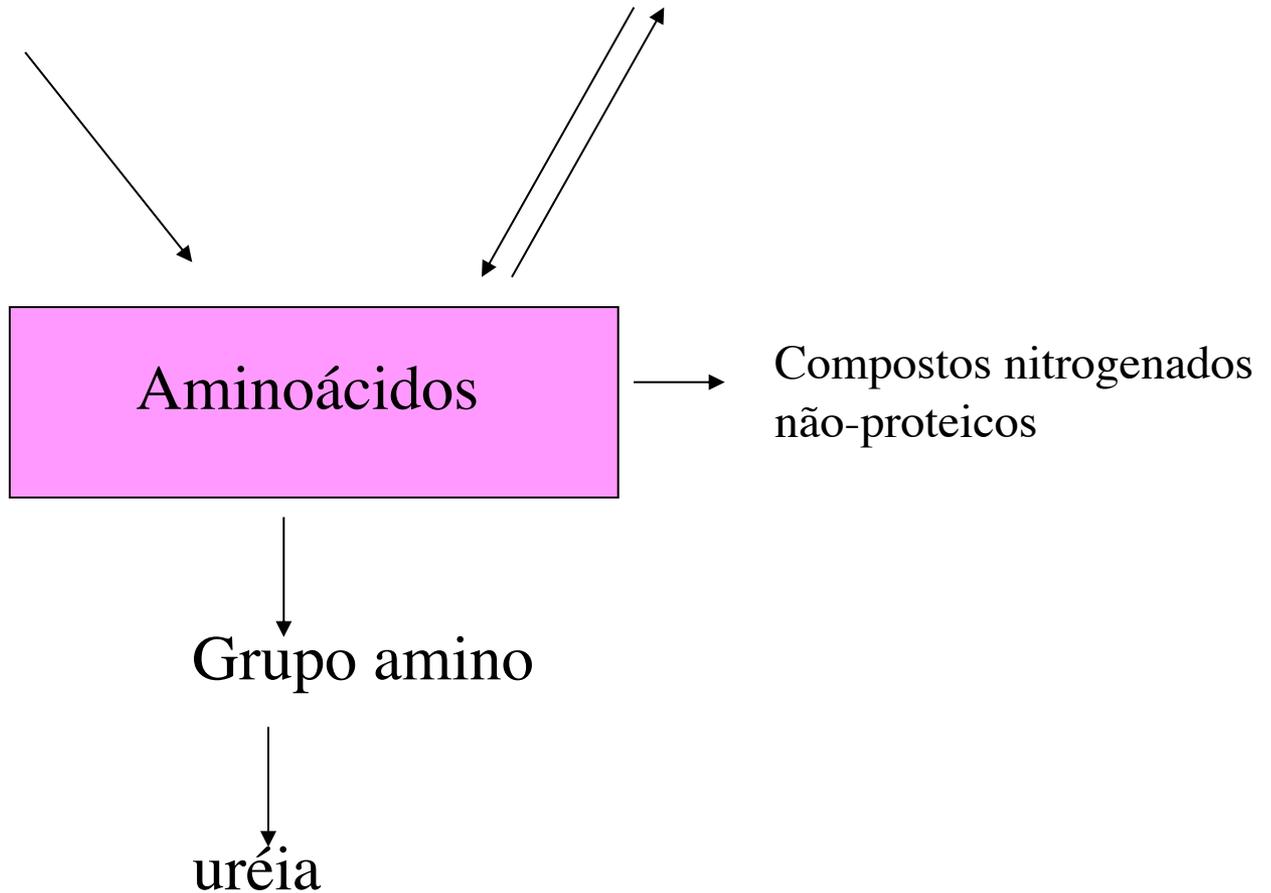


Reciclagem

- Aminoácidos em excesso não são armazenados.
- Indivíduo saudável, com dieta adequada, **elimina** nitrogênio correspondente a cerca de **100g/proteína/dia**.
- 400 g de proteínas devem ser renovadas/dia.
- Portanto **100 g** devem ser repostos pela **alimentação**

Proteínas da dieta

Proteínas endógenas



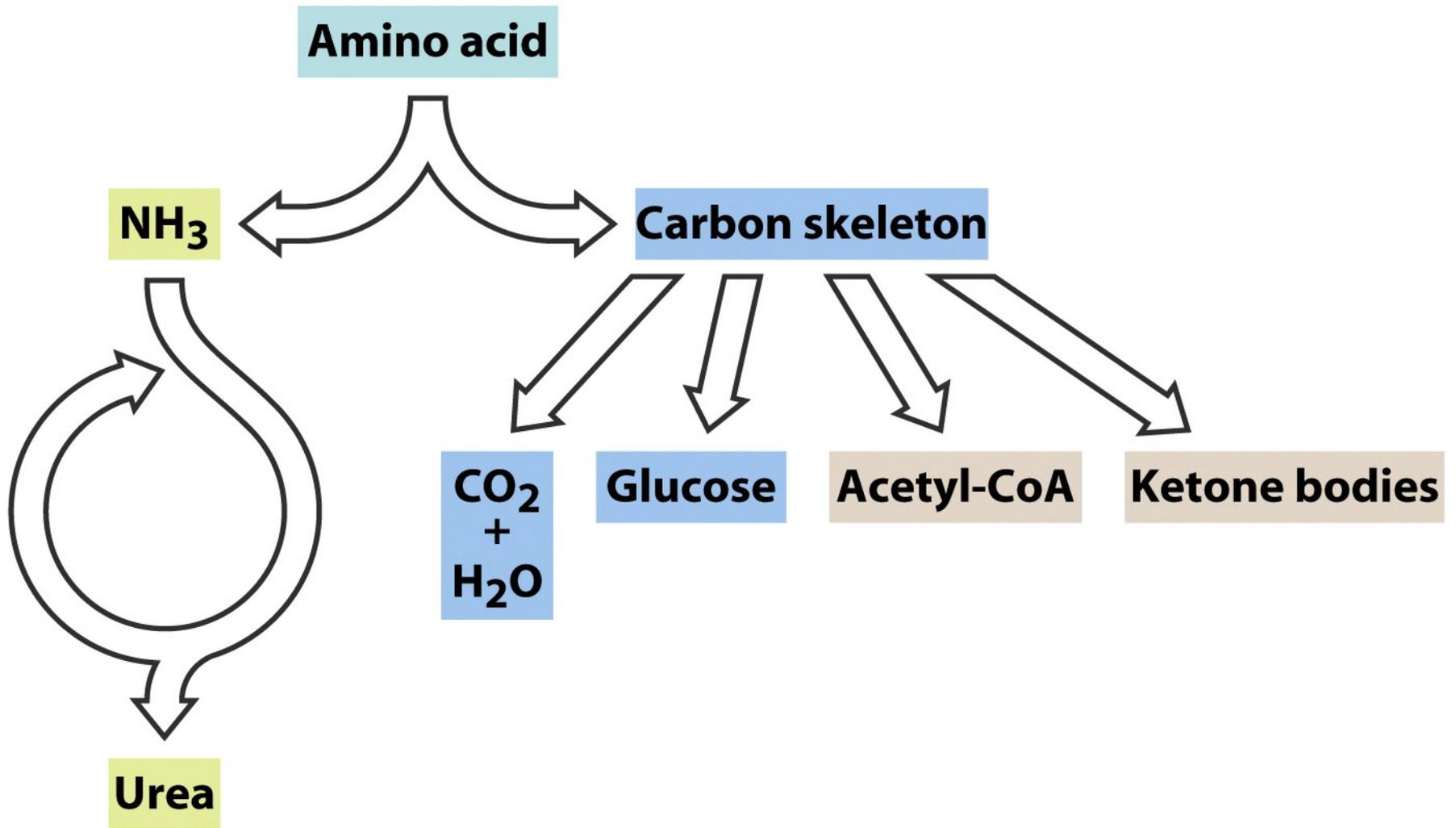


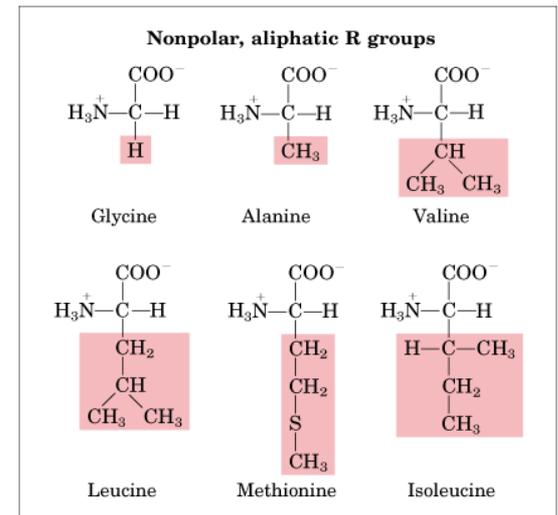
Figure 20-6 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

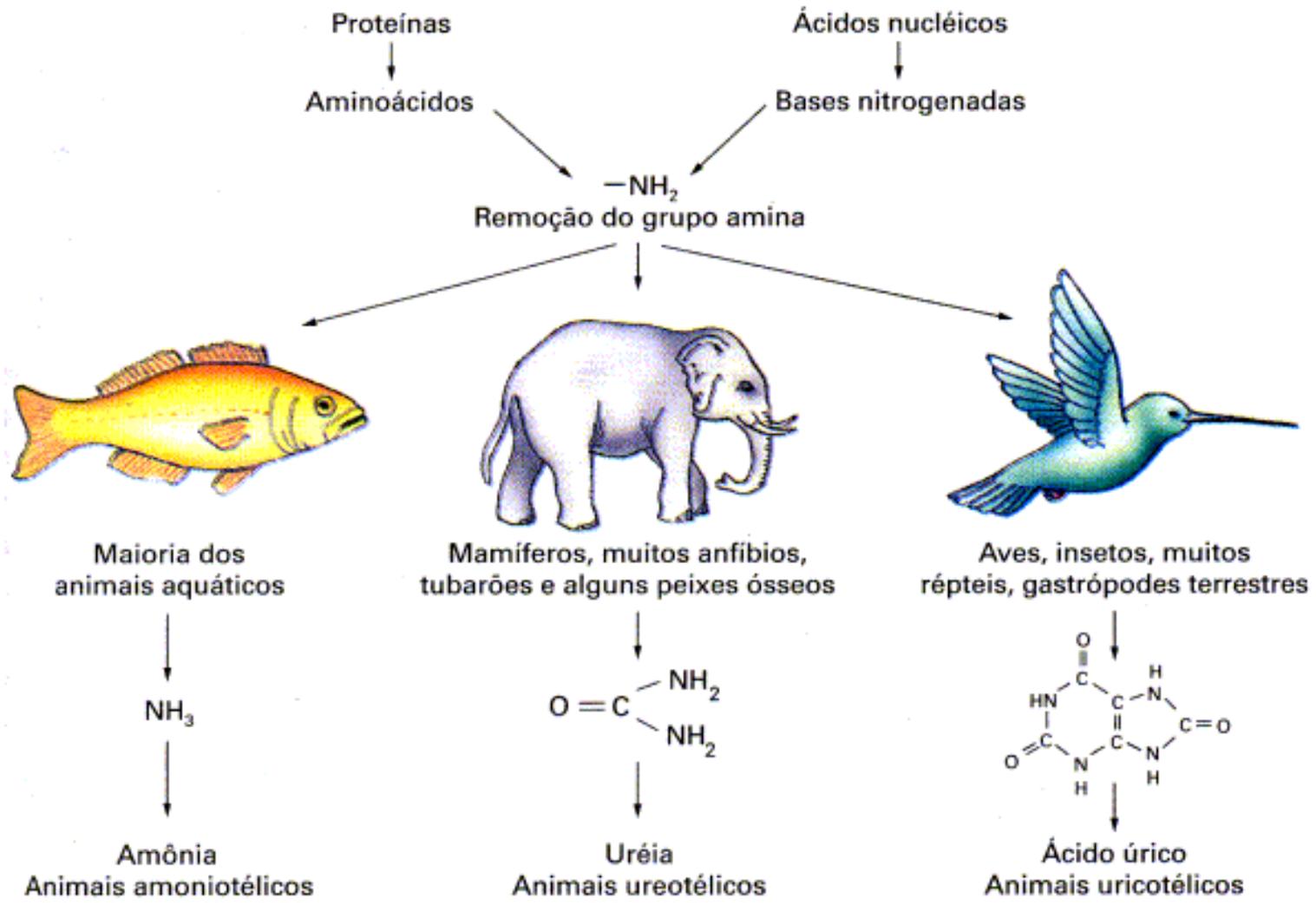
O grupo **amino** e o esqueleto de **carbono** seguem vias separadas mas conectadas

- A maioria dos amino ácidos é metabolizada no **fígado**.
Leucina, isoleucina e valina são oxidados principalmente como combustível no músculo, tecido adiposo, rim e cérebro). Esses tecidos têm uma aminotransferase, ausente no fígado, que age nesses aminoácidos ramificados.

O nitrogênio é abundante na atmosfera mas muito inerte para ser usado na maioria dos processos bioquímicos.

- A amônia gerada é reciclada é usada nas sínteses .
- O excesso de amônia é excretado.





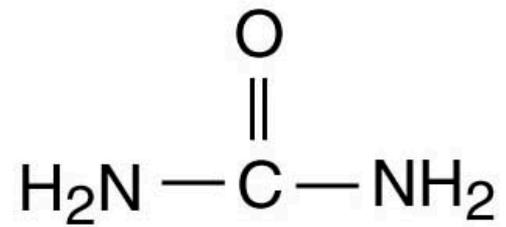


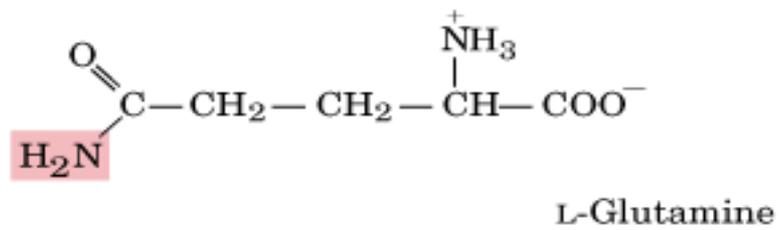
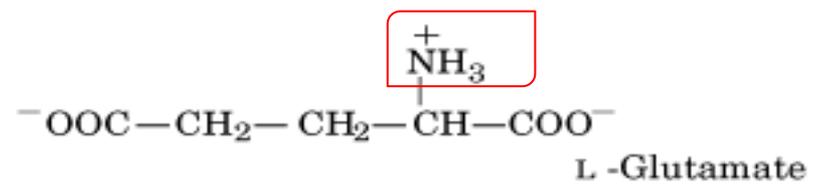
Figure 19.21. Urea.

Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Edited by Thomas M. Devlin. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

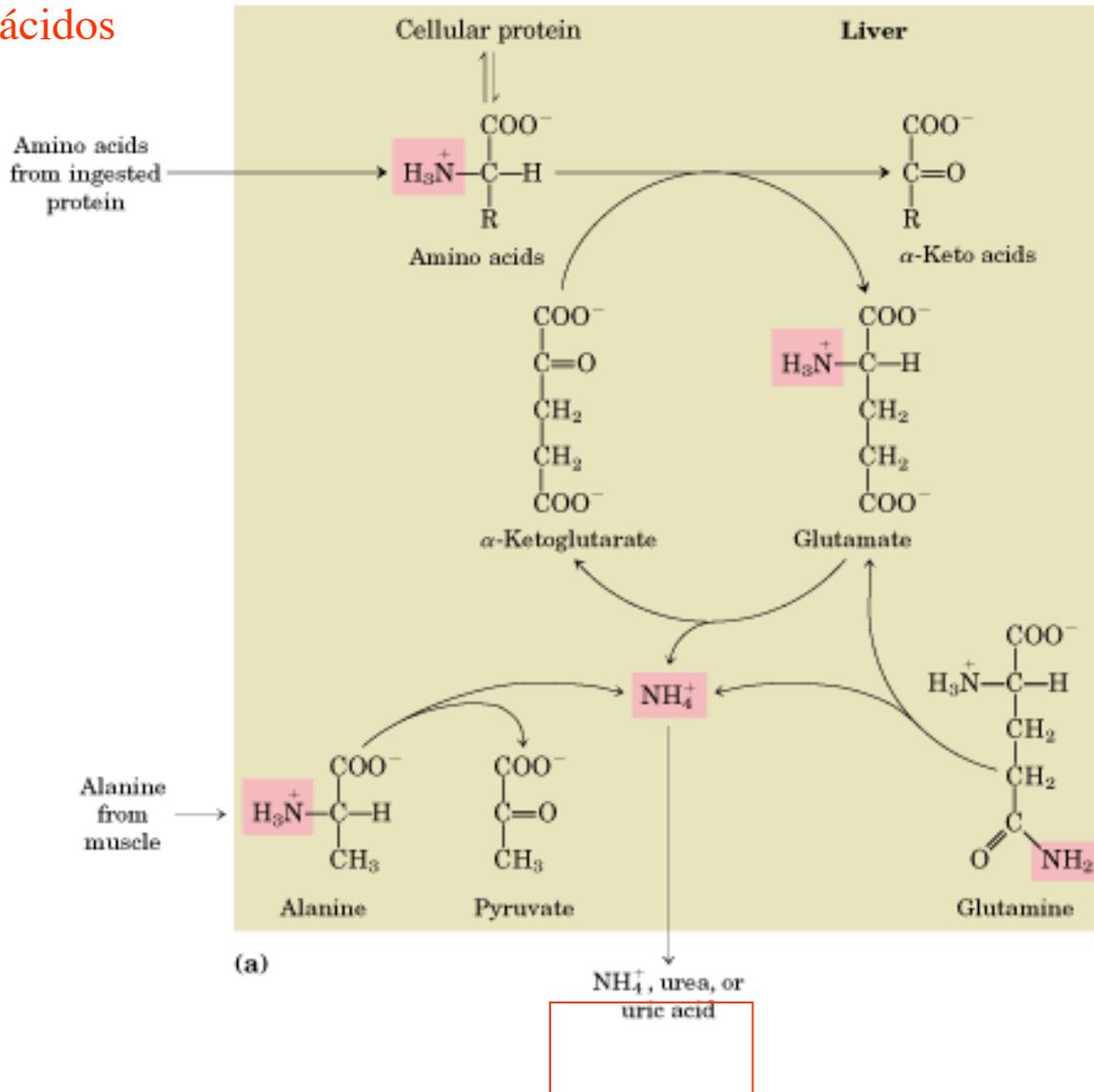
A remoção do grupo amino

O papel do glutamato e da glutamina

- O glutamato e a glutamina desempenham papel crucial no metabolismo do nitrogênio.
- No citossol de **hepatócitos**, amino grupos da maioria de amino ácidos são transferidos para o alfa-cetoglutarato formando **glutamato**.
- O excesso de amônia gerado na maioria dos outros tecidos é convertida no grupo amino da **glutamina**.



Amino ácidos
Dieta



Alanina
Músculo

Glutamina
Músculo e outros tecidos

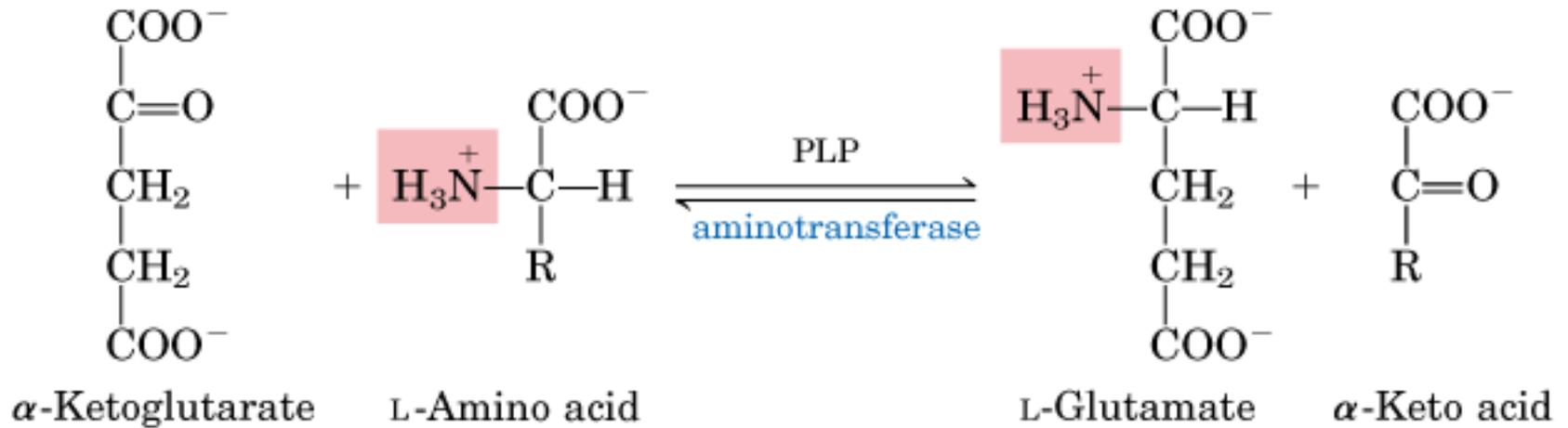
O grupo amino da maioria dos aa é coletado como glutamato

Reação catalisada por **aminotransferases (transaminases)**



Fígado

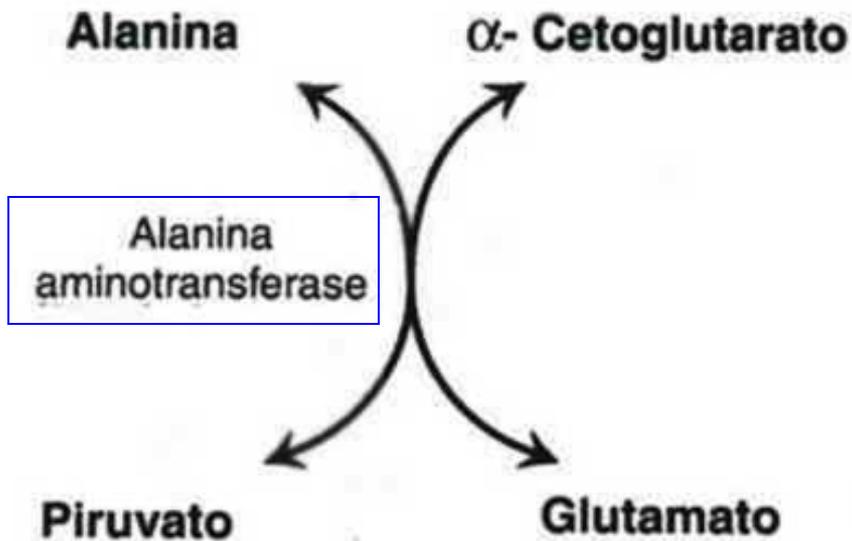
Reservatório temporário de grupos amino



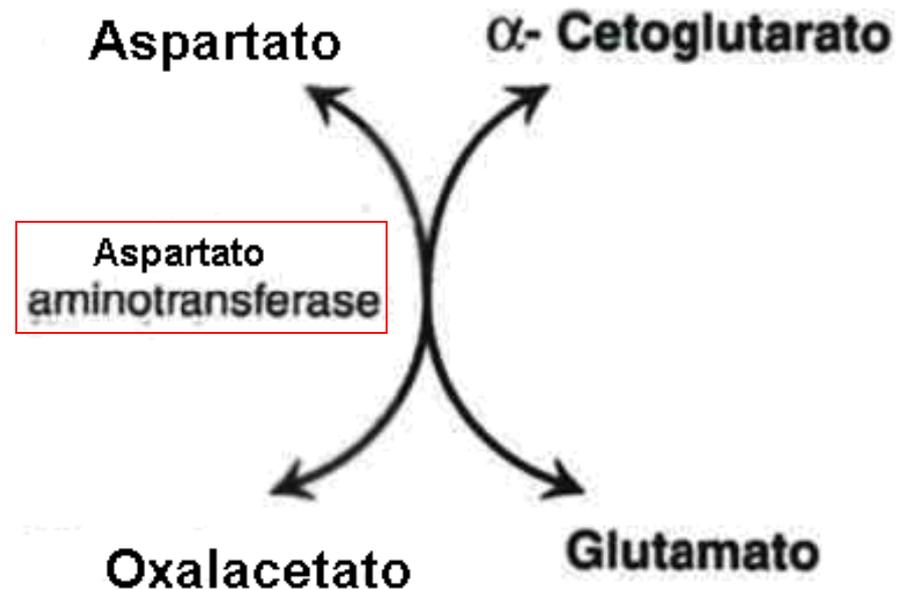
Aminotransferases = transaminases

Transaminases de Importância em Diagnóstico

TGP (ALT)-
Transaminase
Glutâmico-Pirúvica



TGO (AST)- Transaminase
Glutâmico-oxalacético



Transaminases no diagnóstico

TGO E TGP ELEVADOS: O QUE É E QUANDO FAZER O EXAME

QUAIS DOENÇAS O EXAME PODE DETECTAR?

As **principais doenças** relacionadas ao nível irregular são:

Alcoolismo;

Câncer de fígado;

Gordura no fígado (esteatose);

Hepatites;

Intoxicação hepática;

Mononucleose infecciosa;

Lesão muscular;

Infarto;

Lesão no pâncreas;

Queimaduras extensas.



TGO é a enzima conhecida como **transaminase oxalacética** ou **AST (aspartato aminotransferase)**. Ela é produzida no fígado, mas também está presente no coração, músculos, rins e cérebro.

TGP é a enzima produzida, em sua maioria, no fígado e é conhecida como **transaminase pirúvica** ou **ALT (alanina aminotransferase)**. Seus níveis desregulares possuem maior associação às condições hepáticas.

As células têm várias aminotransferases
uma para cada amino ácido

O nome da enzima está relacionado com o
amino ácido doador do amino grupo para o
alfa-cetoglutarato, por exemplo:

Alanina aminotransferase; aspartato
aminotransferase

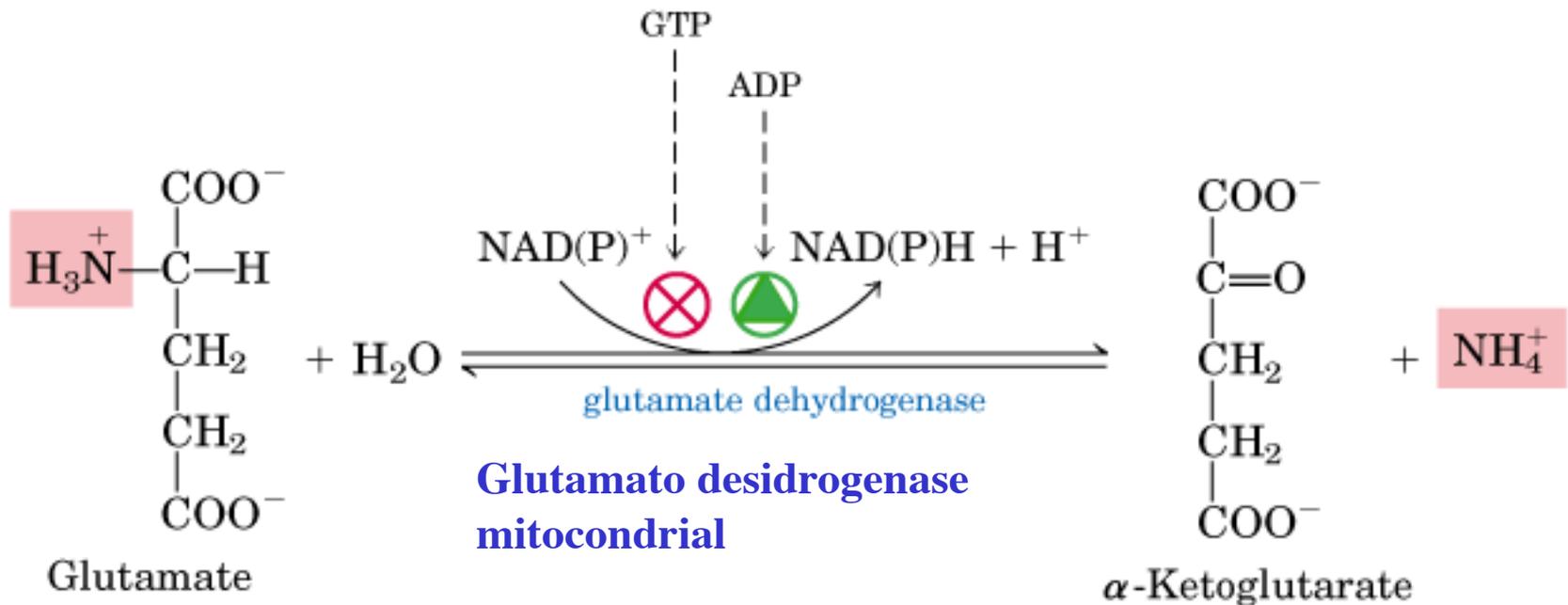
As reações das aminotransferases são
reversíveis

Os amino grupos são coletados no fígado na forma de **glutamato**

Em uma segunda etapa, os amino grupos originam **aspartato** e/ou **amônia**

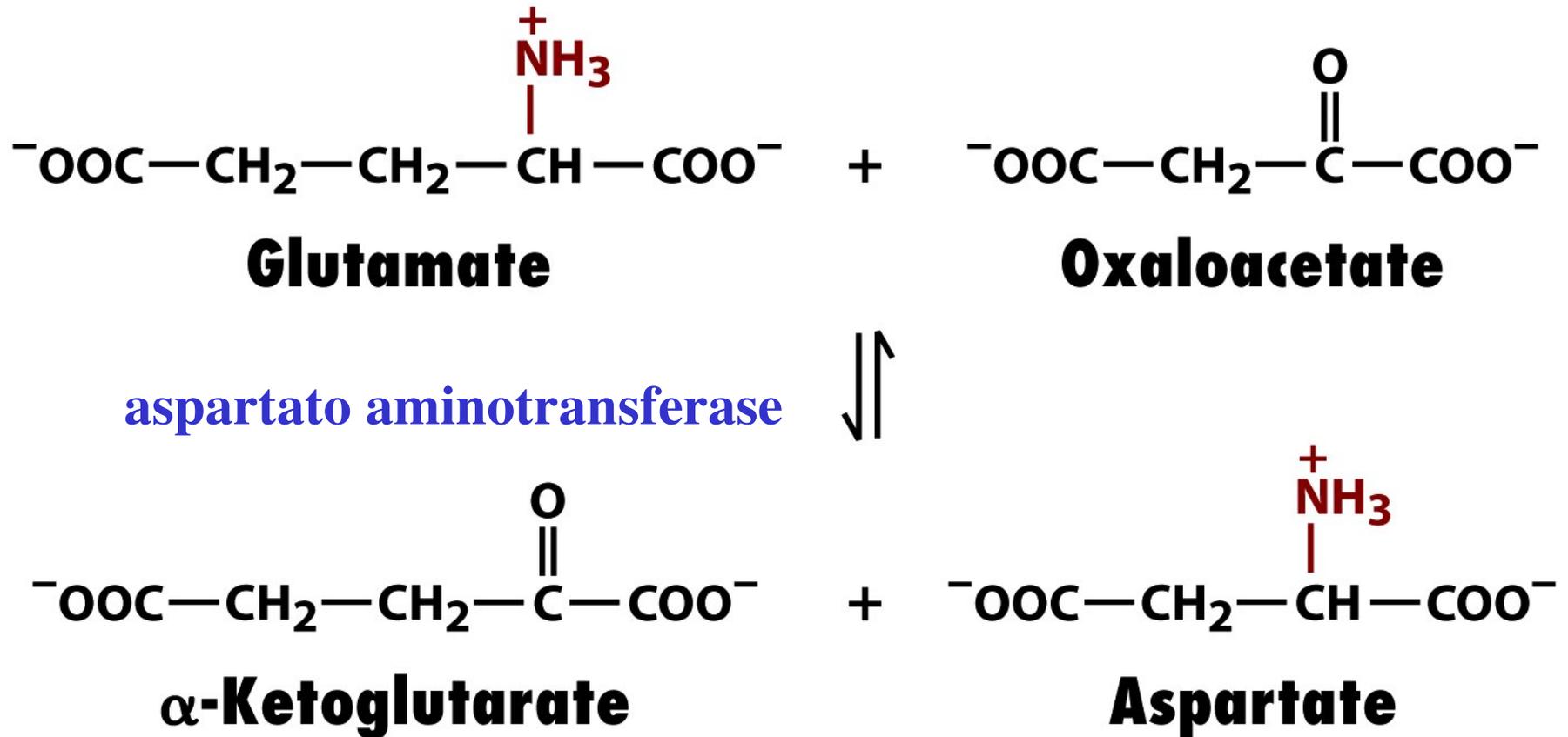
Nos hepatócitos, glutamato é transportado do **citossol** para a **mitocôndria** onde sofre **desaminação oxidativa** ou **transaminação**

O glutamato pode ser desaminado e o grupo amino liberado como **amônio** (NH_4^+) em pH fisiológico



A glutamato desidrogenase utiliza tanto NAD^+ como NADP^+

O glutamato também tem outro destino. **Transaminação** formando **aspartato** (o **segundo depositário de grupo amino dos aminoácidos**).



Alguns aminoácidos são desaminados por reações especiais

- Glicina, histidina, lisina, metionina, prolina, serina e treonina



Não participam de reações de **transaminação**



Ao longo da via de degradação o grupo amino é liberado Como NH_4^+ ou forma glutamato . Mesmos produtos dos Outros aminoácidos

- A ação combinada da aminotransferase e glutamato desidrogenase resulta na convergência do grupo amino da maioria dos aa em 2 compostos:
- **NH_4^+ e aspartato**

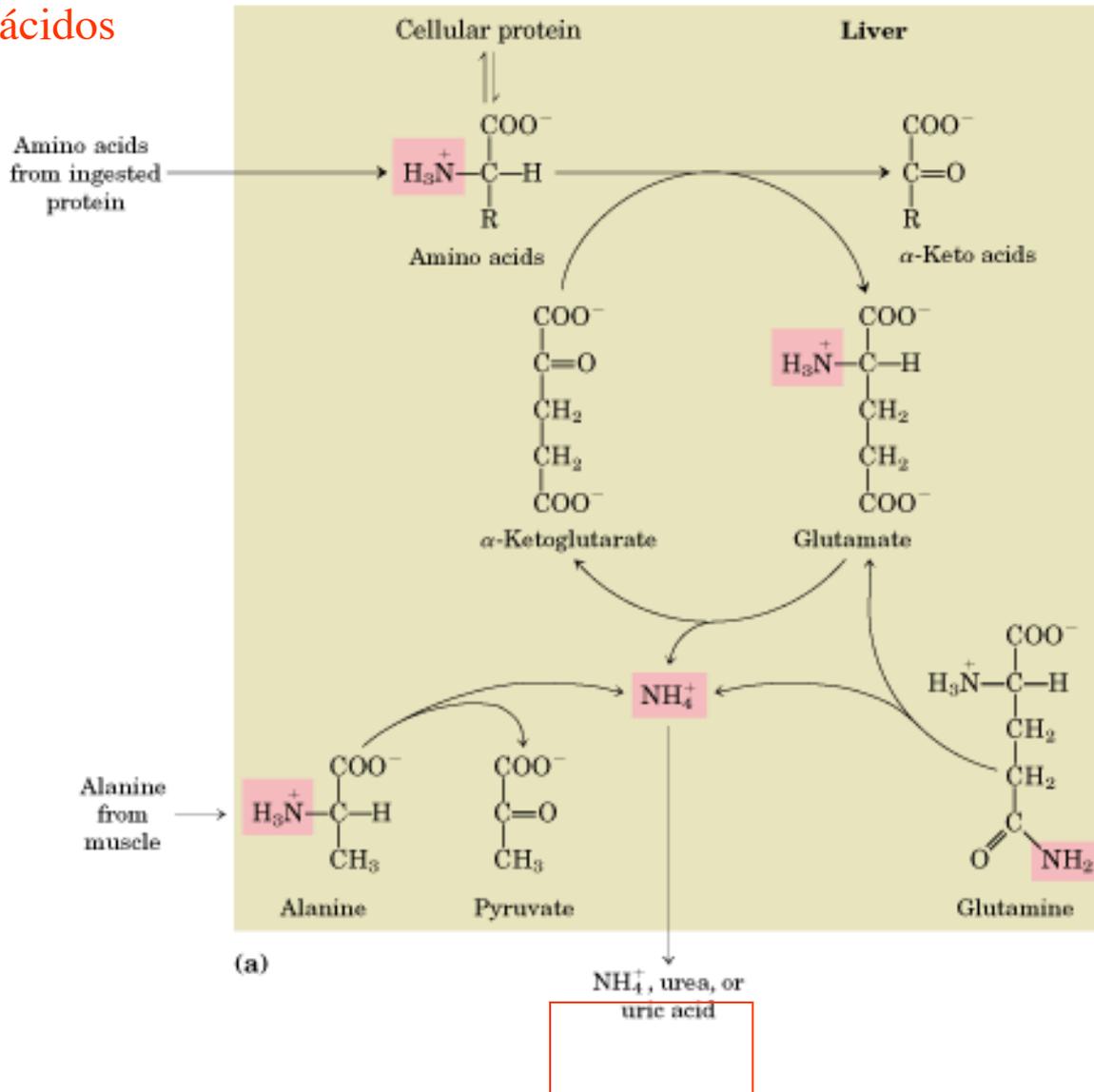
Glutamina e Alanina são transportadores de amônia para o Fígado

Como a amônia é tóxica e a sua conversão em uréia ocorre no fígado, o NH_4^+ produzido em outros tecidos é incorporado em compostos não tóxicos que atravessam membranas com facilidade:

Alanina no músculo

Glutamina na maioria dos tecidos extra-hepáticos

Amino ácidos
Dieta

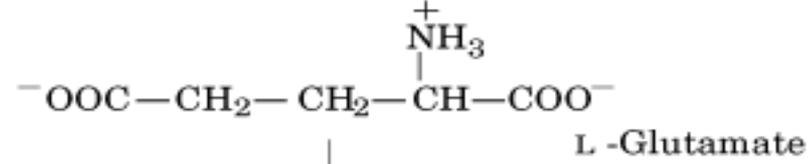


Glutamina
Músculo e outros tecidos

Alanina
Músculo

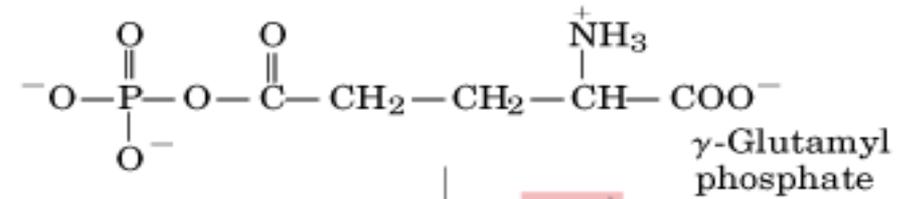
Glutamine from
muscle and
other tissue

NH_4^+ , urea, or
uric acid



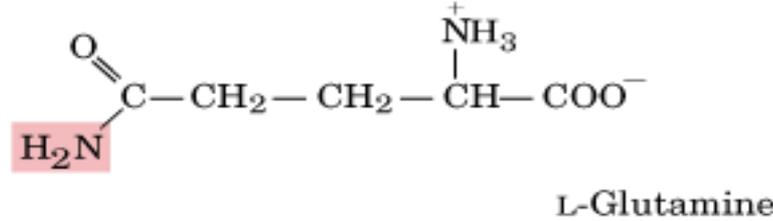
glutamine synthetase

ATP → ADP



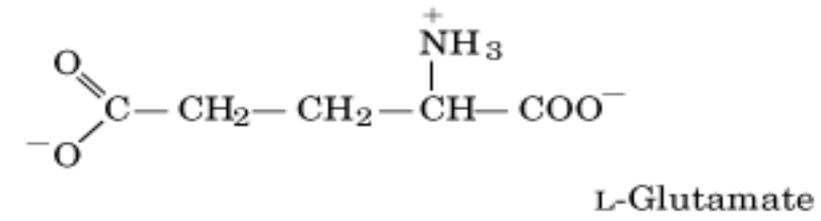
glutamine synthetase

NH₄⁺ → P_i



glutaminase (liver mitochondria)

H₂O → NH₄⁺ → Urea



Fígado →

A alanina transporta amônia do músculo para o fígado

- Ciclo alanina-glicose
- O gasto energético da gliconeogênese é imposto ao fígado e não ao músculo que precisa de todo ATP para a contração muscular.

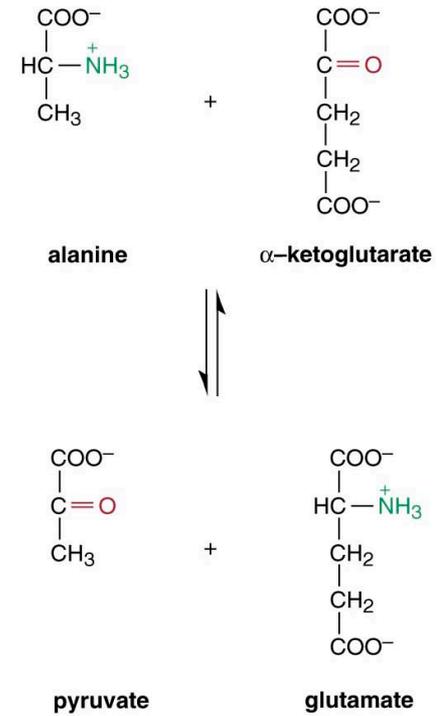
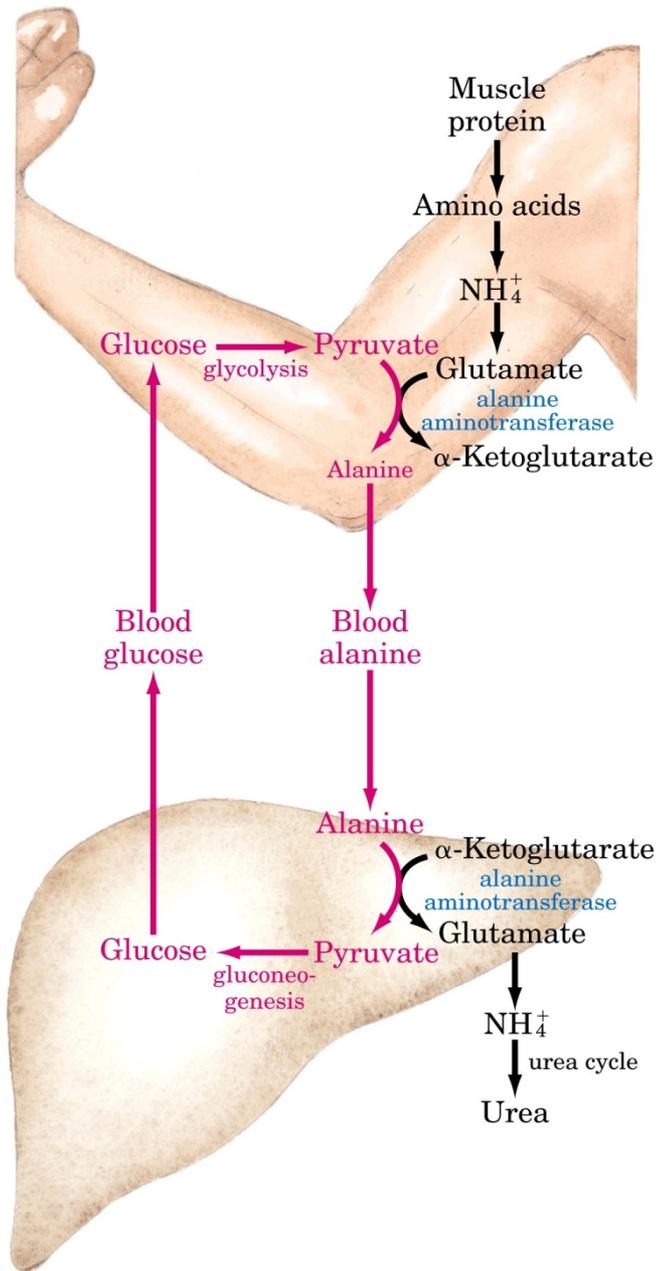
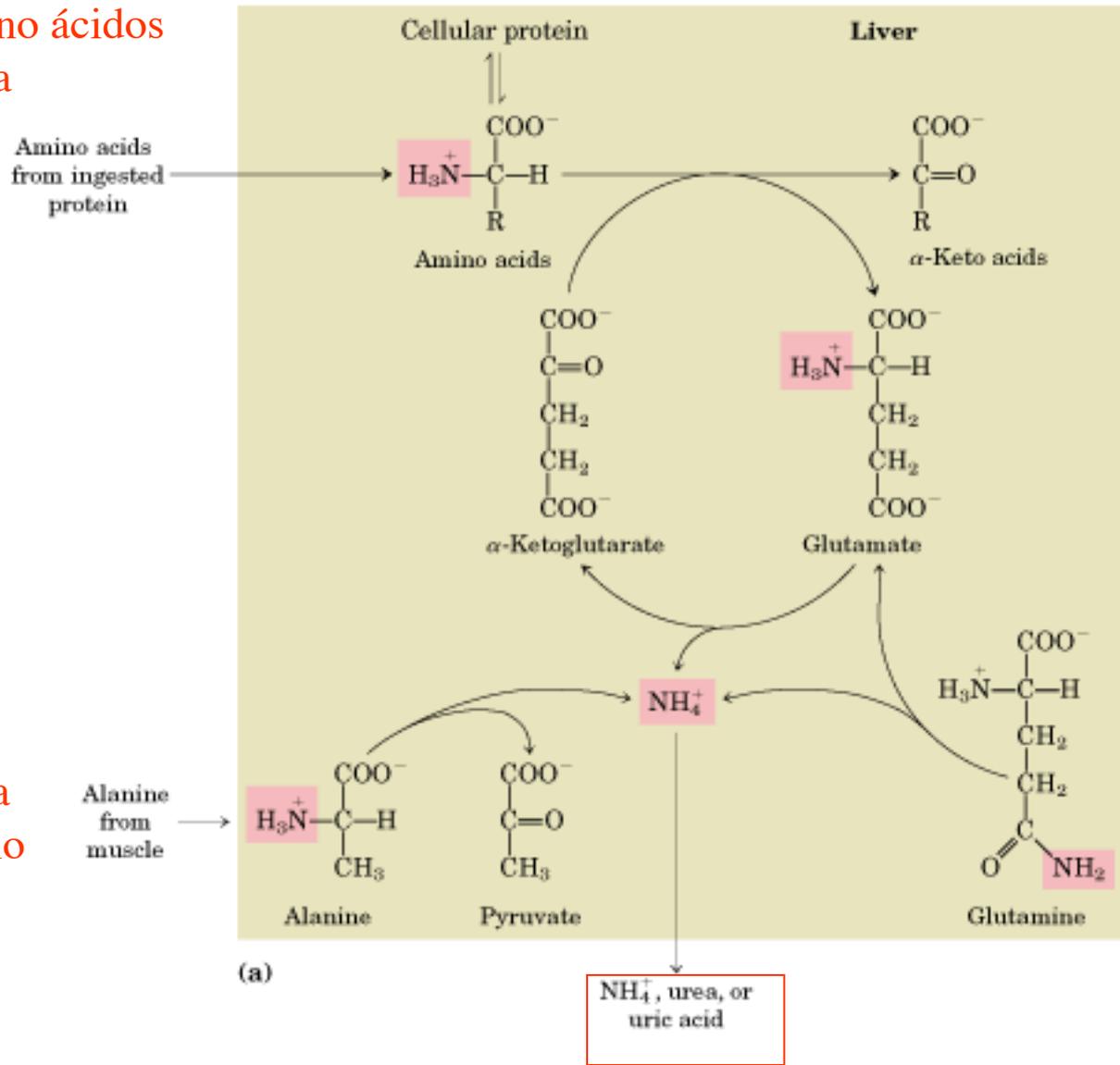


Figure 19.4. Glutamate–pyruvate aminotransferase reaction.

Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Edited by Thomas M. Devlin. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

Amino ácidos
Dieta



Glutamina
Músculo e outros tecidos

Alanina
Músculo

(a)

Átomos de nitrogênio da uréia

amônio

aspartato

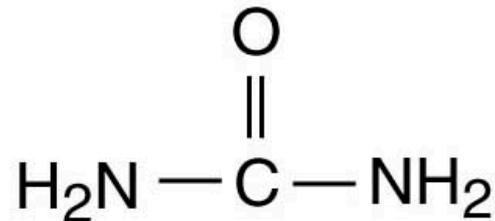


Figure 19.21. Urea.

Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Edited by Thomas M. Devlin. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

O ciclo da uréia e o TCA foi descoberto por **Sir Hans Krebs** e colaboradores

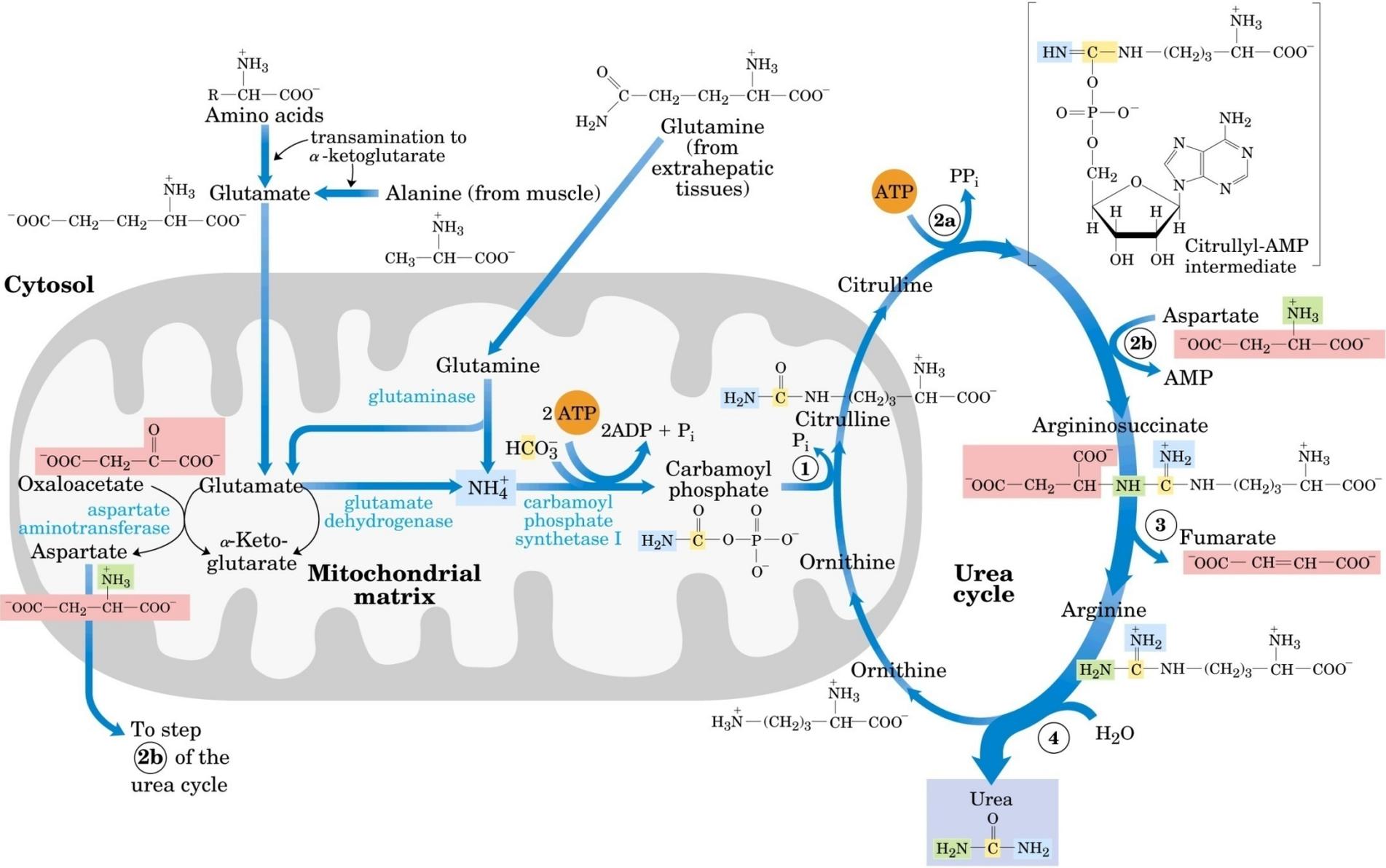


Hans Krebs

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953

O Ciclo da uréia

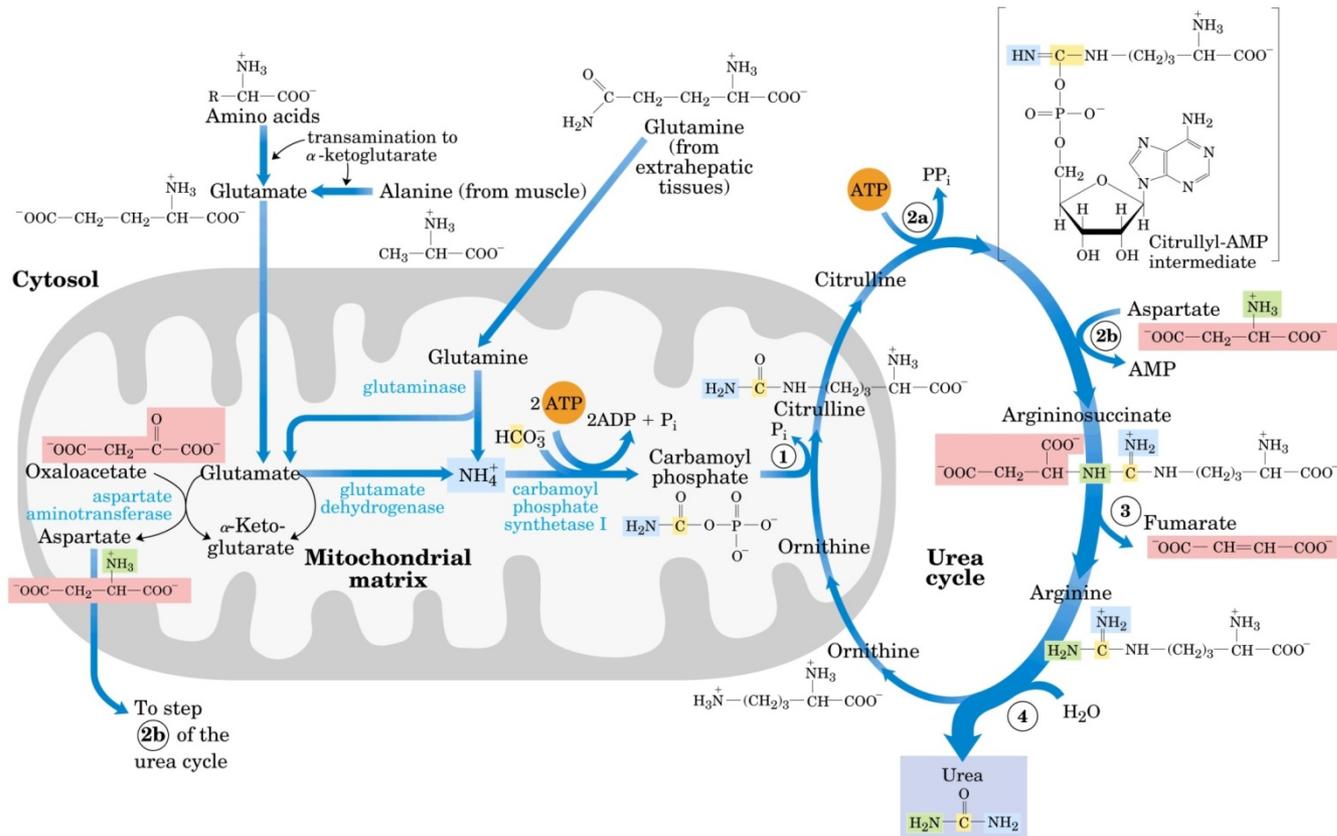
- O excesso de amônia é excretado como uréia pelos organismos ureotélicos.
- A produção de uréia ocorre no fígado.
- A uréia produzida passa para a corrente sanguínea e vai para o rim onde é excretada pela urina.



Formação de carbamoil fosfato

Carbamoil fosfato sintetase I

NH_4^+ formado na mitocôndria hepática + CO_2 produzido pela respiração



Amônio (primeiro nitrogênio da uréia) entra no ciclo após condensação com **bicarbonato** para formar **carbamoil fosfato**

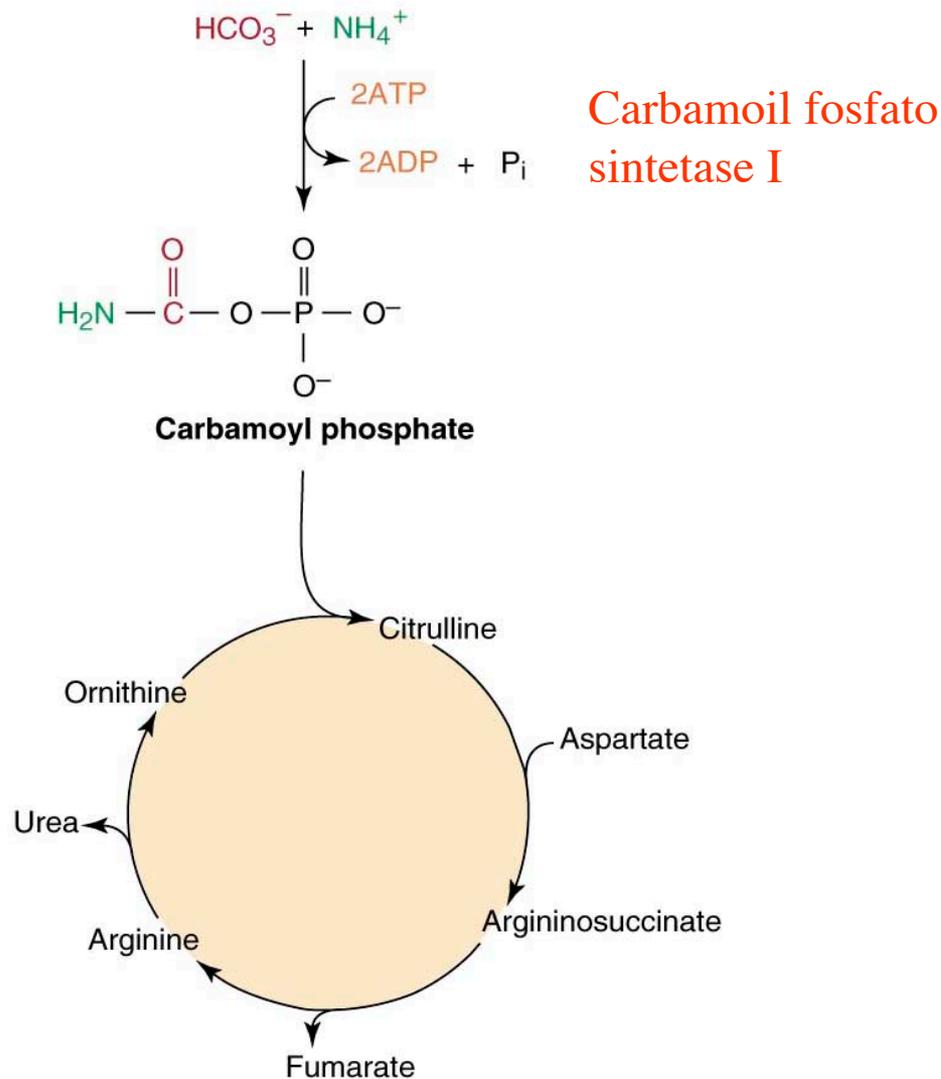
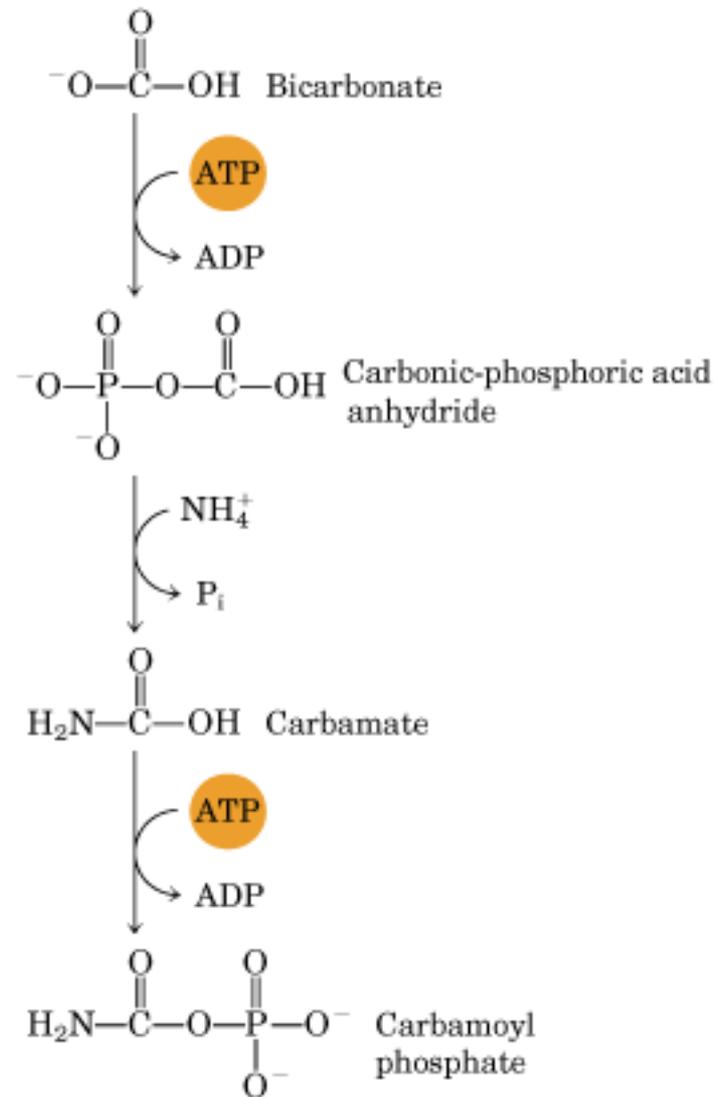


Figure 19.22. Synthesis of carbamoyl phosphate and entry into urea cycle.

Carbamoil fosfato sintetase I



Custo de 2 ATPs

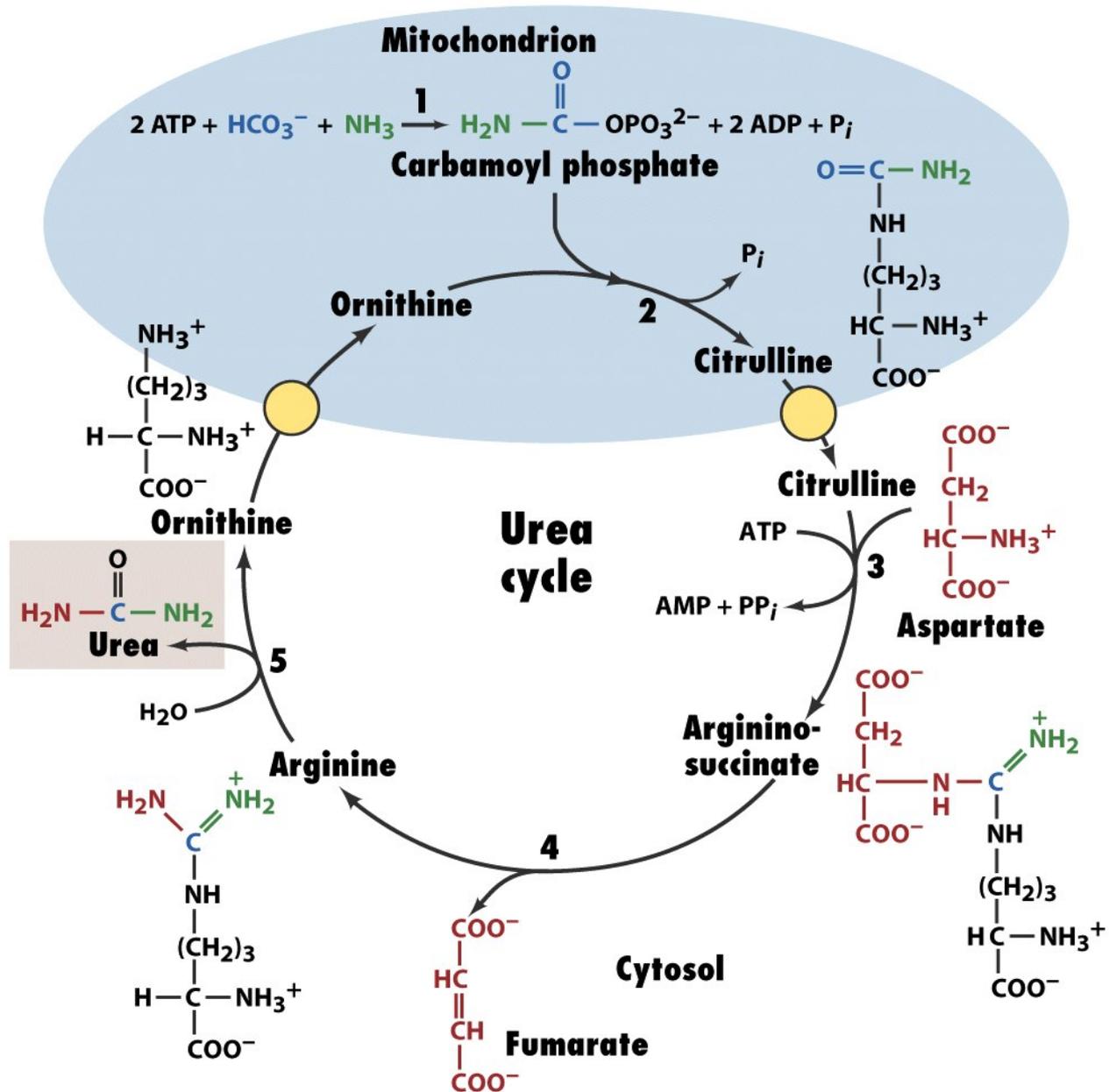


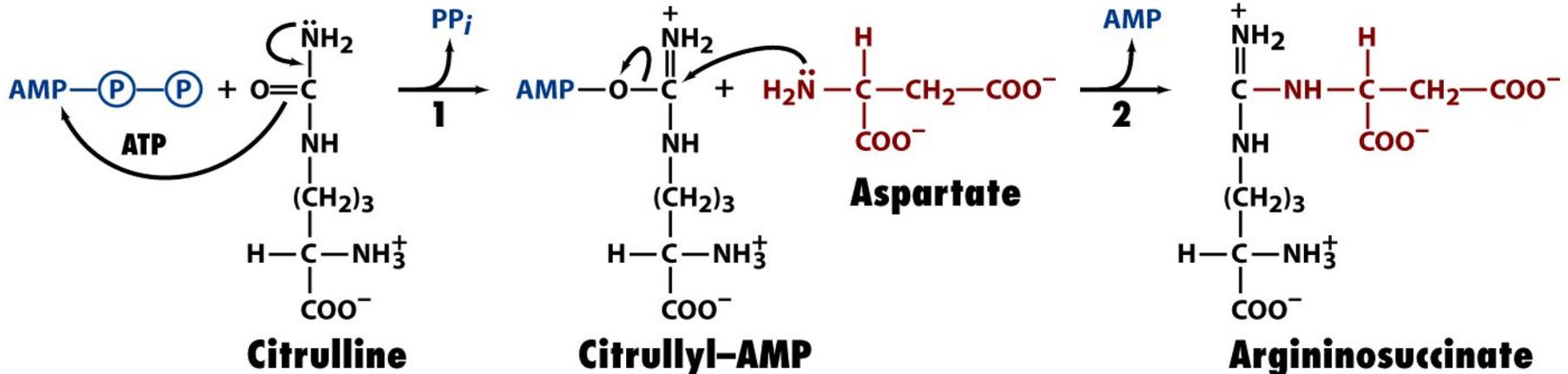
Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Formação da **citrulina** na matriz mitocondrial

- **Ornitina transcarbamoilase**



O segundo átomo de nitrogênio é introduzido por condensação do grupo ureídico da citrulina com um grupo aspartato pela arginino-succinato-sintase. O ATP ativa o átomo de oxigênio do ureídico como um grupo de saída e é deslocado pelo aspartato



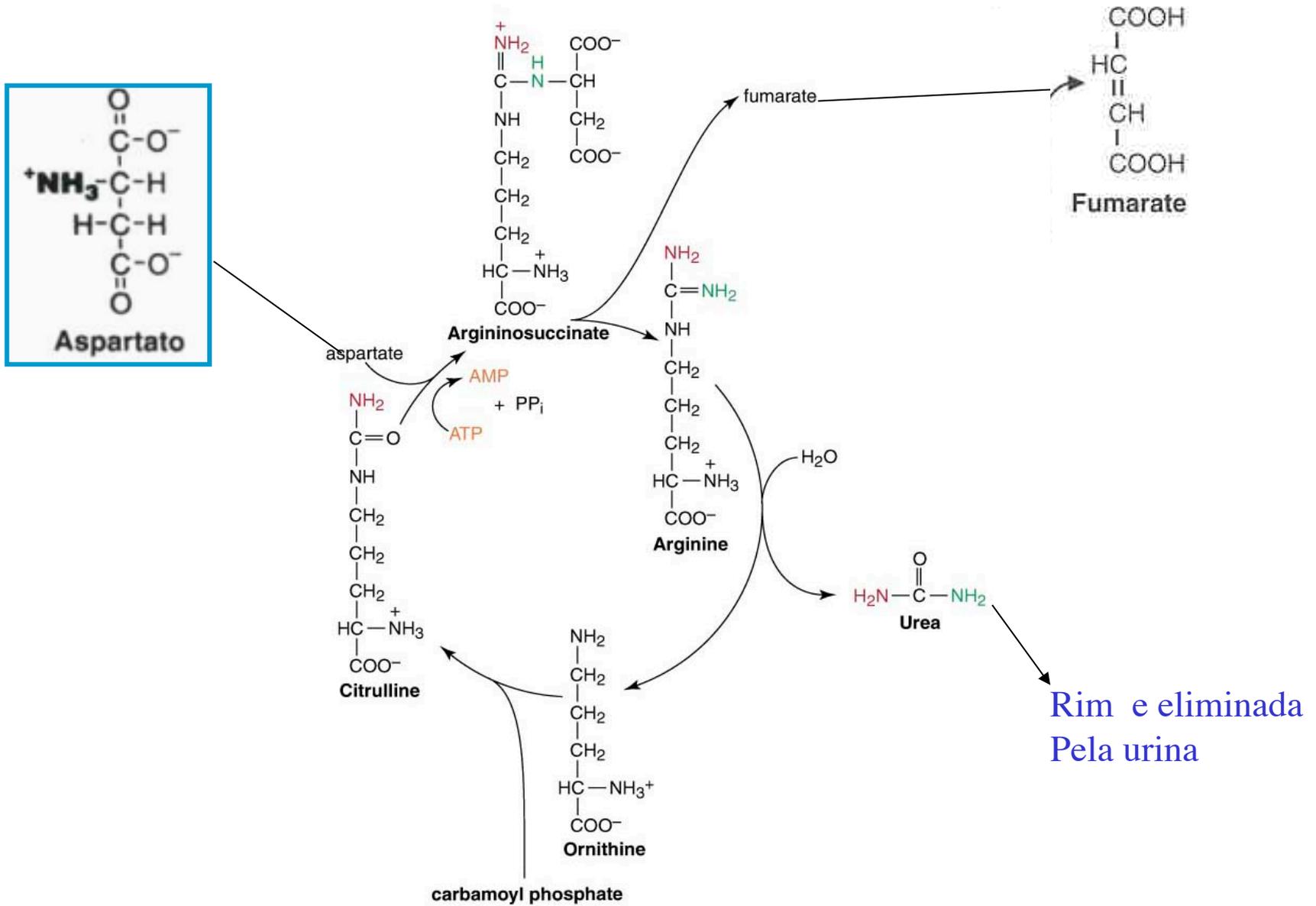
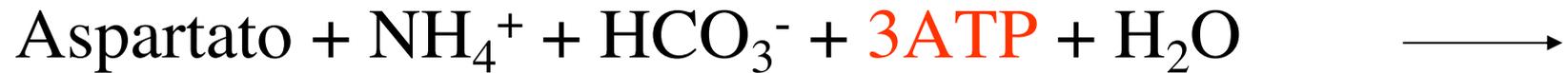


Figure 19.24. Urea cycle.

Soma das reações



↓
oxaloacetato

Consumo de 4 ligações fosfato ricas em energia

O destino do fumarato

- O **fumarato** pode ser convertido a **oxaloacetato**, por reações analógicas ao Krebs, só que as enzimas envolvidas são citossólicas.
- O **Oxaloacetato** por transaminação forma **aspartato**.

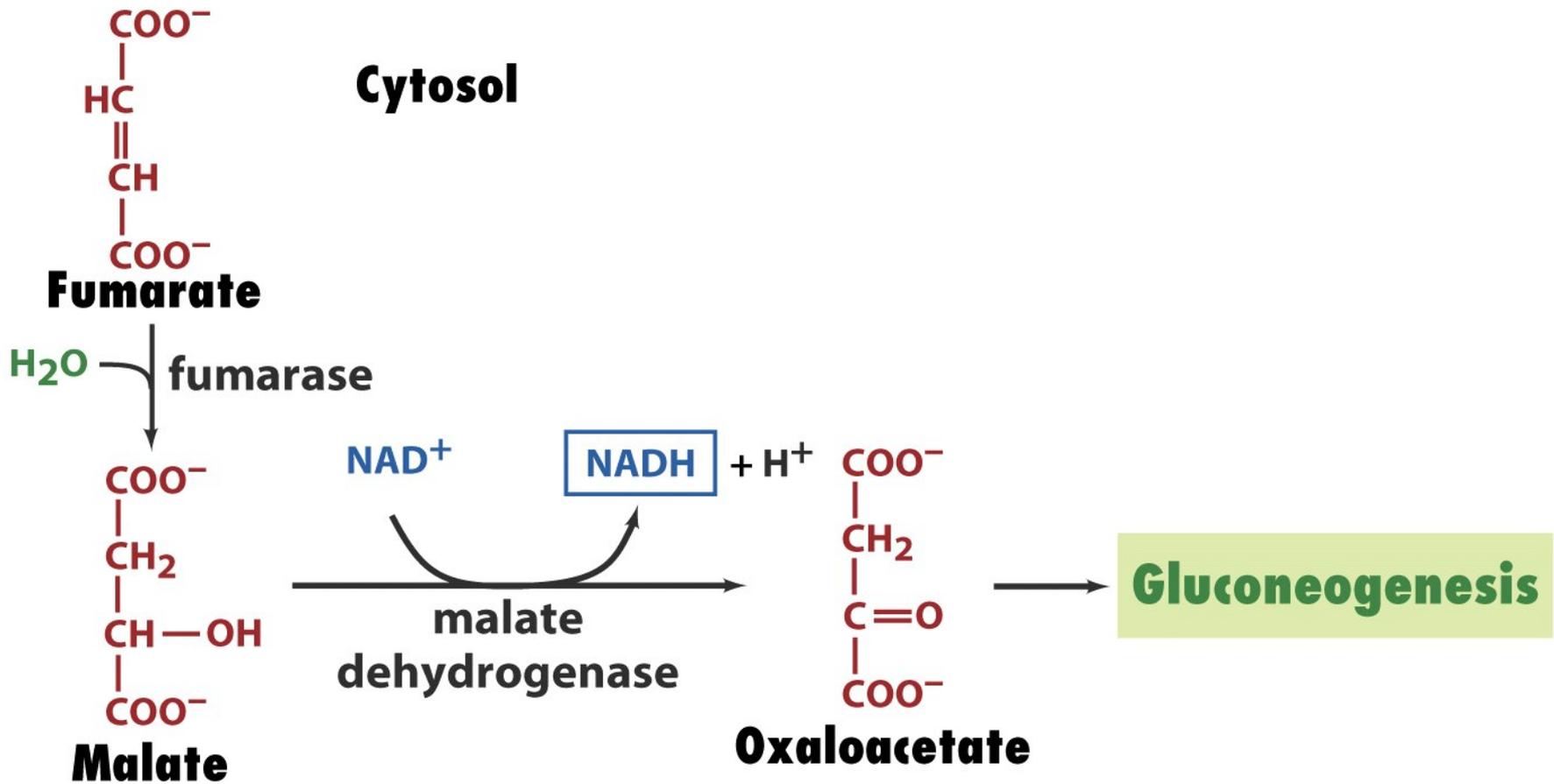
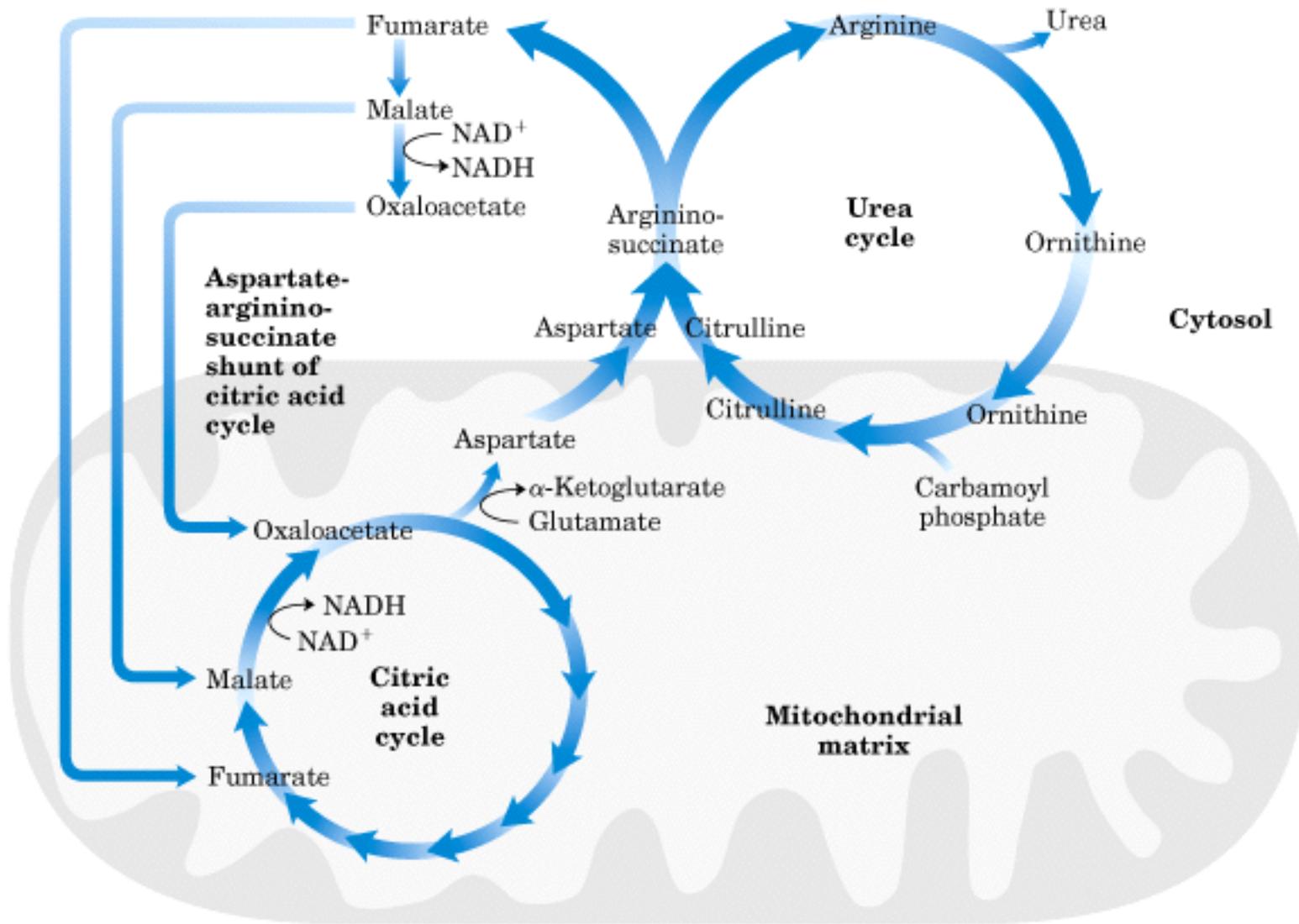


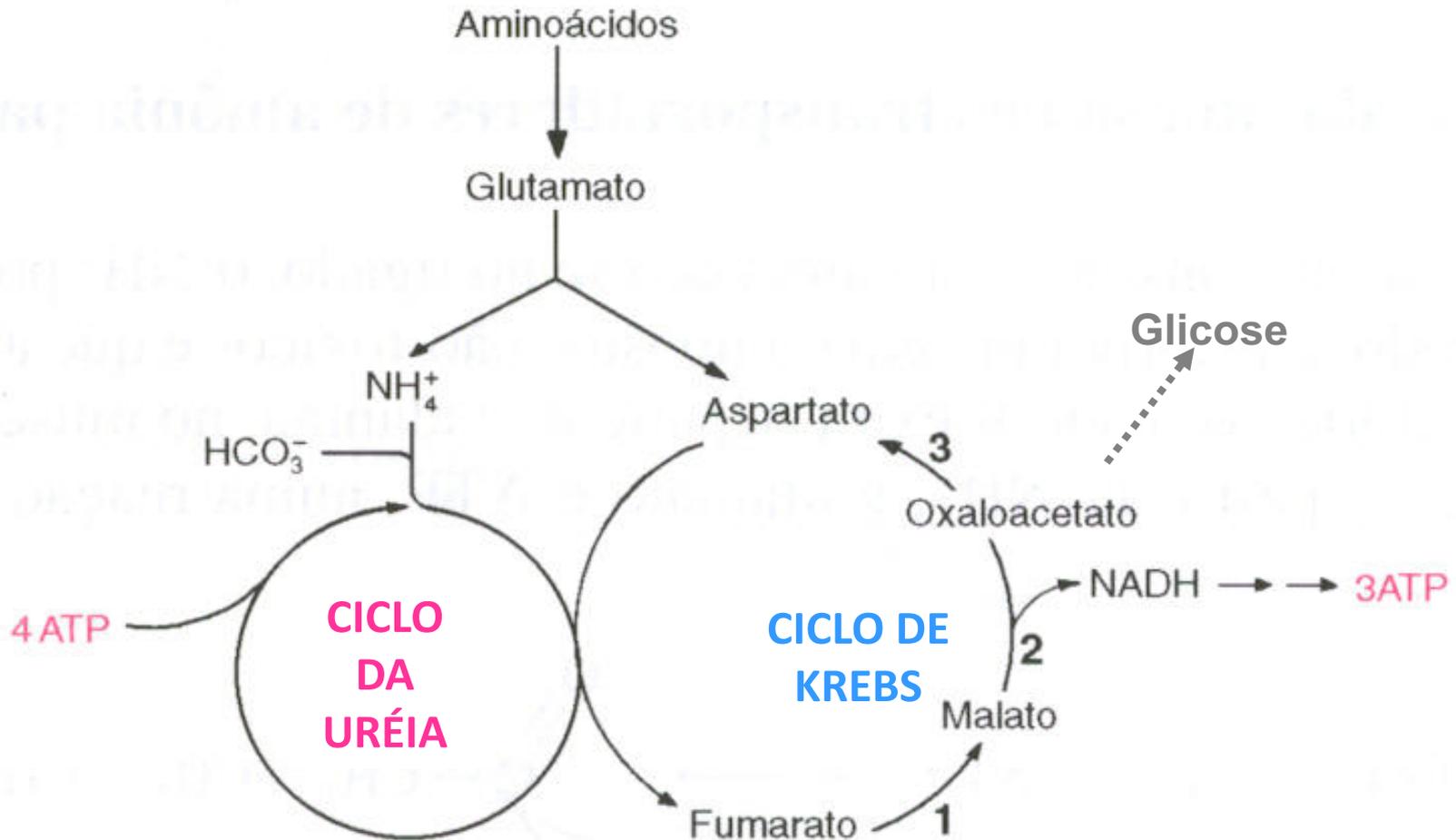
Figure 20-9 part 3 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

A bicicleta do Krebs



Esquema geral da síntese da uréia

Balanço energético do processo



Regulação do ciclo da uréia

- O fluxo de nitrogênio varia com a dieta.
- Todas as enzimas do ciclo da uréia e a carbamoilfosfato sintase são sintetizadas em velocidade maior em animais com dietas ricas em proteínas.
- Existe também regulação alostérica da carbamoilfosfato sintase.

Regulação do ciclo da uréia

- O fluxo de nitrogênio varia com a dieta.
- Todas as enzimas do ciclo da uréia e a carbamoilfosfato sintase são sintetizadas em maior quantidade em animais com dieta rica em proteínas.
- Existe também regulação alostérica (+) da carbamoilfosfato sintase pelo N-acetil-glutamato

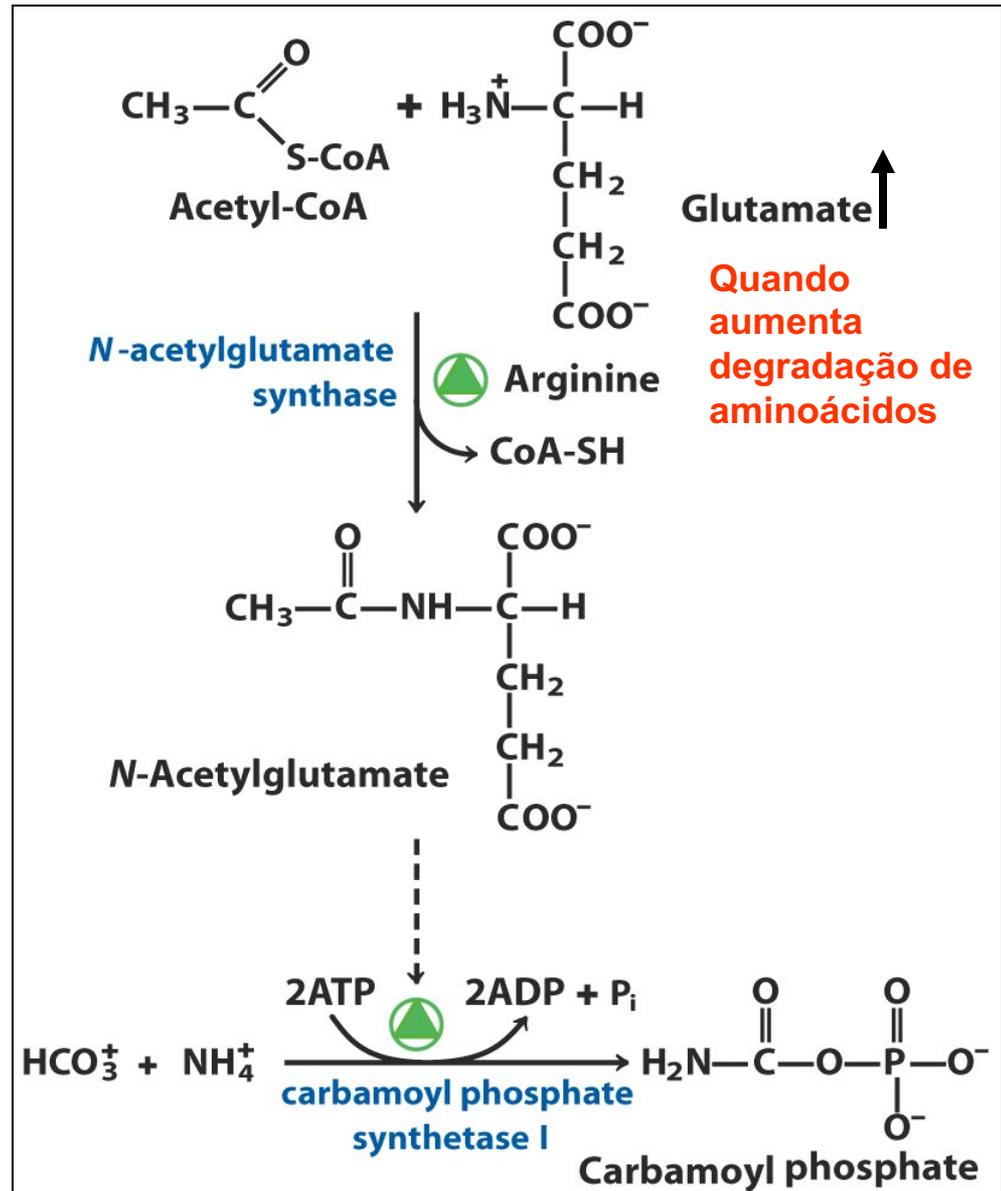


table 18-1

**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.

Degradação da cadeia carbônica

- Piruvato (glicogênicos)
- Intermediários do ciclo de Krebs (glicogênicos)
- Acetil-CoA (cetogênicos)

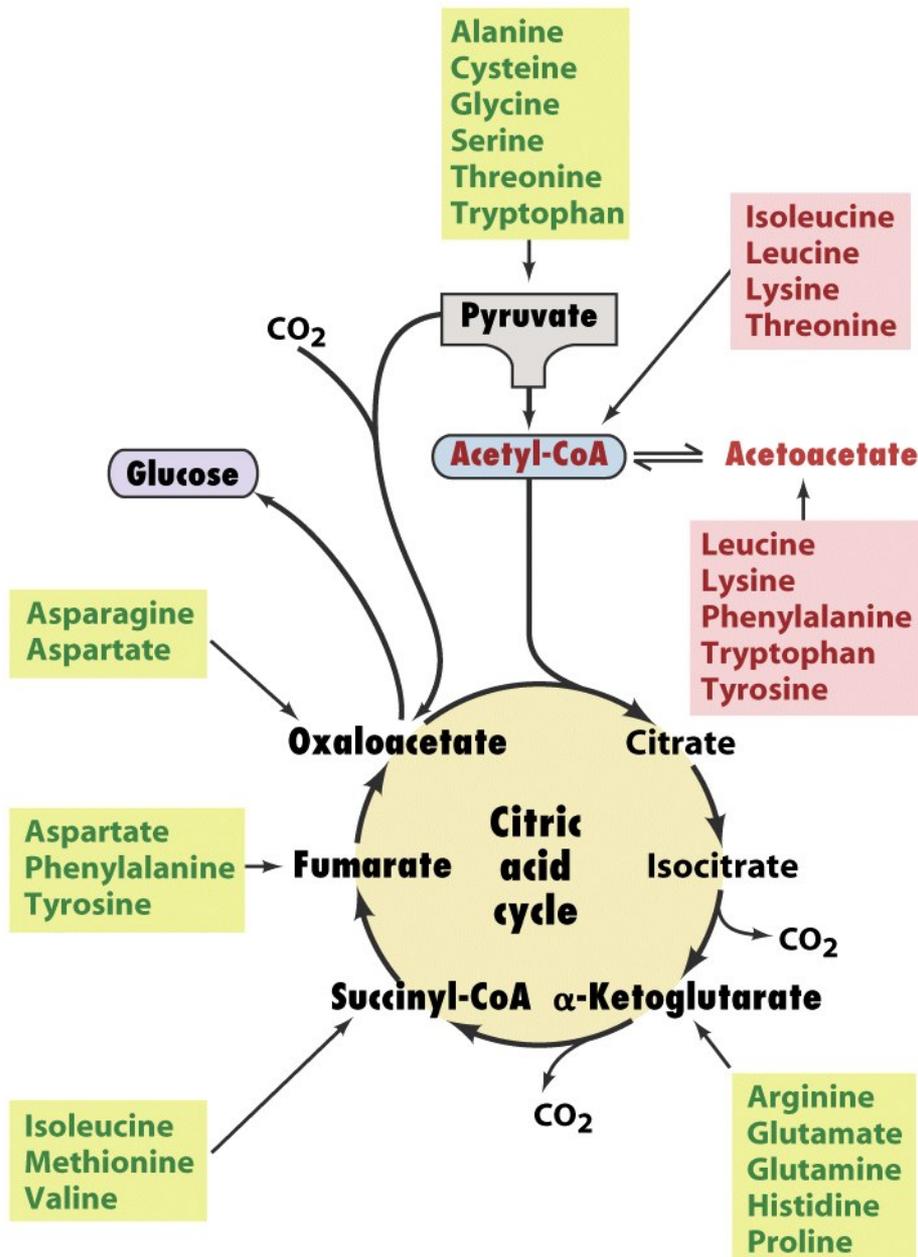


Figure 20-13 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons