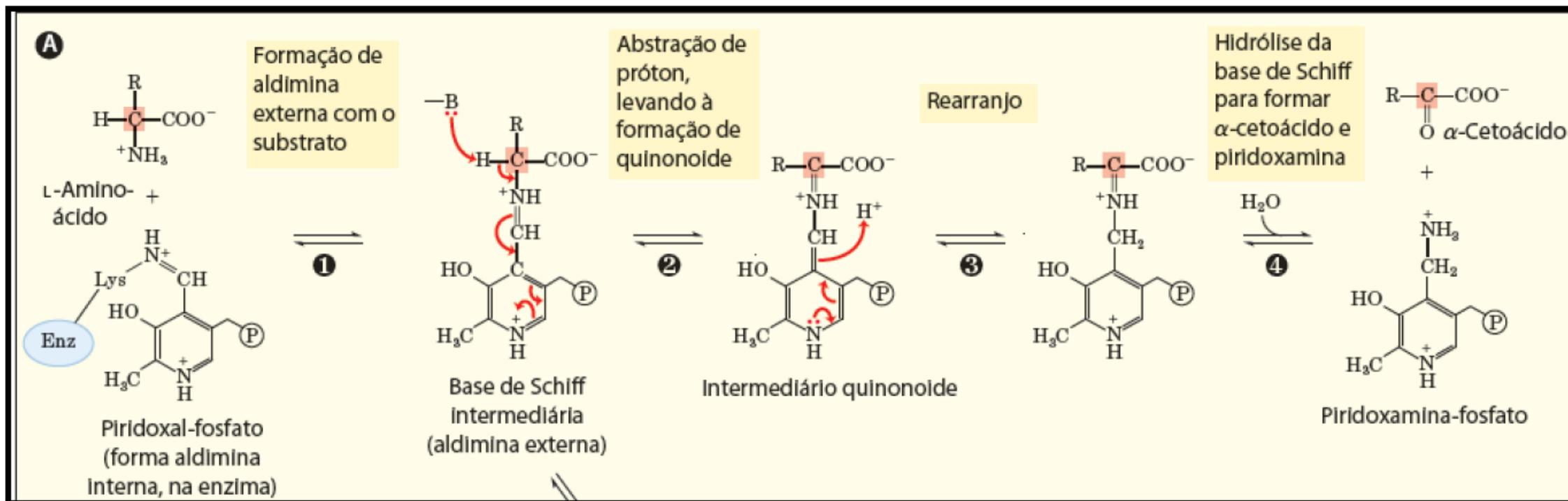
- Muitas são específicas para α -cetoglutarato como acceptor de $\alpha\text{-NH}_3^+$

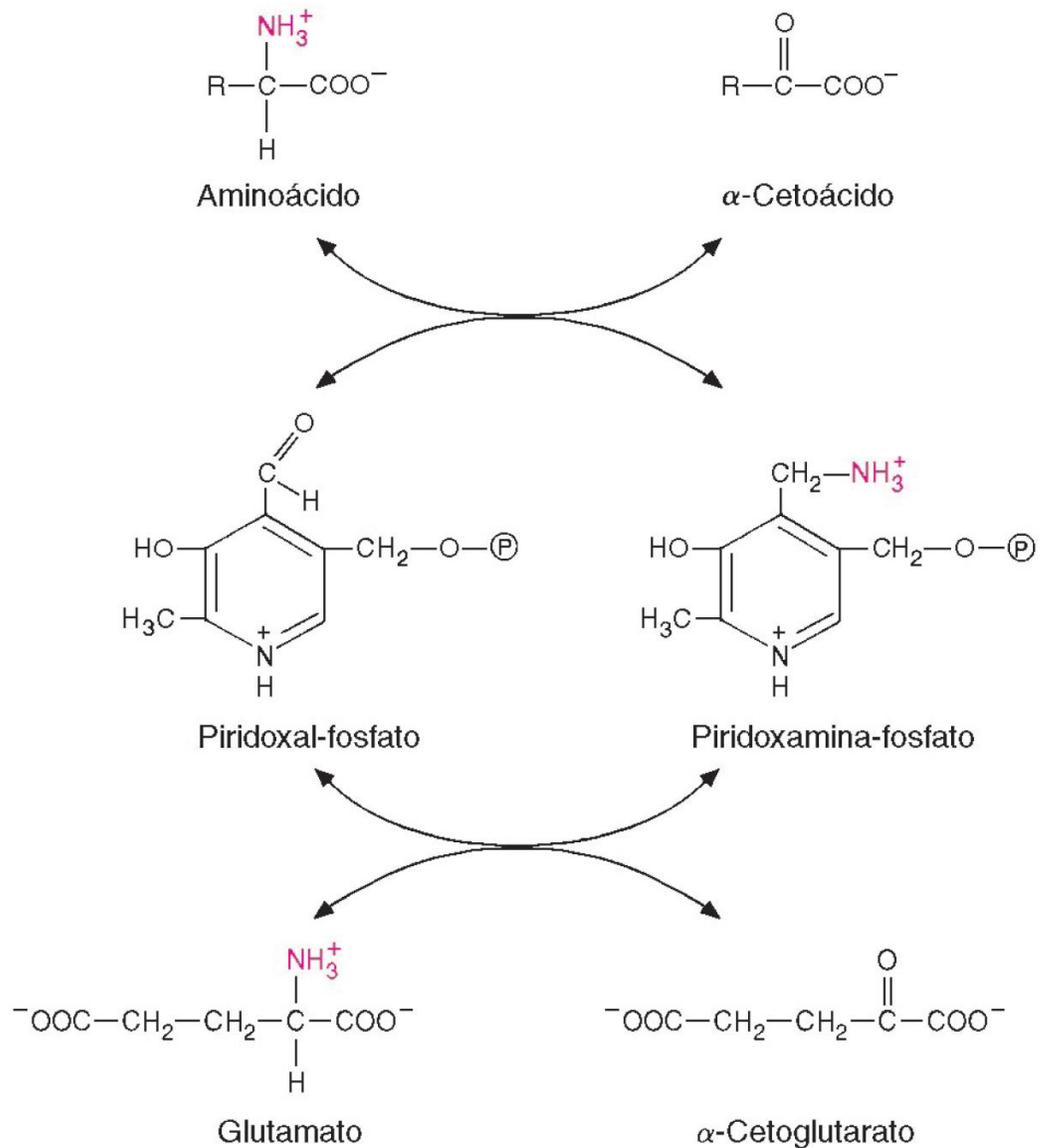
- Em menor grau para oxalacetato

→ Diferem na especificidade para aminoácido

→ Reações reversíveis

→ Mecanismo de reação comum → mecanismo pingue-pongue





\rightarrow “Ping”

1) O aminoácido se liga ao sítio ativo

2 Grupo amino é transferido ao piridoxalfosfato, que é convertido a piridoxamina-fosfato

3) Liberação do α -cetoácido

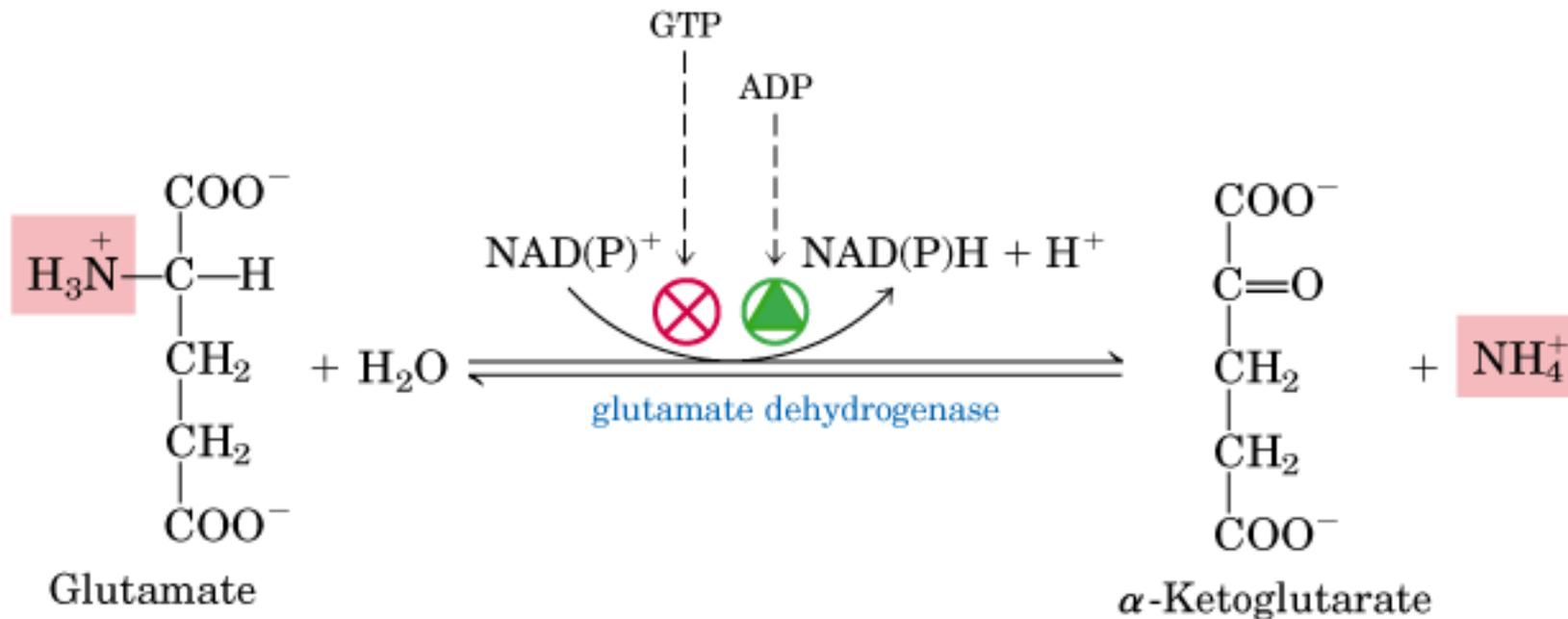
\rightarrow “Pong”

4) Grupo amino é transferido para o α -cetoácido(α -cetogluturato)

5) Formação do produto: Glu

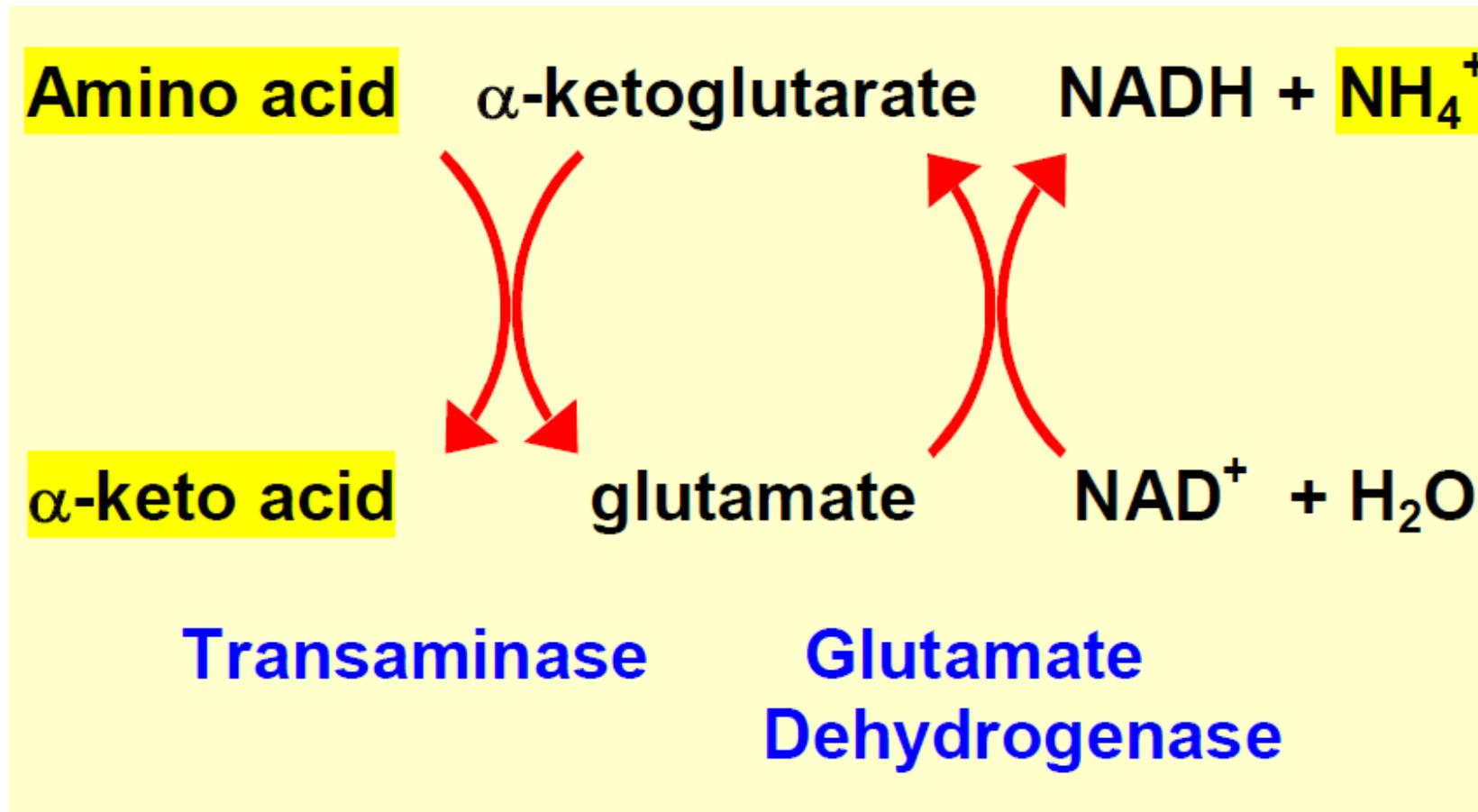
6) Regenera a enzima

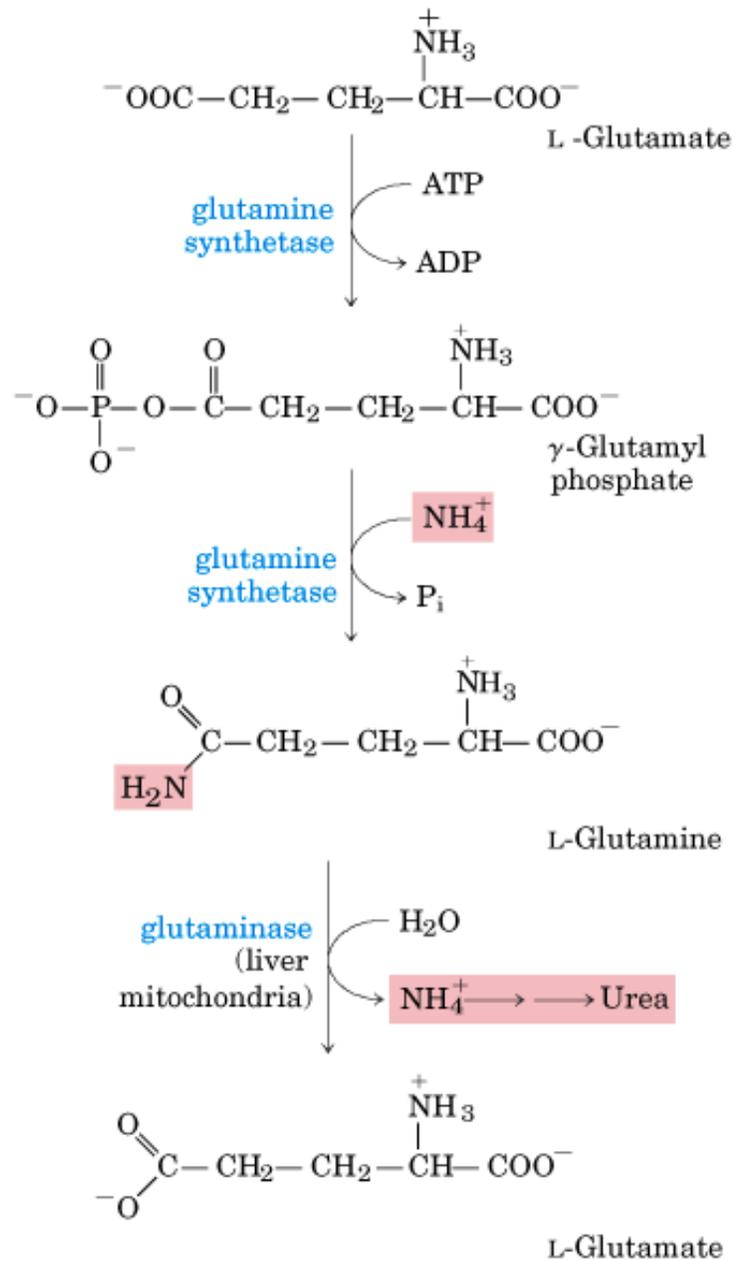
A reação catalisada pela glutamato desidrogenase



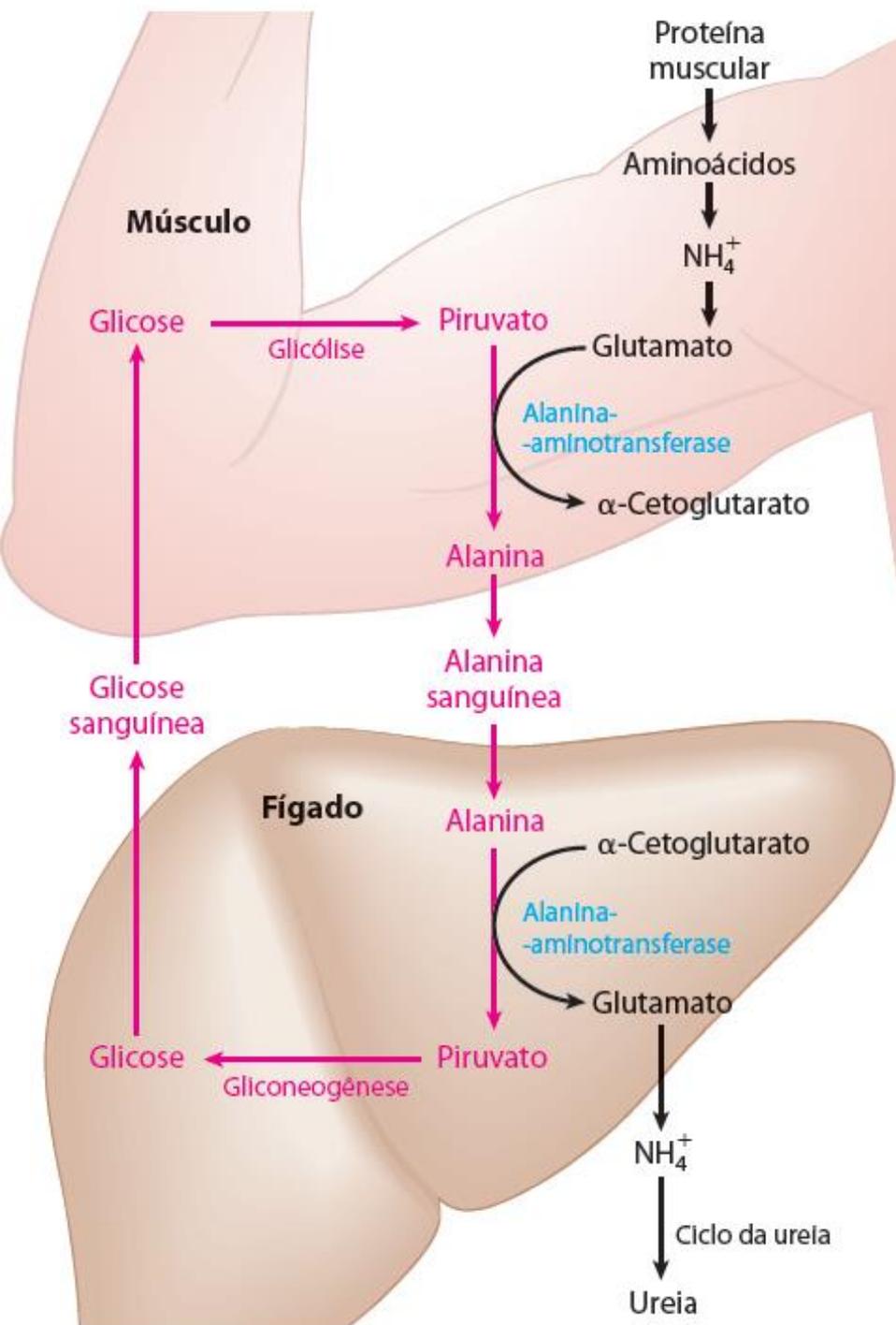
A glutamato desidrogenase do fígado de mamíferos tem a capacidade incomum de poder empregar tanto o NAD^+ como o NADP^+ como co-fator. A glutamato desidrogenase dos vegetais e dos microrganismos são, em geral, específicas para um ou para outro. A enzima dos mamíferos é regulada alostericamente por ADP ou GTP.

Assim, as transaminases convergem os grupo aminos de aminoácidos para glutamato, que, por sua vez é desaminado via glutamato desidrogenase, produzindo NH_4^+ .





A glutamina transporta a amônia na corrente sangüínea



O CICLO DA GLICOSE-ALANINA

A alanina funciona como um transportador da amônia e do esqueleto carbônico do piruvato desde o músculo até o fígado. A amônia é excretada, e o piruvato é empregado na produção de glicose, a qual pode retornar ao músculo

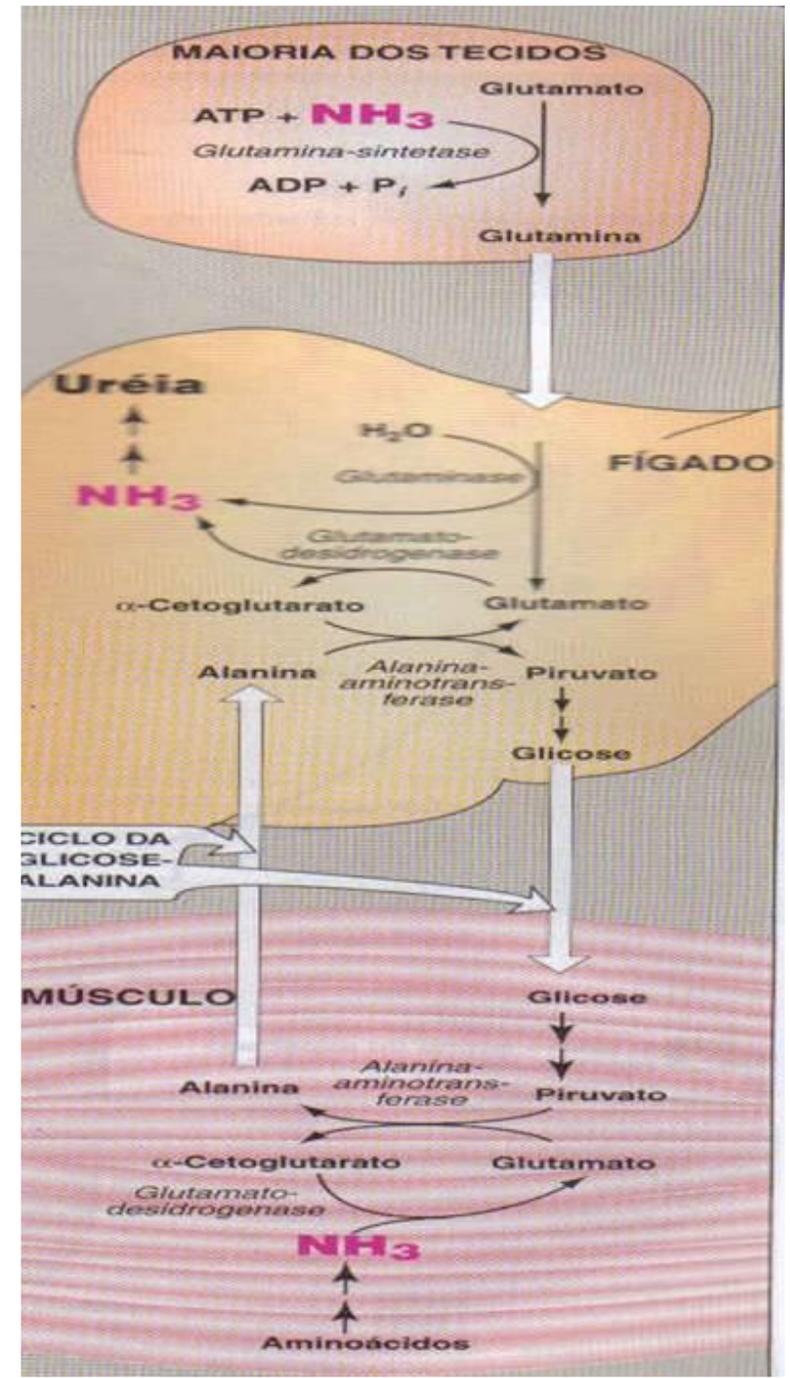
Fígado: O ATP é empregado na síntese da glicose (gliconeogênese) durante a recuperação

Sentido da reação da Glutamato desidrogenase depende das concentrações dos componentes.

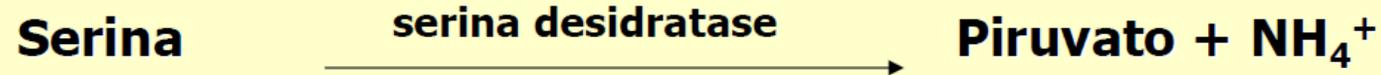
ATP e GTP inibem a enzima e ADP e GDP vão ativar.

Significa que em baixa de energia tenho que aumentar a degradação de Aa para obter esqueleto carbônico da neoglicogênese

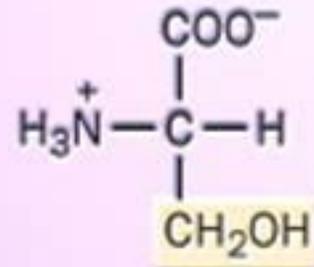
Assim, os N chegam ao fígado como glutamina (glutamato) ou como alanina (músculo).



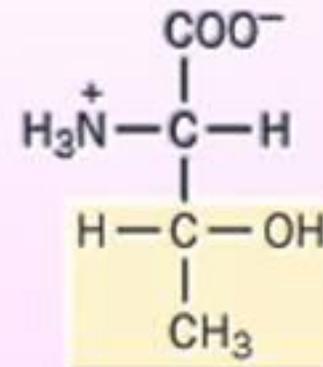
TREONINA E SERINA LIBERAM NH₃ DIRETAMENTE COMO ION AMÔNIO

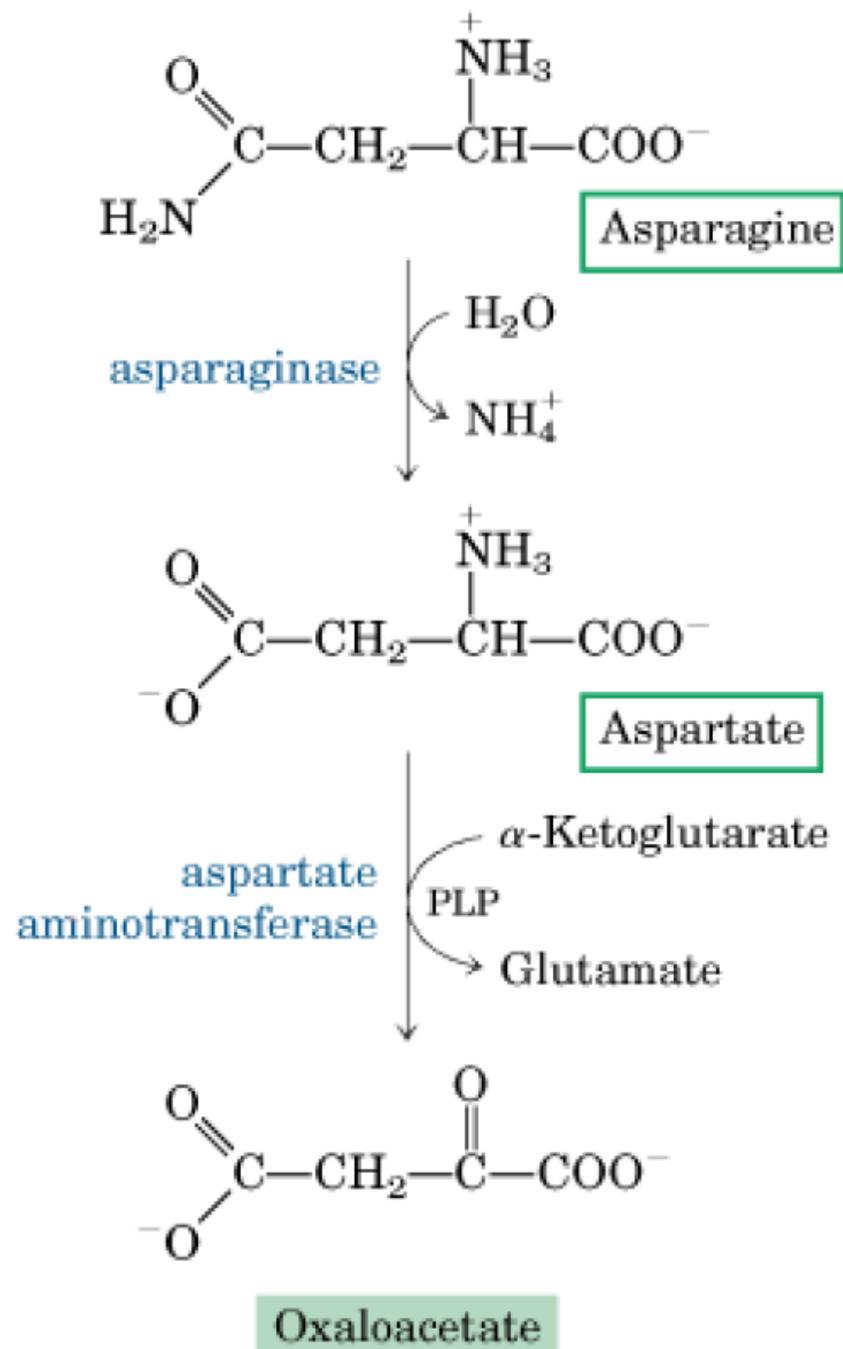


**Serine
(Ser)
S**



**Threonine
(Thr)
T**

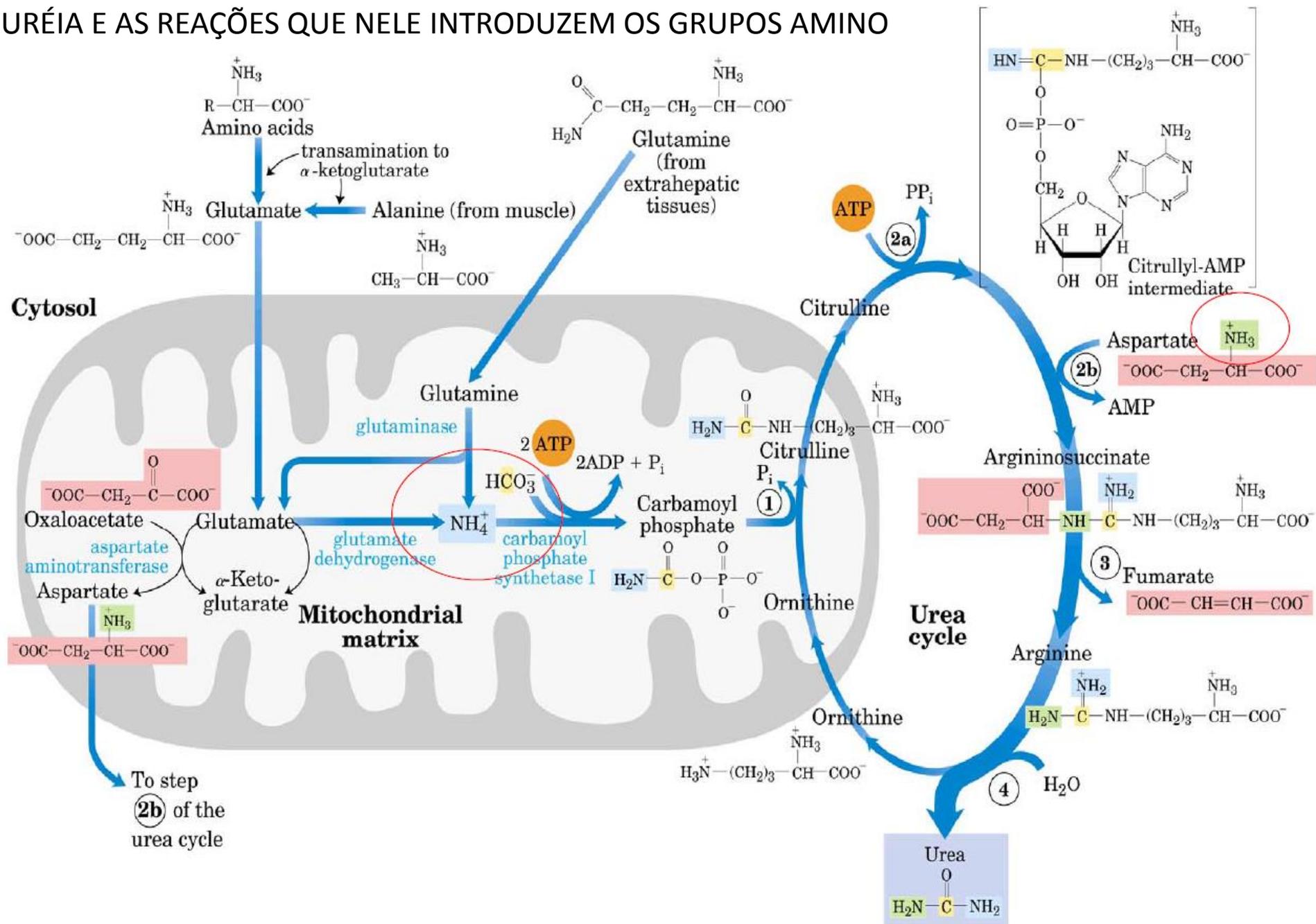




As vias catabólicas da asparagina e do aspartato

Os dois aminoácidos são convertidos em oxaloacetato

O CICLO DA URÉIA E AS REAÇÕES QUE NELE INTRODUZEM OS GRUPOS AMINO



Regulação do ciclo de uréia

A regulação primária ocorre ao nível do controle da concentração de N-acetilglutamato o ativador alostérico para a carbamoil fosfato-sintase I

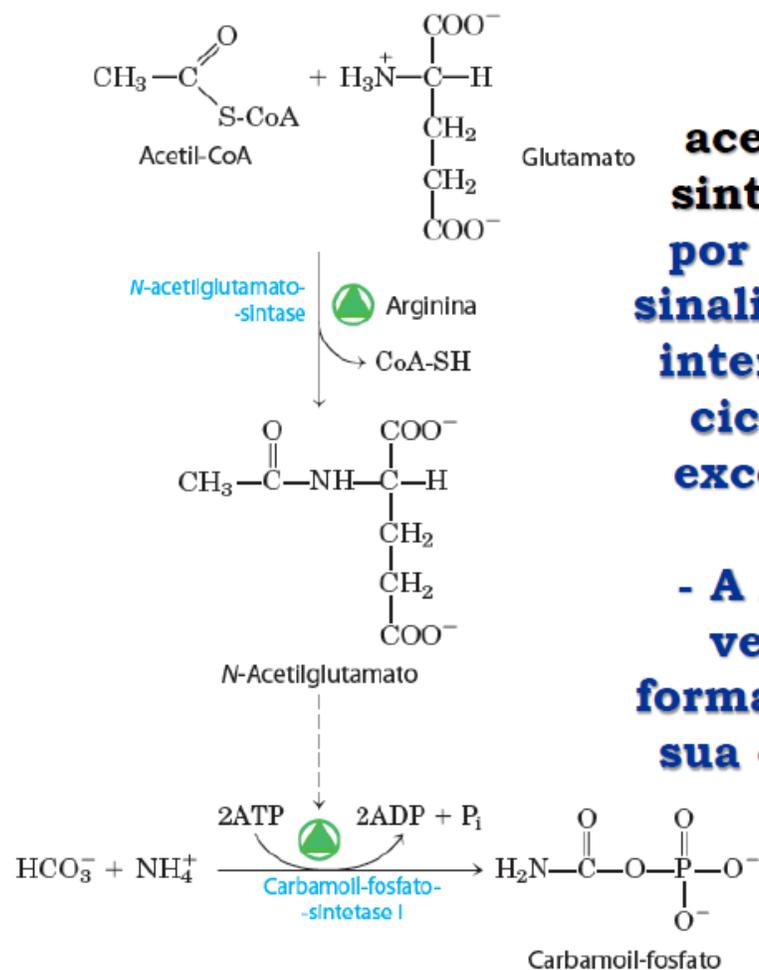
Altas concentrações de arginina estimulam a N-acetilação do glutamato

As concentrações das enzimas envolvidas no ciclo aumentam, em dietas ricas em proteínas

Regulação de curto prazo

→ Regulação alostérica da carbamoil fosfato sintetase I

- Estimulo por N-acetilglutamato (produzido a partir de condensação de glutamato e acetil-CoA pela N-acetilglutamato sintase).



- A N-acetilglutamato sintase é ativada por arginina, que sinaliza acúmulo de intermediários do ciclo da ureia e excesso de NH_4^+ .

- A Arg adequa a velocidade de formação de NH_4^+ a sua conversão em ureia.

Regulação a longo prazo

1) A quantidade de ureia excretada em humanos é dependente da dieta

- ↑ em condições alta ingestão proteica – produção de ácidos graxos a partir dos α-cetoácidos correspondentes dos aminoácidos ingeridos.

- ↑ em condições de jejum prolongado onde as cadeias carbônicas dos aminoácidos são utilizadas como precursores gliconeogênicos.

→ Nessas condições há ↑ da síntese das enzimas do ciclo da ureia e da carbamoil fosfato sintetase I (elevação de cerva de 10 a 20 vezes).

2) Diminui em condições de dieta pobre em proteínas e rica em carboidratos e lipídios

Redução da concentração das enzimas envolvidas no ciclo

VISÃO GERAL do metabolismo de NH_3

Principais vias do transporte de nitrogênio entre órgãos, após proteólise muscular

→ Aminoácidos oriundos de proteólise intracelular ou da digestão

- Grupo NH_3 é encaminhado via Ala ou Gln para o Fígado, gerando Glutamato

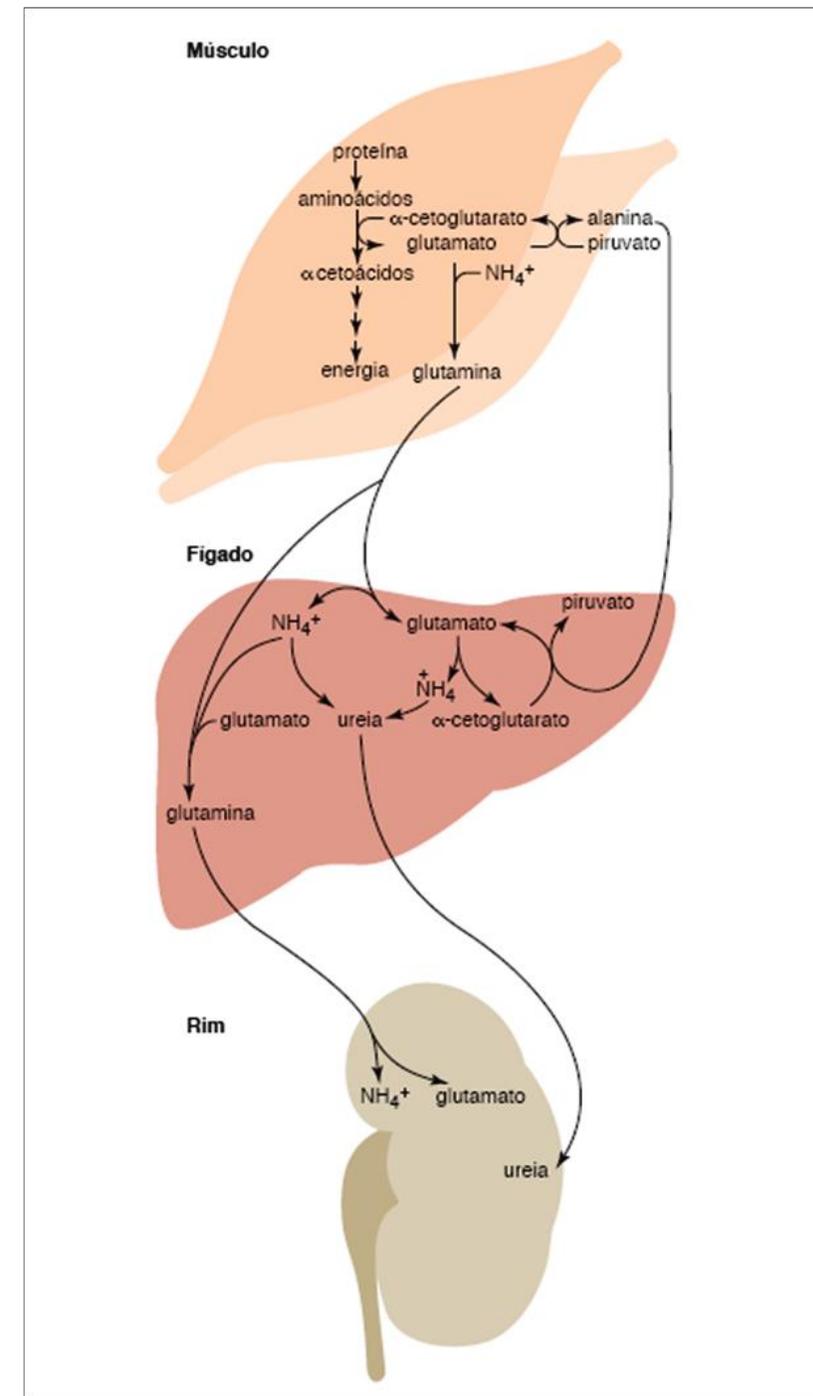
- Ciclo da ureia capta o NH_4^+ livre e NH_3 do Asp, ambos oriundos do Glutamato via glutamato desidrogenase e AST

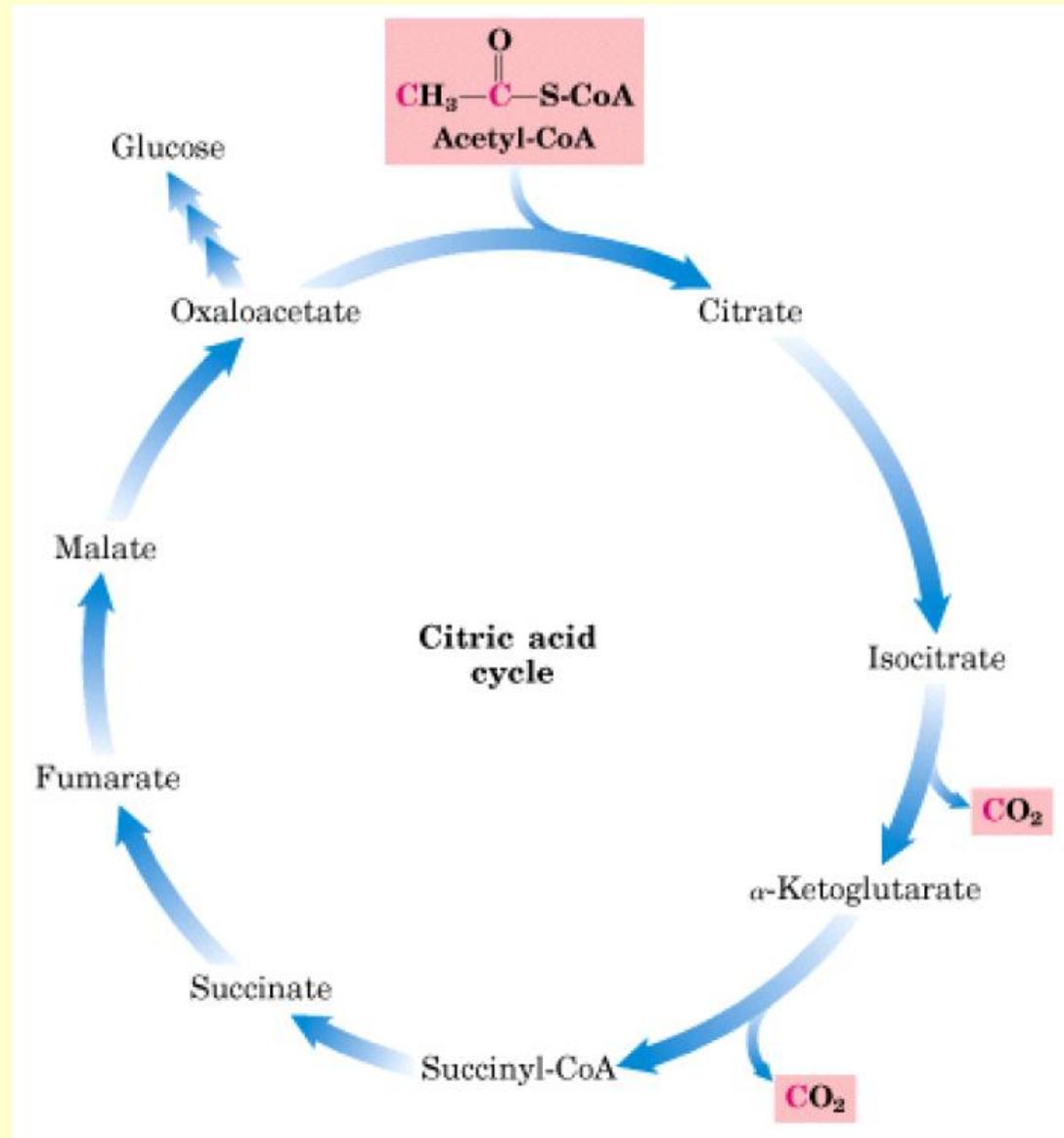
- Ureia e Gln são liberados na corrente sanguínea e excretados pelos Rins na urina

- Rins tem Glutaminase gerando NH_4^+ livre e Glu

Compostos nitrogenados excretados pelo homem

Composto	Quantidade excretada (g/dia)
Ureia	30
NH_4^+	0,7
Creatinina	1,4
Ácido úrico	0,8





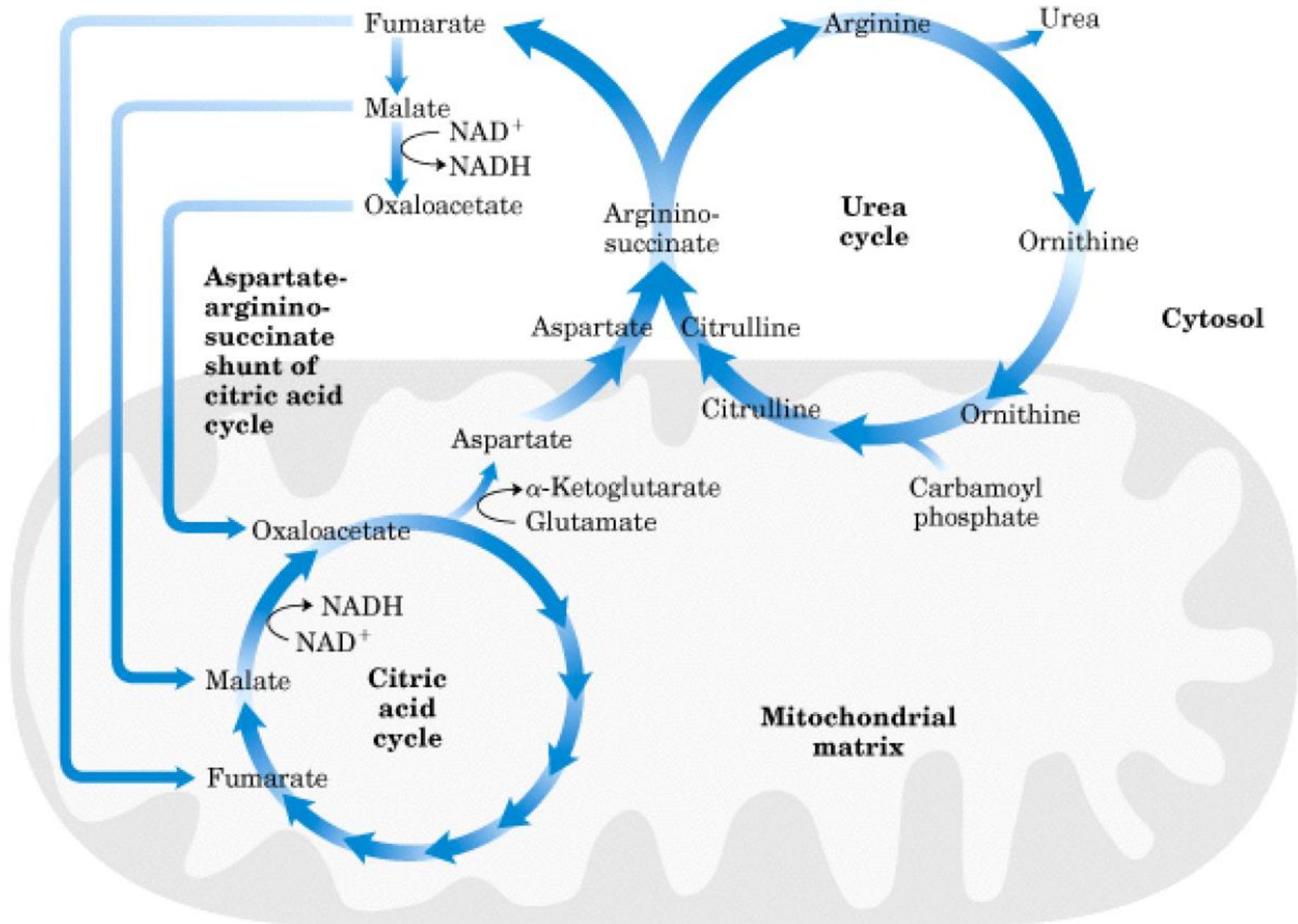
Os ácidos graxos com número par de átomos de carbono na cadeia não podem ser fonte de carbono para a síntese líquida da glicose em animais e microrganismos

Os ácidos graxos são catabolizados até acetil-CoA, que entra no ciclo do ácido cítrico, e, para cada dois carbonos são perdidos como CO_2 , dessa forma não há produção líquida de oxaloacetato para suportar a biossíntese da glicose por meio dessa via

Entranto, a oxidação dos ácidos graxos fornece grandes quantidades de energia na forma de NADH, ATP e GTP para gliconeogênese

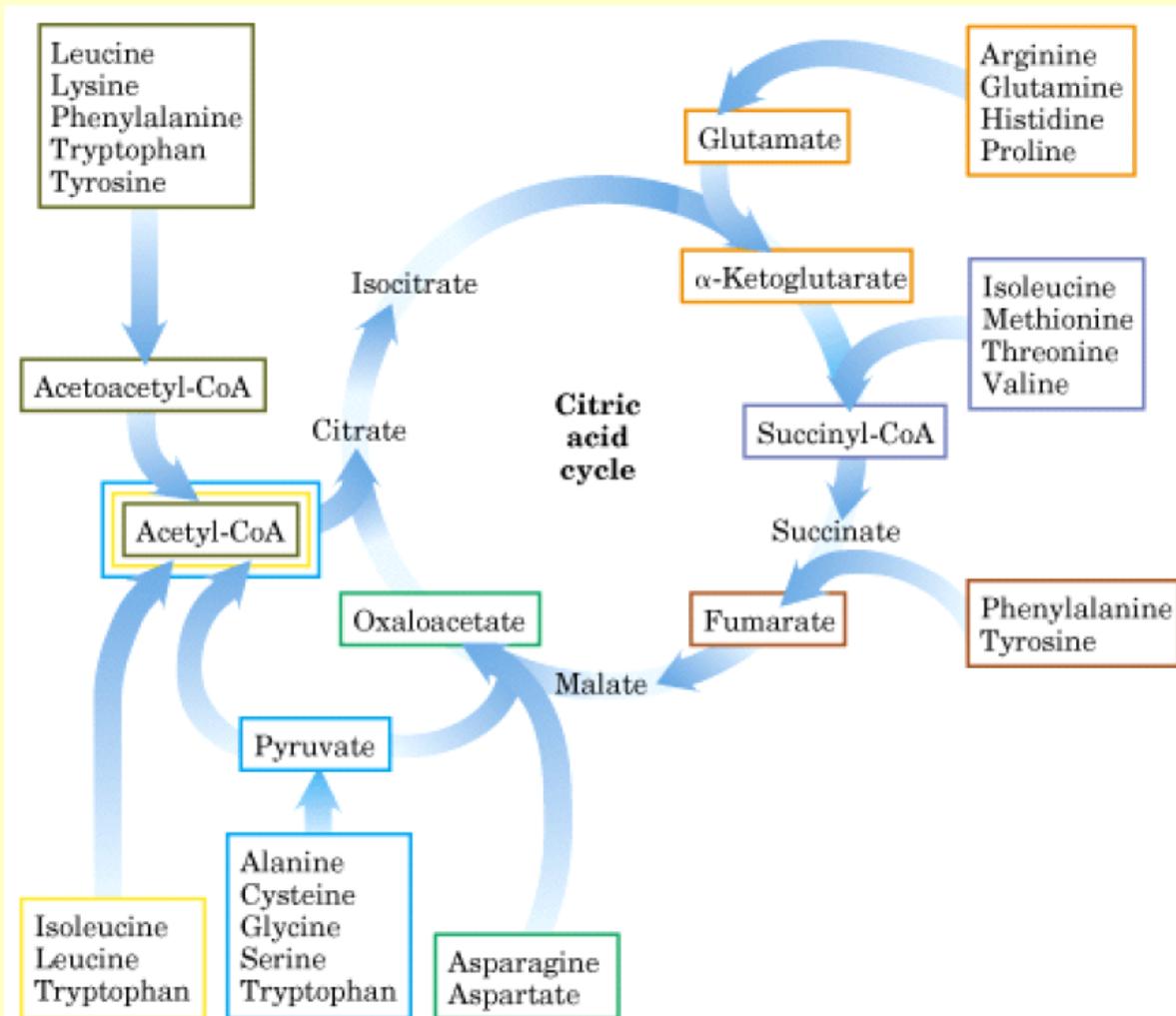
Os aminoácidos que são degradados até acetil-CoA são também não-glicogênicos

Conexões entre Ciclo da ureia e Ciclo do ácido cítrico



- As vias que se interconectam no alto da figura são chamadas de “bicicleta de krebs”
- Quando o ciclo do ácido cítrico é incluído, também se emprega o nome “triciclo de krebs”
- O ciclo que une os ciclos da uréia e do ácido cítrico é chamado de “desvio aspartato-argininosuccinato”
- Essas vias unem efetivamente os destinos dos grupos amino e dos esqueletos carbônicos dos aminoácidos
- As interconexões são ainda mais elaboradas que o sugerido pelas setas
- Por exemplo, algumas enzimas do ciclo do ácido cítrico, como a malato desidrogenase e a fumarase, têm isoenzimas citosólicas e mitocondrias
- O fumarato produzido no citosol – pelo ciclo da uréia, biossíntese de purinas ou outros processos – pode ser convertido em malato e oxaloacetato citosólicos, estes podem ser utilizados no próprio citosol
- O oxaloacetato é o precursor da glicose e de alguns aminoácidos
- De forma alternativa, o malato e o oxaloacetato citosólicos podem ser transportados para a mitocôndria e utilizados no ciclo do ácido cítrico
- O transporte do malato para a mitocôndria é bem conhecido e é parte da lançadeira malato- aspartato

ENTRADA DOS AMINOÁCIDOS PRIMÁRIOS NO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO

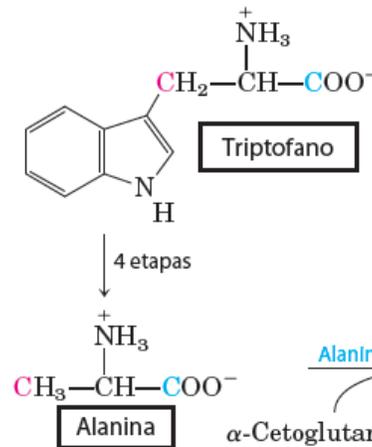
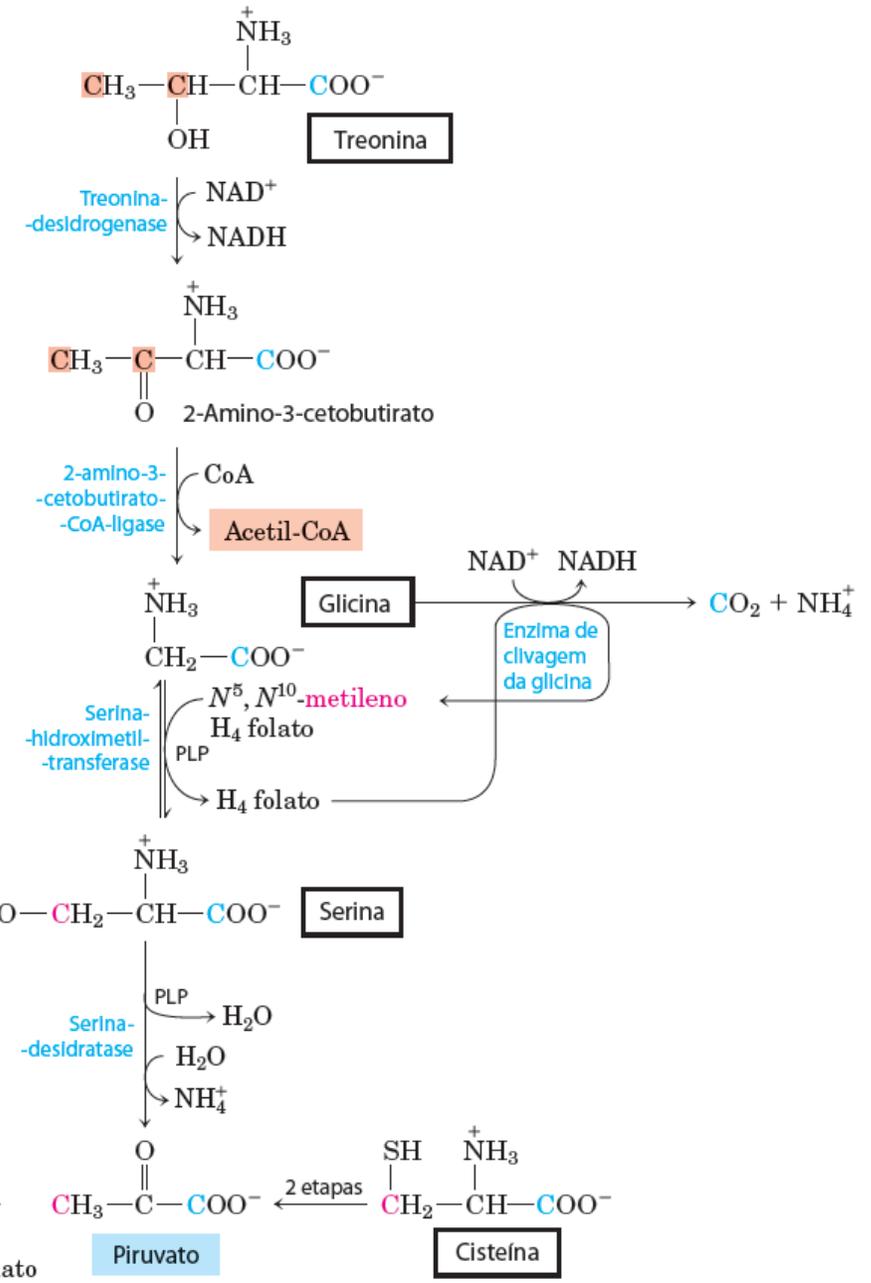


Representa a principal via catabólica

→ 6 Aminoácidos convertidos, total ou parcialmente, em piruvato

Treonina	Glicina
Serina	Cisteína
Alanina	Triptofano

Piruvato pode ser convertido em Acetil-CoA e oxidado no ciclo de Krebs, usado para gliconeogênese via oxaloacetado ou para síntese de ácidos graxos



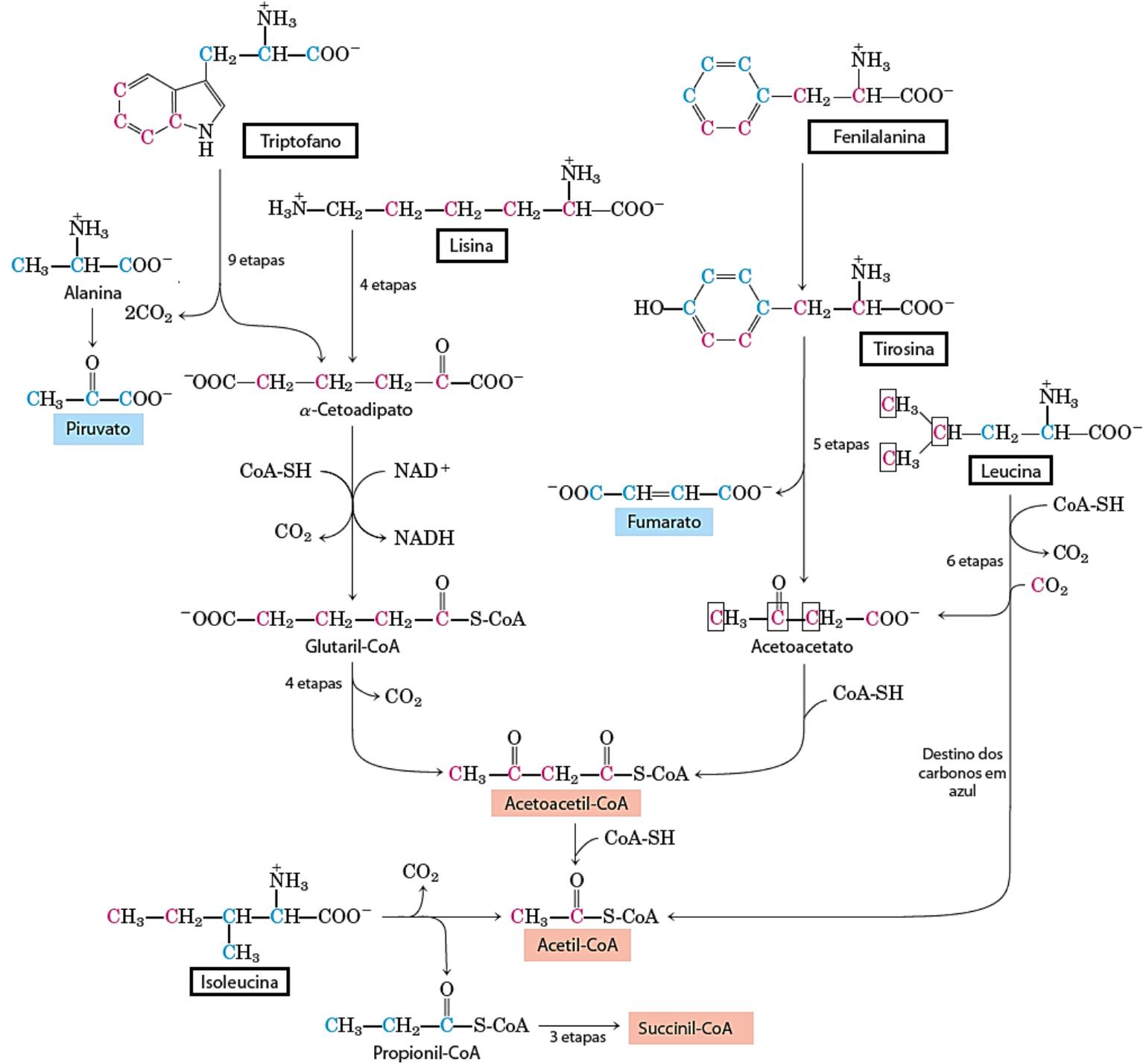
→ 7 Aminoácidos convertidos, totalmente ou parcialmente, em Acetil-CoA

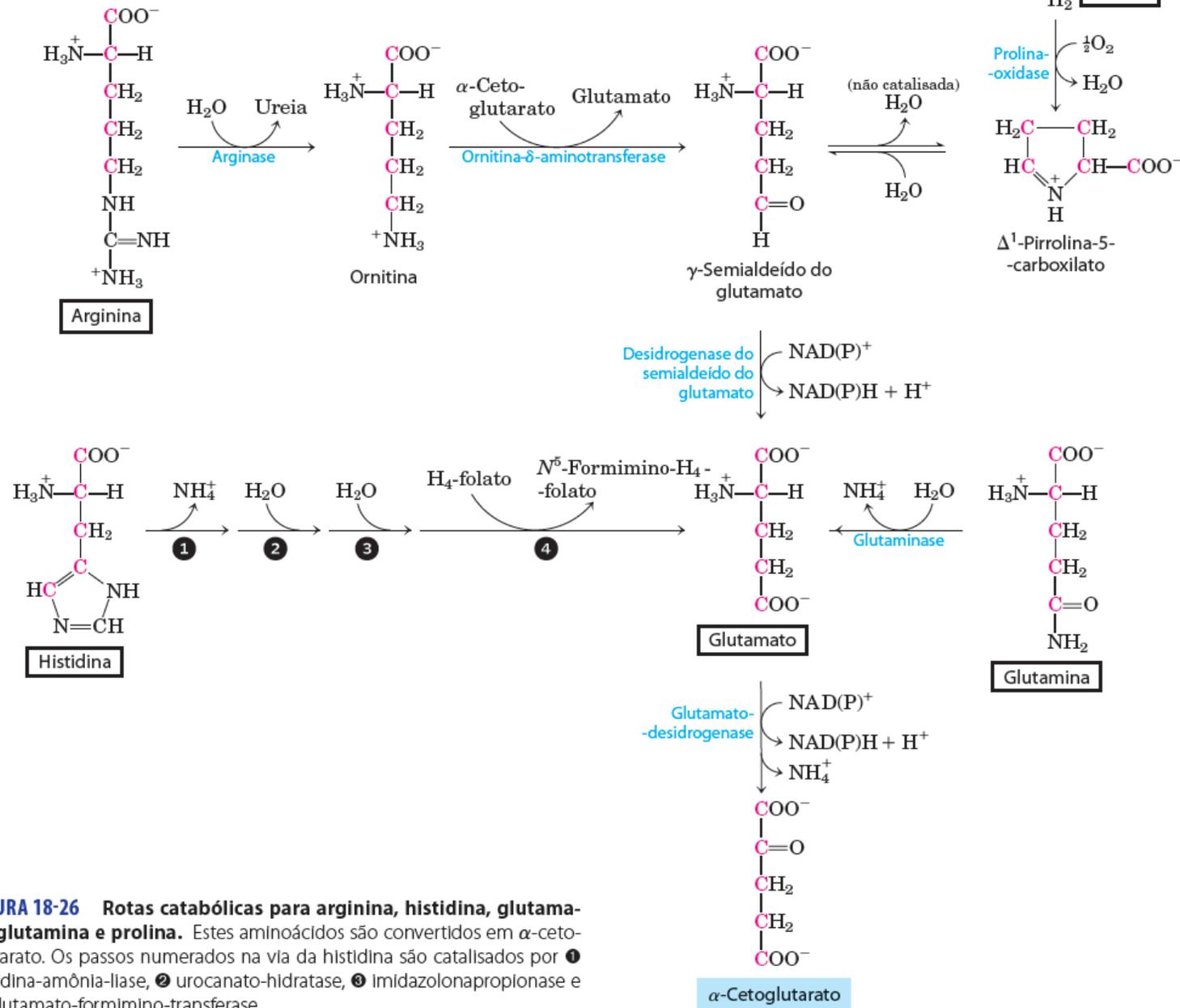
Triptofano Lisina
 Fenilalanina Tirosina
 Leucina Isoleucina
 Treonina

Trp é precursor de Serotonina, Niacina e outros

Tyr é precursor de melanina

Falhas genéticas na degradação da Phe pode causar fenilcetonúria





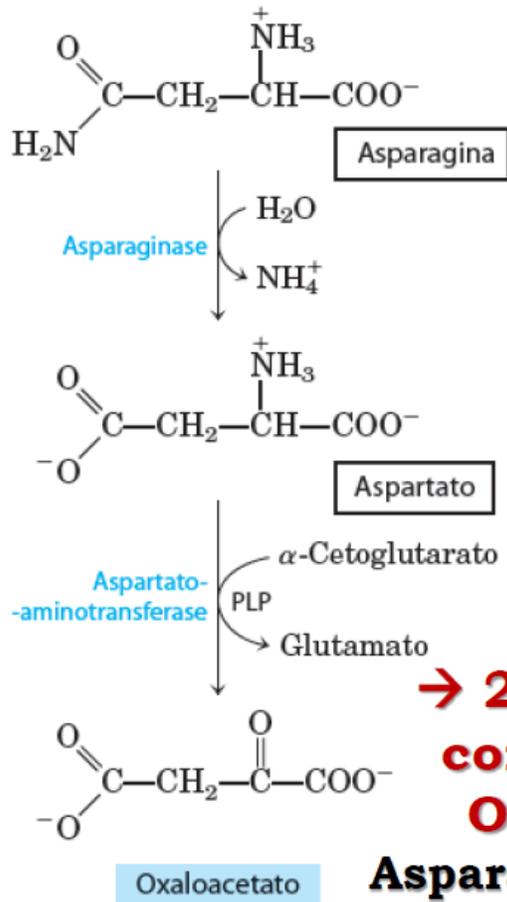
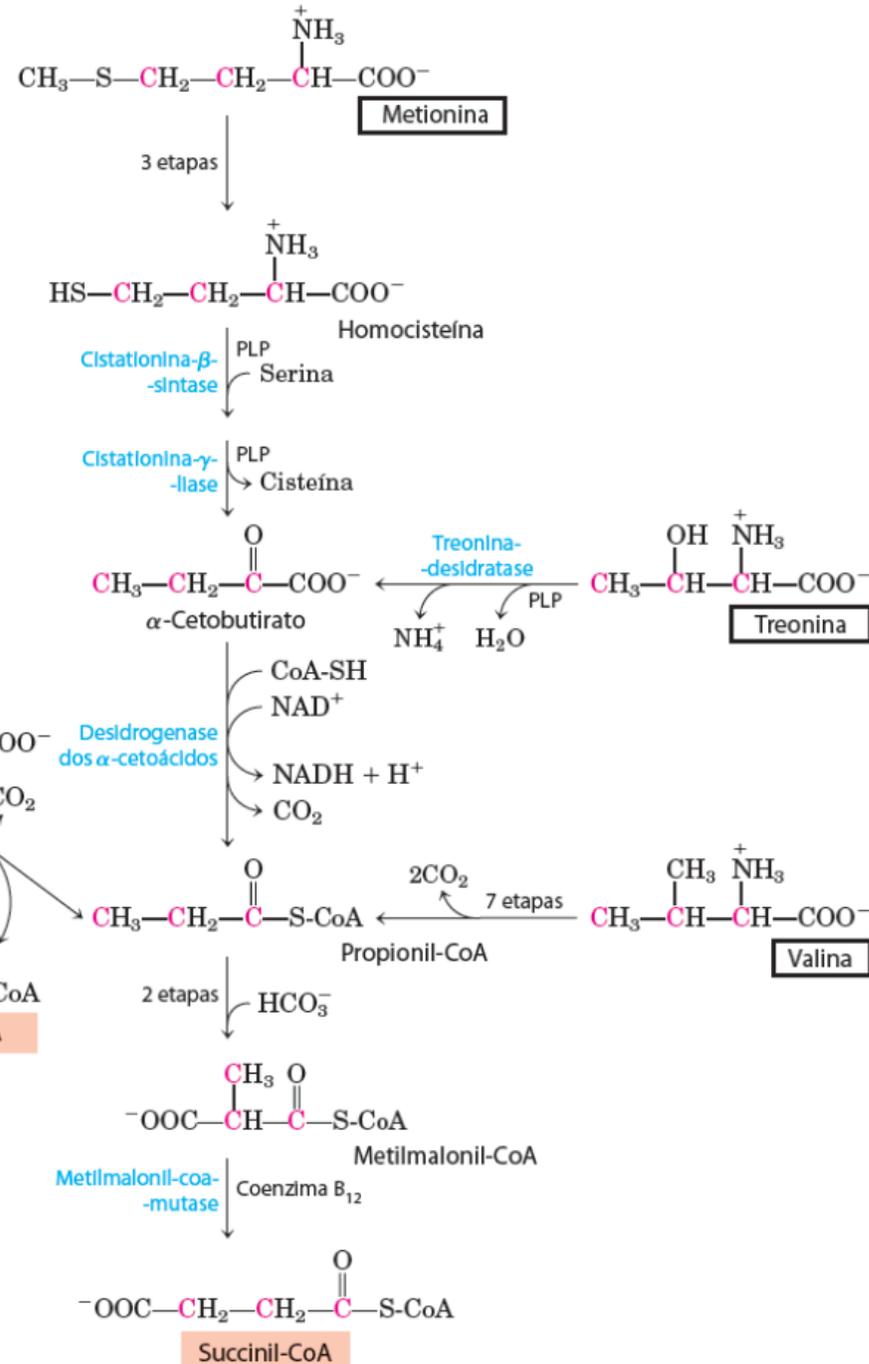
→ 5 Aminoácidos convertidos em α -cetoglutarato

Prolina **Glutamina**
Glutamato **Arginina**
Histidina

FIGURA 18-26 Rotas catabólicas para arginina, histidina, glutamato, glutamina e prolina. Estes aminoácidos são convertidos em α -cetoglutarato. Os passos numerados na via da histidina são catalisados por 1 histidina-amônia-llase, 2 urocanato-hidratase, 3 imidazolona propionase e 4 glutamato-formimino-transferase.

→ 4 Aminoácidos convertidos em Succinil-CoA

Metionina **Isoleucina**
Treonina **Valina**



→ 2 Aminoácidos convertidos em Oxaloacetado
Asparagina e Aspartato

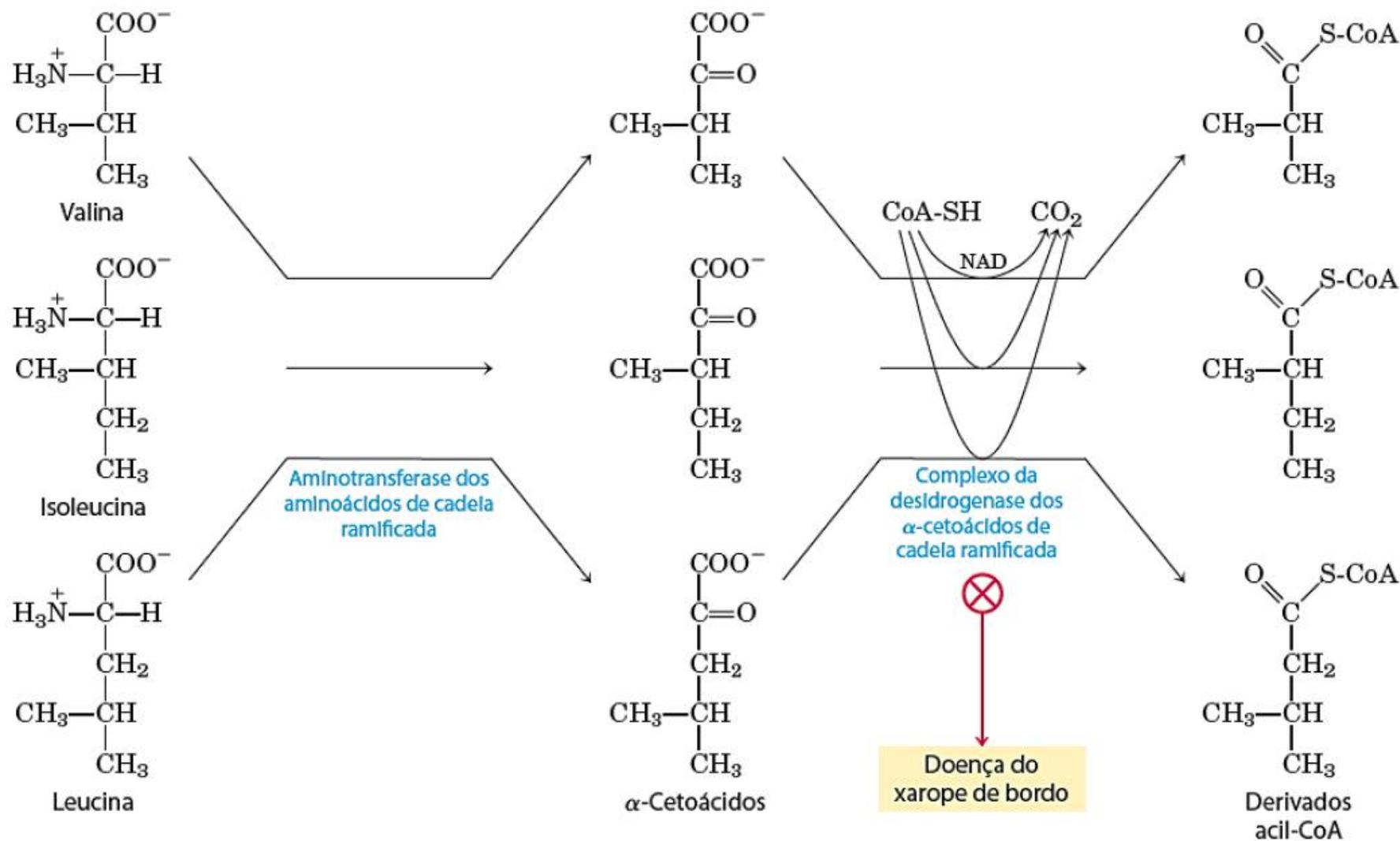
Os Aminoácidos de cadeia ramificada não são degradados no Fígado

Leucina

Isoleucina

Valina

Sofrem transaminação e descarboxilação oxidativa por enzimas específicas no tecido periférico



RESUMO

- Uma pequena fração da energia oxidativa, nos seres humanos, provém do catabolismo dos aminoácidos
- Estes são derivados da hidrólise das proteínas celulares, da degradação das proteínas ingeridas na alimentação, ou da quebra das proteínas corporais, na falta de outras fontes de combustíveis durante o jejum ou do diabetes melito não-tratado
- Certo número de doenças humanas graves pode ser atribuído a defeitos genéticos, que envolvem enzimas específicas das vias de catabolismo dos aminoácidos
- Dependendo de seus produtos finais de degradação, alguns aminoácidos podem ser convertidos em corpos cetônicos; alguns podem ser convertidos em glicose; alguns em ambos.
- Essas vias metabólicas integram a degradação dos aminoácidos no metabolismo intermediário e podem ser críticas para a sobrevivência sob condições nas quais os aminoácidos são uma fonte significativa de energia metabólica.