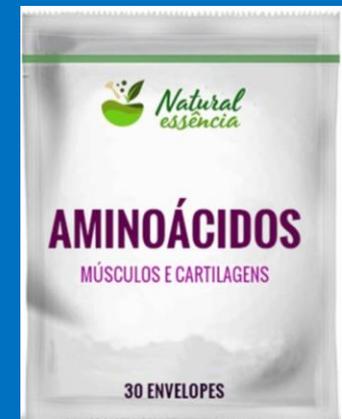
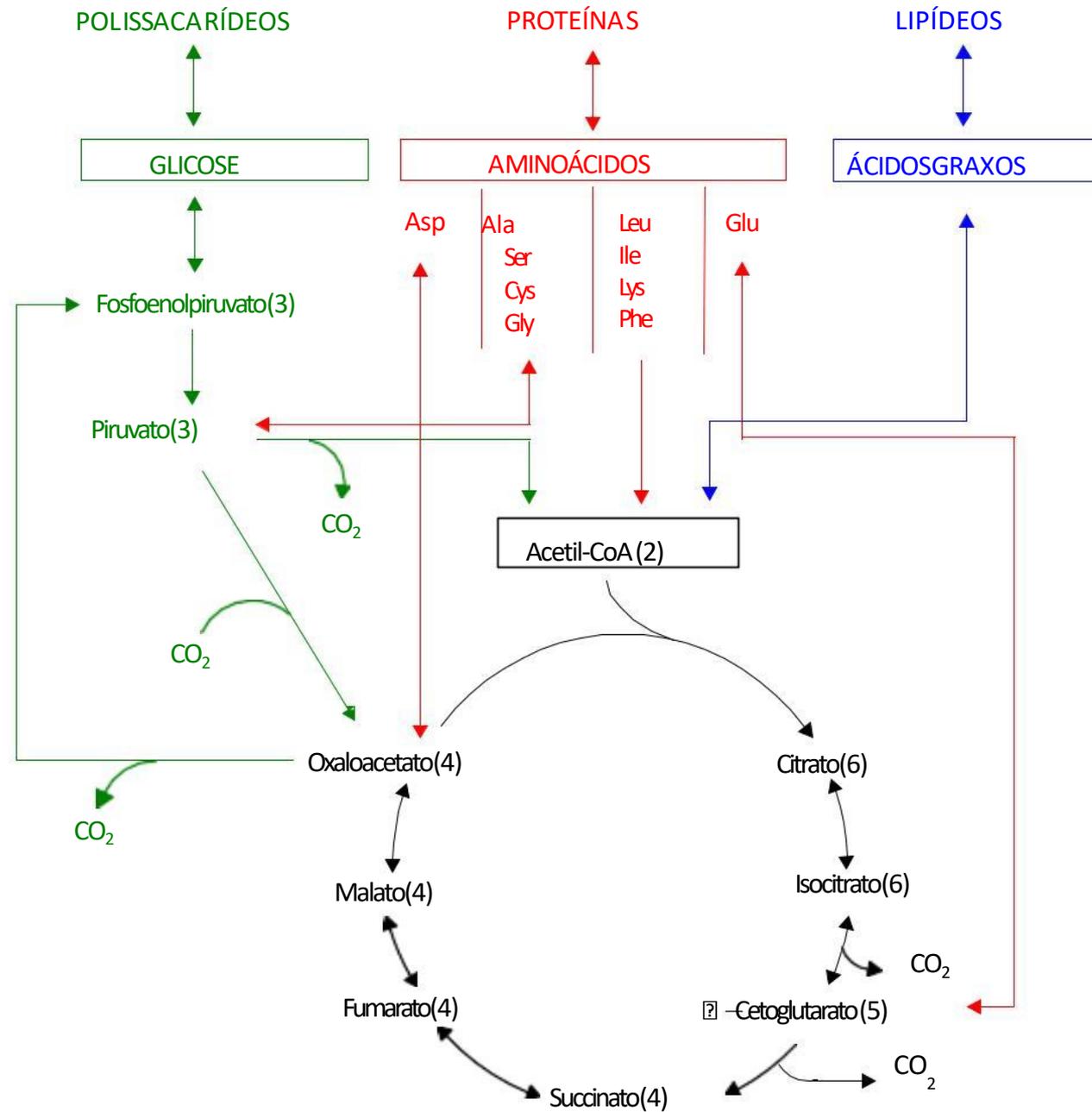


METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

QBQ 0204 – Odontologia Noturno



MAPA SIMPLIFICADO DE PARTE DO METABOLISMO



A síntese dos aminoácidos (e proteínas): Anabolismo

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 amônia.
- 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.), inclusive as que vivem em plantas (\neq locais).
- Os demais 30% são fixados por:
 - Processos industriais (fertilizantes) (25%)
 - Processo naturais, tais como descargas elétricas (raios) e radiação ultravioleta (10-15%)

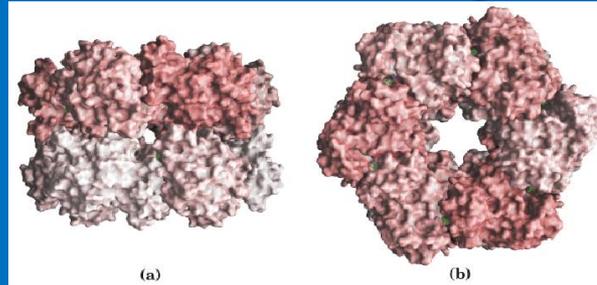


Bactérias da família Rhizobiaceae invadem as raízes de plantas leguminosas (feijão, soja...), induzindo a formação de nódulos complexos, responsáveis pela fixação do nitrogênio.

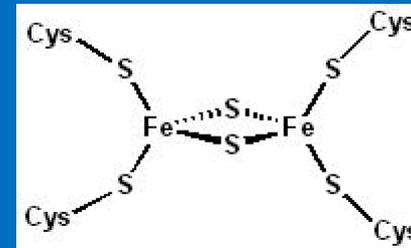
- A fixação por simbiose é mais eficiente que a realizada por bactérias de vida livre.
- As plantas provêm a energia necessária para o processo (oxidação de carboidratos, fotossíntese).
- As bactérias, por sua vez, produzem um excesso de NH_3 que é liberado para o solo.
- A simbiose *Rhizobiaceae*/leguminosa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

A fixação de nitrogênio

- A redução de N_2 a NH_3 é realizada por um sistema enzimático complexo, denominado de **nitrogenase** (processo de fixação).



- Esse complexo utiliza a ferredoxina como doador de elétrons, numa reação com grande consumo de ATP.

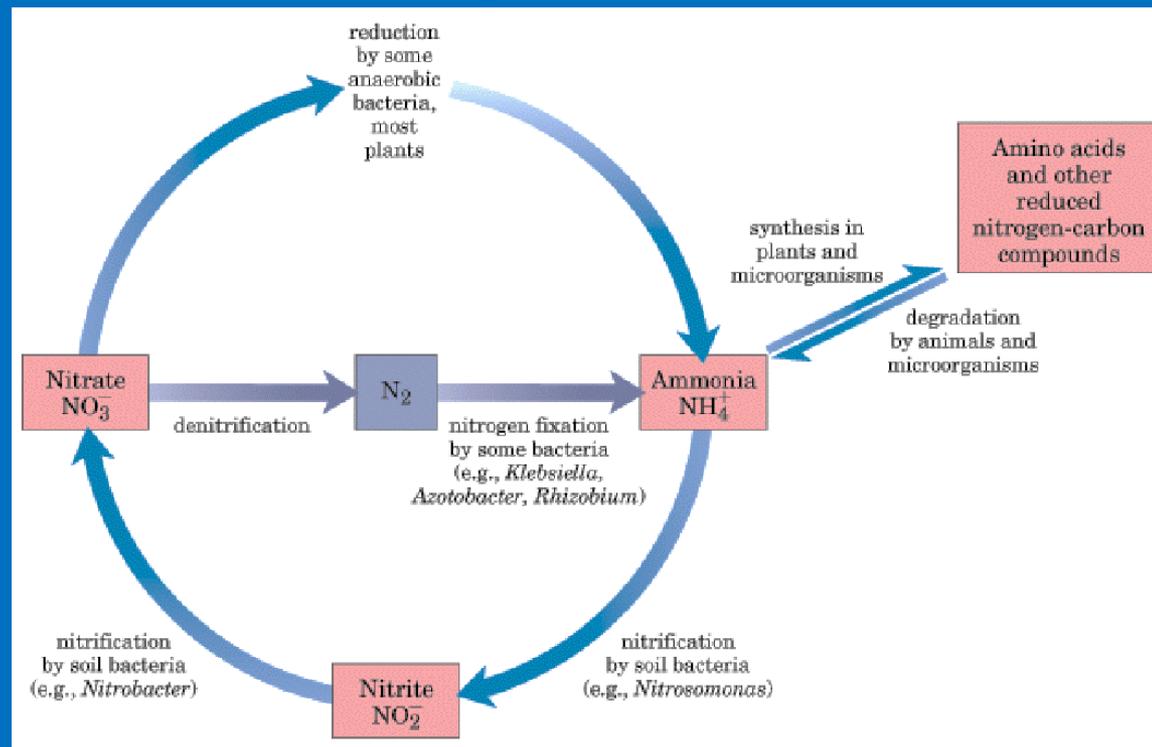


- A equação geral do processo é:



O ciclo do nitrogênio

- Bactérias dos gêneros *Nitrobacter* e *Nitrosomonas* convertem NH_3 em nitratos e nitritos, respectivamente, NO_3^- e NO_2^-
- Plantas (em geral) e bactérias são capazes de converter NO_2^- e NO_3^- em NH_3 ; Plantas captam NH_3 do solo e produzem aminoácidos.
- Porém, ANIMAIS tem que obter, a partir dos **aminoácidos**, TODO o nitrogênio para a síntese de suas biomoléculas 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 uréia
 - Para contornar a carência de nitrogênio, utiliza-se uréia
- 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 diretamente apenas nos aa glutamato e glutamina!
- Glutamato e glutamina são os coletores de grupos aminos, sendo, então, utilizados para a síntese dos demais aminoácidos.
- Plantas sintetizam os 20 aminoácidos proteínogênicos (bactérias também e ainda alguns adicionais diferenciados).
- Humanos sintetizam apenas 11 dos 20 aminoácidos: **AMINOÁCIDOS NÃO-ESSENCIAIS**
- 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

Aminoácidos essenciais

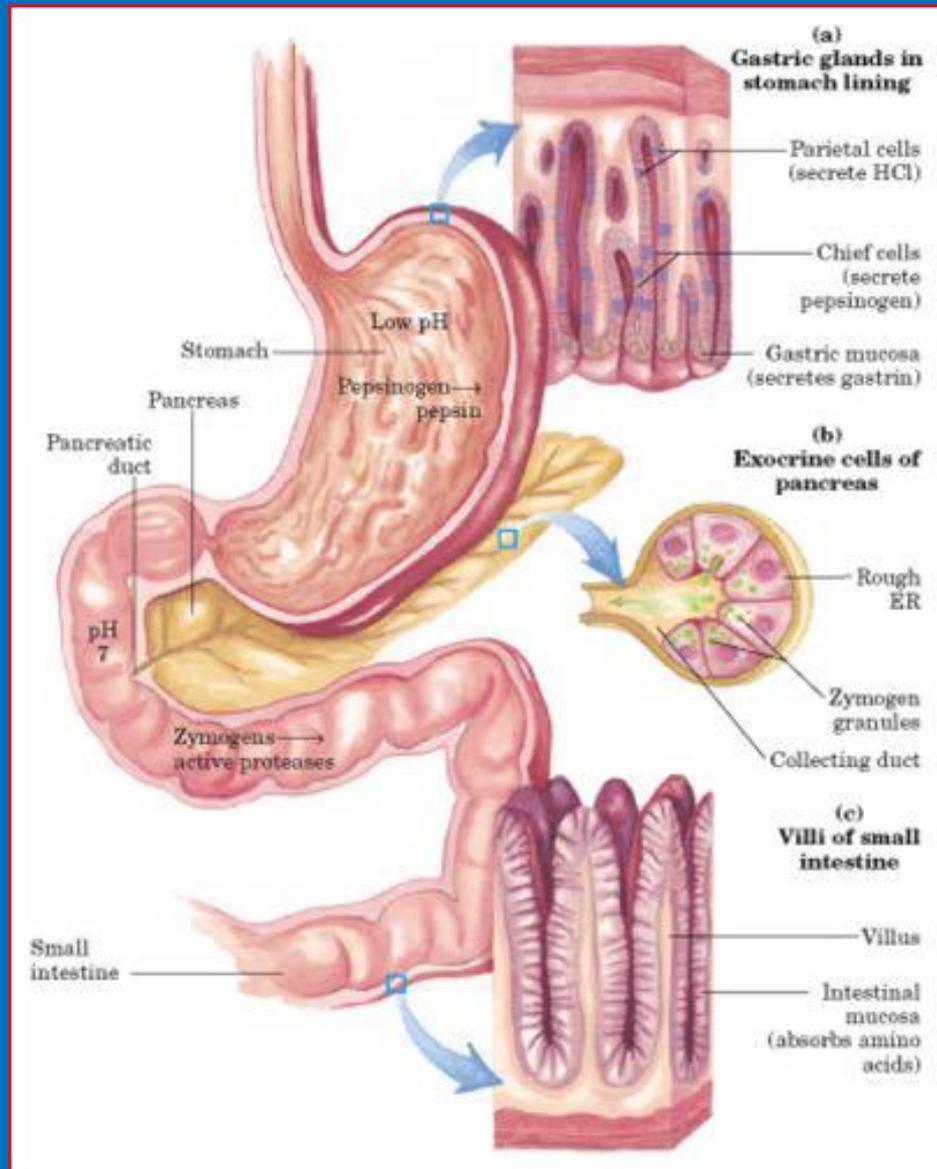
Histidina
Isoleucina
Leucina
Lisina
Metionina
Fenilalanina
Treonina
Triptofano
Valina

Aminoácidos não essenciais

Alanina
Arginina
Asparagina
Ácido aspártico
Cisteína
Ácido glutâmico
Glutamina
Glicina
Prolina
Serina
Tirosina

C e T são sintetizados a partir de aa essenciais, respectivamente, M e F

A absorção dos aminoácidos é feita no intestino tendo como principal fonte: Proteínas da Dieta



Proteases / Proteinases:

Serina proteases
Treonina proteases
Cisteina proteases
Aspartato proteases
Glutamato proteases

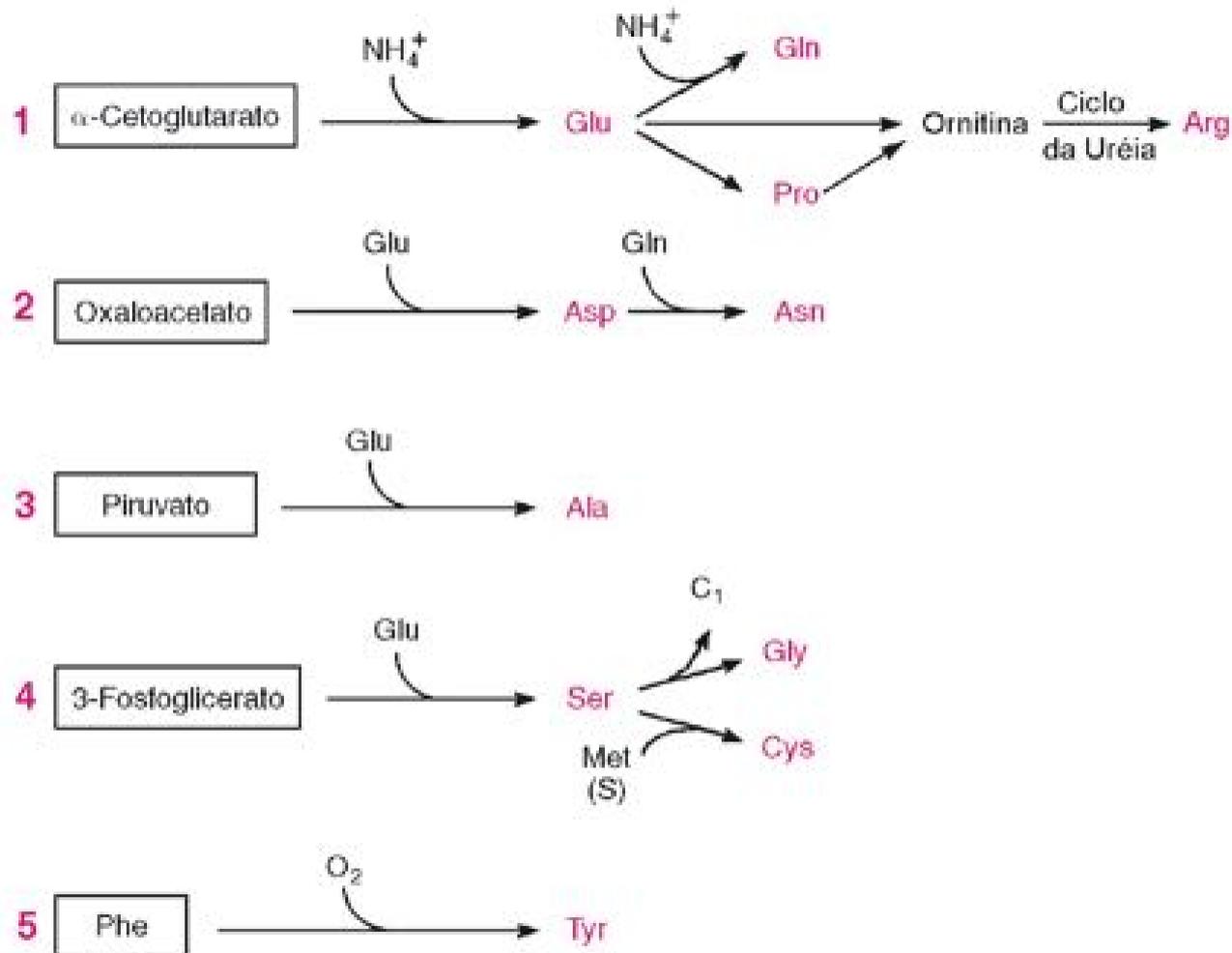
Endopeptidases, clivam polipeptídios no meio da cadeia.

Aminopeptidases, removem aminoácido partindo da extremidade amino-terminal.

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

Pepsina, encontrada no suco gástrico
Tripsina, produzida pelo pâncreas, e secretada no intestino

A síntese dos aminoácidos não essenciais pode ser dividida em 5 grupos: Anabolismo do AAs !



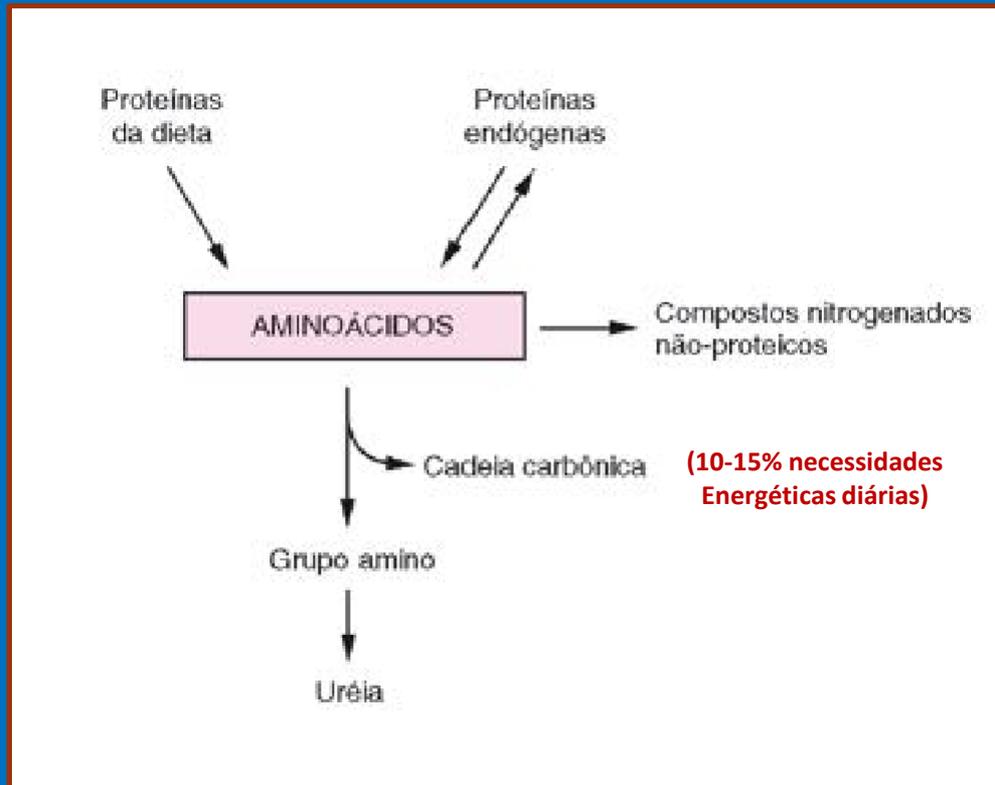
Degradação de proteínas e aminoácidos: Catabolismo

- As proteínas não são constituintes permanentes de um organismo.
- Elas são constantemente degradadas e sintetizadas.
- Um indivíduo adulto saudável 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 nitrogênio contido no equivalente a 100g de aminoácidos por dia. Portanto, essas 100g precisam ser repostas com a alimentação.

Tabela 17.1 Meia-vida de proteínas.

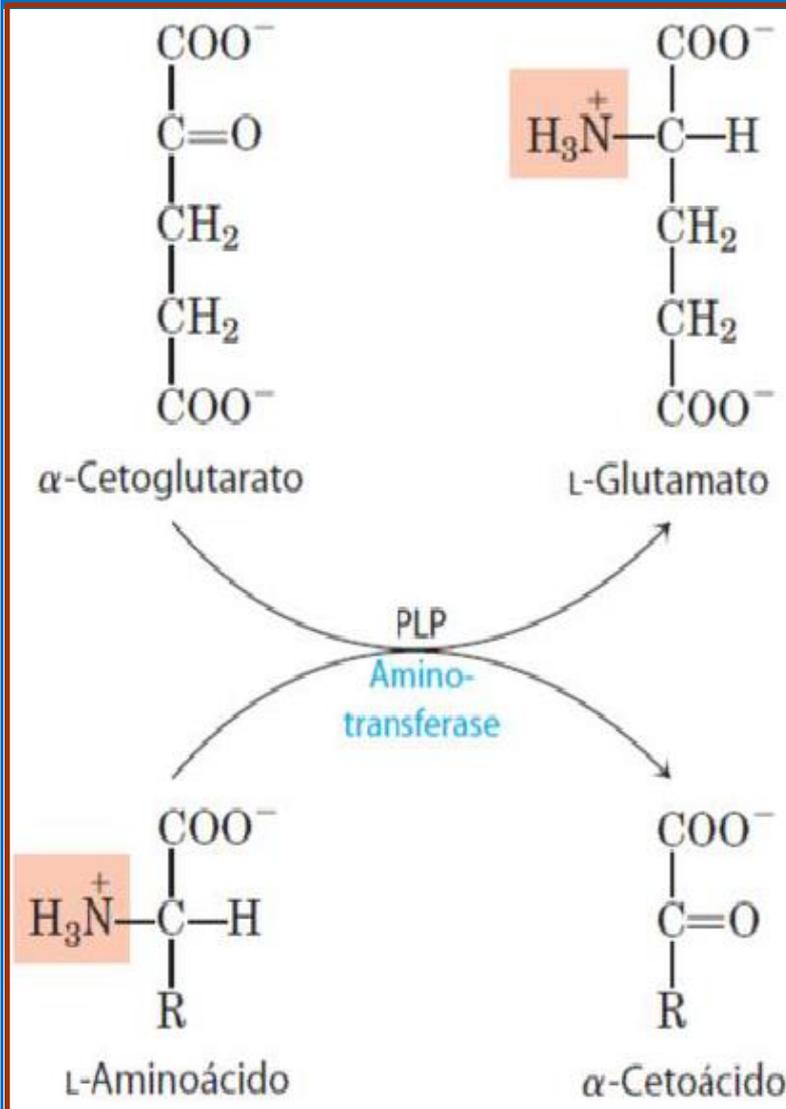
Proteína	Meia-vida ¹ (dias)
Hemoglobina falciforme	12 minutos
Ornitina descarboxilase	12 minutos
HMG-CoA redutase	3 horas
Fosfoenolpiruvato carboxiquinase	5 horas
Glicoquinase	1,25
Acetil-CoA carboxilase	2
Alanina transaminase	2,5
Arginase	4
Aldolase	5
Citocromo b	5,4
Lactato desidrogenase	6
Citocromo c	6,3
Hemoglobina	120

Degradação e síntese de proteínas: constante



Proteínas podem ser degradadas intracelularmente através da ação de enzimas lisossomais ou através do complexo multiprotéico da ubiquitina-proteassomo, liberando aminoácidos intracelulares para serem reutilizados de diversas formas e necessidades.

1º) Transaminação: Transferência do grupo amina



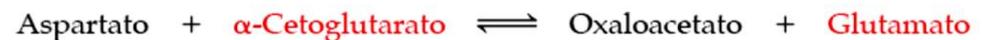
- A remoção do grupo amina é feita por *amino-transferases*, também chamadas de *transaminases*.
- A remoção do grupo amina da maioria dos aminoácidos excedentes se dá pela sua transferência para a molécula α -cetoglutarato, formando glutamato mais o 'α-ceto-aminoácido' correspondente.
- As *aminotransferases* são encontradas no citossol e na mitocôndria, e contêm o piridoxal-fosfato (PLP) como cofator. O PLP é derivado da vitamina B₆ (piridoxina).

Exames clínicos comuns:

ALT ou TGP

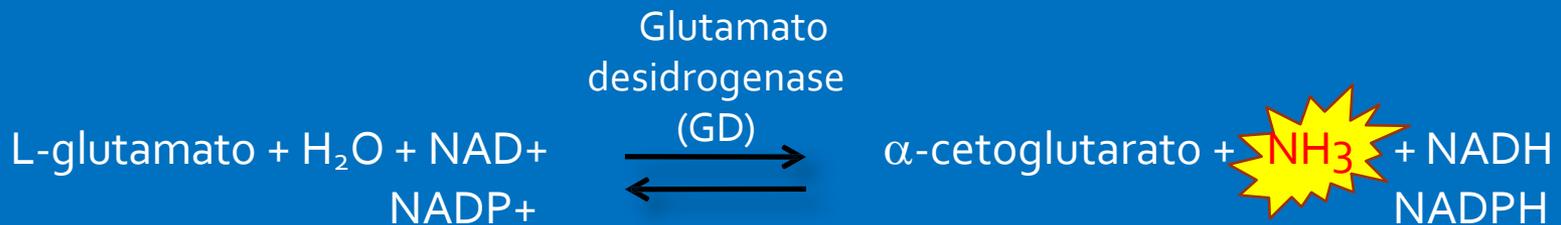


AST ou TGO



2ª) Desaminação: Remoção do grupo amino do Glutamato: 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 Desidrogenase (GD)** 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 outras desidrogenases para qualquer outro aminoácido.

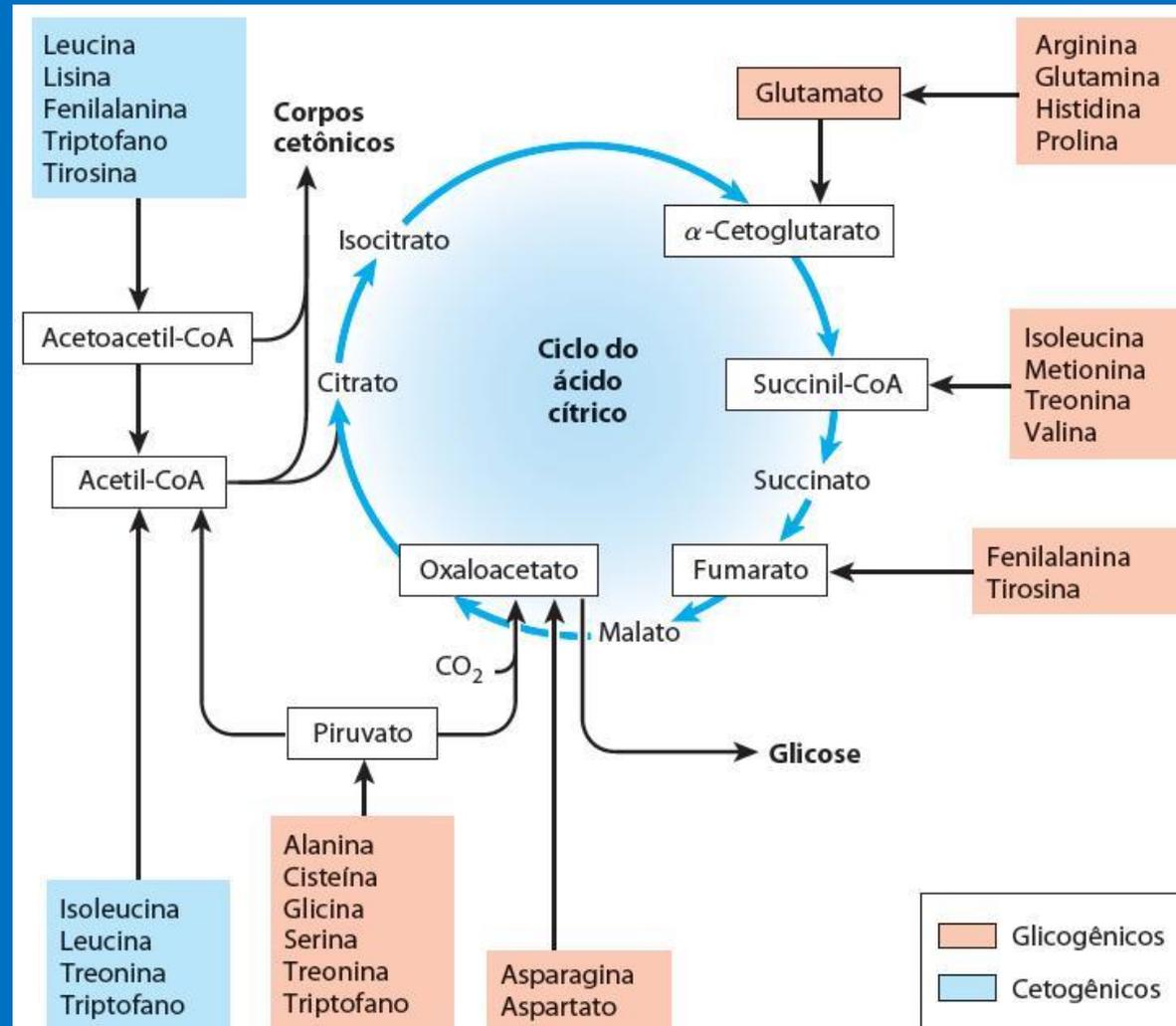


3ª) Degradação de aminoácidos: a cadeia carbônica

- Uma vez removido o grupo amino, resta o esqueleto de carbono na forma de α -cetoácido.
- O esqueleto de carbono dos aminoácidos é convertido 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;
 - (3) convertidos em triacilgliceróis para armazenamento energético.
- Portanto, os aminoácidos são assim 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 e, portanto, glicose.



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

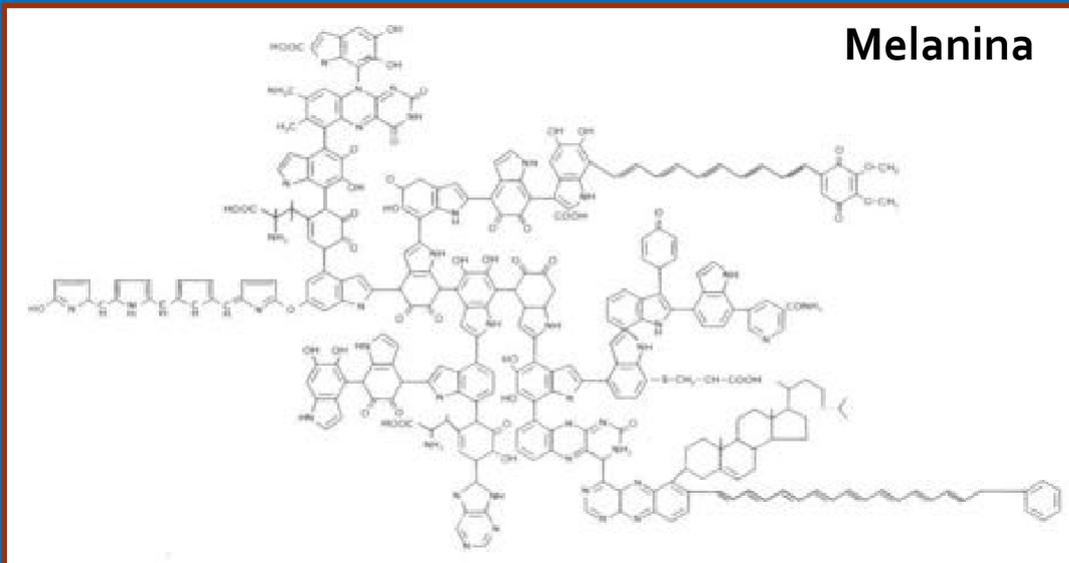
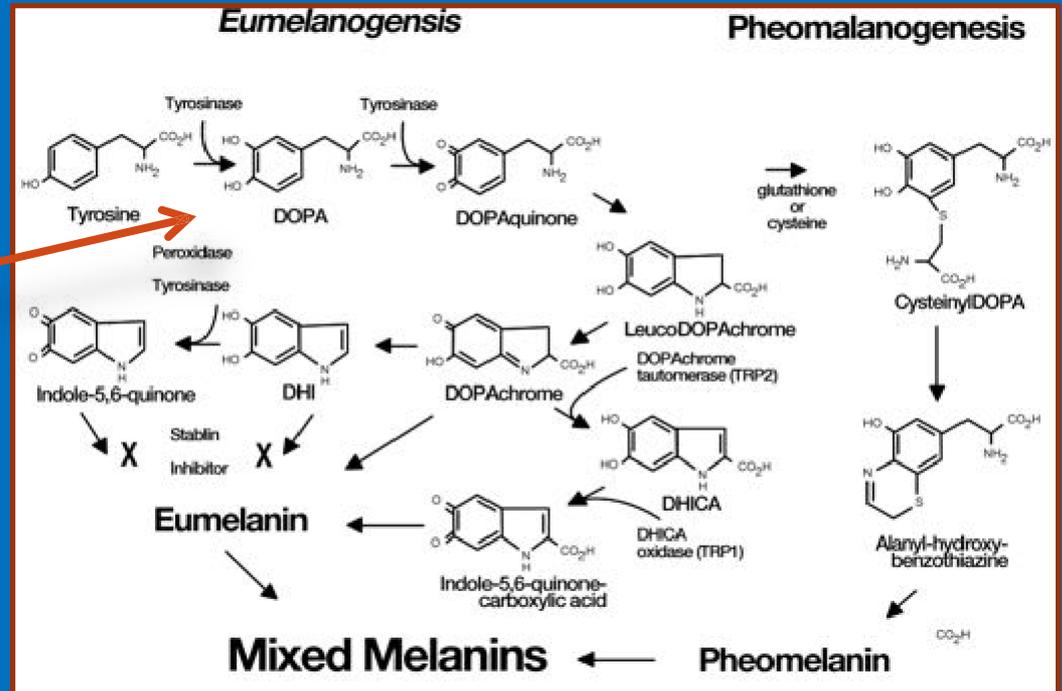
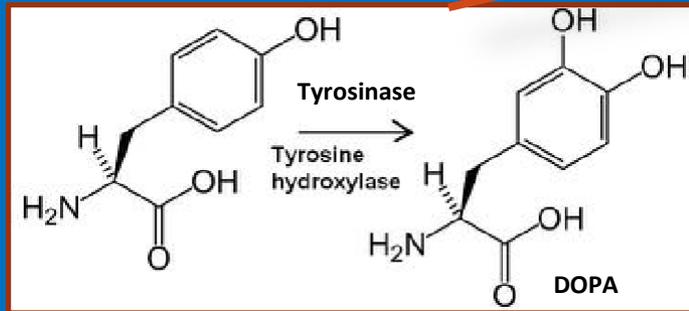
TABELA 18-2



Algumas doenças genéticas humanas que afetam o catabolismo dos aminoácidos

Condição médica	Incidência aproximada (por 100.000 nascimentos)	Processo defeituoso	Enzima defeituosa	Sintomas e efeitos
Acidemia argininossuccínica	< 1,5	Síntese de ureia	Arginino-succinase	Vômitos; convulsões
Acidemia metilmalônica	< 0,5	Conversão de propionil-CoA em succinil-CoA	Metilmalonil-CoA-mutase	Vômitos; convulsões; deficiência intelectual; morte prematura
Albinismo	< 3	Síntese de melanina a partir de tirosina	Tirosina-3-monoxigenase (tirosinase)	Falta de pigmentação; cabelo branco, pele rosada
Alcaptonúria	< 0,4	Degradação da tirosina	Homogentisato-1,2-dioxigenase	Pigmento escuro na urina; artrite se desenvolve posteriormente
Argininemia	< 0,5	Síntese de ureia	Arginase	Deficiência intelectual
Deficiência de carbamoil-fosfato-sintetase I	< 0,5	Síntese de ureia	Carbamoil-fosfato-sintetase I	Letargia; convulsões; morte prematura
Doença do xarope de bordo (cetoacidúria de cadeia ramificada)	< 0,4	Degradação de isoleucina, leucina e valina	Complexo da desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada	Vômitos; convulsões; retardo mental; morte prematura
Fenilcetonúria	< 8	Conversão de fenilalanina em tirosina	Fenilalanina-hidroxilase	Vômitos no período neonatal; deficiência intelectual
Homocistinúria	< 0,5	Degradação da metionina	Cistationina- β -sintase	Desenvolvimento inadequado dos ossos; deficiência intelectual

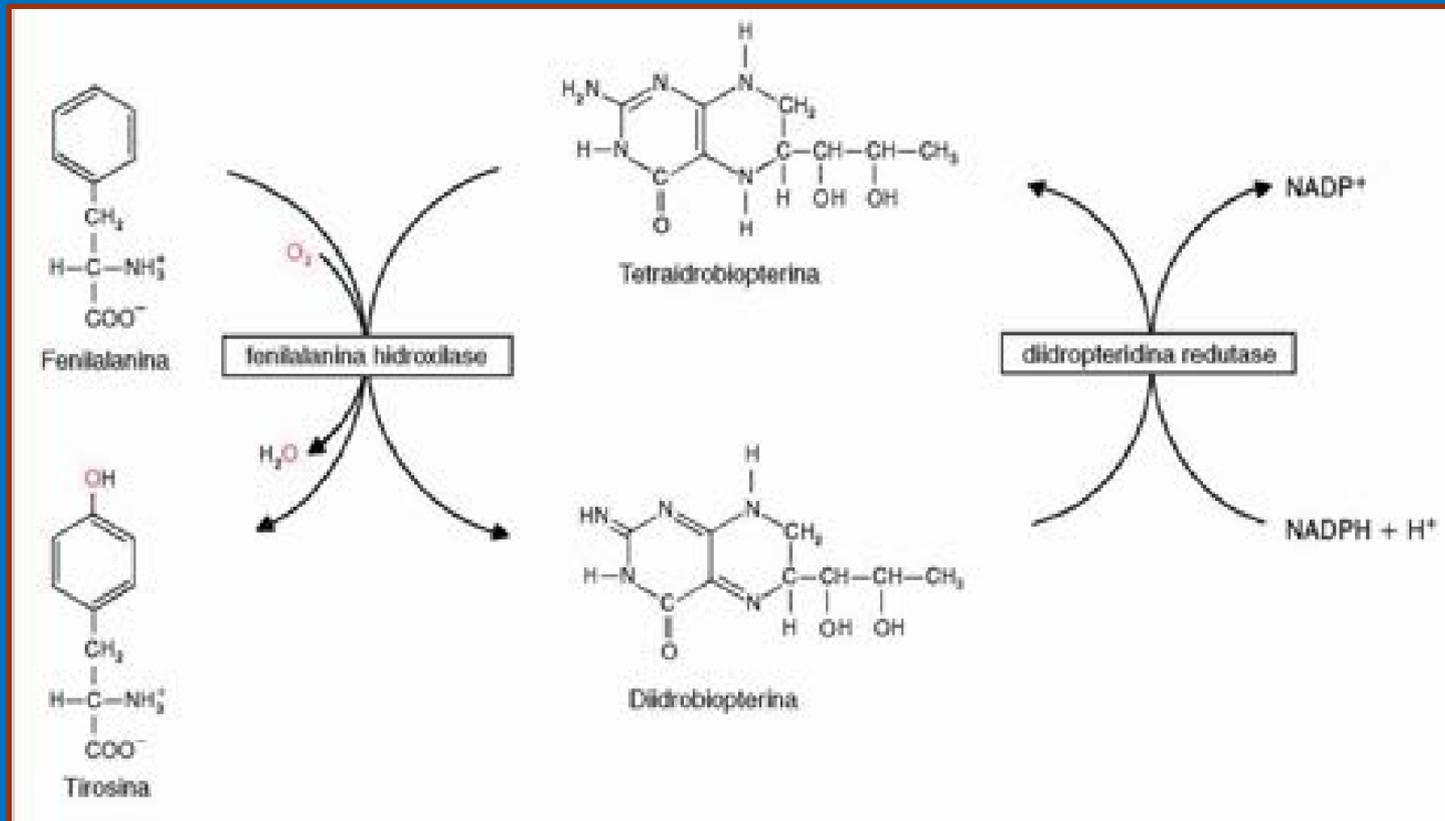
Albinismo



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.

Indivíduos com Fenilcetonúria não apresentam atividade enzimática de fenilalanina hidroxilase.

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



Fenilcetonúria e o excesso de fenilalanina no sangue

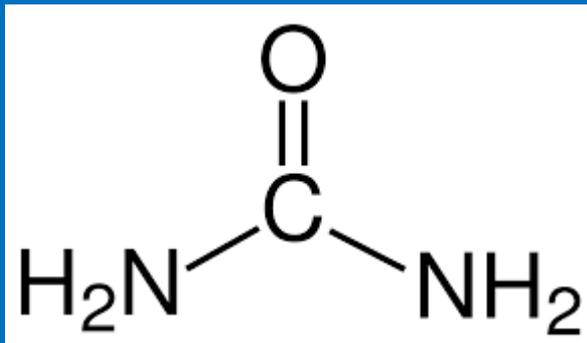
- Indivíduos com fenilcetonúria não apresentam atividade enzimática da fenilalanina hidroxilase...
- Portanto, não sintetizam tirosina e apresentam elevados níveis no sangue de fenilalanina.
- No indivíduos com fenilcetonúria, uma segunda via de degradação de fenilalanina (renal), se destaca. Mas mesmo assim, este aa surge em alto níveis no sangue e urina...



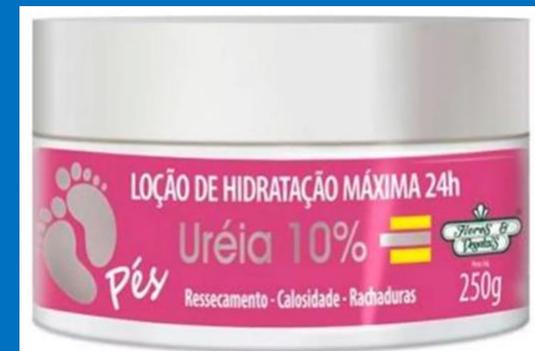
O teste do pezinho é importante para diagnosticar a fenilcetonúria logo, nos primeiros dias de vida do bebê.

- O tratamento, é uma dieta pobre em fenilalanina.



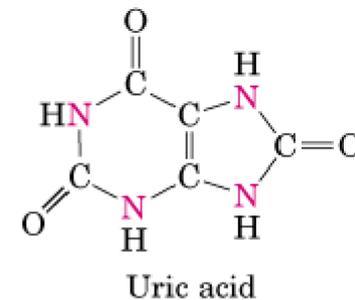
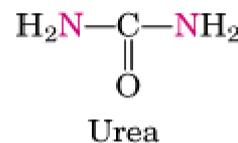
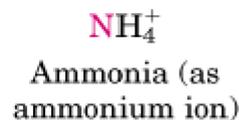


O CICLO DA URÉIA: o destino da amônia



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 em uréia é fundamental para manter os níveis desse íon baixos em mamíferos. Não há outra via metabólica para eliminar o NH_4^+ , senão o Ciclo da Uréia.
- ❓ Uréia e ácido úrico são as principais formas de excreção de NH_4^+
 - Peixes e girinos eliminam o amônio diretamente no meio (amoniotélicos).
 - Aves e répteis eliminam o excesso de amônio sob a forma de ácido úrico (uricotélicos).
 - Mamíferos terrestres, eliminam amônio sob a forma de uréia (ureotélicos).



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

Ureotelic animals:
many terrestrial
vertebrates; also sharks

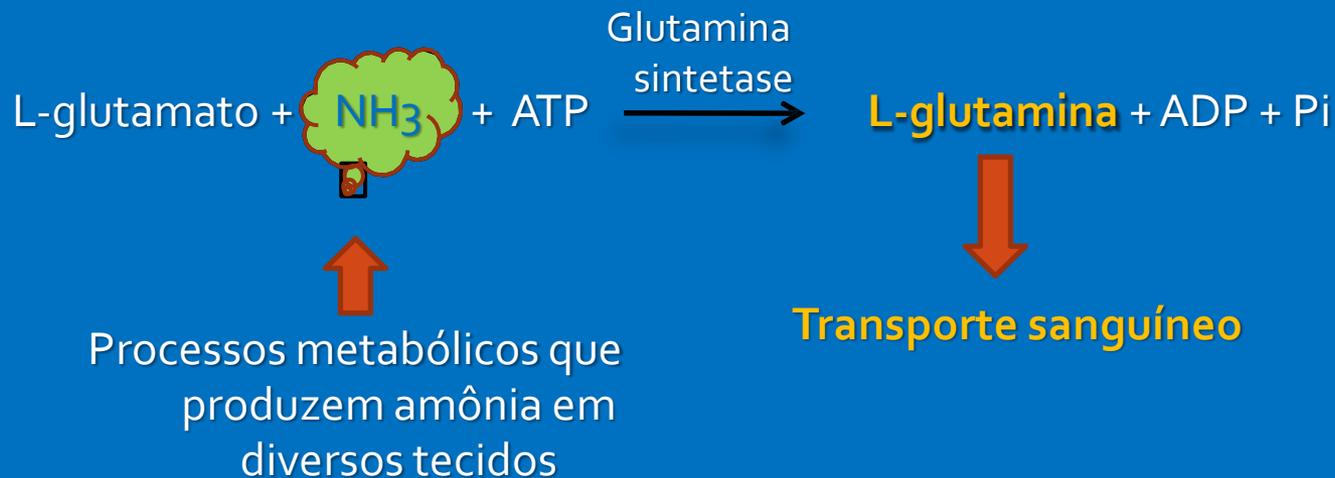
Uricotelic animals:
birds, reptiles

A amônia é removida das células e transformada em glutamato e glutamina: A glutamina é a transportadora de amônia

- A amônia livre é incorporada em glutamato e, posteriormente, em glutamina.

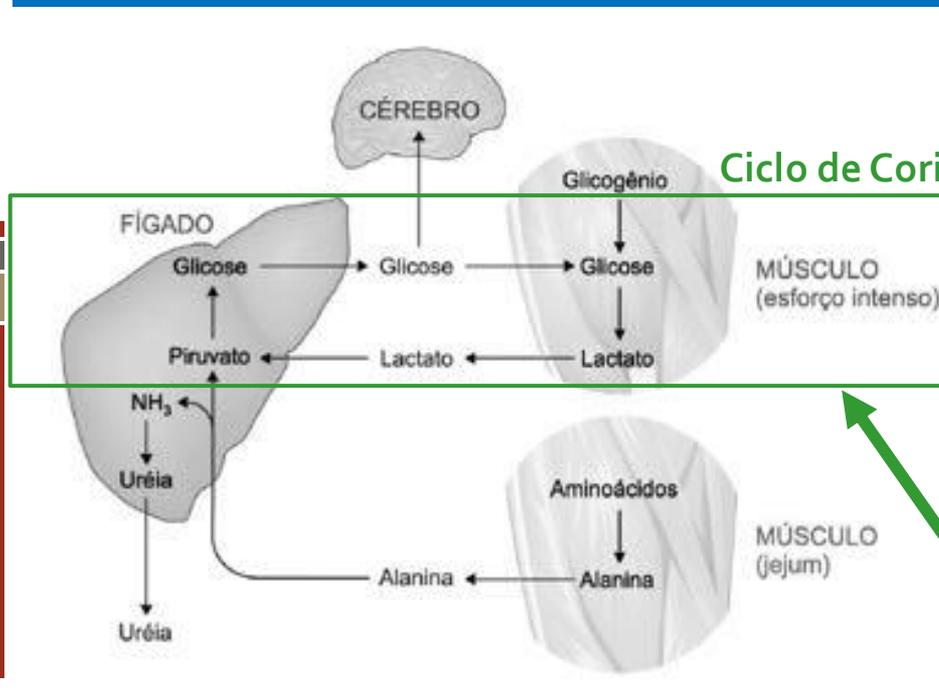
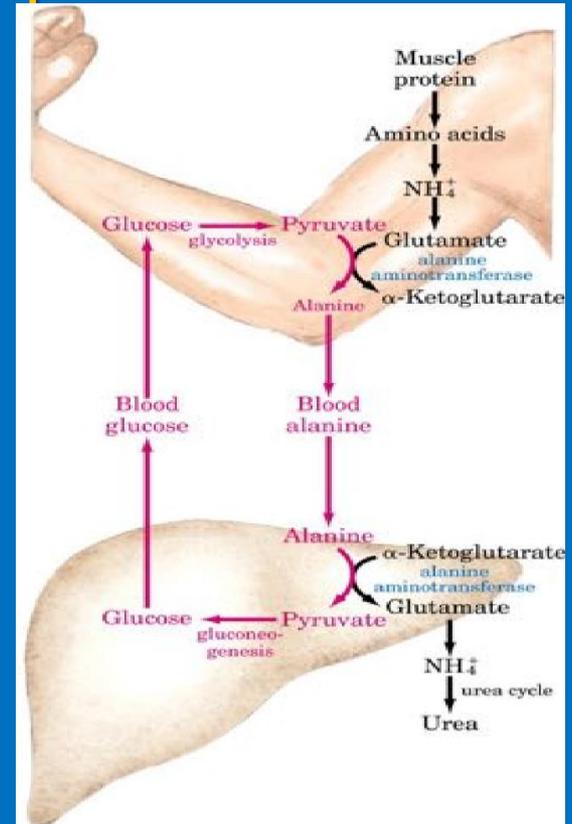


- O grupo amino de todos aminoácidos é transferido para o glutamato pela ação das transaminases (ou aminotransferases).
- A glutamina serve, portanto, como transportadora no sangue para a amônia formada.



A alanina é a transportadora de grupo amino dos AAs dos tecidos para o fígado

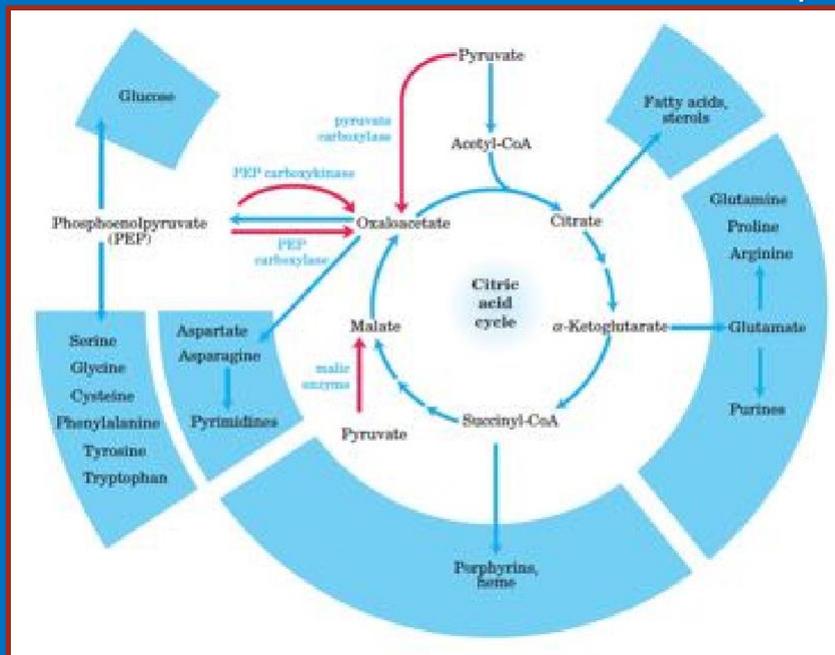
- Músculo esquelético em alta atividade (anaeróbica) produz grandes quantidades de piruvato e lactato (consumo de glicose), além de aa e amônia (proteínas). Esses produtos precisam ser processados (fígado). O lactato é regenerado para glicose (gliconeogênese) através do ciclo de Cori, enquanto o piruvato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



Músculo esquelético em alta atividade produz grandes quantidades de aminoácidos que são transaminados com piruvato produzindo alanina e α -cetoglutarato. Alanina é usada como uma forma de transporte de excedentes de aa para o fígado: glutamato e piruvato serão gerados por transaminação: o 1º será desaminado para produzir amônia e uréia; o 2º será regenerado em glicose (Ciclo de Cori), retornada ao sangue para abastecimento energético dos tecidos.

Amônia é tóxica para cérebro!

- Altos níveis de NH_3 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.

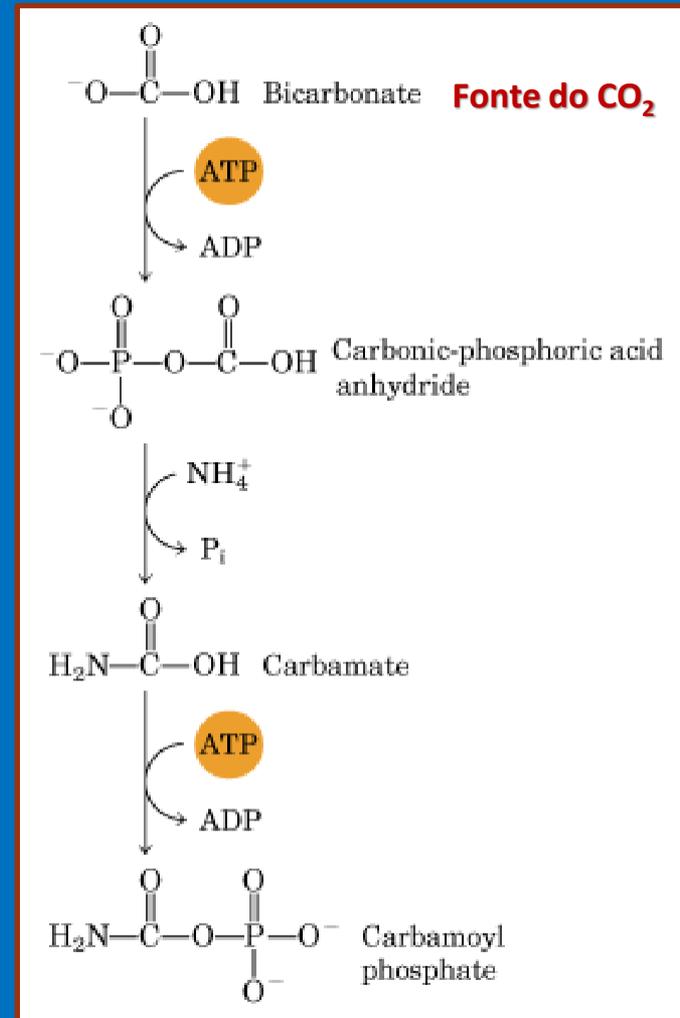


astrócitos

O Ciclo da Uréia começa na matriz mitocondrial e termina no citosol do hepatócito

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

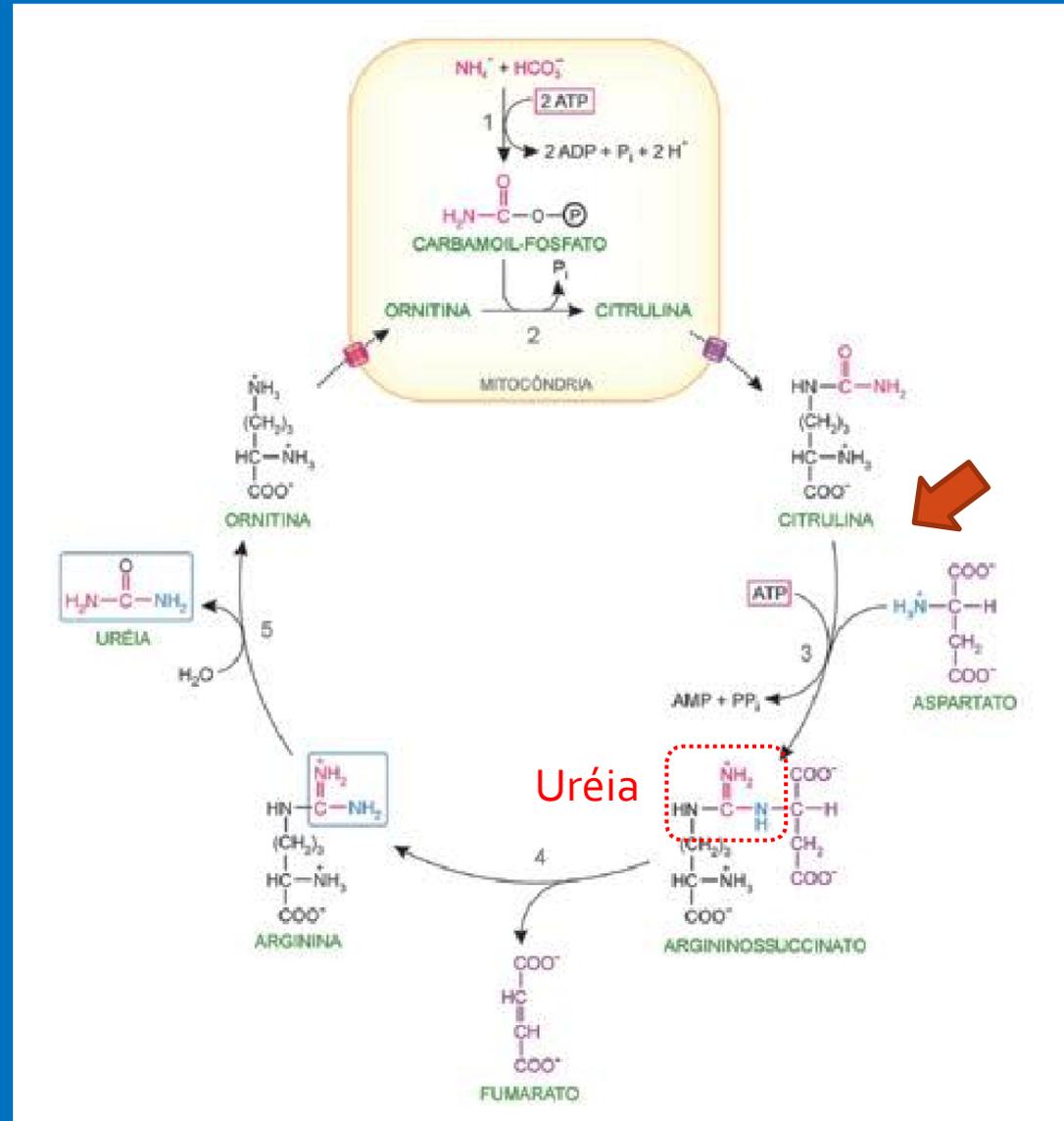
- O primeiro grupo amino a entrar no ciclo da uréia é fornecido pela amônia, presente na matriz mitocondrial.
- Esta etapa consome 2 ligações ricas de fosfato (2 ATP) e é mediada pela enzima carbamoil-fosfato sintetase I.



O Ciclo da Uréia começa na matriz mitocondrial e termina no citosol do hepatócito

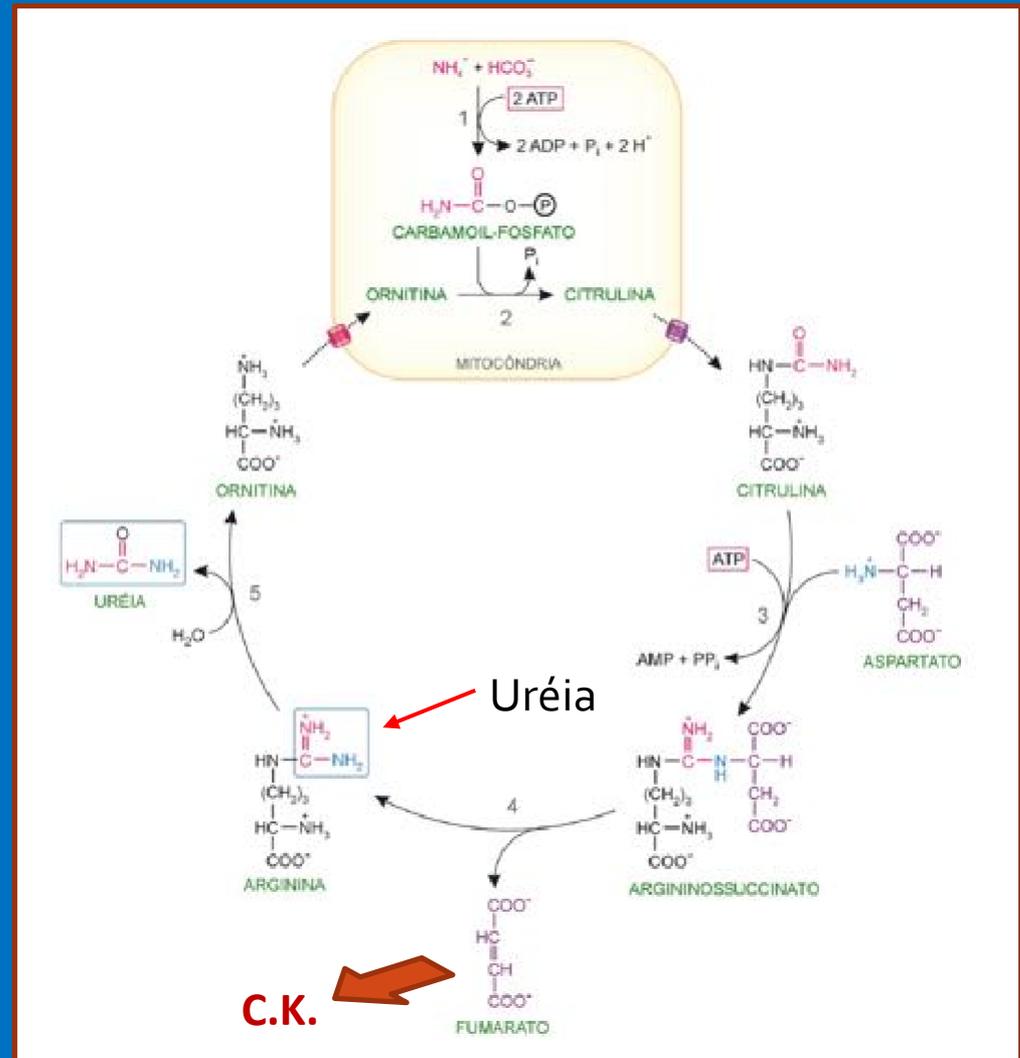
O carbamoil fosfato é condensado a ornitina gerando citrulina

- A citrulina é transportada para o citosol, dando continuidade ao restante do ciclo.
- A citrulina condensa-se a uma molécula de aspártico (entrada do 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.



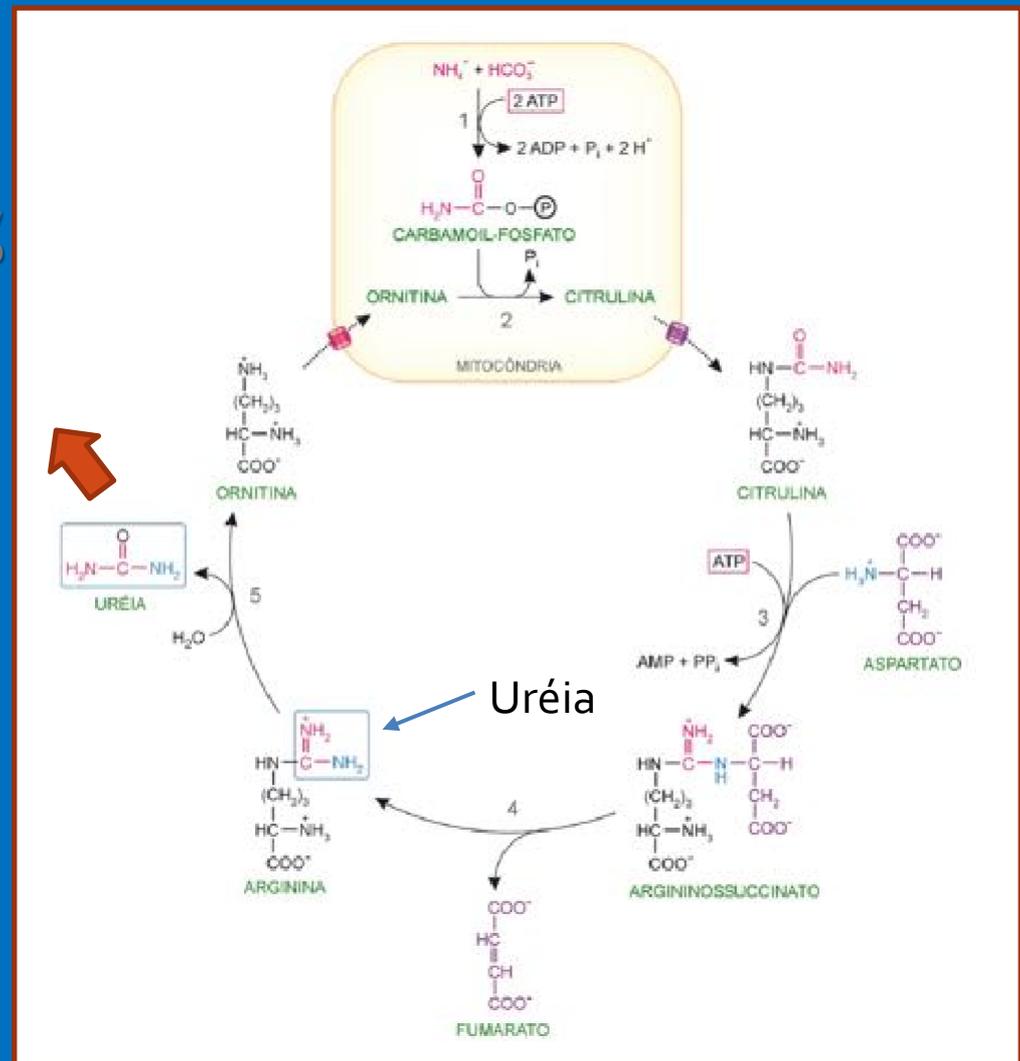
Argininosuccinato, fumarato e arginina

- 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 (**ARGINASE**) libera **URÉIA** e regenera a ornitina que é transportada para dentro da matriz mitocondrial para dar continuidade ao ciclo.

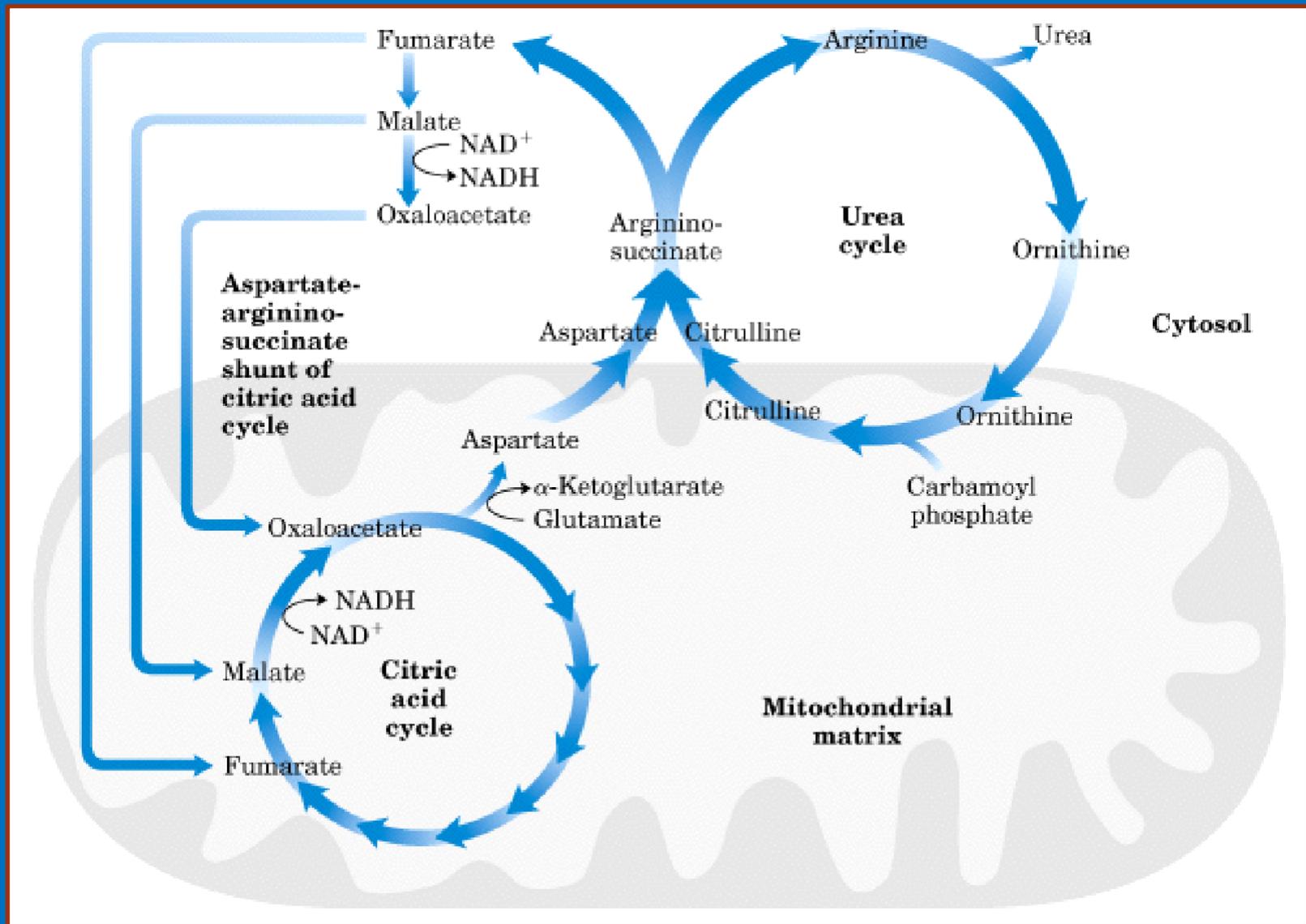


O ciclo da uréia

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



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:

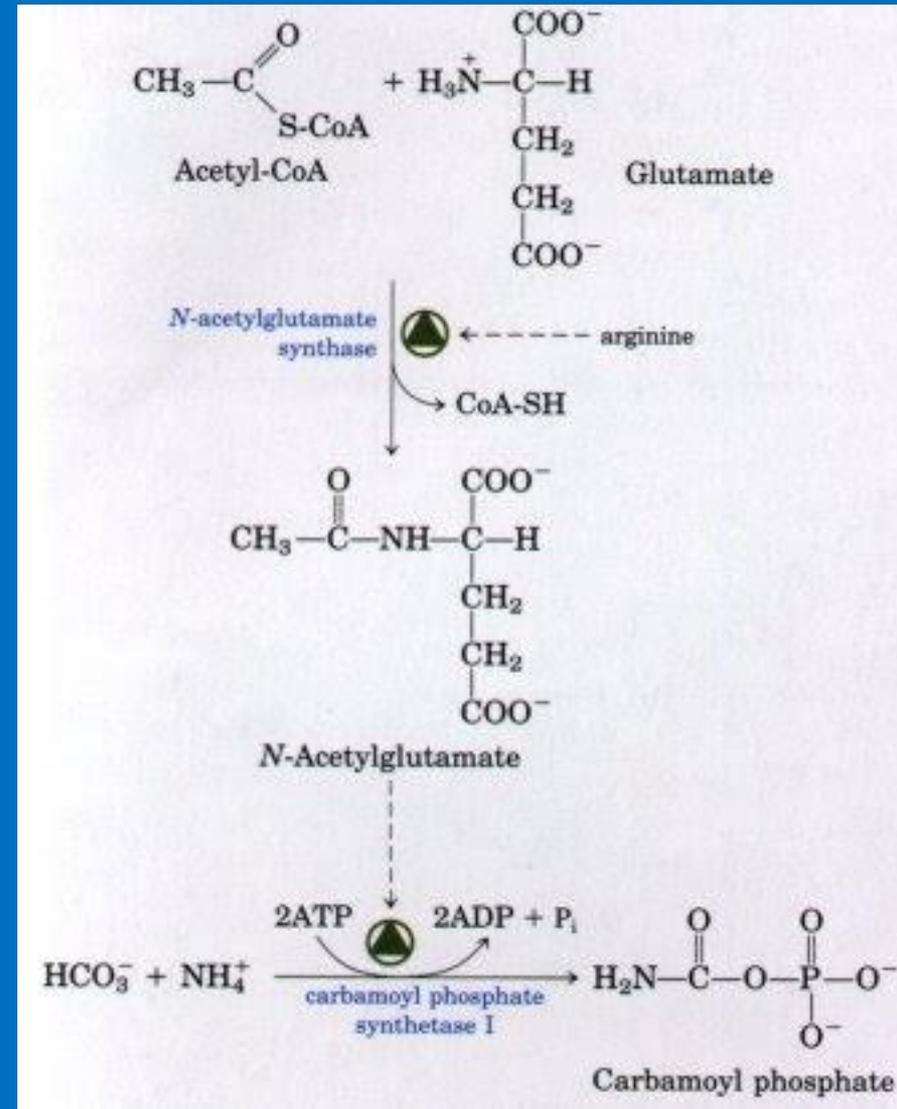
NO LONGO PRAZO:

- 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 sintetase I** pode ser ativada alostericamente pelo N-acetil-glutamato.
- O N-acetil glutamato é produzido pela enzima N-acetil glutamato sintetase, 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 permaneceu no genoma e acabou por fazer parte de uma via puramente regulatória.

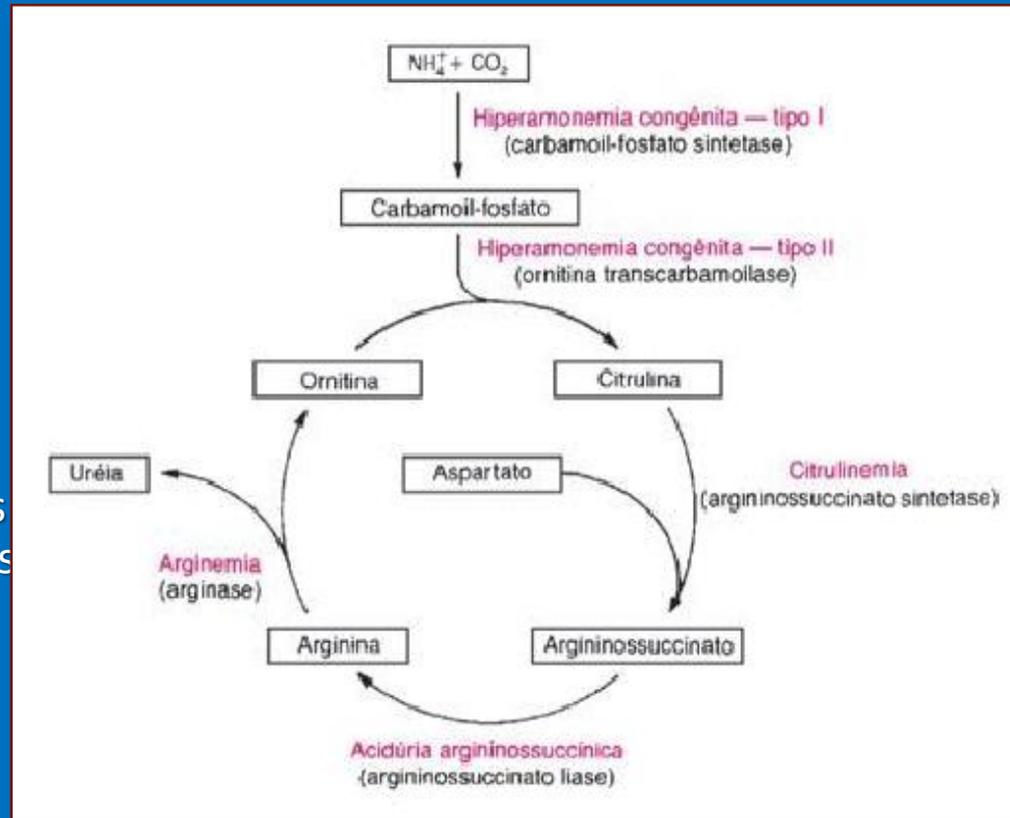


Doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos

- 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 metabólito 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 - Tratamentos

- 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. E, como já discutimos, a amônia é tóxica para o organismo...



■ **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 e rica em ornitina.**