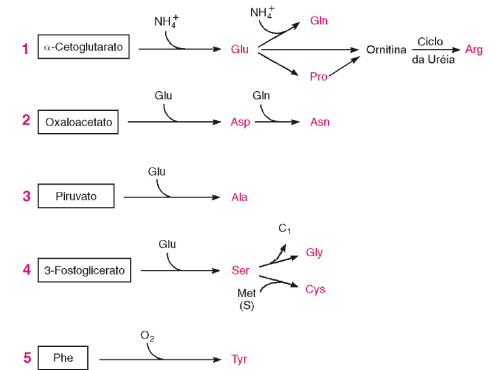




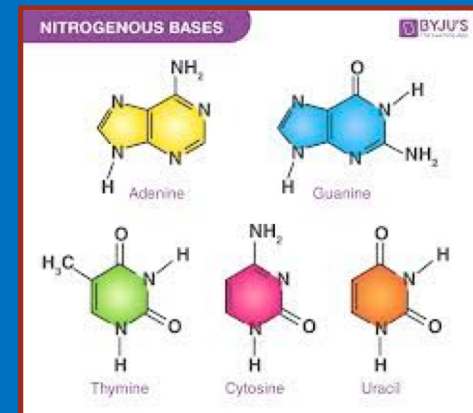
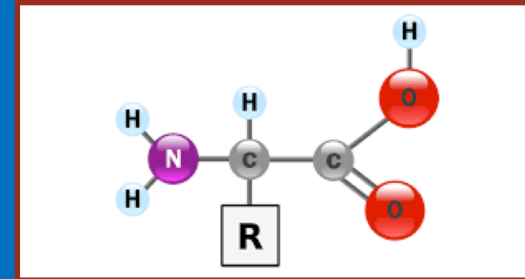
# METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

17-NOV-2023

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

- Atualmente, 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.

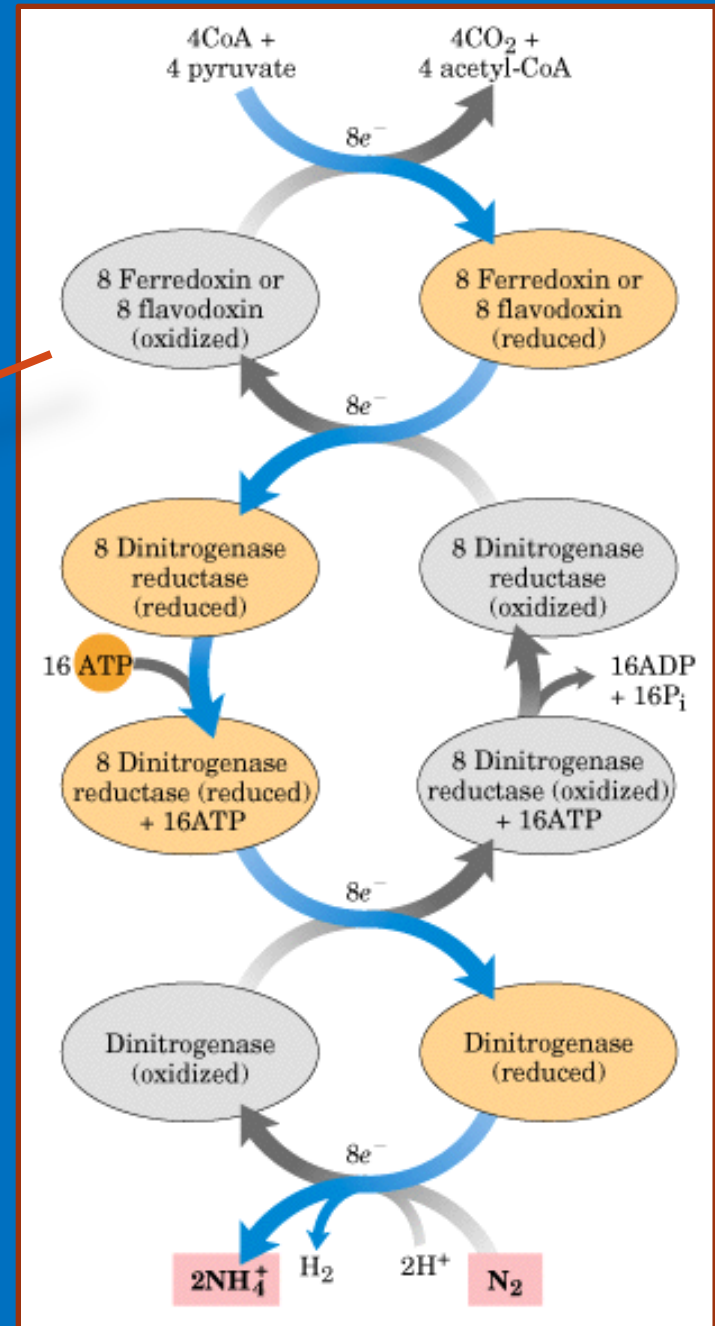
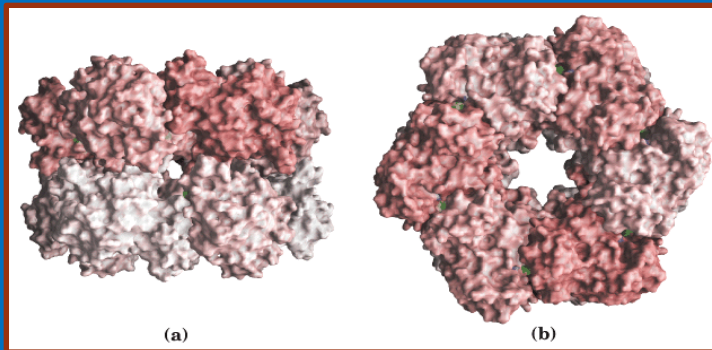
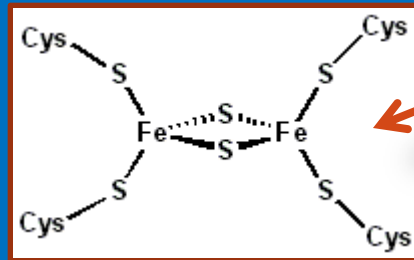
# A fixação de nitrogênio

- 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

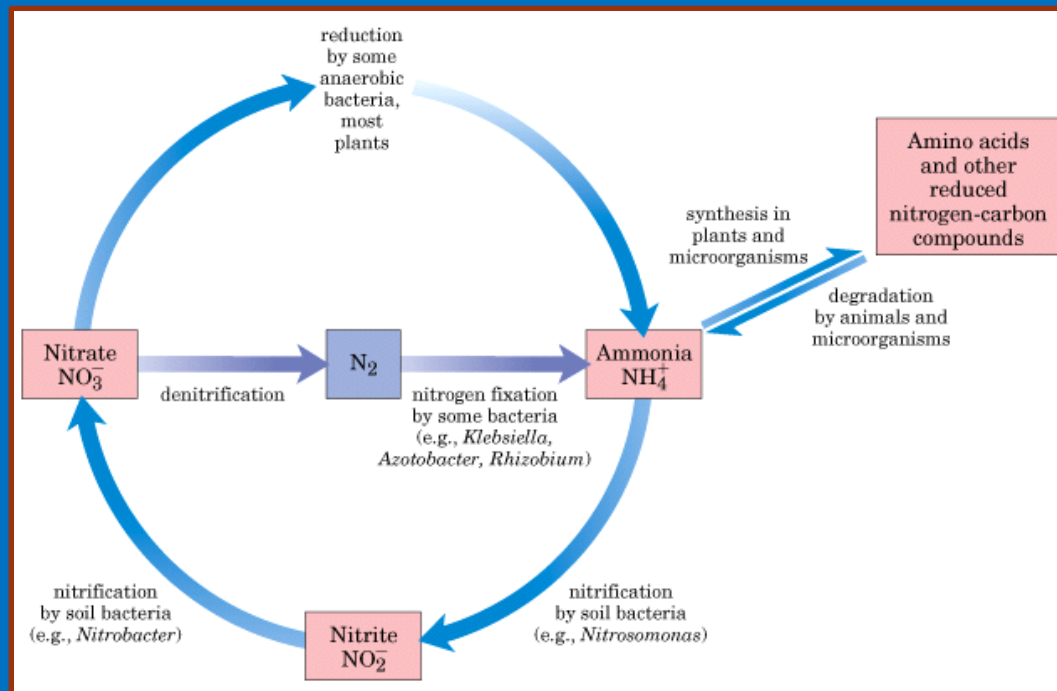


- A fixação por simbiose é mais eficiente que a realizada por bactérias de vida livre.
- As plantas provêm a energia necessária para o processo (oxidação de carboidratos, fotossíntese).
- As bactérias, por sua vez, produzem um excesso de  $\text{NH}_3$  que é liberado para o solo.
- Portanto, a simbiose *Rhizobiaceae*/leguminosa é um processo mais eficiente e importante para a agricultura rotativa.

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

# O ciclo do nitrogênio

- Bactérias dos gêneros *Nitrobacter* e *Nitrosomonas* convertem  $\text{NH}_3$  em nitratos e nitritos, respectivamente
- Plantas (em geral) e bactérias são capazes de converter  $\text{NO}_2^-$  e  $\text{NO}_3^-$  em  $\text{NH}_3$ .
- 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

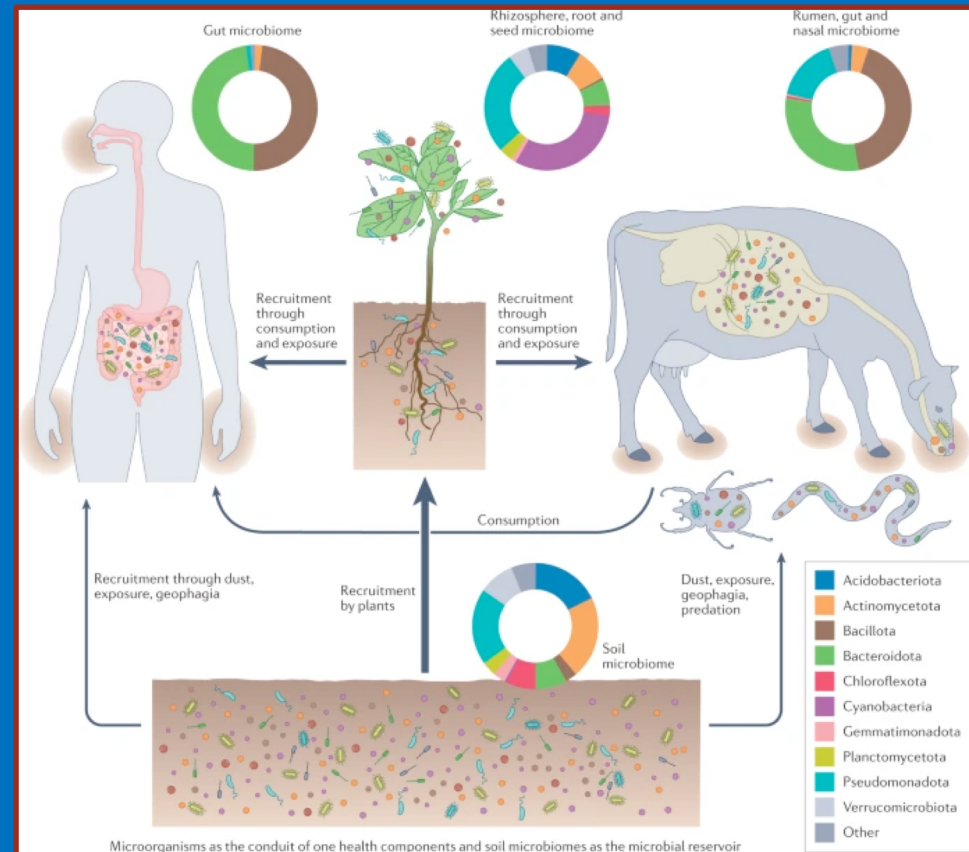
- Por isso que monoculturas são prejudiciais para o solo, alterando a diversidade microbiana do solo (microbioma) e consumindo os nutrientes (nitrogênio)
- Para contornar a carência de nitrogênio, utiliza-se ureia
- Porém, agrotóxicos e herbicidas agravam ainda mais o problema, alterando o microbioma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





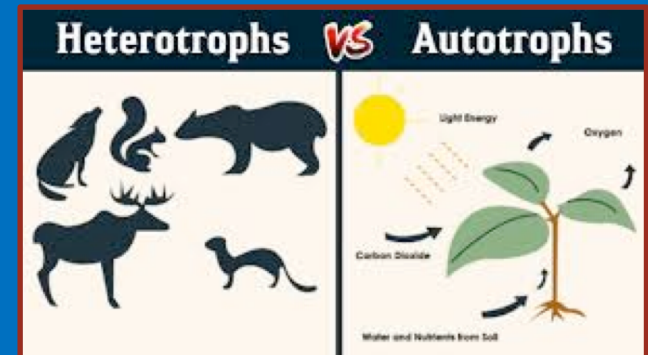
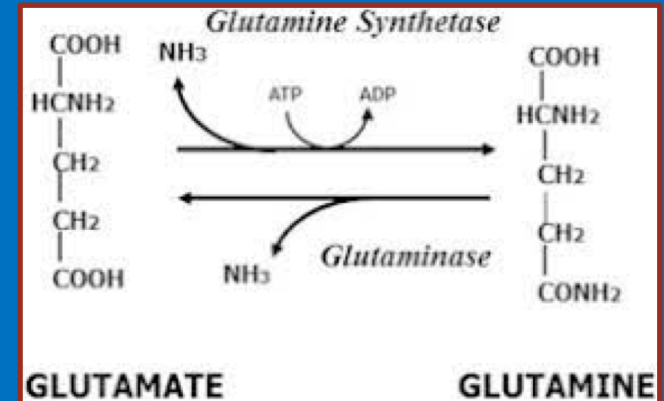
# Os microrganismos ligam a saúde do solo, das plantas, dos animais e da saúde humana, e as comunidades microbianas ligam os diferentes ecossistemas.

- O solo abriga o microbioma mais diverso e complexo da Terra e, portanto, pode atuar como reservatório microbiano.
- O solo a granel é provavelmente o maior contribuinte para a microbiota endofítica das plantas, contribuindo com mais de dois terços da diversidade bacteriana e fúngica.
- As dietas desempenham um papel importante na formação da composição do microbioma intestinal de humanos e animais.
- A microbiota vegetal, incluindo microrganismos originalmente derivados do solo, também pode penetrar na microbiota intestinal humana e animal.
- Agricultores ou animais de criação são regularmente expostos ao solo, e também inalamos partículas do solo, incluindo microrganismos do solo, através da poeira.



# 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

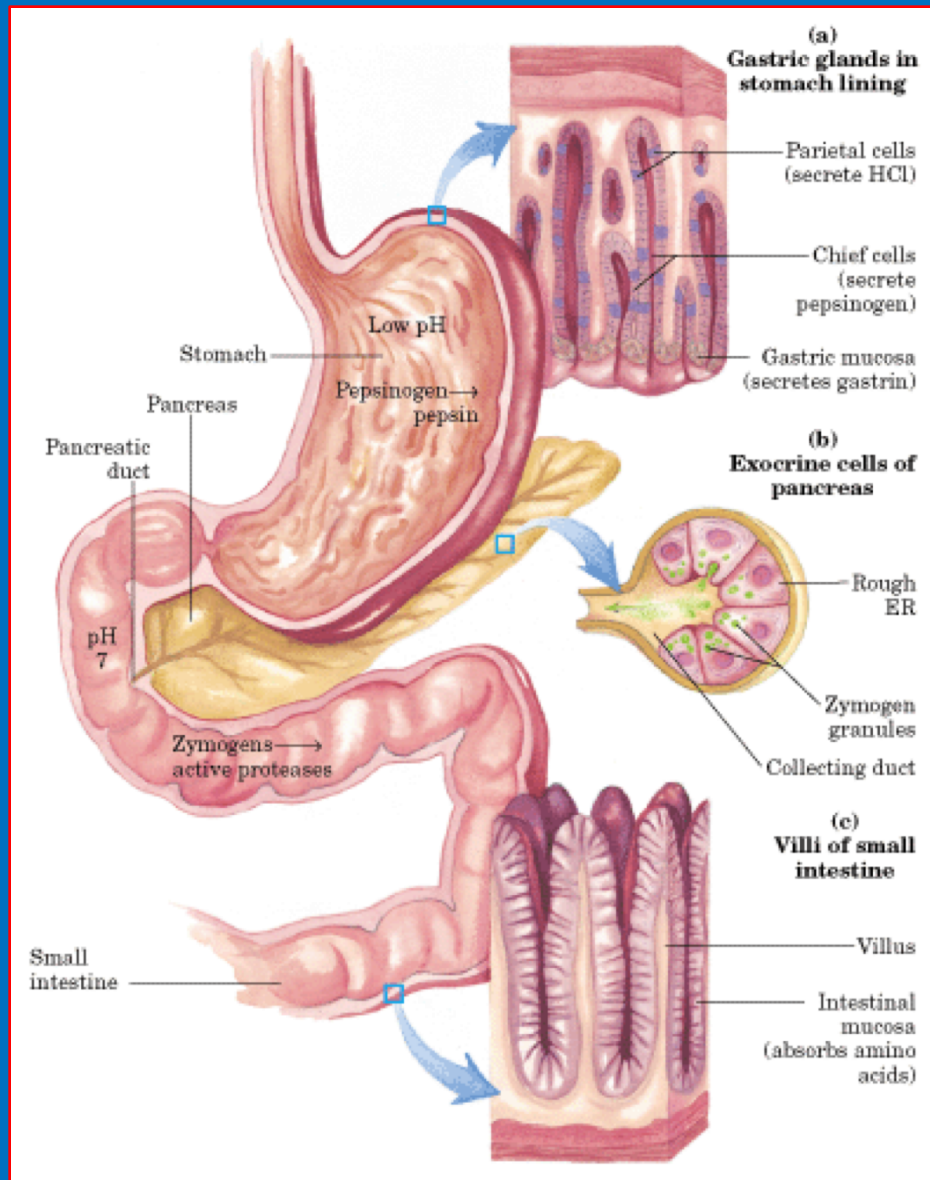
table 18-1

## 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

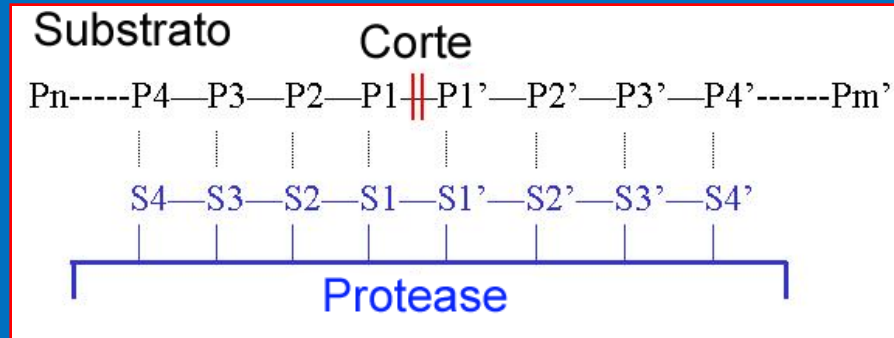
Endopeptidases, clivam polipeptídios no meio da cadeia.

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 P<sub>1</sub> ou P<sub>1</sub>' são Phe, Tyr, Trp e Leu. Os aminoácidos Arg, Lys e His nas posições P<sub>3</sub> e Arg em P<sub>1</sub> 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 P<sub>1</sub> é Arg ou Lys. P<sub>1</sub>' não pode ser Pro.

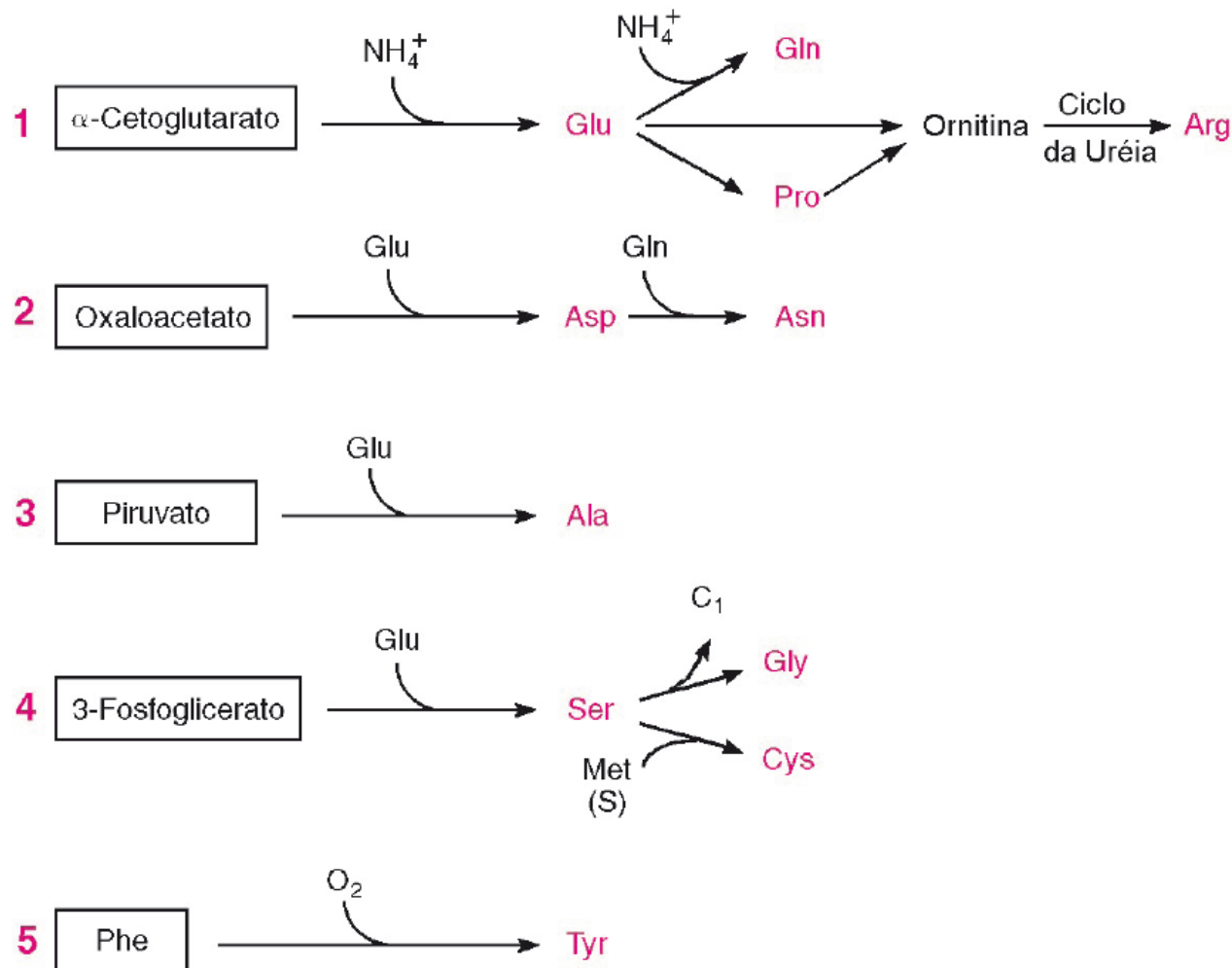
# Proteases

## Cleavage sites

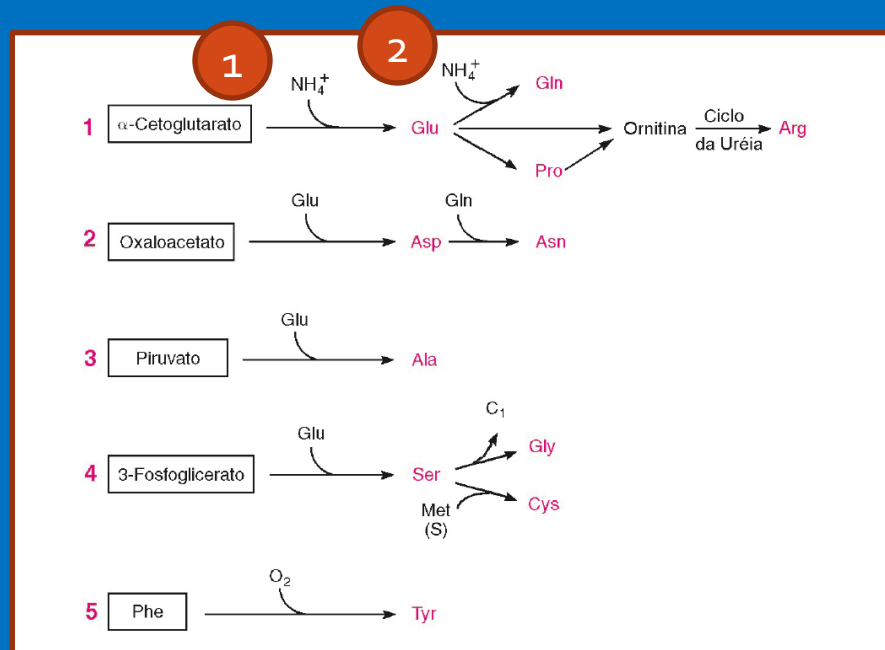
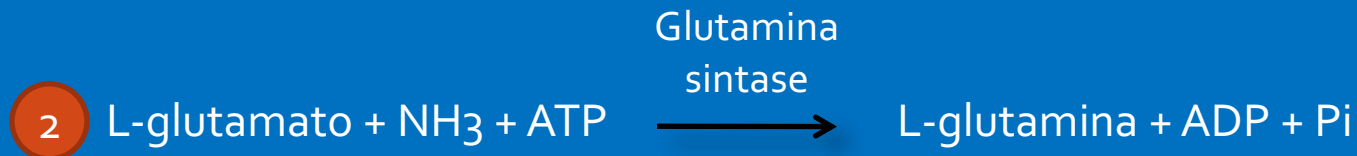
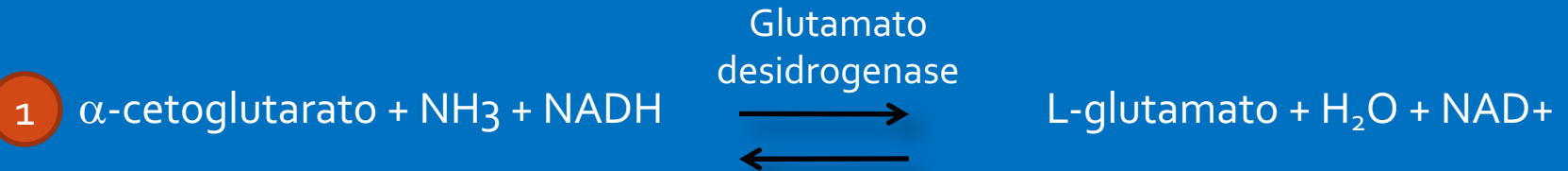
The following enzymes potentially cleave when the respective compositions of the cleavage sites are found. However, there also are some **exceptions**.

| Enzyme name                                                    | P4                       | P3                          | P2        | P1                          | P1'                    | P2'    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|------------------------|--------|
| Arg-C proteinase                                               | -                        | -                           | -         | R                           | -                      | -      |
| Asp-N endopeptidase                                            | -                        | -                           | -         | -                           | D                      | -      |
| BNPS-Skatole                                                   | -                        | -                           | -         | W                           | -                      | -      |
| Caspase 1                                                      | F, W, Y, or L            | -                           | H, A or T | D                           | not P, E, D, Q, K or R | -      |
| Caspase 2                                                      | D                        | V                           | A         | D                           | not P, E, D, Q, K or R | -      |
| Caspase 3                                                      | D                        | M                           | Q         | D                           | not P, E, D, Q, K or R | -      |
| Caspase 4                                                      | L                        | E                           | V         | D                           | not P, E, D, Q, K or R | -      |
| Caspase 5                                                      | L or W                   | E                           | H         | D                           | -                      | -      |
| Caspase 6                                                      | V                        | E                           | H or I    | D                           | not P, E, D, Q, K or R | -      |
| Caspase 7                                                      | D                        | E                           | V         | D                           | not P, E, D, Q, K or R | -      |
| Caspase 8                                                      | I or L                   | E                           | T         | D                           | not P, E, D, Q, 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 [FYWML], not before P) | -                        | -                           | -         | W                           | not M or P             | -      |
|                                                                | -                        | -                           | -         | M                           | not P or Y             | -      |
|                                                                | -                        | -                           | -         | H                           | not D, M, P or W       | -      |
| Clostripain (Clostridiopeptidase B)                            | -                        | -                           | -         | R                           | -                      | -      |
| CNBr                                                           | -                        | -                           | -         | M                           | -                      | -      |
| Enterokinase                                                   | D or N                   | D or N                      | D or N    | K                           | -                      | -      |
| Factor Xa                                                      | A, F, G, I, L, T, V or M | D or E                      | G         | R                           | -                      | -      |
| Formic acid                                                    | -                        | -                           | -         | D                           | -                      | -      |
| Glutamyl endopeptidase                                         | -                        | -                           | -         | E                           | -                      | -      |
| GranzymeB                                                      | I                        | E                           | P         | D                           | -                      | -      |
| Hydroxylamine                                                  | -                        | -                           | -         | N                           | G                      | -      |
| Iodosobenzolic acid                                            | -                        | -                           | -         | W                           | -                      | -      |
| LysC                                                           | -                        | -                           | -         | K                           | -                      | -      |
| NTCB (2-nitro-5-ihlocyanobenzolic acid)                        | -                        | -                           | -         | -                           | C                      | -      |
| Pepsin (pH1.3)                                                 | -                        | 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     | -      |
| Thrombin                                                       | -                        | -                           | G         | R                           | G                      | -      |
|                                                                | A, F, G, I, L, T, V or M | A, F, G, I, L, T, V, W or A | P         | R                           | not D or E             | not DE |
| -                                                              | -                        | -                           | -         | K or R                      | not P                  | -      |
| Trypsin (please note the <b>exceptions</b> !)                  | -                        | -                           | W         | K                           | P                      | -      |
|                                                                | -                        | -                           | M         | R                           | P                      | -      |
| Enzyme name                                                    | P4                       | P3                          | P2        | P1                          | P1'                    | P2'    |

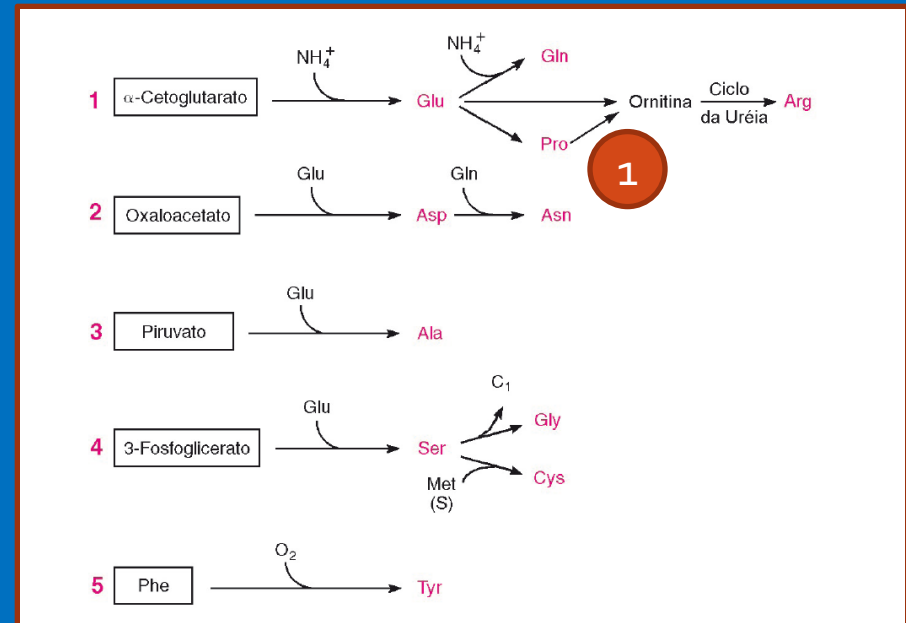
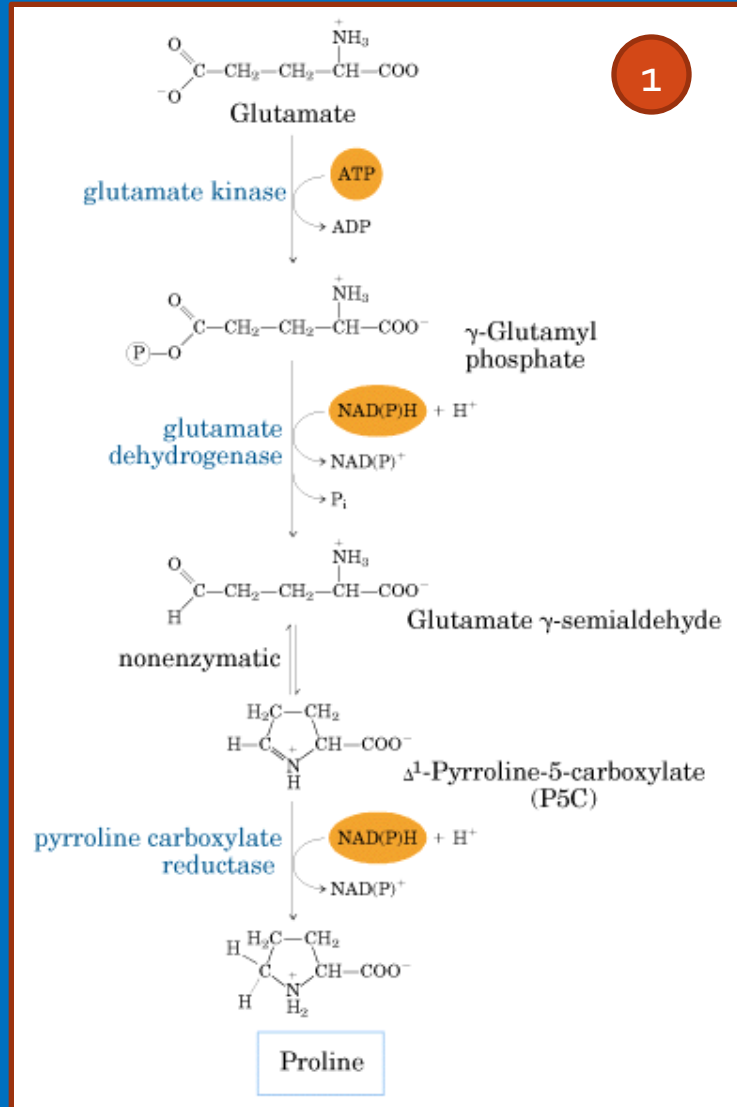
# A síntese dos aminoácidos não essenciais pode ser dividida em 5 grupos:



# GRUPO 1 - Glutamato e glutamina



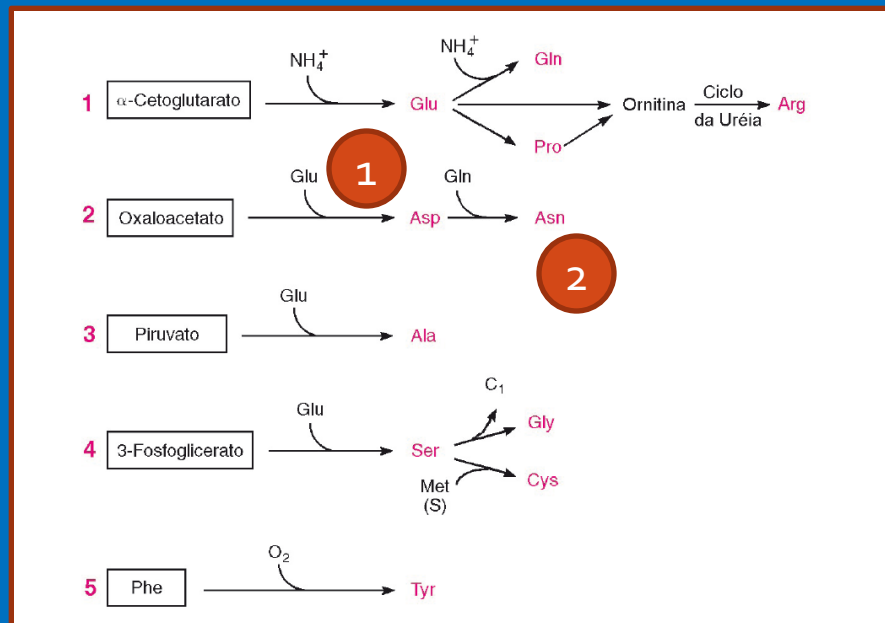
# GRUPO 1 - Prolina e arginina



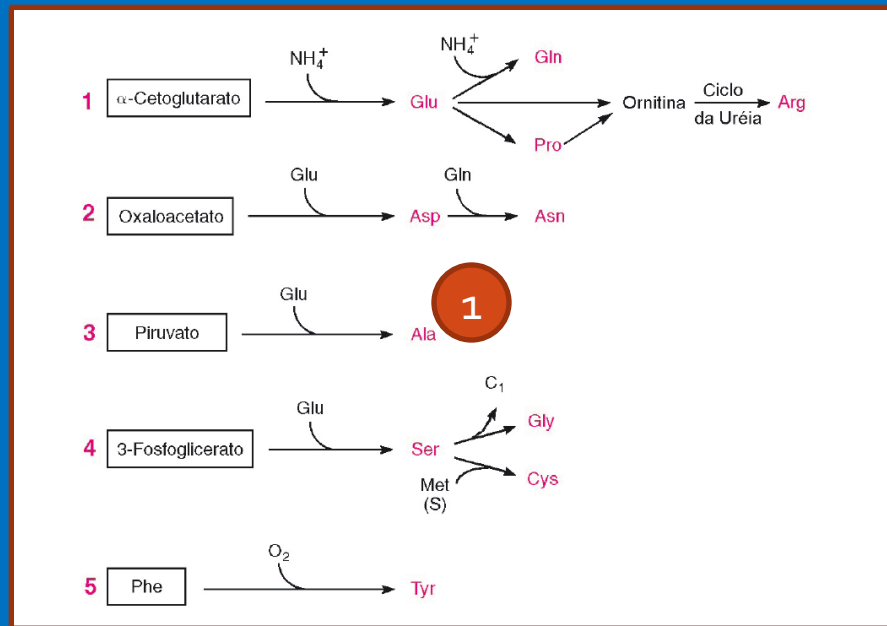
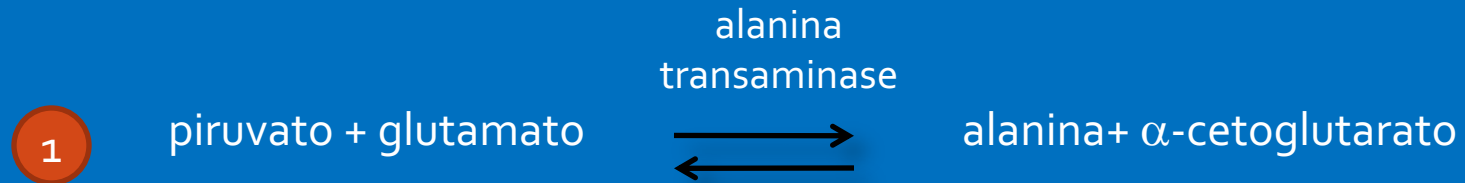


# GRUPO 2 - Aspartato e asparagina

- 1 oxaloacetato + glutamato  $\xrightleftharpoons[\text{aspartato transaminase}]{} \text{aspartato} + \alpha\text{-cetoglutarato}$
- 2 aspartato + glutamina + ATP  $\xrightarrow{\text{asparagina sintase}} \text{asparagina} + \text{glutamato} + \text{ADP} + \text{Pi}$



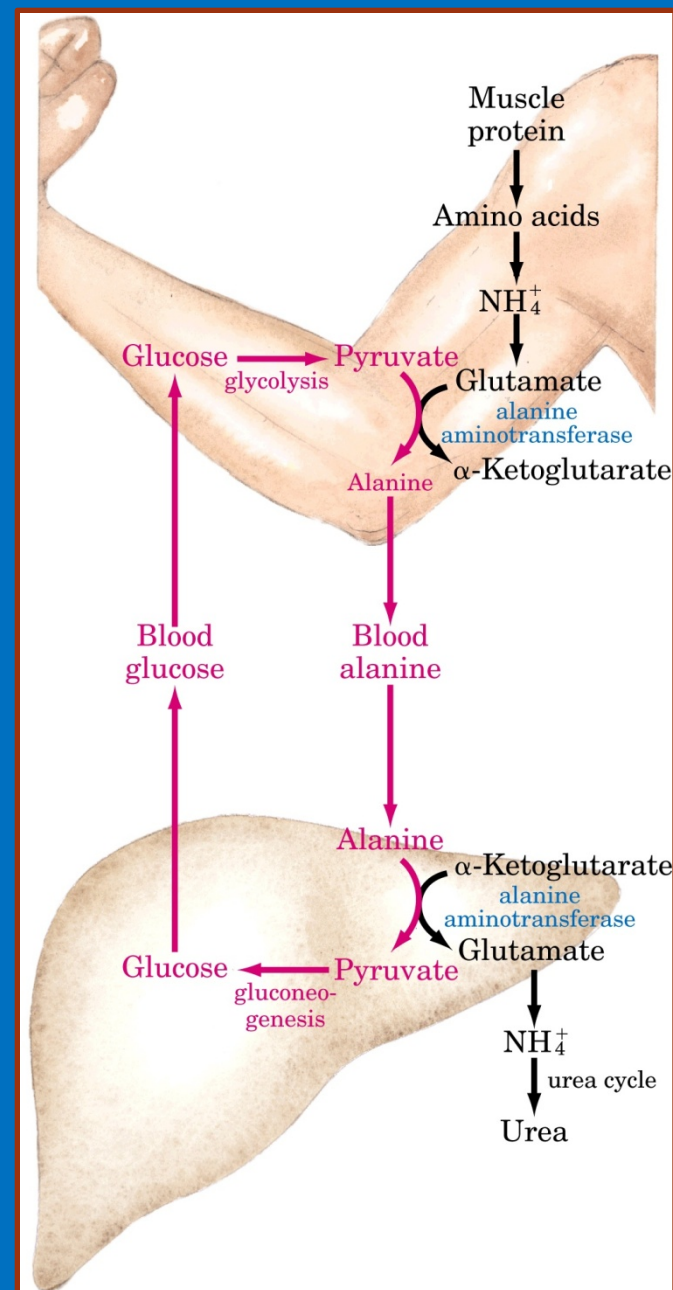
# GRUPO 3 - Alanina



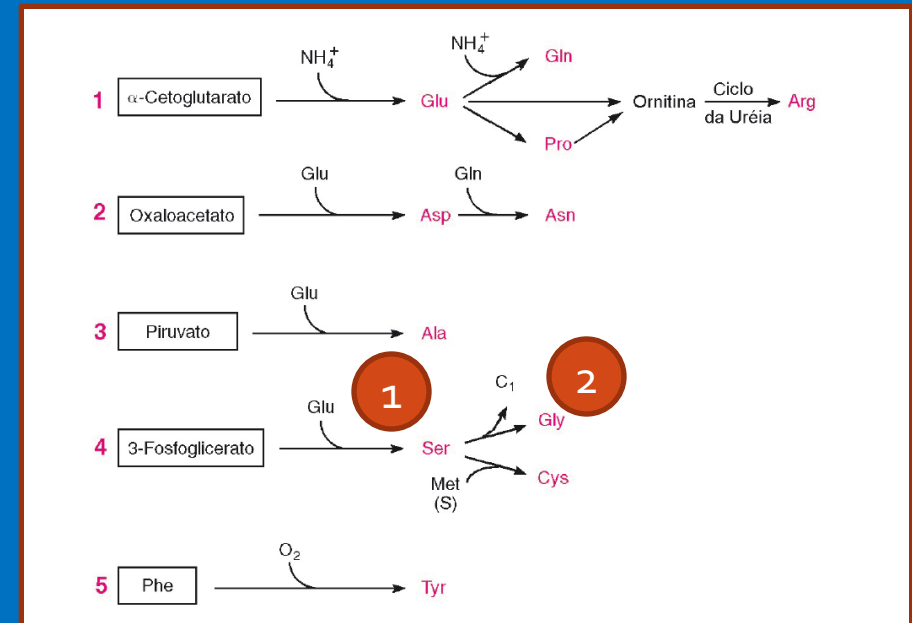
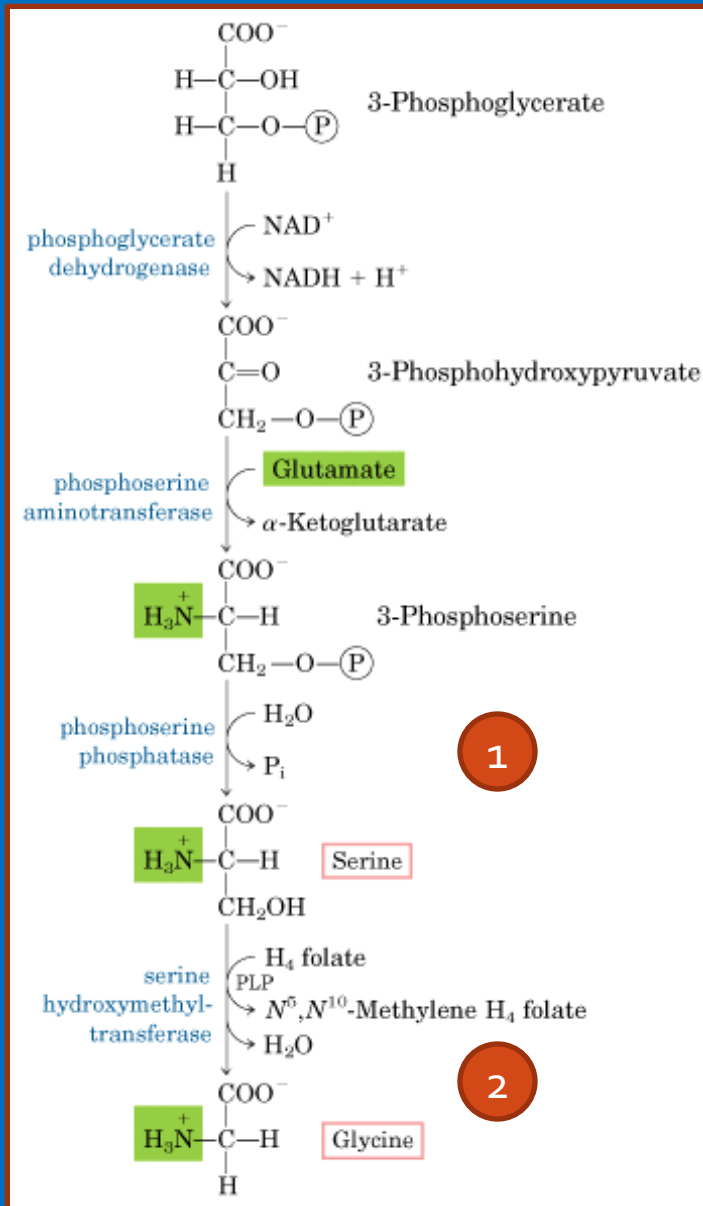
O ciclo da Glicose-Alanina é importante para o músculo esquelético eliminar grupos aminos, enquanto metaboliza a glicose para a produção de energia.

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.

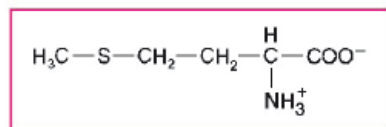
Enzimas servem para avaliar dano causado a um tecido. Por exemplo, níveis elevados de alanina-aminotransferase (ALT) servem como indicador de dano hepático (hepatite, cirrose, etc).



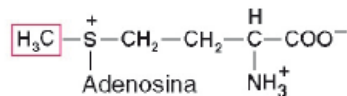
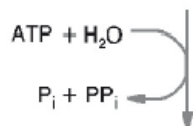
# GRUPO 4: Serina, glicina e cisteína



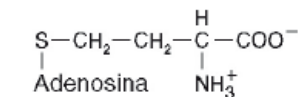
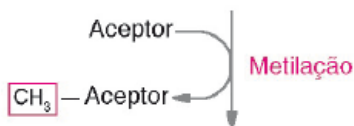
# GRUPO 4: Serina, glicina e cisteína



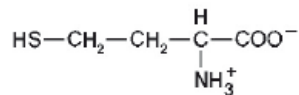
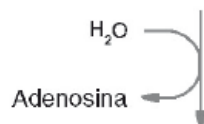
Metionina



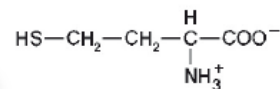
S-Adenosilmetionina



S-Adenosilhomocisteína

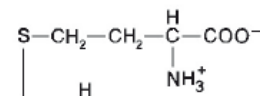


Homocisteína

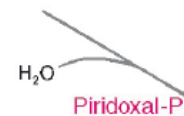


Homocisteína

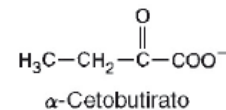
Serina



Cistationina

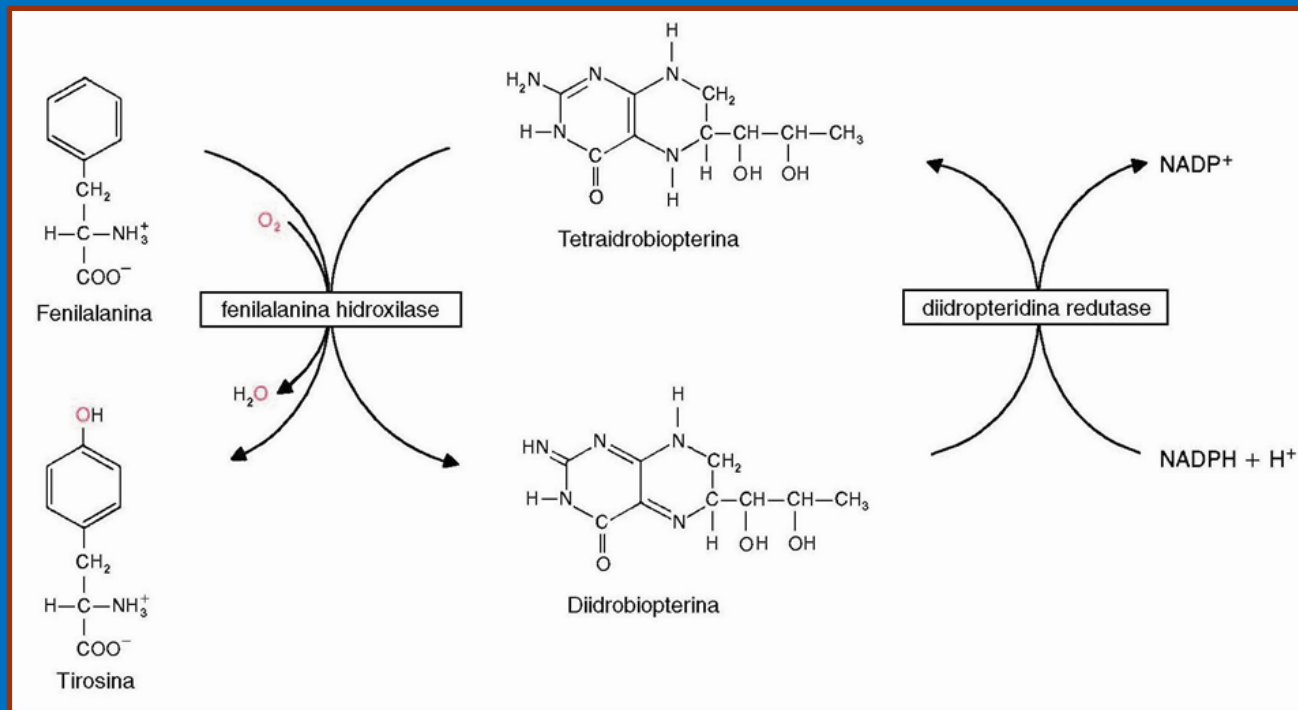


Cisteína



α-Cetobutirato

# GRUPO 5: Tirosina



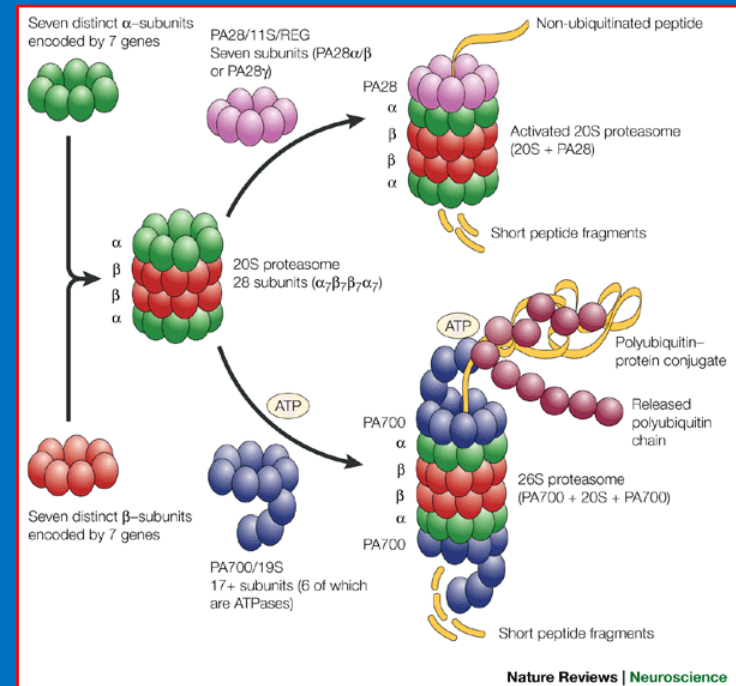


# Degradação de proteínas e aminoácidos

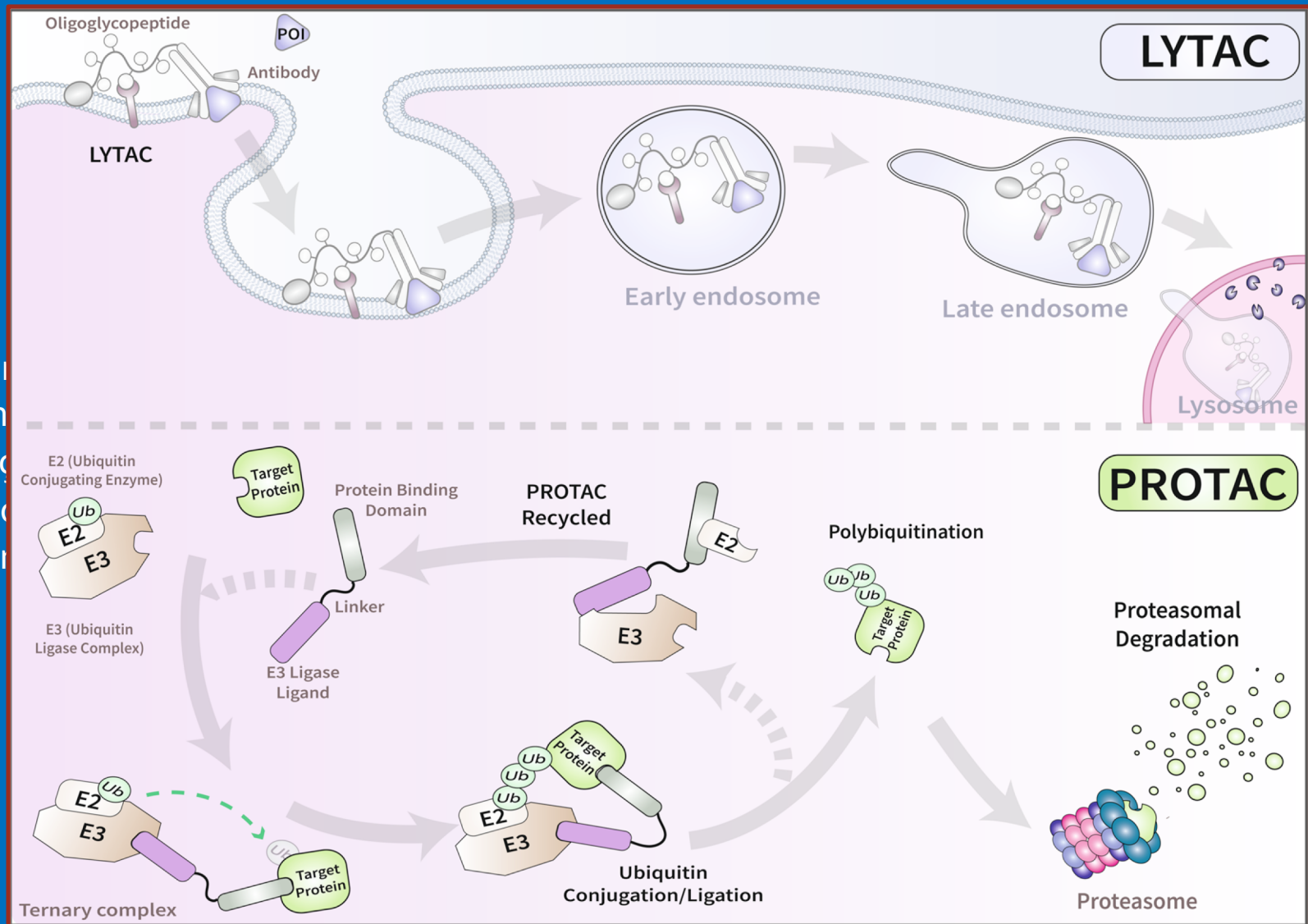
- As proteínas não são constituintes permanentes de um organismo.
- Elas são constantemente degradadas e sintetizadas.
- Um indivíduo adulto renova ~400g de proteínas por dia!
- Como a composição de aminoácidos das proteínas varia, o conjunto de aminoácidos gerados pela degradação nem sempre pode ser 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.

# Degradação intracelular de proteínas

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

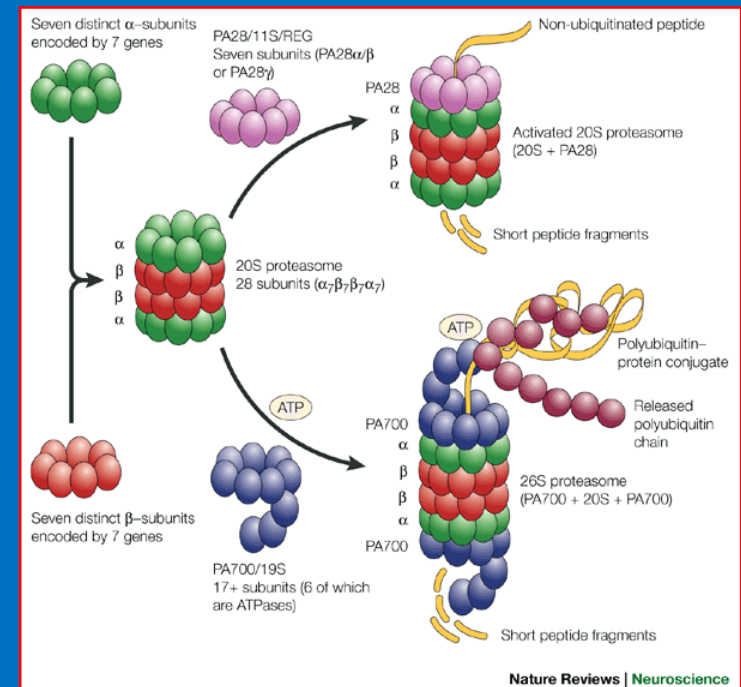
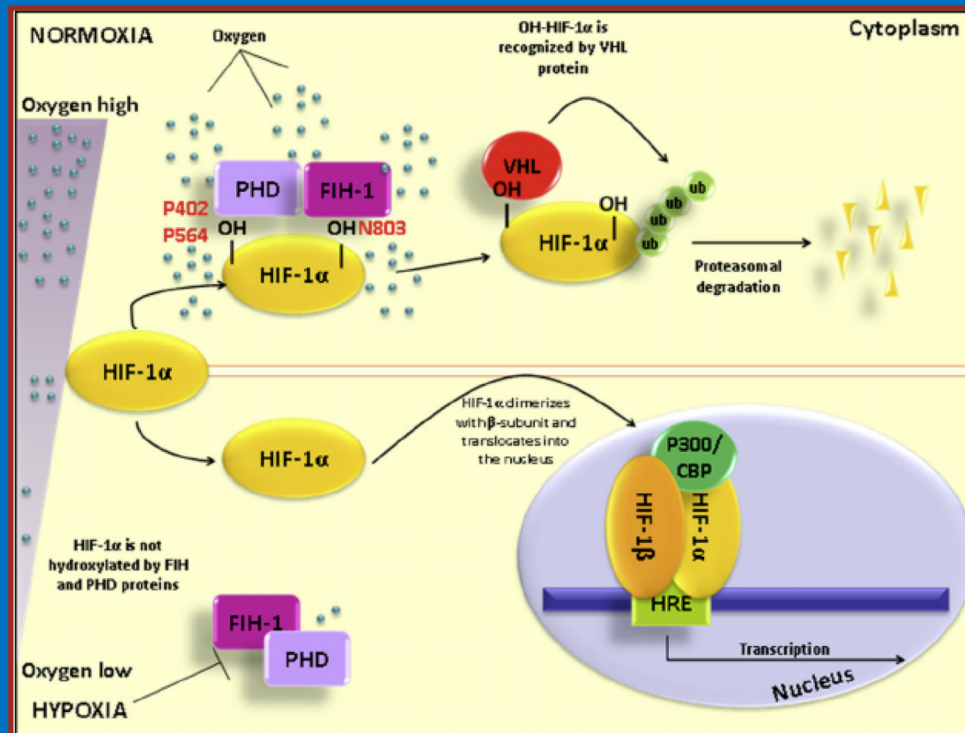


# Degradação intracelular de proteínas

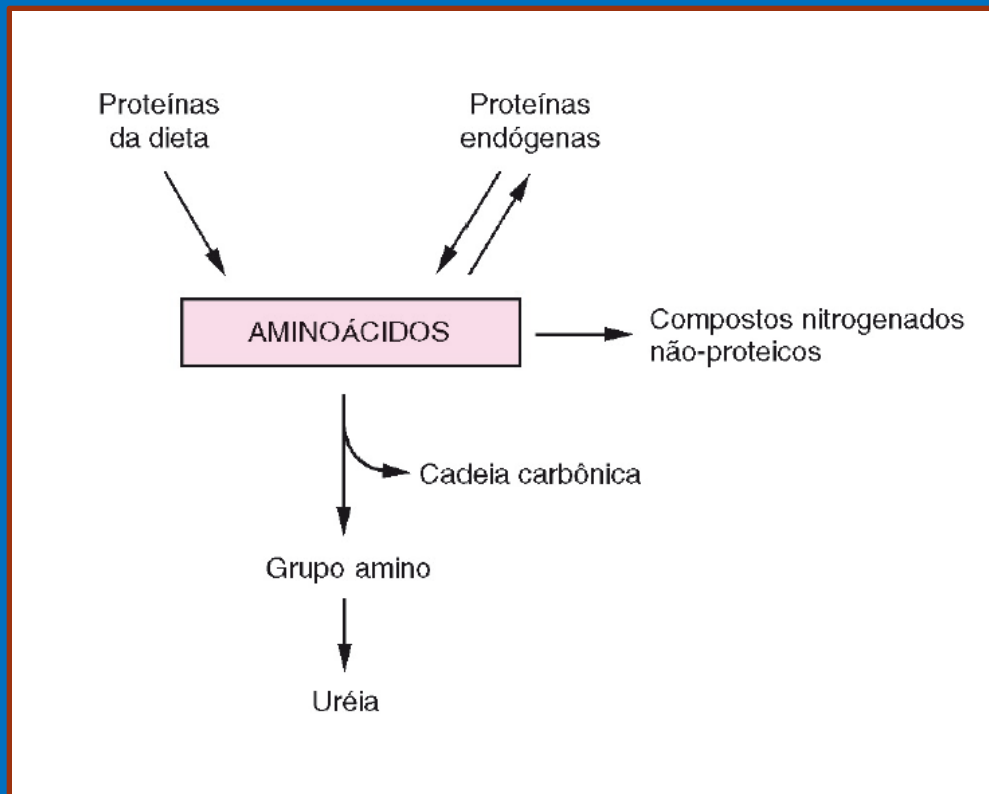


# Degradação intracelular de proteínas

A degradação de proteínas é, muitas vezes, um processo fisiológico

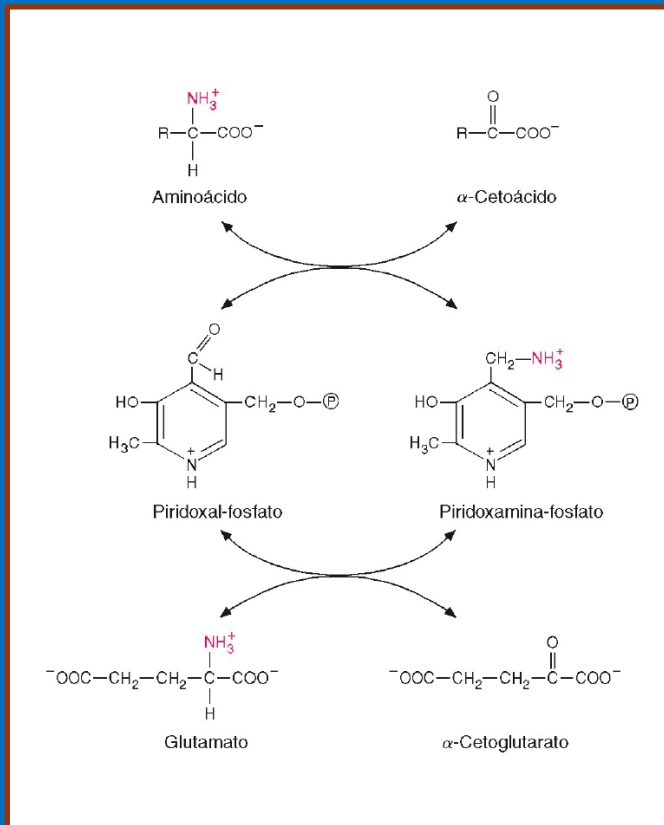


# Degradação e síntese de proteínas



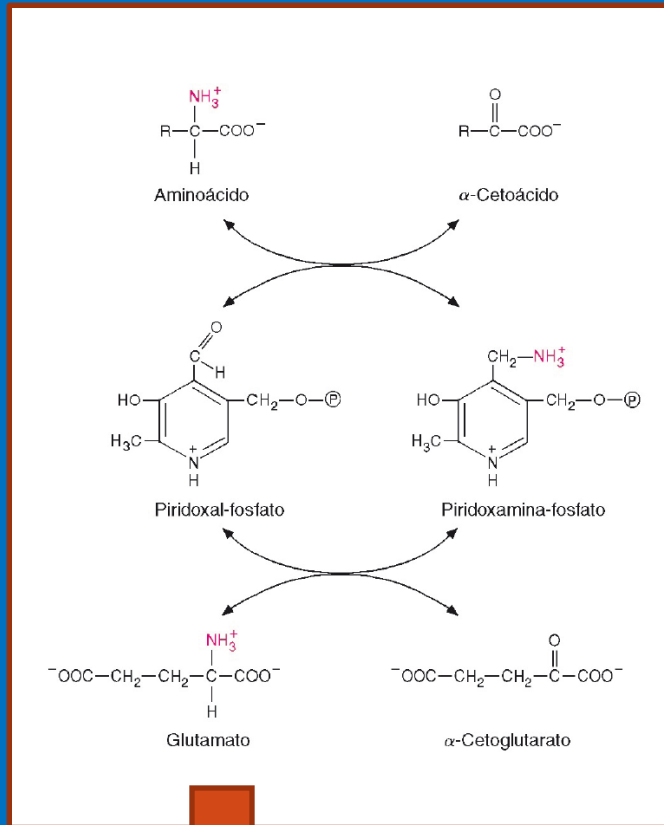
- As proteínas são degradadas por enzimas lisossomais (proteases) ou por ubiquitinação, gerando os aminoácidos correspondentes.
- As proteínas ubiquitinadas são, então, degradadas pelo complexo do proteossoma.
- O processo de catabolismo do aminoácido se inicia com a remoção do grupo amina, seguido pela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

# Degradação e síntese de aminoácidos: Remoção do grupo amino

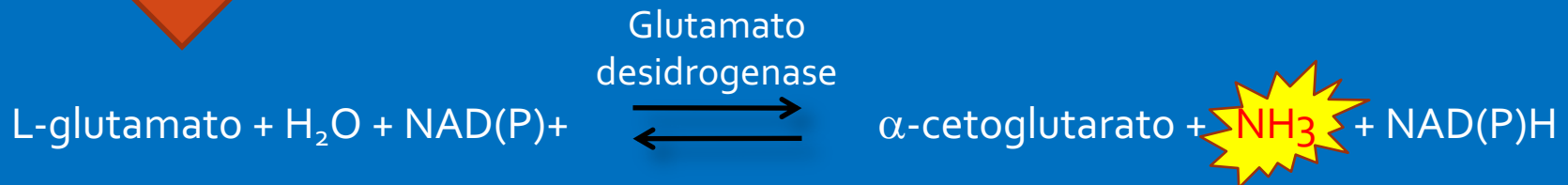


- A remoção do grupo amino é feita por aminotransferases, também chamadas de transaminases.
- A remoção do grupo amino da maioria dos aminoácidos (Ala, Arg, Asp, Cys, Phe, Glu, Ile, Leu, Tyr, Trp e Val) se dá pela transferência para o  **$\alpha$ -cetoglutarato**, formando glutamato mais o ' $\alpha$ -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 B<sub>6</sub> (piridoxina).

# Glutamato é o coletor de grupos aminos



- A desaminação do glutamato libera seu grupo amino na forma de  $\text{NH}_3$ , que se converte em  $\text{NH}_4^+$  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

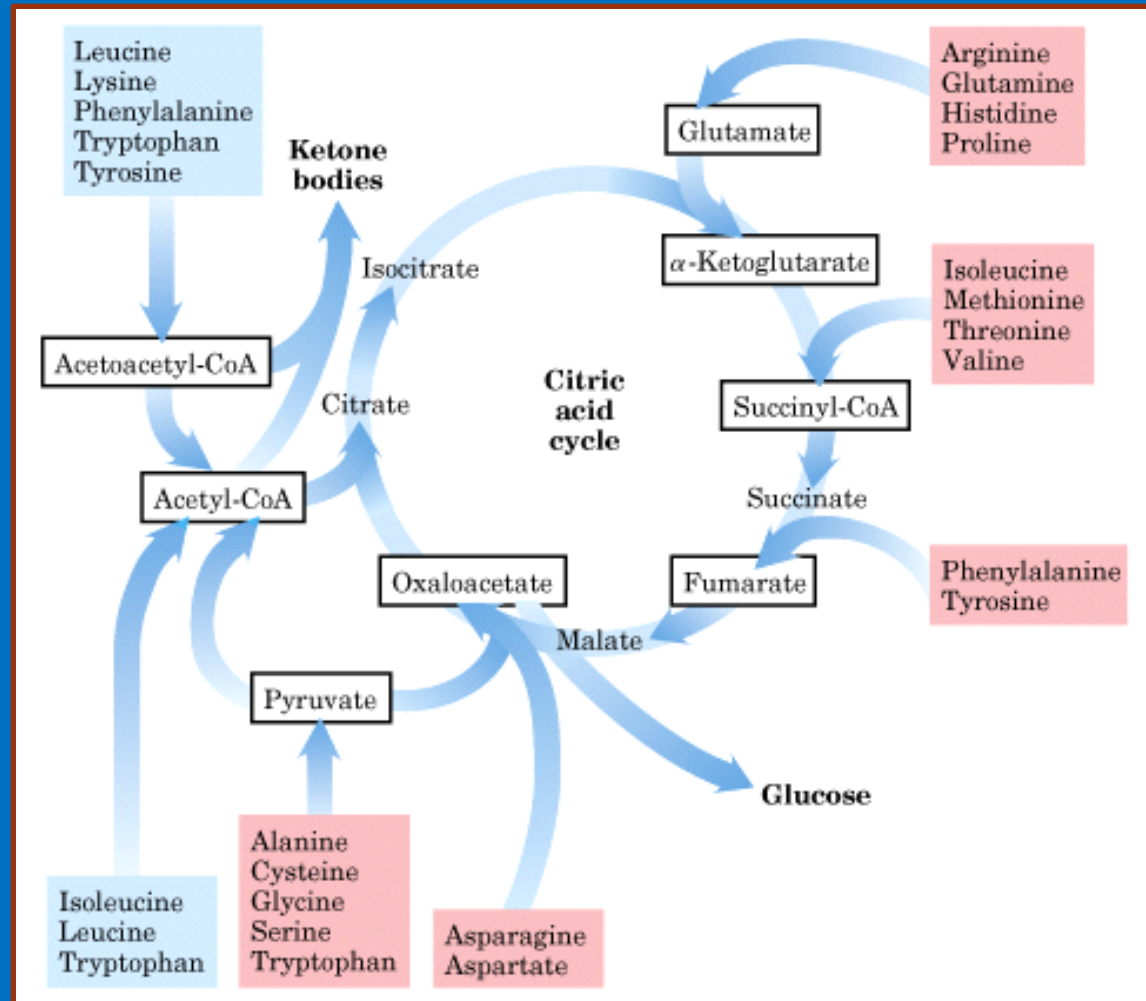
- Nove aminoácidos não são substratos de *aminotransferases*.
- O grupo amino desses aminoácidos – Asp, Gly, Glu, His, Lys, Met, Pro, Ser e Thr – é removido por reações particulares para cada aminoácido.
- Porém, em todos os casos, os produtos finais são o aspartato ou a amônia, ambos precursores do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

# Degradação de aminoácidos: a cadeia carbônica

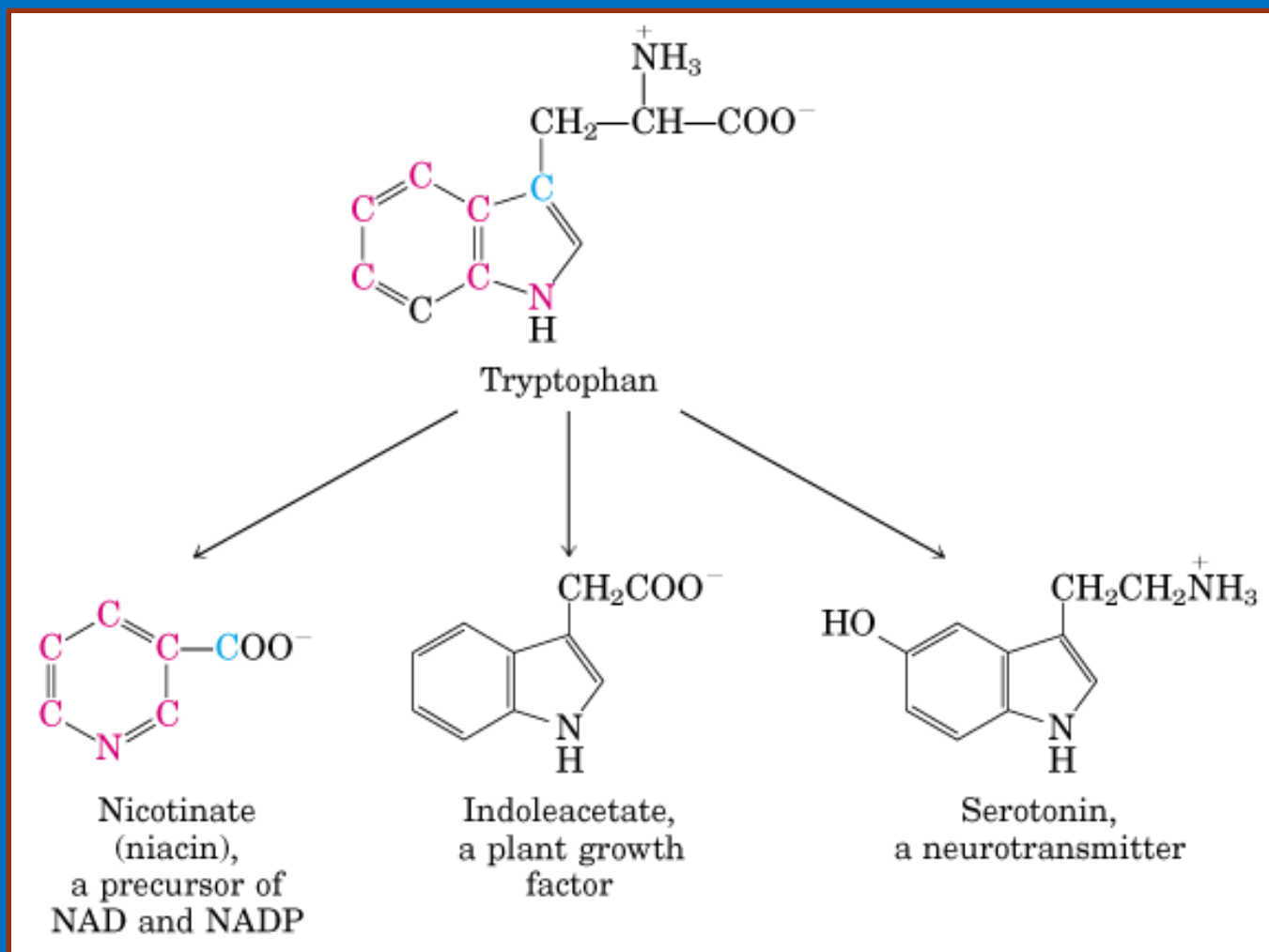
- Uma vez removido o grupo amina, resta o esqueleto de carbono na forma de  $\alpha$ -cetoácido.
- O esqueleto de carbono dos aminoácidos é degradado a piruvato, acetil-CoA ou intermediários do ciclo de Krebs, servindo portanto, como fonte de energia.
- Dependendo do aminoácido e do estado metabólico 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

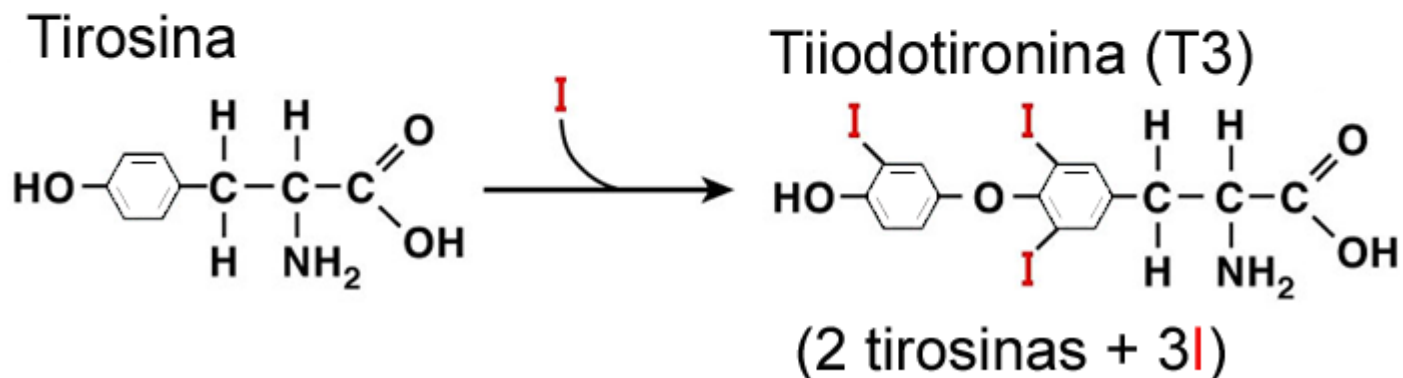
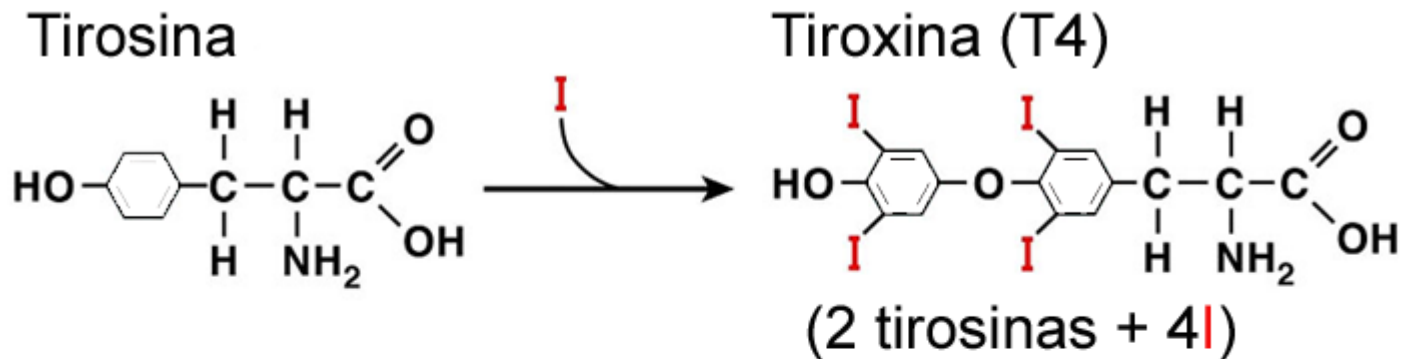
- A maioria dos aminoácidos produzem piruvato ou intermediários do ciclo de Krebs e são chamados de glicogênicos.
- Leucina e lisina produzem, exclusivamente, corpos cetônicos a partir do Acetil-CoA, e são denominados cetogênicos.
- Alguns aminoácidos são tanto glicogênicos como cetogênicos, pois seus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



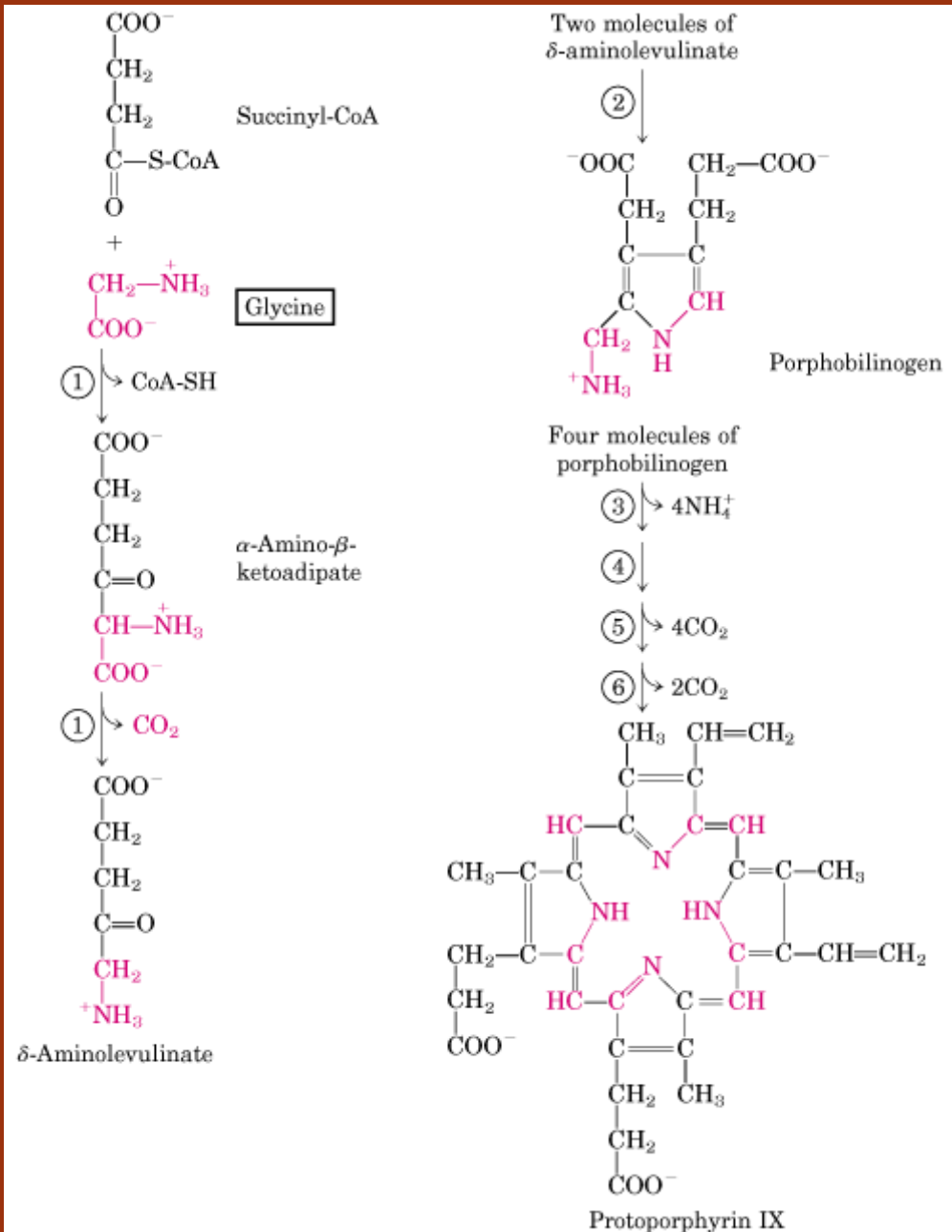
# Aminoácidos são fontes para a síntese de diversas moléculas importantes



# 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 $\beta$ -synthase                          | Faulty bone development, mental retardation            |
| Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria) | 0.4                                        | Isoleucine, leucine, and valine degradation | Branched-chain $\alpha$ -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                  |



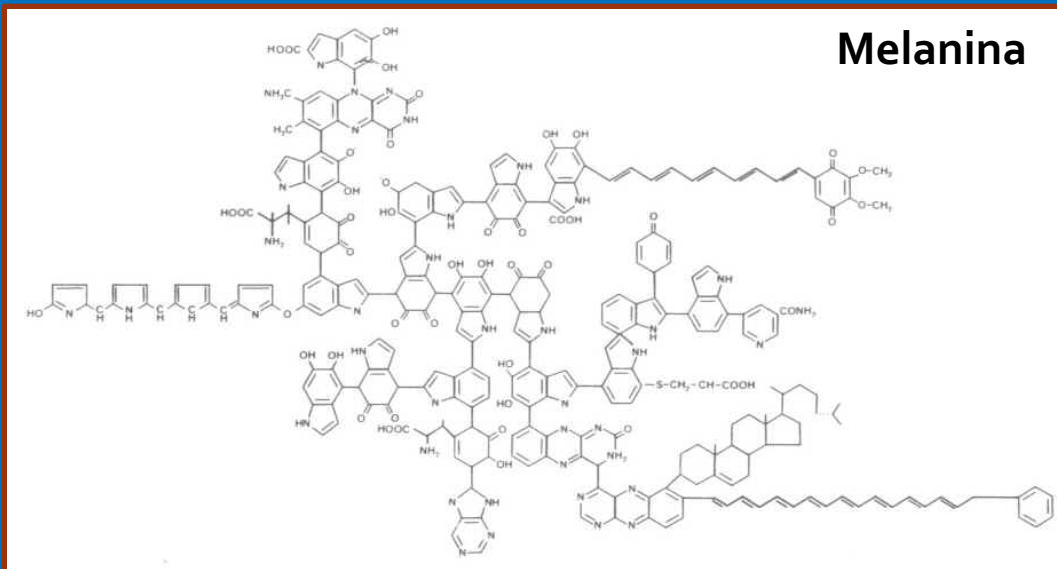
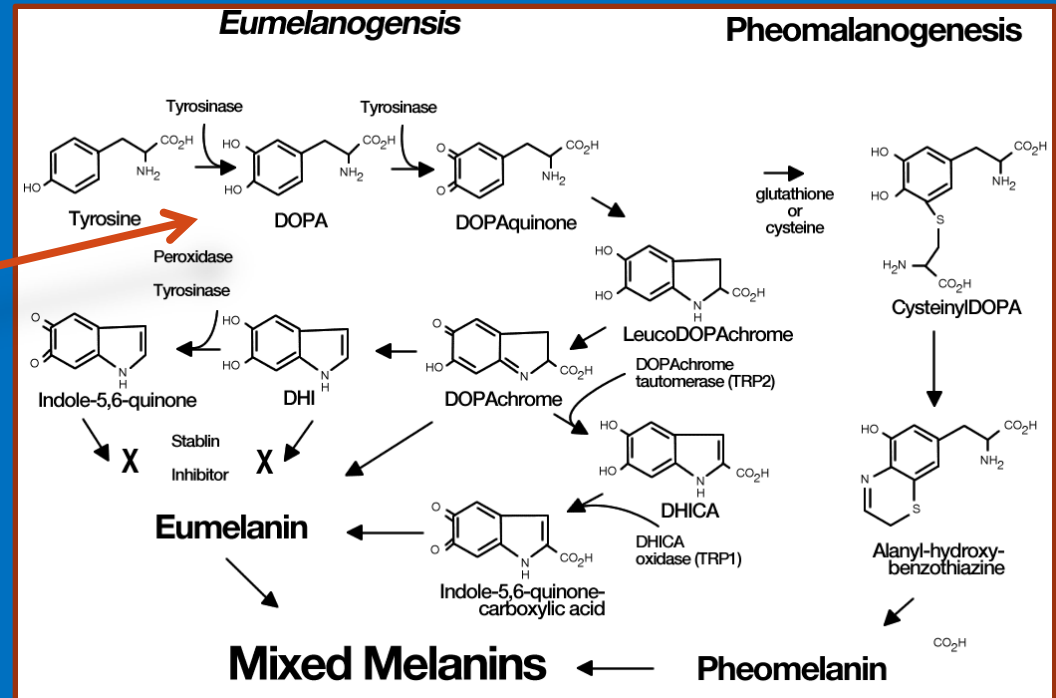
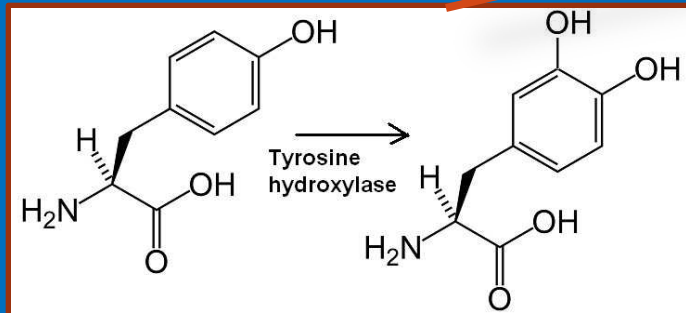
# Deficiência na degradação e/ou síntese de aminoácidos pode causar diversas doenças

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 $\beta$ -synthase                          | Faulty bone development, mental retardation            |
| Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria) | 0.4                                        | Isoleucine, leucine, and valine degradation | Branched-chain $\alpha$ -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.

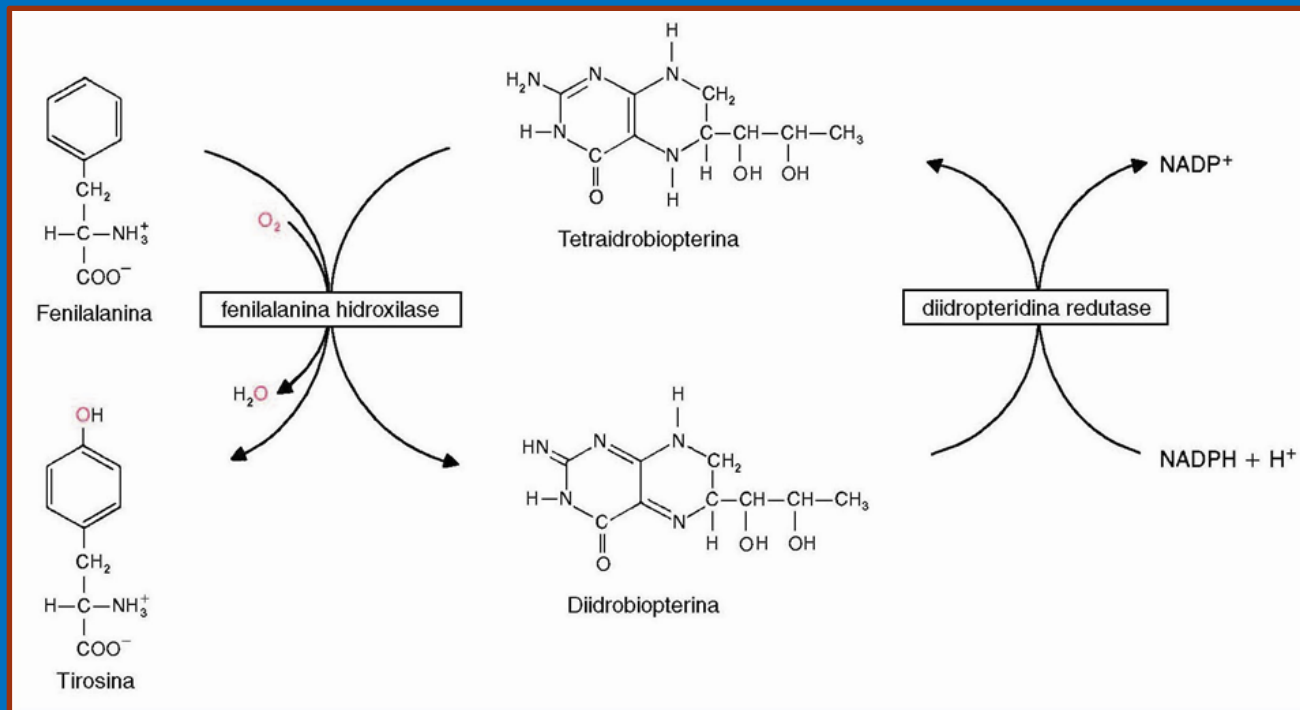
# Deficiência na degradação e/ou síntese de aminoácidos pode causar diversas doenças

**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 $\beta$ -synthase                          | Faulty bone development, mental retardation            |
| Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria) | 0.4                                        | Isoleucine, leucine, and valine degradation | Branched-chain $\alpha$ -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.

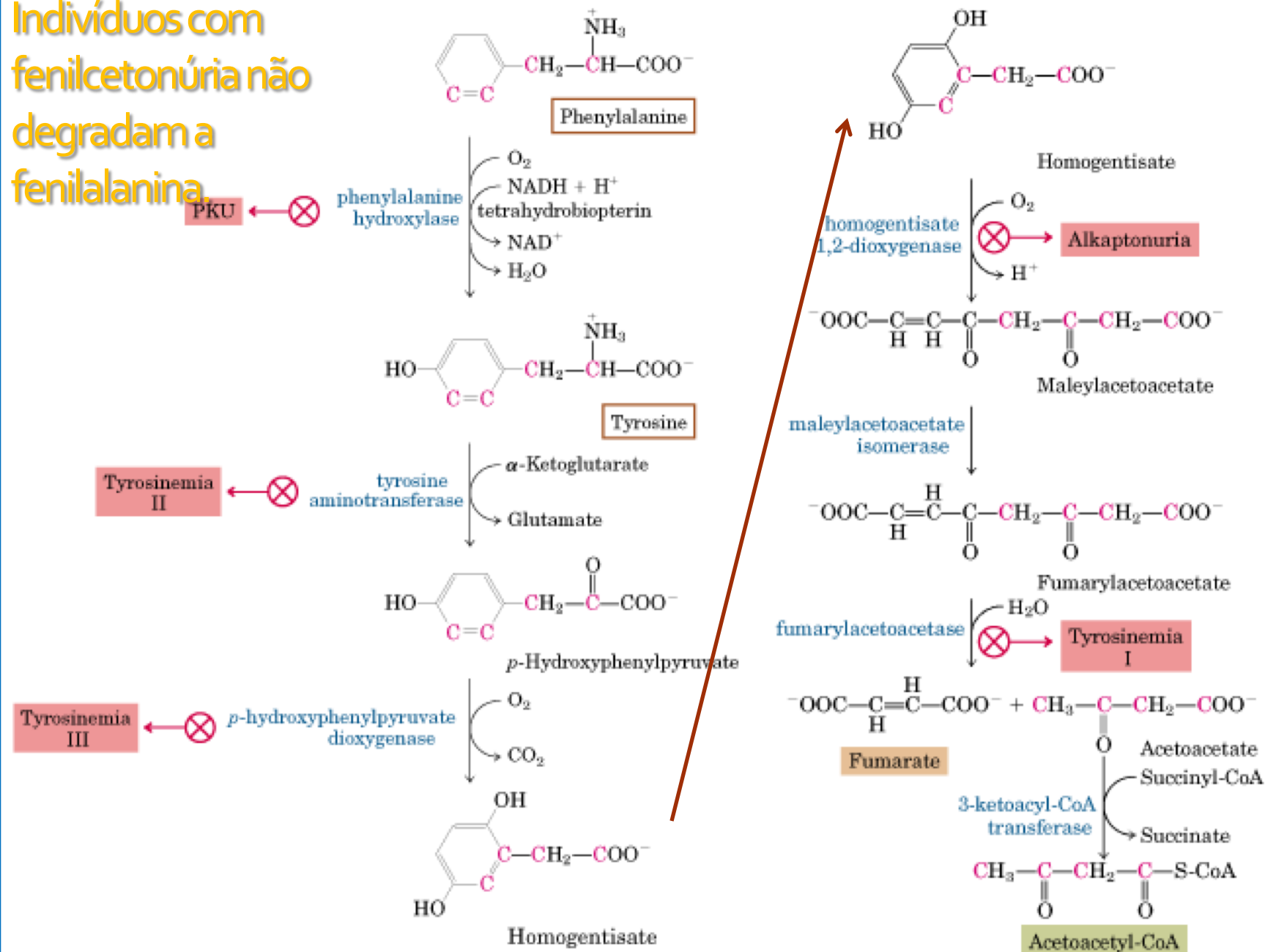
table 18-1

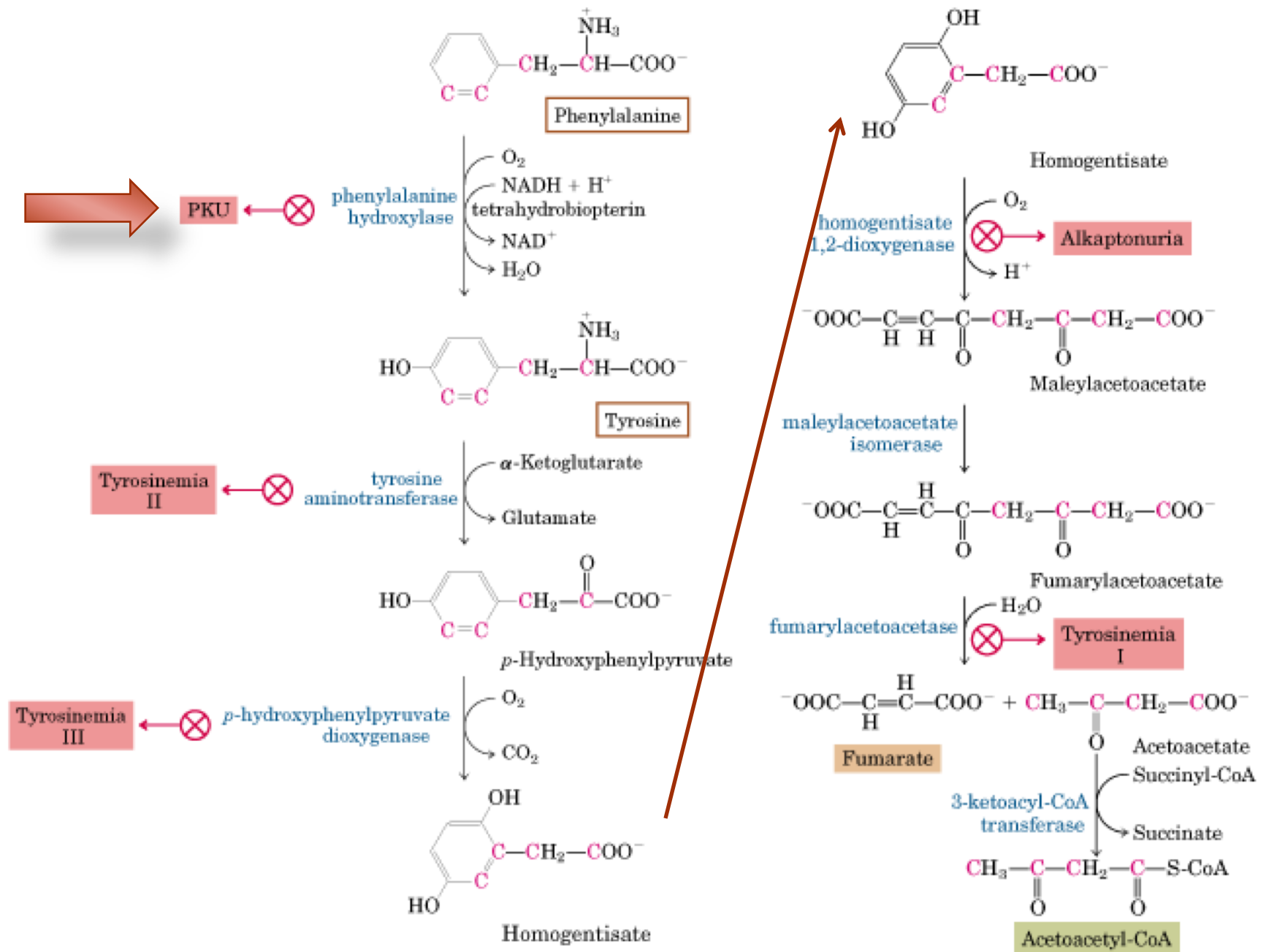
**Nonessential and Essential Amino Acids  
for Humans and the Albino Rat**

| 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.

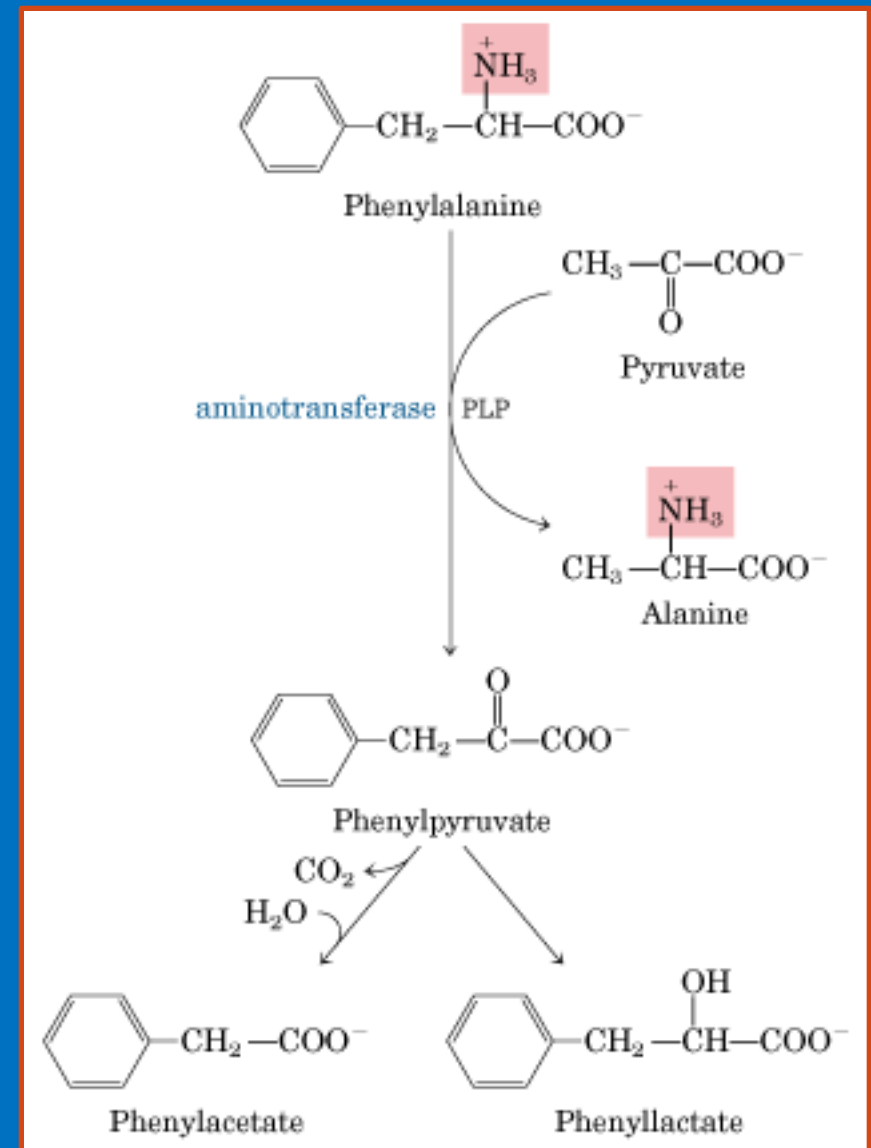






# Fenilcetonúria e o excesso de fenilalanina no sangue

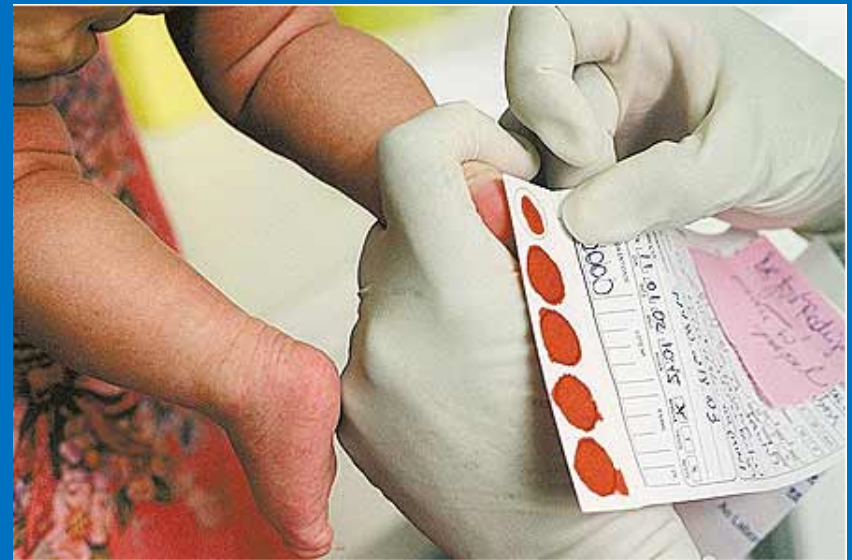
- Indivíduos com fenilcetonúria não apresentam atividade enzimática de fenilalanina hidroxilase.
- Portanto, não sintetizam tirosina e apresentam elevados níveis no sangue de fenilalanina.
- Como a conversão de fenilalanina a tirosina é, também, o primeiro passo da via de degradação destes dois aminoácidos, 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.

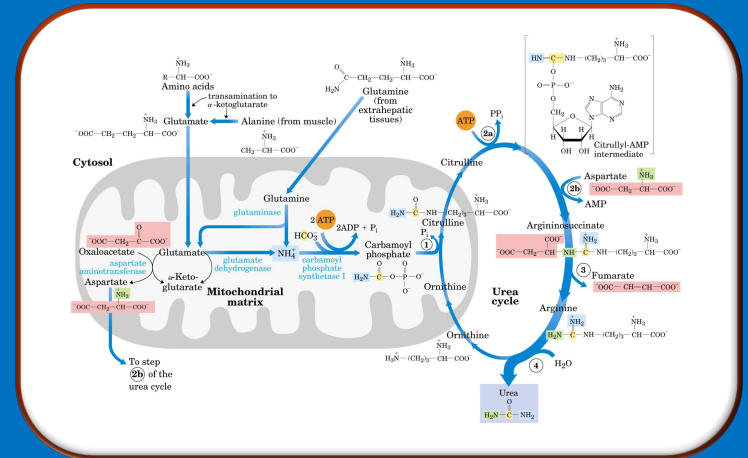
- O tratamento, é uma dieta pobre em fenilalanina.



# CICLO DA UREIA

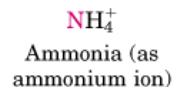
17-NOV-2023

QBQ 0314 – Nutrição Noturno

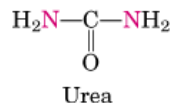


# Úreia e ácido úrico são as principais formas de excreção de $\text{NH}_4^+$

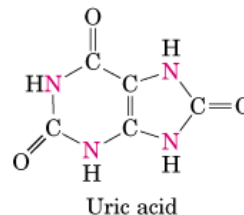
- Peixes e girinos eliminam o amônio diretamente no meio (amoniotéticos).
- Aves e répteis eliminam o excesso de amônio sob a forma de ácido úrico (uricotéticos).
- Mamíferos terrestres, eliminam amônio sob a forma de uréia (ureotéticos).



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

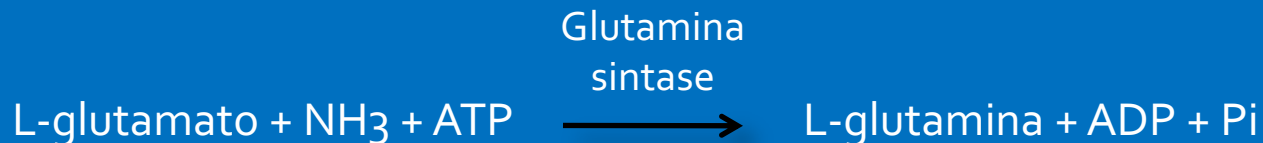
(b)

# Amônia é tóxica para os tecidos animais

- A amônia é tóxica, particularmente para o cérebro, onde causa encefalopatia, coma e morte.
- A conversão da  $\text{NH}_4^+$  em uréia é fundamental para manter os níveis desse íon baixos em mamíferos. Não há outra via metabólica para eliminar o  $\text{NH}_4^+$ .

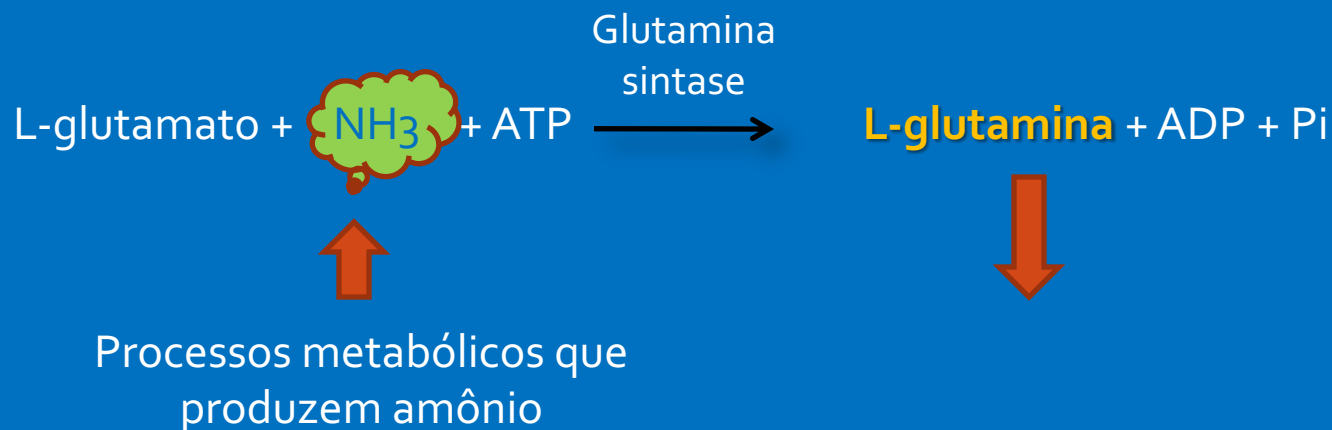
# A amônia é removida das células e transformada em glutamato e glutamina

- 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).



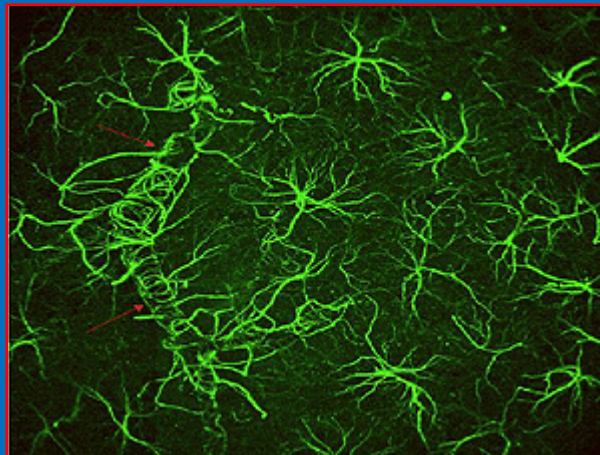
# A glutamina é a transportadora de amônia

- 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.



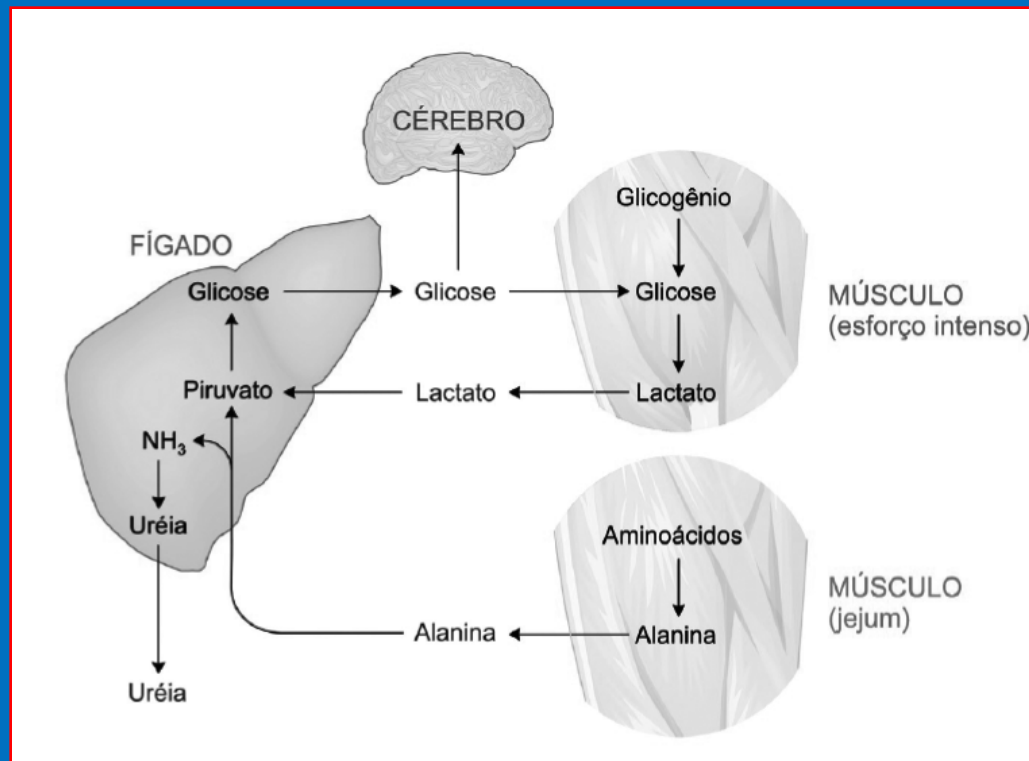
# Amônia é tóxica para cérebro

- Altos níveis de  $\text{NH}_4^+$  consumiriam grande quantidade de  $\alpha$ -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 ( $\gamma$ -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 astrocitos (células que dão sustentação e nutrientes para os neurônios). O aumento no volume dos astrocitos pode induzir o coma.



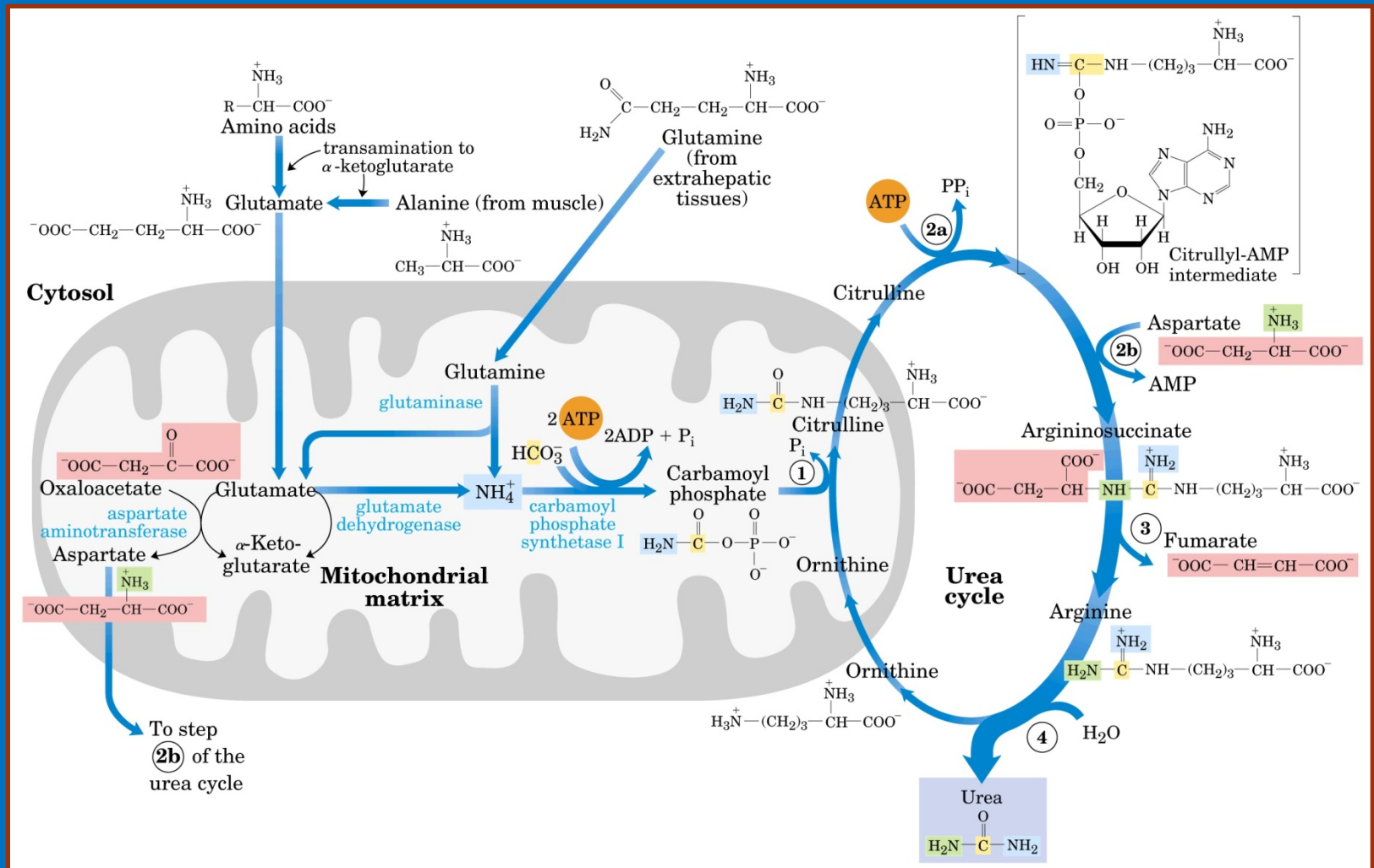
# A alanina é a transportadora de grupos aminos dos tecidos para o fígado

- 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.



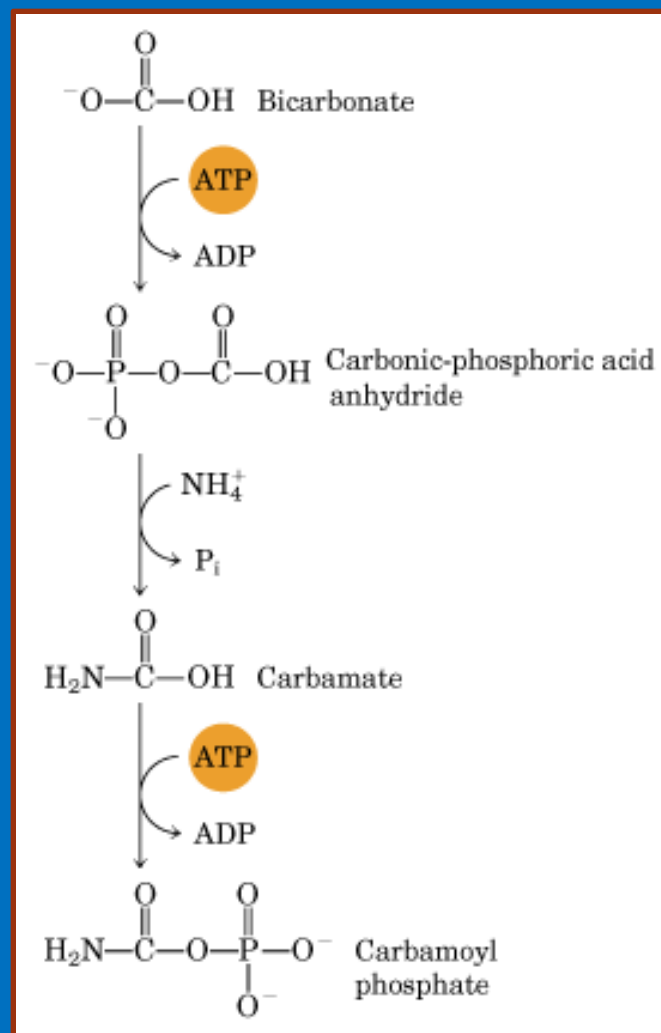


# O ciclo da ureia se inicia na matriz mitocondrial e termina no citossol



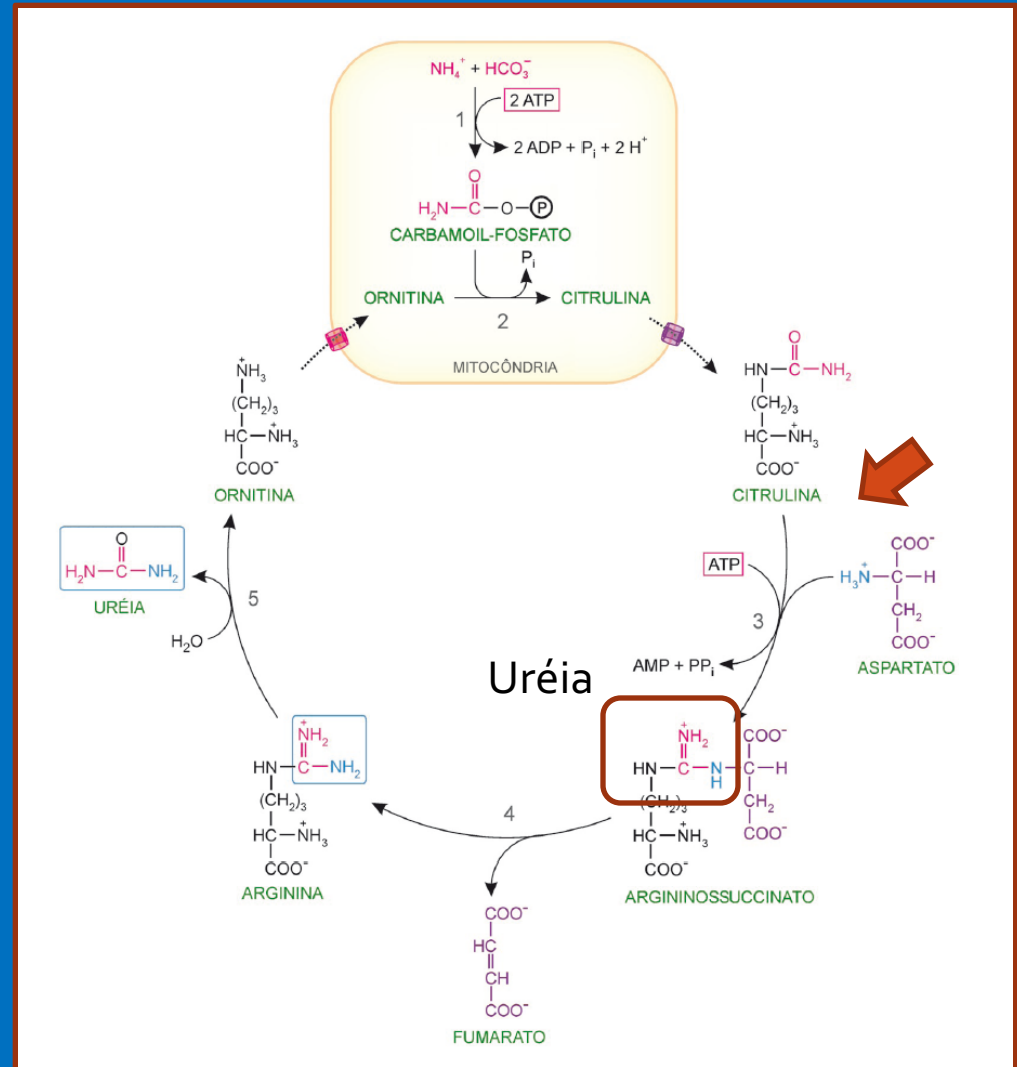
# Primeira etapa: $\text{NH}_4^+$ e $\text{CO}_2$ formam o carbamoil-fosfato

- 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.



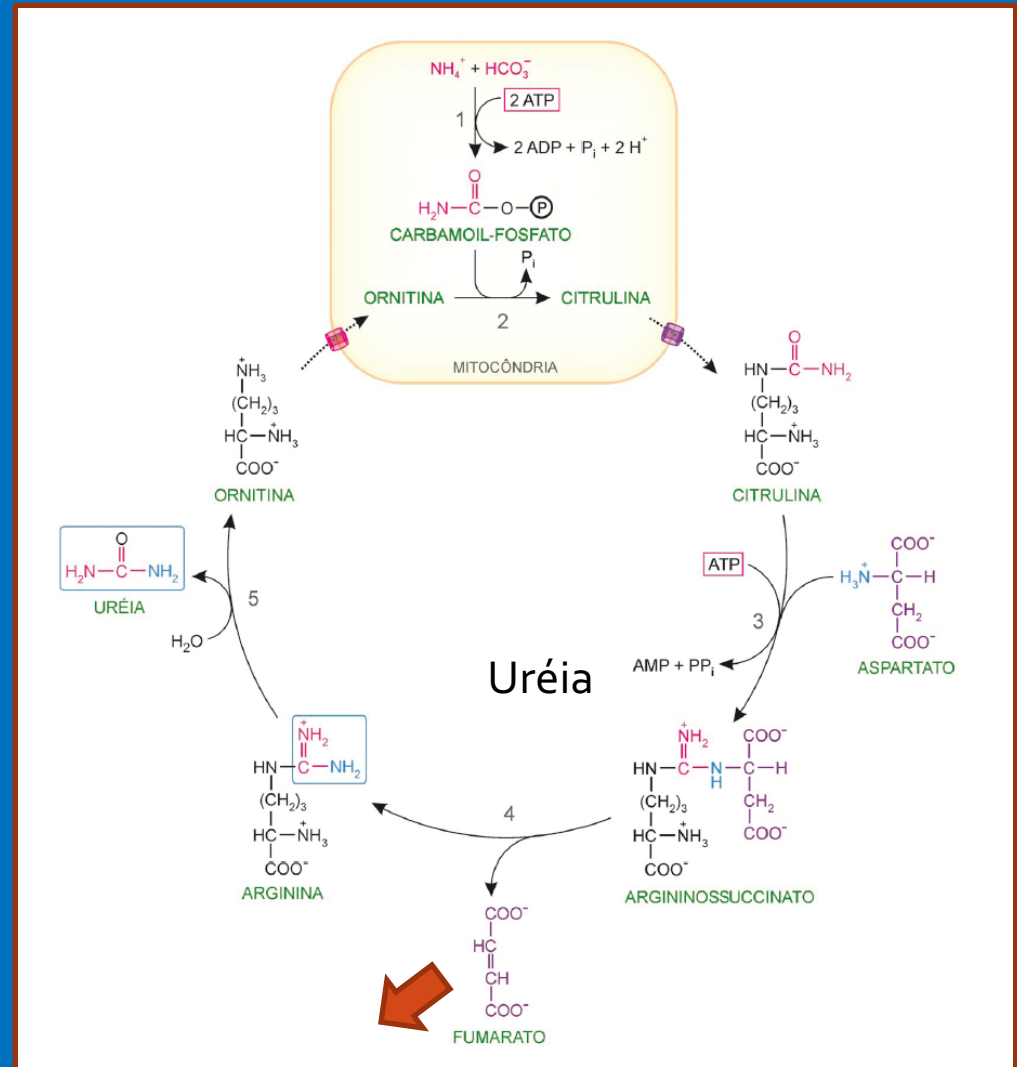
# O carbamoil fosfato é condensado a ornitina gerando citrulina

- 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.



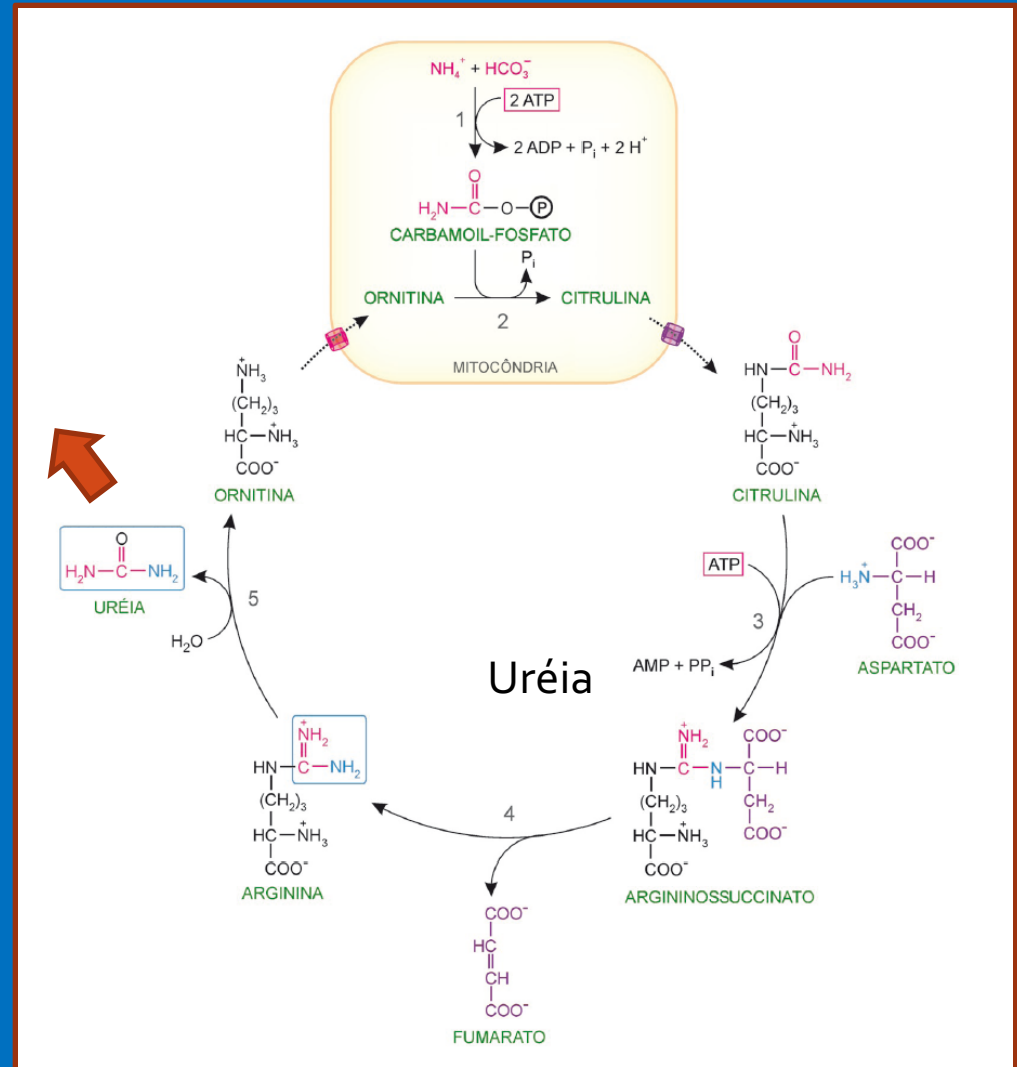
# O carbamoil fosfato é condensado a ornitina gerando citrulina

- 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.



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



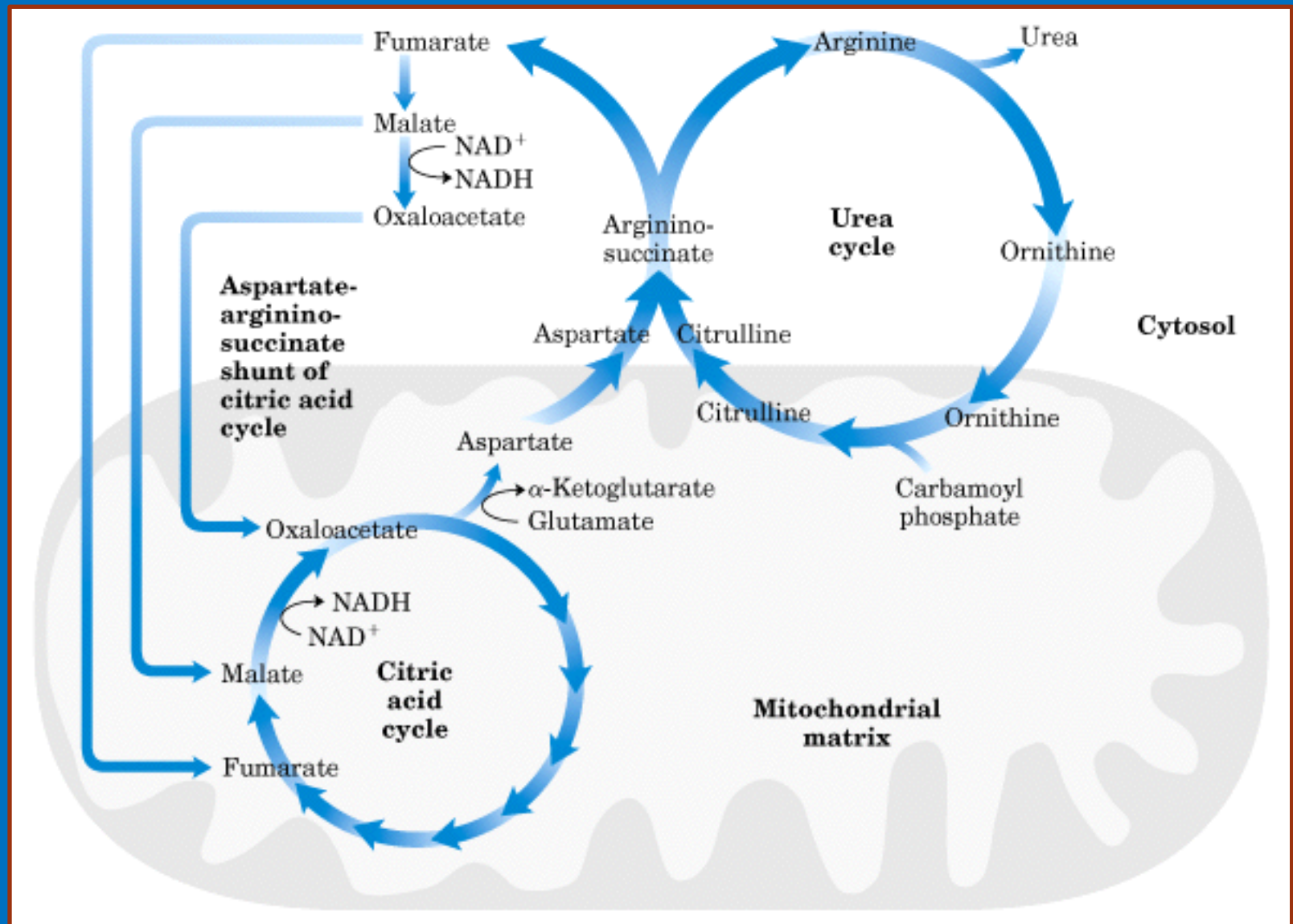
# O carbamoil fosfato é condensado a ornitina gerando citrulina

- 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:

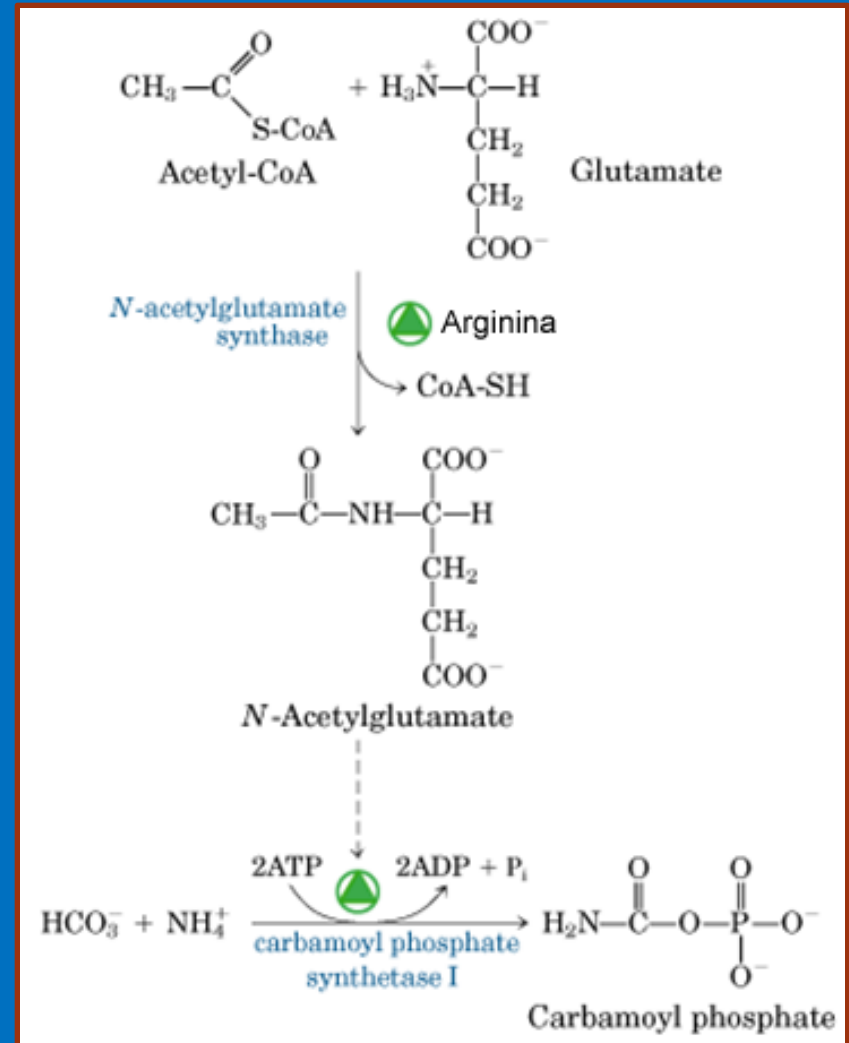
- Dietas ricas em proteínas aumentam a expressão e produção de todas as enzimas do ciclo.
- Já dietas ricas em carboidratos e lipídios, e pobres em proteínas, diminuem a produção no fígado das enzimas do ciclo da uréia.



# 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.

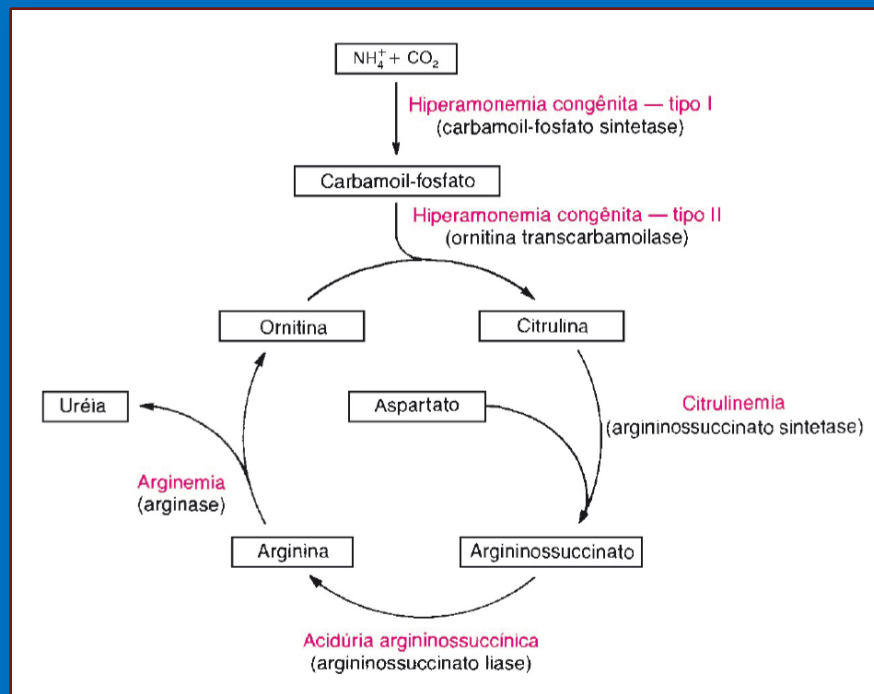


# Doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos

- 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.

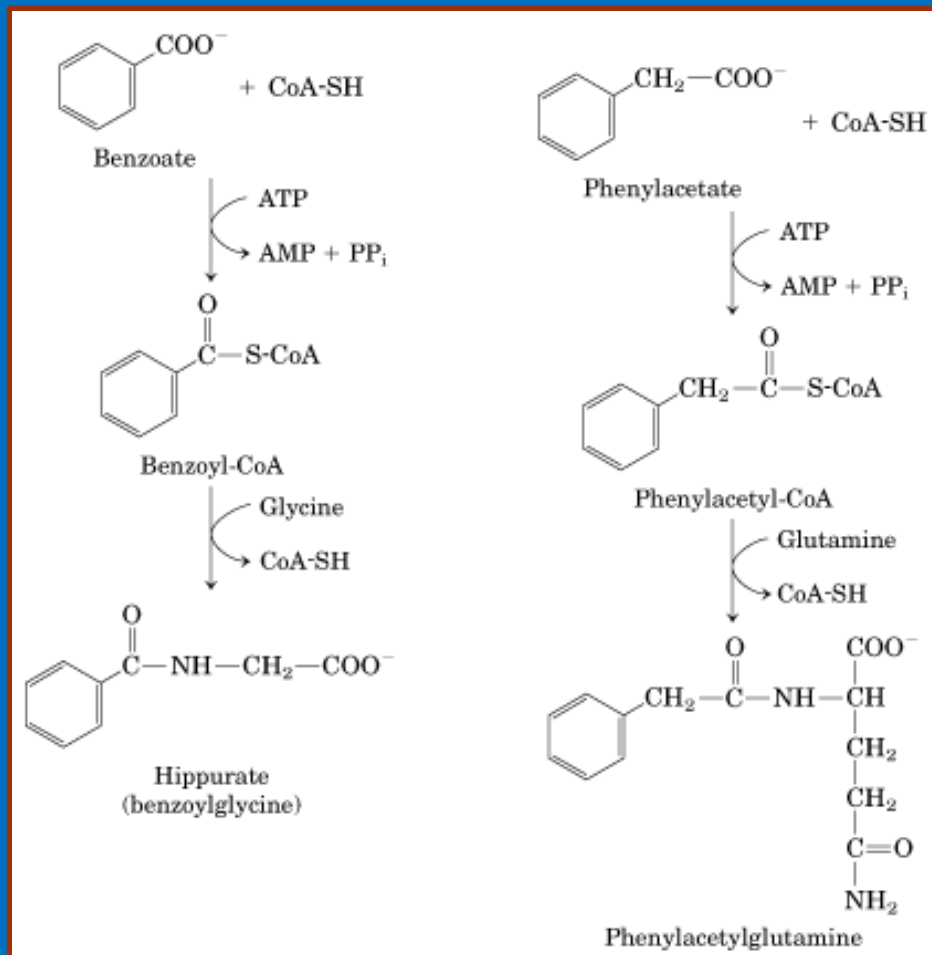
# Doenças hereditárias relacionadas com o ciclo da uréia

- 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.



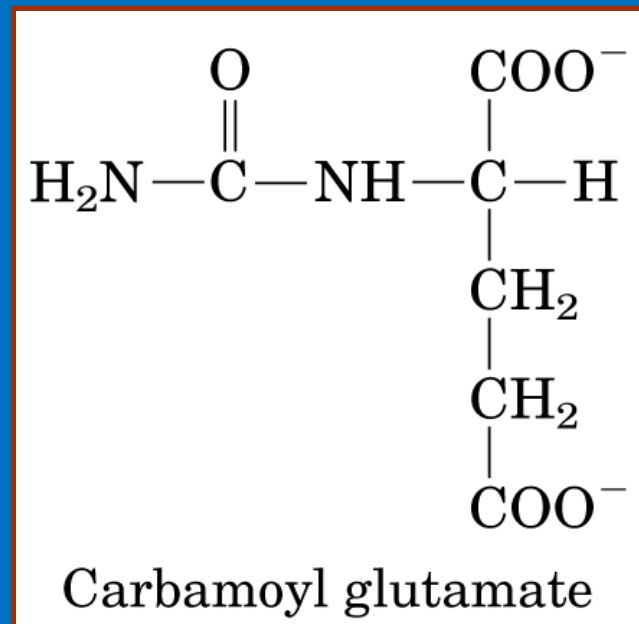
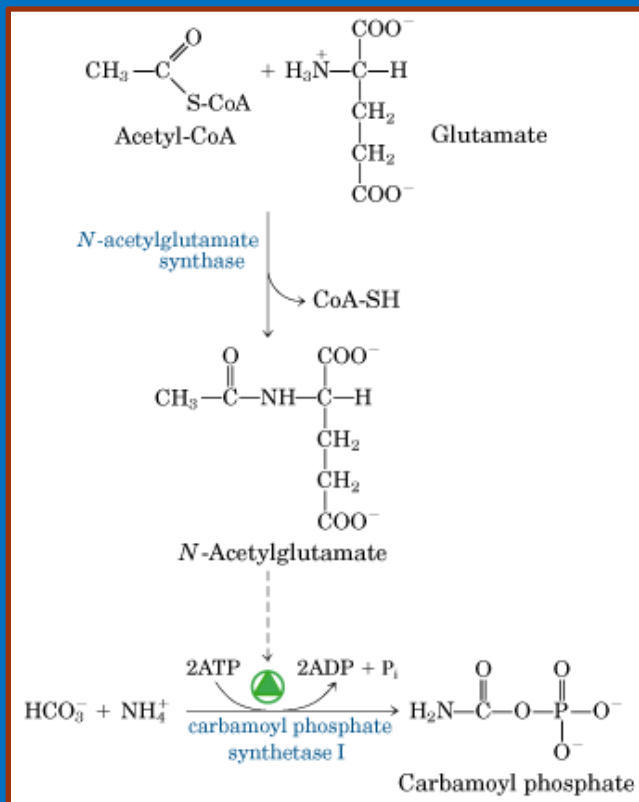
# Tratamentos para pessoas com deficiências no ciclo da uréia

- 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  $\text{NH}_4^+$ .
- A conversão do fenilbutirato consome uma molécula de glutamina, proveniente do glutamato +  $\text{NH}_4^+$ .
- Ambos os produtos finais são compostos não tóxicos secretados na urina.



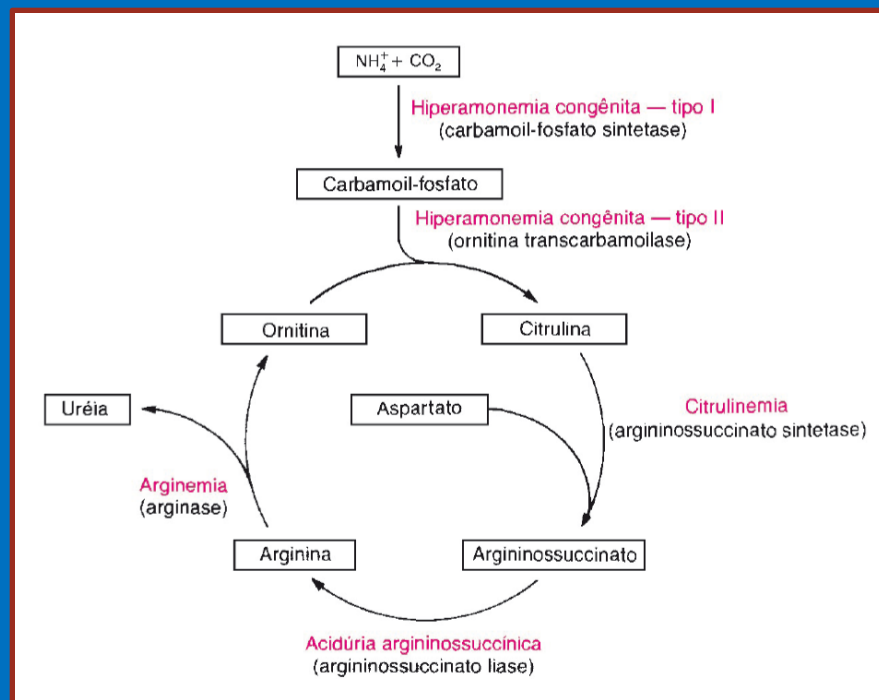
# Tratamentos para pessoas com deficiências no ciclo da uréia

- 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 ou citrulina.
- Indivíduos com deficiência de arginase requerem uma dieta sem arginina.



# Bibliografia

- Lehninger, Princípios de bioquímica, 5ed, Capítulo 17, Oxidação de aminoácidos e produção de ureia.
- Marzozoco e Torres, Bioquímica básica, 3ed, Capítulo 17, Metabolismo de aminoácidos.