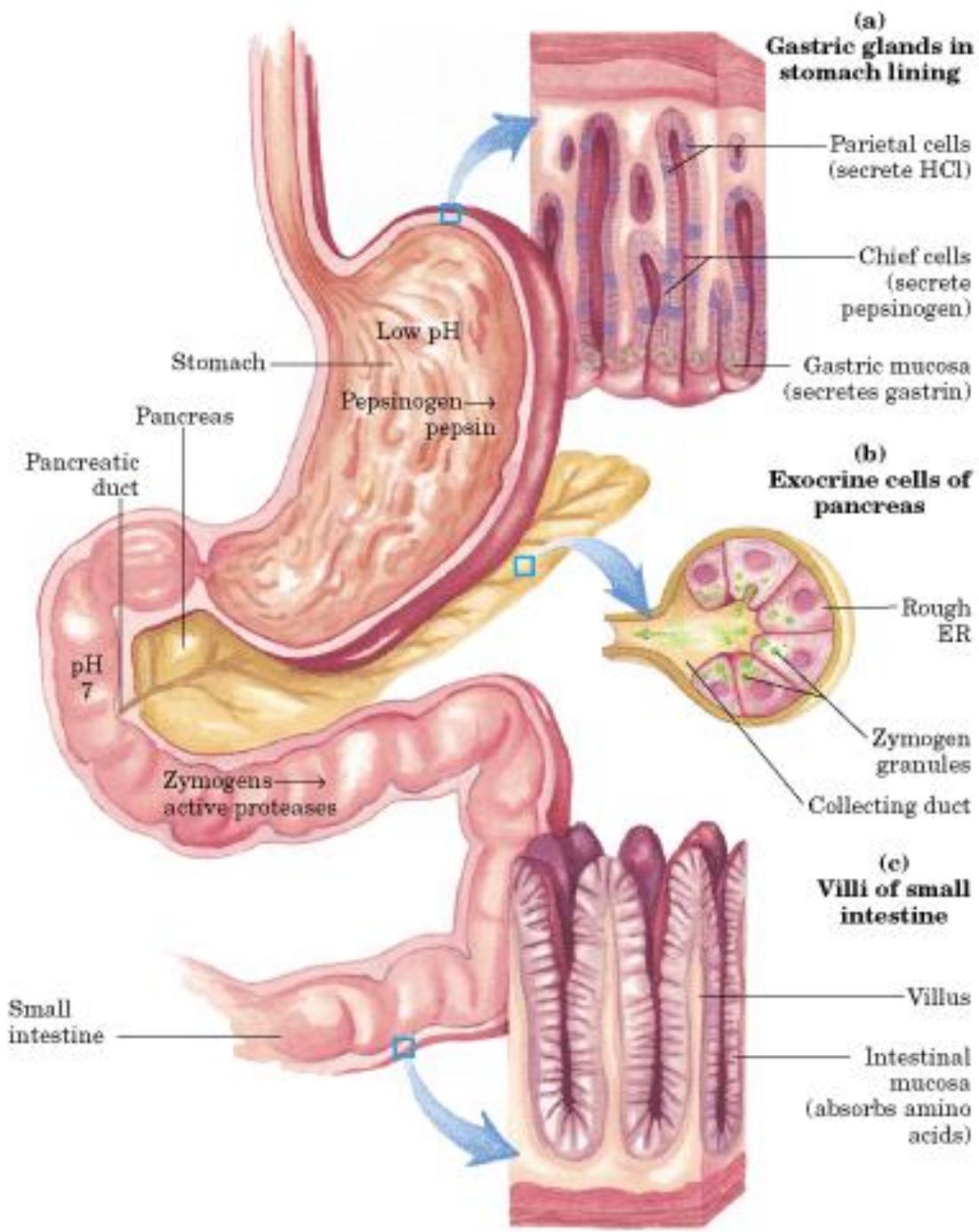


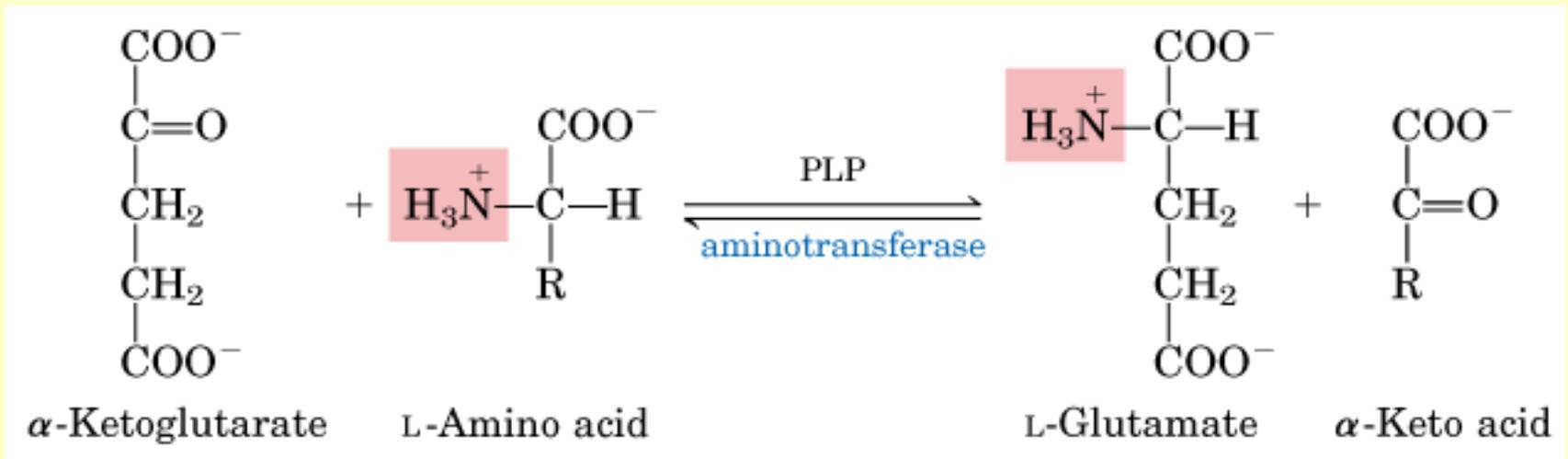
DEGRADAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS E CICLO DE UREIA

Prof. Henning Ulrich

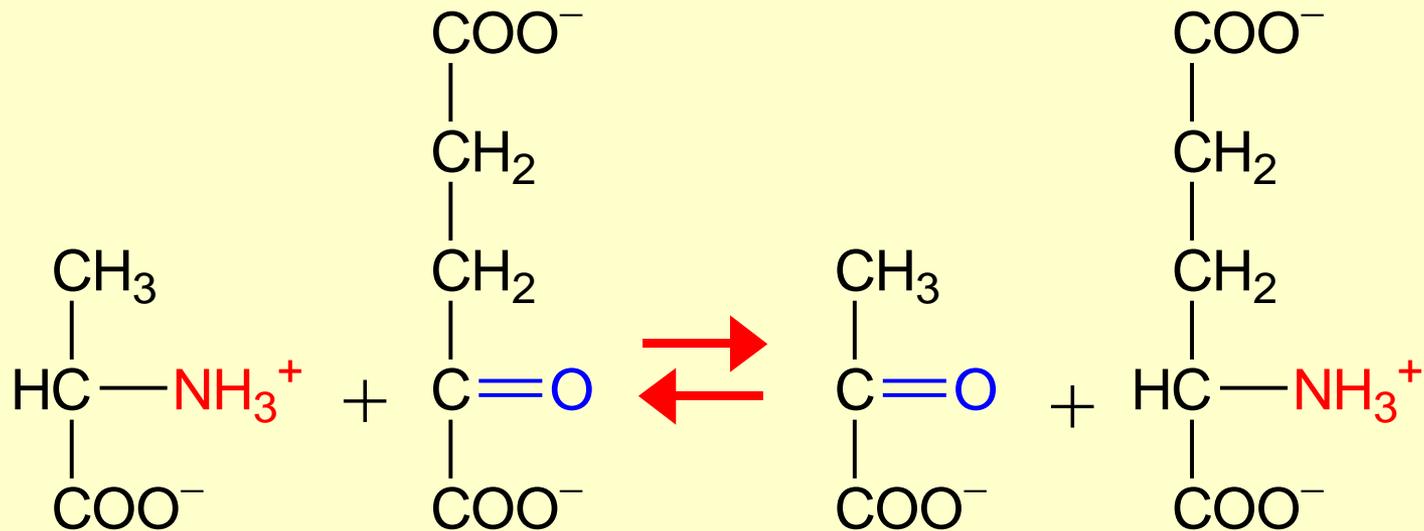


PORÇÃO DO TRATO DIGESTIVO HUMANO

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

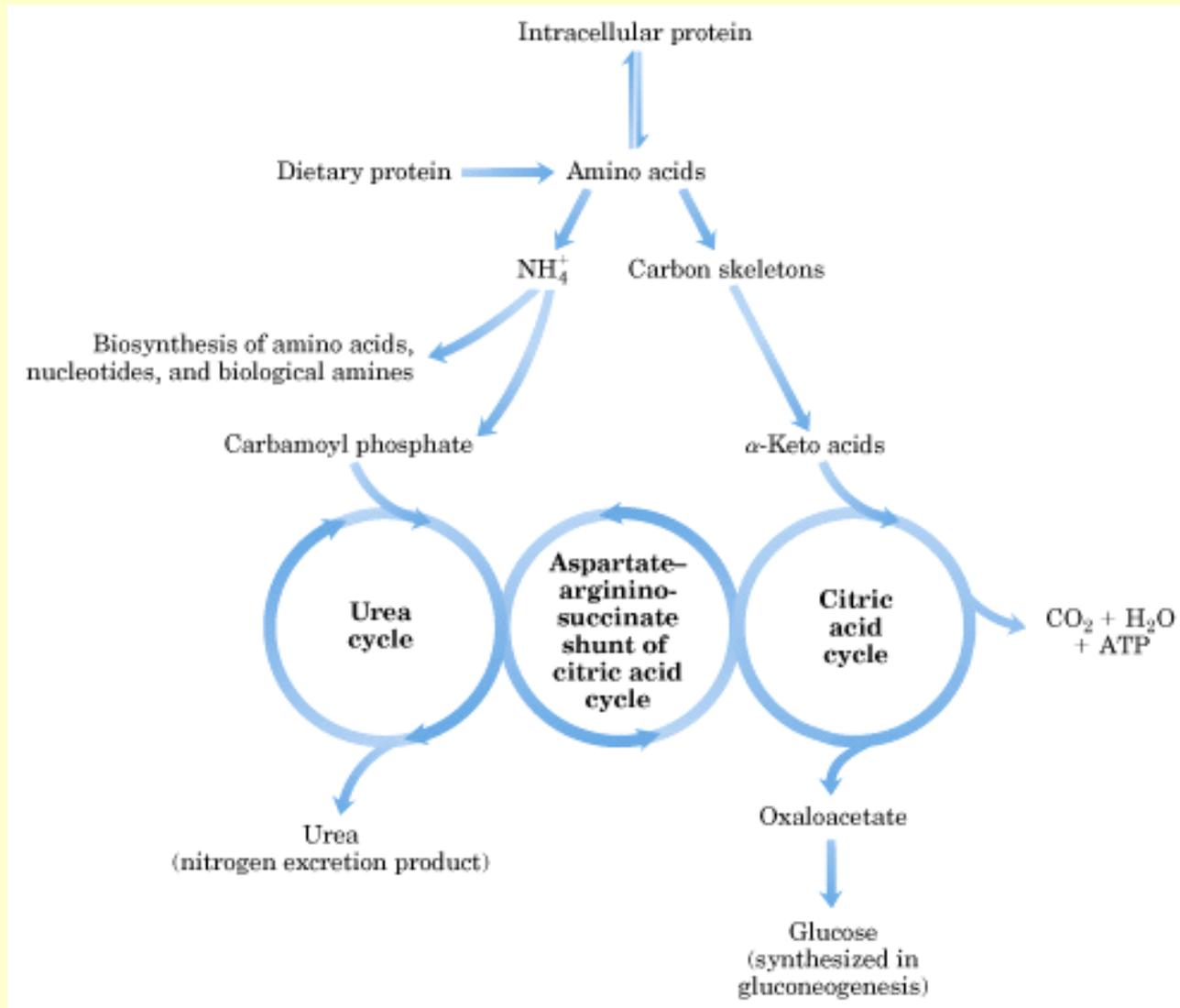
pyruvate

glutamate

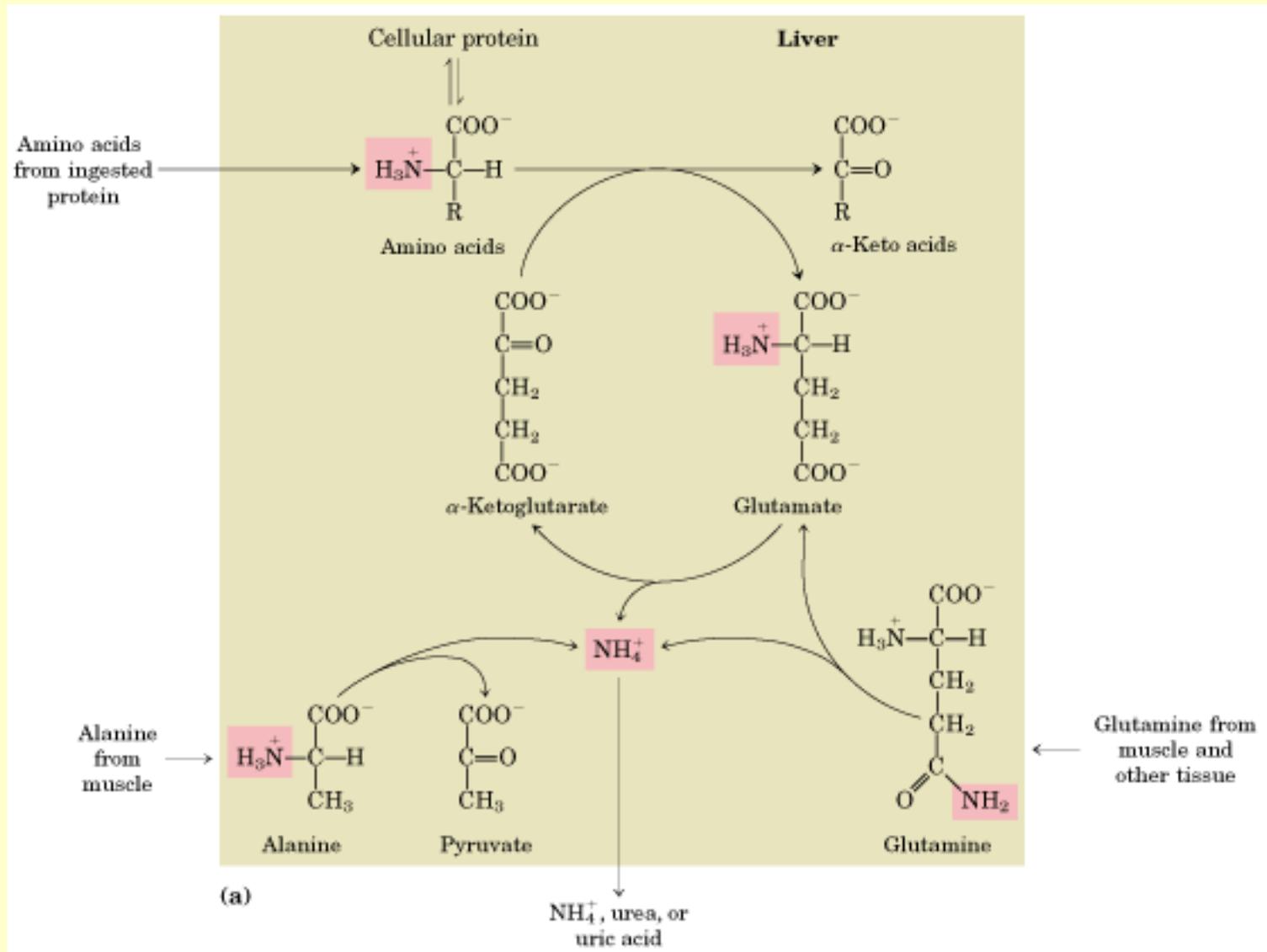
Aminotransferase (Transaminase)

Alanina se torna piruvato pela transferência do grupo amina.

CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS EM MAMÍFEROS



CATABOLISMO DOS GRUPOS AMINO



- 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 E NÃO ESSENCIAIS PARA O HOMEM

Nonessential and Essential Amino Acids for Humans

Nonessential	Essential
Alanine	Arginine*
Asparagine	Histidine
Aspartate	Isoleucine
Cysteine	Leucine
Glutamate	Lysine
Glutamine	Methionine
Glycine	Phenylalanine
Proline	Threonine
Serine	Tryptophan
Tyrosine	Valine

*Essencial para indivíduos jovens e em crescimento, mas não para adultos

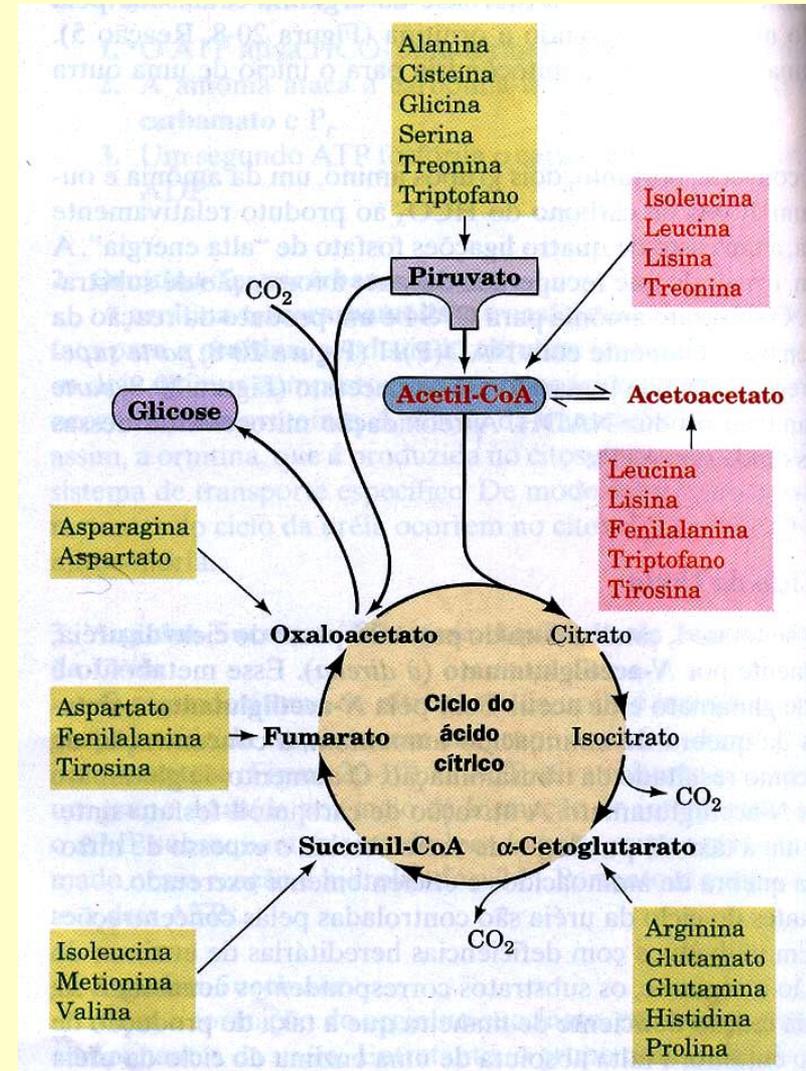
AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS DEVEM SER OBTIDOS NA ALIMENTAÇÃO

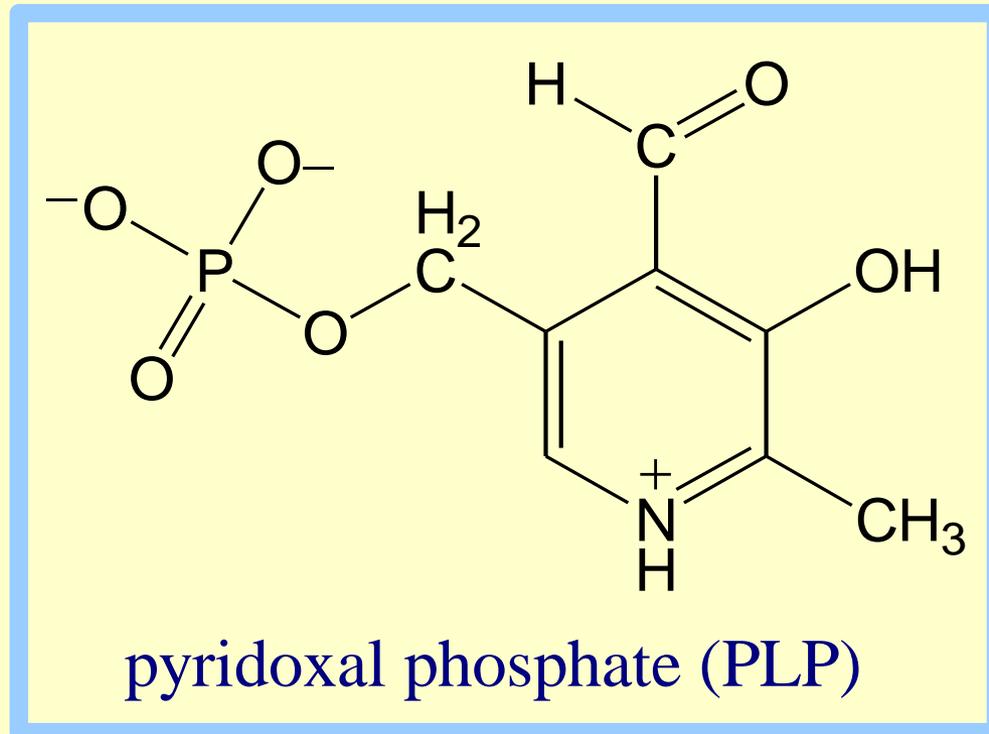
- Isoleucina, leucina e valina
- Lisina
- Treonina
- Triptofano
- Fenilalanine (tirosina sintetizado a partir de fenilalanina)
- Metionina (Cis sintetizado a partir de Met.)
- Histidina (essencial para crianças)

Amino ácidos glicogênicos:

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

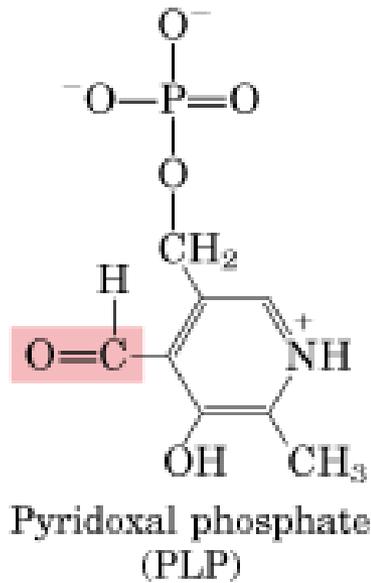
Aminoácidos cetogênicos são degradados a acetil-CoA ou acetoacetato e são convertidos em ácidos graxos ou corpos cetônicos.



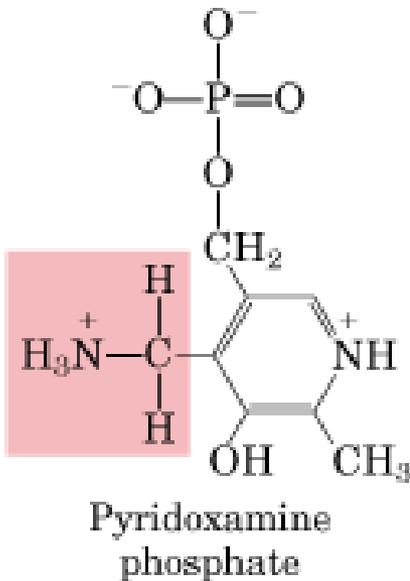


O grupo prostético da transaminase é a piridoxal fosfato (**PLP**), um derivado da vitamina B₆.

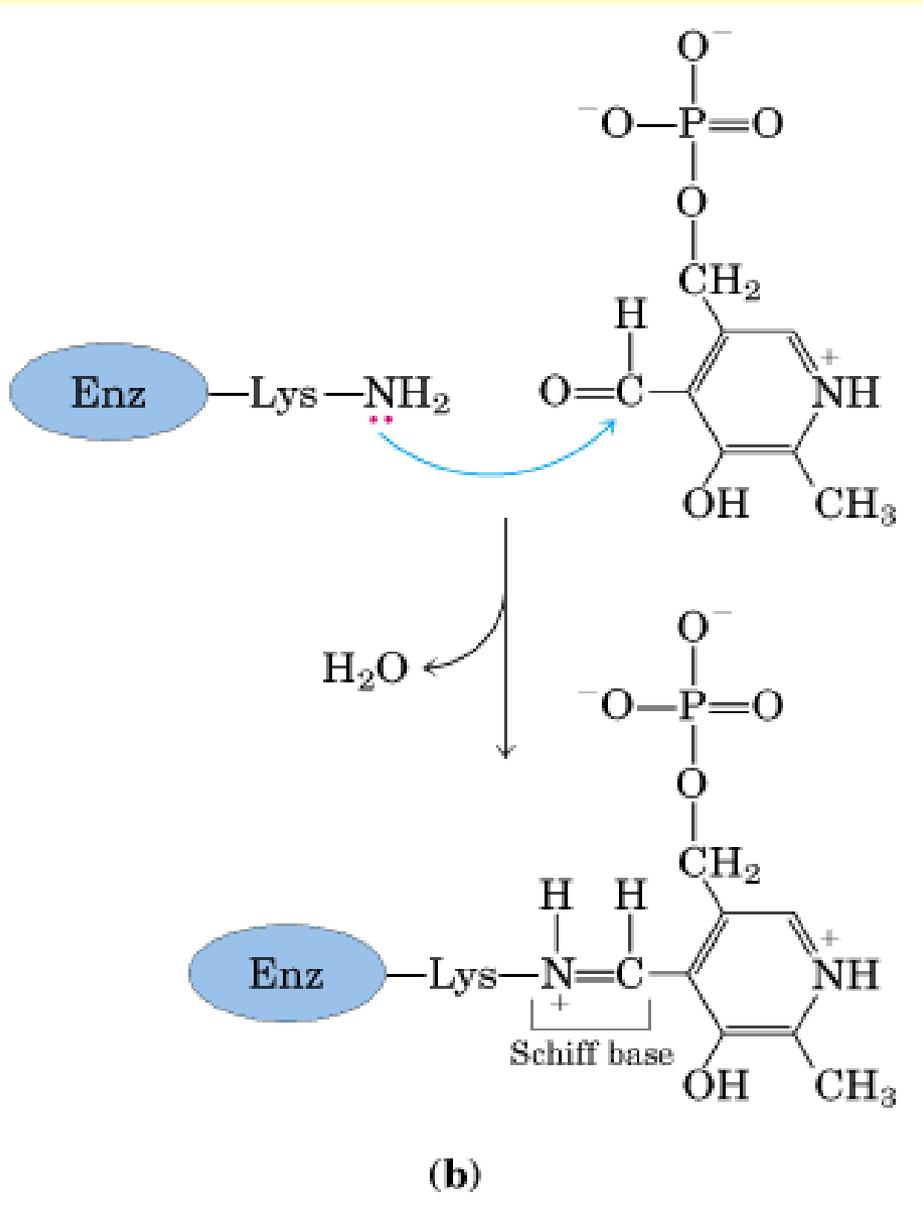
PIRIDOXAL FOSFATO, O GRUPO PROSTÉTICO DAS AMINOTRANSFERASES



O piridoxal fosfato (PLP) e a sua forma aminada, a piridoxamina fosfato, são as coenzimas firmemente ligadas nas aminotransferases



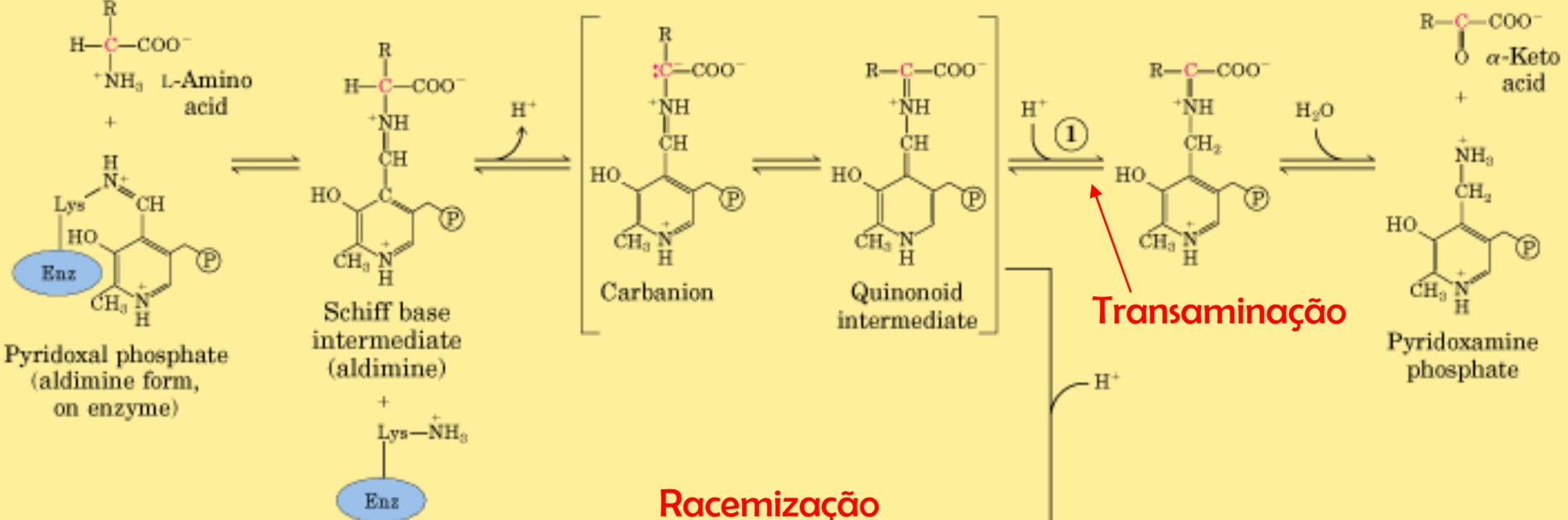
(a)



Piridoxal fosfato, o grupo prostético das aminotransferases

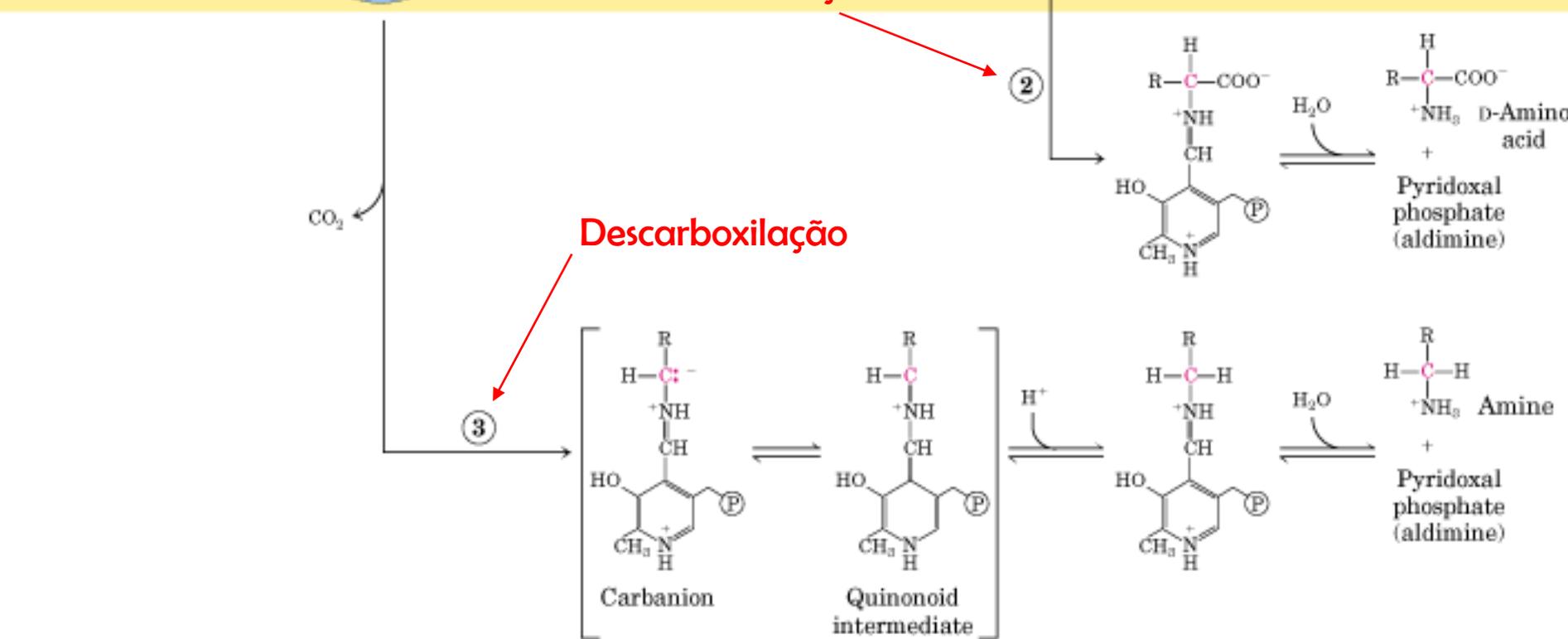
O piridoxal fosfato está ligado à enzima por interações não-covalentes muito fortes e pela formação de uma base de Schiff, envolvendo um resíduo de lisina no sítio ativo

**Algumas transformações no carbono
 α dos aminoácidos facilitadas pelo
piridoxal fosfato**

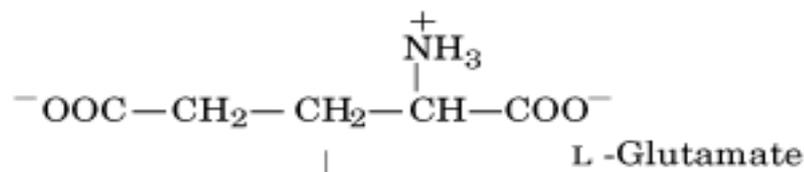


Transaminação

Racemização

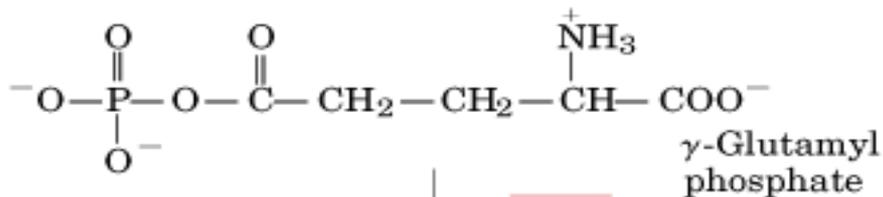


Descarboxilação



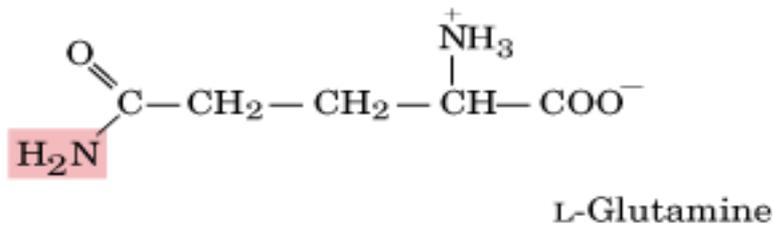
glutamine synthetase

ATP → ADP



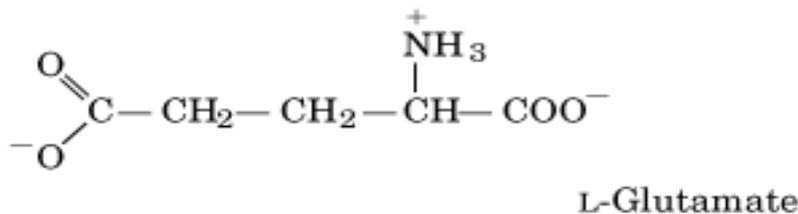
glutamine synthetase

NH_4^{+} → P_i



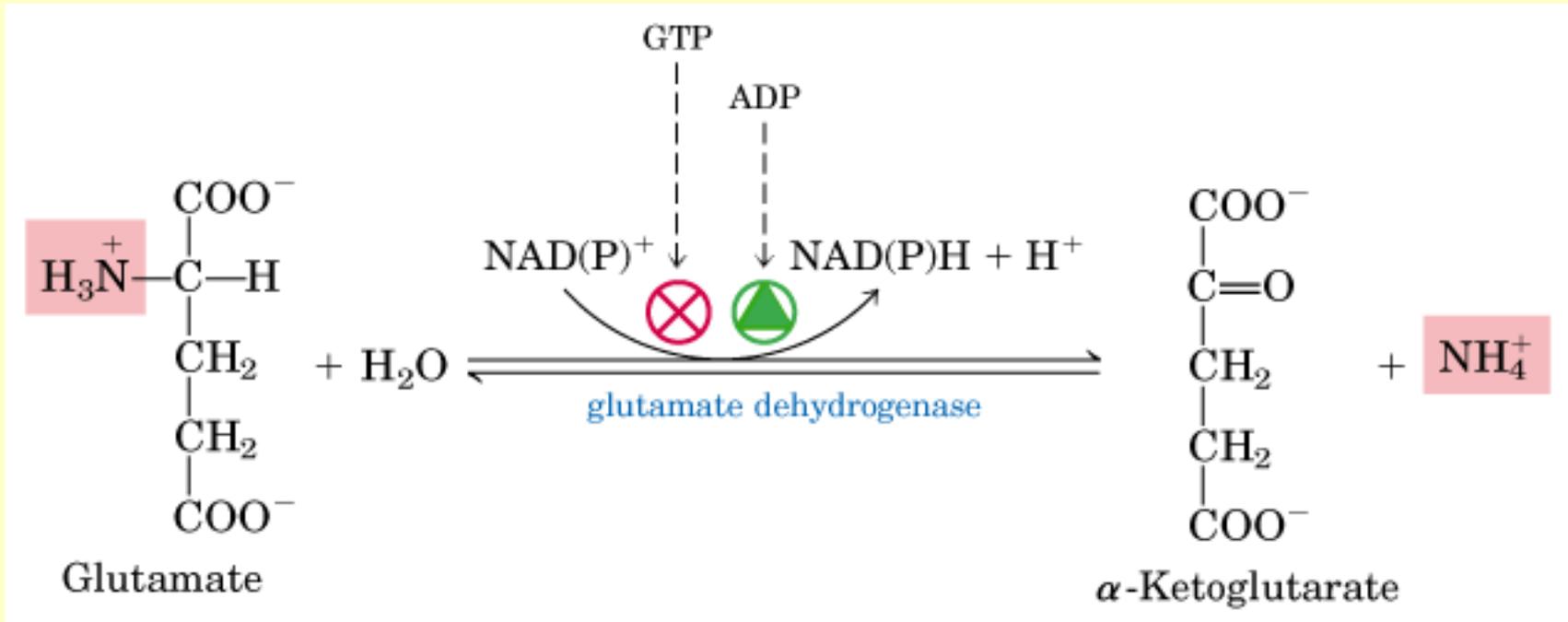
glutaminase (liver mitochondria)

H_2O → NH_4^{+} → Urea



A glutamina transporta a amônia na corrente sanguínea

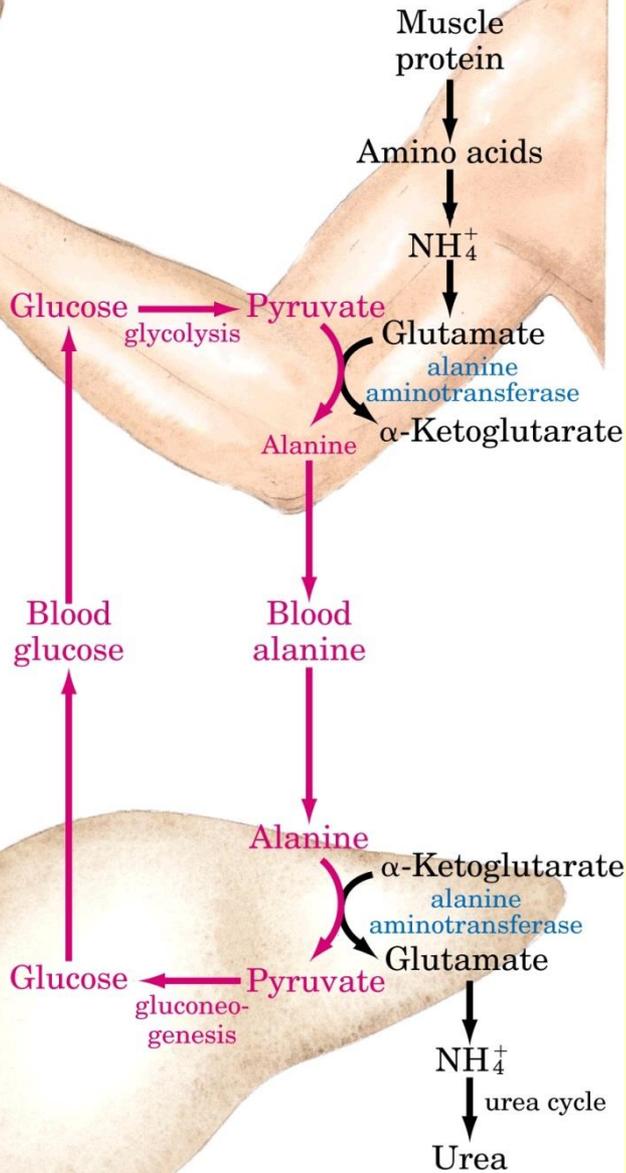
A reação catalisada pela glutamato desidrogenase



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.

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

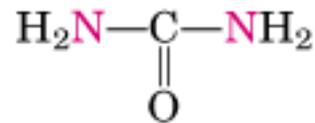
**O CICLO DA URÉIA E AS REAÇÕES
QUE NELE INTRODUZEM OS
GRUPOS AMINO**

CATABOLISMO DOS GRUPOS AMINO



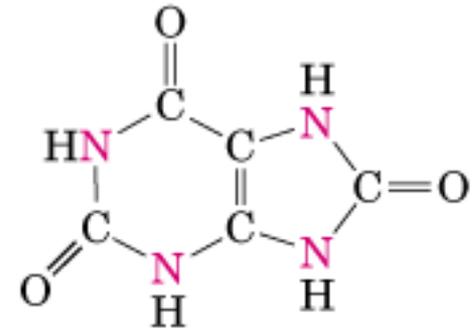
Ammonia (as ammonium ion)

Ammonotelic animals:
most aquatic vertebrates,
such as bony fishes and
the larvae of amphibia



Urea

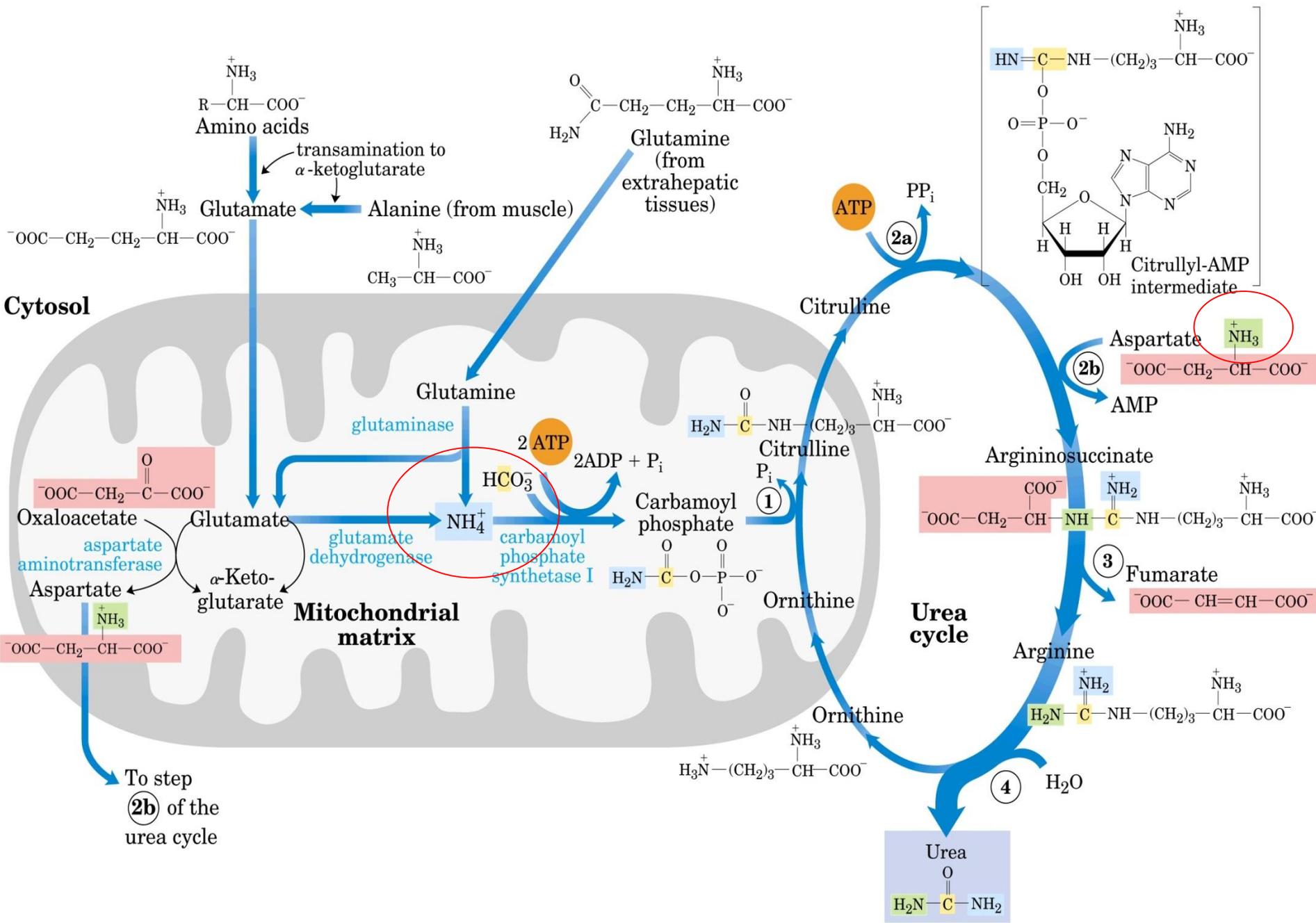
Ureotelic animals:
many terrestrial
vertebrates; also sharks



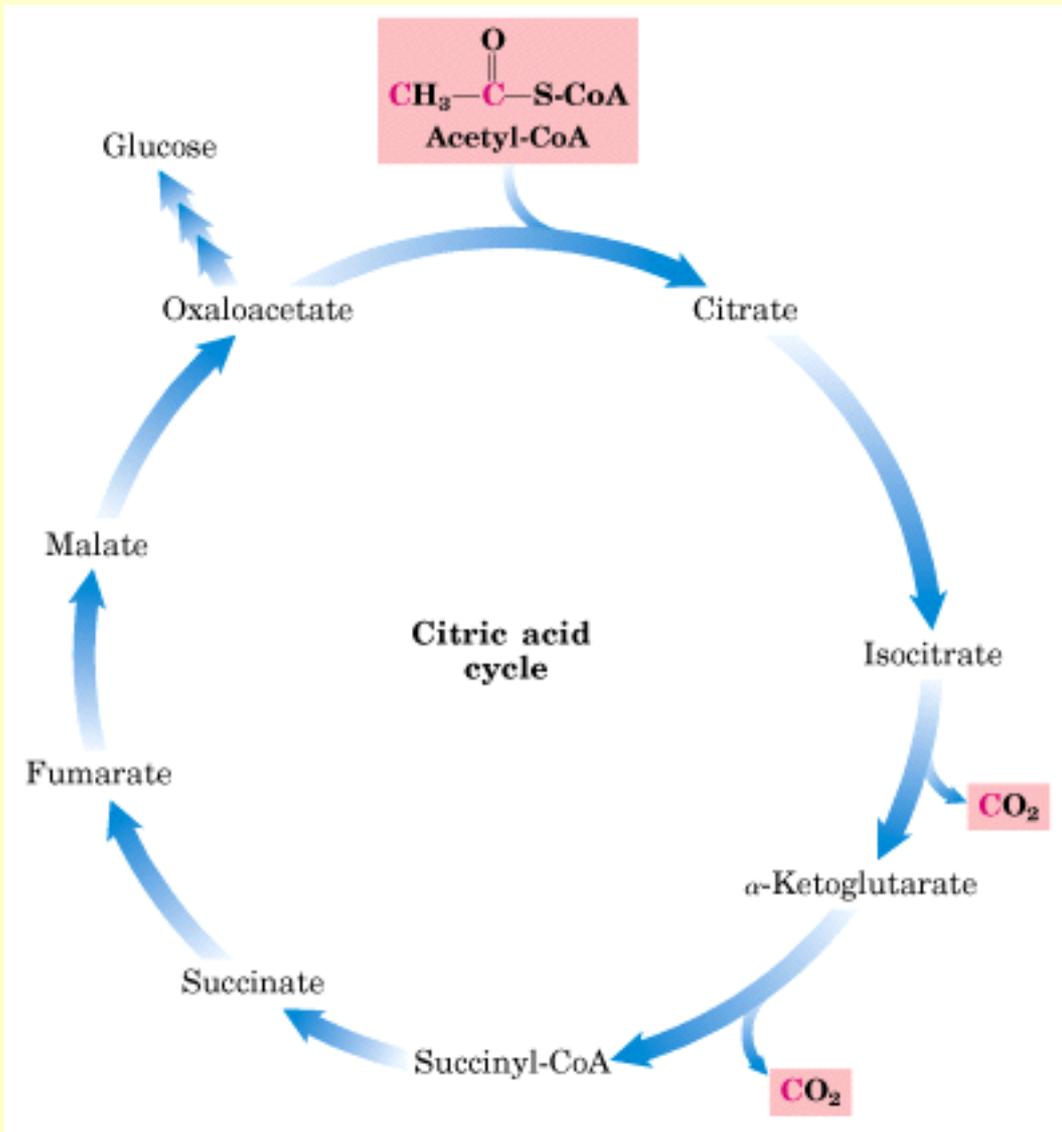
Uric acid

Uricotelic animals:
birds, reptiles

(b)



To step (2b) of the urea cycle



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

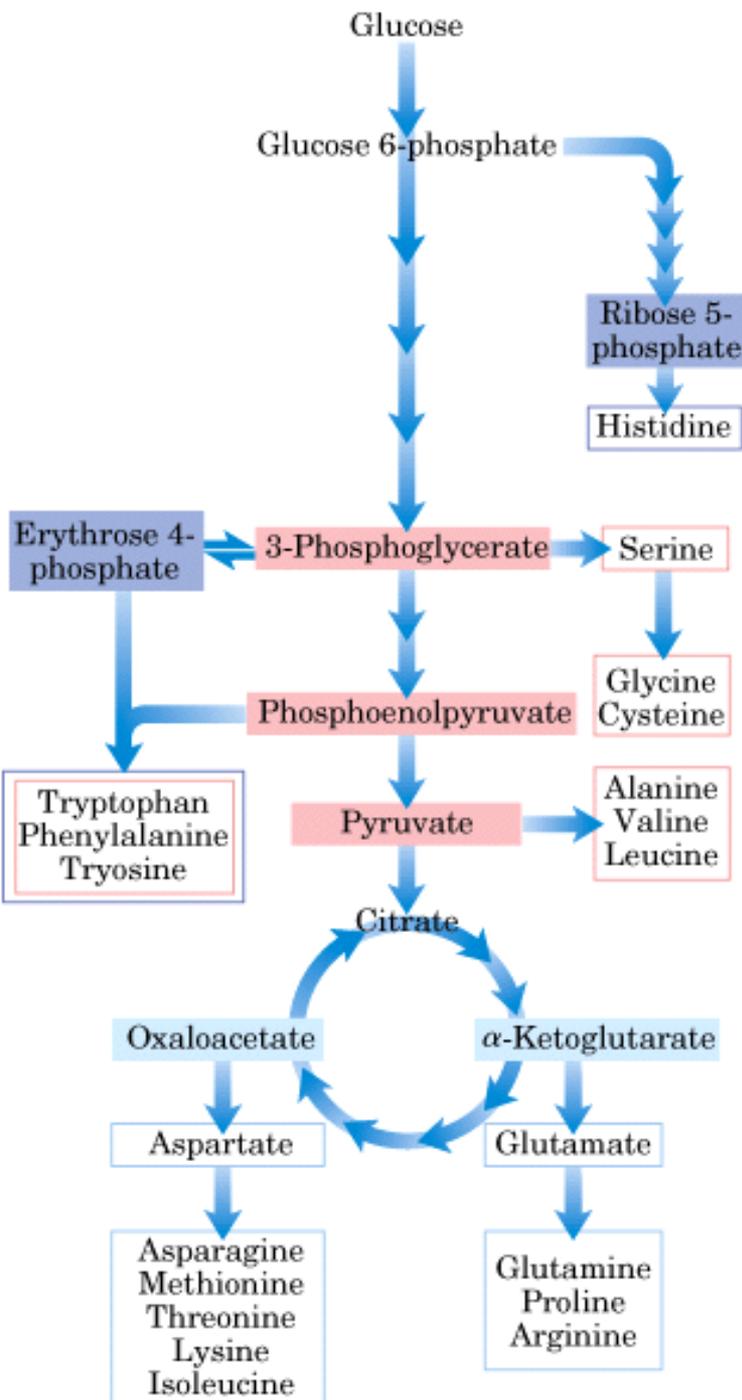
Os ácidos graxos são catabolizados até acetil-CoA, que entra no ciclo do ácido cítrico, e, para cada dois carbonos são perdidos como CO_2 , dessa forma não há produção líquida de oxaloacetato para suportar a biossíntese da glicose por meio dessa via

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

VISÃO GERAL DA BIOSÍNTESE DOS AMINOÁCIDOS

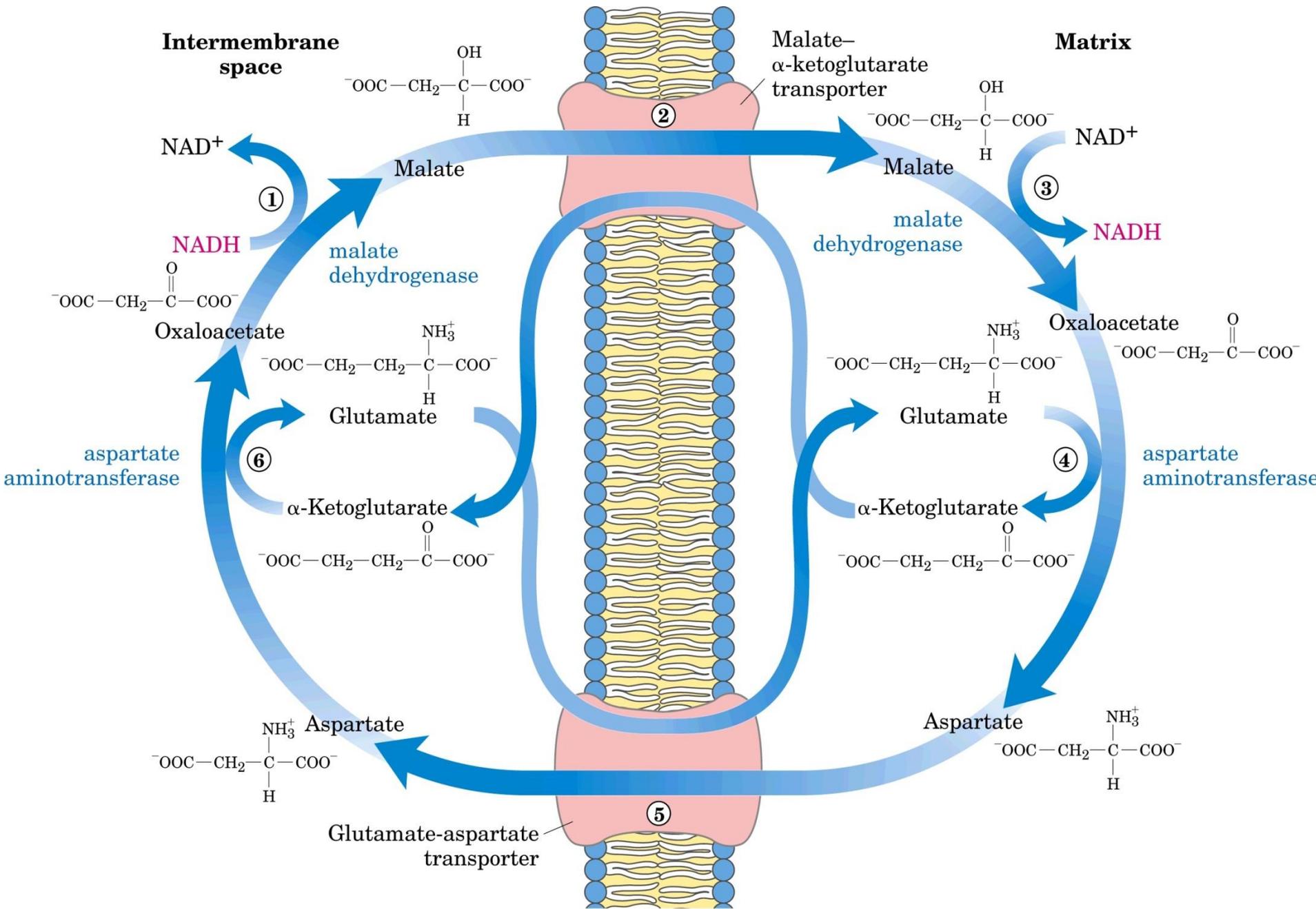
Os precursores dos aminoácidos estão sombreados segundo sua origem, os da glicólise (vermelho), do ciclo do ácido cítrico (azul) e da via das pentoses fosfato (púrpura) e os aminoácidos deles derivados estão em quadros de cores correspondentes.



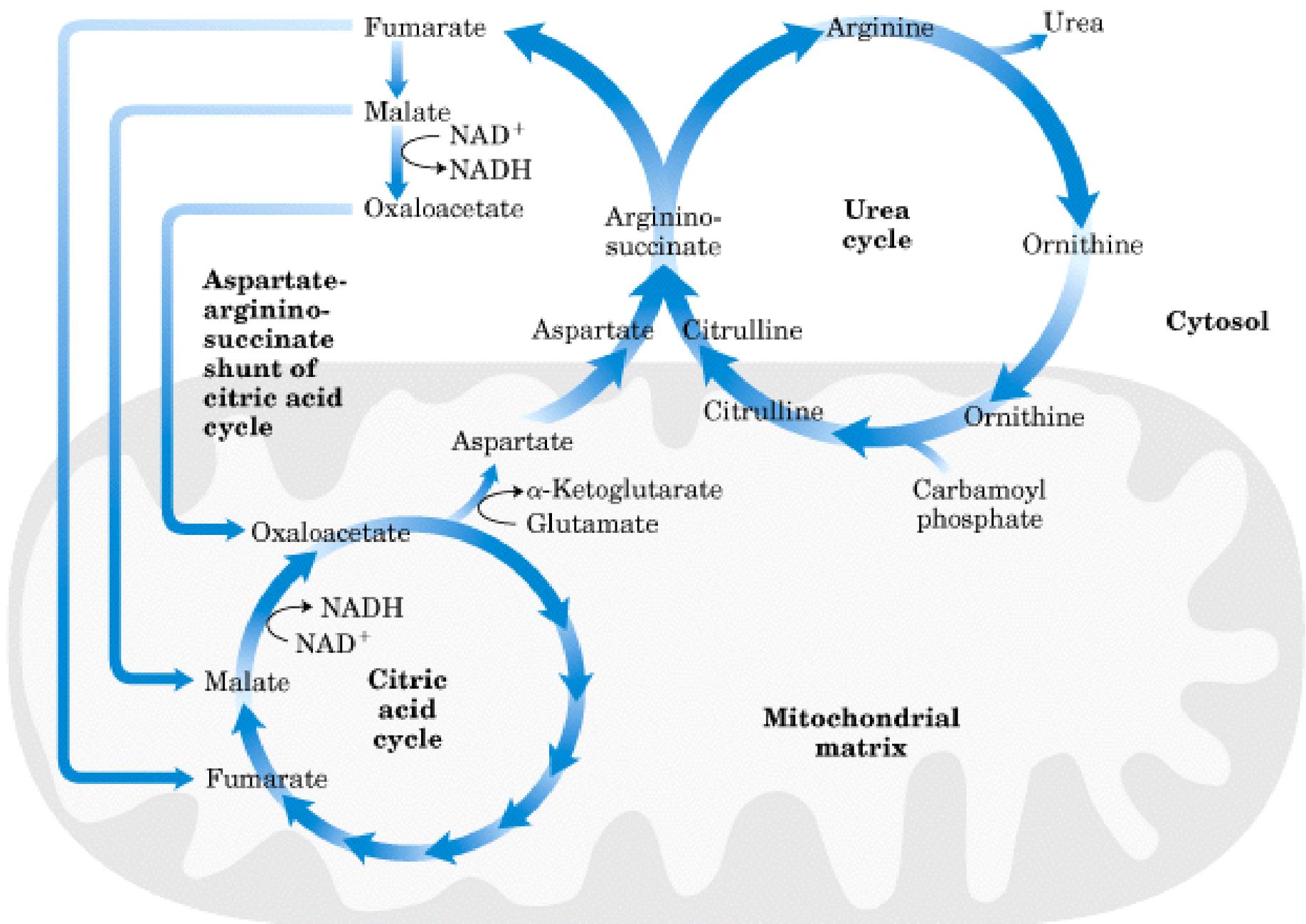
LANÇADEIRA MALATO-ASPARTATO

A lançadeira para exportar equivalentes redutores do NADH citosólico para a matriz mitocondrial é usada no fígado, nos rins e no coração

- 1) O NADH citosólico (espaço intermembranoso) cede dois equivalentes redutores para o oxaloacetato, produzindo malato
- 2) O malato é transportado através da membrana interna pelo transportador malato- α -cetoglutarato
- 3) Na matriz, o malato cede dois equivalentes redutores ao NAD⁺ e o NADH resultante é oxidado pela cadeia respiratória. O oxaloacetato formado a partir do malato não pode passar diretamente para o citosol. Ele primeiramente é transaminado a aspartato
- 4) Passa para o citosol por meio do transportador glutamato-aspartato
- 5) O oxaloacetato é regenerado no citosol
- 6) O ciclo é completado

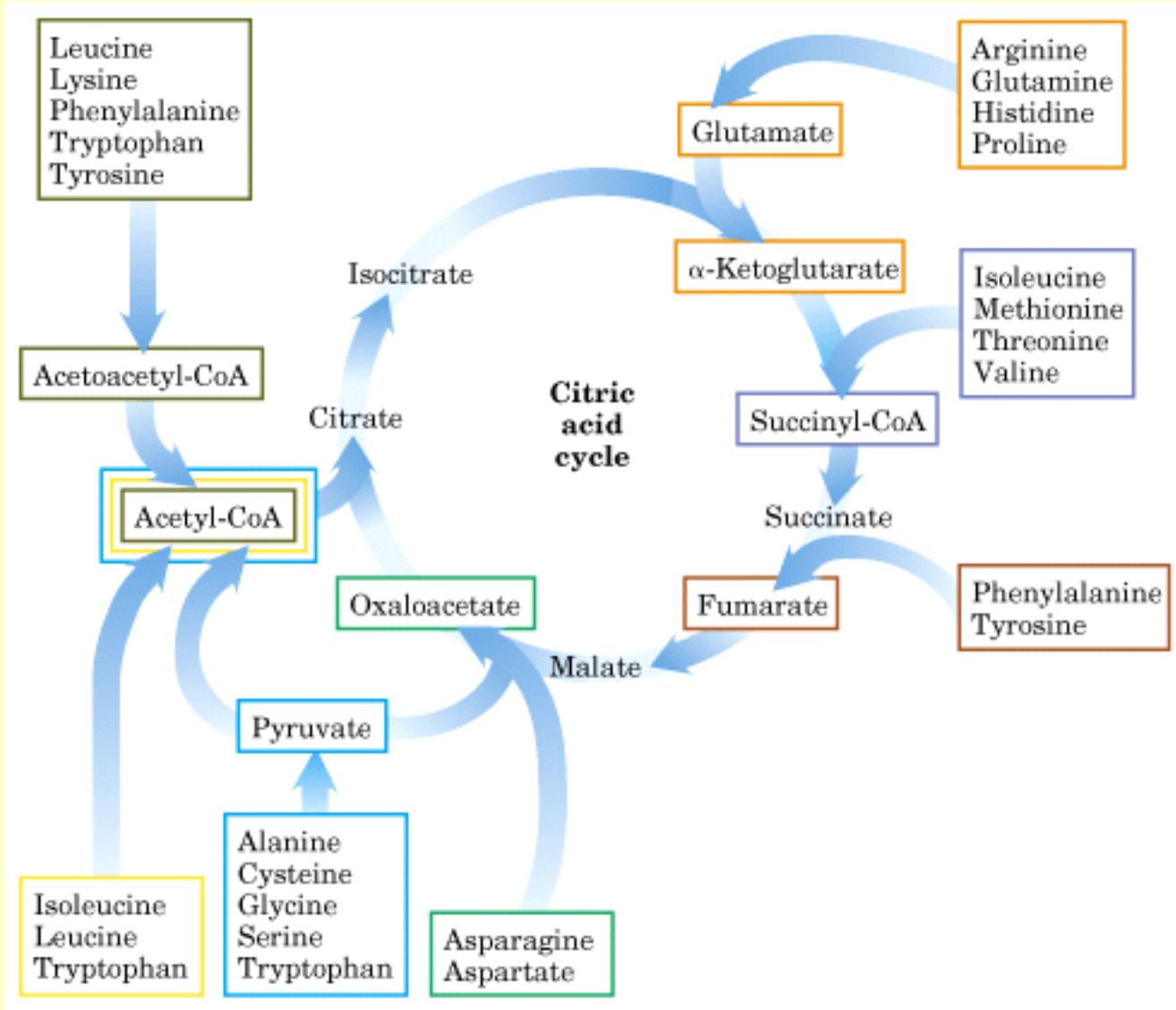


INTERCONEXÕES ENTRE O CICLO DA URÉIA E O CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO



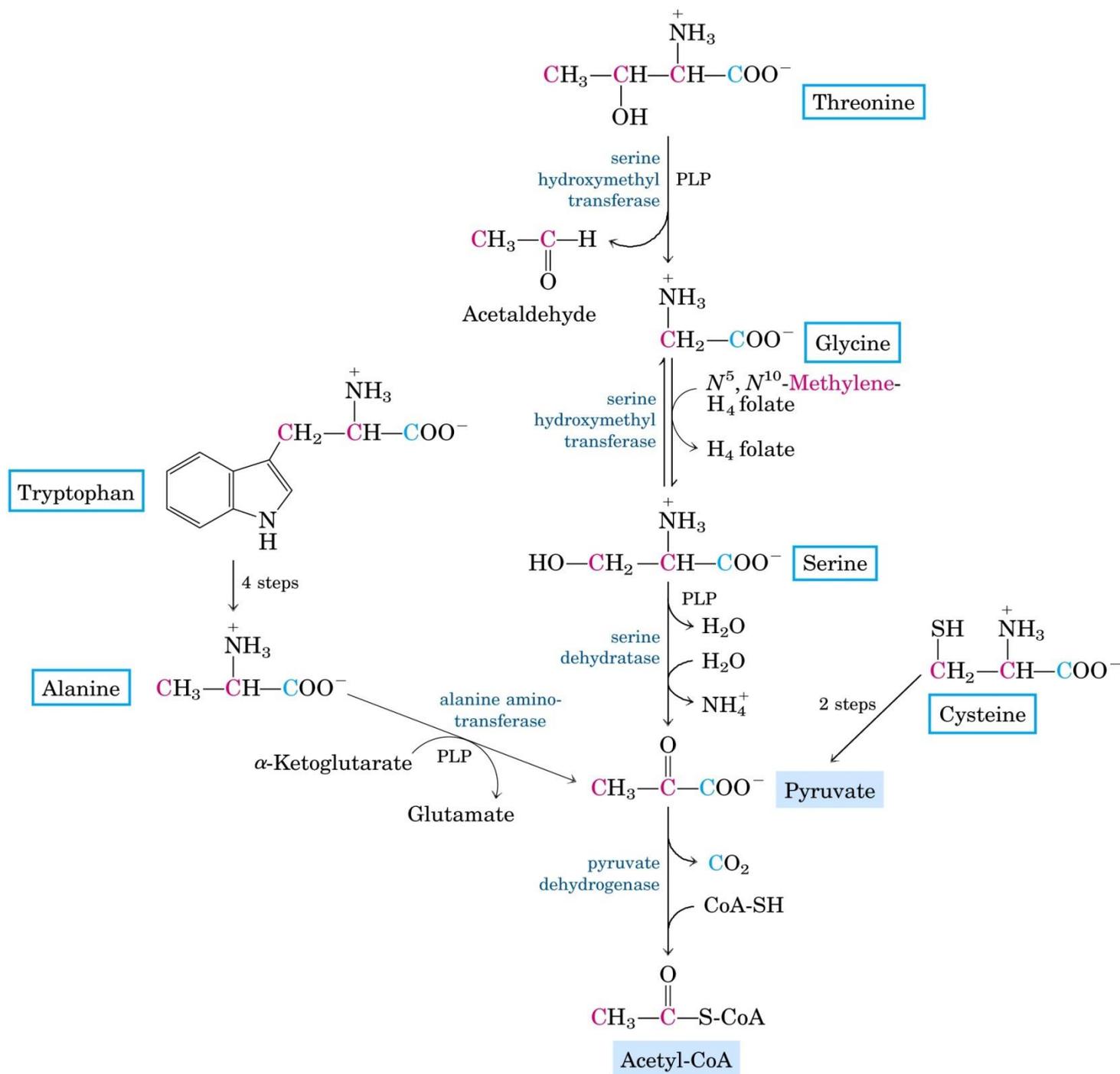
- As vias que se interconectam no alto da figura são chamadas de “bicicleta de krebs”
- Quando o ciclo do ácido cítrico é incluído, também se emprega o nome “triciclo de krebs”
- O ciclo que une os ciclos da uréia e do ácido cítrico é chamado de “desvio aspartato-argininosuccinato”
- Essas vias unem 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

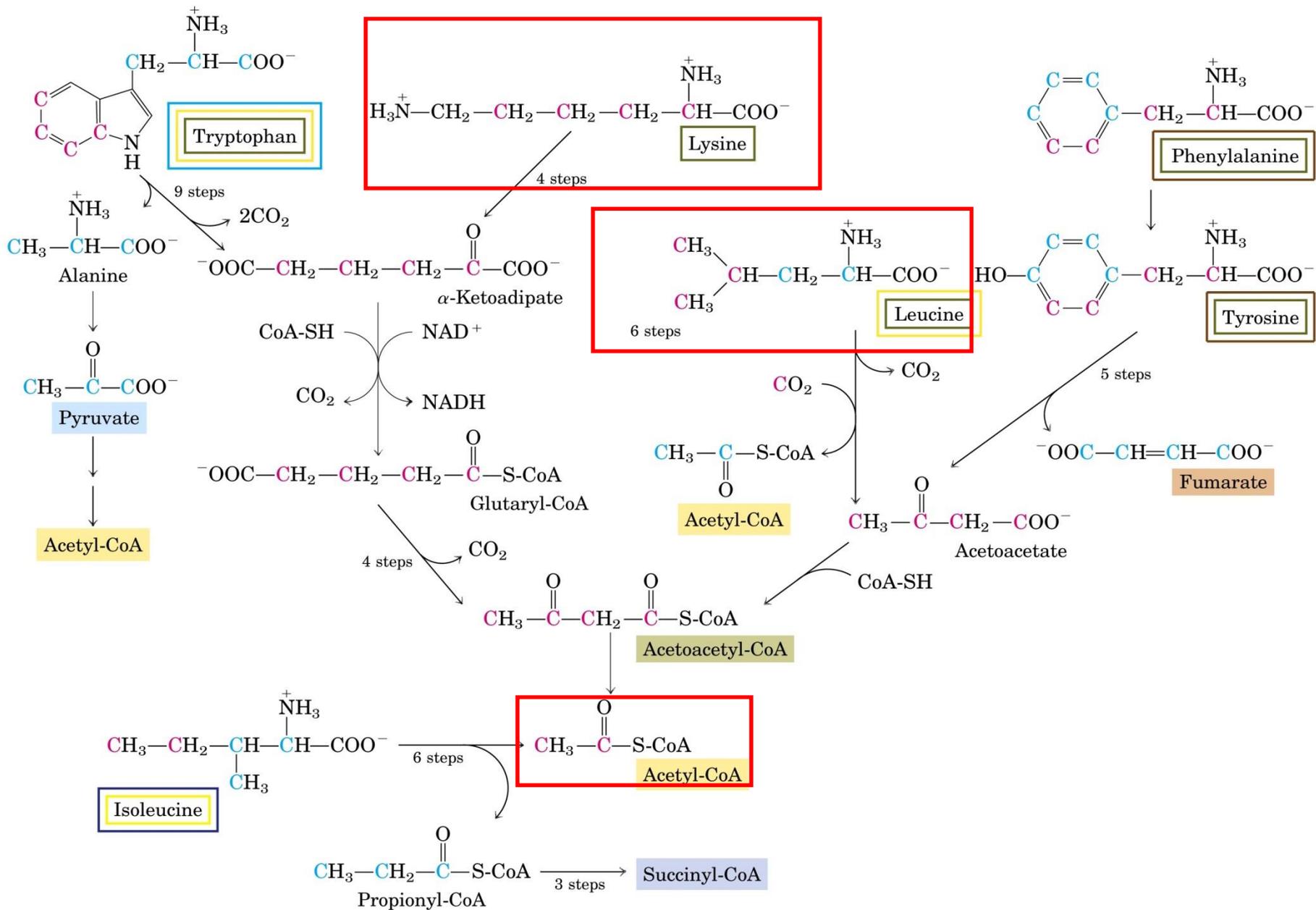


Representa a principal via catabólica

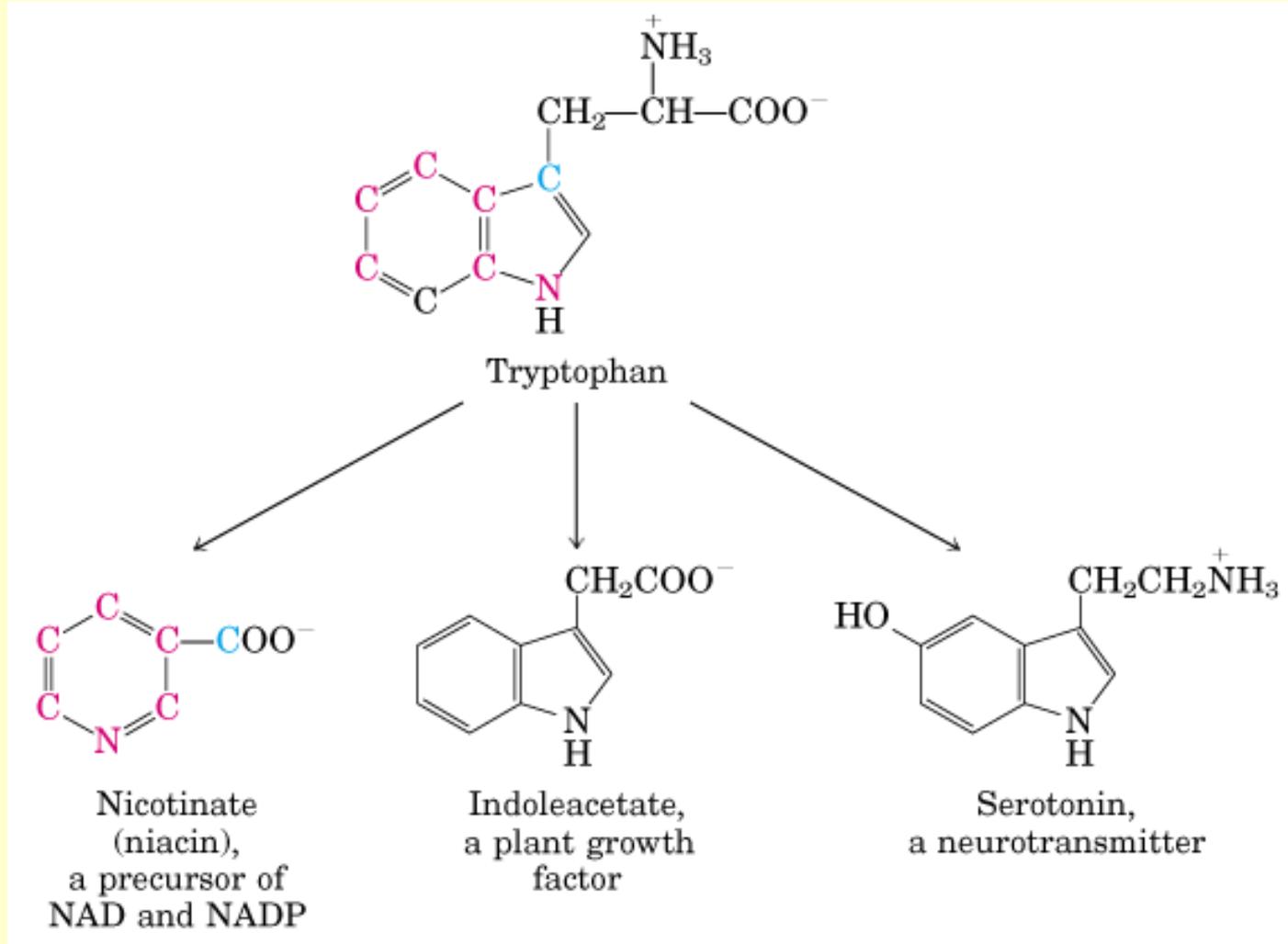
**ESQUEMA DAS VIAS CATABÓLICAS
DOS AMINOÁCIDOS: ALANINA,
GLICINA, SERINA, CISTEÍNA,
TRIPTOFANO E TREONINA**



**RESUMO DOS DESTINOS
CATABÓLICOS DOS AMINOÁCIDOS:
TRIPTOFANO, LISINA,
FENILALANINA, TIROSINA, LEUCINA
E ISOLEUCINA**

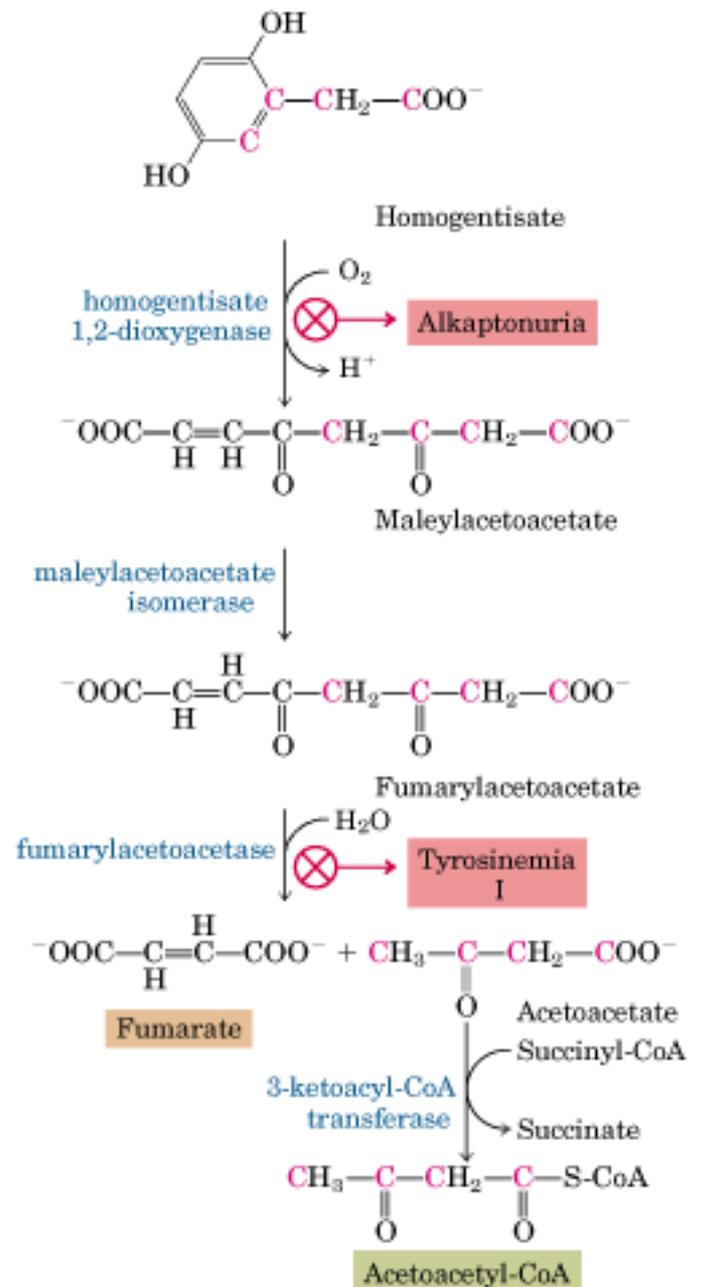
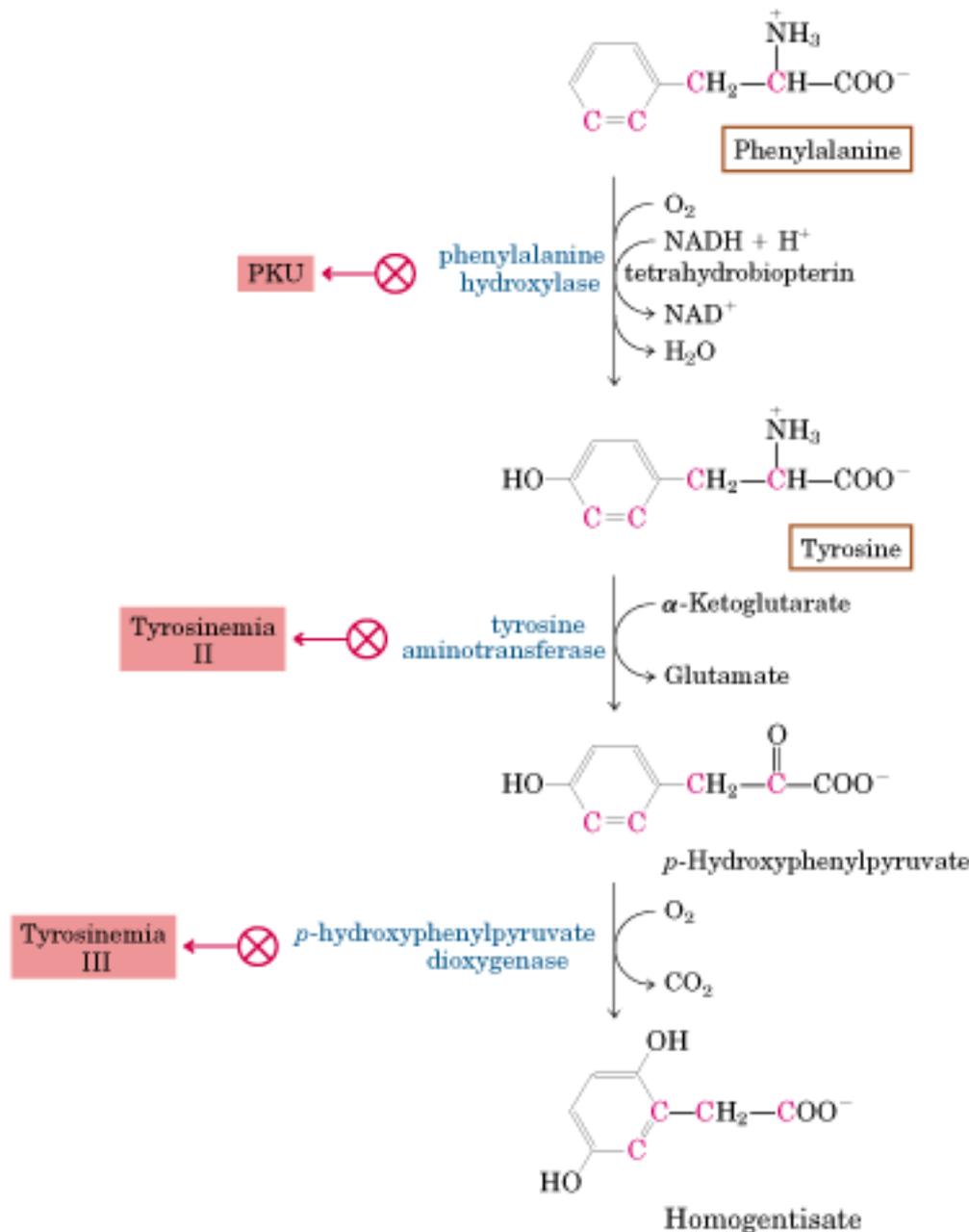


O TRIPTOFANO COMO PRECURSOR



Os anéis aromáticos do triptofano são precursores do nicotinato, do indolacetato e da serotonina. Símbolos atômicos coloridos são empregados para acompanhar a origem dos átomos no anel do nicotinato.

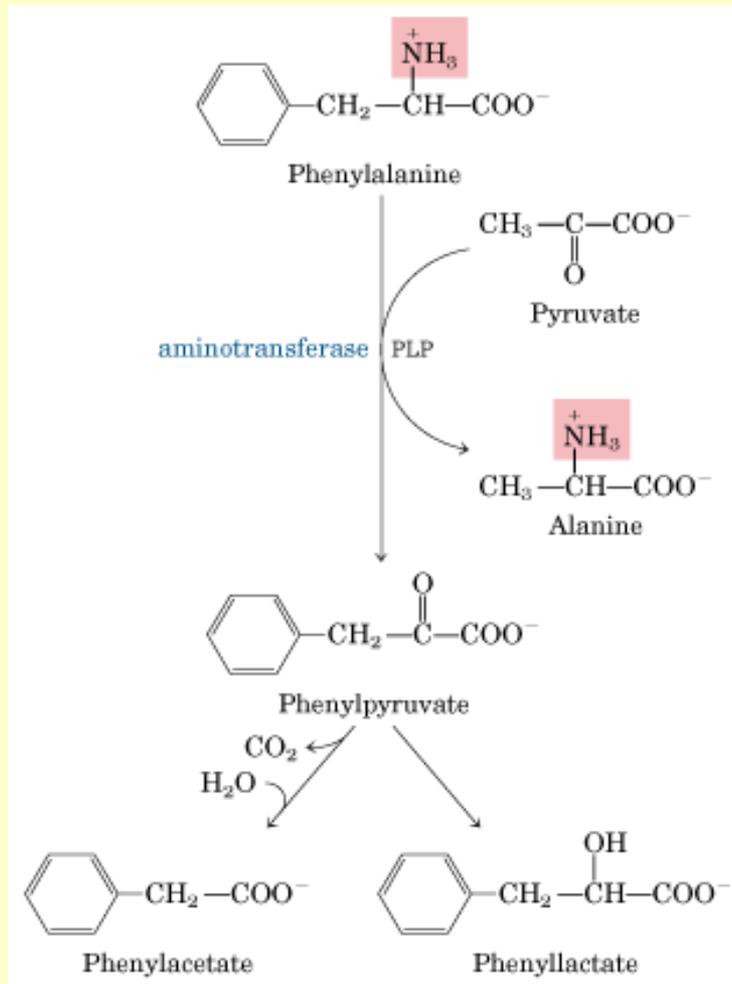
VIAS CATABÓLICAS PARA A FENILALANINA E PARA A TIROSINA



ALGUMAS DOENÇAS GENÉTICAS QUE AFETAM O CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

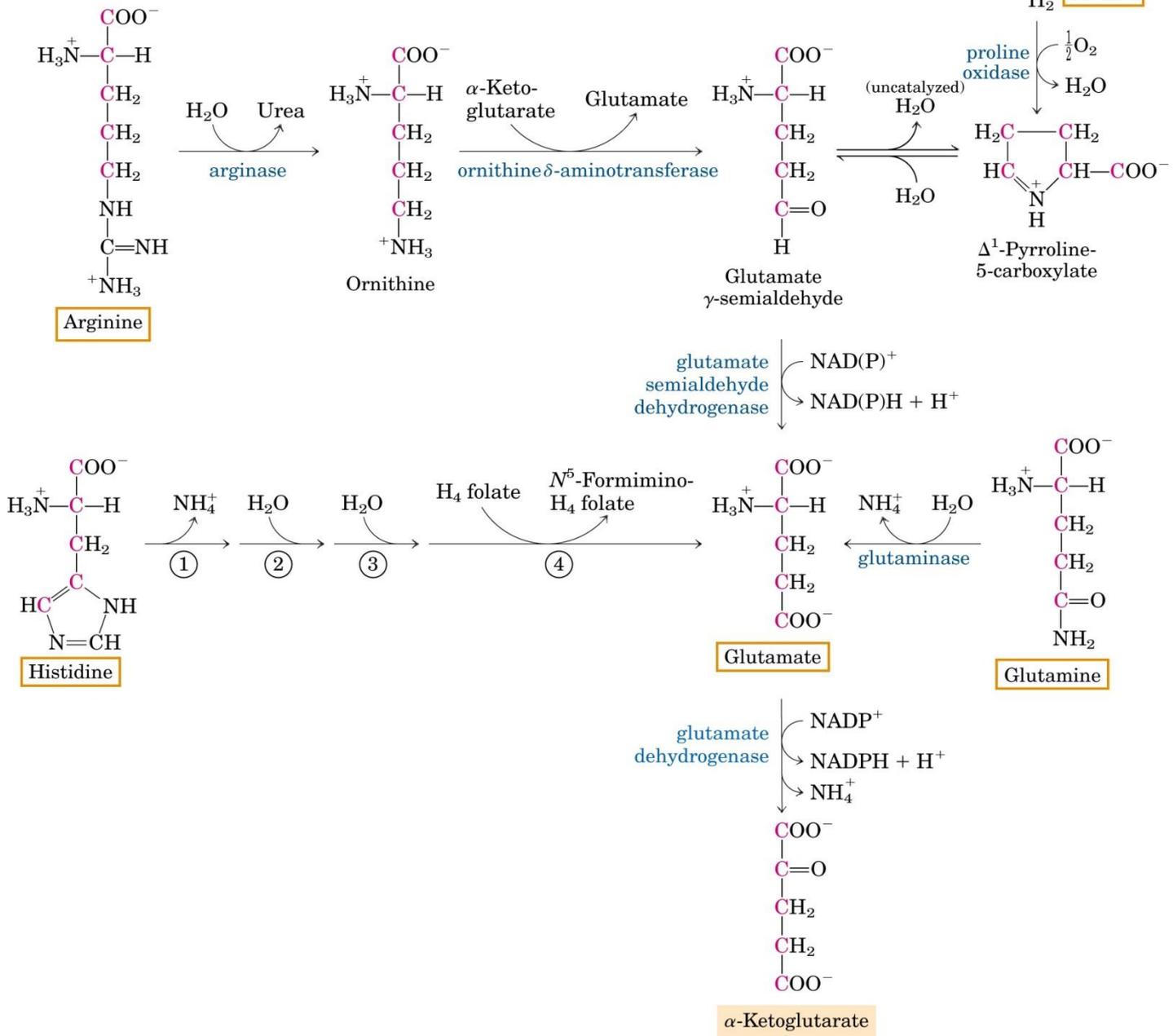
Medical condition	Approximate incidence (per 100,000 births)	Defective process	Defective enzyme	Symptoms and effects
Albinism	3	Melanin synthesis from tyrosine	Tyrosine 3-mono-oxygenase (tyrosinase)	Lack of pigmentation; white hair, pink skin
Alkaptonuria	0.4	Tyrosine degradation	Homogentisate 1,2-dioxygenase	Dark pigment in urine; late-developing arthritis
Argininemia	<0.5	Urea synthesis	Arginase	Mental retardation
Argininosuccinic acidemia	1.5	Urea synthesis	Argininosuccinate lyase	Vomiting, convulsions
Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency	>0.5	Urea synthesis	Carbamoyl phosphate synthetase I	Lethargy, convulsions, early death
Homocystinuria	0.5	Methionine degradation	Cystathionine β -synthase	Faulty bone development, mental retardation
Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria)	0.4	Isoleucine, leucine, and valine degradation	Branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex	Vomiting, convulsions, mental retardation, early death
Methylmalonic acidemia	<0.5	Conversion of propionyl-CoA to succinyl-CoA	Methylmalonyl-CoA mutase	Vomiting, convulsions, mental retardation, early death
Phenylketonuria	8	Conversion of phenylalanine to tyrosine	Phenylalanine hydroxylase	Neonatal vomiting; mental retardation

VIAS ALTERNATIVAS PARA O CATABOLISMO DA FENILALANINA EM PESSOAS COM FENILCETONÚRIA

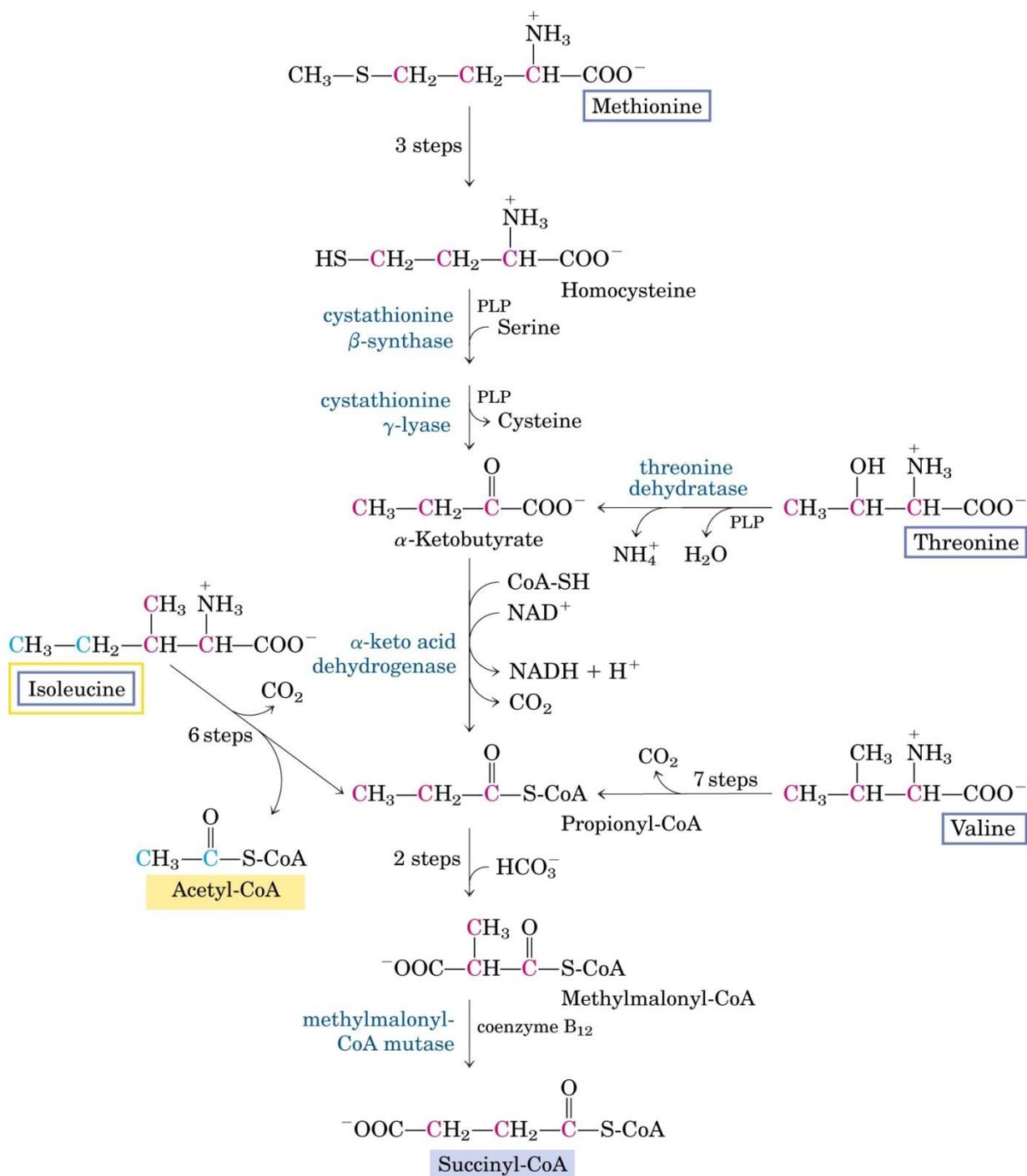


O fenilpiruvato acumula-se nos tecidos, no sangue e na urina. O fenilacetato e o fenilactato também podem ser encontrados na urina

**ESQUEMAS DAS VIAS CATABÓLICAS
PARA OS AMINOÁCIDOS:
ARGININA, HISTIDINA,
GLUTAMATO, GLUTAMINA E
PROLINA**

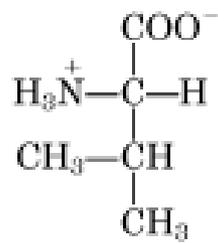


**ESQUEMA DAS VIAS METABÓLICAS
DA METIONINA, ISOLEUCINA,
TREONINA E VALINA**

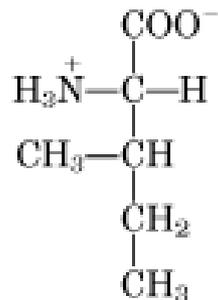


OS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA NÃO SÃO DEGRADADOS NO FÍGADO

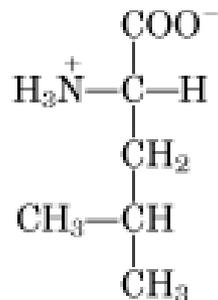
- A maior parte do catabolismo dos aminoácidos ocorre no fígado, os três aminoácidos com cadeias laterais ramificadas (leucina, isoleucina e valina) são oxidados como combustíveis, principalmente nos tecidos muscular, adiposo, renal e cerebral
- Esses tecidos extra-hepáticos contêm uma única aminotransferase que não está presente no fígado e que age em todos os três aminoácidos de cadeia ramificada para produzir os correspondentes α -cetoácidos
- O complexo enzimático denominado α -cetoácido de cadeia lateral ramificada desidrogenase catalisa a descarboxilação oxidativa de todos os três α -cetoácidos



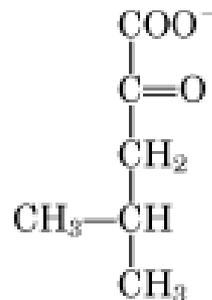
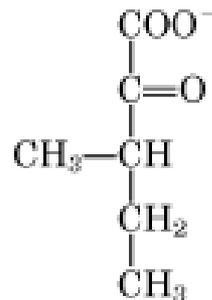
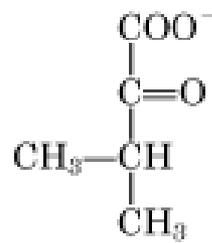
Valine



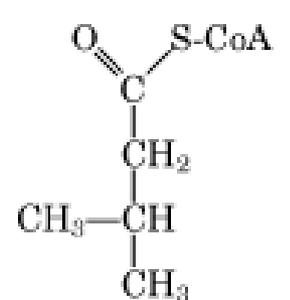
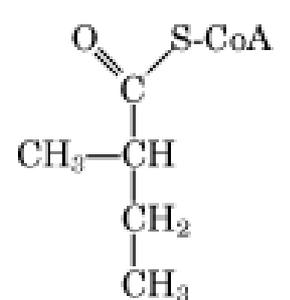
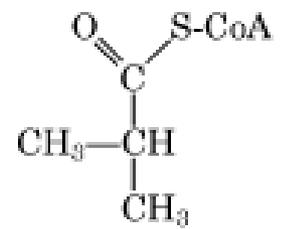
Isoleucine



Leucine



α -Keto acids



Acyl-CoA derivatives

branched-chain aminotransferase

branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex

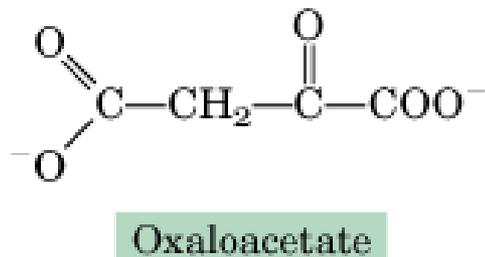
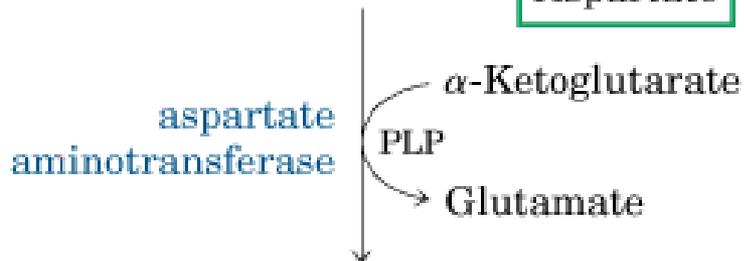
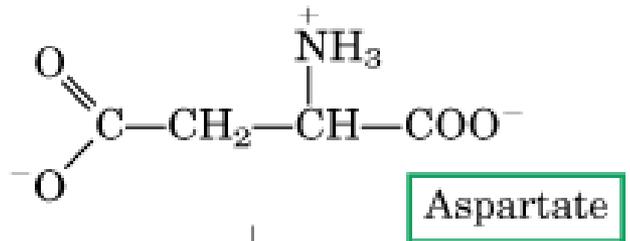
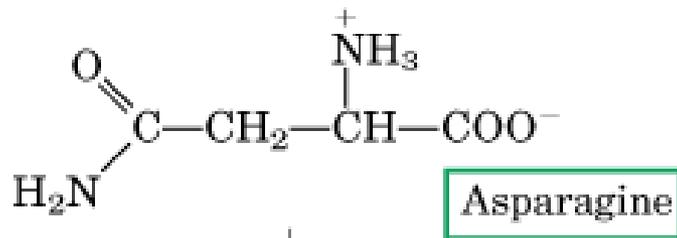


Maple syrup urine disease



A ASPARAGINA E O ASPARTATO SÃO DEGRADADOS ATÉ OXALOACETATO

- Em última instância, os esqueletos carbônicos da asparagina e do aspartato entram no ciclo do ácido cítrico por meio do oxaloacetato
- A enzima asparaginase catalisa a hidrólise da asparagina para liberar aspartato, o qual sofre uma reação de transaminação com o α -cetoglutarato para produzir glutamato e oxaloacetato



As vias catabólicas da asparagina e do aspartato

Os dois aminoácidos são convertidos em oxaloacetato

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.