



Metabolismo de Nitrogênio

Carla Bittar
Bioquímica e Metabolismo Animal

Introdução

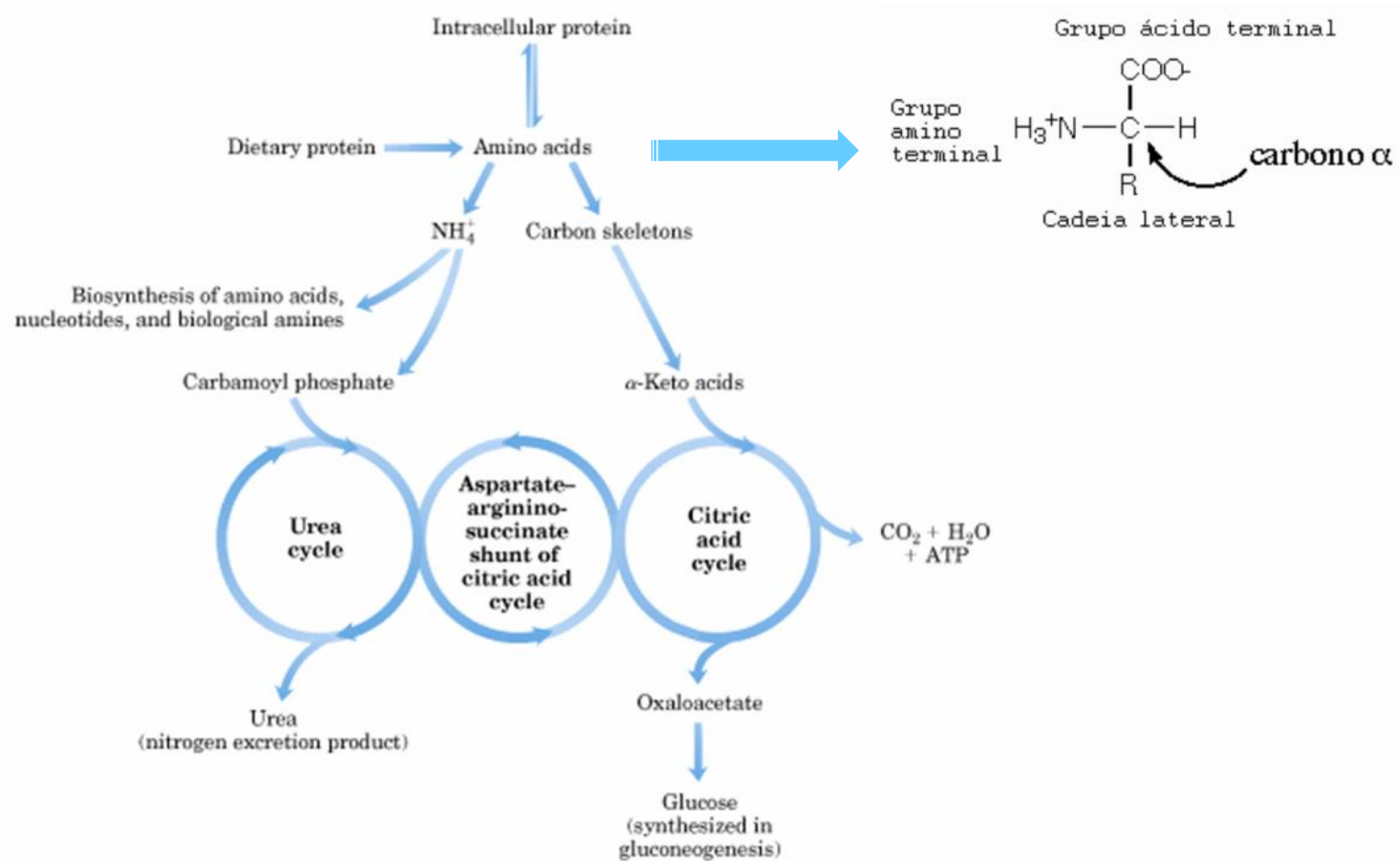
- ▶ Biosfera rica em N_2
 - Microrganismos reduzem N_2 formando NH_3
 - Plantas e microrganismos absorvem NH_3 e NO_3^- para síntese de biomoléculas
 - Animais dependem da dieta
 - Síntese e degradação: concentração constante
 - Meia-vida



Proteína	Meia-vida
Hemoglobina falciforme	12 min
Ornitina descarboxilase	12 min
PEP carboxikinase	5 h
Glucokinase	1,25 d
Acetil CoA carboxilase	2 d
Alanina transaminase	2,5 d
Aldolase	5 d
Citocromo c	6,3 d
Lactato desidrogenase	6 d
Hemoglobina	120 d

Introdução

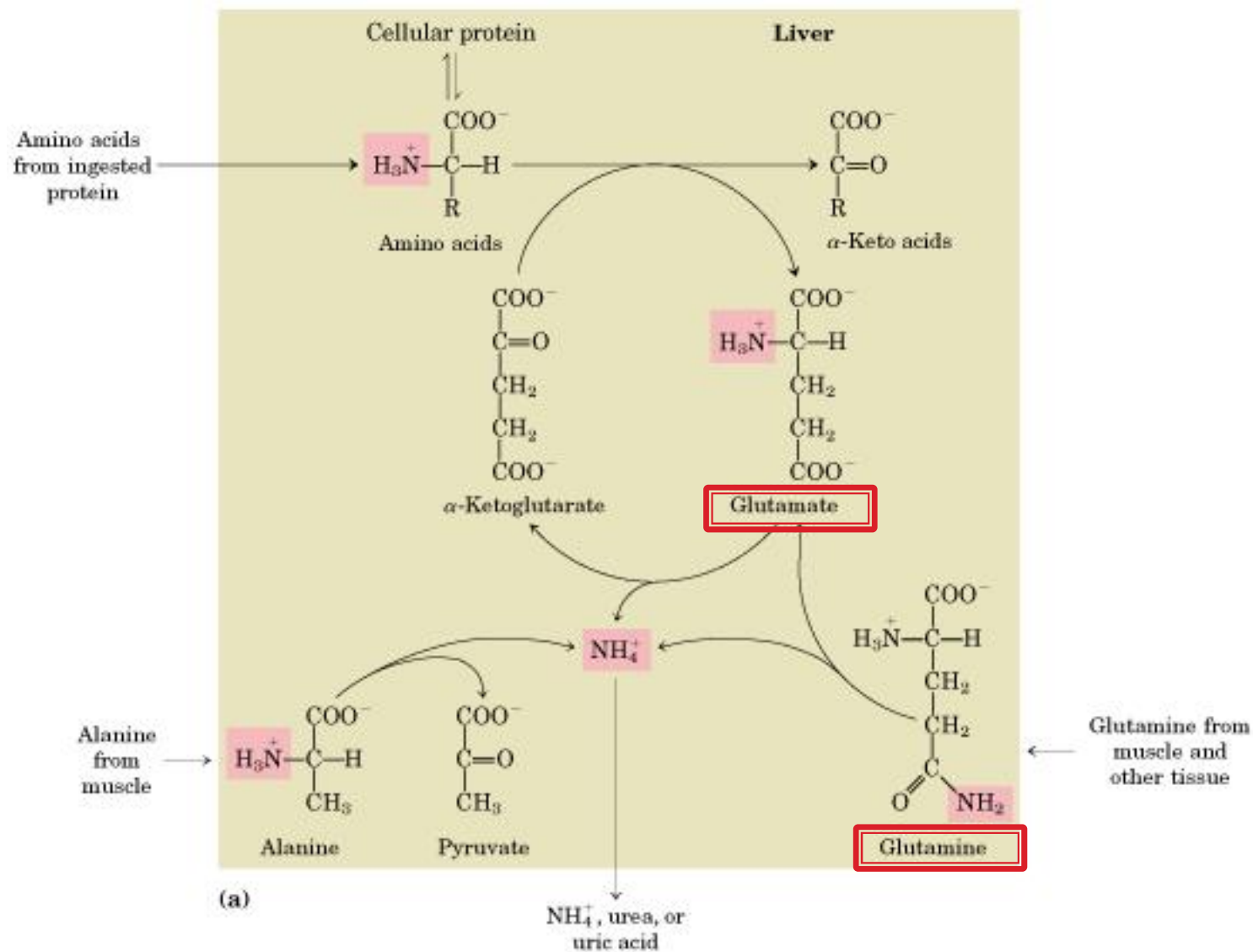
- ▶ Geração de energia metabólica
 - Oxidação em 3 situações
 - Renovação proteica: aa liberado desnecessário para síntese de proteína
 - Dieta rica em proteína
 - Fome ou diabetes mellitus: CHO não disponível ou não utilizado de forma correta
 - Perda de grupo amino, formação de α -ketoácido



Degradação de aminoácidos



- ▶ Várias vias de oxidação: cadeias laterais com estrutura diversa
 - Remoção do grupo amino e oxidação da cadeia carbônica
 - Grupo amino: uréia
 - Cadeia carbônica: intermediários do metabolismo de carboidratos e lipídeos



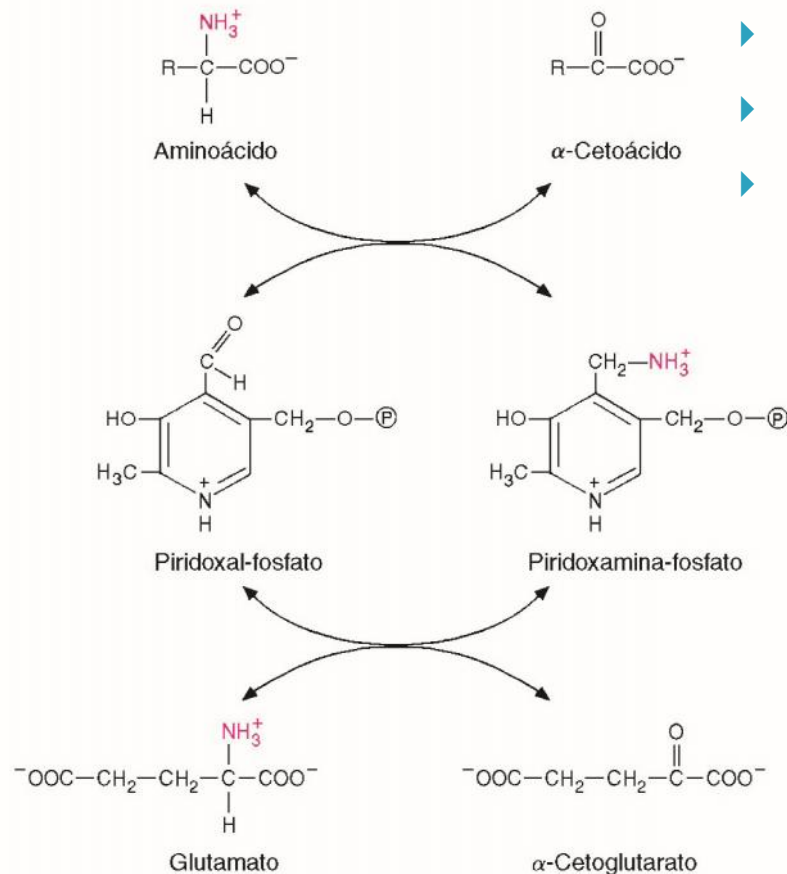
Remoção do grupo amino



▶ Aminoácido + α -cetoglutarato $\leftrightarrow$ α -cetoácido + glutamato

▶ Aminotransferases:

- ▶ α -cetoglutarato:ceptor do grupo amino
- ▶ Oxaloacetato: menor afinidade
- ▶ Qualquer aa como doador do grupo amino



▶ Alanina + α -cetoglutarato $\leftrightarrow$ piruvato + glutamato

▶ Alanina aminotransferase

Formação de aspartato e/ou amônia



▶ Glutamato

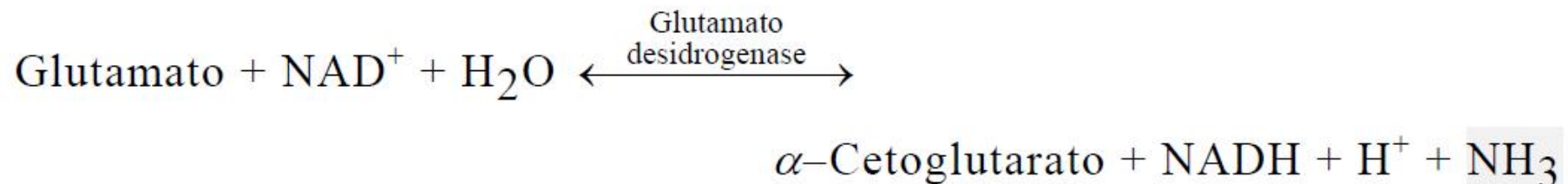
- Nova transaminação

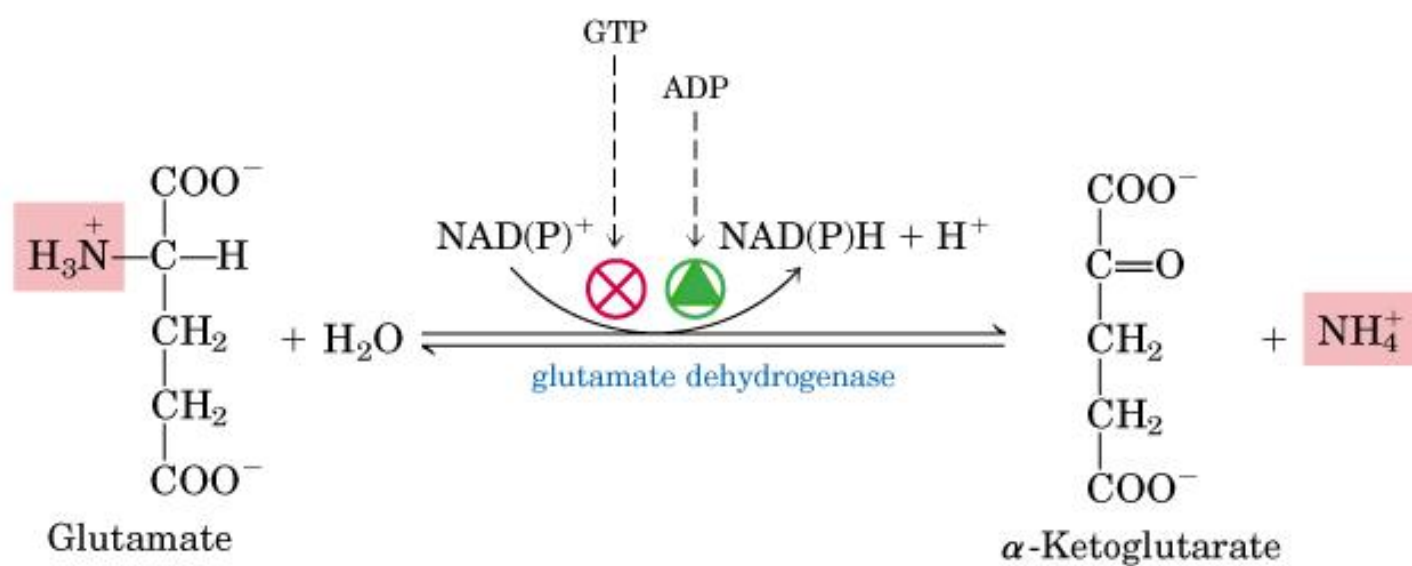


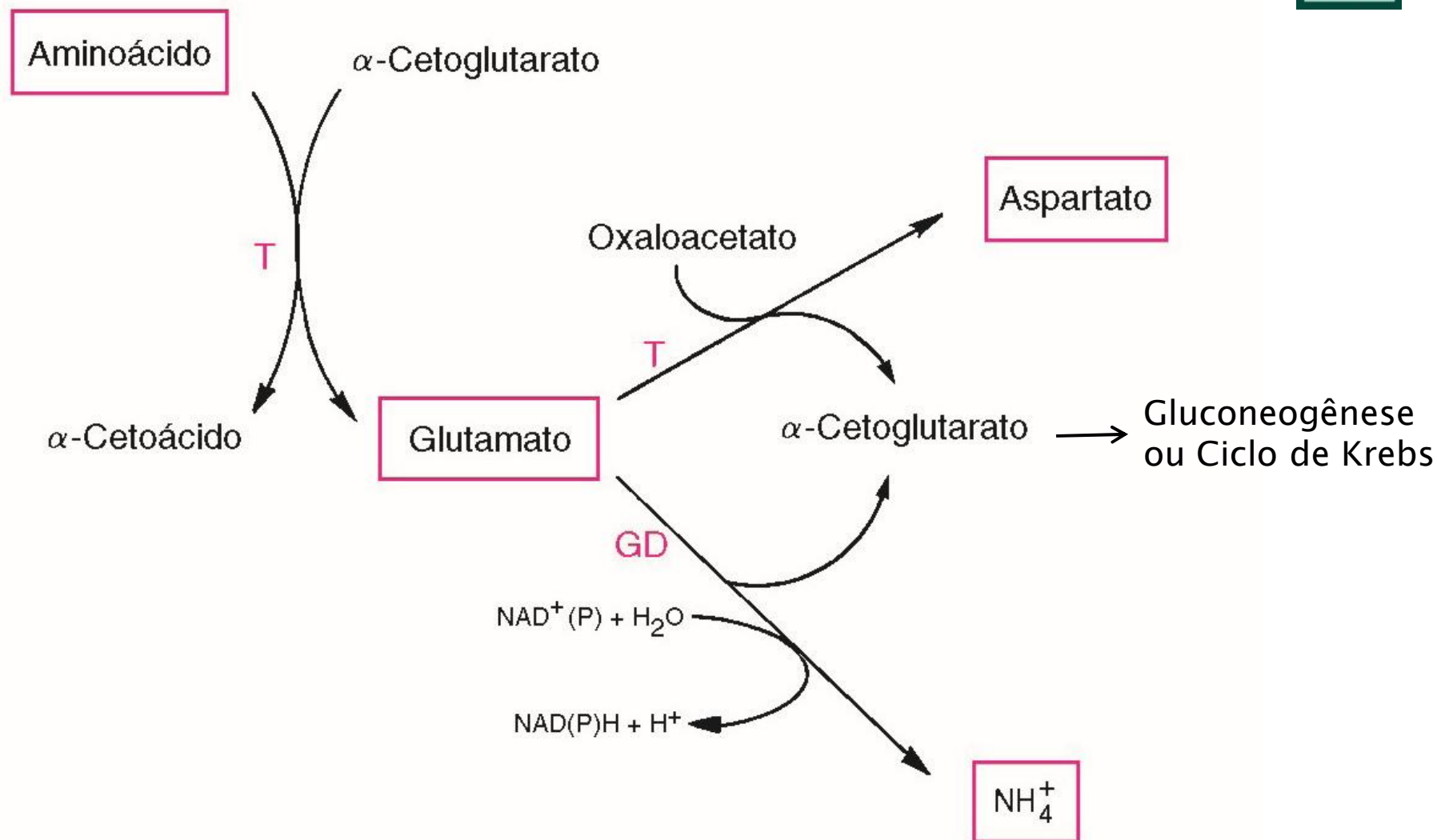
- Aspartato aminotransferase

- Deaminação

- Enzima específica para glutamato

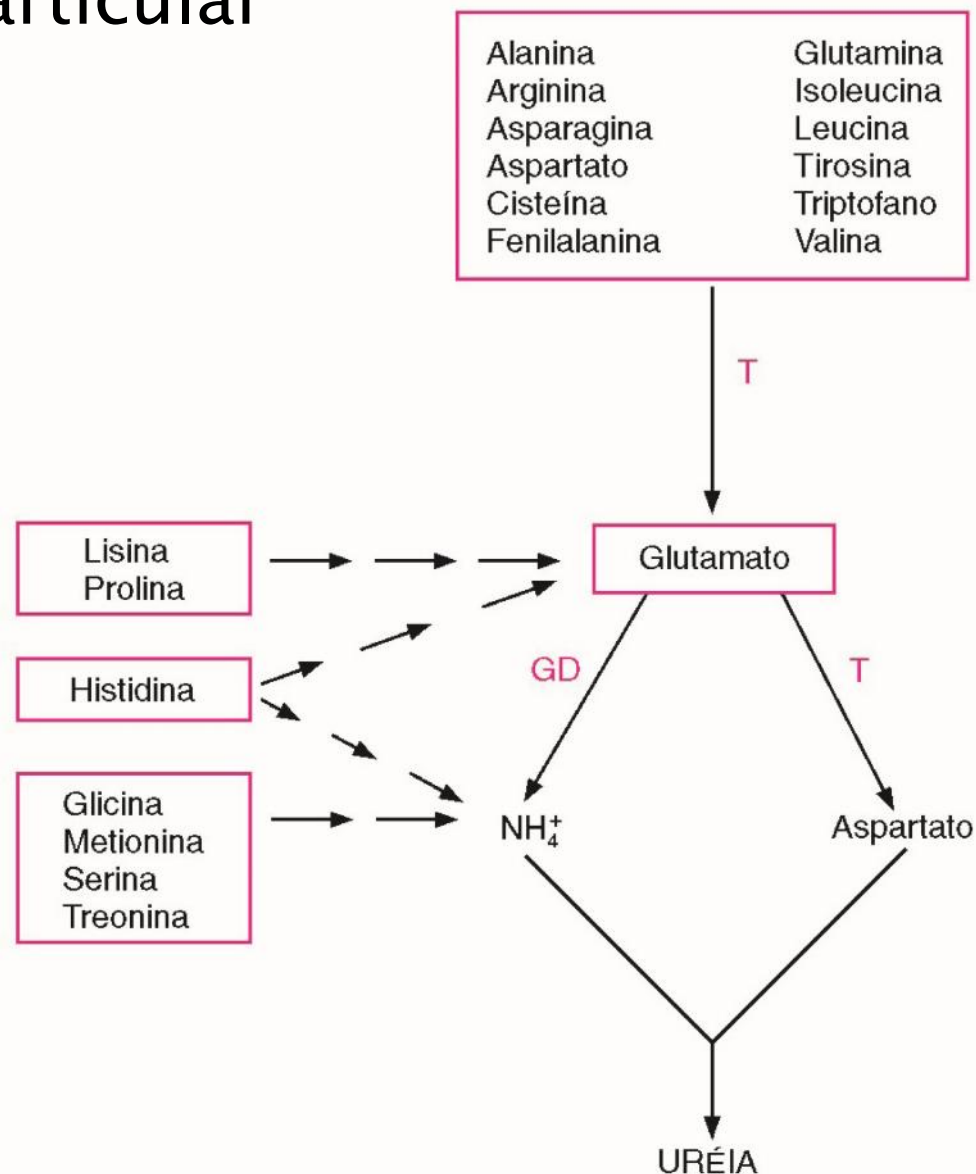






► Transaminação particular

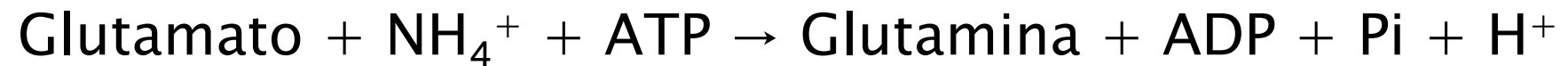
- Asparagina
- Glicina
- Glutamina
- Histidina
- Lisina
- Metionina
- Prolina
- Serina
- Treonina



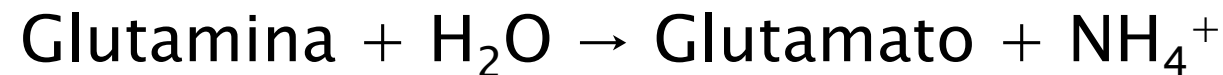


Transporte de NH_4^+

- ▶ NH_4^+ produzido em outros tecidos deve ser transportado para o fígado via composto não tóxico



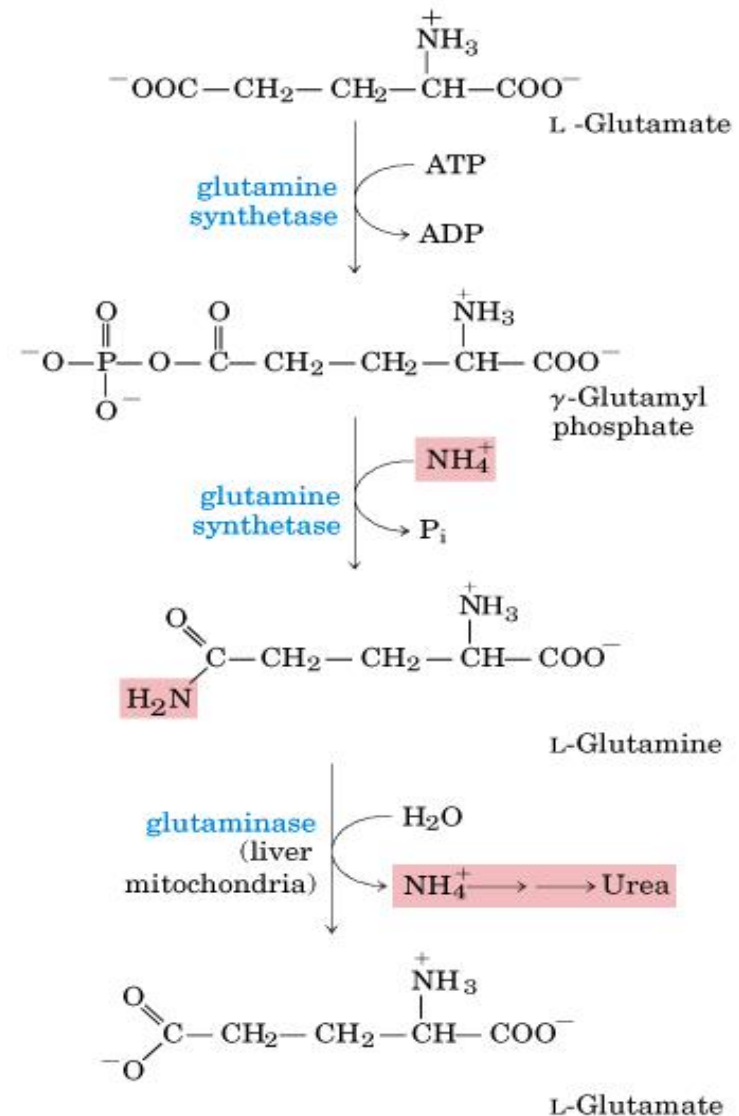
No fígado: glutaminase



Glutamina transporta amônia na corrente sanguínea



- ▶ Amônia altamente tóxica
 - Conversão a composto não tóxico para transporte de tecidos extra-hepáticos para fígado ou rins
 - Excesso de glutamina é transportado para fígado e rins

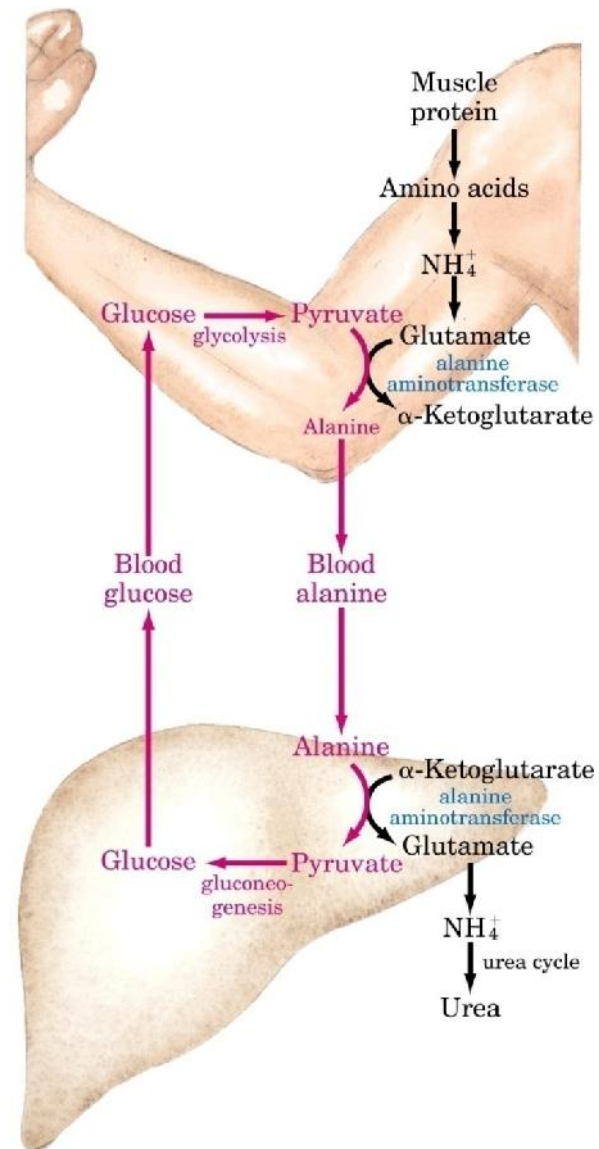


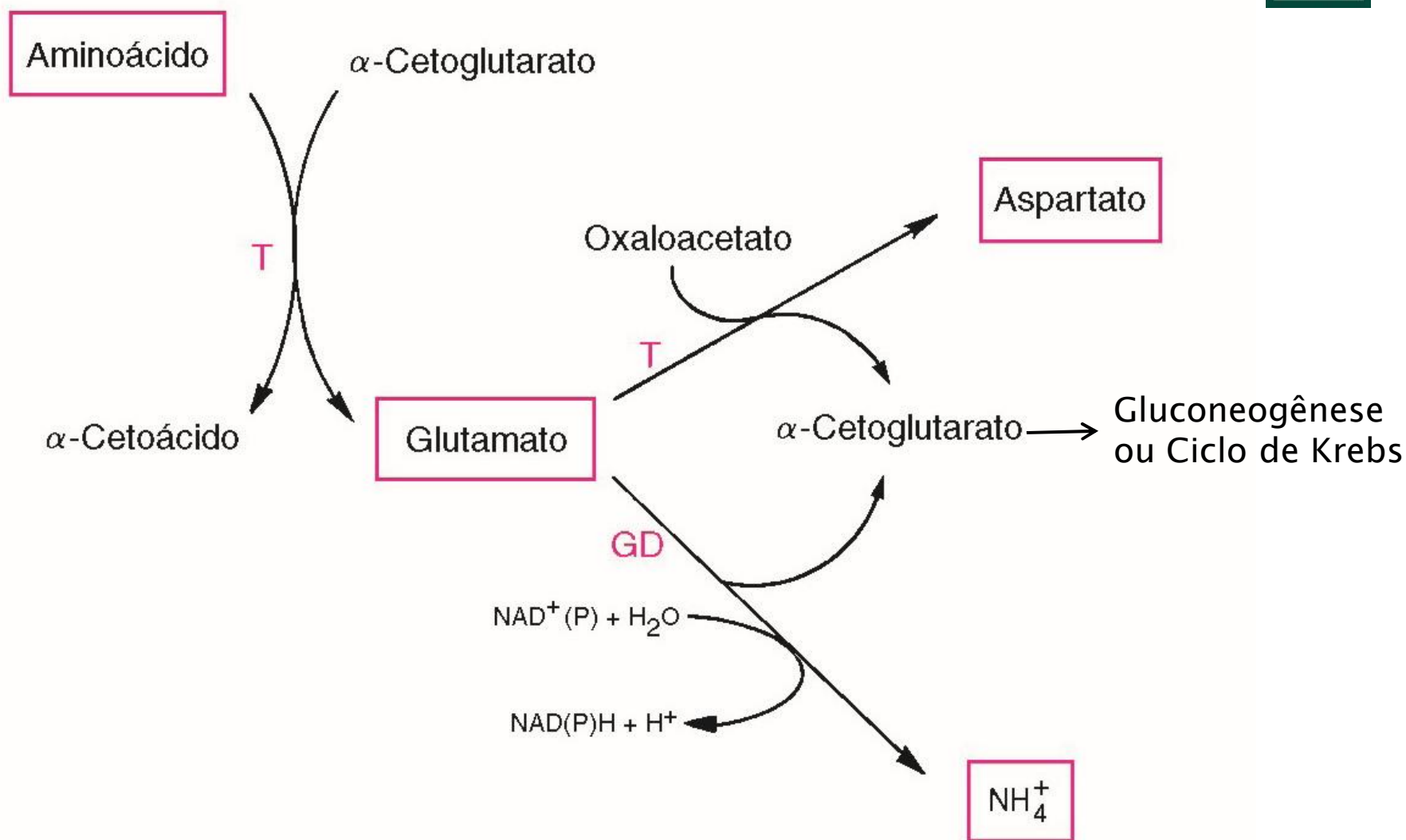
Alanina transporta amônia dos músculos para o fígado



► Ciclo glucose–alanina

- Grupo amino é coletado na forma de glutamato por transaminação
- Glutamato transfere grupo amino para piruvato formando alanina





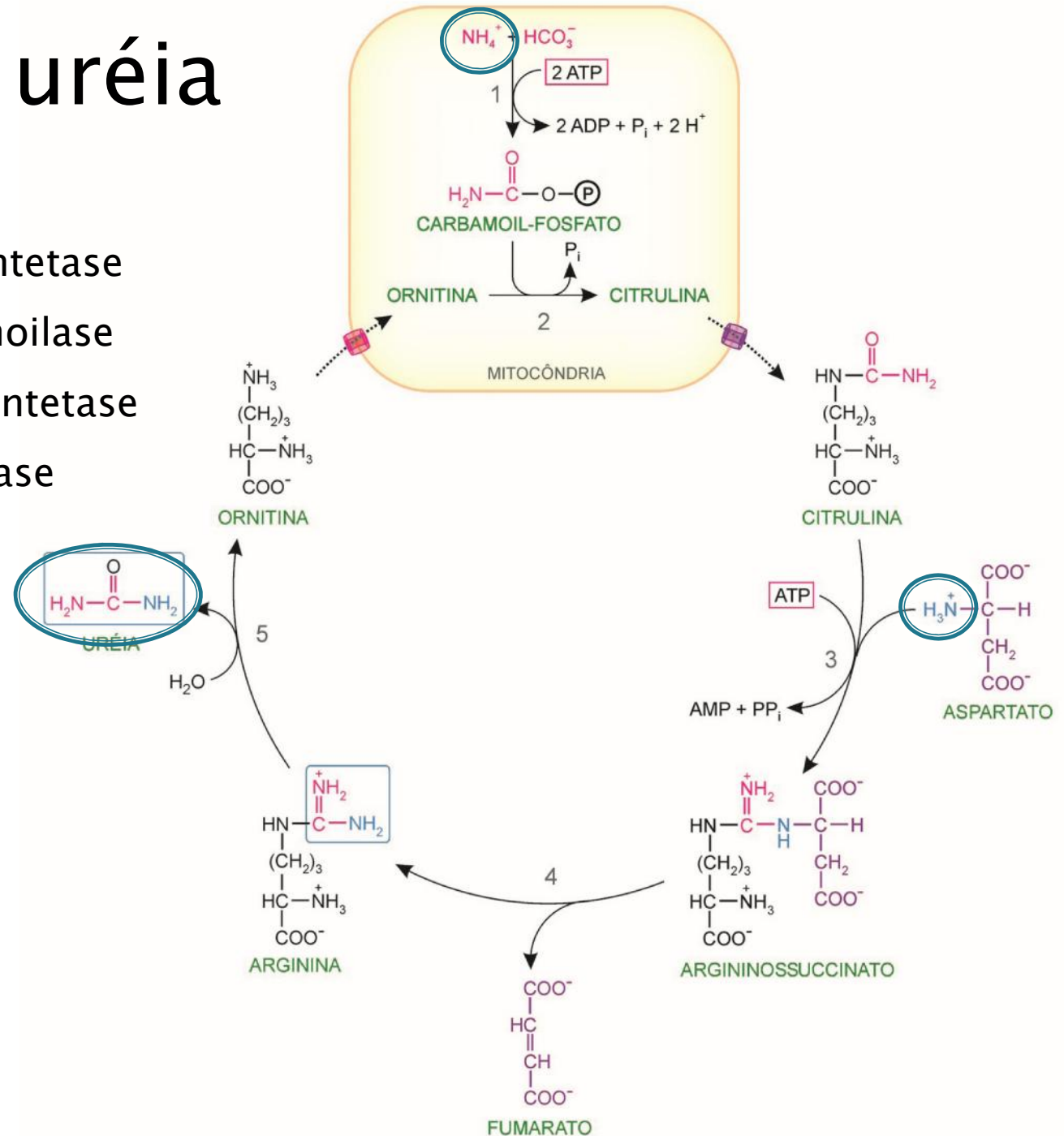
Ciclo da uréia

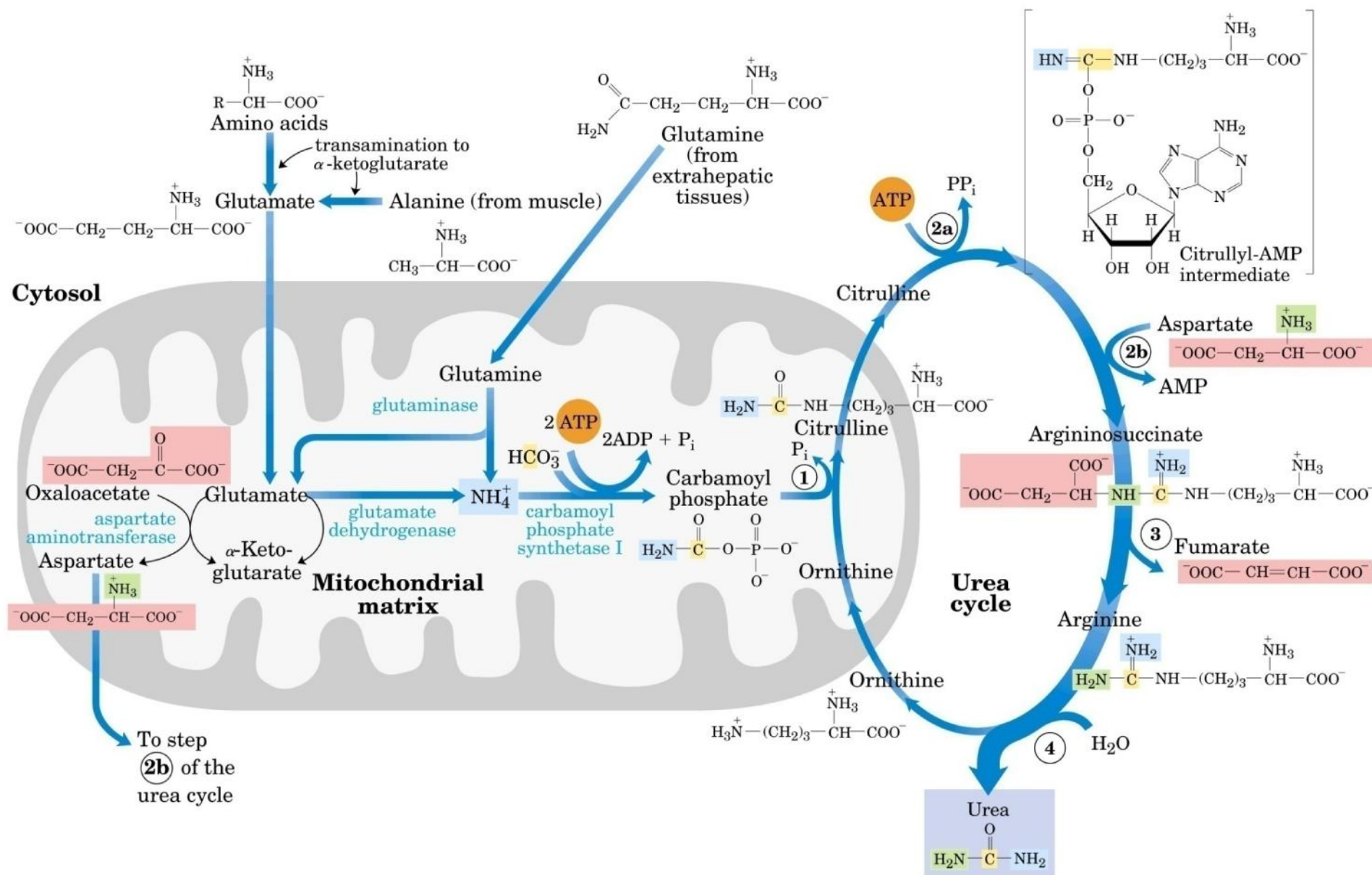
- ▶ Grupo amino convertido a um único produto de excreção
 - Amônia: amonotélicos
 - **Uréia: ureotélicos**
 - Ác. Úrico: uricotélicos

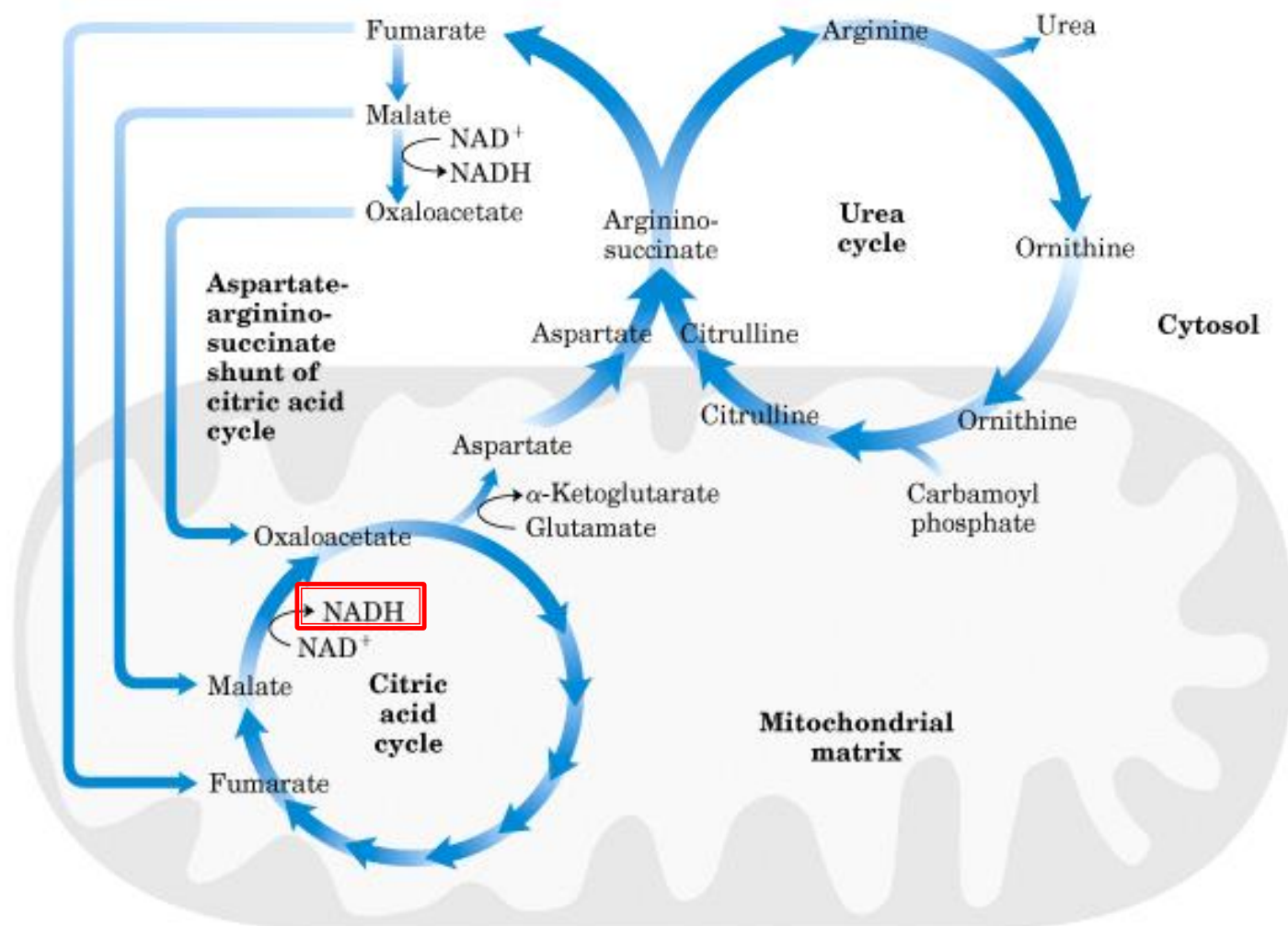
Animais	Excreção	Obs.
Aquáticos	Amônia	
Terrestres		
Aves e répteis	Ác. úrico	Pouca água; embrião dentro de ovo
Mamíferos	Uréia	
Anfíbios	Amônia Uréia	Girino Fase adulta

Síntese de uréia

1. Carbamoil fosfato sintetase
2. Ornitina transcarbamoilase
3. Arginino succinato sintetase
4. Arginino succinato liase
5. Arginase



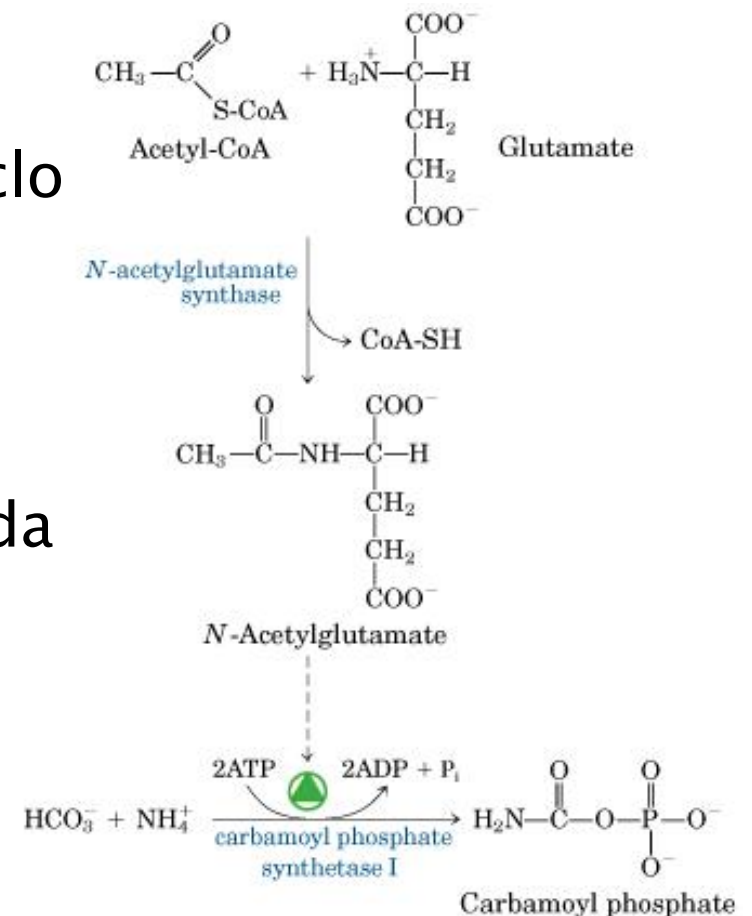




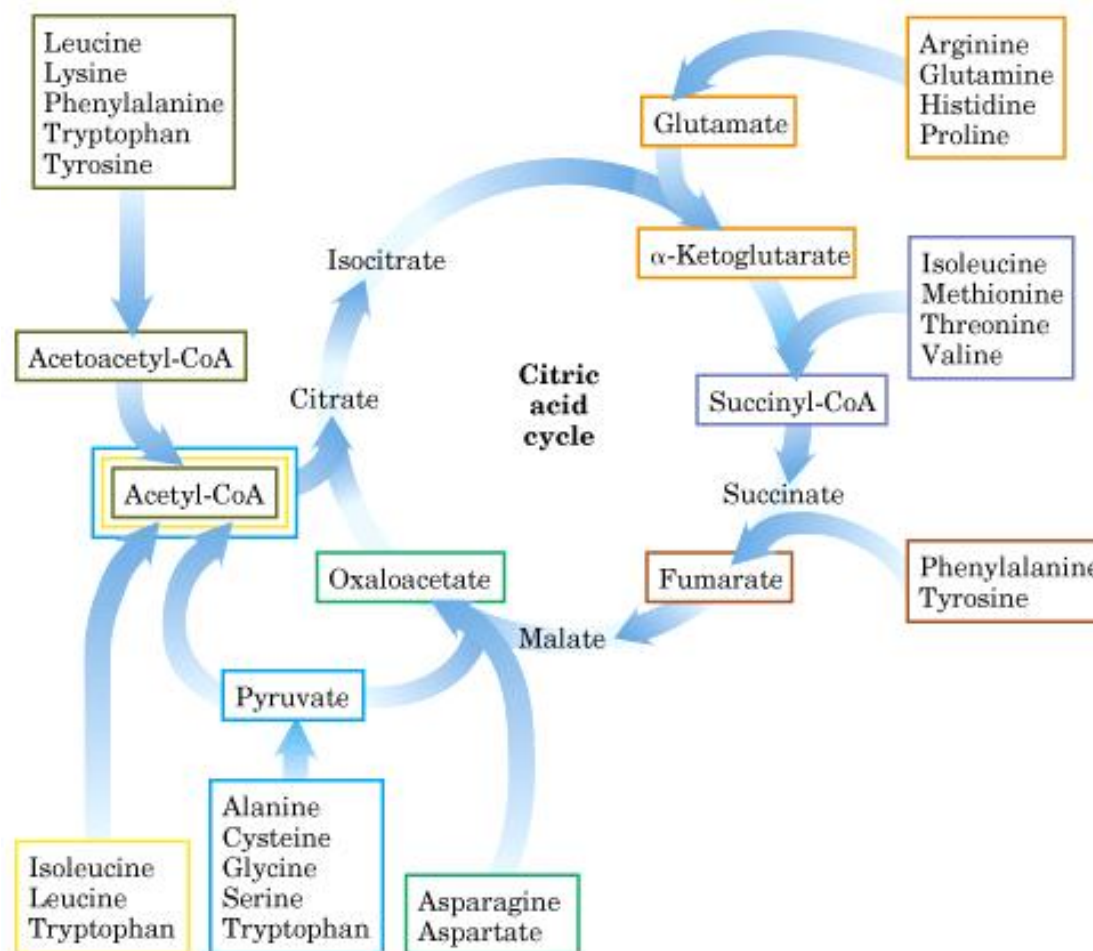
Regulação



- ▶ Dieta rica em proteína ou jejum prolongado
 - Maior produção de uréia
 - Maior produção de enzimas do ciclo da uréia no fígado
- ▶ Regulação alostérica
 - Carbamoil-fosfato sintetase ativada por N-acetilglutamato
 - Síntese de novo de arginina



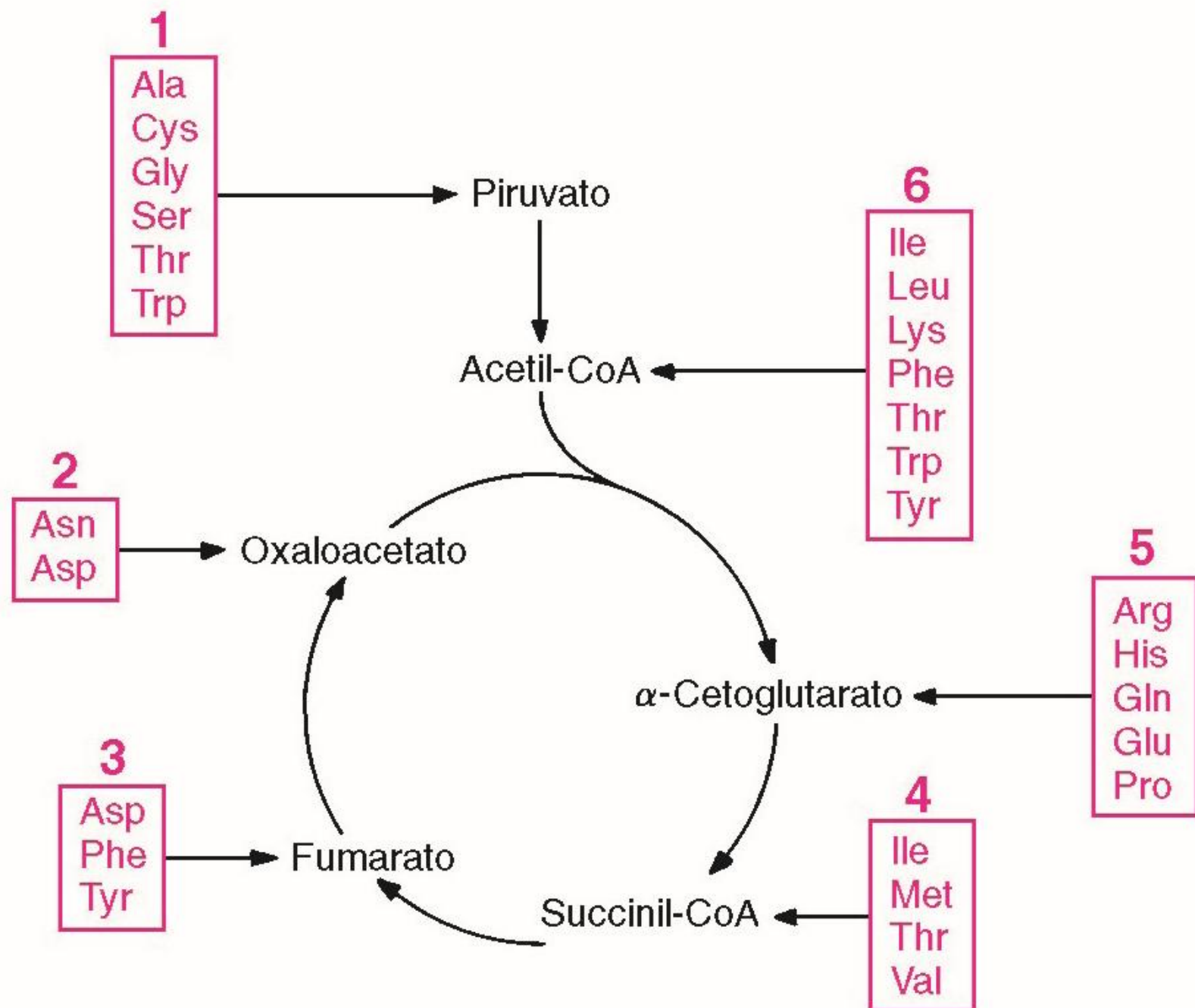
Rotas de degradação de aminoácidos



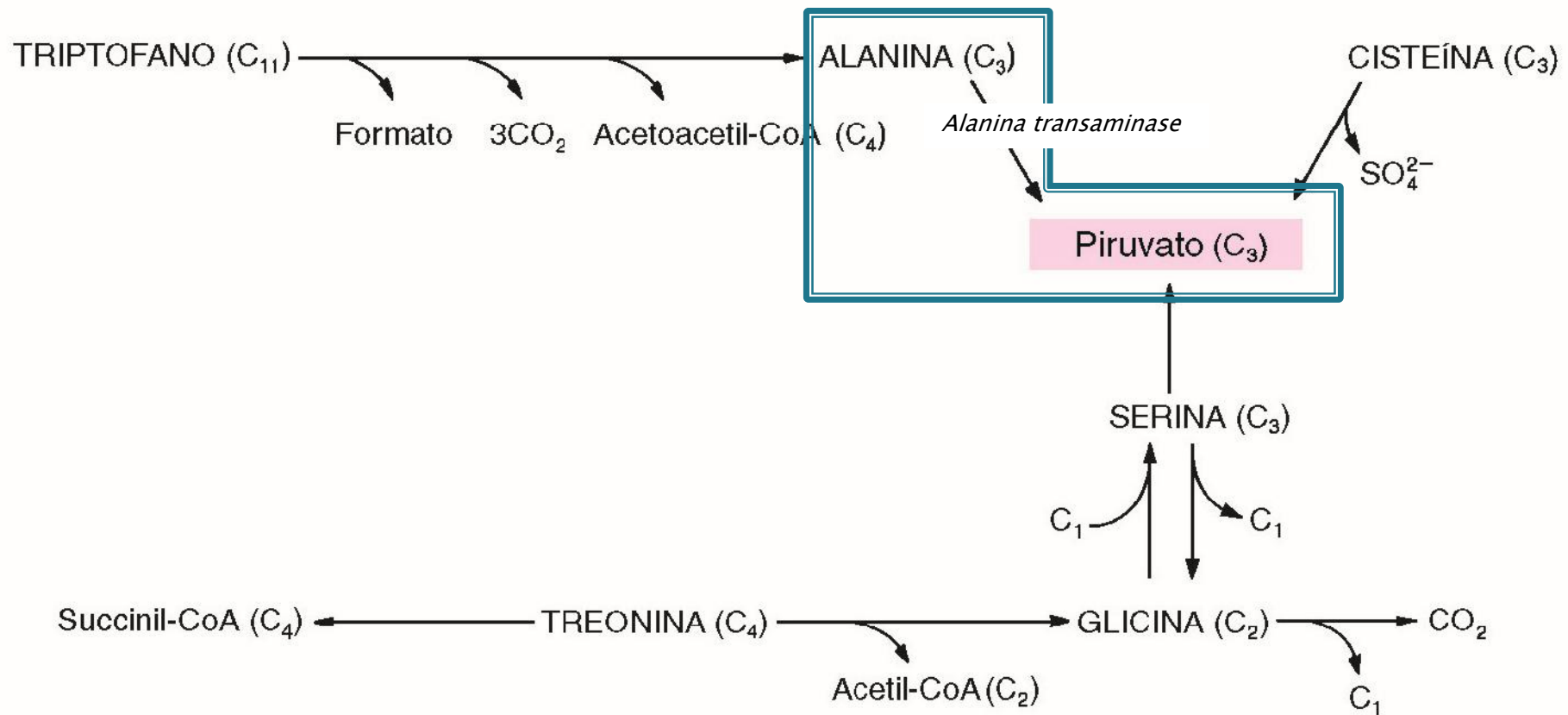
Cadeia carbônica



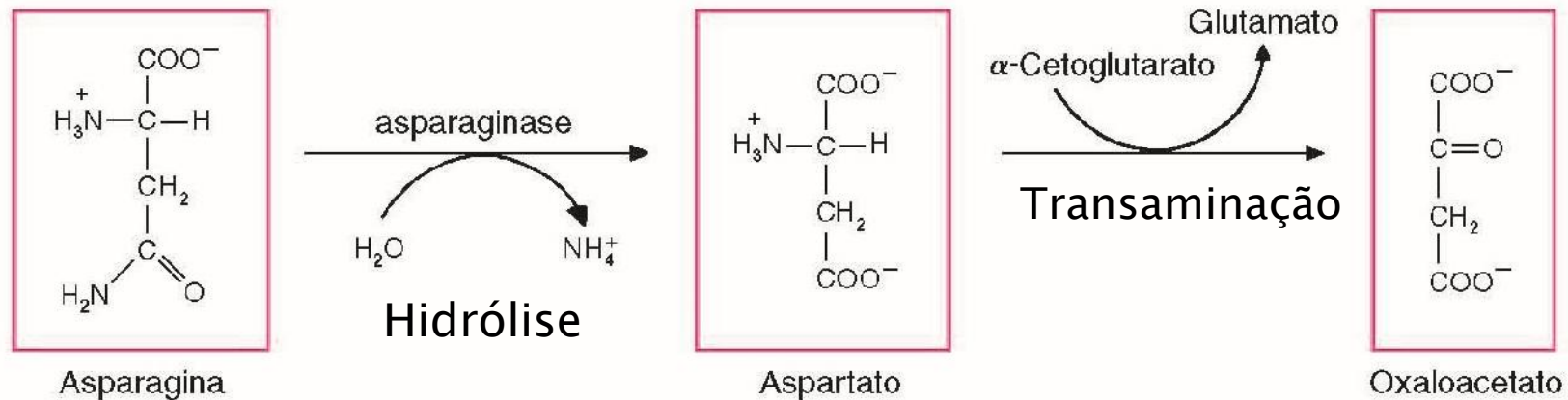
- ▶ α -cetoácido: oxidação por vias próprias de acordo com a cadeia carbônica
 - Piruvato
 - Acetil-CoA
 - Intermediários do ciclo de Krebs
 - Oxaloacetato
 - α -cetoglutarato
 - Succinil-CoA
 - Fumarato
- ▶ Destino de acordo com estado fisiológico
 - Oxidação via ciclo de Krebs
 - Gluconeogênese
 - Conversão TAG



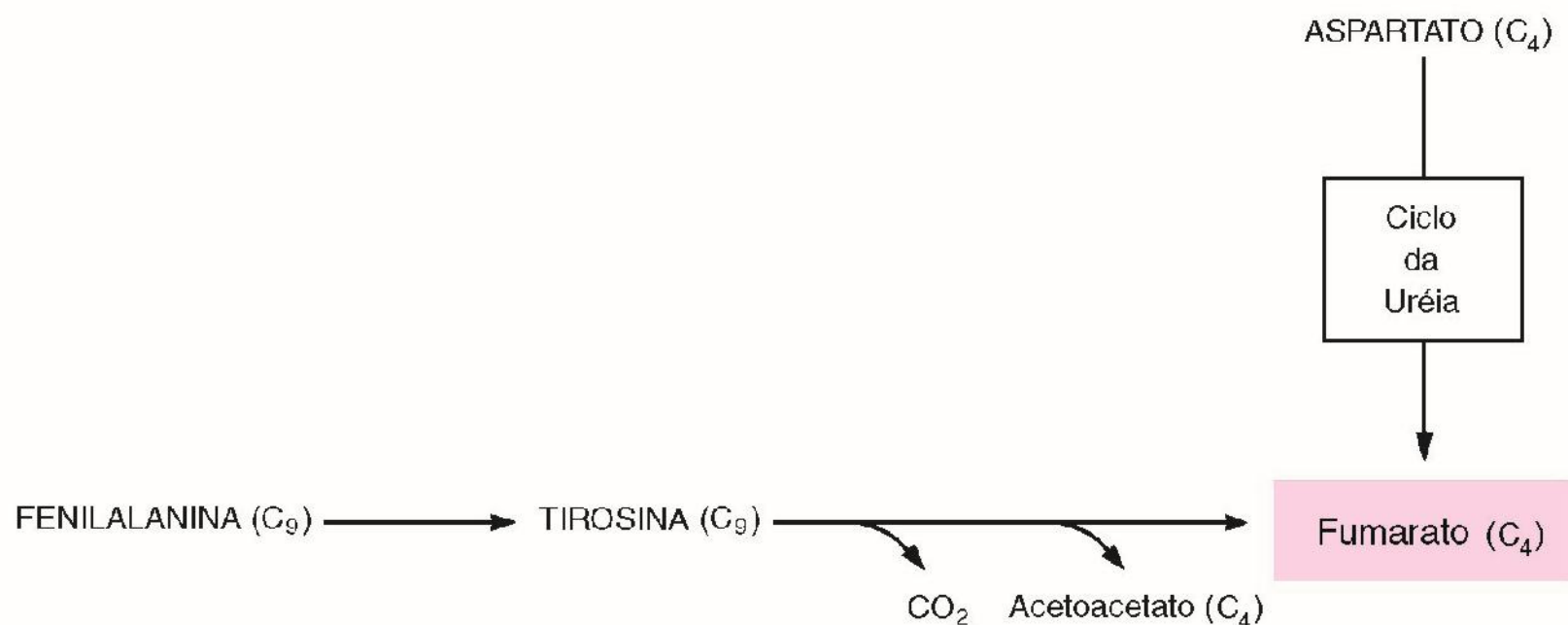
Grupo 1. Conversão a piruvato



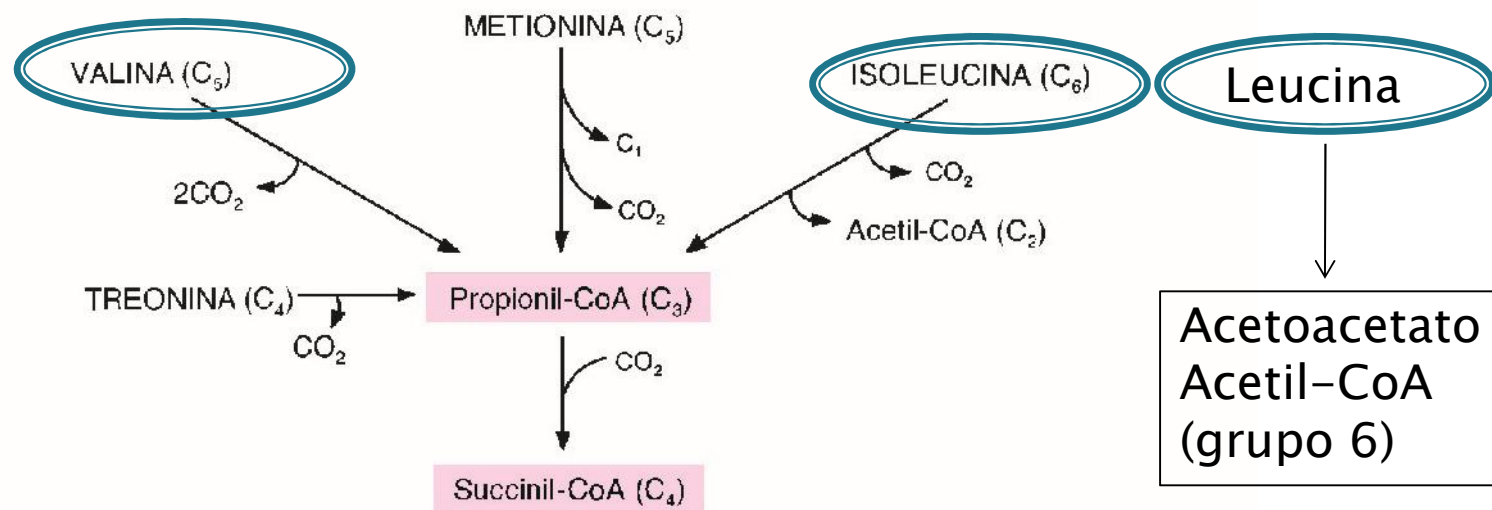
Grupo 2. Conversão a OAA



Grupo 3. Conversão a Fumarato

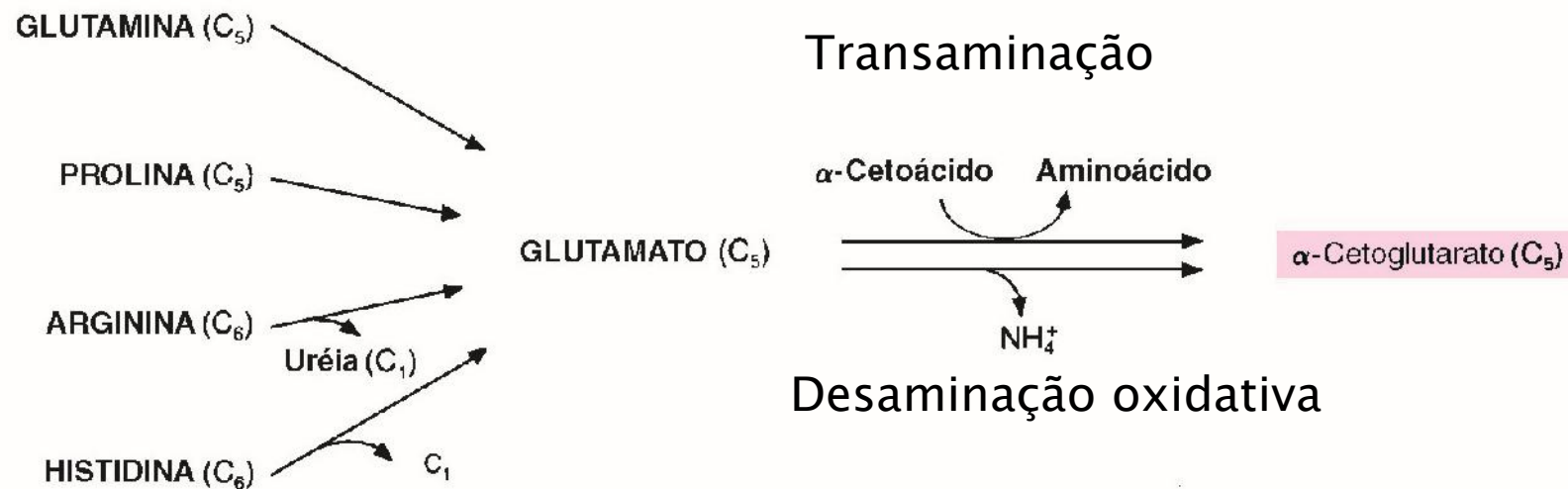


Grupo 4. Conversão a Succinil-CoA

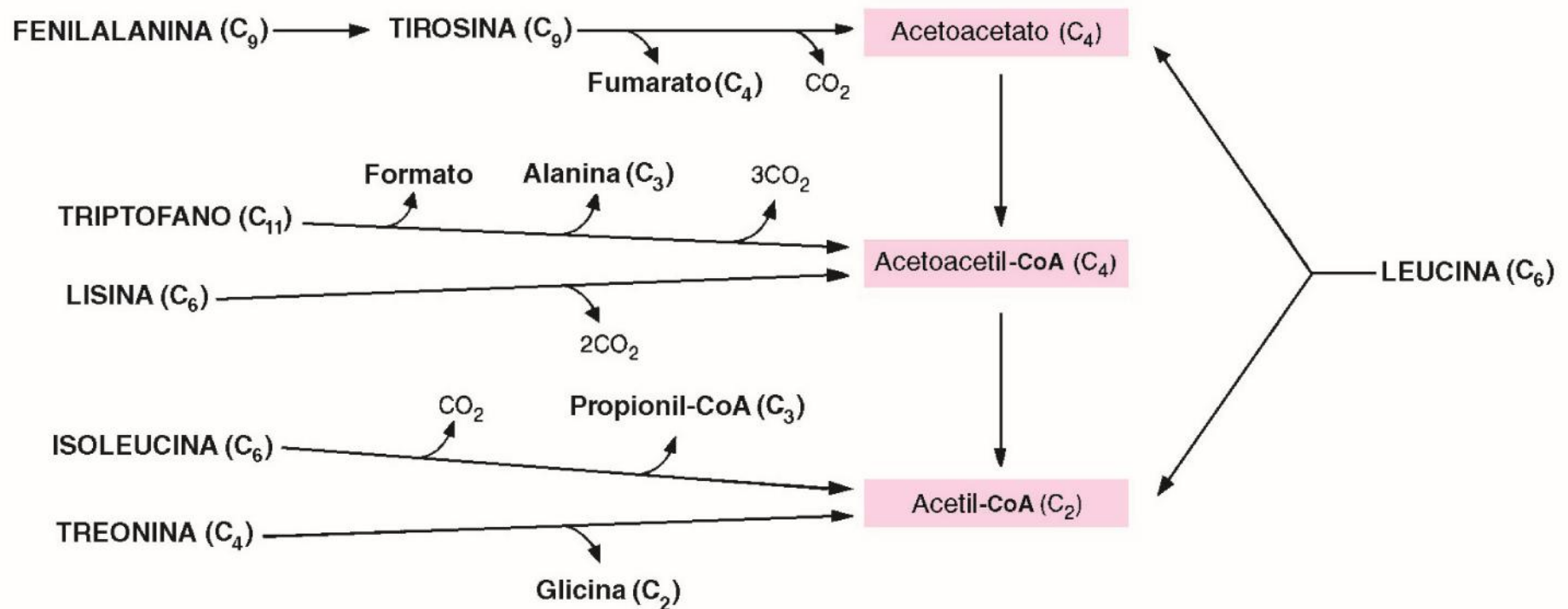


- ▶ Catabolismo de AA ramificados não ocorre no fígado
- ▶ Transaminação catalisada pela mesma enzima
 - Transaminase de aminoácidos ramificados
- ▶ Oxidação
 - Desidrogenase de α -cetoácidos ramificados

Grupo 5. Conversão a α -cetoglutarato



Grupo 6. Conversão a Acetil-CoA



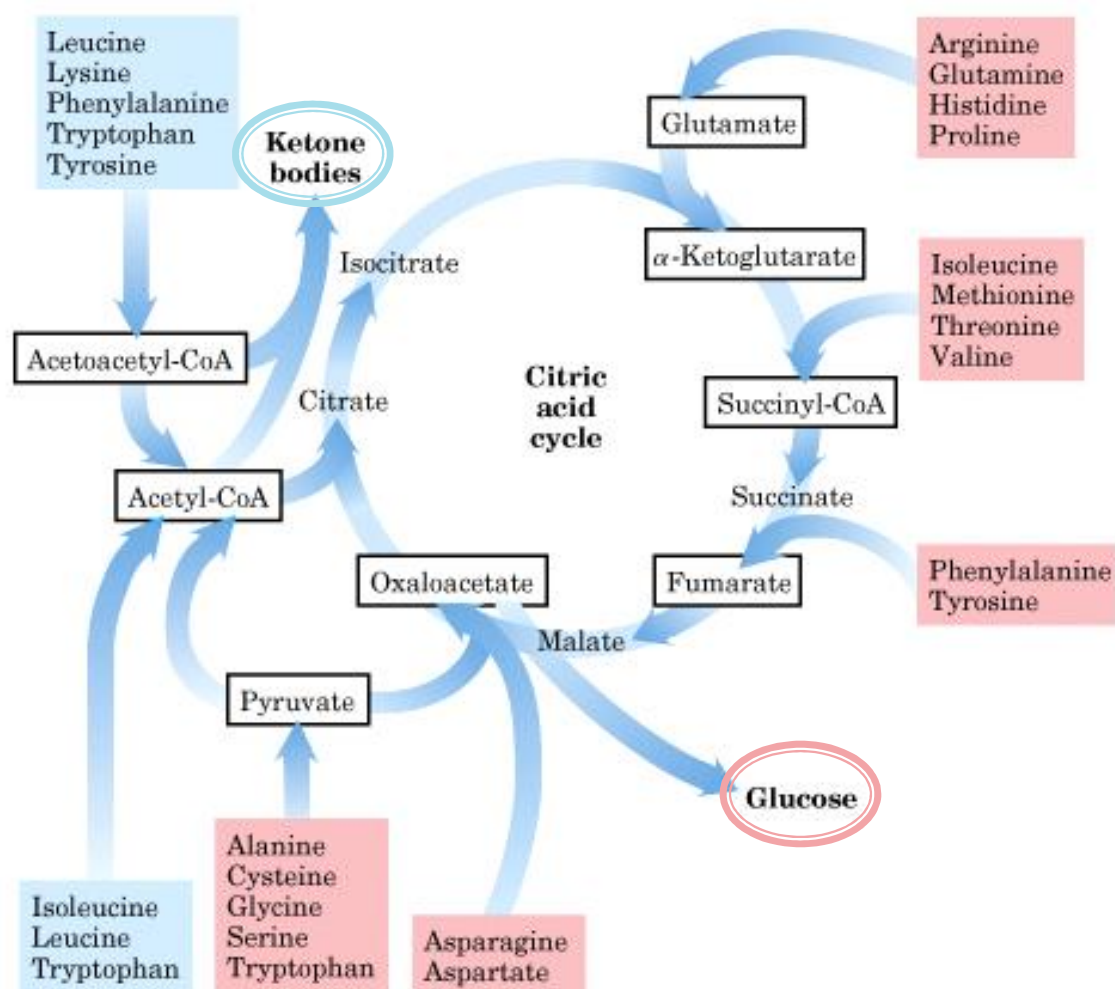


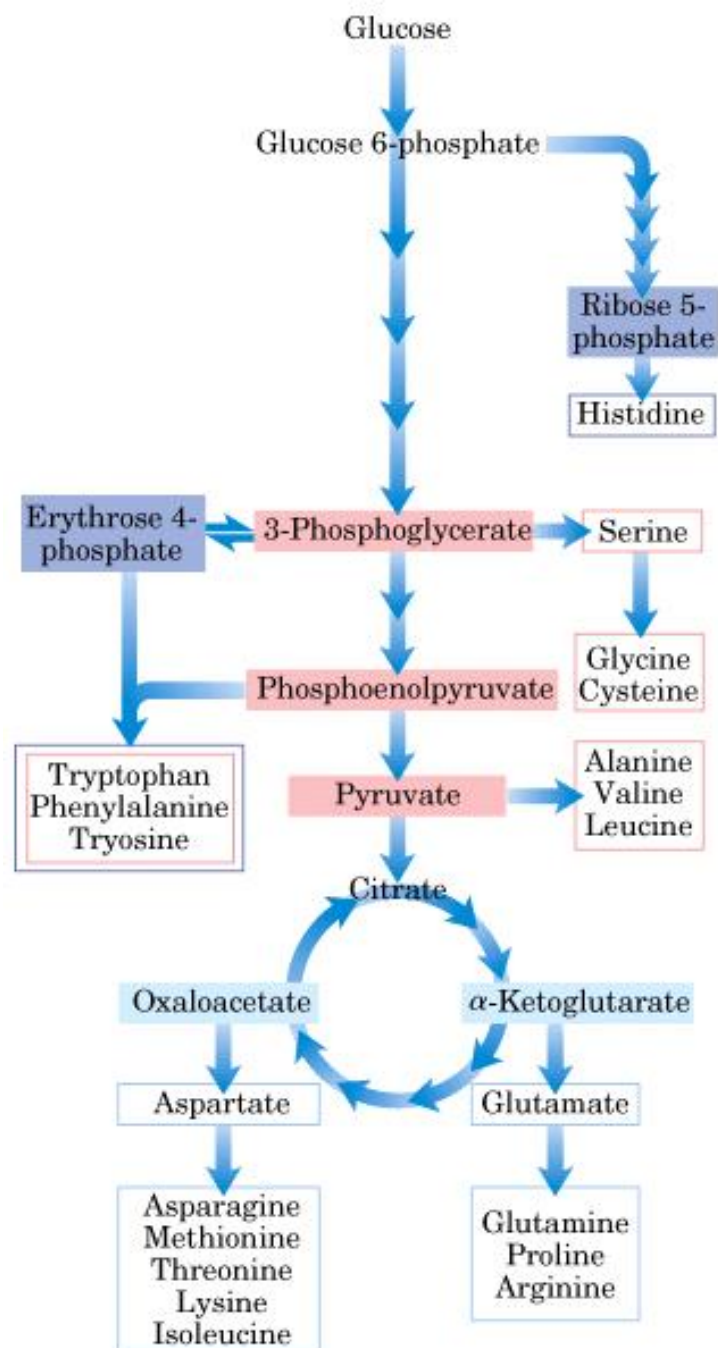
Tabela 11.3 – Aminoácidos glicogênicos e cetogênicos

Glicogênicos	Cetogênicos	Glicogênicos e cetogênicos
Alanina	Leucina	Fenilalanina
Arginina	Lisina	Isoleucina
Asparagina		Tirosina
Aspartato		Treonina
Glicina		Triptofano
Cisteína		
Glutamato		
Glutamina		
Histidina		
Metionina		
Prolina		
Serina		
Valina		

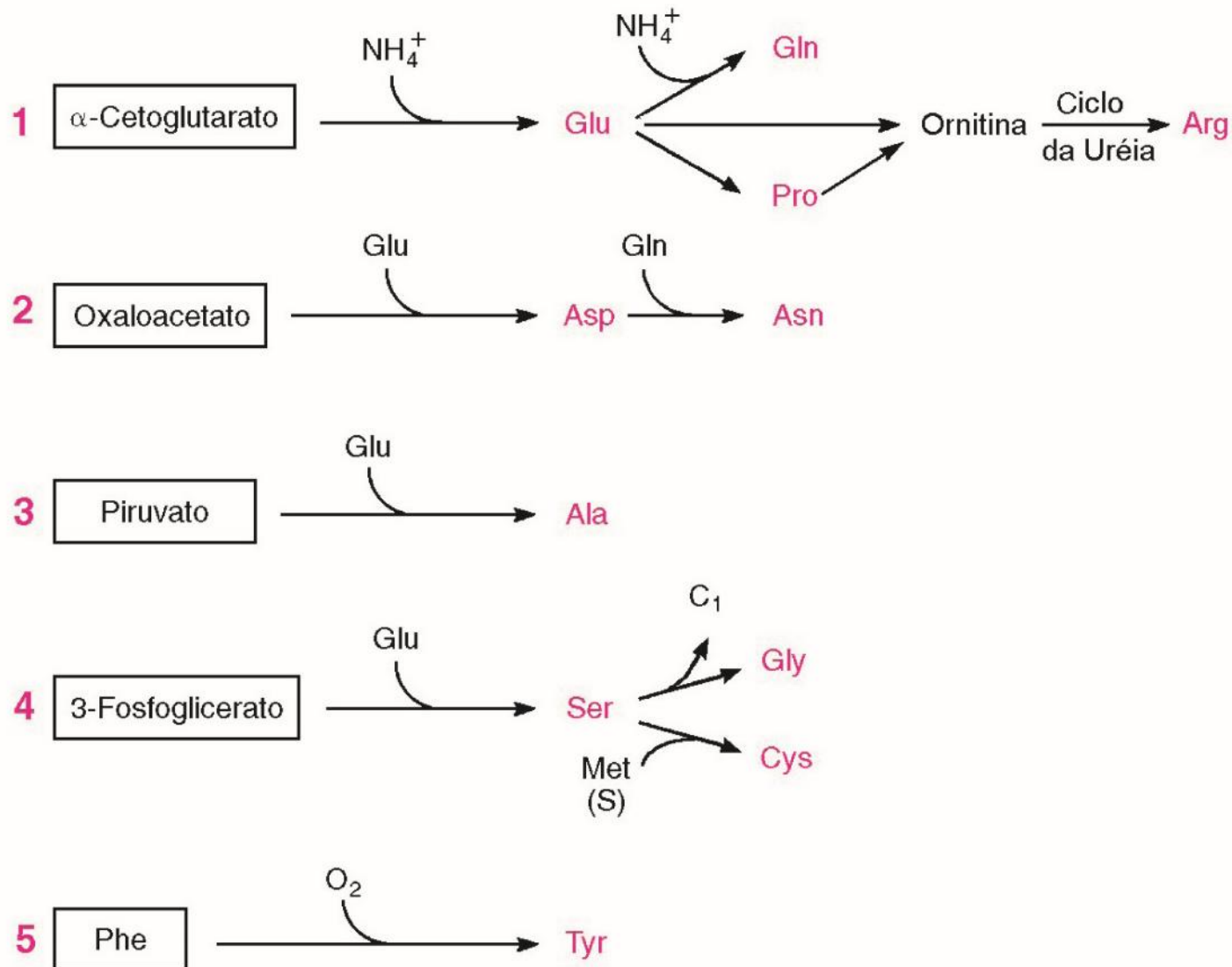
Síntese de aminoácidos



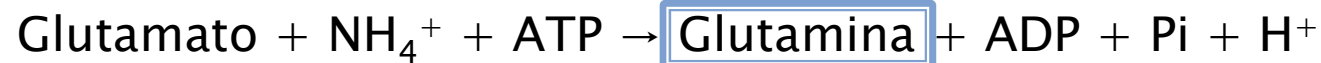
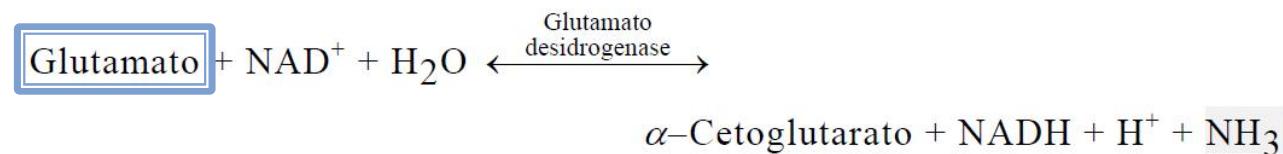
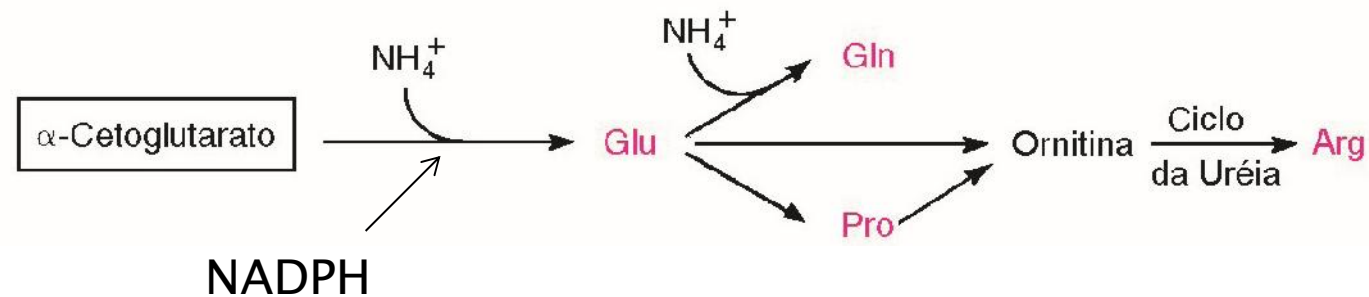
- ▶ Síntese proteica: 20 aminoácidos
 - Não existe armazenamento de aa
 - Aminoácidos essenciais
 - Metabólitos intermediários: esqueleto carbono
 - Glutamato ou glutamina: fonte de N
 - Exceção da tirosina

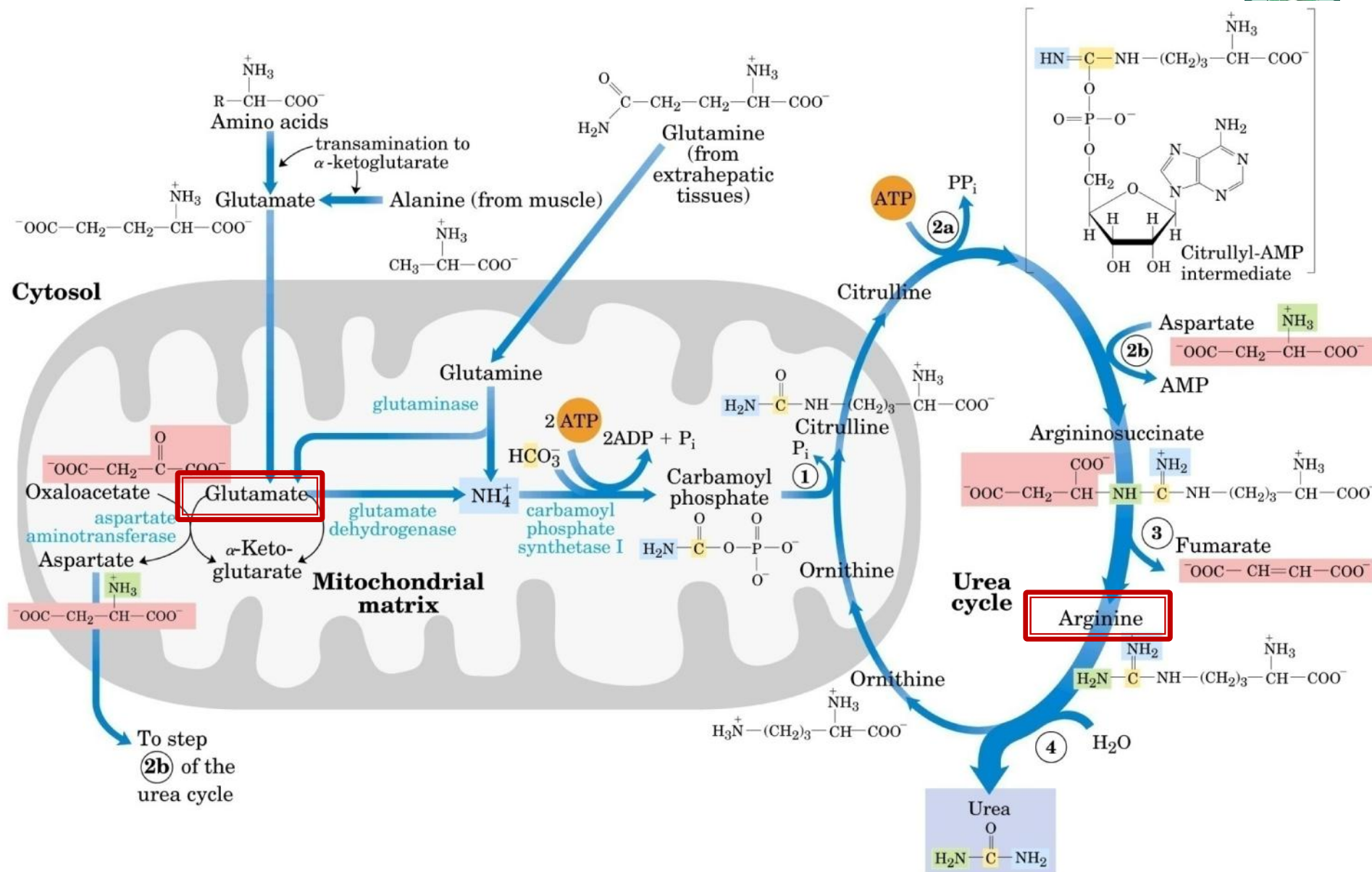


Síntese de aminoácidos

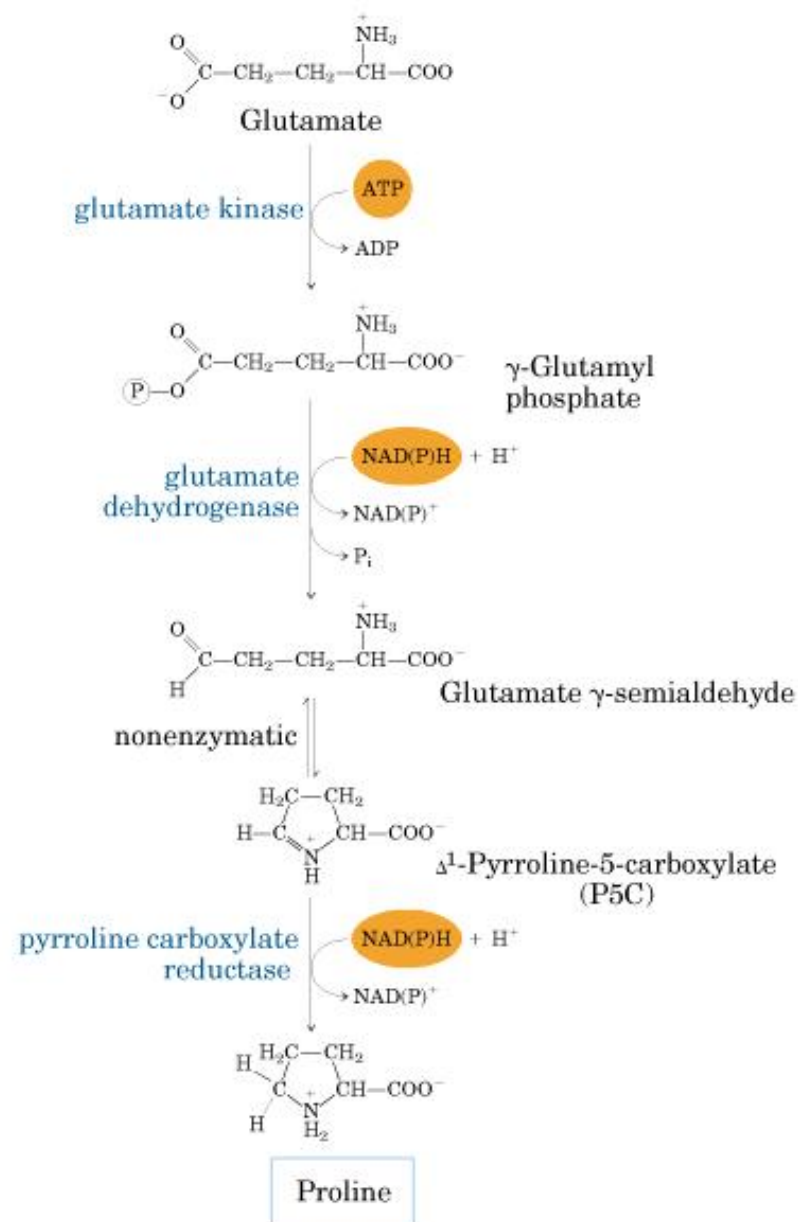


Grupo 1. Glutamato, glutamina, prolina e arginina

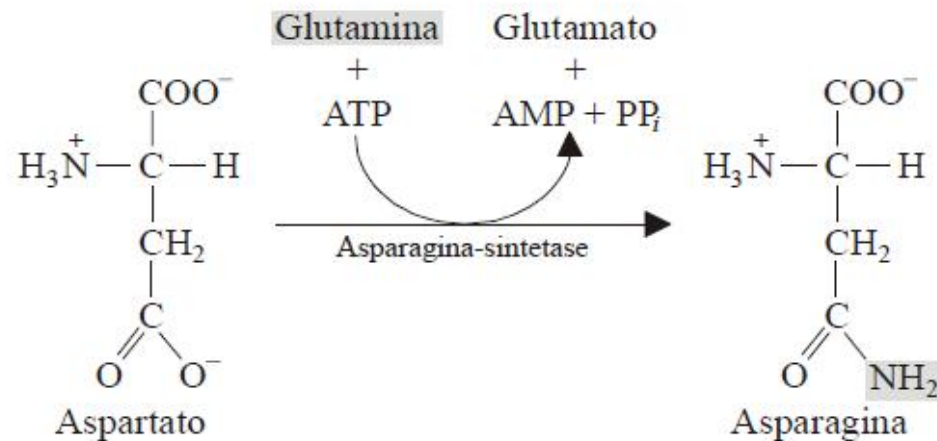
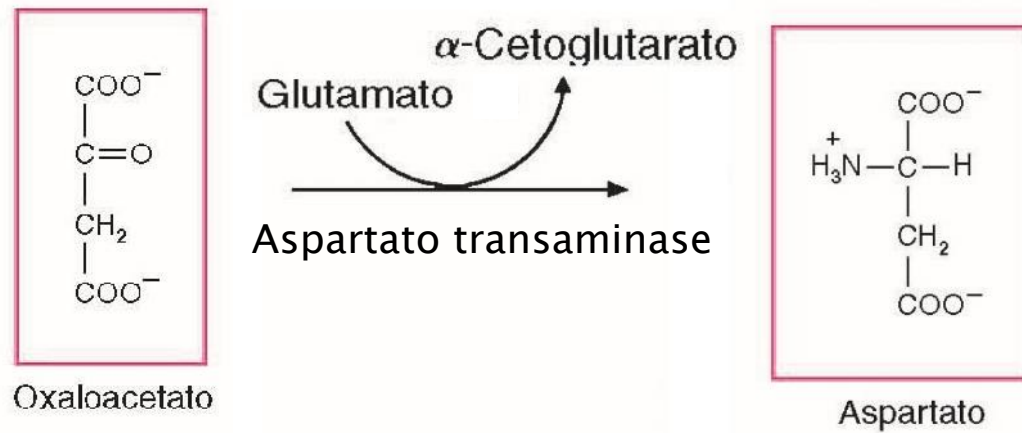




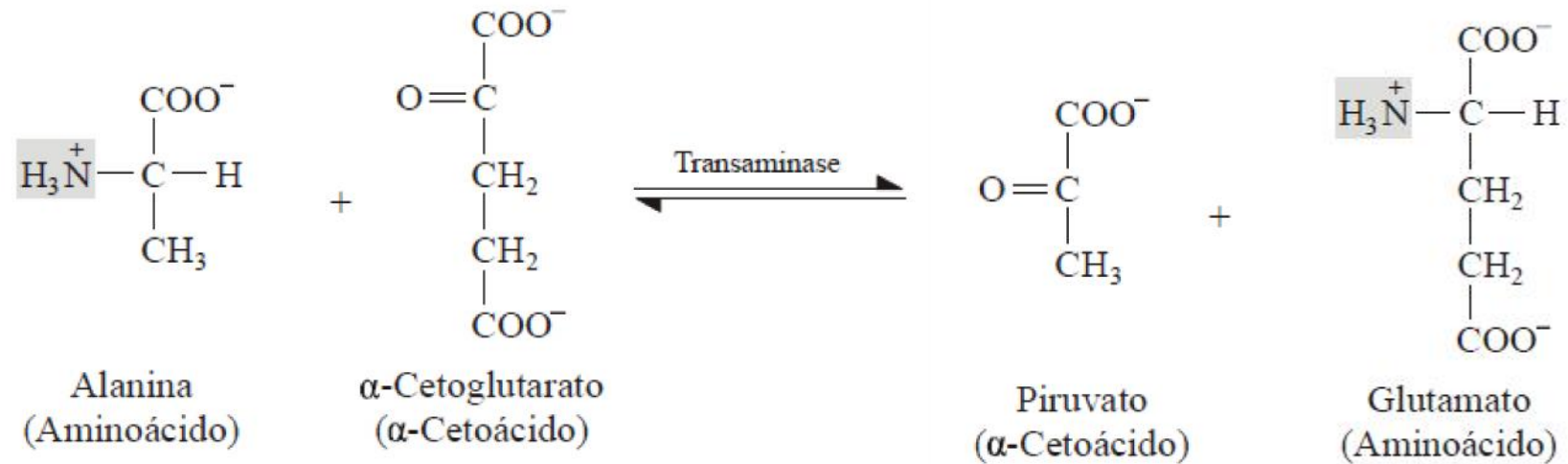
- ▶ Redução complexa de glutamato
- ▶ Eliminação de H₂O resulta em composto cíclico



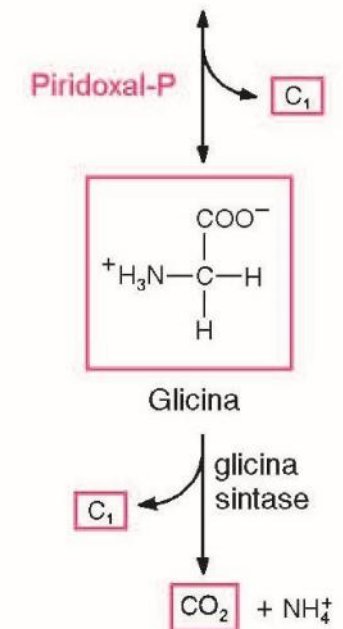
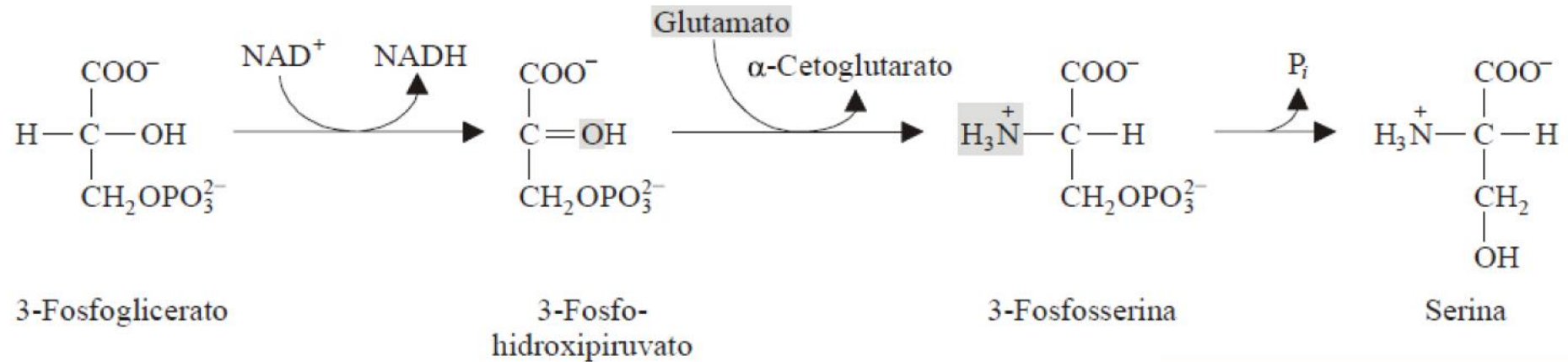
Grupo 2. Aspartato e asparagina



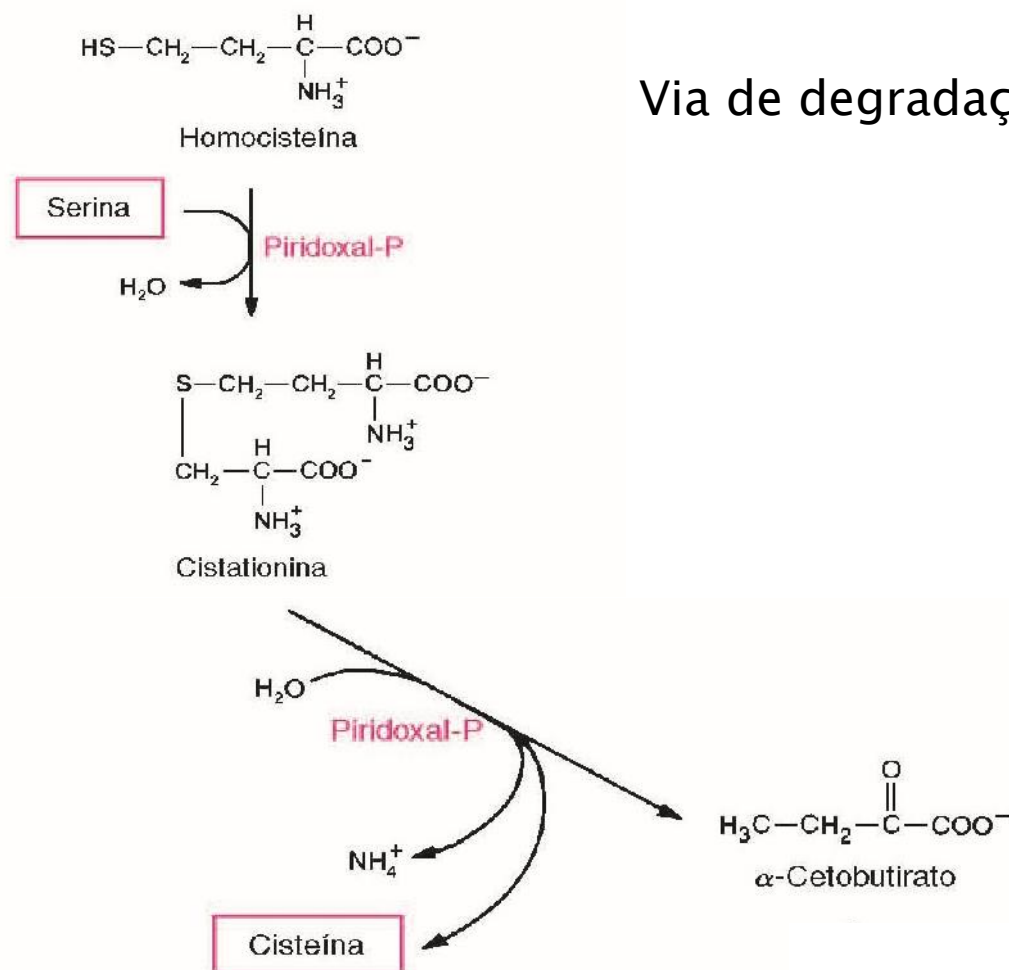
Grupo 3. Alanina



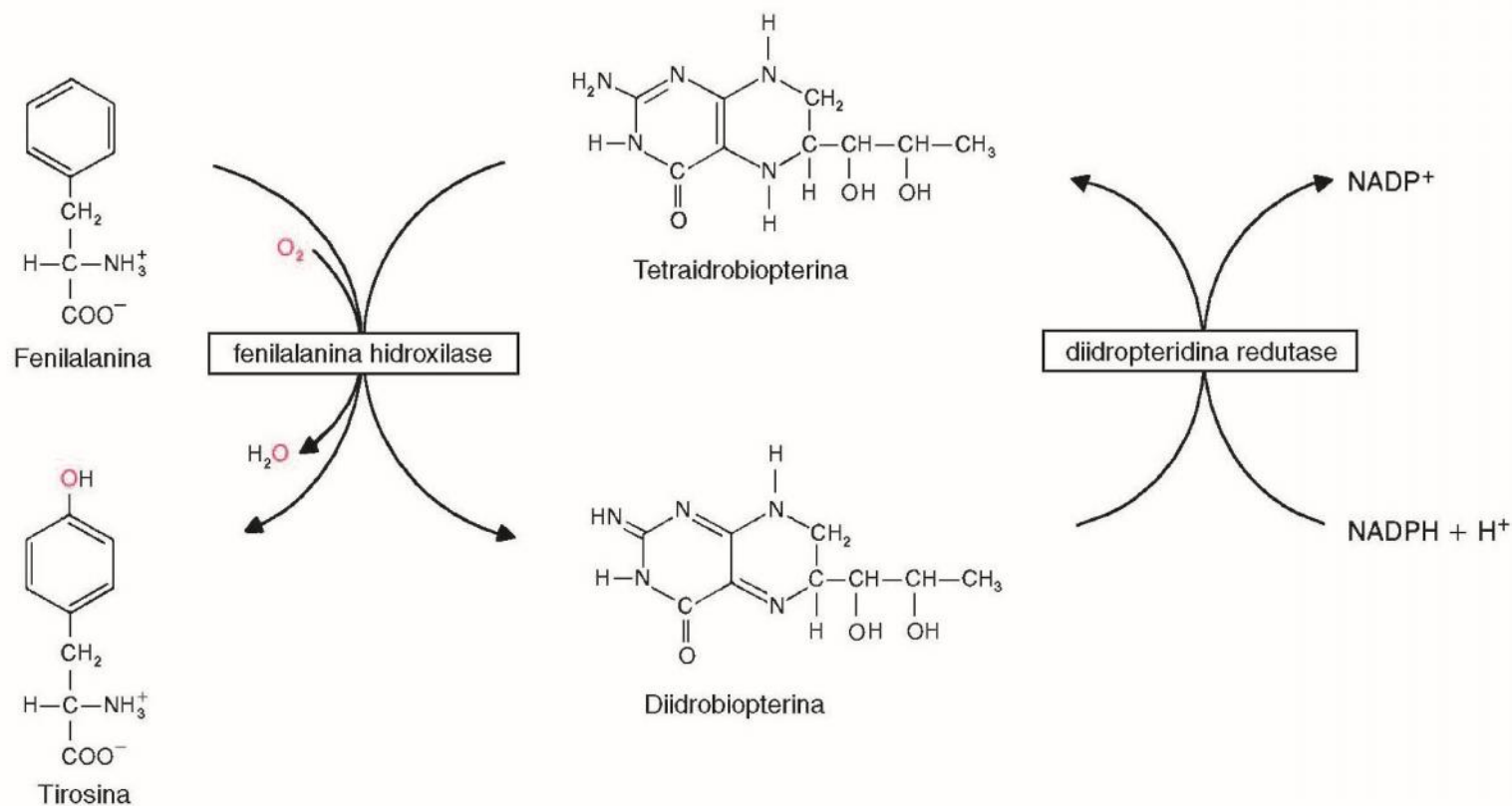
Grupo 4. Serina, glicina, cisteína



Via de degradação da metionina



Grupo 5. Tirosina



Doenças hereditárias do metabolismo



- ▶ Genes recessivos
- ▶ Atividade enzimática alterada ou ausente
 - Acúmulo de metabólito ou excreção
 - Reflexo em todo o metabolismo: integração



Some Human Genetic Disorders Affecting Amino Acid Catabolism

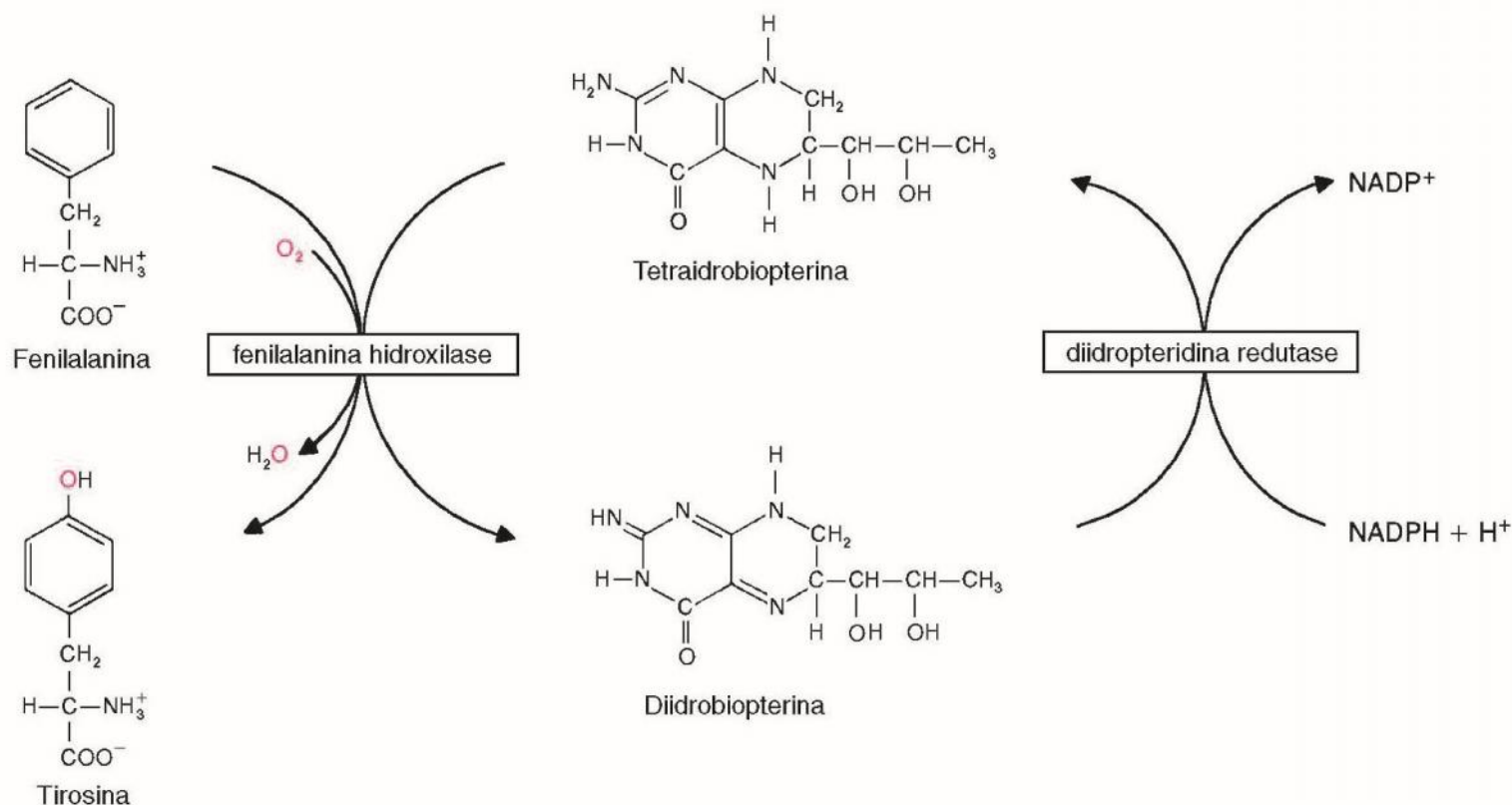
Medical condition	Approximate incidence (per 100,000 births)	Defective process	Defective enzyme	Symptoms and effects
Albinism	3	Melanin synthesis from tyrosine	Tyrosine 3-mono- oxygenase (tyrosinase)	Lack of pigmentation; white hair, pink skin
Alkaptonuria	0.4	Tyrosine degradation	Homogentisate 1,2-dioxygenase	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 develop- ment, 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 phenyl- alanine to tyrosine	Phenylalanine hydroxylase	Neonatal vomiting; mental retardation

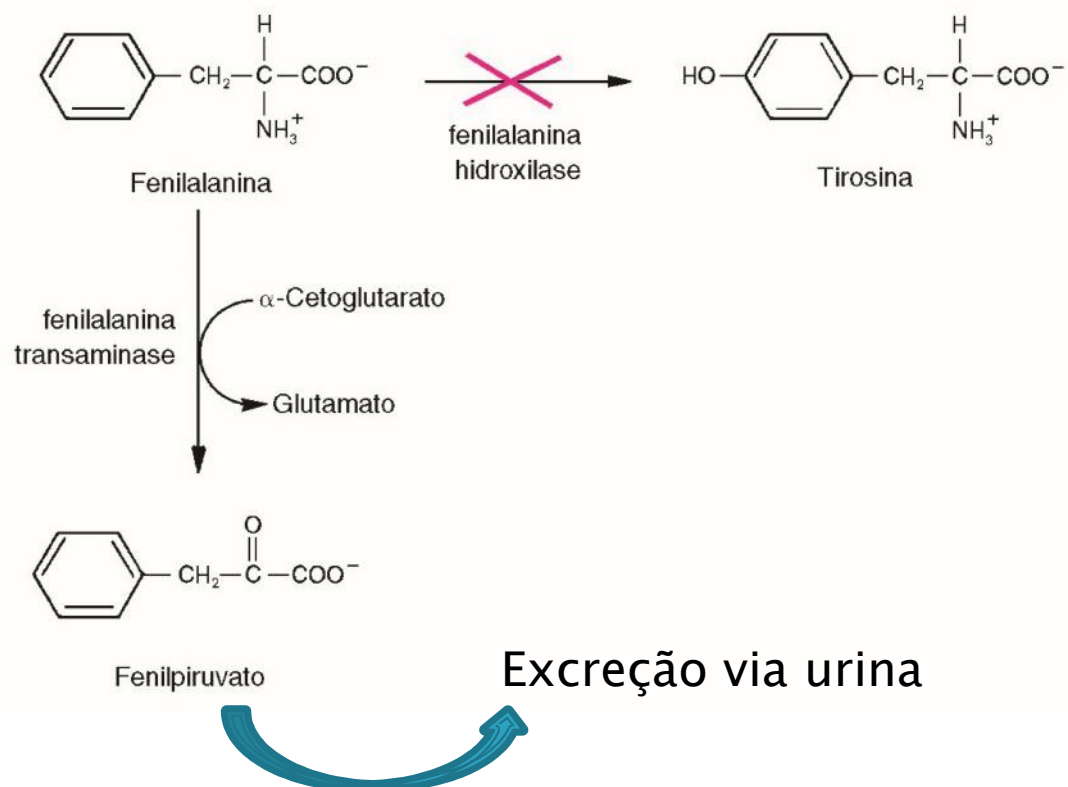


DETERMINAÇÕES	DOENÇAS	TIPOS DE TESTE			
PKU, Cromatografia de Aminoácidos	Fenilcetonúria e outras aminoacidopatias	BÁSICO	AMPLIADO	PLUS	MASTER
Hbf, HbA, HbA2, HbS, HbC, HbE, HbD, e outras	Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias				
TSH e TS4	Hipotireodismo Congênito				
17-OH-Progesterona	Hiperplasia Adrenal Congênita				
IRT	Fibrose Cística				
Galactose e Galactose-1-Fosfato	Galactosemia				
Atividade da Biotinidase	Deficiência de Biotinidase				
IgM anti-Toxoplasma gondii	Toxoplasmose Congênita				
Atividade da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase	Deficiência de G6PD				
IgM anti-Treponema pallidum	Sífilis Congênita				
IgM anti-Citomegalovírus	Citomegalovirose Congênita				
Anticorpos totais anti Trypanosoma cruzi	Doença de Chagas Congênita				
IgM anti-vírus da Rubéola	Rubéola Congênita				

Fenilcetonúria

- ▶ 1: 12 mil
- ▶ Fenilalanina hidroxilase ou diidropteridina redutase





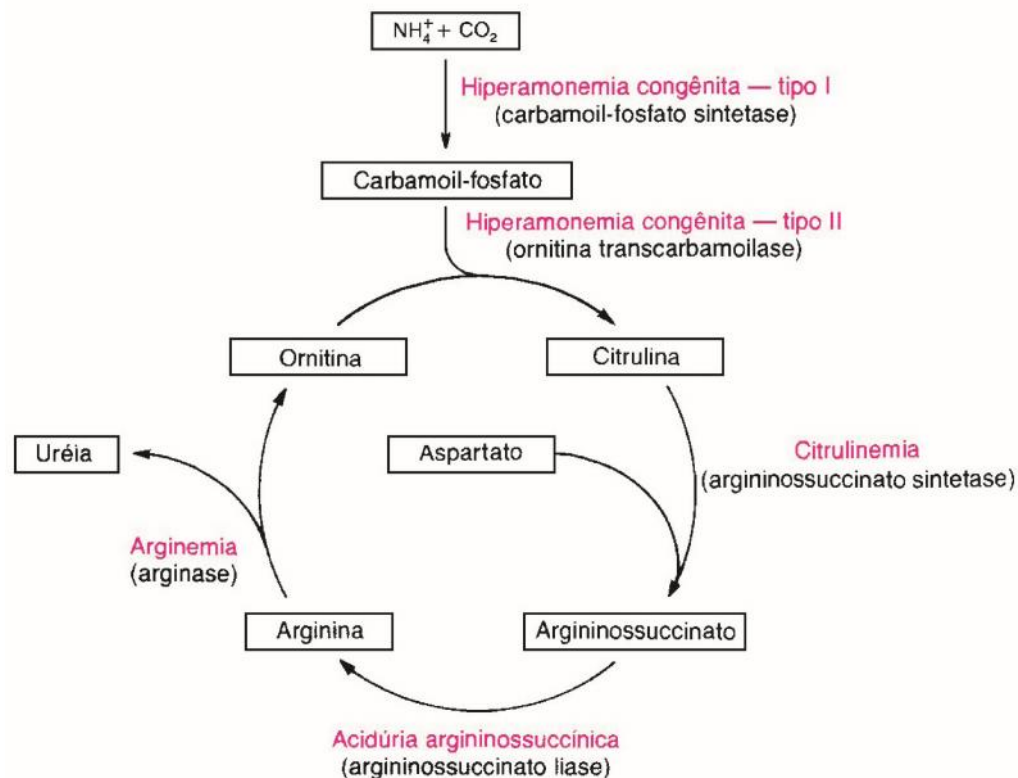
Teste do pezinho

Dieta com o mínimo de fenilalanina até 7 anos

Doenças hereditárias: ciclo da uréia



- ▶ Hiperamonemia: coma e morte
- ▶ Dieta pobre em proteína ou substituição de aa essenciais por seus α -cetoácidos





Literatura sugerida

- ▶ Marzzoco & Torres. Bioquímica Básica.
- ▶ Apostila Mota
- ▶ Apostila Prof. Gutierrez
- ▶ David L. Nelson & Michael M. Cox
Lehninger Princípios de Bioquímica.