

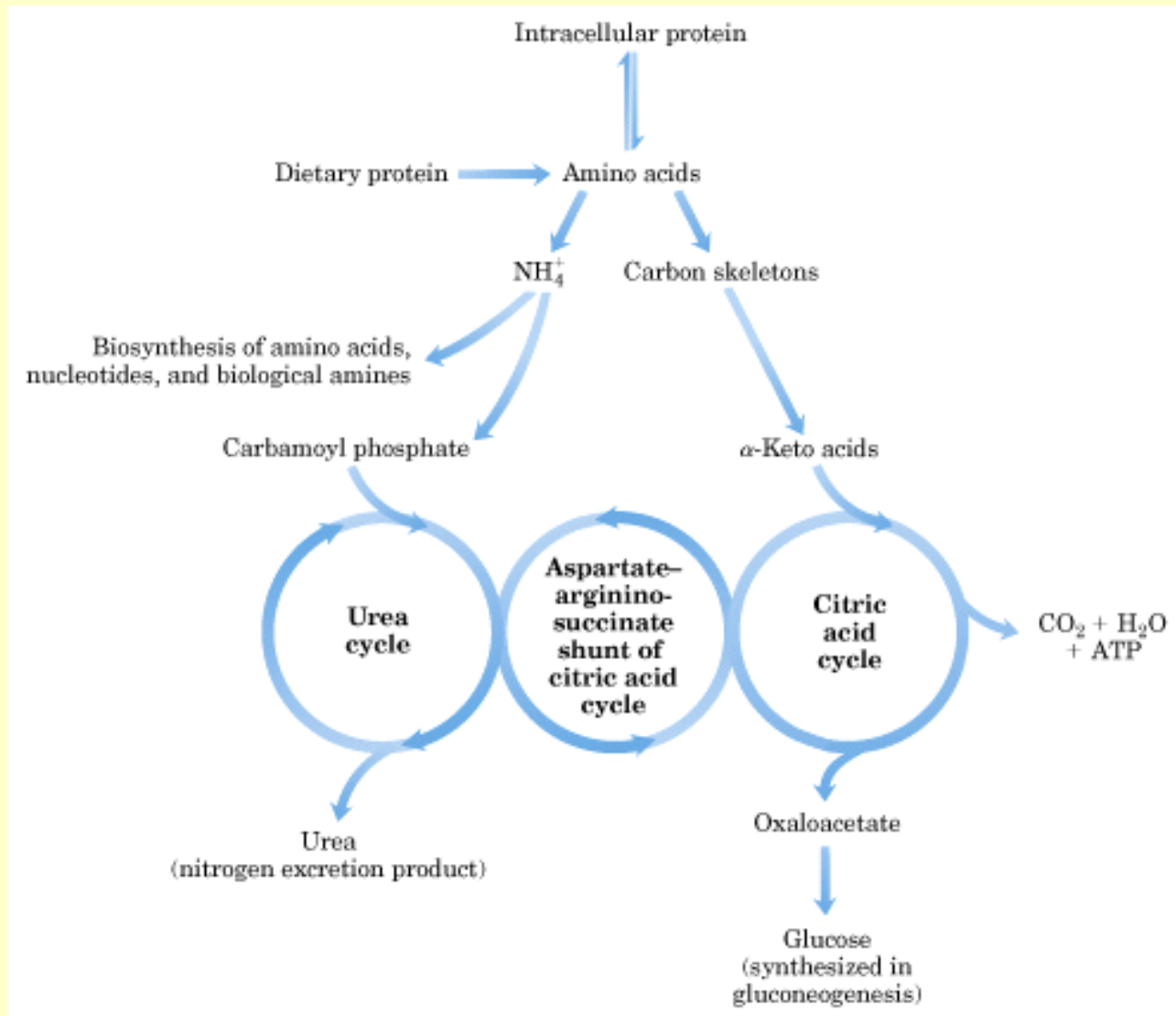
DEGRADAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS E CICLO DE UREIA

Prof. Henning Ulrich

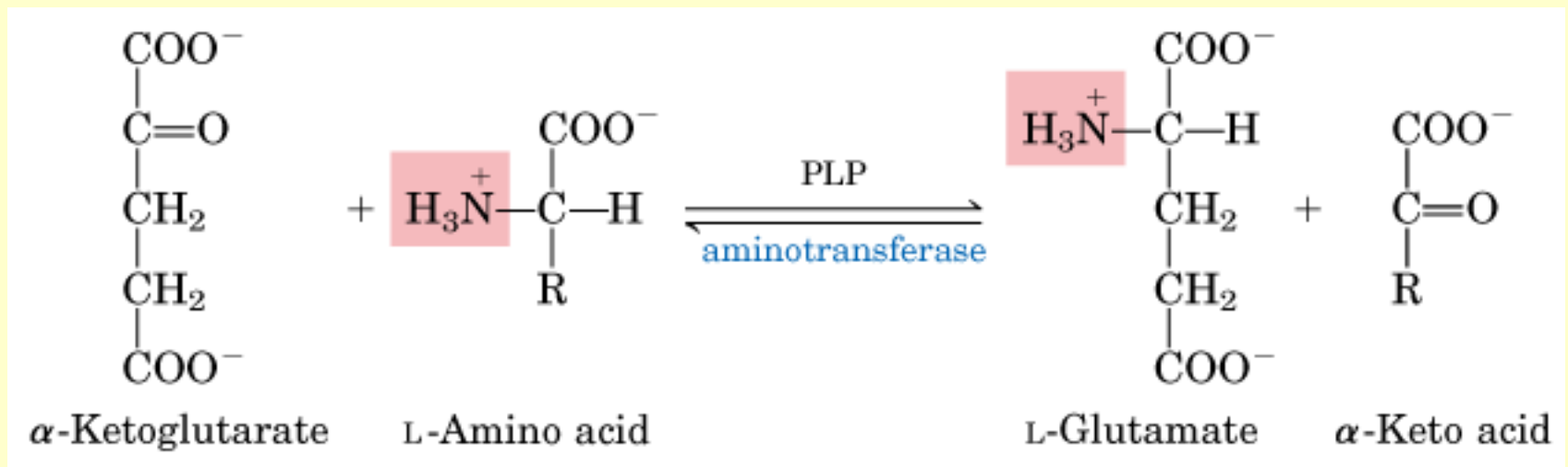
Metabolismo de Aminoácidos

- Os aminoácidos podem sofrer degradação oxidativa em 3 circunstâncias metabólicas:
 1. Durante a renovação das proteínas celulares, alguns aminoácidos sofrem degradação oxidativa, caso não sejam necessários para a síntese de novas proteínas;
 2. Aminoácidos ingeridos em excesso, além das necessidades corporais de biossíntese de proteínas, o excedente é catabolizado, já que os aminoácidos livres não podem ser metabolizados;
 3. Durante o jejum severo ou diabetes melito, quando os carboidratos não são utilizados adequadamente, as proteínas corporais serão hidrolisadas e seus aminoácidos empregados como combustível.

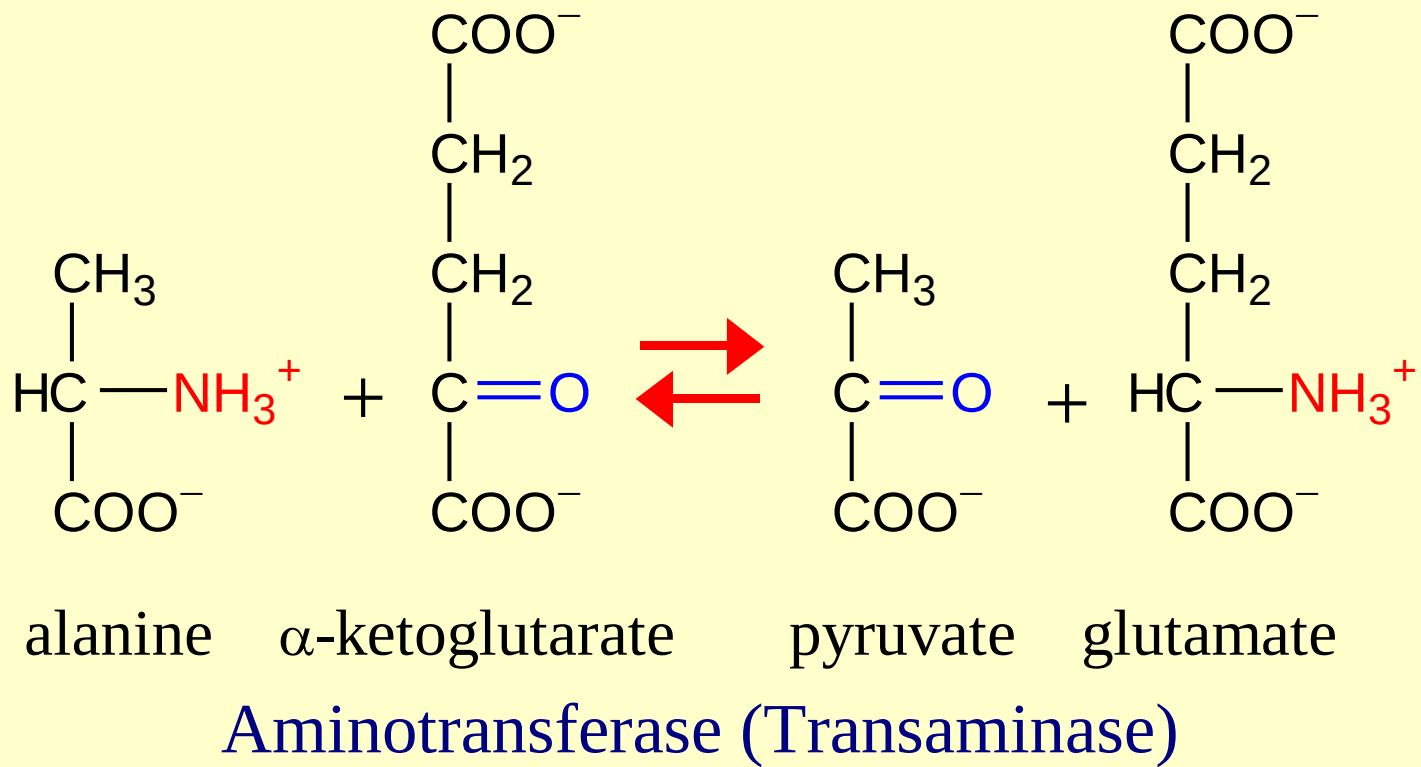
CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS EM MAMÍFEROS



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



Alanina se torna piruvato pela transferência do grupo amina.

- 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

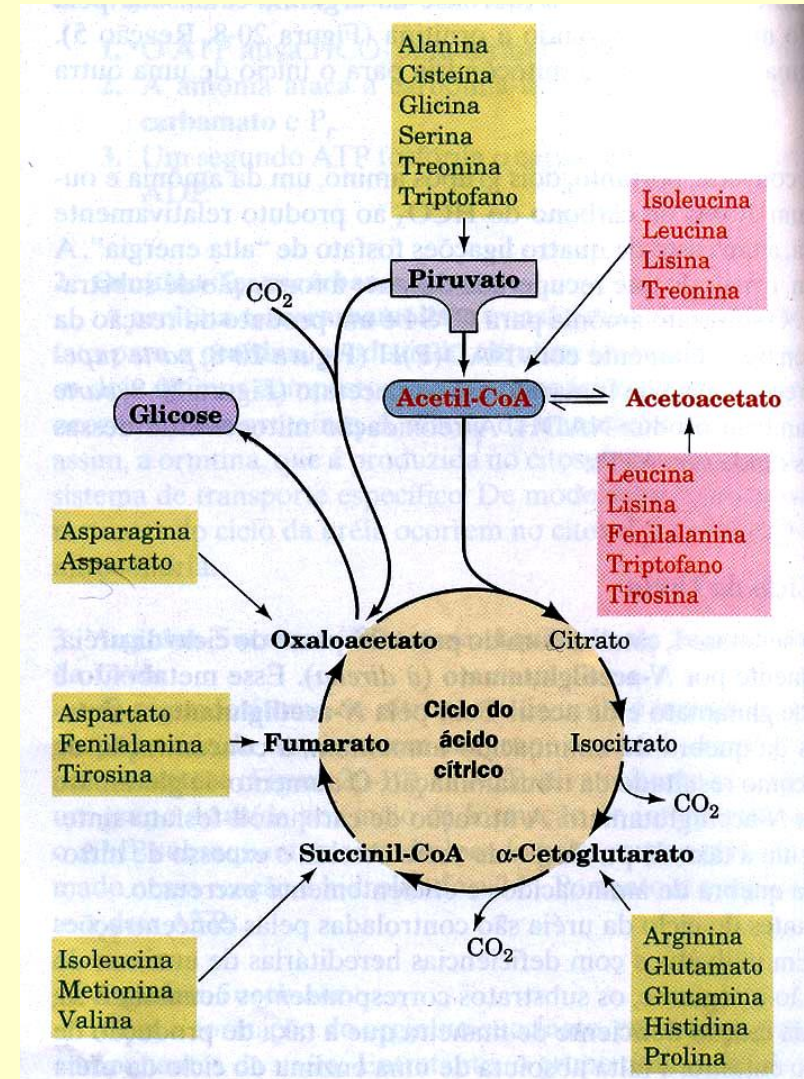
Nonessential	Essential
Alanine	Arginine*
Asparagine	Histidine
Aspartate	Isoleucine
Cysteine	Leucine
Glutamate	Lysine
Glutamine	Methionine
Glycine	Phenylalanine
Proline	Threonine
Serine	Tryptophan
Tyrosine	Valine

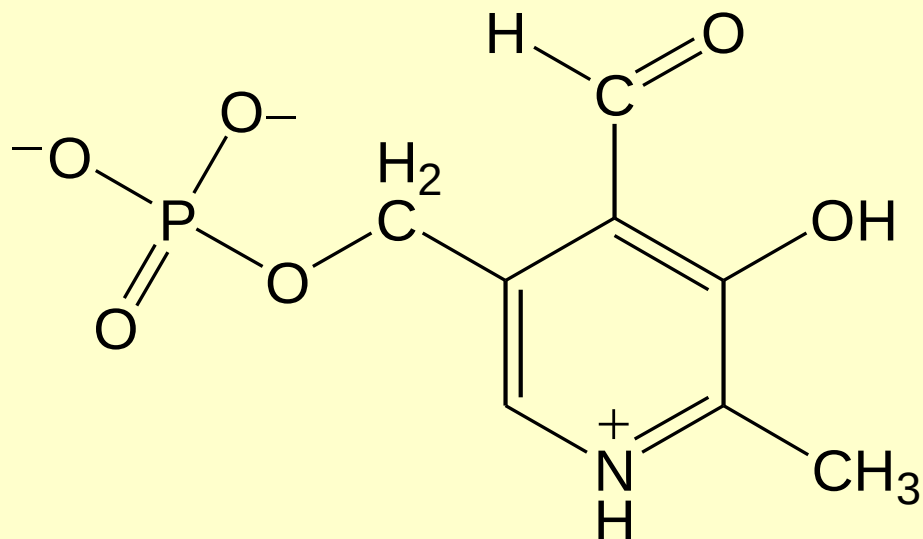
*Essencial para indivíduos jovens e em crescimento, mas não para adultos

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.

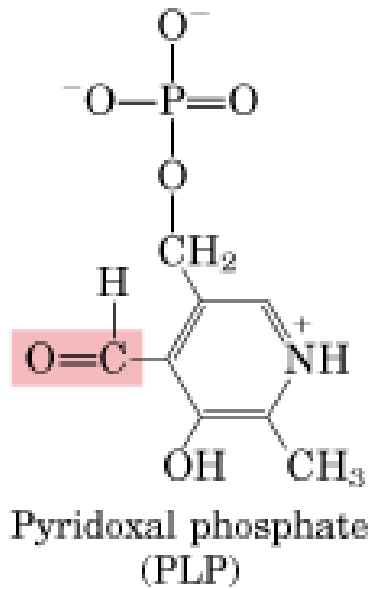




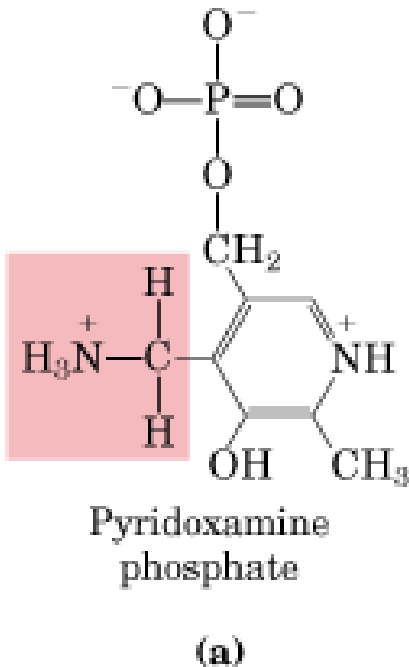
pyridoxal phosphate (PLP)

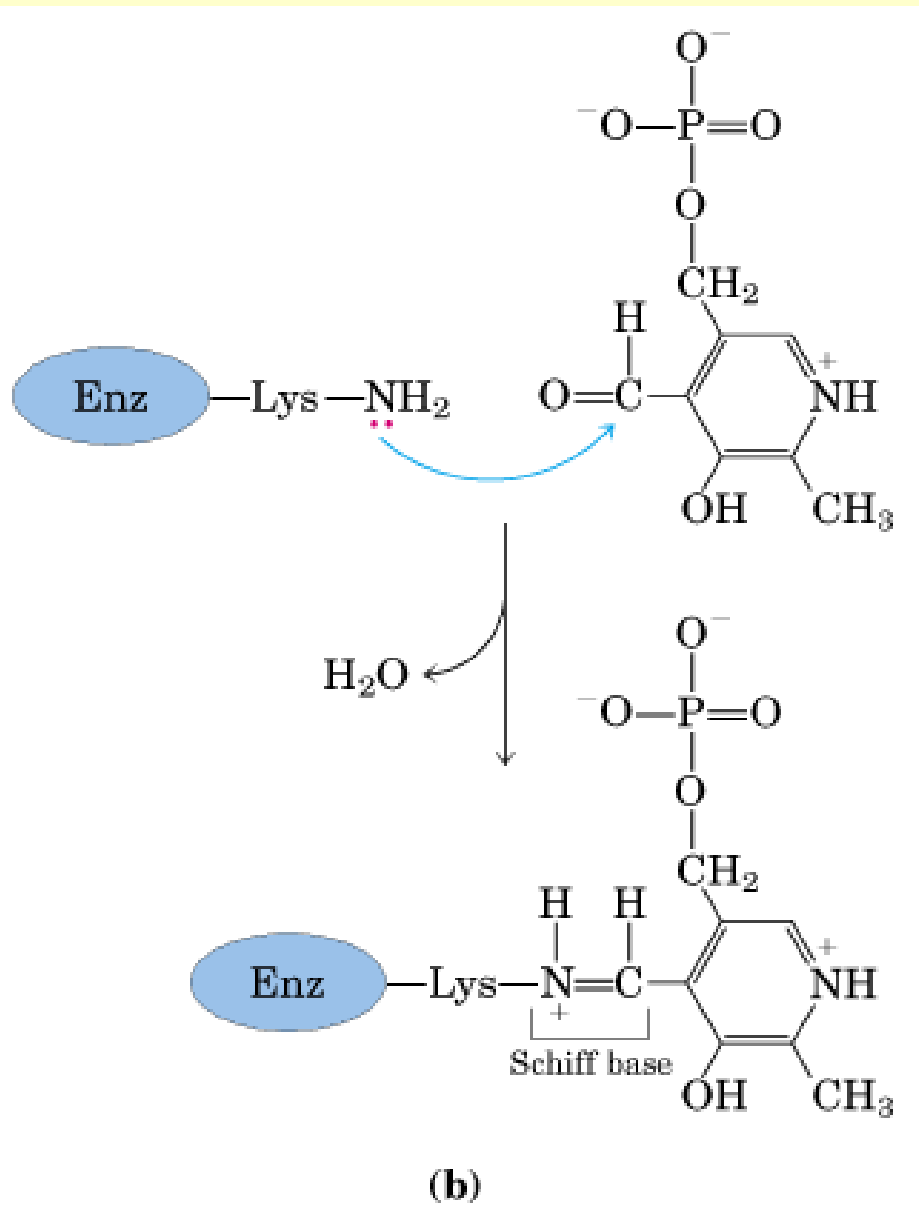
O grupo prostético da transaminase é a piridoxal fosfato (**PLP**), um derivado da vitamina B₆.

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

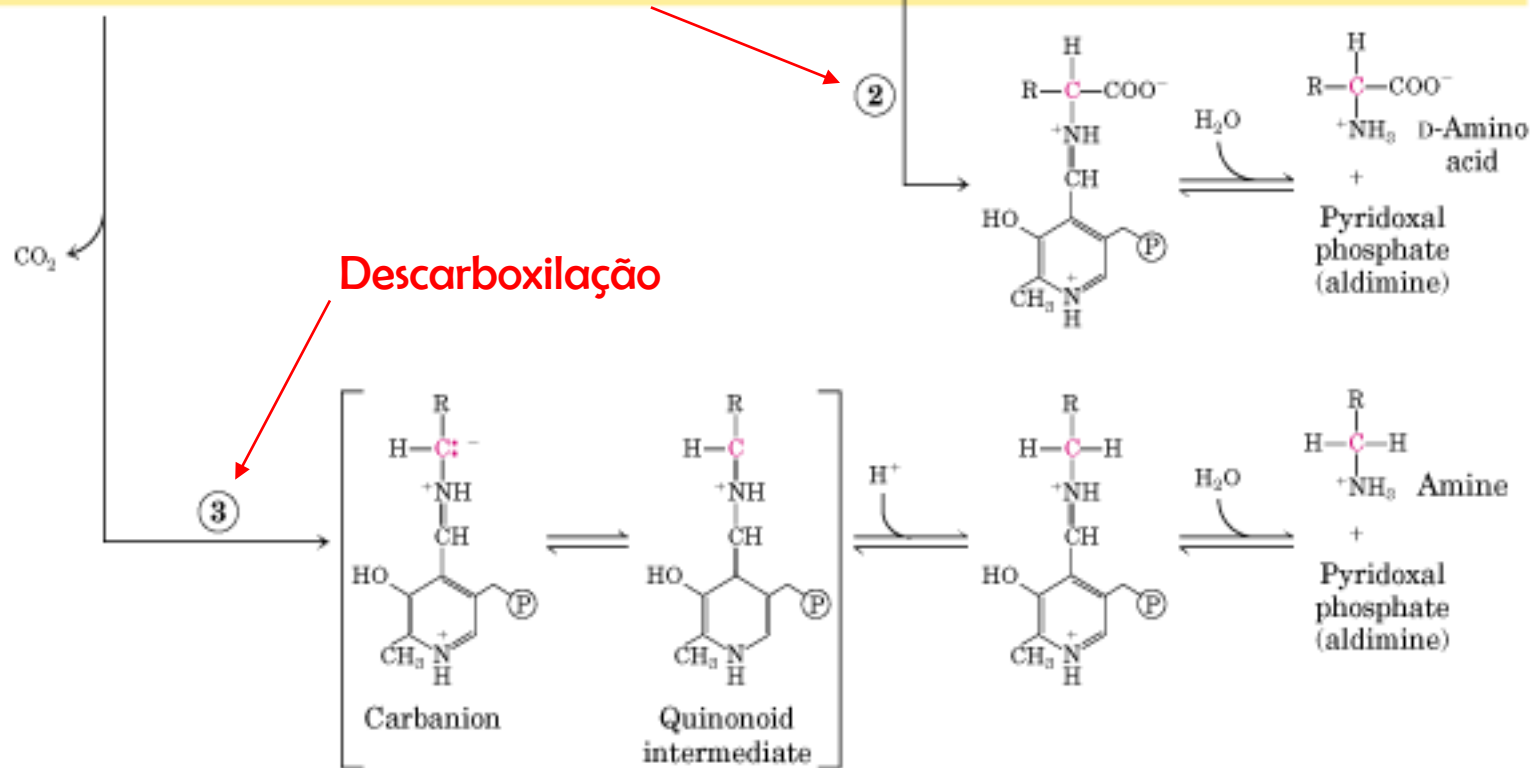
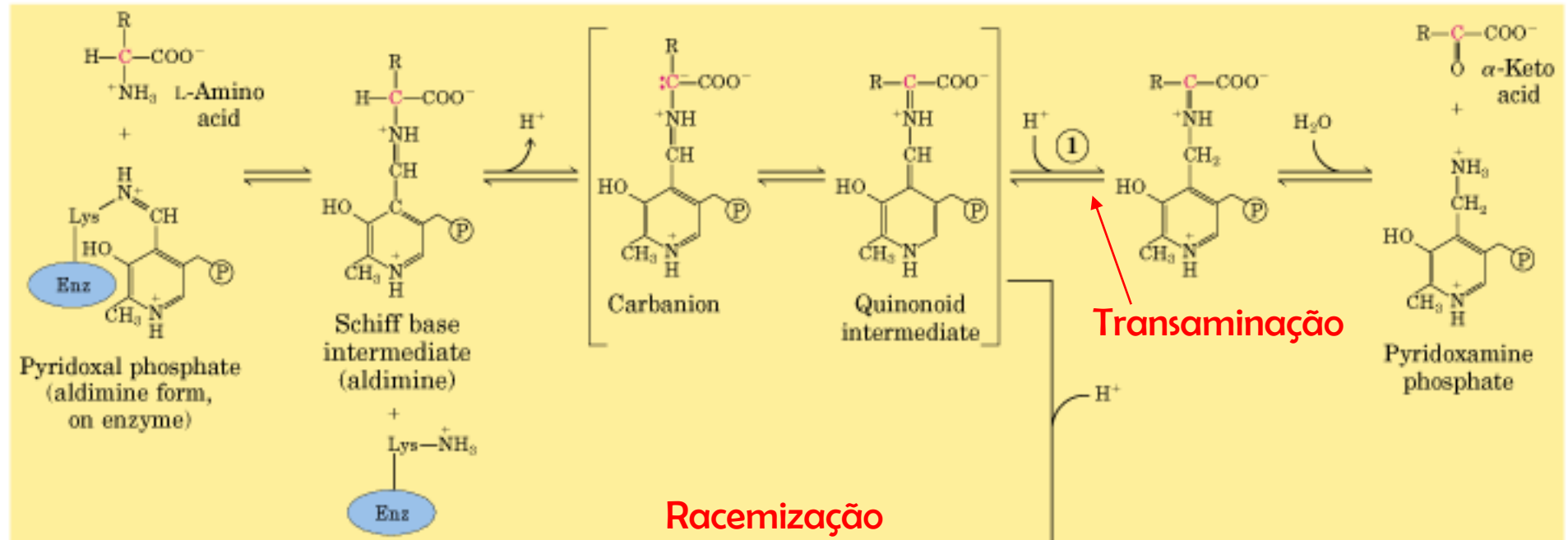




Piridoxal fosfato, o grupo prostético das aminotransferases

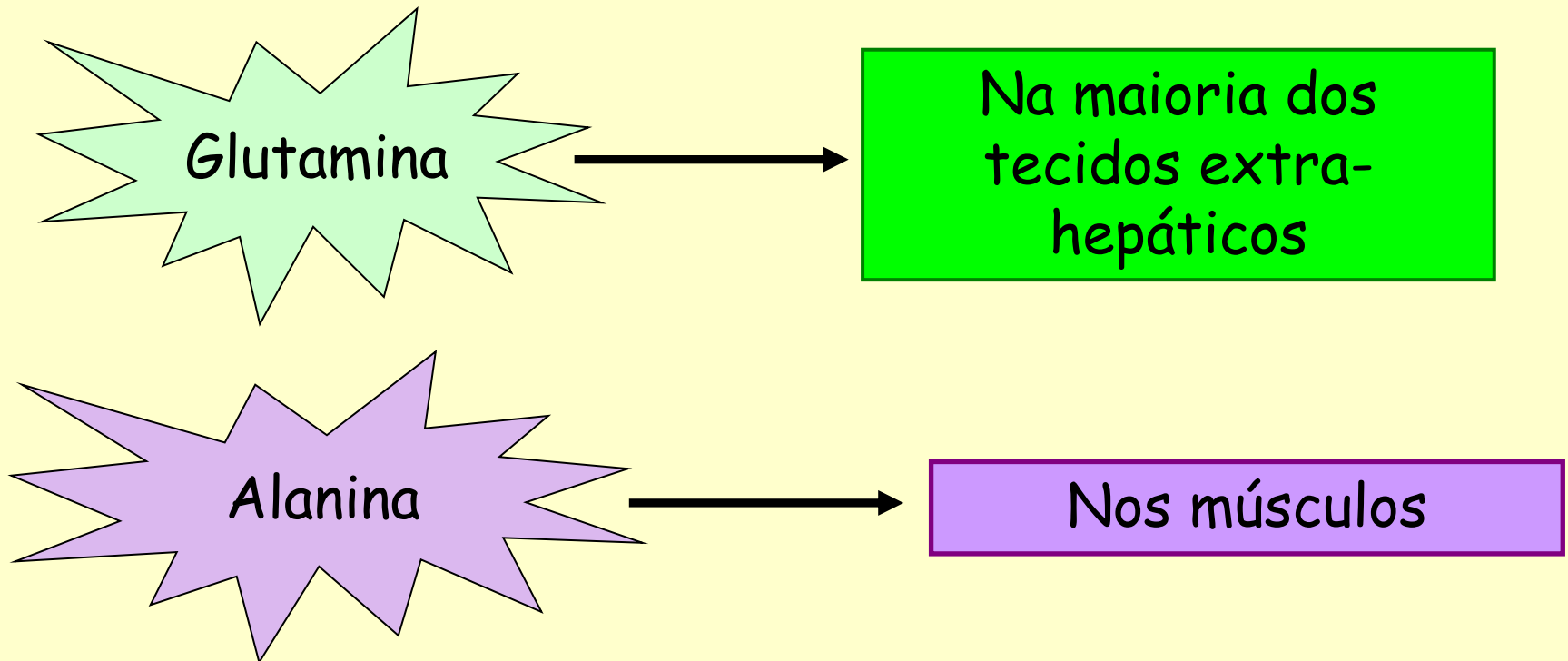
O piridoxal fosfato está ligado à enzima por interações não-covalentes muito fortes e pela formação de uma base de Schiff, envolvendo um resíduo de lisina no sítio ativo

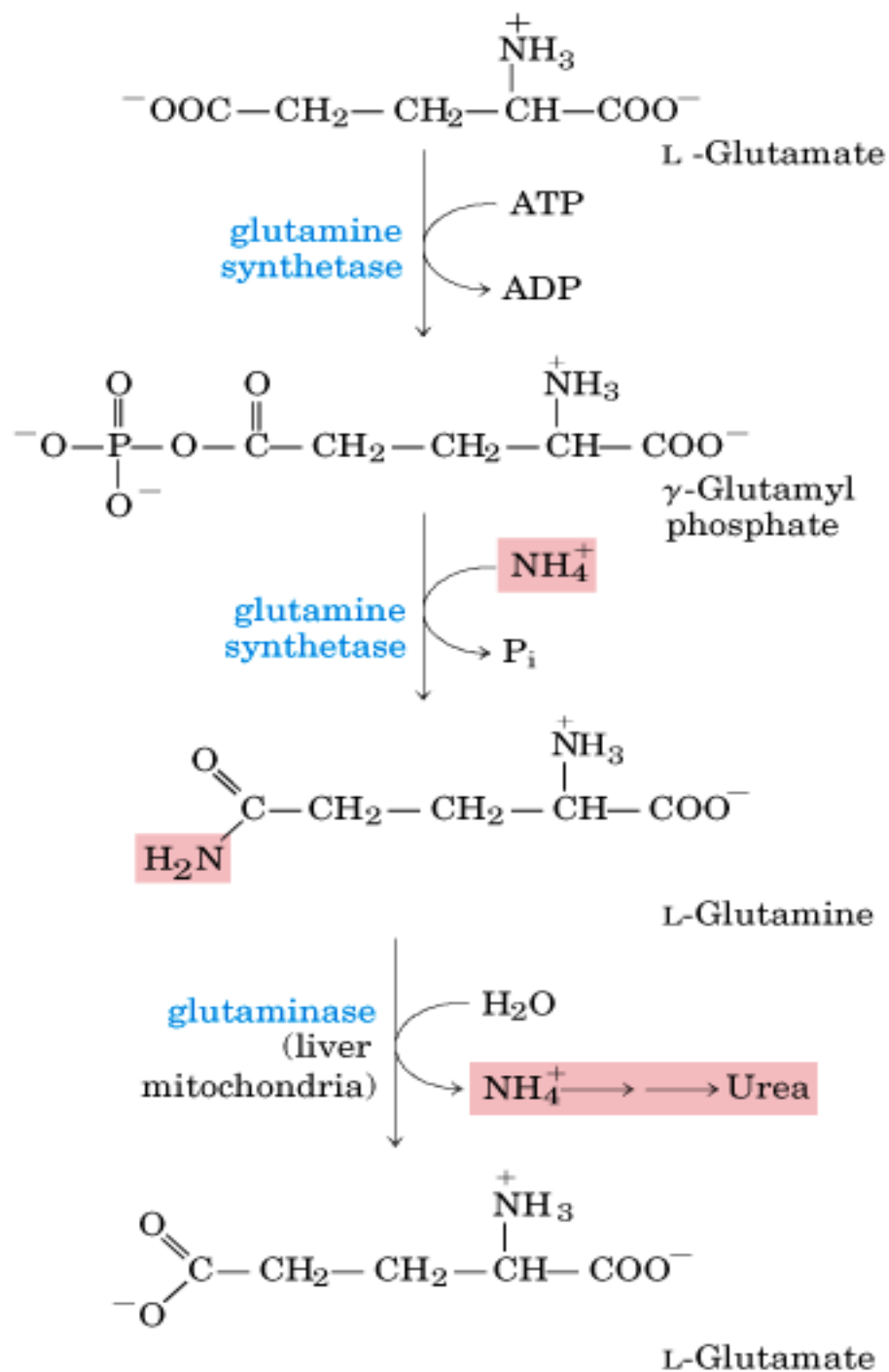
**Algumas transformações no carbono
 α dos aminoácidos facilitadas pelo
piridoxal fosfato**



FORMAS DE TRANSPORTE NÃO-TÓXICAS DE AMÔNIA DOS TECIDOS PARA O FÍGADO

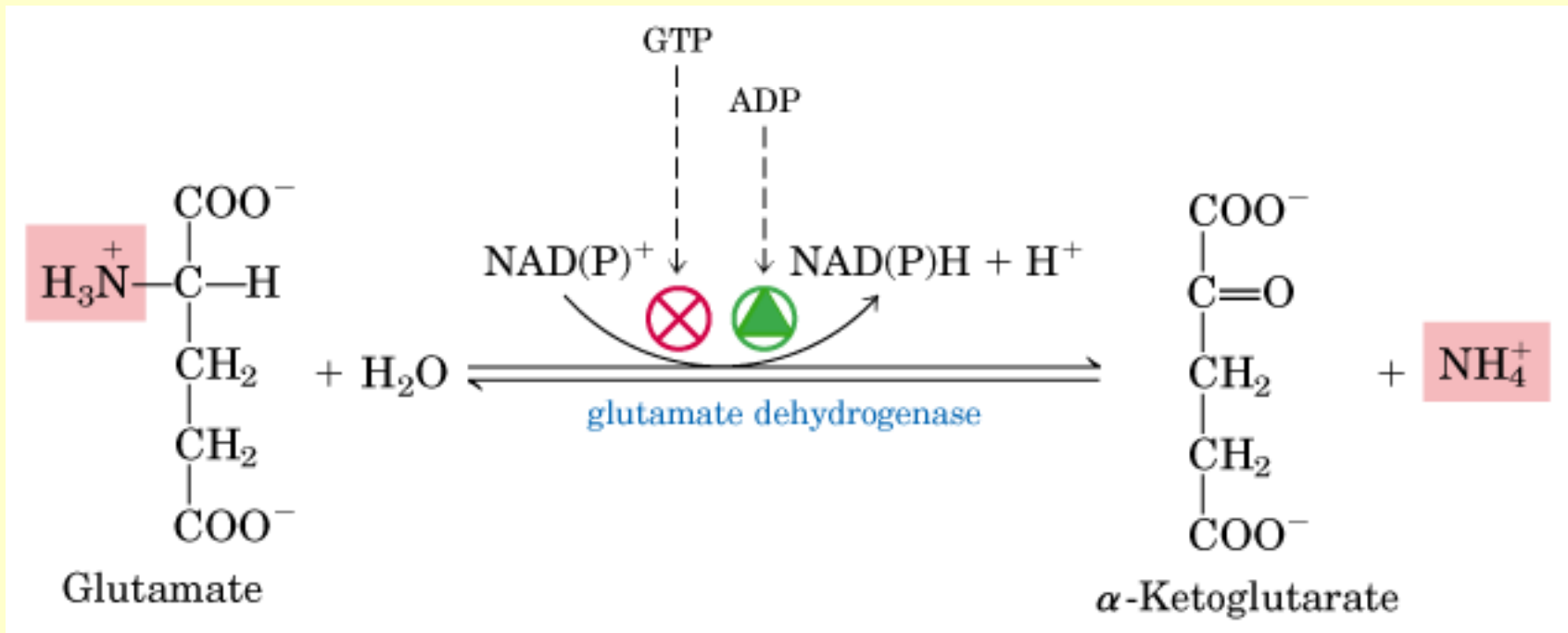
Como a amônia é tóxica e sua conversão em uréia ocorre no fígado, ela deve ser incorporada a compostos não-tóxicos e que atravessam a membrana com facilidade:





A glutamina transporta a amônia na corrente sangüínea

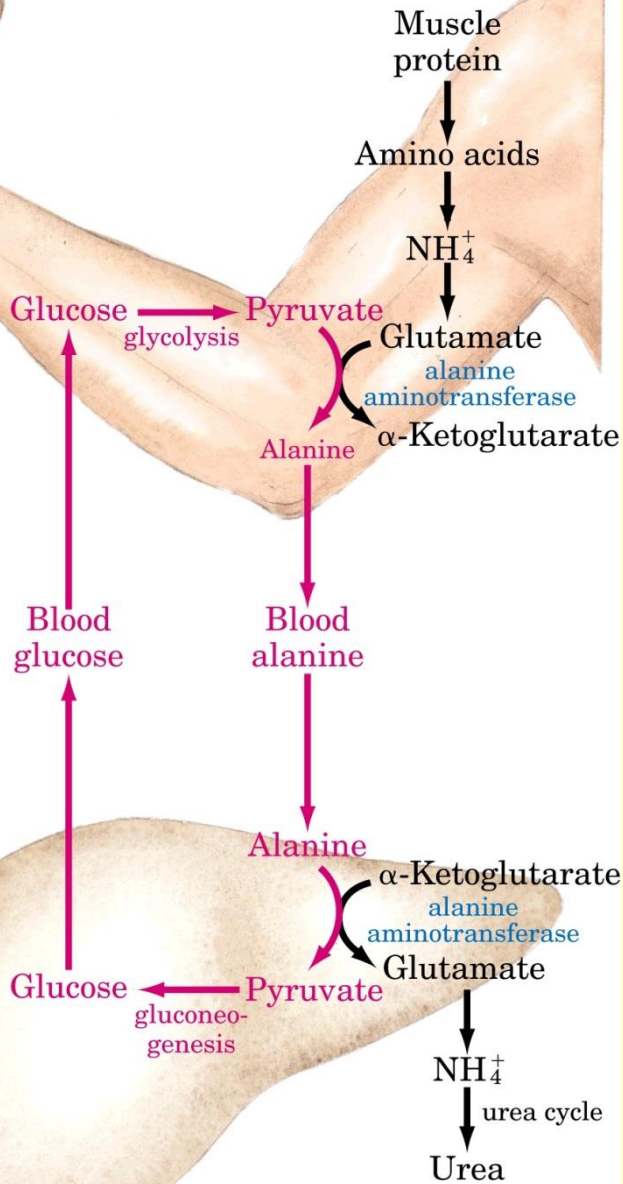
A reação catalisada pela glutamato desidrogenase



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.

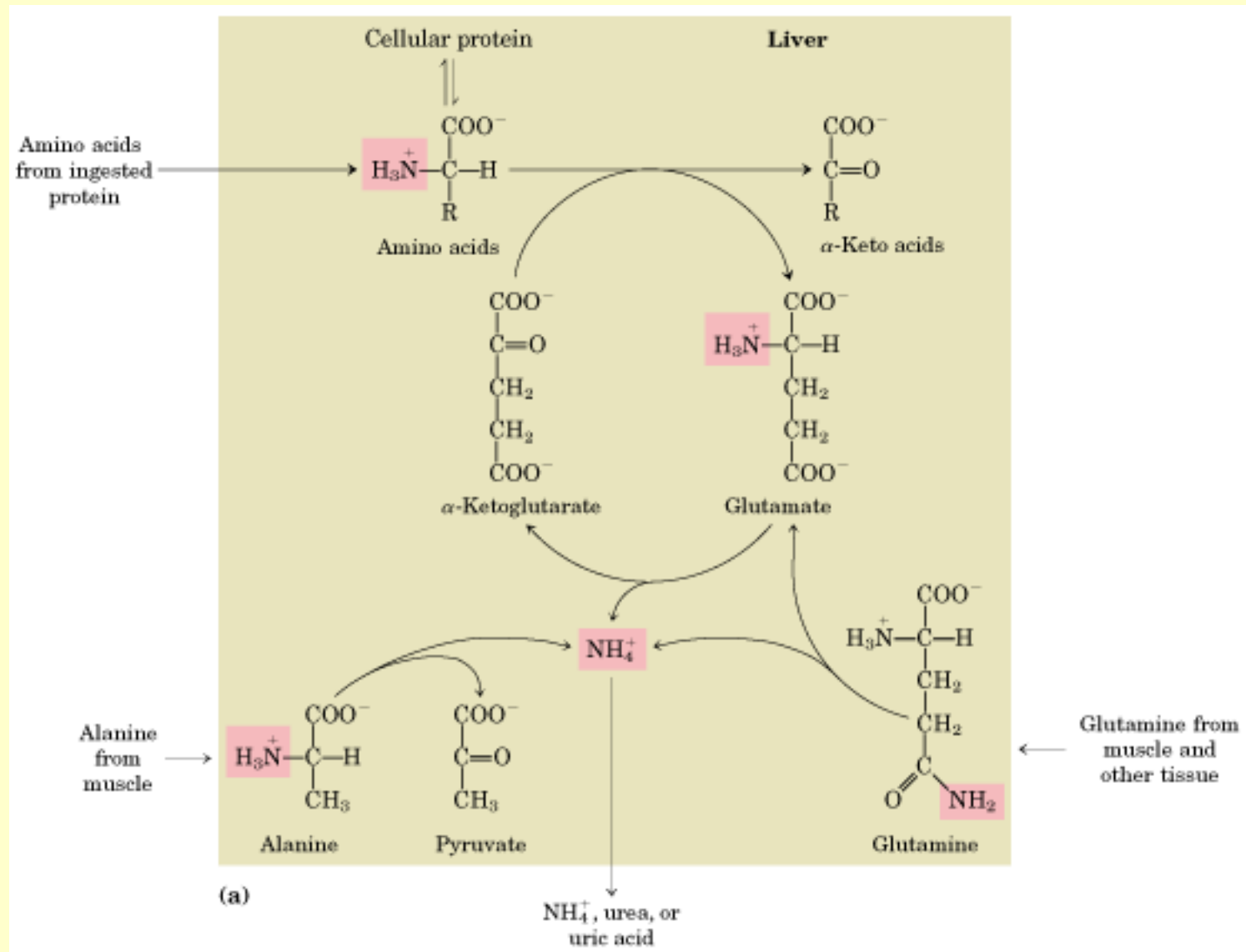
O CICLO DA GLICOSE-ALANINA

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

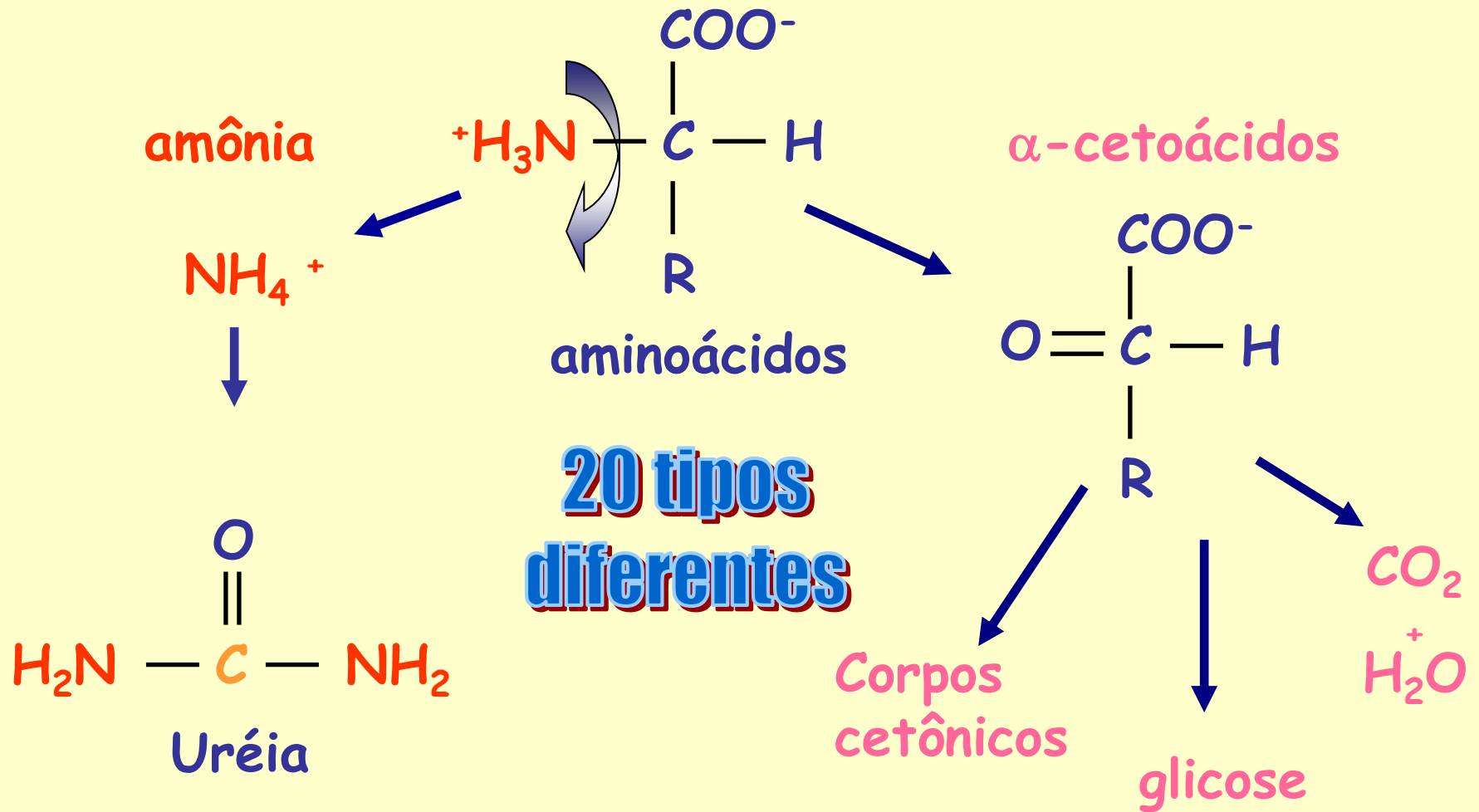


Fígado: O ATP é empregado na síntese da glicose (gliconeogênese) durante a recuperação

CATABOLISMO DOS GRUPOS AMINO



OXIDAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS



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

A AMÔNIA É TÓXICA AOS ANIMAIS

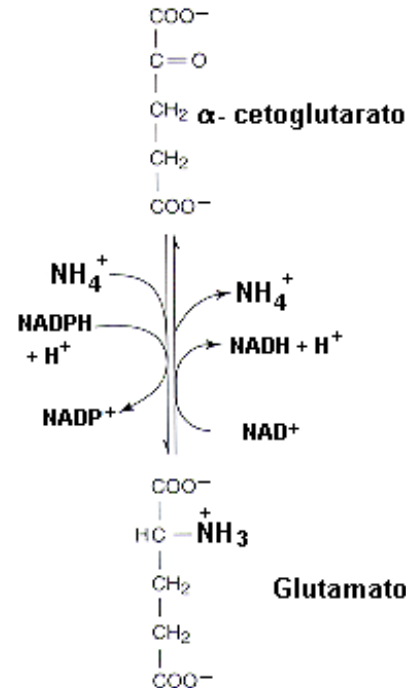
Intoxicação severa leva a
encefalopatia hepática:
estado comatoso

Mecanismos?

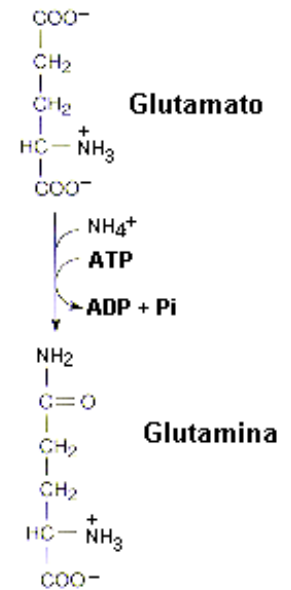
1. Depleção do ATP celular

↑ NH_4^+ ativa a
glutamato
desidrogenase

Remoção de
 α -cetoglutarato
e NADH compromete
o ciclo dos ácidos
cítricos e a geração
de ATP



Reação da glutamato desidrogenase



Reação da glutamina sintetase

↑ NH_4^+ ativa a
glutamina
sintetase

Colabora para a
redução no nível
celular
de ATP

A AMÔNIA É TÓXICA AOS ANIMAIS

Intoxicação severa leva a
encefalopatia hepática:
estado comatoso

Mecanismos?

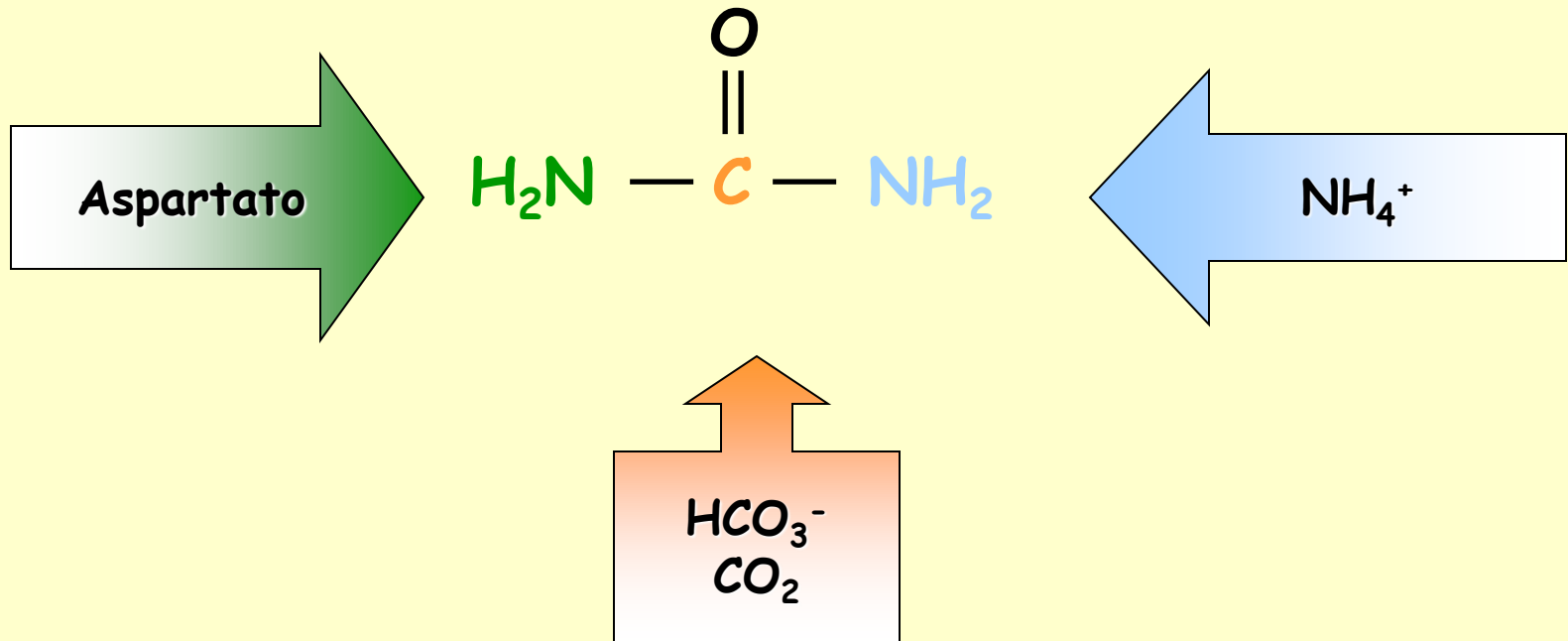
2. Interferência na síntese de neurotransmissores

$\uparrow \text{NH}_4^+$ ativa a glutamina sintetase
e inibe a glutaminase

Reduz o nível de glutamato que atua como um potente neurotransmissor excitatório mediando um grande número de funções cognitivas. Consequência: letargia e falta de direção

**GABA (γ -aminobutirato), sintetizado a partir de glutamato
um importante neurotransmissor inibitório**

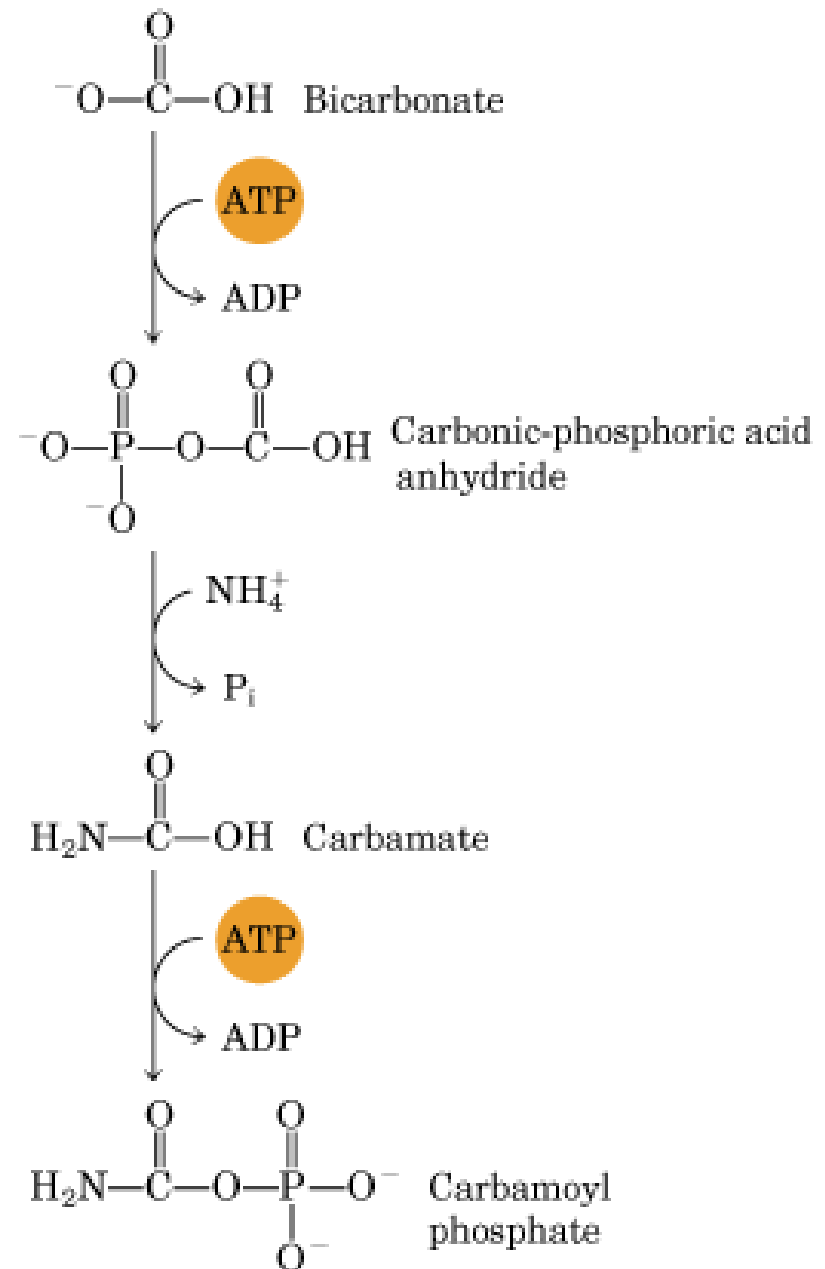
Síntese da uréia



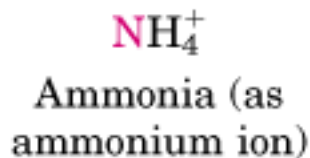
No fígado

A AMÔNIA produzida é imediatamente usada junto com o bicarbonato (CO_2 do ciclo dos ácidos cítricos) para formar carbamoilfosfato

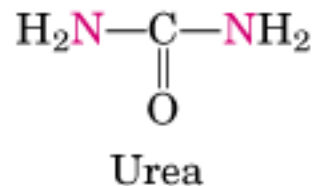
Carbamoil fosfato sintetase (mit)
Enzima reguladora



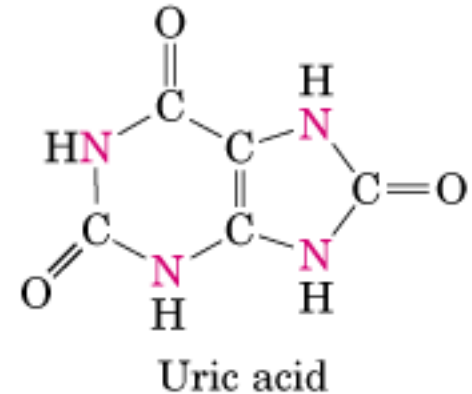
CATABOLISMO DOS GRUPOS AMINO



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

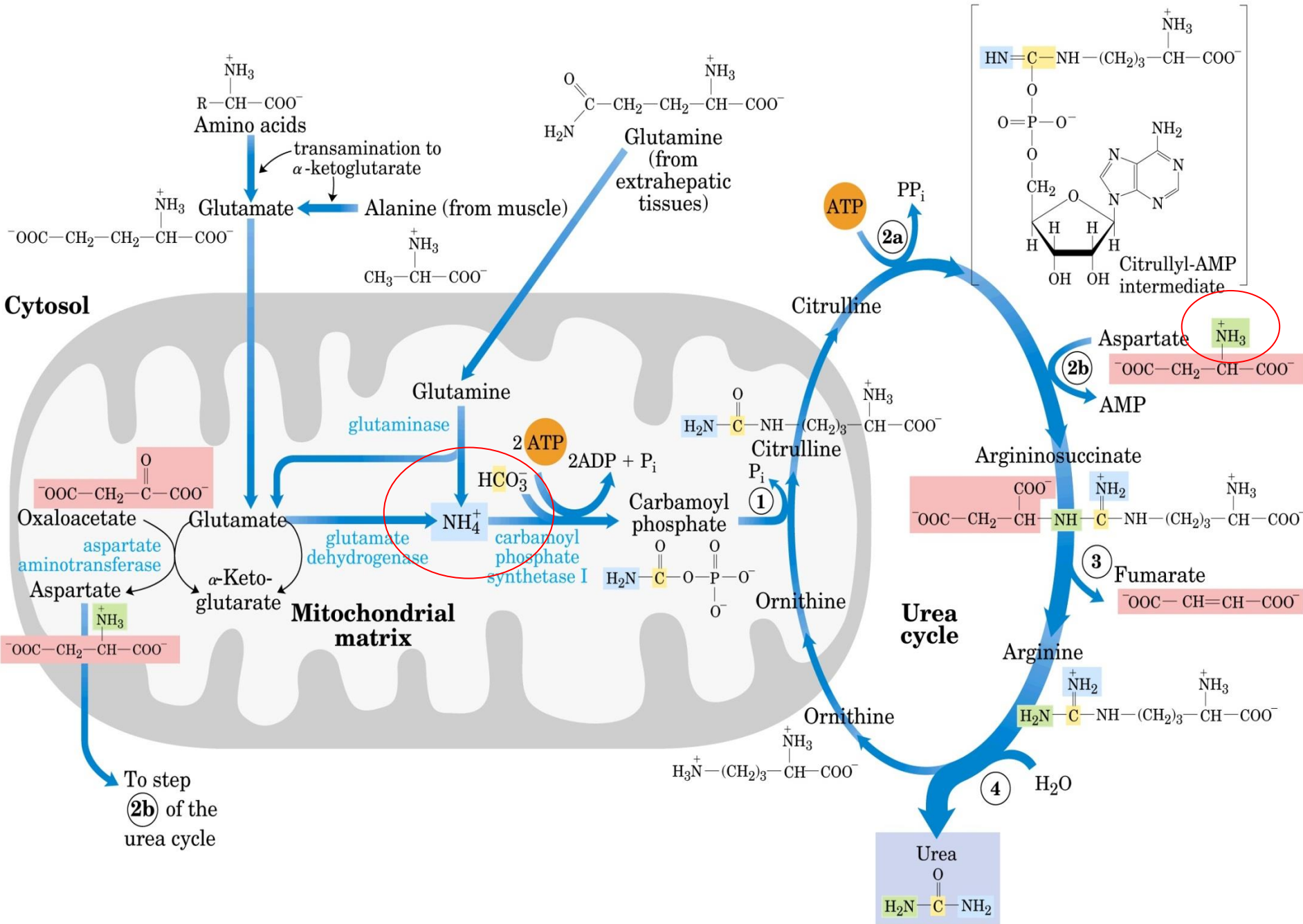


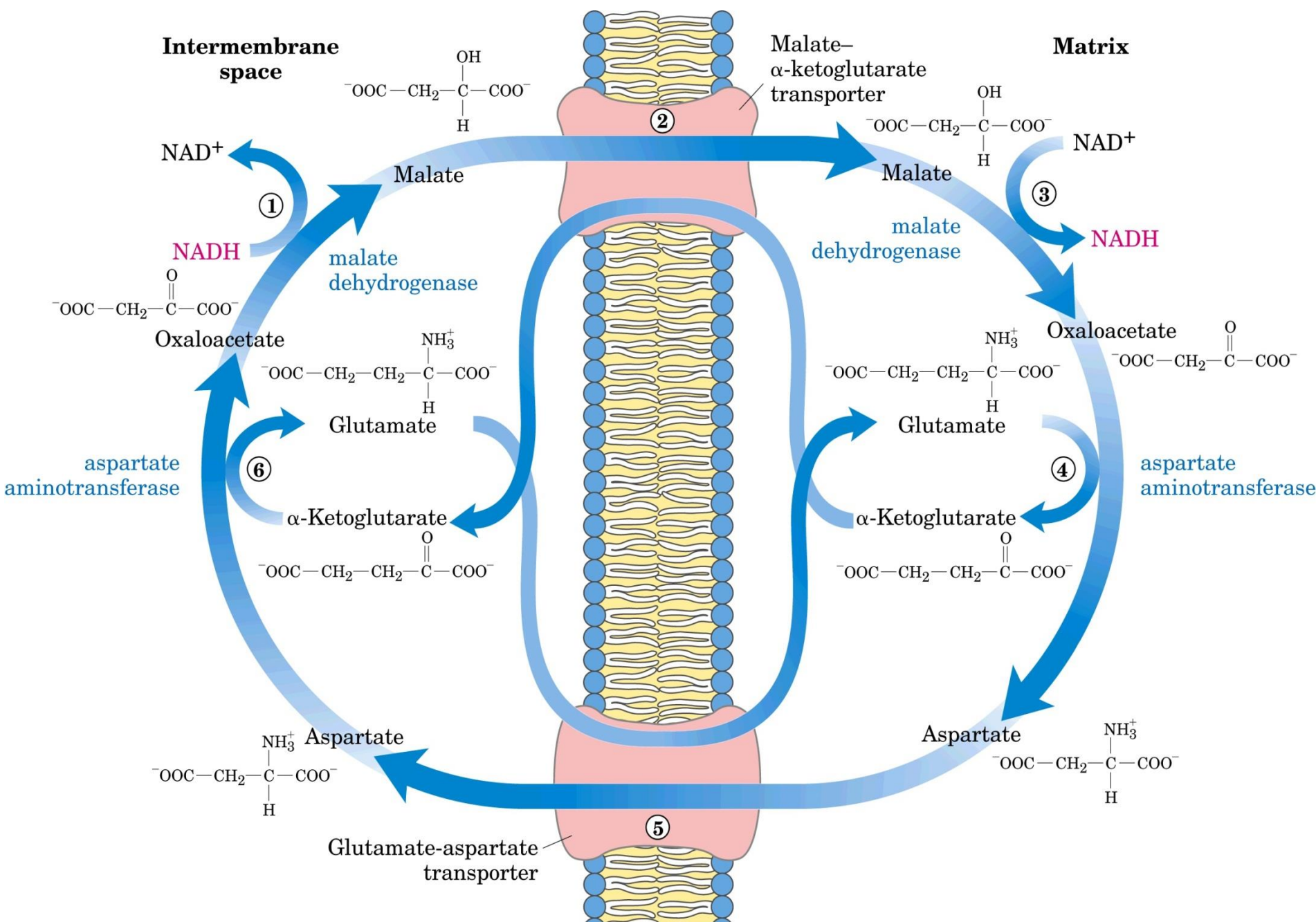
Ureotelic animals:
many terrestrial
vertebrates; also sharks



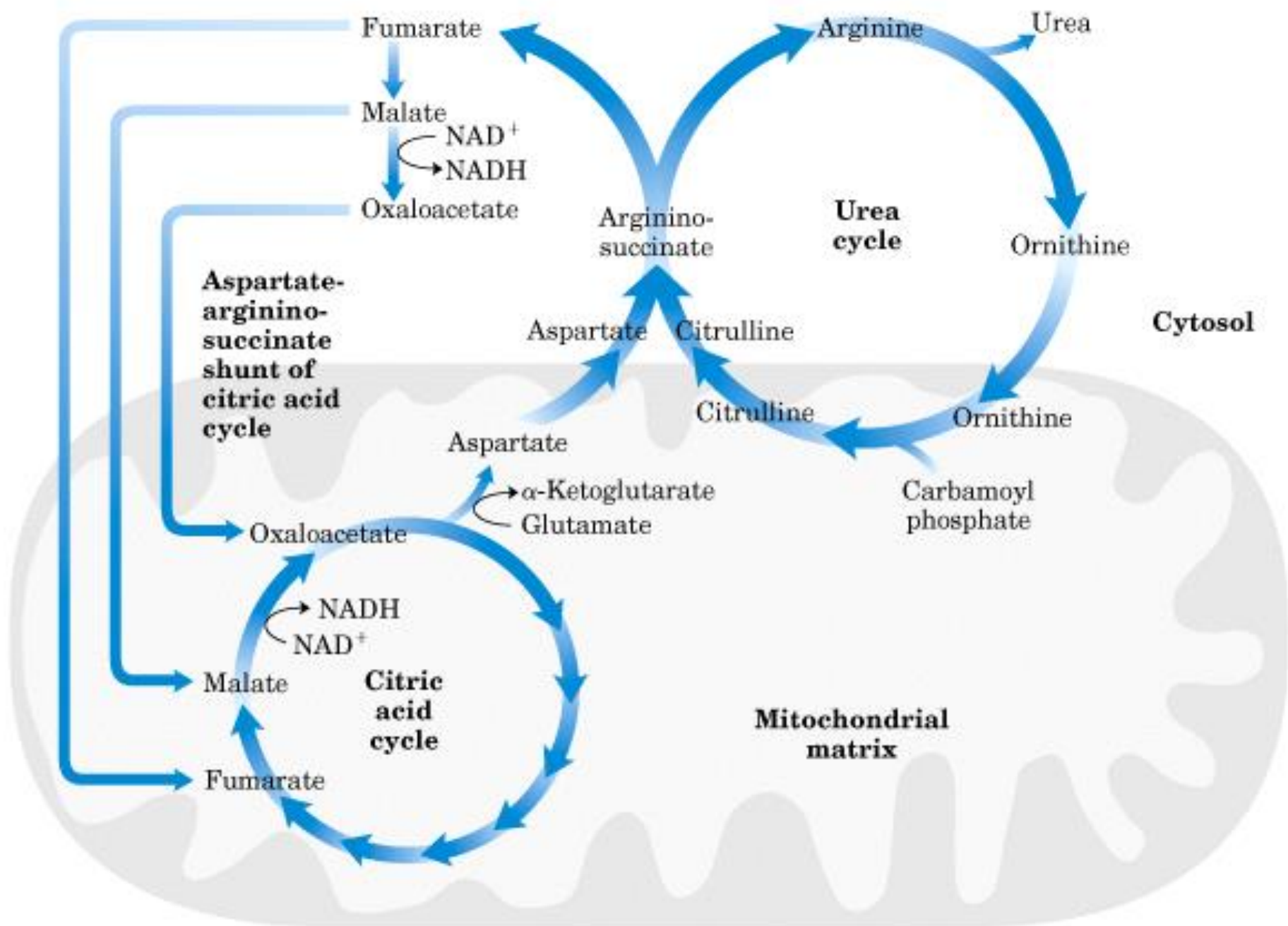
Uricotelic animals:
birds, reptiles

(b)



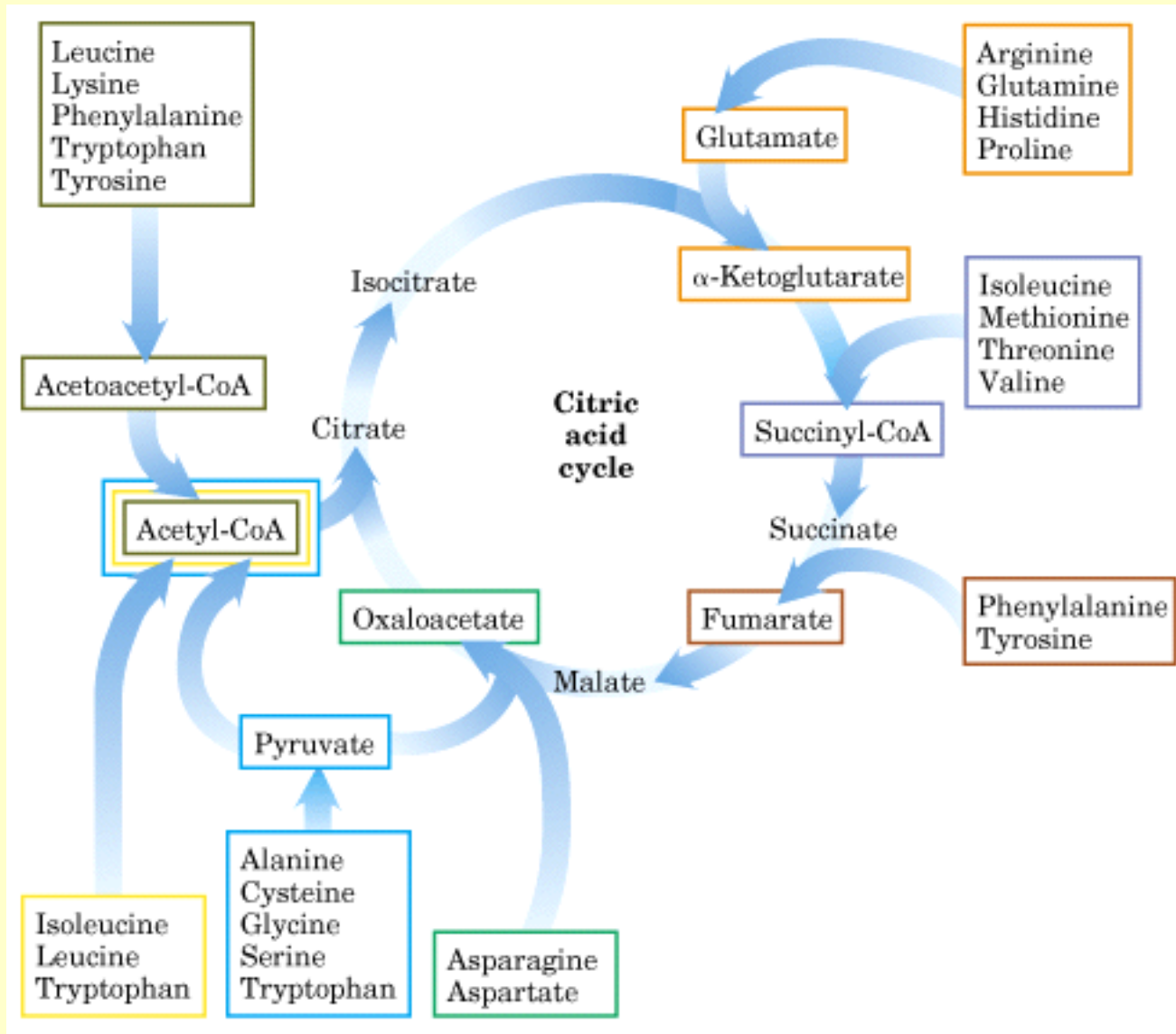


INTERCONEXÕES ENTRE O CICLO DA URÉIA E O CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO



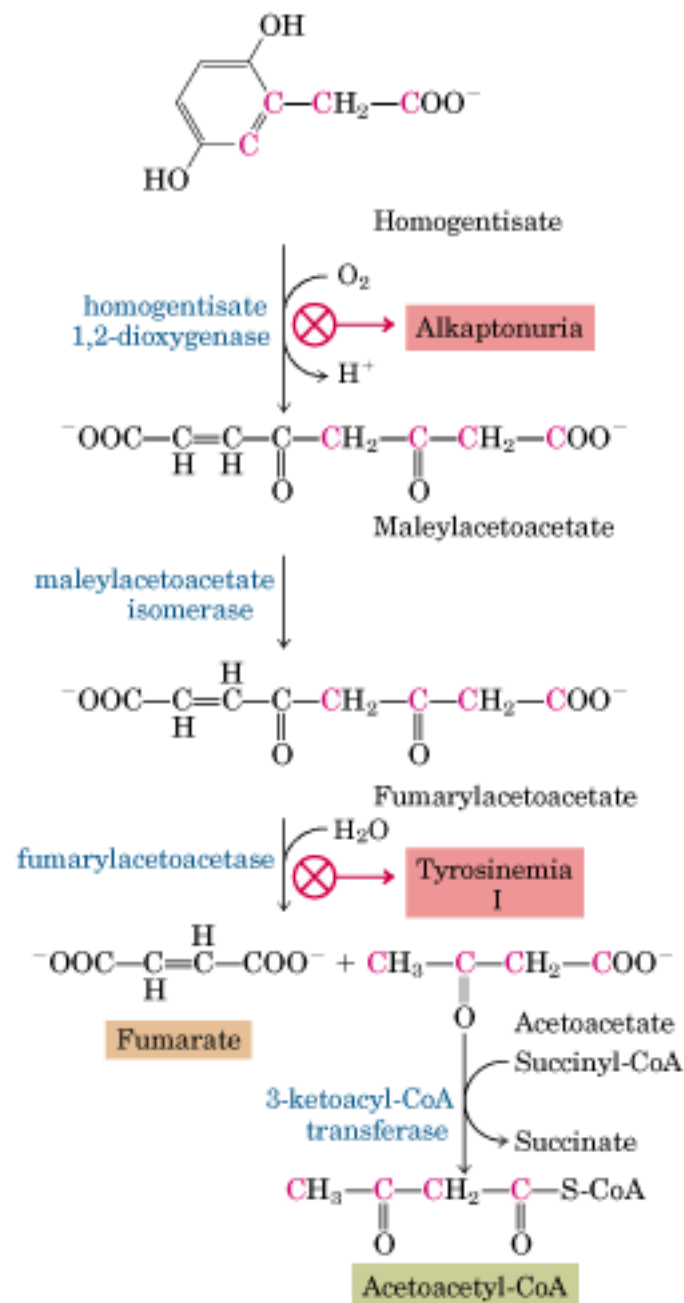
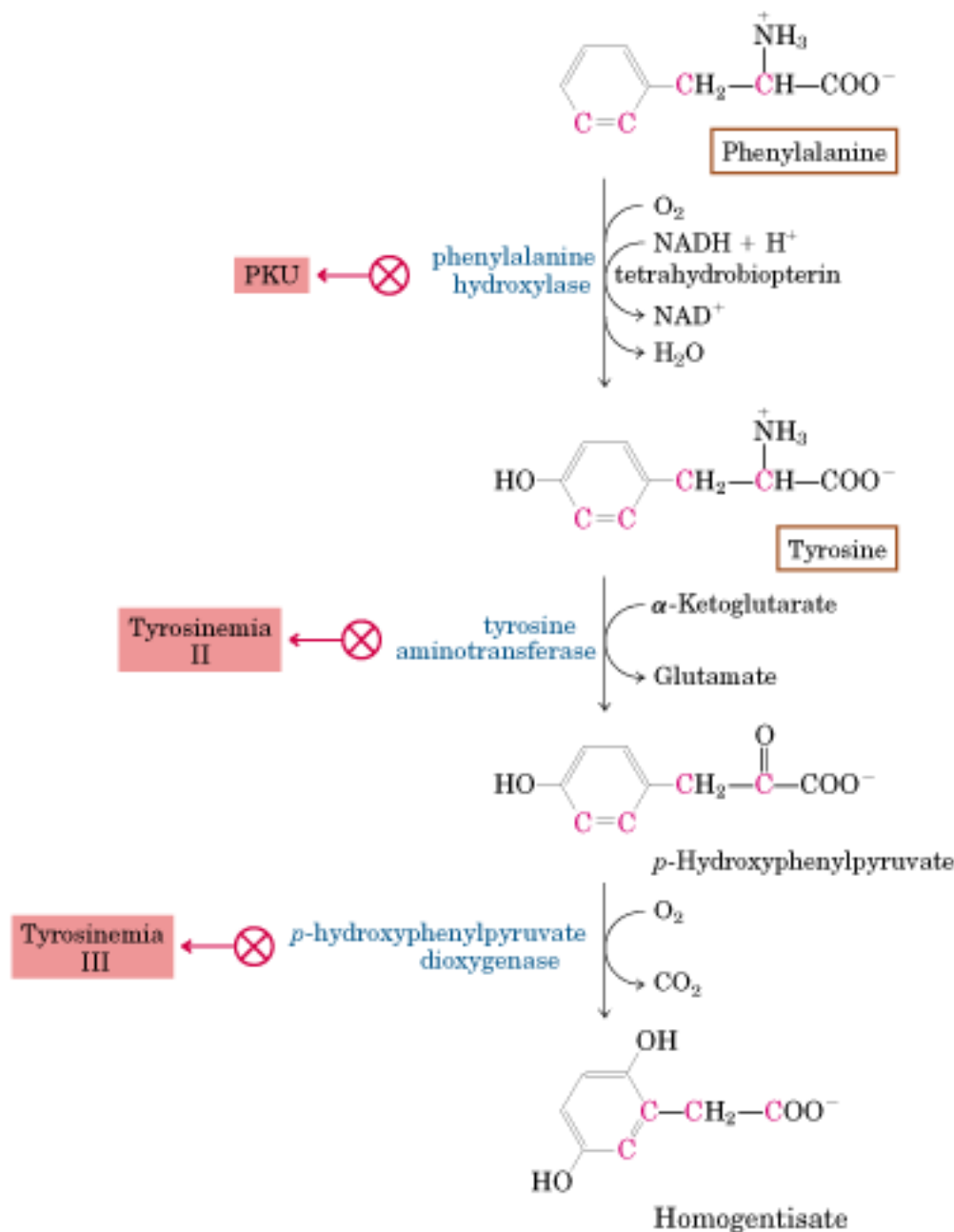
- As vias que se interconectam no alto da figura são chamadas de “bicicleta de krebs”
- Quando o ciclo do ácido cítrico é incluído, também se emprega o nome “triciclo de krebs”
- O ciclo que une os ciclos da uréia e do ácido cítrico é chamado de “desvio aspartato-argininosuccinato”
- Essas vias unem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

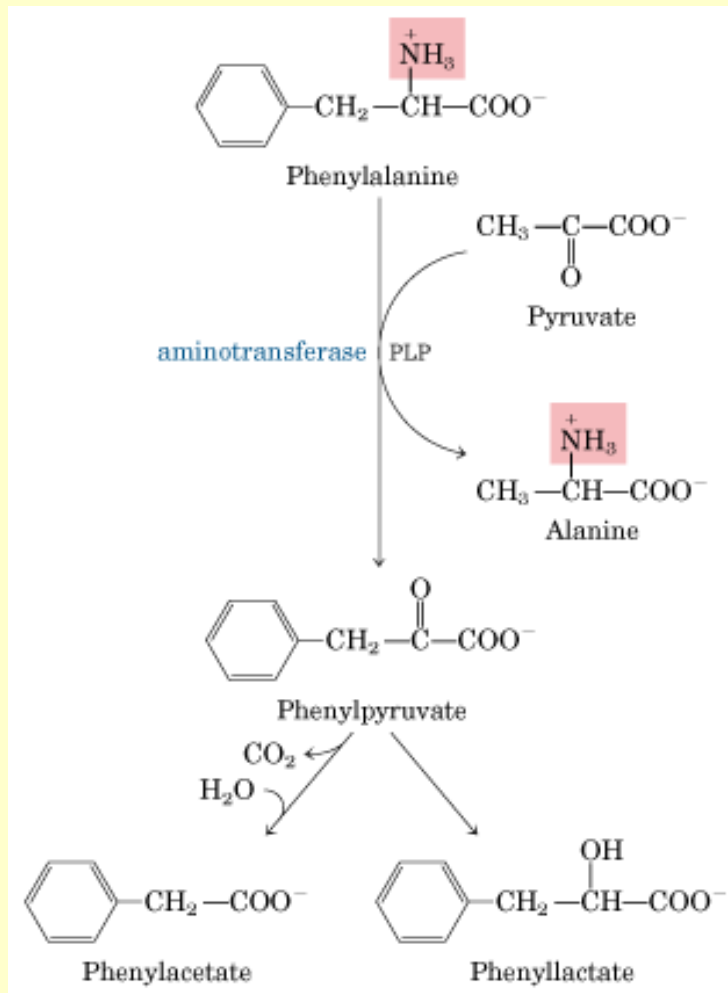
VIAS CATABÓLICAS PARA A FENILALANINA E PARA A TIROSINA



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 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

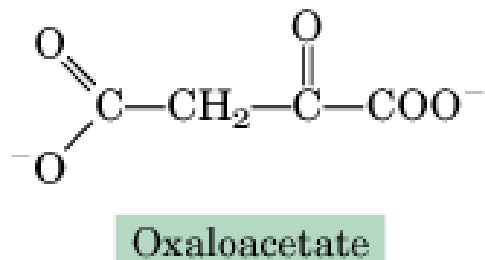
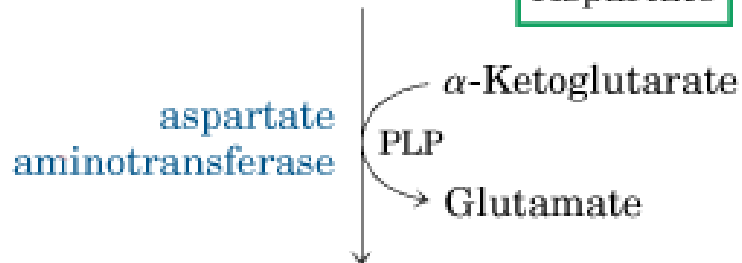
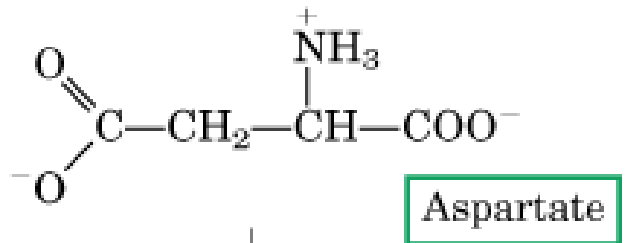
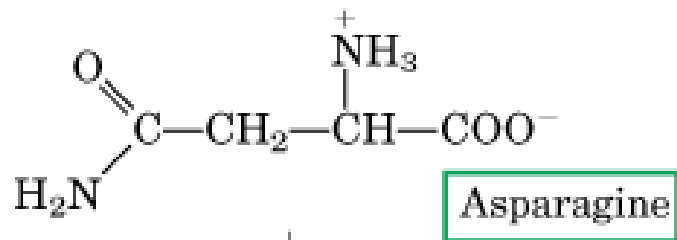
VIAS ALTERNATIVAS PARA O CATABOLISMO DA FENILALANINA EM PESSOAS COM FENILCETONÚRIA



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

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.