

METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

02-OUT-2020

QBQ 0314– Nutrição Noturno

A origem do Nitrogênio das moléculas orgânicas

- Diferentemente do oxigênio, o nitrogênio é um gás pouco reativo.
- A principal fonte de nitrogênio para os seres vivos é o N_2 atmosférico.
- Para ser assimilado pelas células, o N_2 precisa primeiramente, ser convertido em amônio.
- A conversão de N_2 em NH_3 é chamada de fixação de nitrogênio.
- **Somente bactérias** podem fixar nitrogênio.

A origem do Nitrogênio das moléculas orgânicas

- 70% do nitrogênio disponível para os seres vivos são fixados por bactérias.
- As bactérias fixadoras de N_2 compreendem um grande número de espécies que habitam os mais diversos nichos ecológicos (solo, oceano, rios, etc.).
- Os demais 30% são fixados por:
 - Processos industriais (fertilizantes) (25%)
 - Processo naturais, tais como descargas elétricas (raios) e radiação ultravioleta (10-15%)



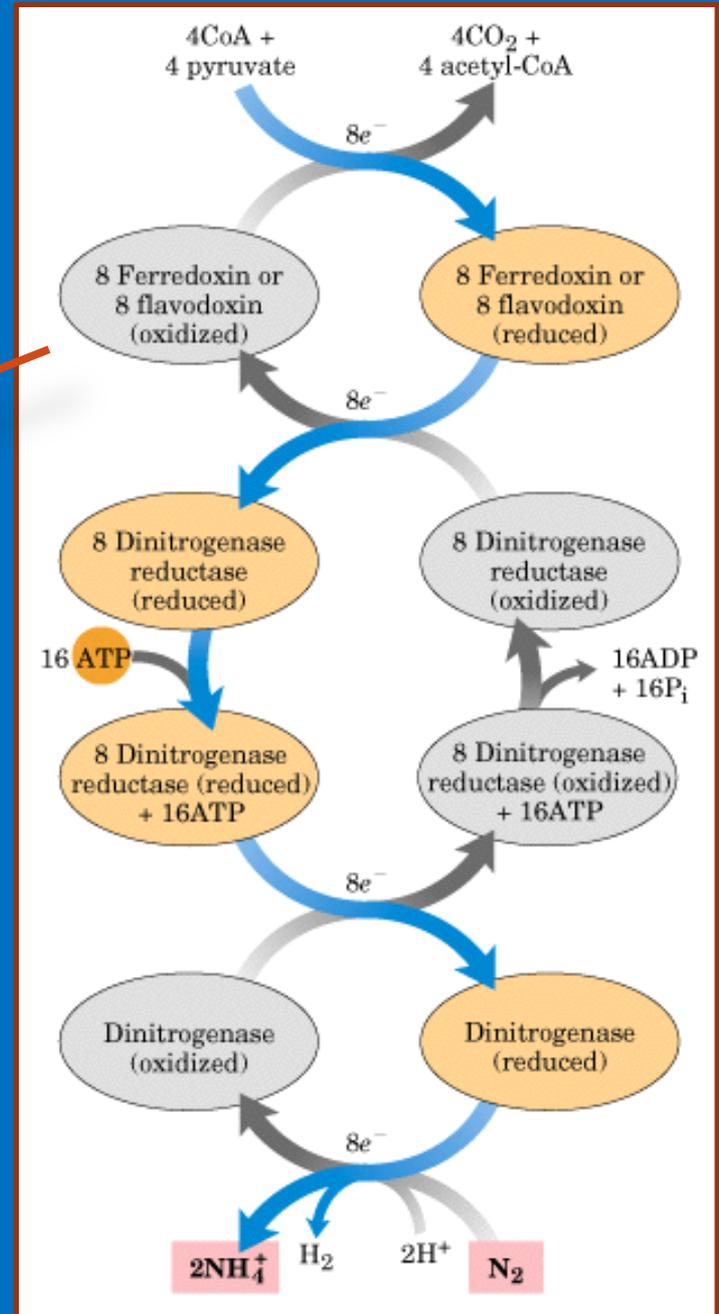
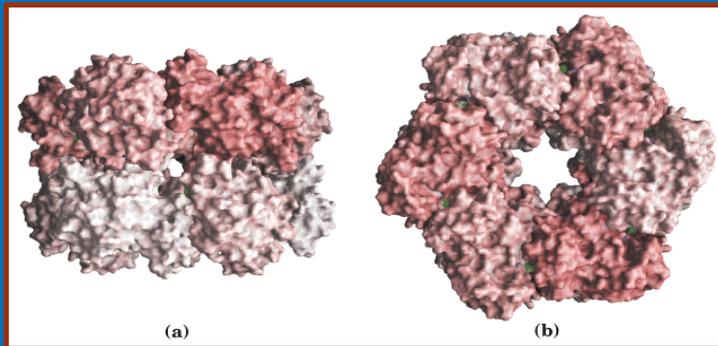
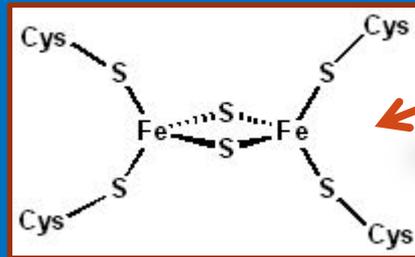
Bactérias da família Rhizobiaceae invadem as raízes de leguminosas, induzindo a formação de nódulos complexos, responsáveis pela fixação do nitrogênio.

A fixação de nitrogênio

- A redução de N_2 a NH_3 é realizada por um sistema enzimático complexo, denominado de nitrogenase.
- Esse complexo utiliza a ferredoxina como doador de elétrons, com grande consumo de ATP.
- A equação geral do processo é:



A fixação de nitrogênio



A fixação de nitrogênio

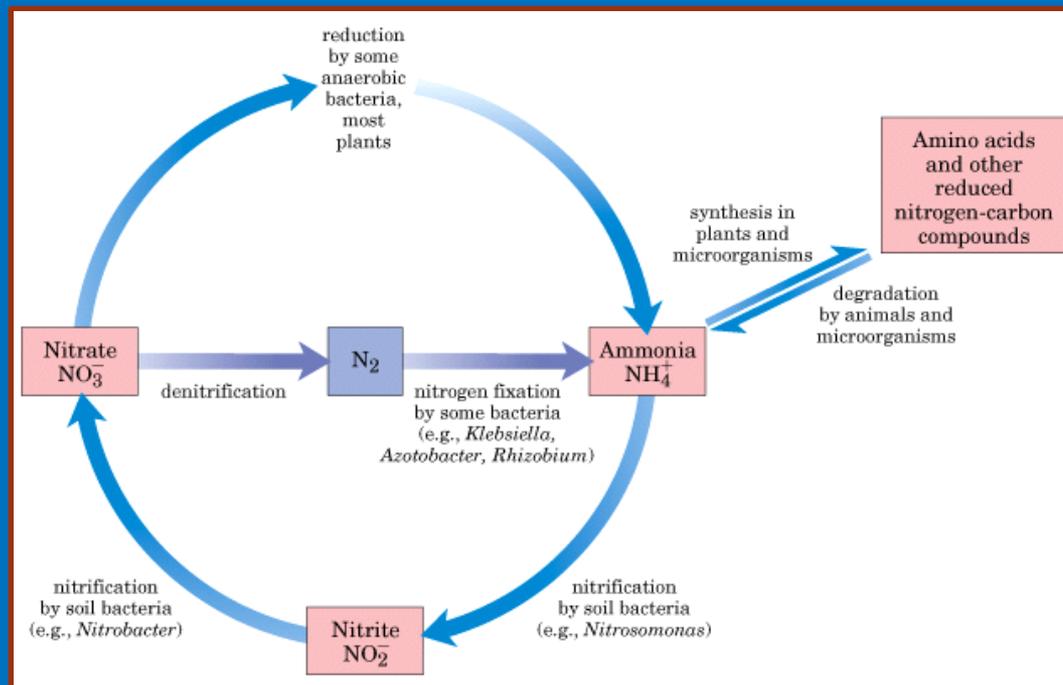


Bactérias da família *Rhizobiaceae* invadem as raízes de leguminosas, induzindo a formação de nódulos complexos, responsáveis pela fixação do nitrogênio.

- A fixação por simbiose é mais eficiente que a realizada por bactérias de vida livre.
- As plantas provêm a energia necessária para o processo (oxidação de carboidratos, fotossíntese).
- As bactérias, por sua vez, produzem um excesso de NH_3 que é liberado para o solo.
- Portanto, a simbiose *Rhizobiaceae*/leguminosa é um processo mais eficiente e importante para a agricultura rotativa.

O ciclo do nitrogênio

- Bactérias dos gêneros *Nitrobacter* e *Nitrosomonas* convertem NH_3 em nitratos e nitritos, respectivamente
- Plantas (em geral) e bactérias são capazes de converter NO_2^- e NO_3^- em NH_3 .
- Porém, ANIMAIS tem que obter, a partir dos **aminoácidos**, TODO o nitrogênio para a síntese de suas macromoléculas nitrogenadas.



Agricultura de monocultivo, agrotóxicos e herbicidas

- Por isso que monoculturas são prejudiciais para o solo, alterando a diversidade microbiana do solo (microbioma) e consumindo os nutrientes (nitrogênio)
- Para contornar a carência de nitrogênio, utiliza-se ureia
- Porém, agrotóxicos e herbicidas agravam ainda mais o problema, alterando o microbioma do solo



A amônia é incorporada em glutamato e glutamina

- A amônia é, primeiramente, incorporada em glutamato e glutamina.
- Glutamato e glutamina são os coletores de grupos aminos, sendo, então, utilizados para a síntese dos demais aminoácidos.
- Bactérias sintetizam os 20 aminoácidos.
- Humanos sintetizam apenas 11 dos 20 aminoácidos.
- Os demais 9 aminoácidos são denominados **AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS** que devem ser obtidos da dieta.
- Tirosina e cisteína, apesar de serem considerados não essenciais, são sintetizados a partir de aminoácidos essenciais obtidos da dieta.

Aminoácidos essenciais e não-essenciais

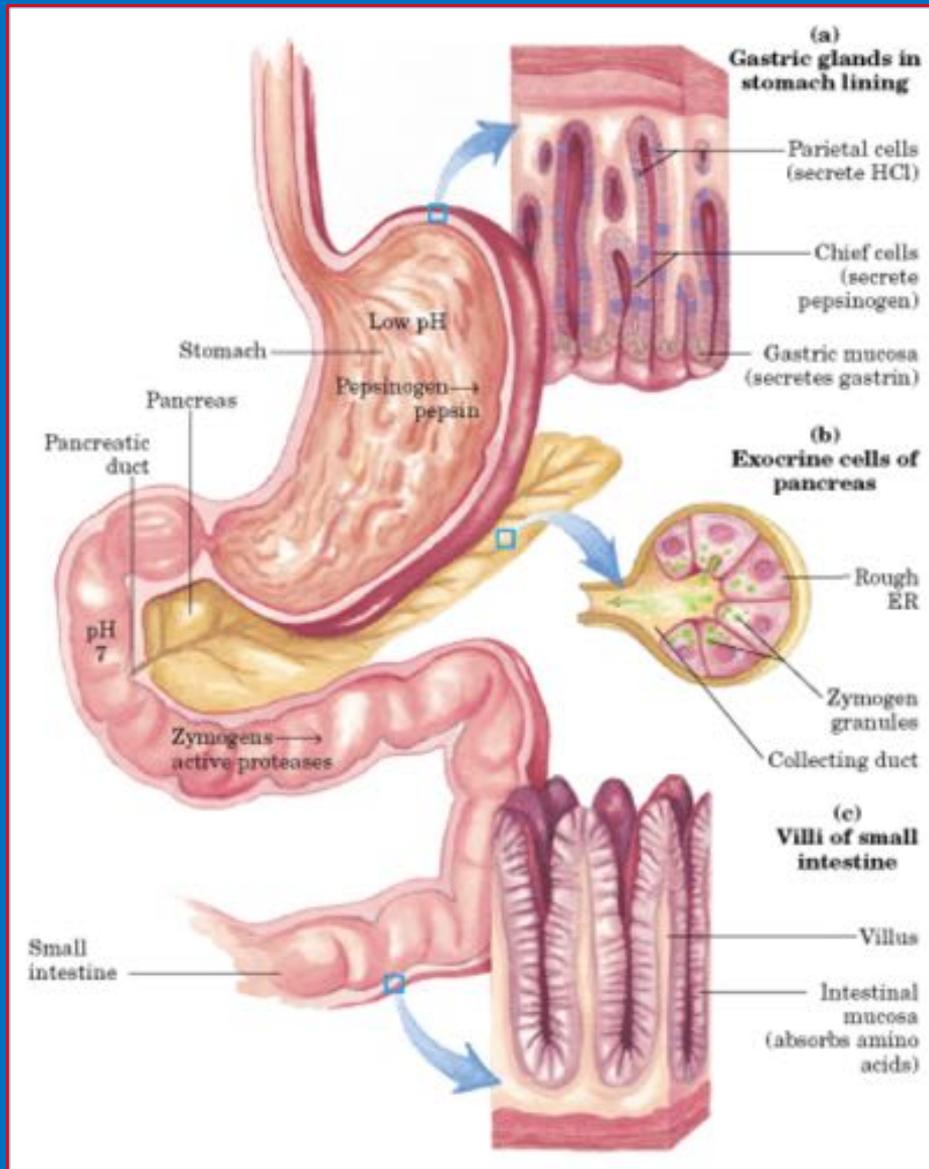
table 18-1

Nonessential and Essential Amino Acids for Humans and the Albino Rat

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

*Essential in young, growing animals but not in adults.

A absorção dos aminoácidos é feita no intestino



Proteases:

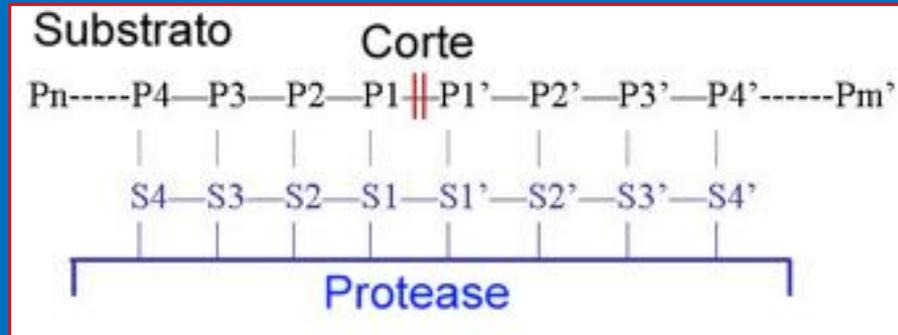
- Serine proteases
- Threonine proteases
- Cysteine proteases
- Aspartate proteases
- Metalloproteases
- Glutamic acid proteases

Endopeptidases, clivam polipeptídios no meio da cadeia.

Aminopeptidases, removem aminoácido partindo da extremidade amino-terminal.

Carboxipeptidases, removem aminoácidos a partir da extremidade carboxi-terminal.

Proteases



Pepsina, encontrada no suco gástrico, cliva, preferencialmente, polipeptídios onde P₁ ou P₁' são Phe, Tyr, Trp e Leu. Os aminoácidos Arg, Lys e His nas posições P₃ e Arg em P₁ inibem a enzima. A enzima é mais específica em pH 1.3 e perde a especificidade em pH >2.

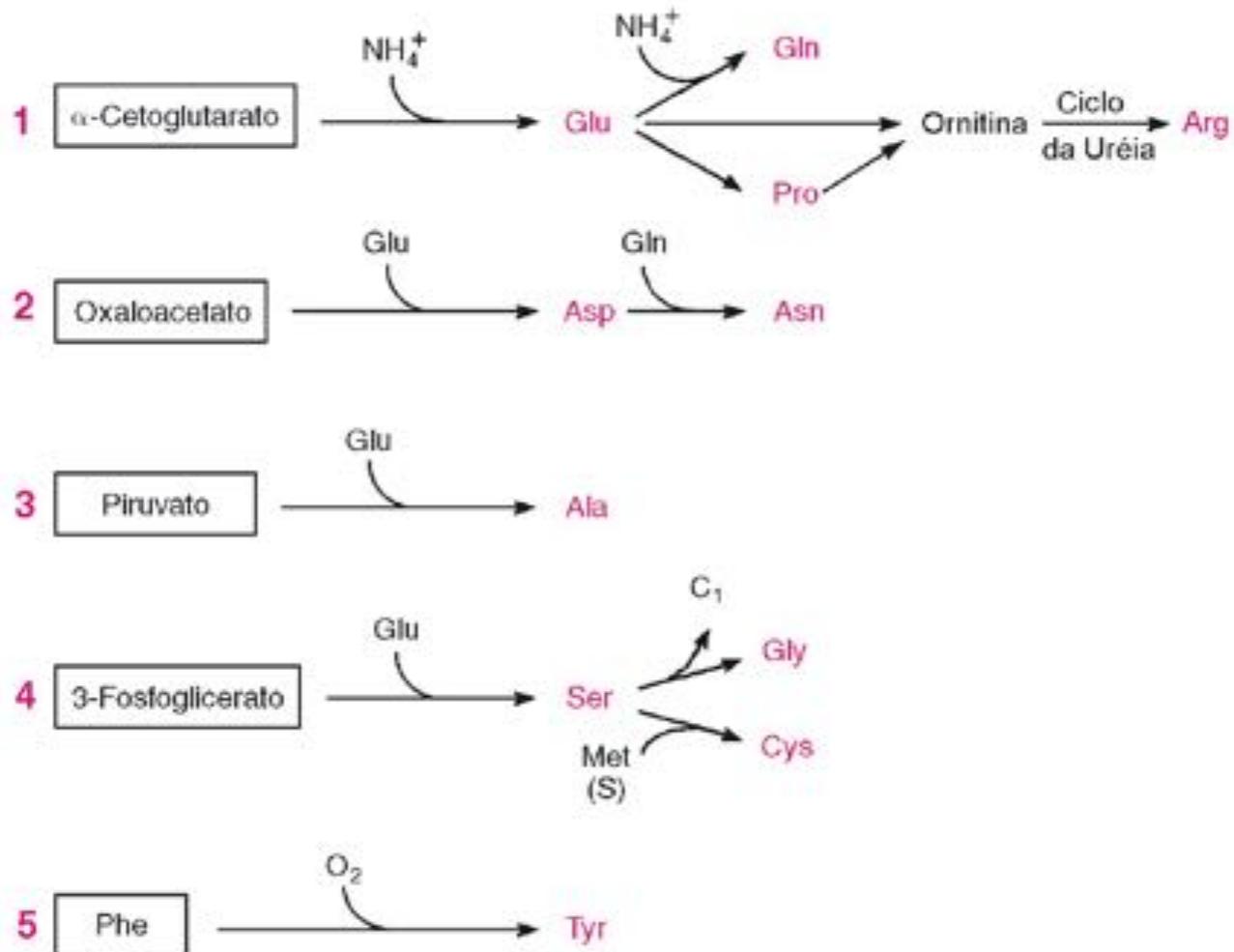
Tripsina, produzida pelo pâncreas, e secretada no intestino, cliva cadeias polipeptídicas onde P₁ é Arg ou Lys. P₁' não pode ser Pro.

Proteases

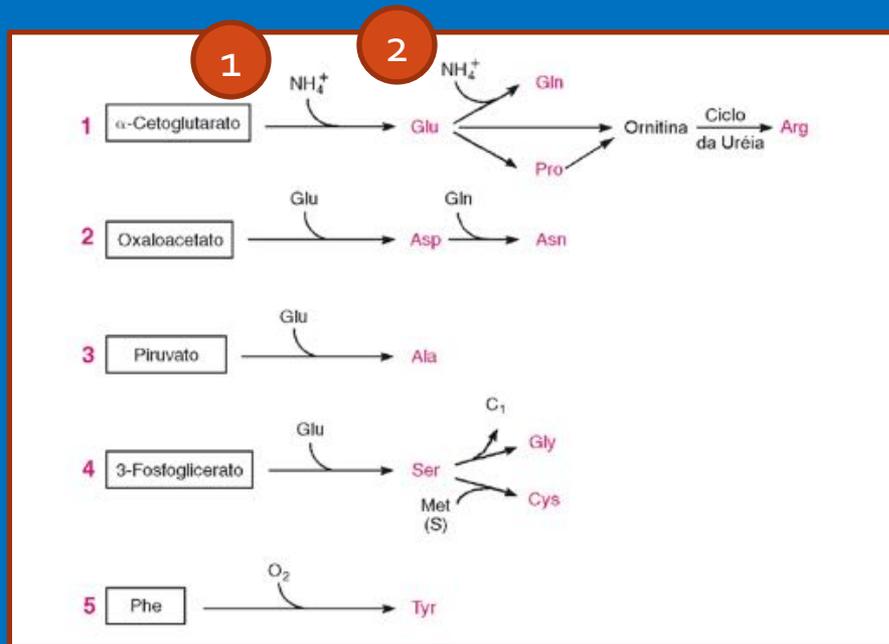
The following enzymes generally cleave after the specified composition of the sequence (see also [Proteases](#), there also are some exceptions)

Enzyme name	P4	P3	P2	P1	P1'	P2'
Arg-C proteinase	-	-	-	R	-	-
Arg-N endopeptidase	-	-	-	-	D	-
BMP2-Statase	-	-	-	W	-	-
Caspase 1	F, W, Y, or L	-	H, A or T	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 2	D	V	A	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 3	D	M	G	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 4	L	E	V	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 5	L or W	E	H	D	-	-
Caspase 6	V	E	H or I	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 7	D	E	V	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 8	I or L	E	T	D	not P, E, D, G, K or R	-
Caspase 9	L	E	H	D	-	-
Caspase 10	I	E	A	D	-	-
Chymotrypsin-high specificity (C-term to [FYW], not before P)	-	-	-	F or Y	not P	-
	-	-	-	W	not M or P	-
	-	-	-	F, L, or Y	not P	-
Chymotrypsin-low specificity (C-term to [FYWAL], not before P)	-	-	-	W	not M or P	-
	-	-	-	M	not P or Y	-
	-	-	-	H	not D, M, P or W	-
Clostripain (Clostridiopeptidase B)	-	-	-	R	-	-
CNB	-	-	-	M	-	-
Enterokinase	D or N	D or N	D or N	K	-	-
Factor 1a	A, F, G, I, L, T, V or M, D or E	-	G	R	-	-
Ferriid acid	-	-	-	D	-	-
Glutaryl endopeptidase	-	-	-	E	-	-
GranzymeB	I	E	P	D	-	-
Hydroxylamine	-	-	-	N	D	-
Iodobenzoyl acid	-	-	-	W	-	-
LysC	-	-	-	K	-	-
NTCB (2-nitro-5-thiopyranbenzoic acid)	-	-	-	-	C	-
Pepsin (pH 1)	-	not H, K, or R	not P	not R	F, L, W or Y	not P
	-	not H, K, or R	not P	F, L, W or Y	-	not P
Pepsin (pH 2)	-	not H, K or R	not P	not R	F or L	not P
	-	not H, K or R	not P	F or L	-	not P
Proline endopeptidase	-	-	H, K or R	P	not P	-
Proteinase K	-	-	-	A, E, F, I, L, T, V, W or Y	-	-
Staphylococcal peptidase I	-	-	not E	E	-	-
Thermolysin	-	-	-	not D or E	A, F, I, L, M or V	-
	-	-	G	R	G	-
Thrombin	A, F, G, I, L, T, V or M, A, F, G, I, L, T, V, W or A, P	-	R	R	not D or E	not DE
	-	-	-	K or R	not P	-
Trypsin (please note the exceptions!)	-	-	W	K	P	-
	-	-	M	R	P	-
Enzyme name	P4	P3	P2	P1	P1'	P2'

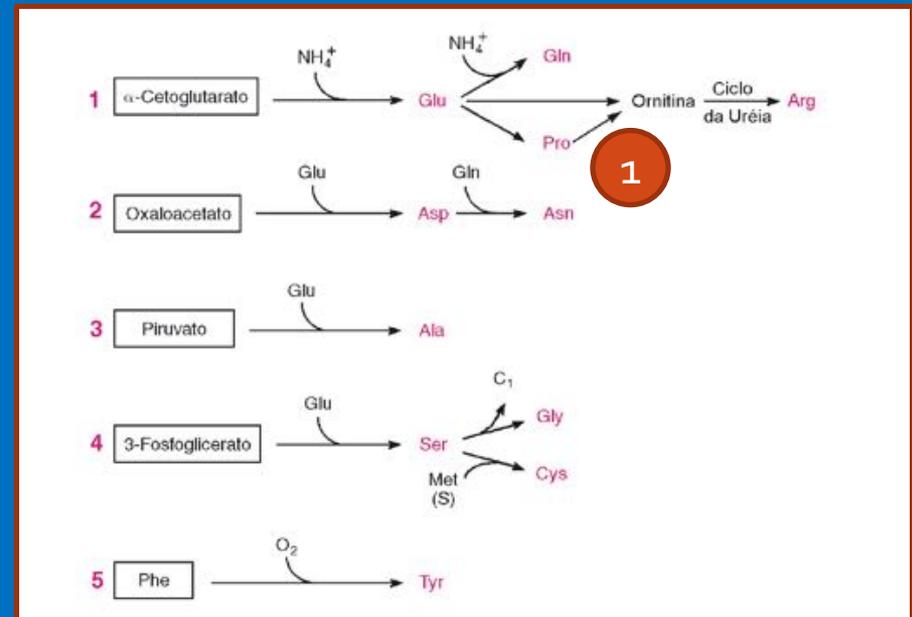
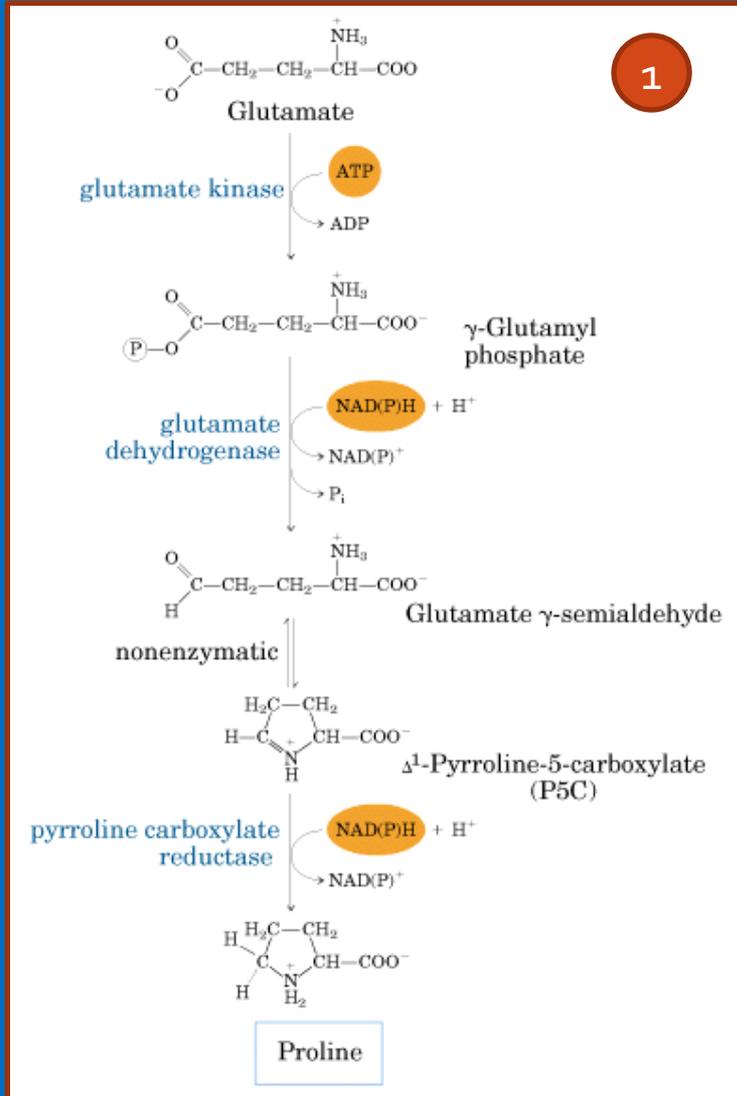
A síntese dos aminoácidos não essenciais pode ser dividida em 5 grupos:



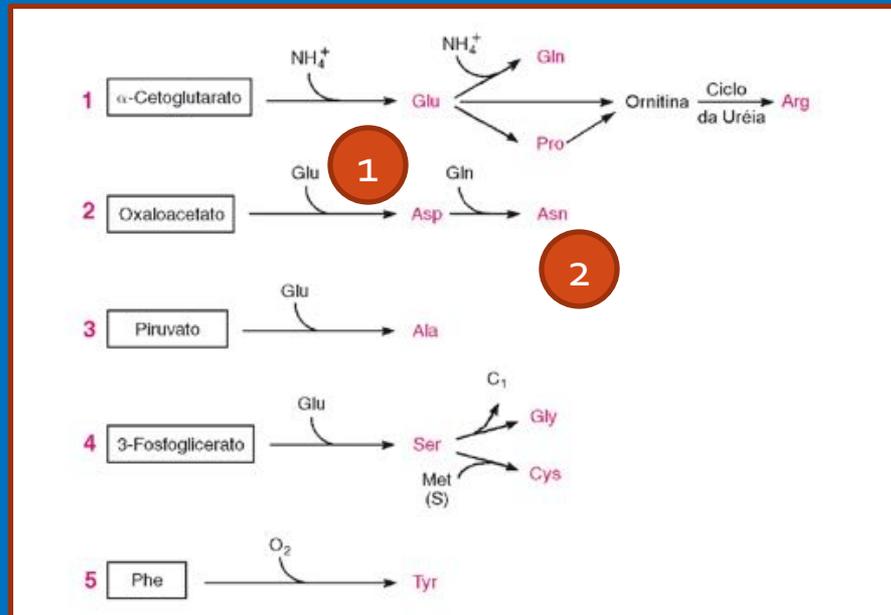
GRUPO 1 - Glutamato e glutamina



GRUPO 1 - Prolina e arginina

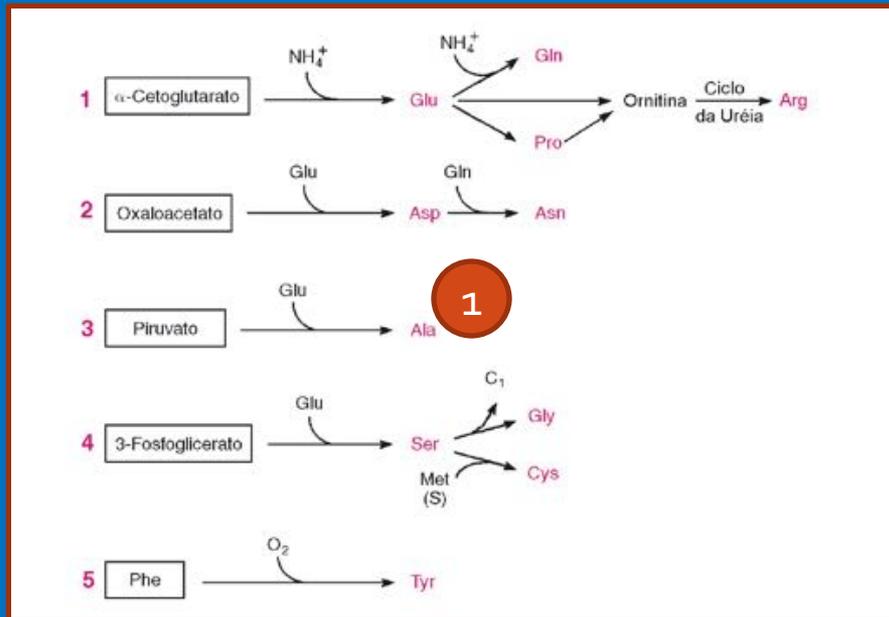


GRUPO 2 - Aspartato e asparagina



GRUPO 3 - Alanina

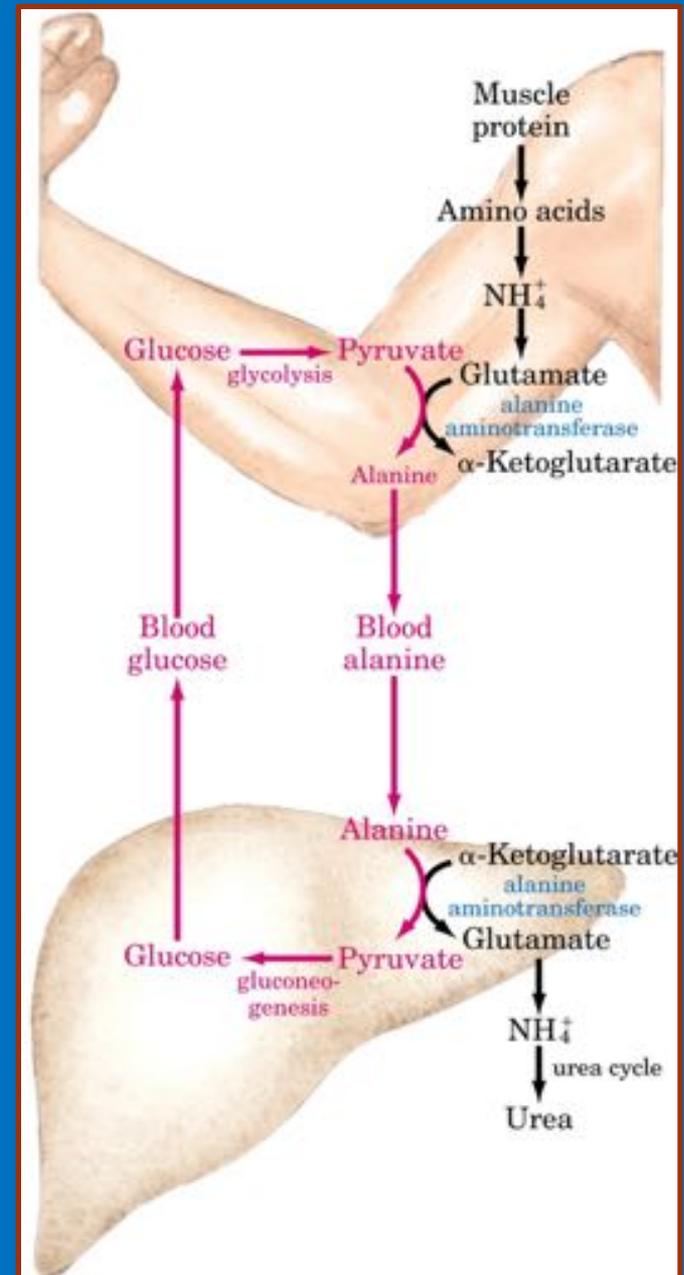
1



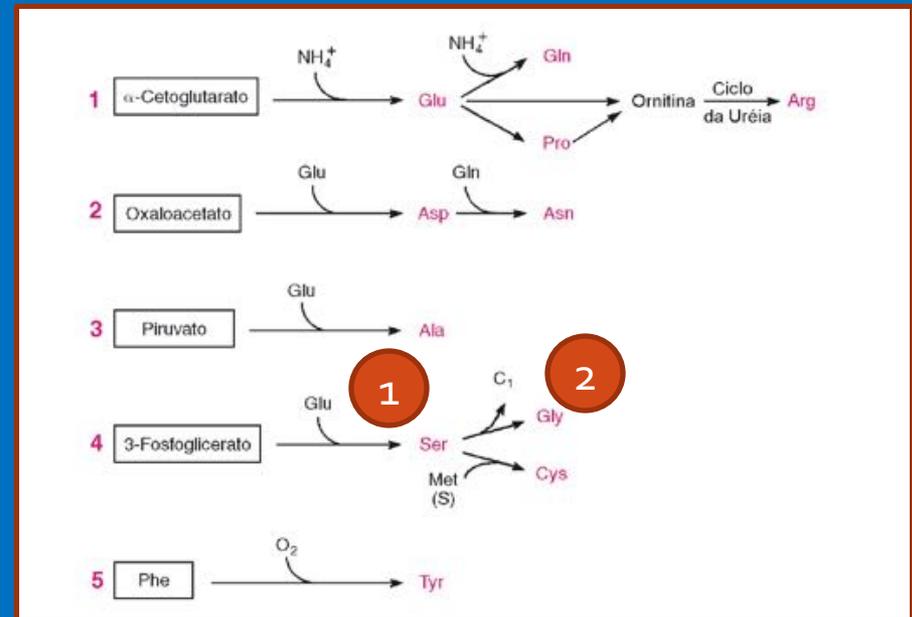
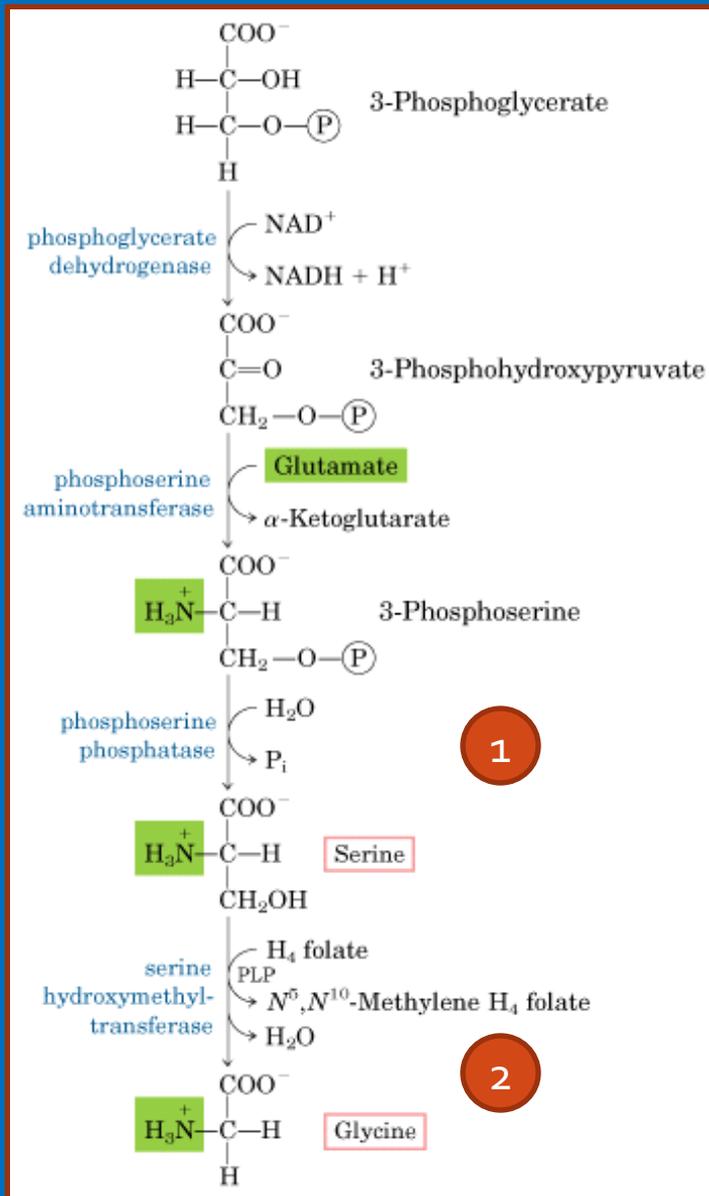
O ciclo da Glicose-Alanina é importante para o músculo esquelético eliminar grupos aminos, enquanto metaboliza a glicose para a produção de energia.

Músculo esquelético em alta atividade (anaeróbica) produz grandes quantidades de piruvato e lactato (glicose) e amônia (proteínas). Esses produtos precisam ser processados (fígado). O lactato é regenerado para glicose (ciclo de Cori), enquanto o piruvato e a amônia são transformados em alanina e transportado para o fígado.

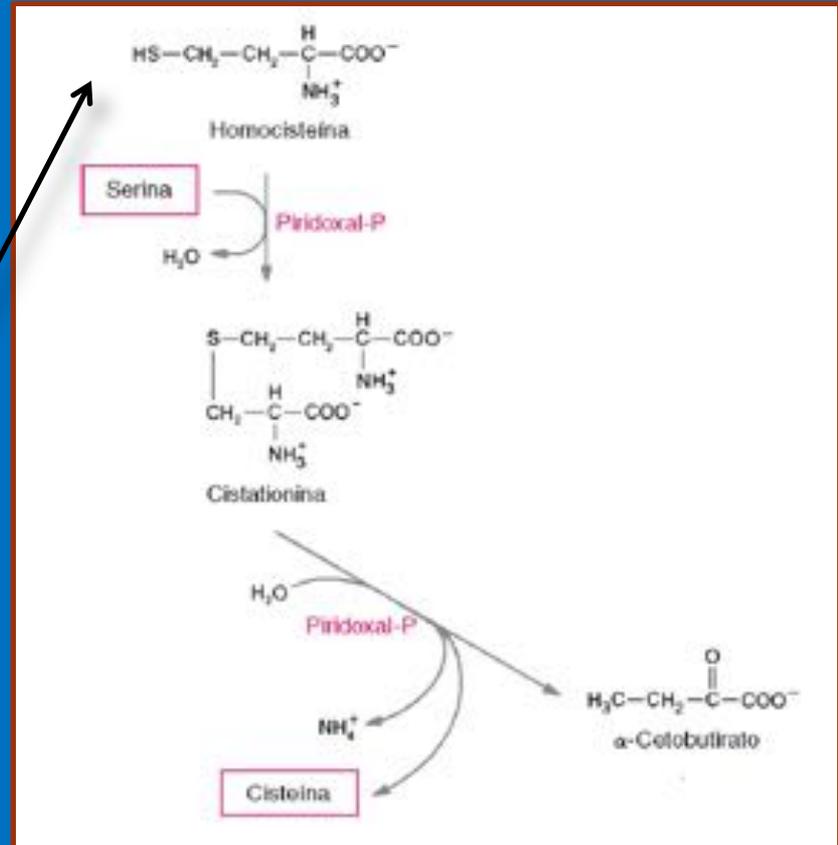
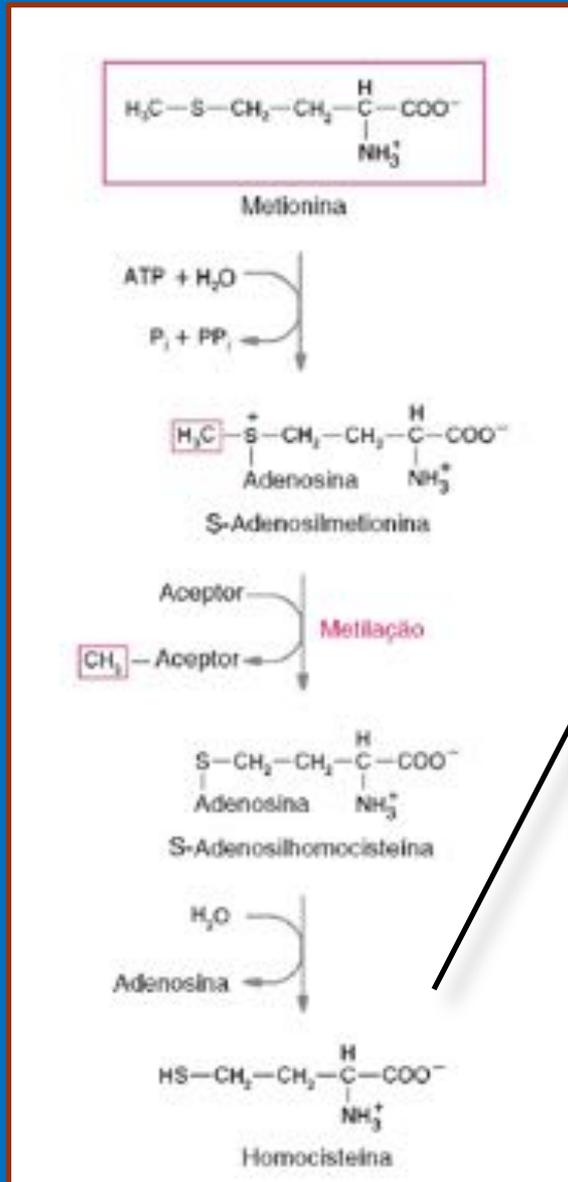
Enzimas servem para avaliar dano causado a um tecido. Por exemplo, níveis elevados de alanina-aminotransferase (ALT) servem como indicador de dano hepático (hepatite, cirrose, etc).



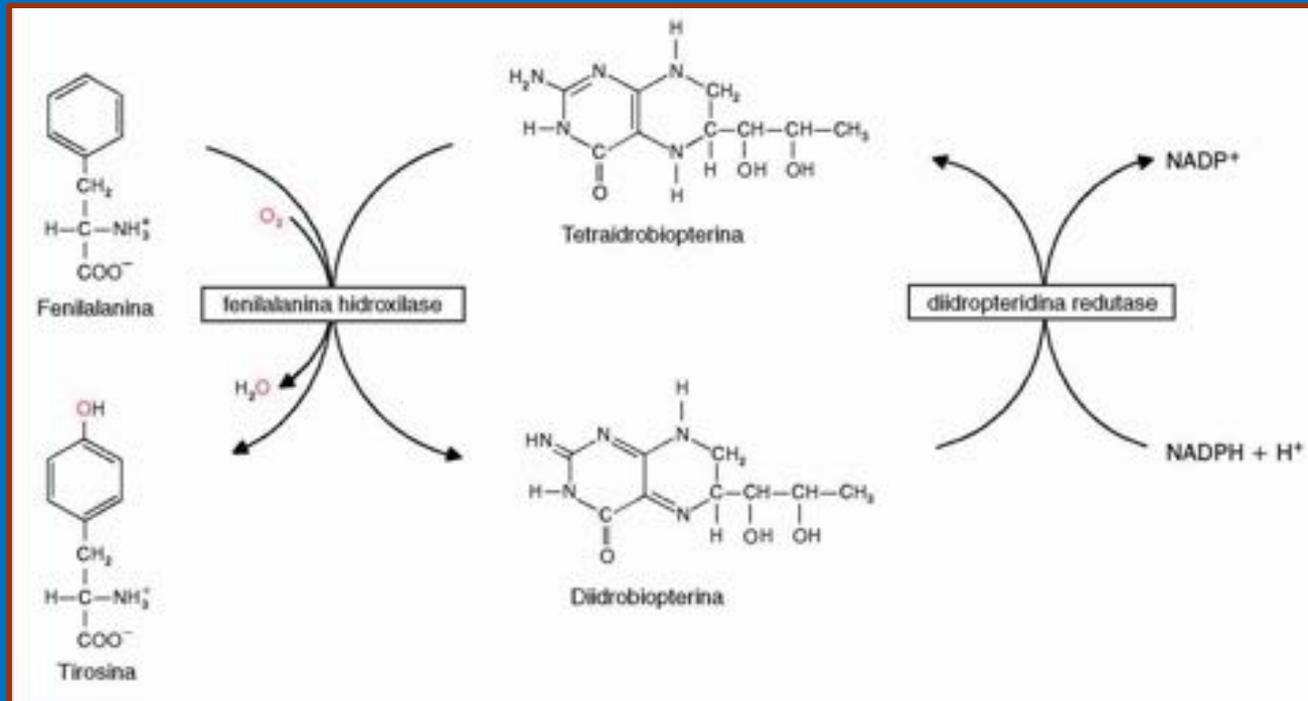
GRUPO 4: Serina, glicina e cisteína



GRUPO 4: Serina, glicina e cisteína



GRUPO 5: Tirosina

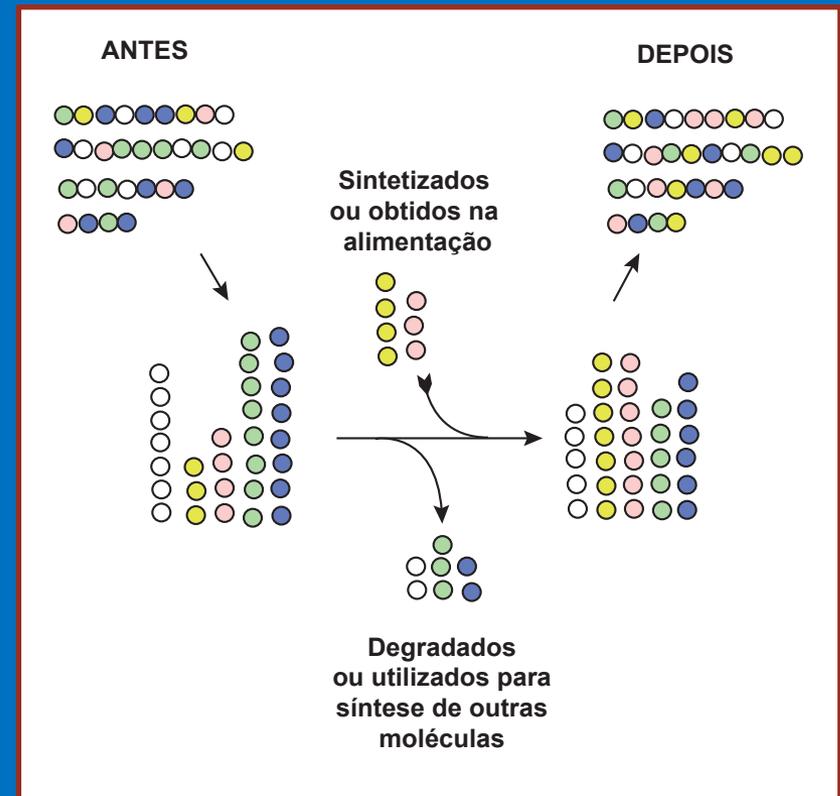


Degradação de proteínas e aminoácidos

- As proteínas não são constituintes permanentes de um organismo.
- Elas são constantemente degradadas e sintetizadas.
- Um indivíduo adulto renova ~400g de proteínas por dia!
- Como a composição de aminoácidos das proteínas varia (sequência primária), o conjunto de aminoácidos gerados pela degradação nem sempre pode ser reutilizado para compor as proteínas sendo sintetizadas.
- Os aminoácidos excedentes não podem ser armazenados e são oxidados para a produção de energia e seus grupos aminos eliminados na forma de uréia.
- Um indivíduo adulto saudável elimina o equivalente a 100g de aminoácidos por dia. Portanto, essas 100g precisam ser repostas com a alimentação.

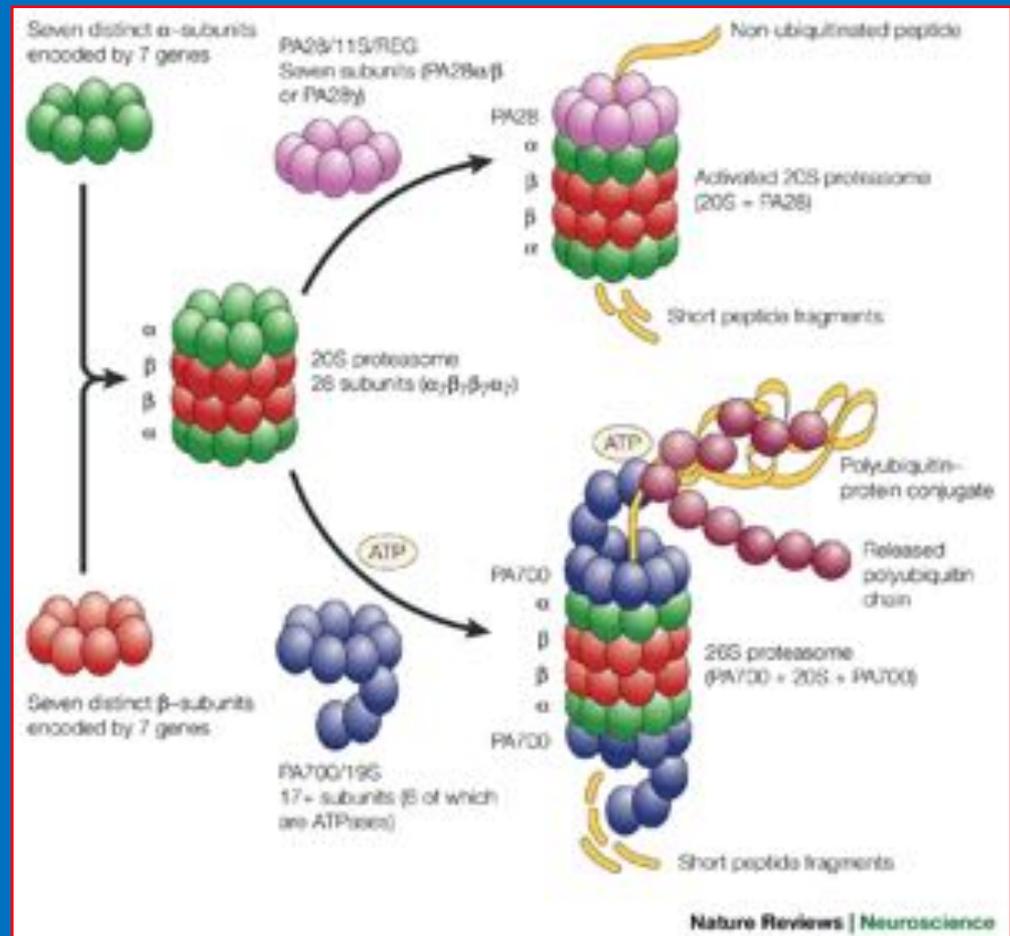
Síntese e degradação de proteínas: implicações para o balanço de nitrogênio

- Por isso, todos os dias, nós eliminamos parte do nitrogênio (das proteínas) que ingerimos
- Mesmo com uma dieta balanceada, eliminamos 16g/dia de nitrogênio
- Mesmo no jejum ou sob dietas sem proteínas, eliminamos nitrogênio
- Como nós não sintetizamos todos os aminoácidos que precisamos, temos que repô-los através da dieta

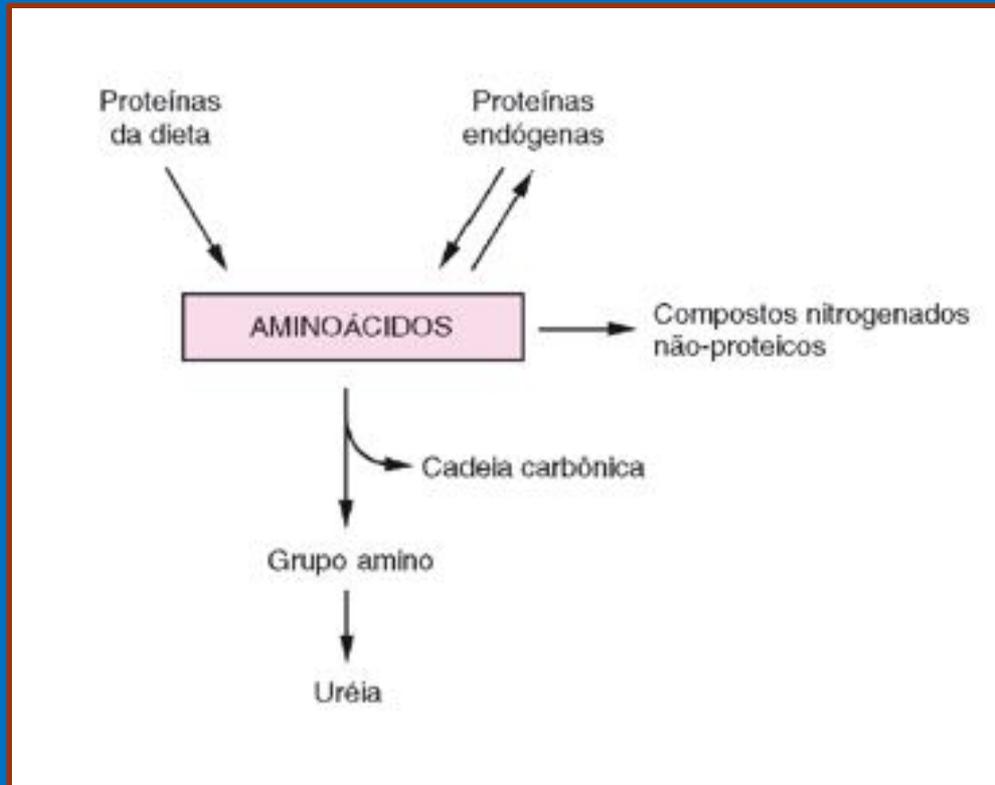


Degradação intracelular de proteínas

Proteínas podem ser degradadas intracelularmente através da ação de enzimas lisossomais, ou do complexo ubiquitina-proteasoma.

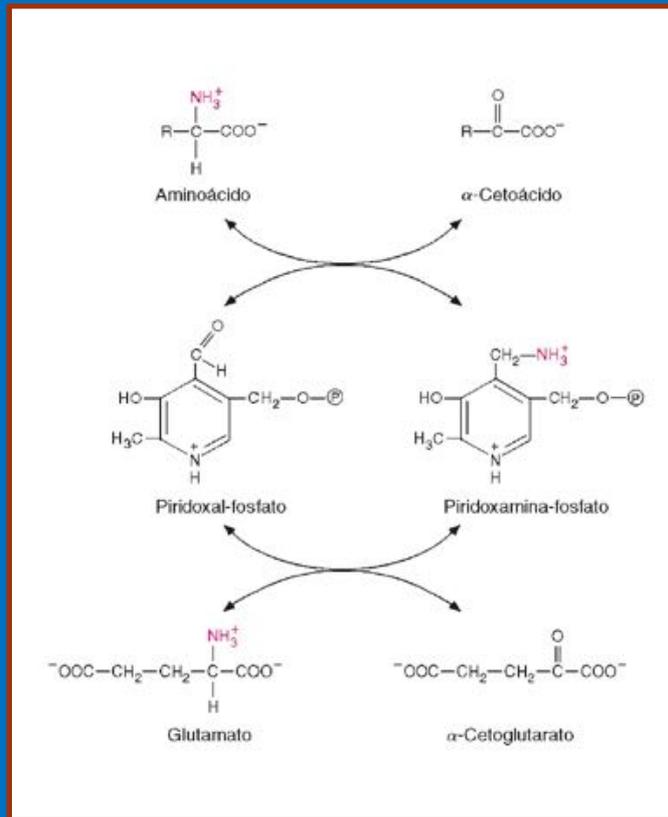


Degradação e síntese de proteínas



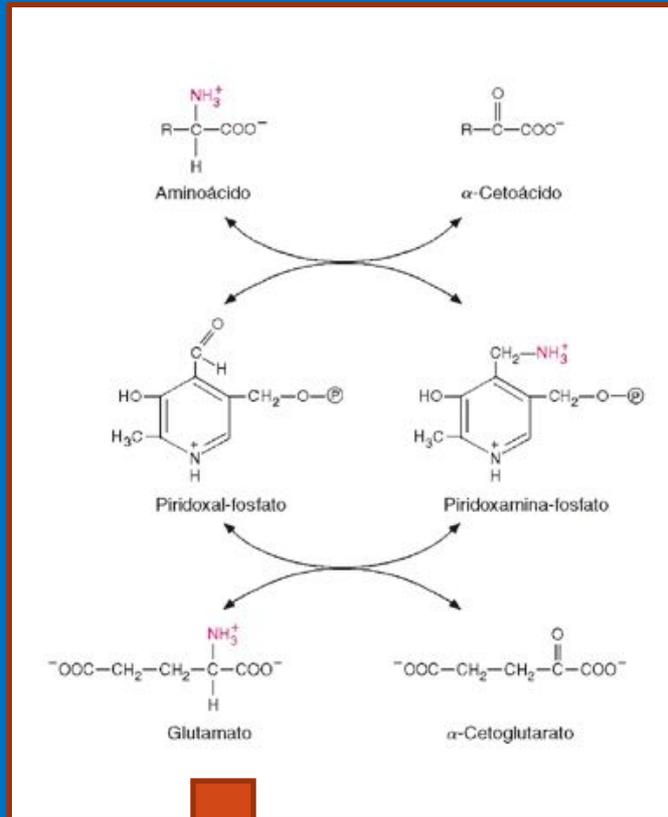
- As proteínas são degradadas por enzimas lisossomais (proteases) ou por ubiquitinação, gerando os aminoácidos correspondentes.
- As proteínas ubiquitinadas são, então, degradadas pelo complexo do proteosoma.
- O processo de catabolismo do aminoácido se inicia com a remoção do grupo amino, seguido pela oxidação do 'esqueleto de carbono' do α -cetoácido em H_2O e CO_2 .

Degradação e síntese de aminoácidos: Remoção do grupo amino



- A remoção do grupo amino é feita por aminotransferases, também chamadas de transaminases.
- A remoção do grupo amino da maioria dos aminoácidos (Ala, Arg, Asp, Cys, Phe, Glu, Ile, Leu, Tyr, Trp e Val) se dá pela transfêrencia para o **α -cetoglutarato**, formando glutamato mais o ' α -ceto-aminoácido' correspondente.
- As *aminotransferases* são encontradas no citossol e na mitocôndria, e contêm o piridoxal-fosfato como cofator. O piridoxal-fosfato é derivado da vitamina B₆ (piridoxina).

Glutamato é o coletor de grupos aminos



- A desaminação do glutamato libera seu grupo amino na forma de NH_3 , que se converte em NH_4^+ no pH fisiológico.
- A enzima glutamato é uma enzima peculiar, pois é a única enzima conhecida que pode utilizar NAD ou NADP como cofator.
- Essa enzima é encontrada no fígado e é específica para o glutamato. Não se conhecem desidrogenases para qualquer outro aminoácido.



As transaminases são específicas para determinados aminoácidos

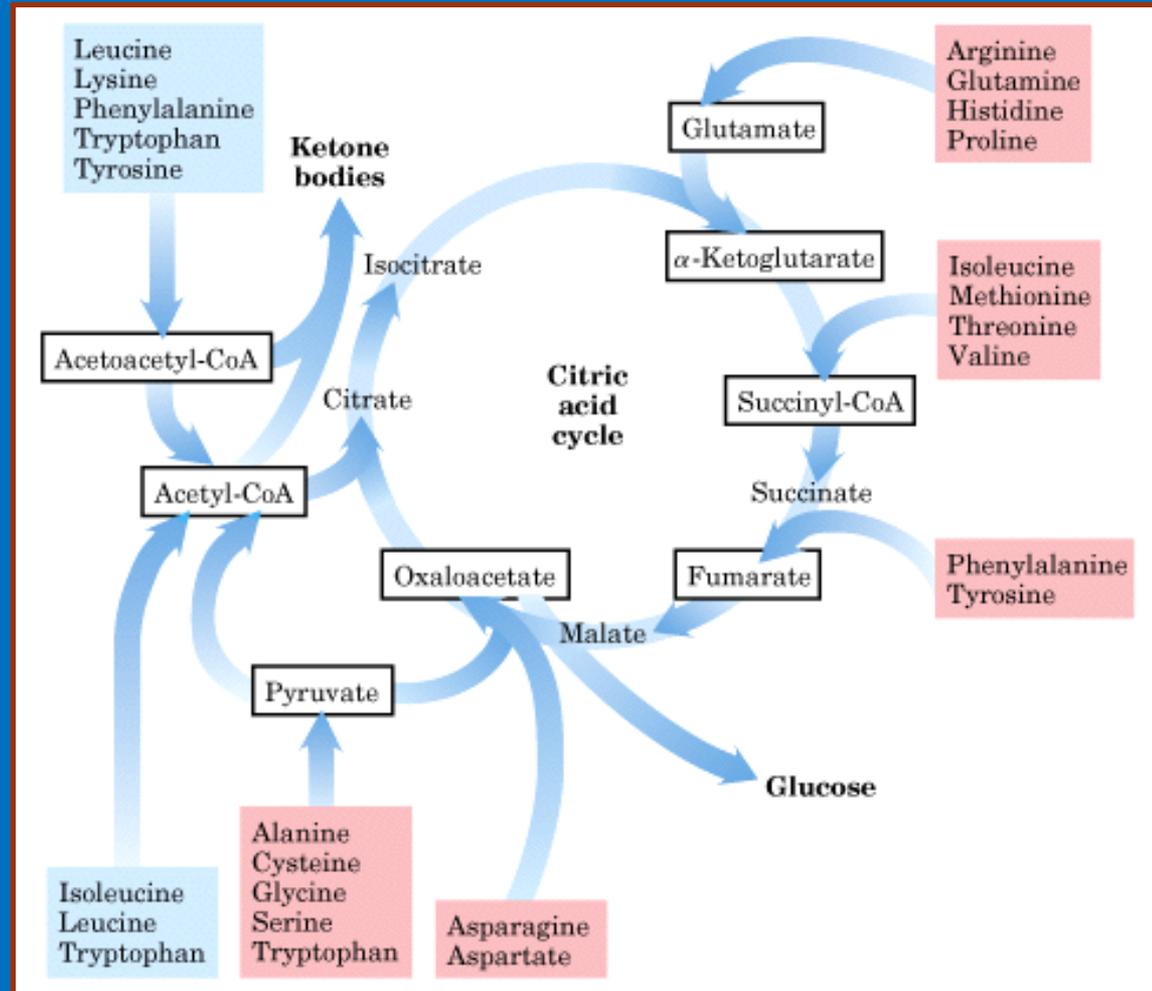
- Nove aminoácidos não são substratos de *aminotransferases*.
- O grupo amino desses aminoácidos – Asp, Gly, Glu, His, Lys, Met, Pro, Ser e Thr – é removido por reações particulares para cada aminoácido.
- Porém, em todos os casos, os produtos finais são o aspartato ou a amônia, ambos precursores do ciclo da uréia.

Degradação de aminoácidos: a cadeia carbônica

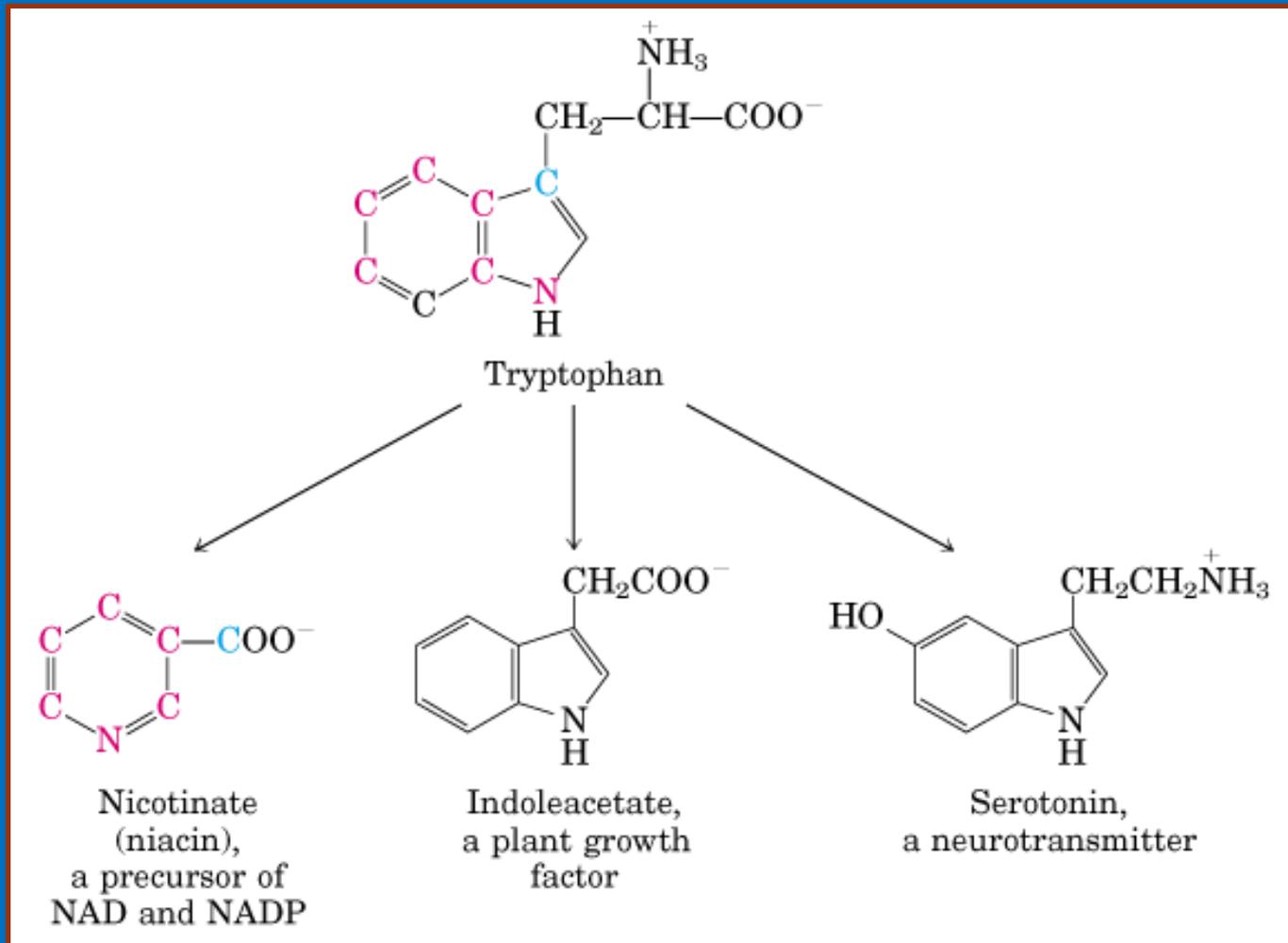
- Uma vez removido o grupo amina, resta o esqueleto de carbono na forma de α -cetoácido.
- O esqueleto de carbono dos aminoácidos é degradado a piruvato, acetil-CoA ou intermediários do ciclo de Krebs, servindo portanto, como fonte de energia.
- Dependendo do aminoácido e do estado metabólico do organismo, os aminoácidos poderão ser:
 - (1) oxidados no ciclo de Krebs, fornecendo energia,
 - (2) utilizados para a síntese de glicose através neoglicogênese, ou
 - (3) convertidos em triacilgliceróis para armazenamento.
- Portanto, os aminoácidos podem ser denominados de glicogênicos ou cetogênicos.

Degradação de aminoácidos: a cadeia carbônica

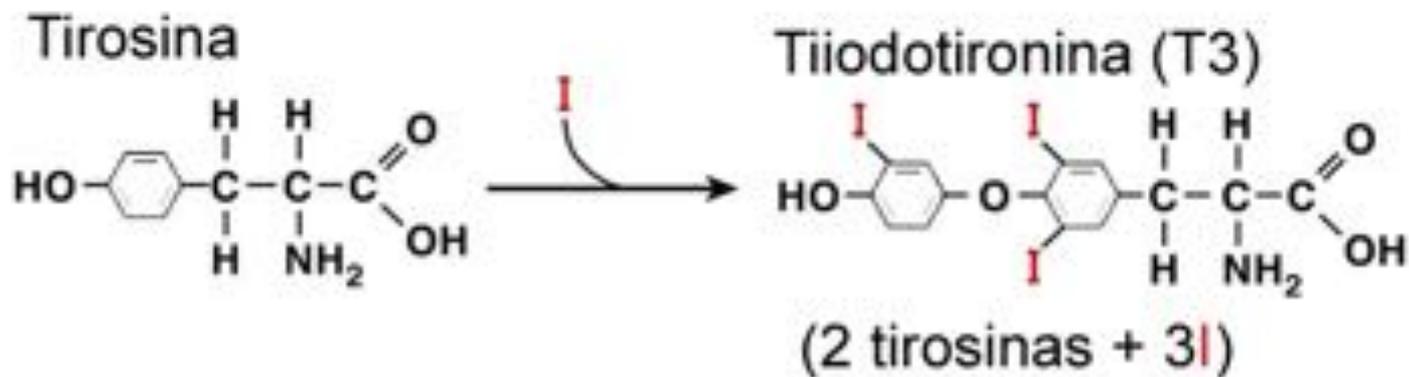
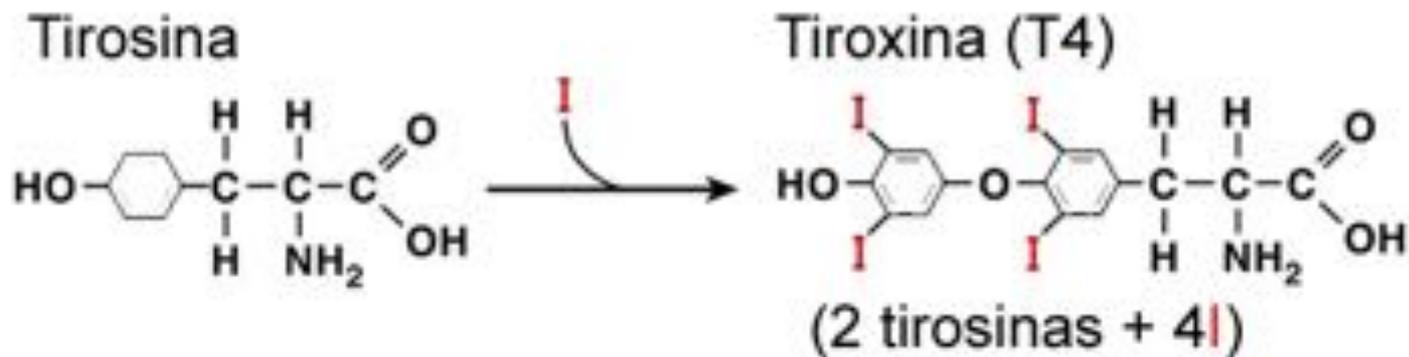
- A maioria dos aminoácidos produzem piruvato ou intermediários do ciclo de Krebs e são chamados de glicogênicos.
- Leucina e lisina produzem, exclusivamente, corpos cetônicos a partir do Acetil-CoA, e são denominados cetogênicos.
- Alguns aminoácidos são tanto glicogênicos como cetogênicos, pois seus esqueletos carbônicos servem como fonte para a produção de Acetil-CoA ou Aceto-Acetil-CoA, assim como para intermediários do ciclo de Krebs.



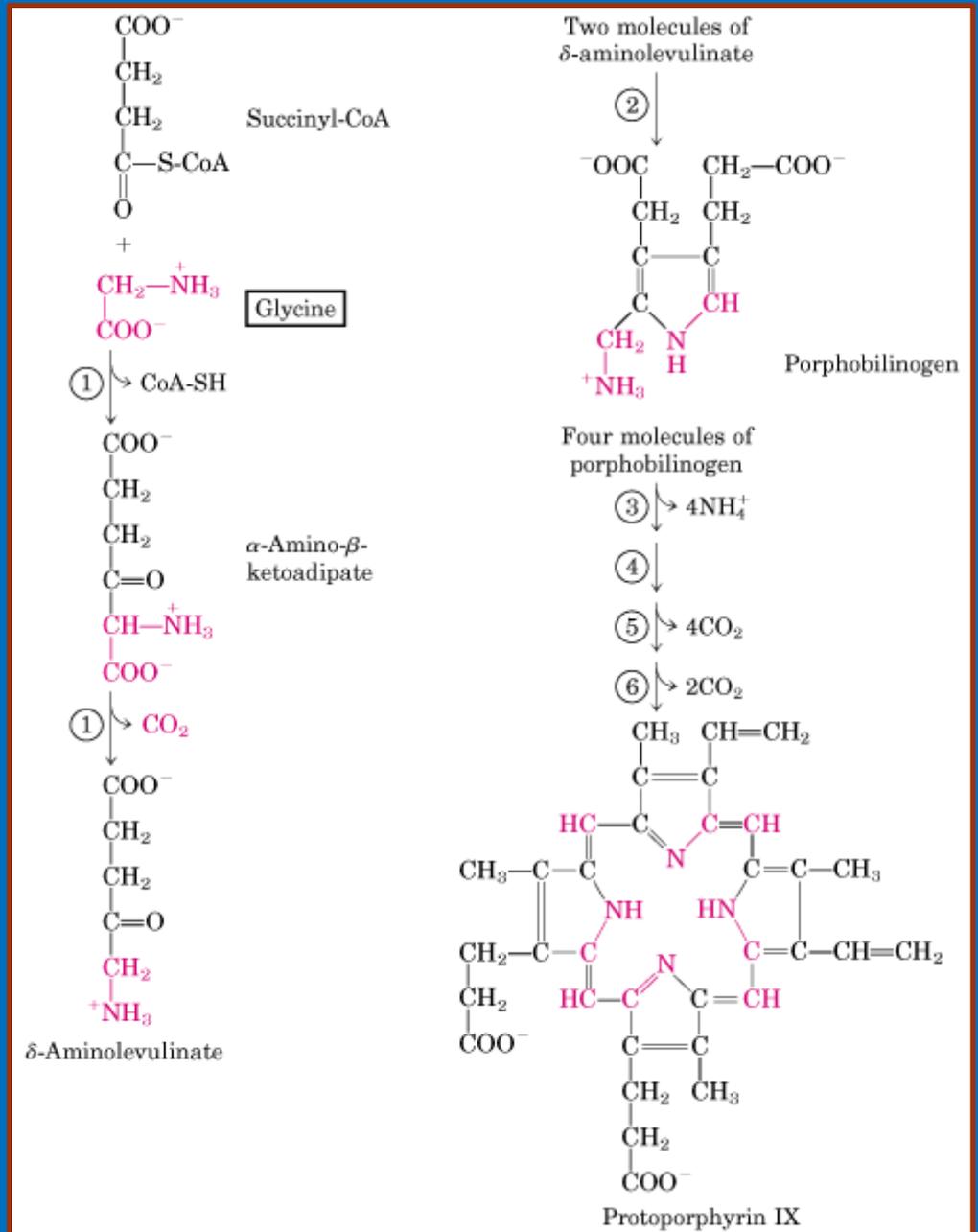
Aminoácidos são fontes para a síntese de diversas moléculas importantes



Aminoácidos são a fonte para a síntese de moléculas importantes



Mesmo aminoácidos
pequenos como a glicina
são precursores de
grandes moléculas



Deficiência na degradação e/ou síntese de aminoácidos é a causa de várias doenças congênitas.

table 18-2

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 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

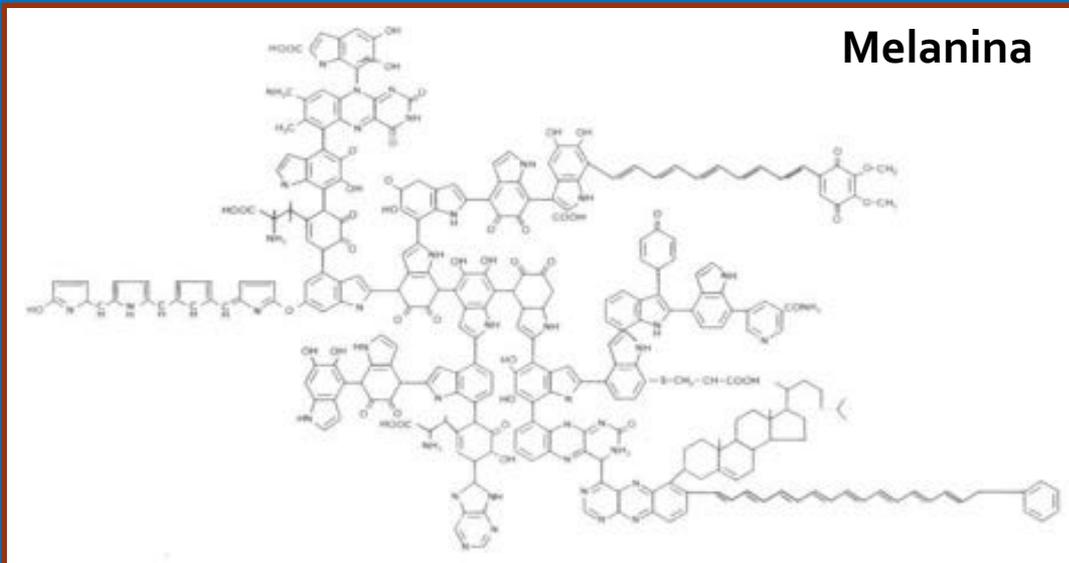
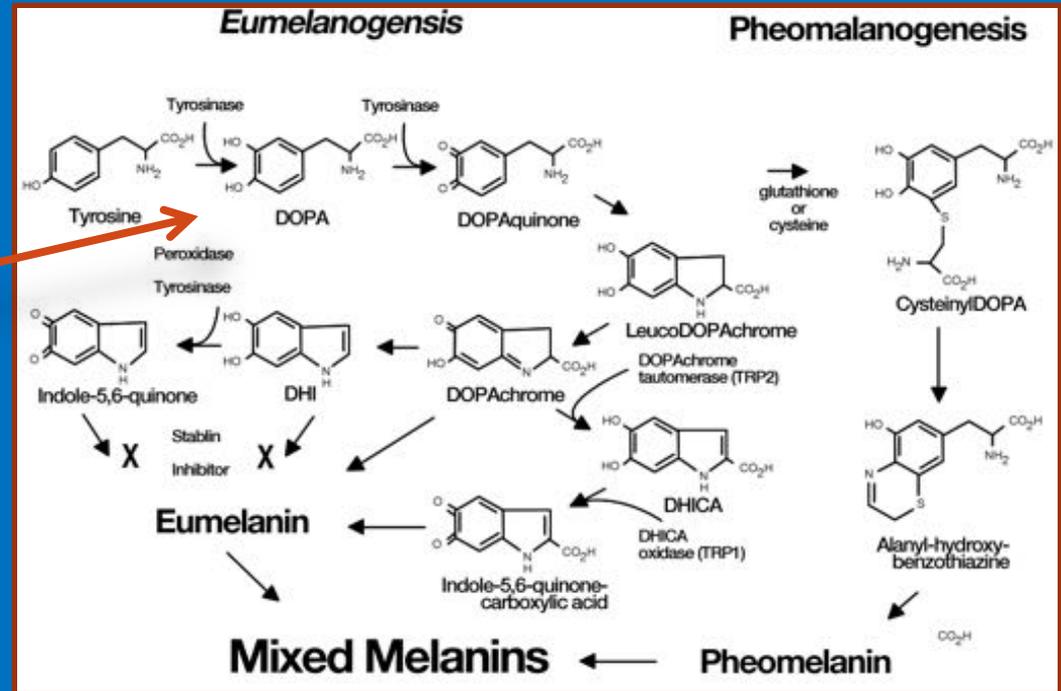
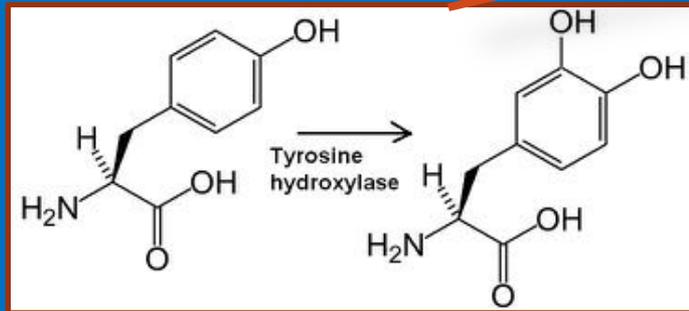
Deficiência na degradação e/ou síntese de aminoácidos pode causar diversas doenças

table 18-2

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 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

Albinismo



Melanina é o pigmento produzido, por exemplo, pelos melanócitos na pele. Sua função é a de proteger o organismo dos efeitos danosos dos raios solares e radiação UV.

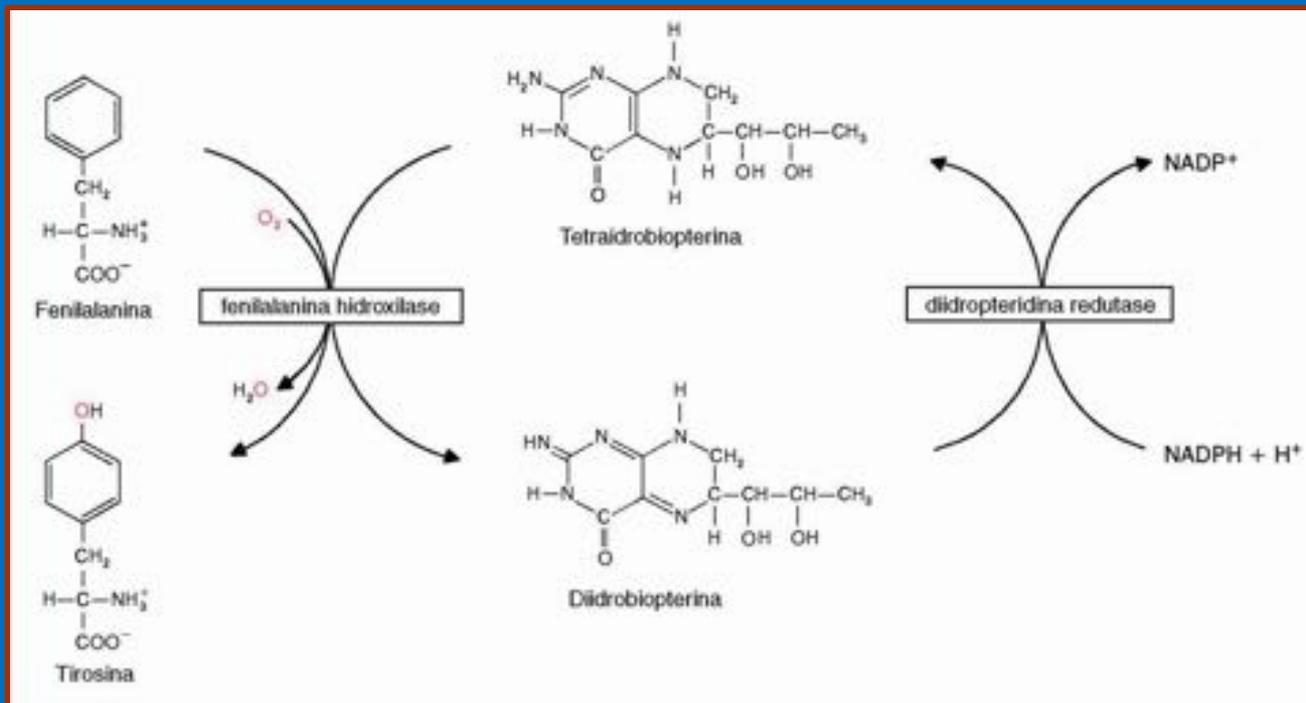
Deficiência na degradação e/ou síntese de aminoácidos pode causar diversas doenças

table 18-2

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 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

Indivíduos com fenilcetonúria não apresentam atividade enzimática de Fenilalanina hidroxilase.



Indivíduos com Fenilcetonúria não sintetizam tirosina e precisam obter esse aminoácido da dieta.

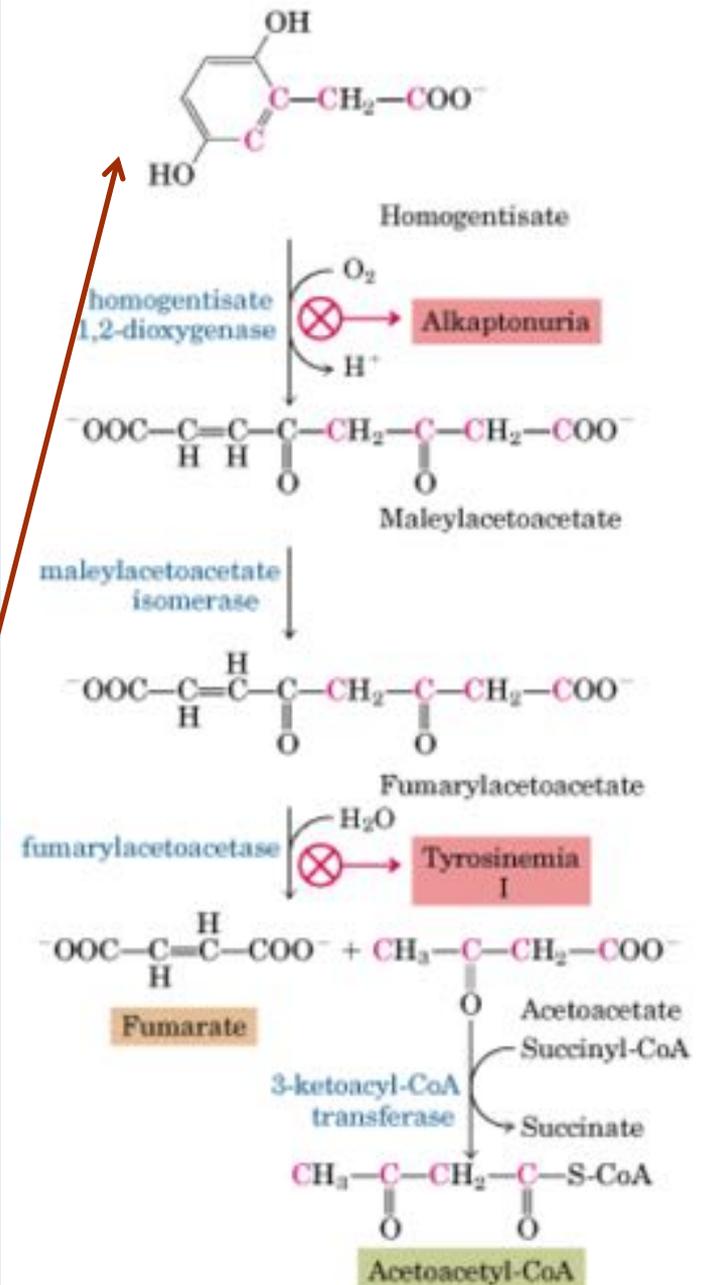
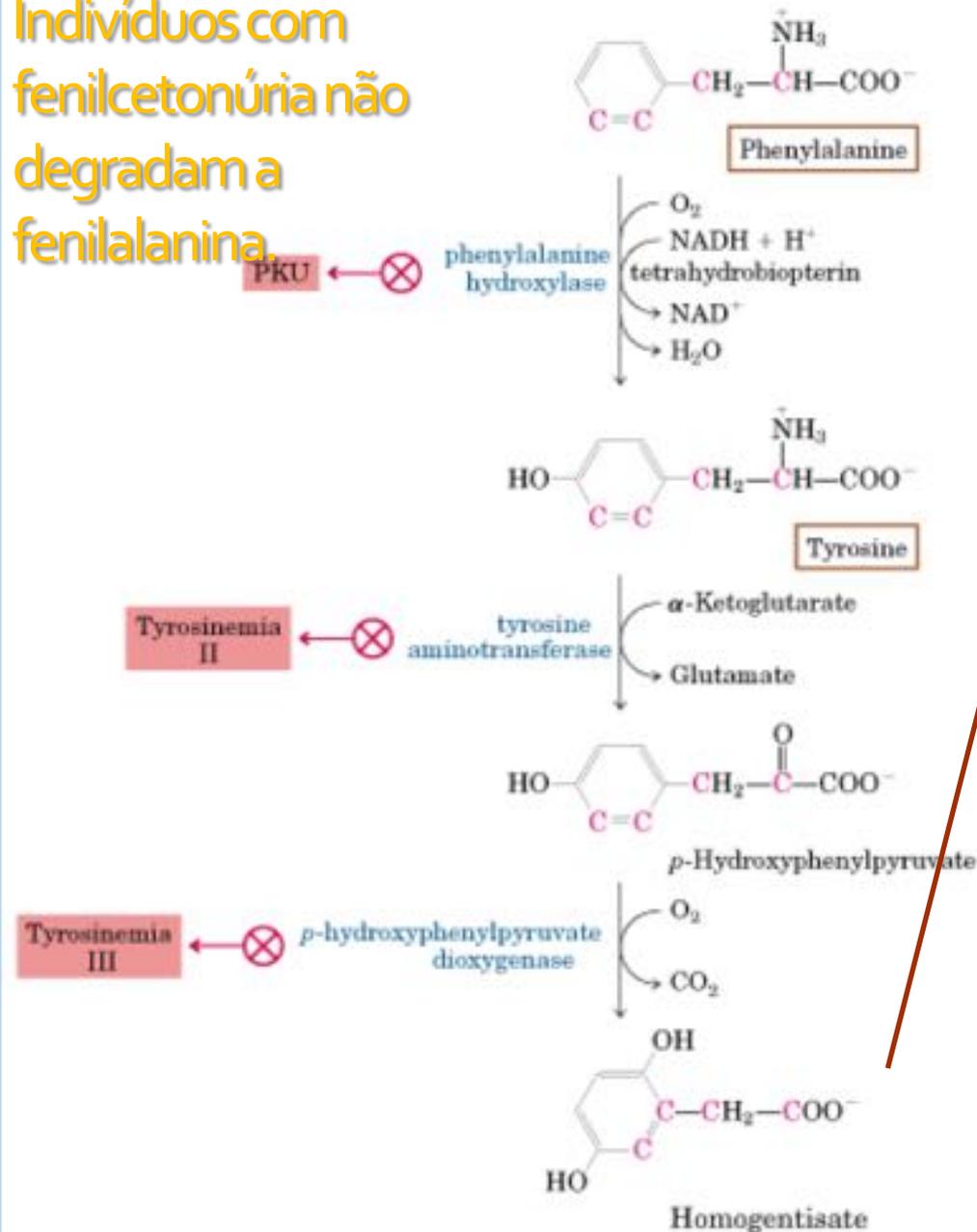
table 18-1

**Nonessential and Essential Amino Acids
for Humans and the Albino Rat**

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

*Essential in young, growing animals but not in adults.

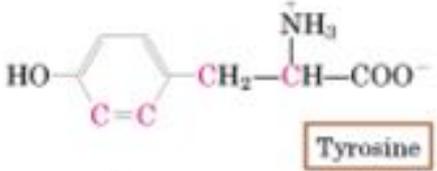
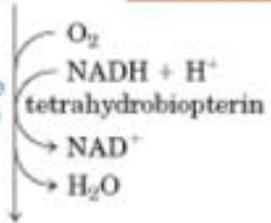
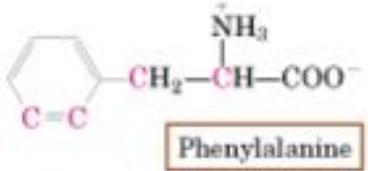
Indivíduos com fenilcetonúria não degradam a fenilalanina.





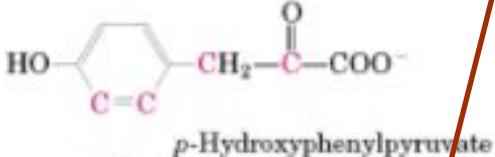
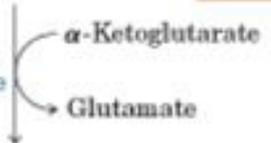
PKU

phenylalanine hydroxylase



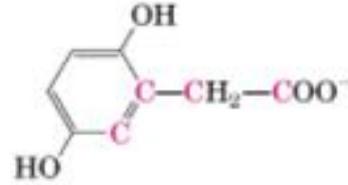
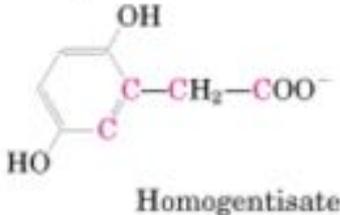
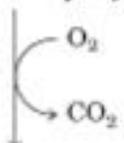
Tyrosinemia II

tyrosine aminotransferase

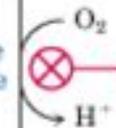


Tyrosinemia III

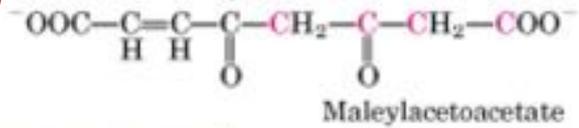
p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase



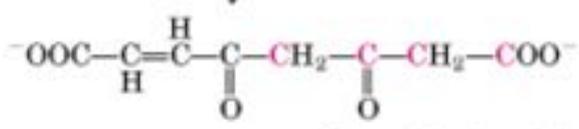
homogentisate 1,2-dioxygenase



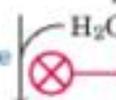
Alkaptonuria



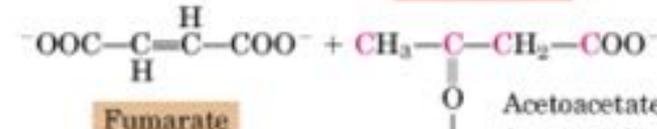
maleylacetoacetate isomerase



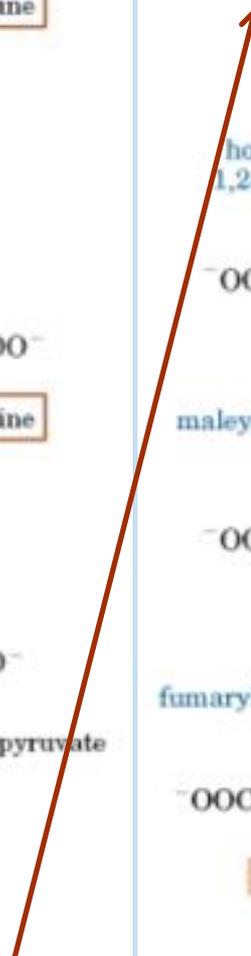
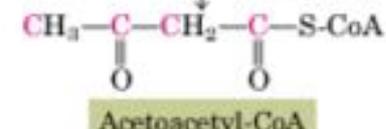
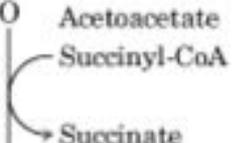
fumarylacetoacetase



Tyrosinemia I

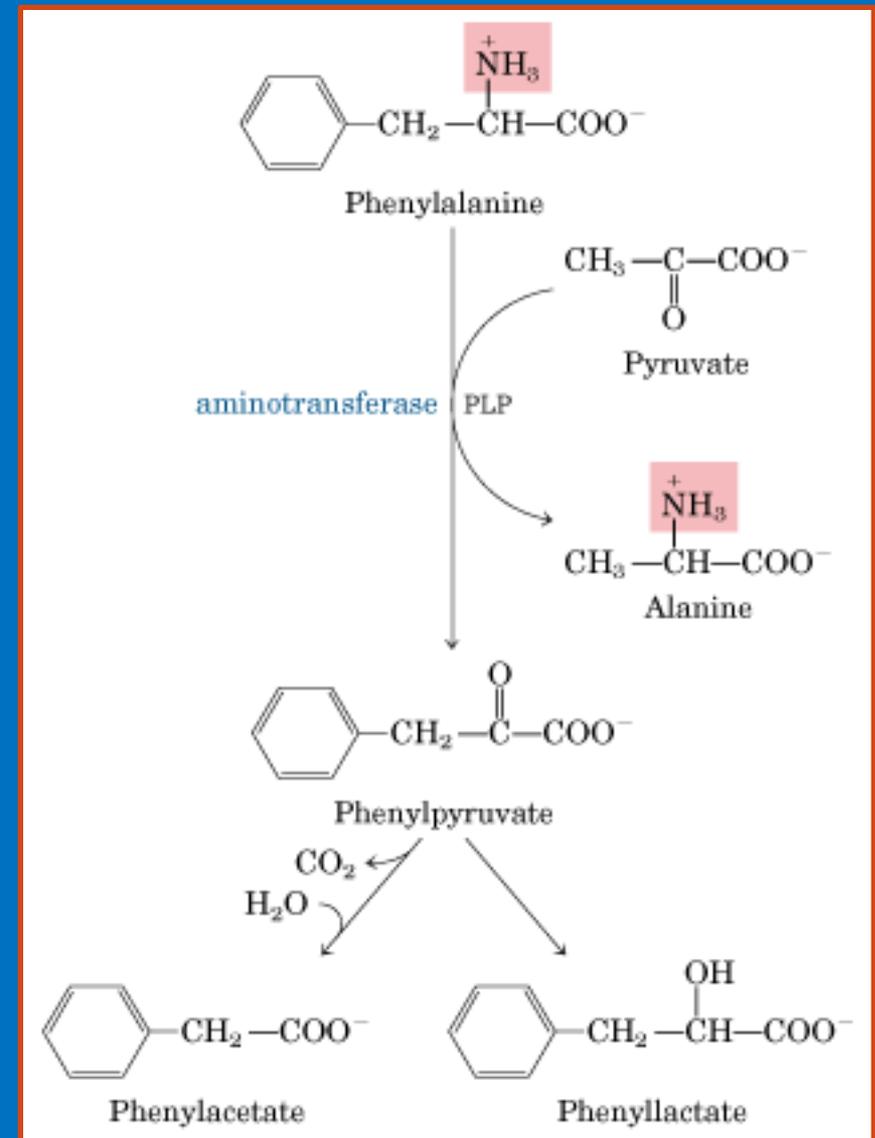


3-ketoacyl-CoA transferase



Fenilcetonúria e o excesso de fenilalanina no sangue

- Indivíduos com fenilcetonúria não apresentam atividade enzimática de fenilalanina hidroxilase.
- Portanto, não sintetizam tirosina e apresentam elevados níveis no sangue de fenilalanina.
- Como a conversão de fenilalanina a tirosina é, também, o primeiro passo da via de degradação destes dois aminoácidos, a fenilalanina se acumula no sangue
- No indivíduos com fenilcetonúria, uma segunda via de degradação de fenilalanina, normalmente, pouco utilizada, se destaca.



O teste do pezinho é importante para diagnosticar a fenilcetonúria logo, nos primeiros dias de vida do bebê.

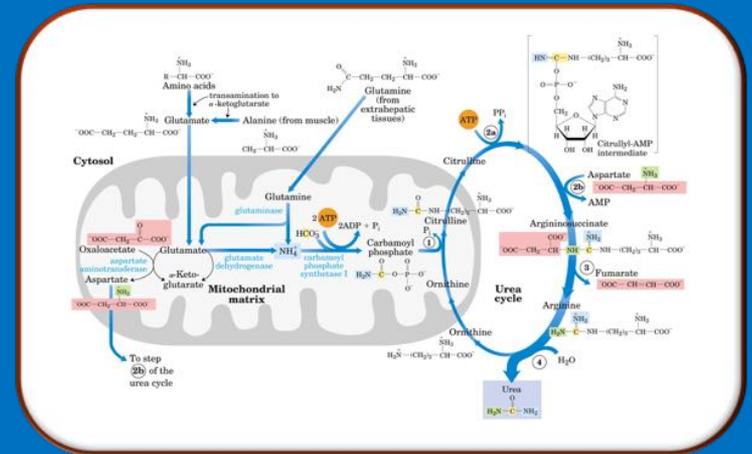
- O tratamento, é uma dieta pobre em fenilalanina.



CICLO DA UREIA

02-OUT-2020

QBQ 0314 – Nutrição Diurno e Noturno

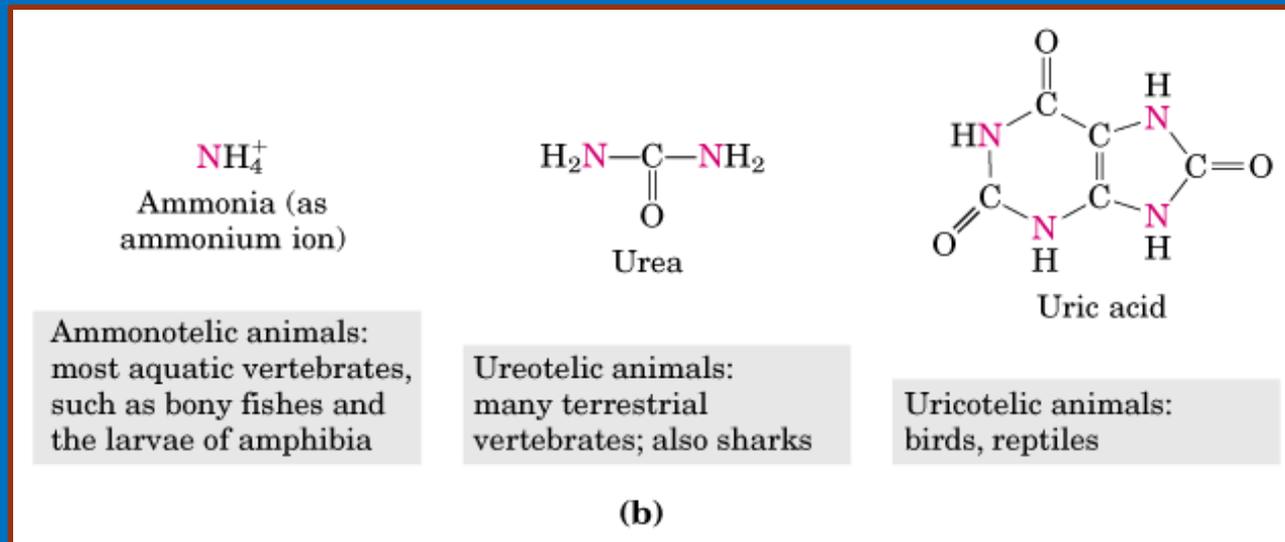


Amônia é tóxica para os tecidos animais

- A amônia é tóxica, particularmente para o cérebro, onde causa encefalopatia, coma e morte.
- A conversão da amônia (NH_4^+) em uréia é fundamental para manter os níveis desse íon baixos em mamíferos. Não há outra via metabólica para eliminar o NH_4^+ .

Úreia e ácido úrico são as principais formas de excreção de NH_4^+

- Peixes e girinos eliminam o amônio diretamente no meio (amoniotéticos).
- Aves e répteis eliminam o excesso de amônio sob a forma de ácido úrico (uricotéticos).
- Mamíferos terrestres, eliminam amônio sob a forma de uréia (ureotéticos).



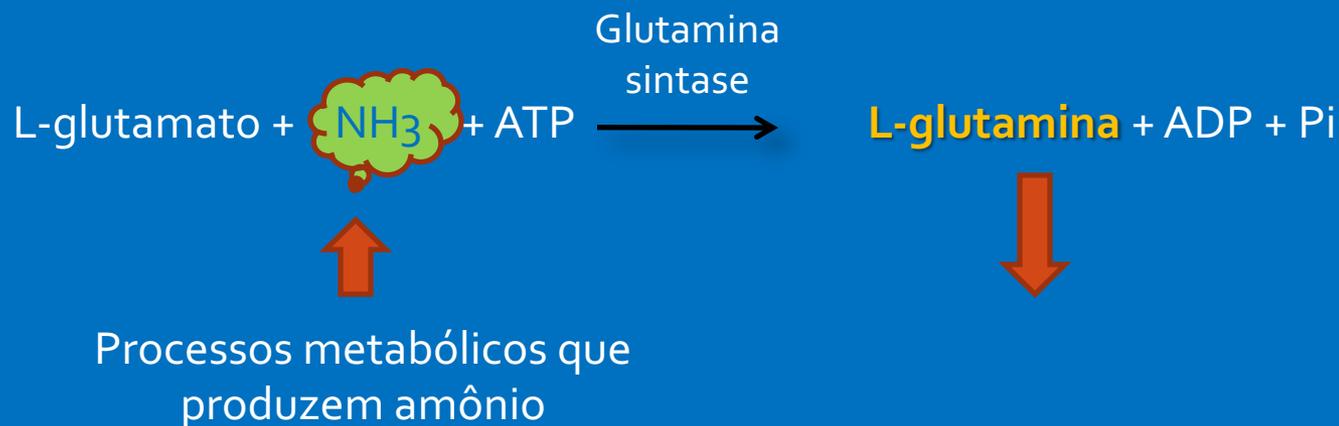
A amônia é removida das células e transformada em glutamato e glutamina

- A amônia é incorporada em glutamato e, posteriormente, em glutamina.
- O grupo amino dos aminoácidos é transferido para o glutamato pela ação das transaminases (ou aminotransferases).



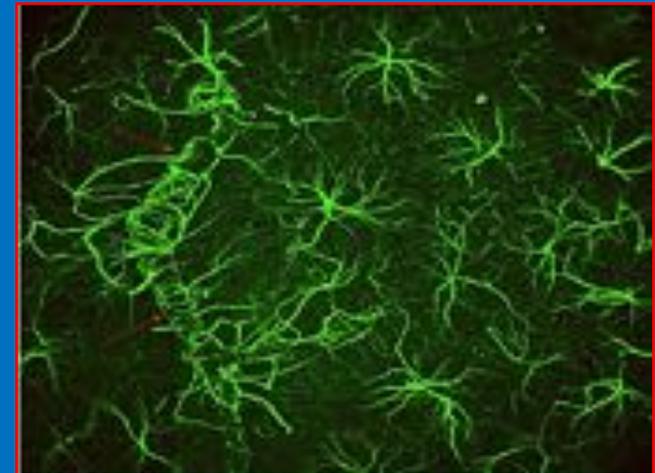
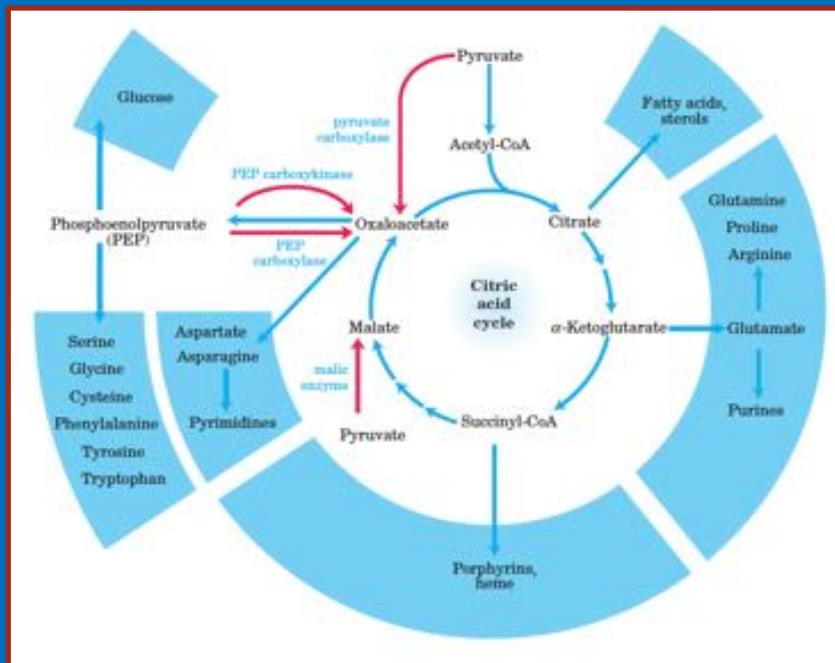
A glutamina é a transportadora de amônia

- Em diversos tecidos, tais como o cérebro, amônia é gerada como subproduto de diversos processos. Por exemplo, a degradação de nucleotídios.
- A glutamina serve, portanto, como **transportadora** no sangue para a amônia formada.



Amônia é tóxica para cérebro

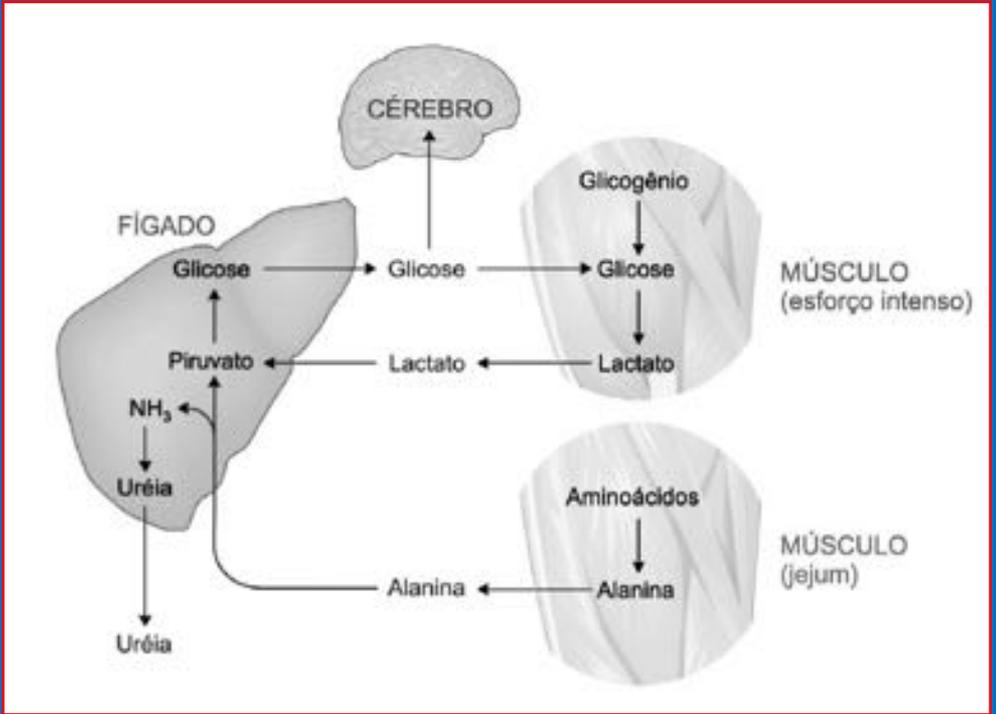
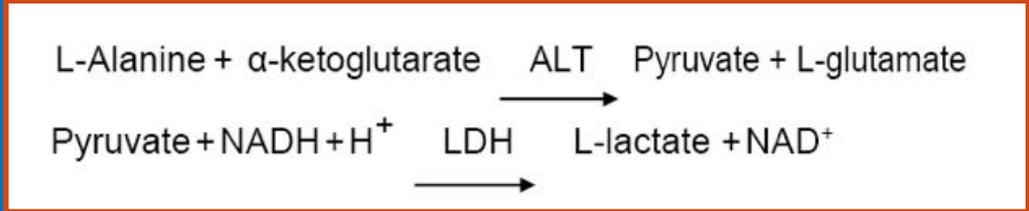
- Altos níveis de NH_4^+ consumiriam grande quantidade de α -cetoglutarato pela ação da glutamato desidrogenase, formando glutamato. Isso interromperia o ciclo de Krebs, reduzindo a velocidade da oxidação de glicose, principal fonte de energia do cérebro.
- O glutamato seria ainda convertido para glutamina através da glutamina sintase. Mais ainda, o glutamato e seus derivados (γ -aminobutirato, GABA) são neurotransmissores importantes, levando a uma diminuição da atividade cerebral.
- Os altos níveis de glutamina alteraria, também, o balanço osmótico, induzindo o “inchaço” dos astrócitos (células que dão sustentação e nutrientes para os neurônios). O aumento no volume dos astrócitos pode induzir o coma.



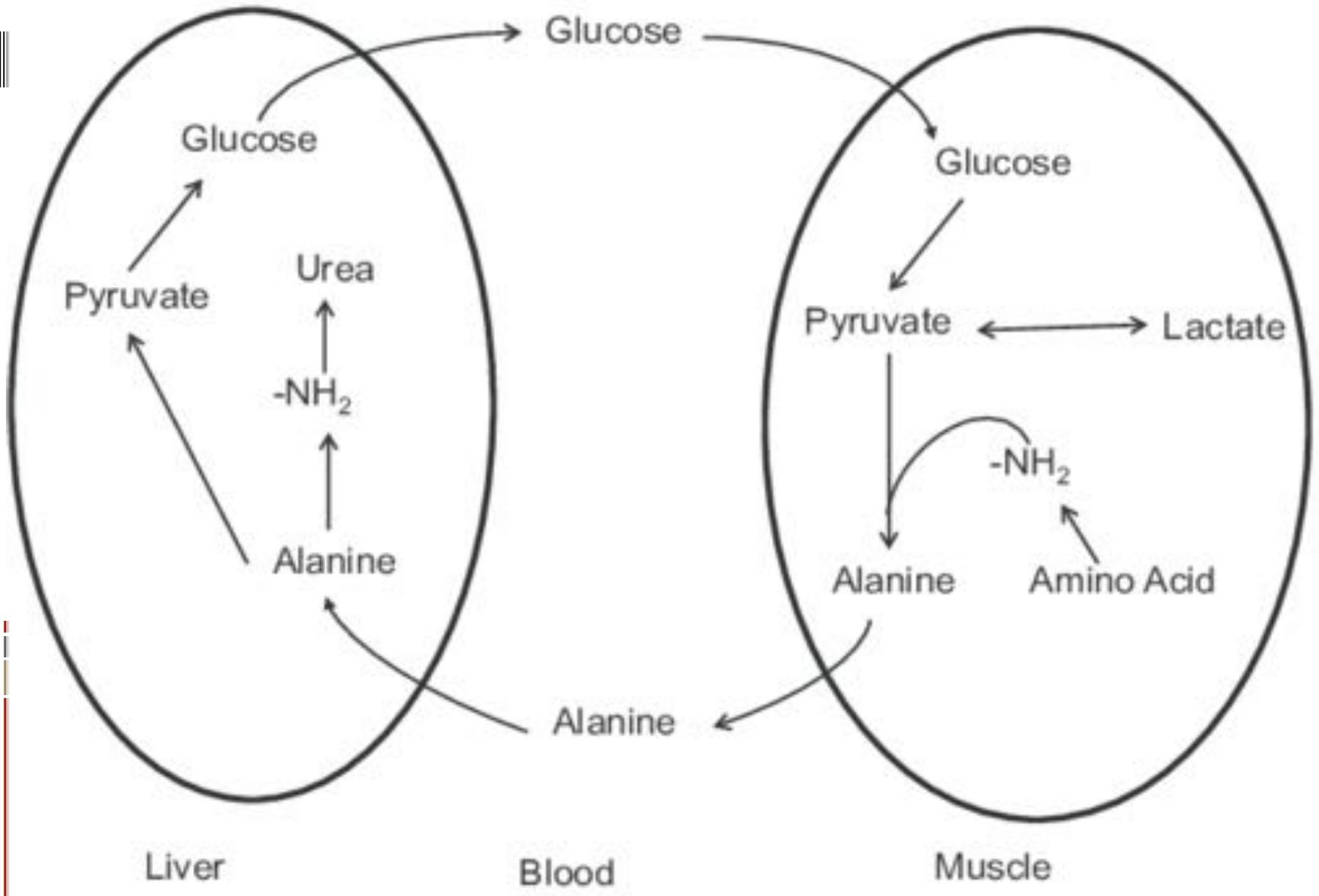
astrócitos

A alanina é a transportadora de grupos aminos dos tecidos para o fígado

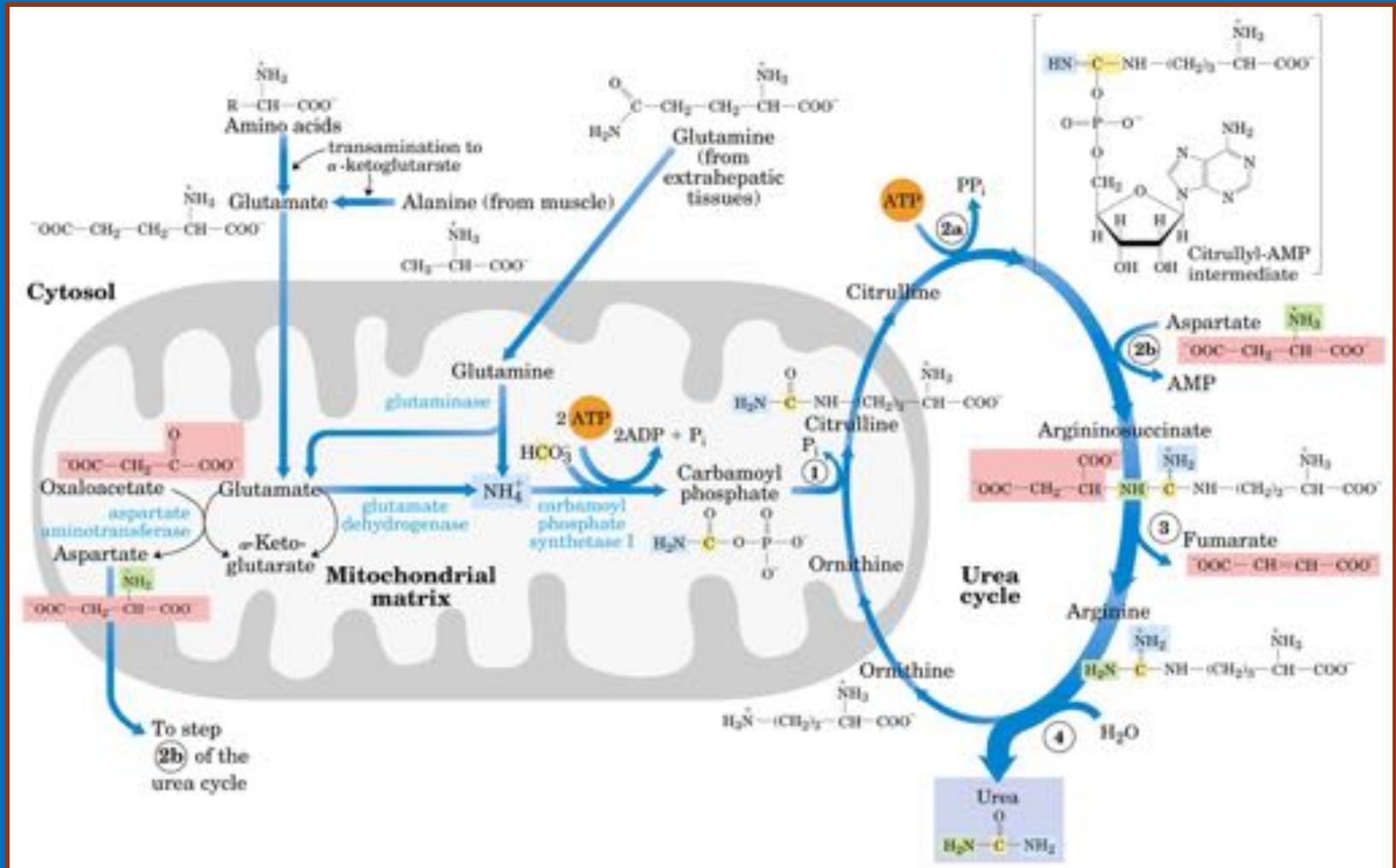
- Músculo esquelético em alta atividade (anaeróbica) produz grandes quantidades de piruvato e lactato (glicose) e amônia (proteínas). Esses produtos precisam ser processados (fígado). O lactato é regenerado para glicose (ciclo de Cori), enquanto o piruvato e a amônia são transformados em alanina e transportado para o fígado.
- O fígado é o único órgão que processa e elimina o excesso de amônia formado no organismo. A amônia é convertida em URÉIA sendo, então, eliminada pelos rins na urina.



Alanina é transportadora de grupos amino dos

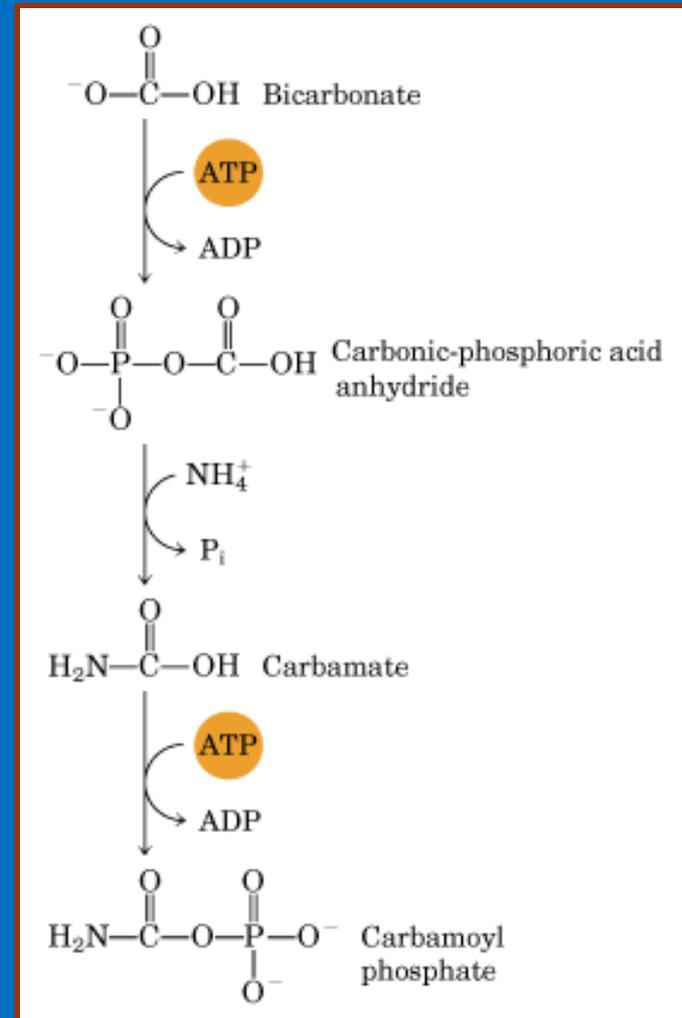


O ciclo da ureia começa na matriz mitocondrial e termina no citossol



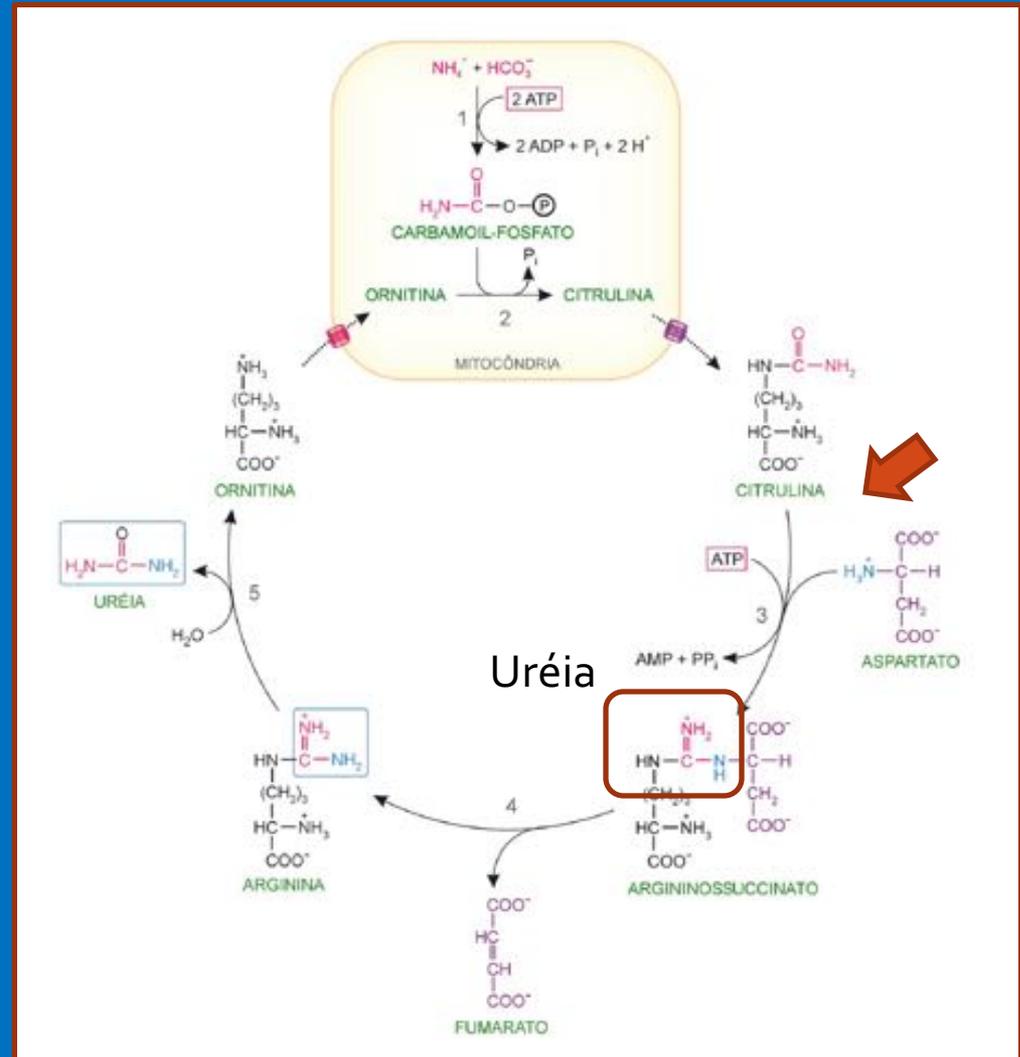
Primeira etapa: NH_4^+ e CO_2 formam o carbamoil-fosfato

- O primeiro grupo amino a entrar no ciclo da uréia é derivado da amônia, presente na matriz mitocondrial.
- Esta etapa consome 2 ligações ricas de fosfato (2 ATP) e é mediada pela enzima carbamoil fosfato sintase I.



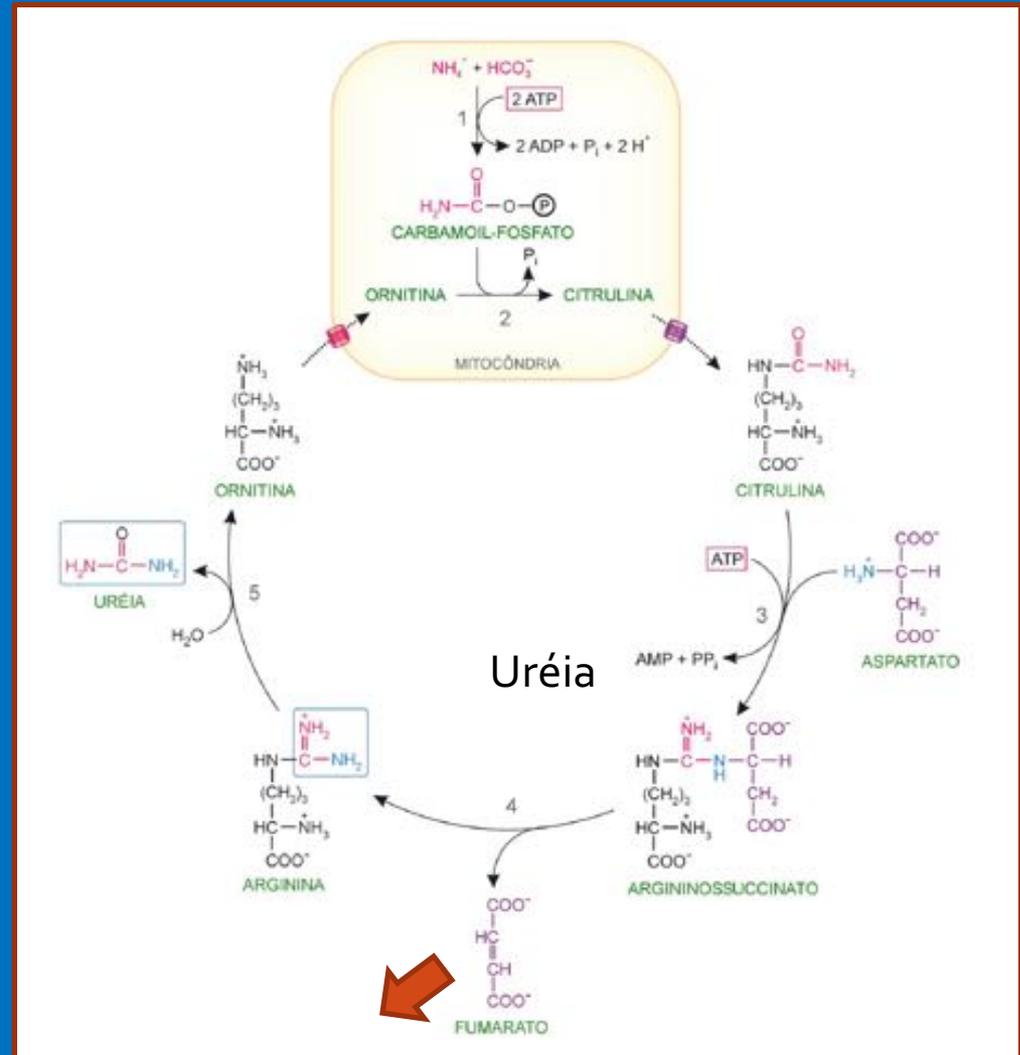
O carbamoil fosfato é condensado a ornitina gerando citrulina

- A citrulina é transportada para o citossol, dando continuidade ao restante do ciclo.
- A citrulina condensa-se a uma molécula de aspártico (**segundo grupo amino**) formando o argininosuccinato.
- Na continuação, o argininosuccinato é fragmentado produzindo uma molécula de fumarato e uma de arginina.
- A hidrólise da arginina produz UREIA e regenera a ornitina que é transportada para dentro da matriz mitocondrial para dar continuidade ao ciclo.



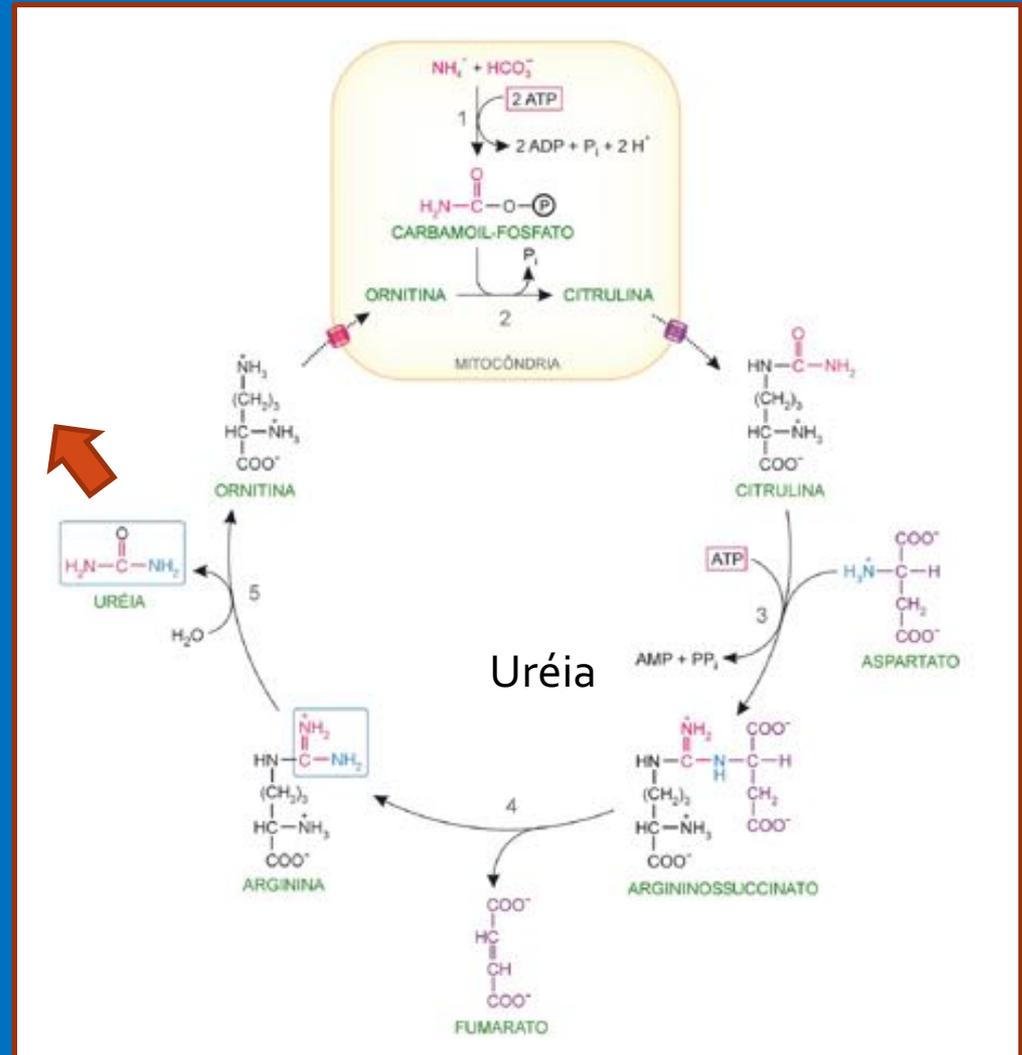
Argininosuccinato, fumarato e arginina

- A citrulina é transportada para o citossol, dando continuidade ao restante do ciclo.
- A citrulina condensa-se a uma molécula de aspártico (segundo grupo amino) formando o argininosuccinato.
- Na continuação, o argininosuccinato é fragmentado produzindo uma molécula de **fumarato** e uma de arginina.
- A hidrólise da arginina produz UREIA e regenera a ornitina que é transportada para dentro da matriz mitocondrial para dar continuidade ao ciclo.



A uréia

- A citrulina é transportada para o citossol, dando continuidade ao restante do ciclo.
- A citrulina condensa-se a uma molécula de aspártico (segundo grupo amino) formando o argininosuccinato.
- Na continuação, o argininosuccinato é fragmentado produzindo uma molécula de fumarato e uma de arginina.
- A hidrólise da arginina libera **URÉIA** e regenera a ornitina que é transportada para dentro da matriz mitocondrial para dar continuidade ao ciclo.



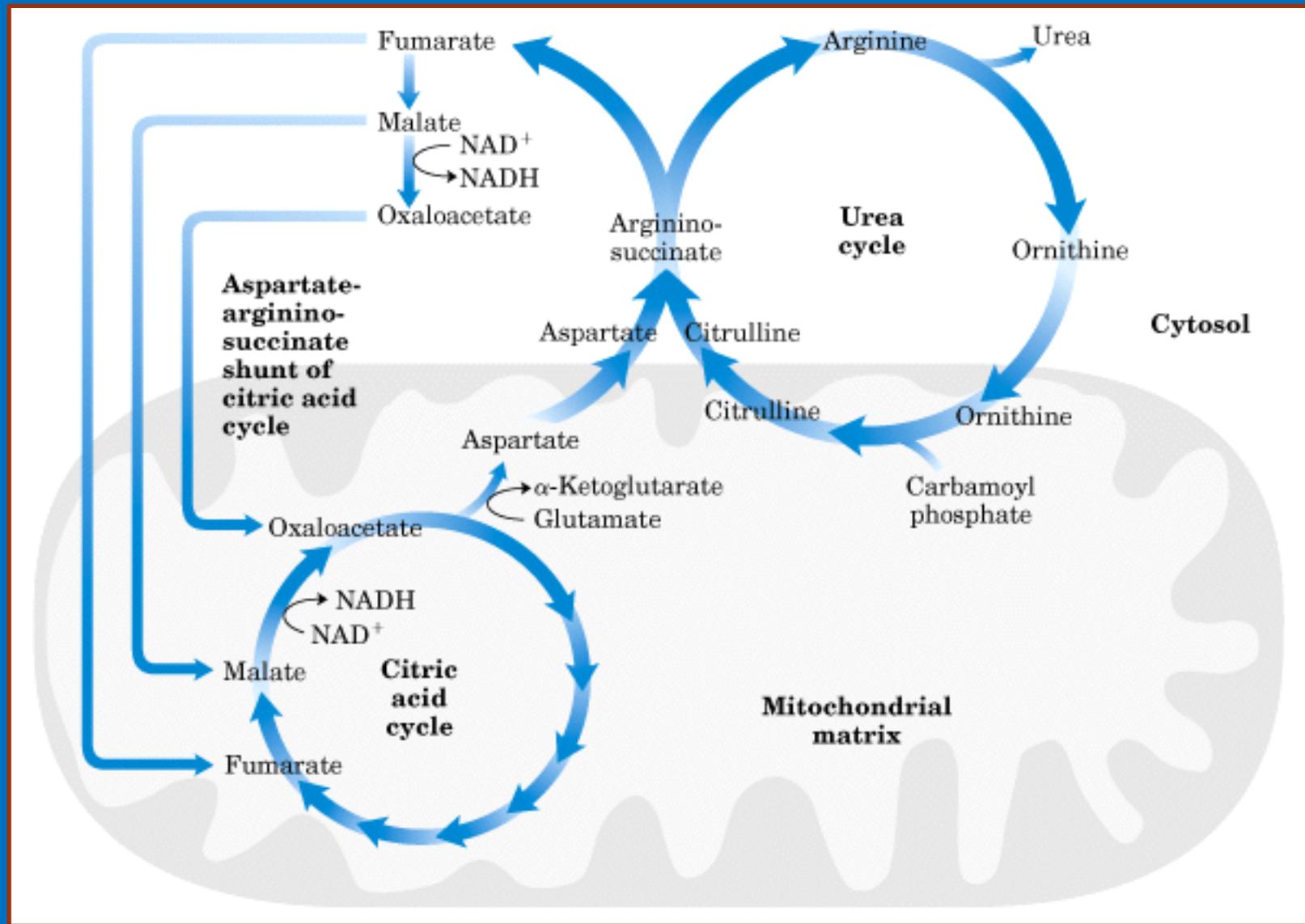
O ciclo da uréia

- A soma das reações do ciclo da uréia esta abaixo:



- Portanto, a síntese da Uréia consome quatro ligações ricas de fosfato.
- Porém, o aspartato utilizado pode ser regenerado pelo fumarato no ciclo de Krebs, produzindo 1 NADH, a partir do qual, três moléculas de ATP podem ser, então, produzidas através da fosforilação oxidativa.
- Desta forma, há o gasto de apenas uma ligação rica em fosfato para a síntese da uréia.

O ciclo da uréia e o ciclo de Krebs estão interligados



Regulação do ciclo da uréia

- O ciclo da uréia pode ser controlado de duas formas.

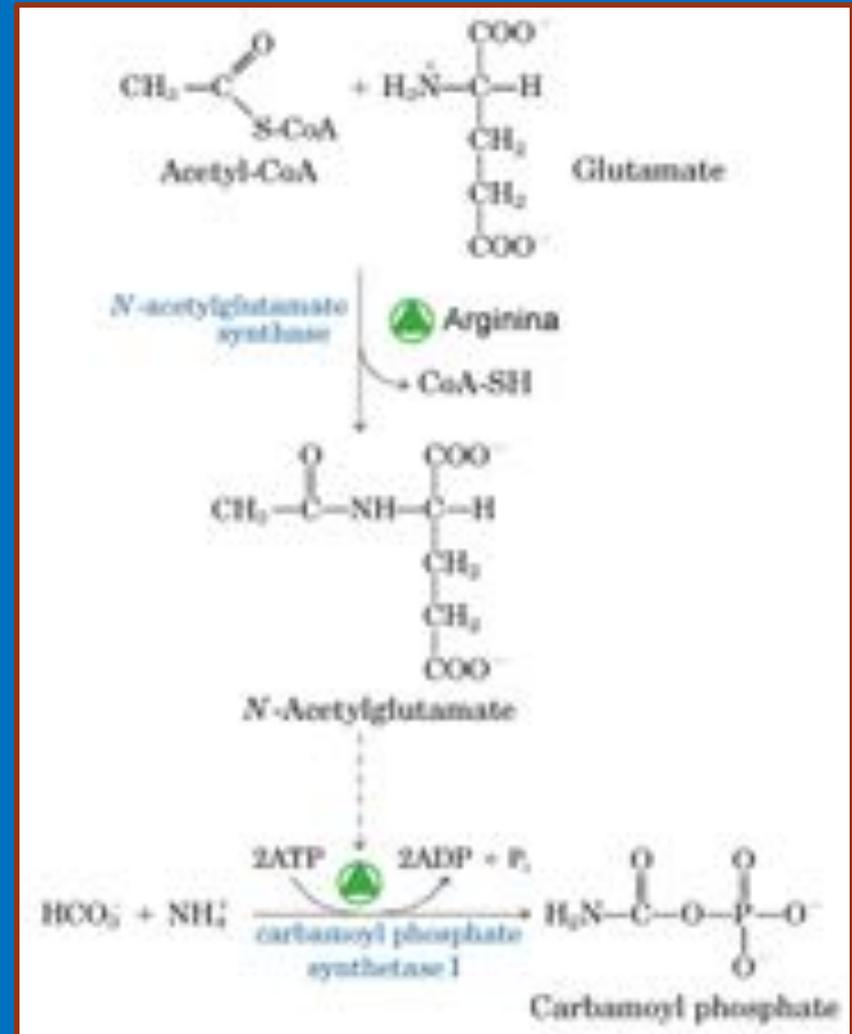
NO LONGO PRAZO:

- Dietas ricas em proteínas aumentam a expressão e produção de todas as enzimas do ciclo.
- Já dietas ricas em carboidratos e lipídios, e pobres em proteínas, diminuem a produção no fígado das enzimas do ciclo da uréia.

Regulação do ciclo da uréia

NO CURTO PRAZO:

- A enzima carbamoil fosfato I pode ser ativada alostericamente pelo N-acetil-glutamato.
- O N-acetil glutamato é produzido pela enzima N-acetil glutamato sintase, a primeira enzima da via de síntese da arginina em bactérias.
- Mamíferos não tem as demais enzimas necessárias para síntese da arginina, portanto, esta enzima permaneceram em nosso genoma por fazer parte de uma via puramente regulatória.

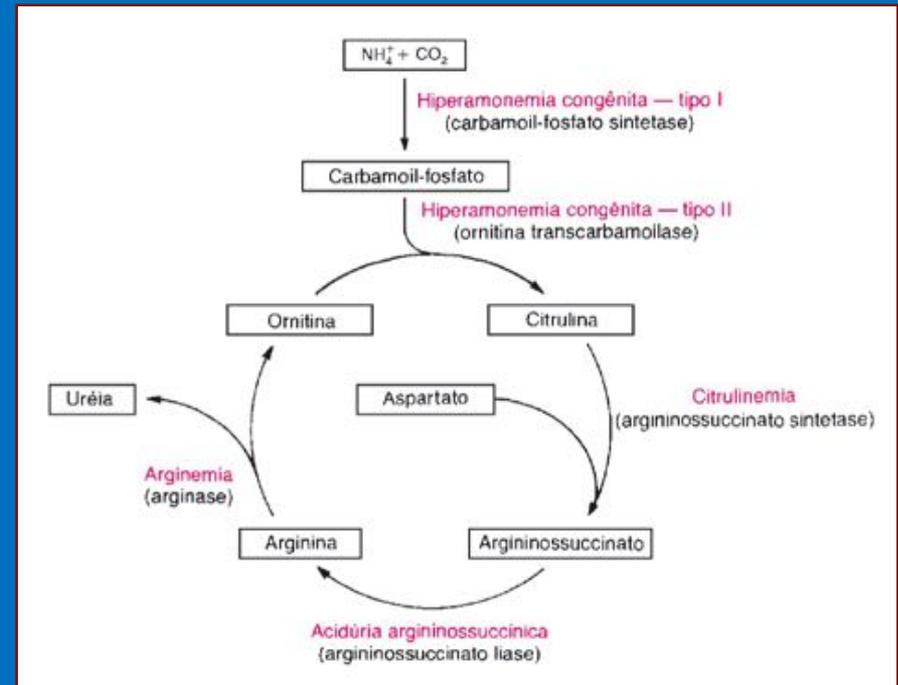


Doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos

- Um grande número de doenças hereditárias resultam de defeitos enzimáticos em vias metabólicas.
- As doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos constituem a maioria dessas doenças (são conhecidas mais de 100).
- A identificação dessas doenças é feita por dosagem do aminoácido ou metabolito acumulado nos fluídos biológicos (tais como sangue e urina), ou através da dosagem da enzima, a partir de amostras de sangue.
- Nos exames pré-natal, utilizam-se células do líquido amniótico.

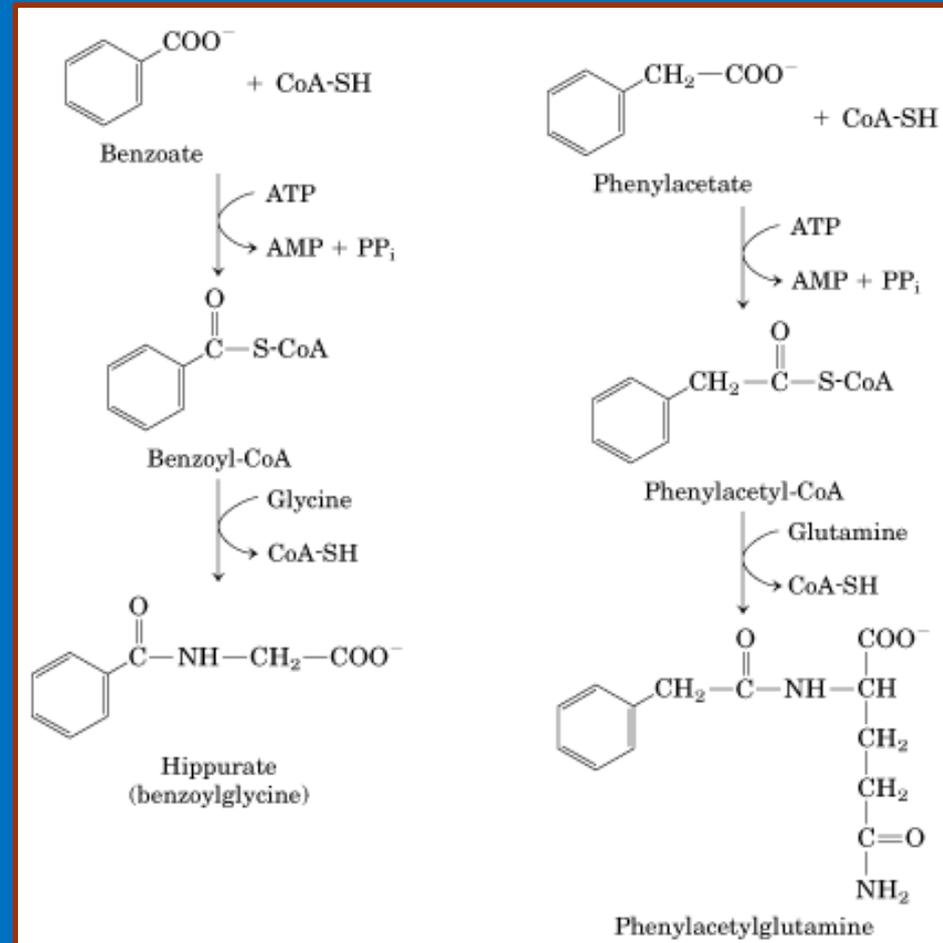
Doenças hereditárias relacionadas com o ciclo da uréia

- Pessoas com doenças hereditárias relacionadas com qualquer enzima do ciclo da uréia não toleram dietas ricas em proteínas.
- A ingestão de proteína acima dos níveis mínimos diários recomendados resulta na deaminação de aminoácidos no fígado.
- Esses grupos amino não podem ser convertidos em uréia, resultando no acúmulo de amônio que é exportado para a corrente sanguínea.
- Como já discutimos, a amônia é tóxica para o organismo.



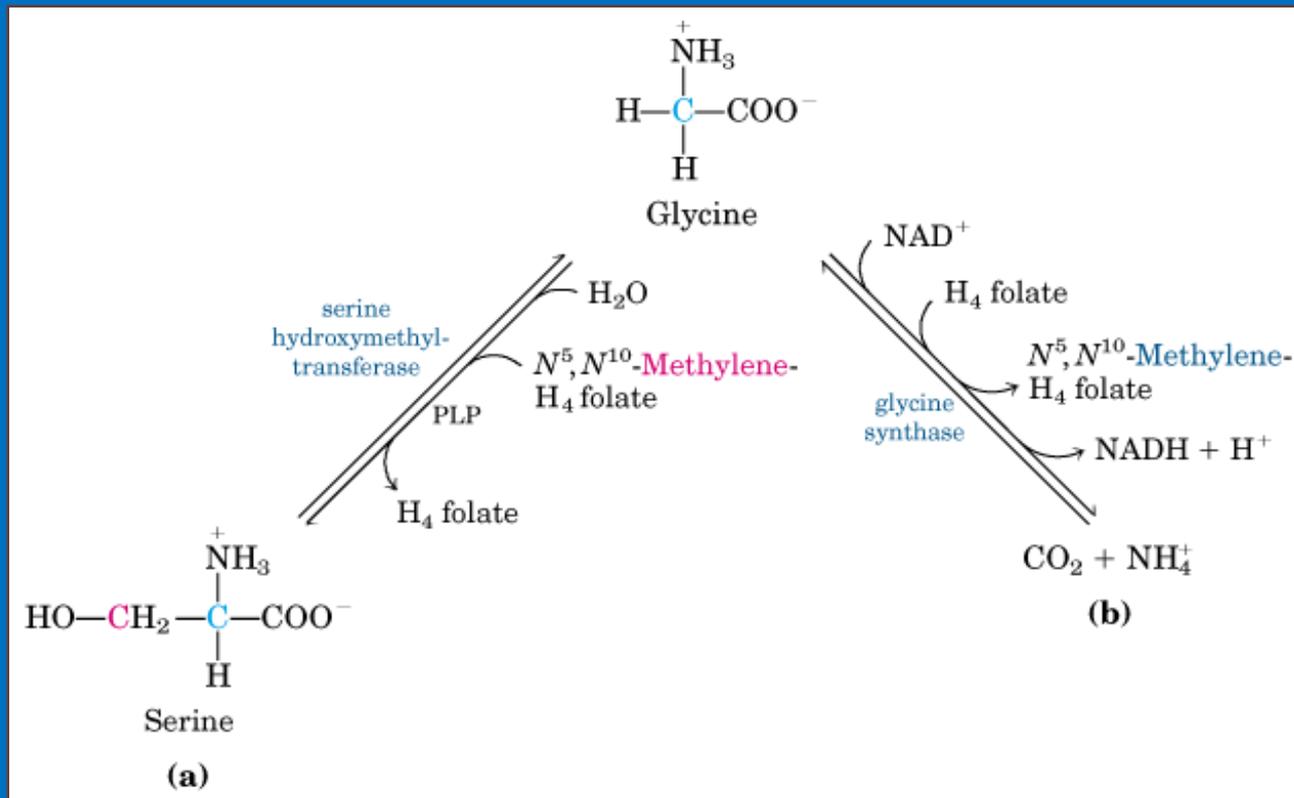
Tratamentos para pessoas com deficiências no ciclo da uréia

- A ingestão cuidadosa de ácido benzóico ou fenilbutirato na dieta ajuda a aliviar os efeitos tóxicos a amônia.
- A conversão de benzoato a hipurato requer uma molécula de glicina que deve, então, ser regenerada pela glicina sintase com o consumo de uma molécula de NH_4^+ .
- A conversão do fenilbutirato consome uma molécula de glutamina, proveniente do glutamato + NH_4^+ .
- Ambos os produtos finais são compostos não tóxicos secretados na urina.



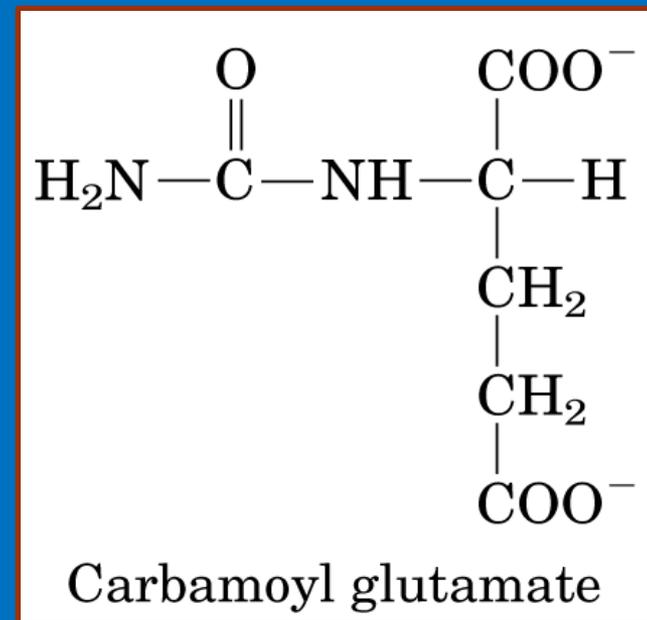
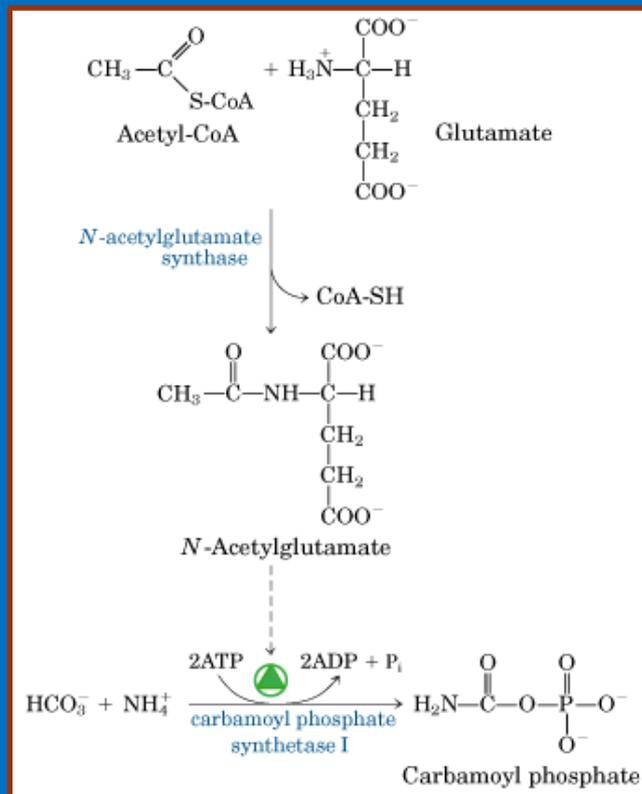
Síntese de glicina a partir de amônia e CO₂

- Síntese da glicina a partir de CO₂ e NH₄⁺ pela glicina sintase.



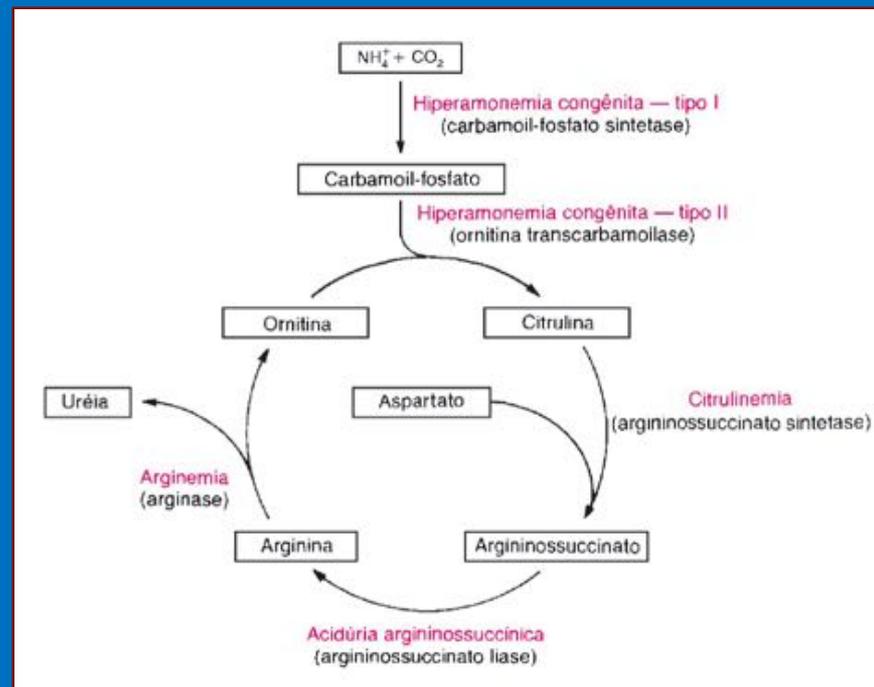
Tratamentos para pessoas com deficiências no ciclo da uréia

- A deficiência na enzima N-acetil glutamato sintase pode ser tratada com a administração de carbamoil-glutamato, um análogo do N-acetil glutamato.
- Pessoas com deficiência nesta enzima não ativam a carbamoil-fosfato sintase I, a enzima de entrada no ciclo da uréia.



Tratamentos para pessoas com deficiências no ciclo da uréia

- Deficiência nas enzimas ornitina transcarbamoilase, argininosuccinato sintase e argininosuccinase, podem ser tratadas suplementando a dieta do indivíduo com arginina.
- Indivíduos com deficiência de arginase requerem uma dieta sem arginina.



Bibliografia

- Lehninger, Princípios de bioquímica, 5ed, Capítulo 19, Ciclo da ureia.
- Marzozoco e Torres, Bioquímica básica, 3ed, Capítulo 12, Metabolismo de aminoácidos e ciclo da ureia.