

Universidade de São Paulo Faculdade de Ciências
Farmacêuticas

QFL0343 - Reatividades de Compostos Orgânicos II e Biomoléculas



Síntese de Aminoácidos

Kevin Kei Kobori
Marília Famelli Maria

Nº USP: 9370751
Nº USP: 7994260

Biossíntese de Aminoácidos

Todos os aminoácidos são derivados de intermediários da glicólise, do ciclo do ácido cítrico ou da via das pentoses-fosfato. O nitrogênio reduzido, na forma de NH_4^+ , é incorporado nos aminoácidos e a seguir em outras biomoléculas nitrogenadas por meio do glutamato ou da glutamina.

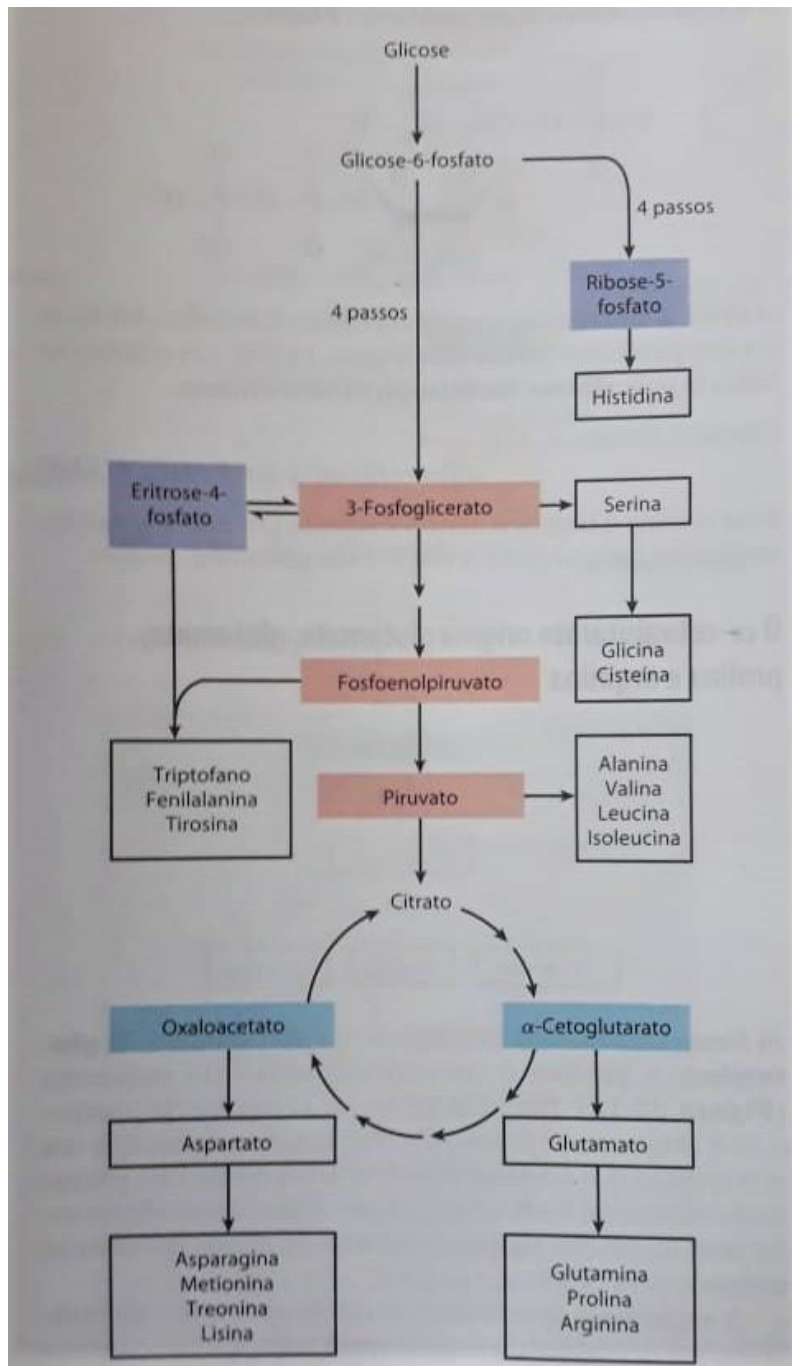


Figura 1: Visão geral da biossíntese de aminoácidos

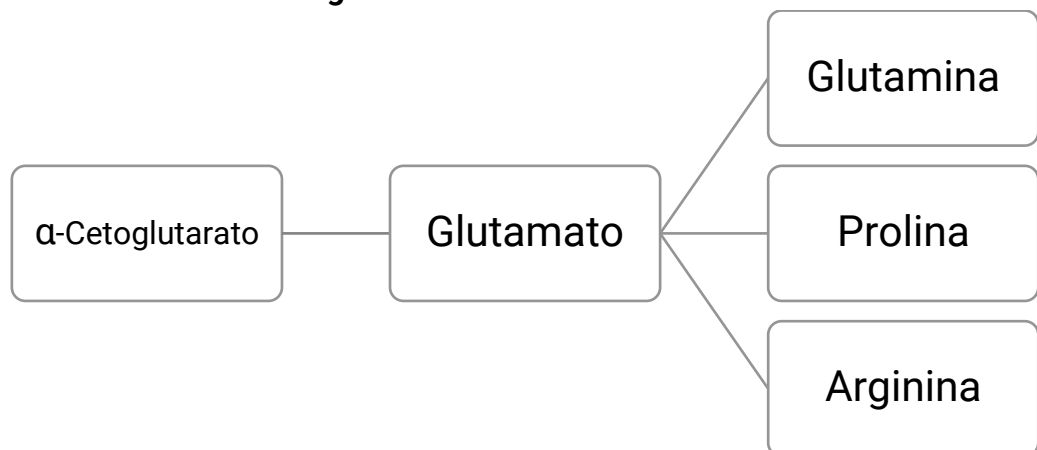
Os organismos variam muito em sua capacidade de sintetizar os 20 aminoácidos comuns, enquanto a maior parte das bactérias e plantas pode sintetizar todos eles, os mamíferos sintetizam apenas cerca de metade deles, tendo que obter o restante através da dieta.

Pode-se agrupar as vias biosintéticas em seis famílias correspondentes aos seus precursores metabólicos conforme mostrado na tabela 1.

Precursor	<i>Aminoácido</i>
α-Cetoglutarato	Glutamato Glutamina Prolina Arginina
Piruvato	Alanina Valina Leucina Isoleucina
3-Fosfoglicerato	Serina Glicina Cisteína
Fosfoenolpiruvato e eritrose-4-fosfato	Triptofano Fenilalanina Tirosina
Oxaloacetato	Aspartato Asparagina Metionina Treonina Lisina
Ribose-5-fosfato	Histidina

Tabela 1: Famílias biossintéticas dos aminoácidos agrupadas de acordo com o precursor metabólico

Aminoácidos derivados do α -cetoglutarato



Inicialmente, a glutamina-sintetase catalisa a reação entre glutamato e NH_4^+ , produzindo glutamina, essa reação ocorre em duas etapas, com o γ -glutamil-fosfato ligado à enzima como intermediário (Figura 2). A glutamina é uma

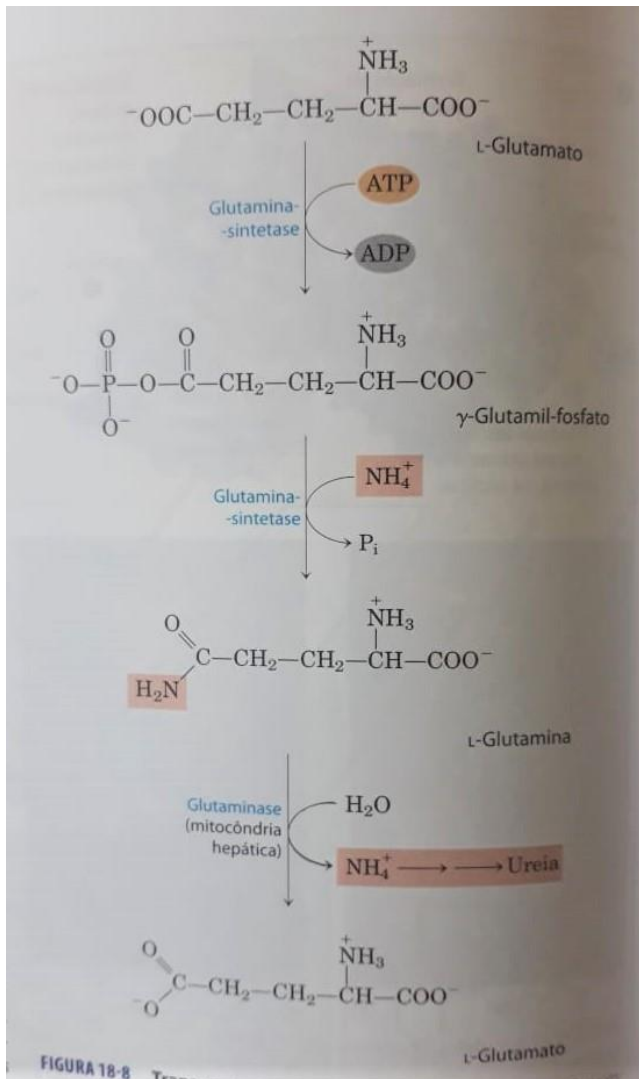
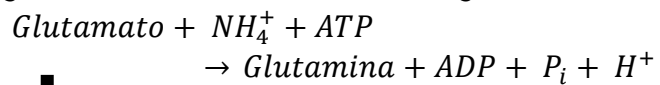


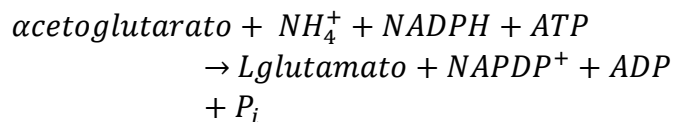
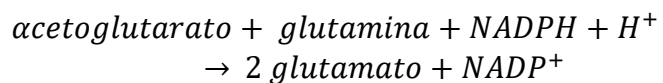
Figura 2: Transporte de amônia na forma de glutamina

forma de transporte não tóxica para a amônia, ela normalmente está presente no sangue em concentrações muito maiores que os demais aminoácidos.

A glutamina-sintetase é encontrada em todos os organismos. Em bactérias e plantas, o glutamato é produzido a partir da glutamina em uma reação catalisada pela glutamato-sintetase (ou glutamato:oxoglutarato-aminotransferase, a GOGAT). O α-cetoglutarato, intermediário do ciclo do ácido cítrico, sofre aminação redutora, com a glutamina como doador de nitrogênio:



+



A glutamato-sintetase não está presente em animais, os quais por outro lado, mantém altos níveis de glutamato por meio de processos como a transaminação do α-cetoglutarato durante o catabolismo dos aminoácidos (Figura 3).

A prolina é um derivado cíclico do glutamato, em sua primeira etapa de síntese, o ATP reage com a γ-carboxila do glutamato, formando um acil-fosfato, que é reduzido por NADPH ou NADH, produzindo o γ-semialdeído do glutamato. Esse intermediário sofre uma ciclização rápida e espontânea, sendo novamente reduzido para produzir a prolina (Figura 4).

A arginina é sintetizada a partir do glutamato, via ornitina, usando reações do ciclo da ureia nos animais. As bactérias apresentam uma via biossintética *de novo* para a ornitina (e, portanto, para a arginina), paralela a algumas etapas da via da prolina, mas inclui duas

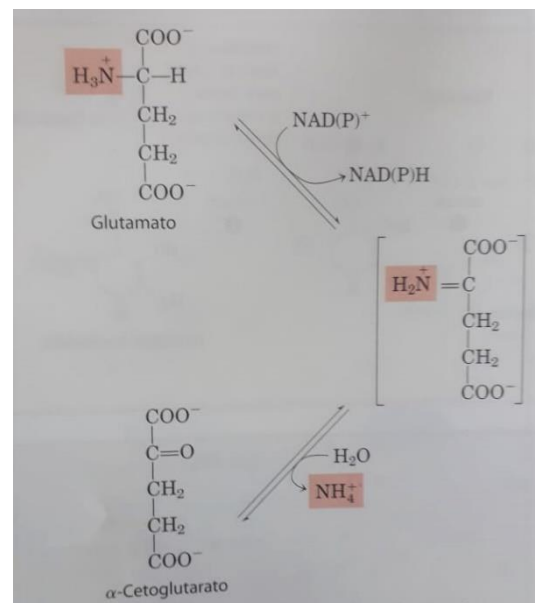
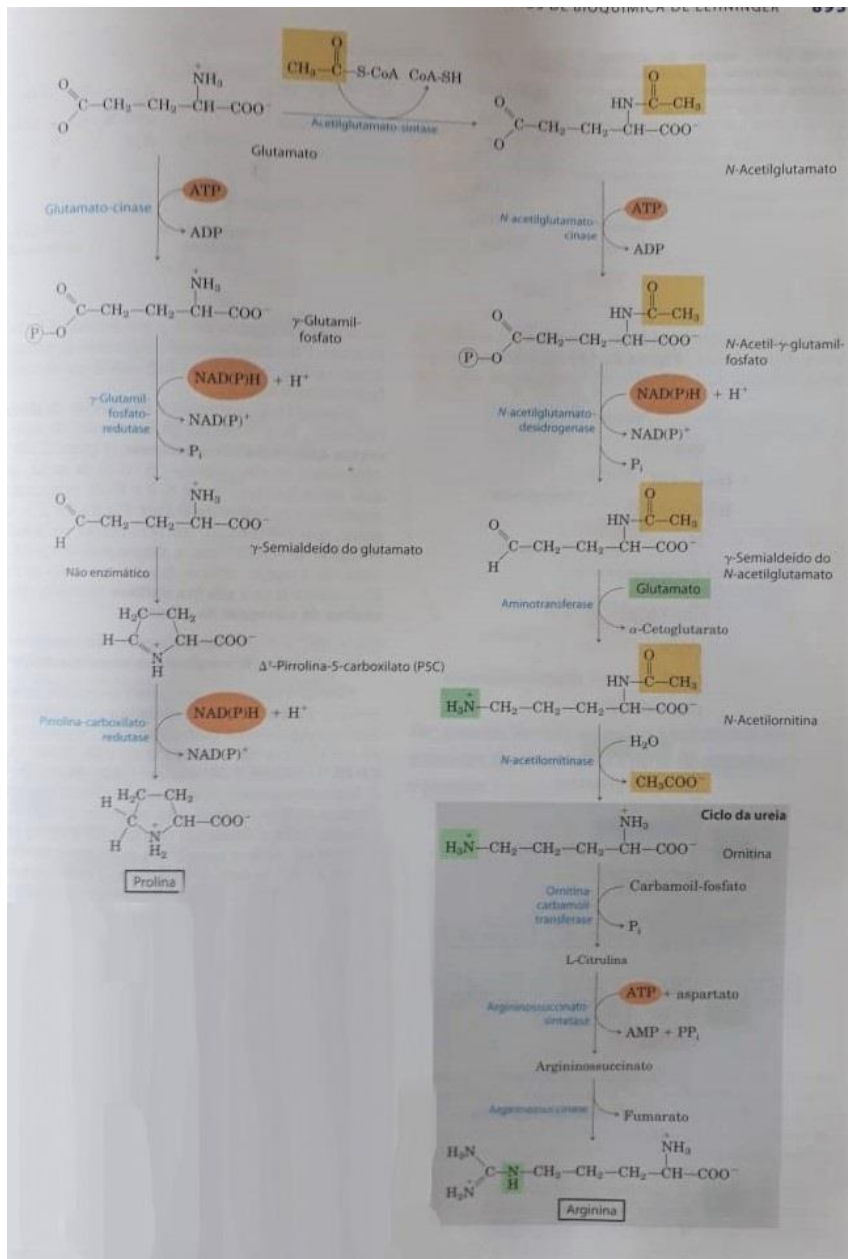


Figura 3: Reação de conversão do glutamato em α-cetoglutarato

etapas adicionais, que evitam o problema da ciclização espontânea do γ -semialdeído do glutamato (Figura 4).



Nos mamíferos, a prolina pode ser sintetizada pela reação da figura 4, mas também é produzida a partir da arginina obtida da dieta ou de proteínas teciduais. A Arginase, enzima do ciclo da ureia, converte arginina em ornitina e ureia. A ornitina é convertida no γ -semialdeído do glutamato pela enzima ornitina- δ -aminotransferase. O semialdeído cicliza, produzindo Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato, o qual é então convertido em prolina (Figura 5)

Figura 4: Biossíntese de prolina e arginina

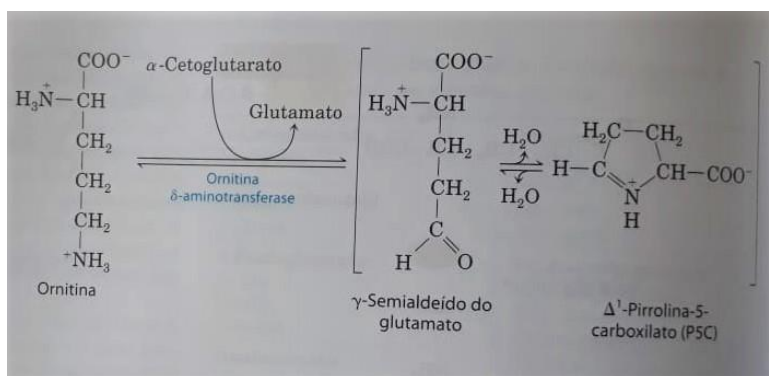
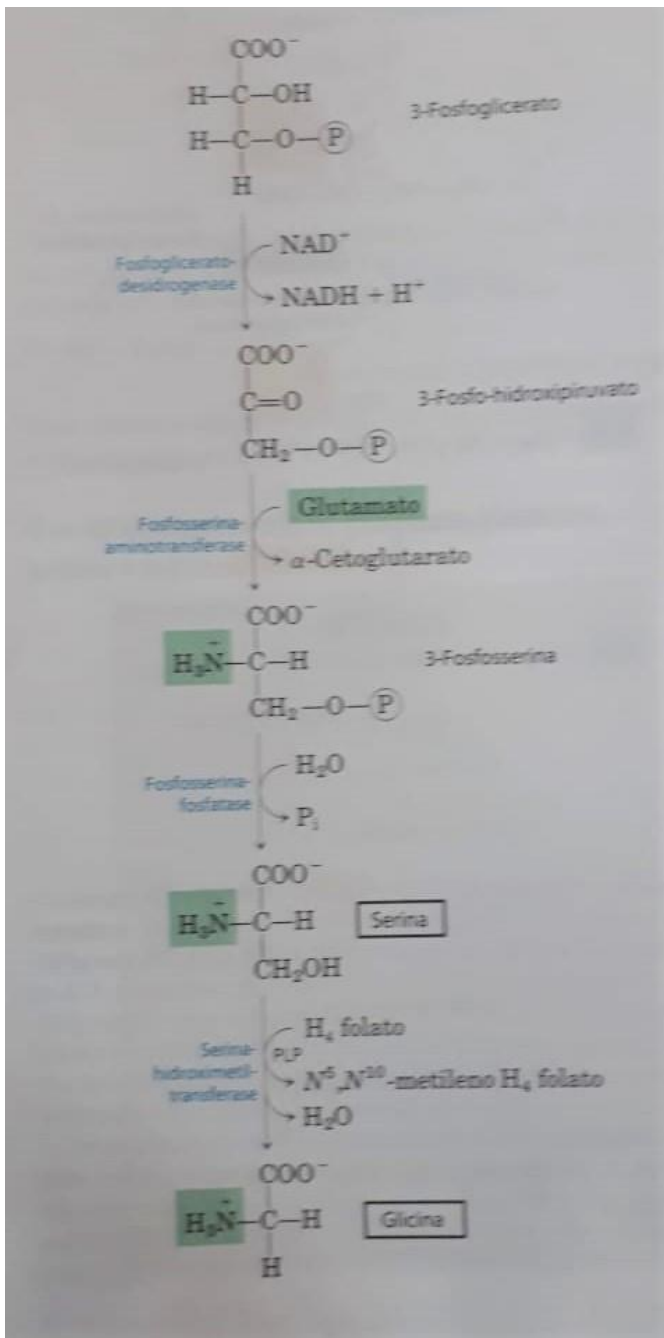
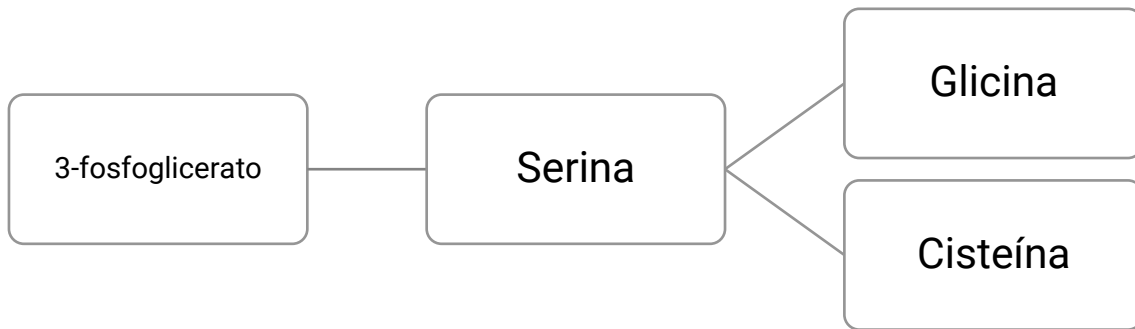


Figura 5: Reação da ornitina- δ -aminotransferase

Aminoácidos derivados do 3-fosfoglicerato



A principal via para a produção de serina é a mesma em todos os organismos (Figura 6). No primeiro passo, o grupo hidroxila do 3-fosfoglicerato é oxidado por uma desidrogenase, utilizando NAD^+ , produzindo 3-fosfo-hidroxipiruvato. Uma transaminação utilizando glutamato produz 3-fosfosserina, que é então hidrolisada em serina livre pela fosfosserina-fosfatase. A serina é precursora da glicina, pela remoção de um carbono pela serina-hidroximetiltransferase. O tetra-hidrofolato recebe o carbono β (C-3) da serina, que forma uma ponte metileno entre N-5 e N-10, originando $\text{N}^6, \text{N}^{10}$ -metilenotetra-hidrofolato.

Plantas e bactérias produzem o enxofre reduzido necessário para a síntese de cisteína (e de metionina) a partir de sulfatos do ambiente, a via é mostrada no lado direito da figura 7. O sulfato é ativado em duas etapas, produzindo 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS), que sofre redução a sulfeto, usando oito elétrons. O sulfeto é então utilizado para a formação de cisteína a partir de serina, um uma via de dois passos.

Figura 6: Biossíntese de serina e glicina

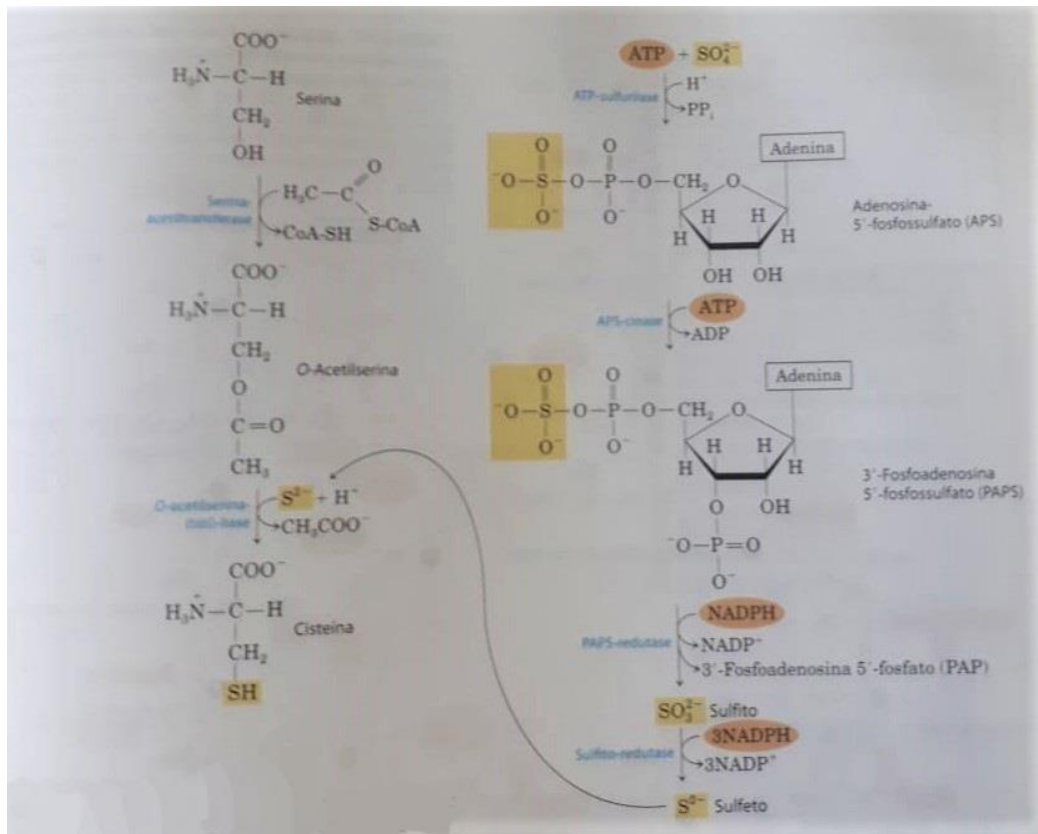


Figura 7: Biossíntese de cisteína em bactérias

Os mamíferos sintetizam cisteína a partir de dois aminoácidos: a metionina fornece o átomo de enxofre e a serina fornece o esqueleto carbonado. A metionina é inicialmente convertida em S-adenosil-metionina, que pode perder seu grupo metila para diversos aceptores, formando o S-adenosil-homocisteína (Figura 8). Esse produto desmetilado é hidrolisado, liberando homocisteína, que reage com a serina em uma reação catalisada pela cistationina-β-sintase, produzindo cistationina, que é clivada pela cistationina-γ-liase, removendo uma amônia e produzindo cisteína livre (Figura 9).

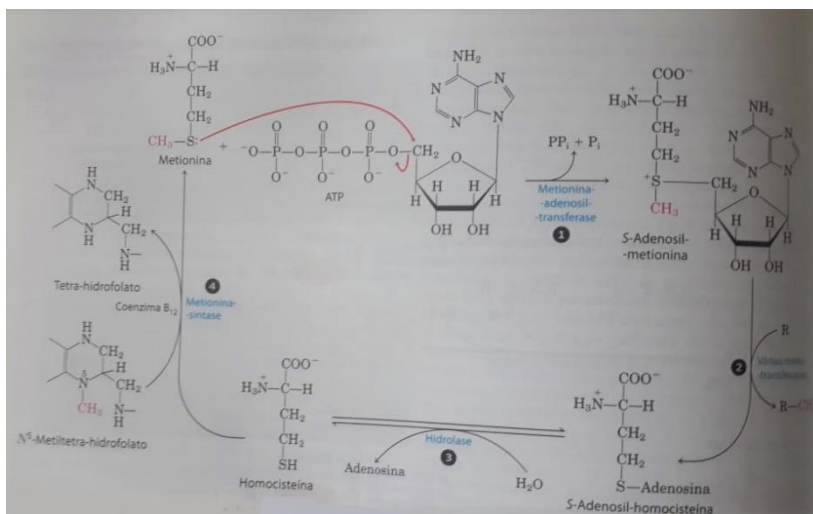


Figura 8: Síntese de metionina

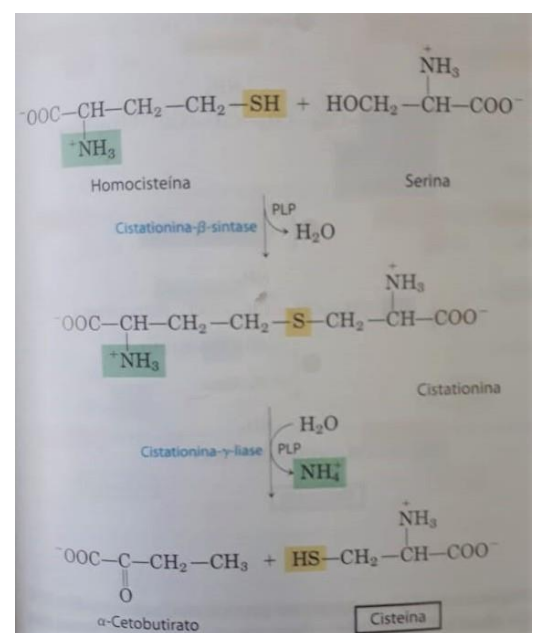


Figura 9: Biossíntese de cisteína em mamíferos

Aminoácidos derivados do oxaloacetato e do piruvato

As sínteses de asparagina, metionina, lisina, treonina, alanina, valina, leucina e isoleucina são complexas e interconectadas conforme mostrado na figura 10. O aspartato origina metionina, treonina e lisina. Os pontos de ramificação dessas vias ocorrem a partir do β -semialdeído do aspartato, um intermediário em todas as três vias, e a partir da homosserina, um precursor da treonina e da metionina. A treonina, por sua vez, é um dos precursores da isoleucina. As vias da valina e da isoleucina compartilham quatro enzimas. O piruvato origina valina e isoleucina por meio de vias que iniciam com a condensação de dois carbonos do piruvato com outra molécula de piruvato ou com α -cetobutirato. O α -cetobutirato é derivado da treonina, em uma reação que requer piridoxal-fosfato. Um intermediário na via da valina, o α -cetoisovalerato, é o ponto de partida para uma ramificação da via contendo quatro passos, que leva à leucina.

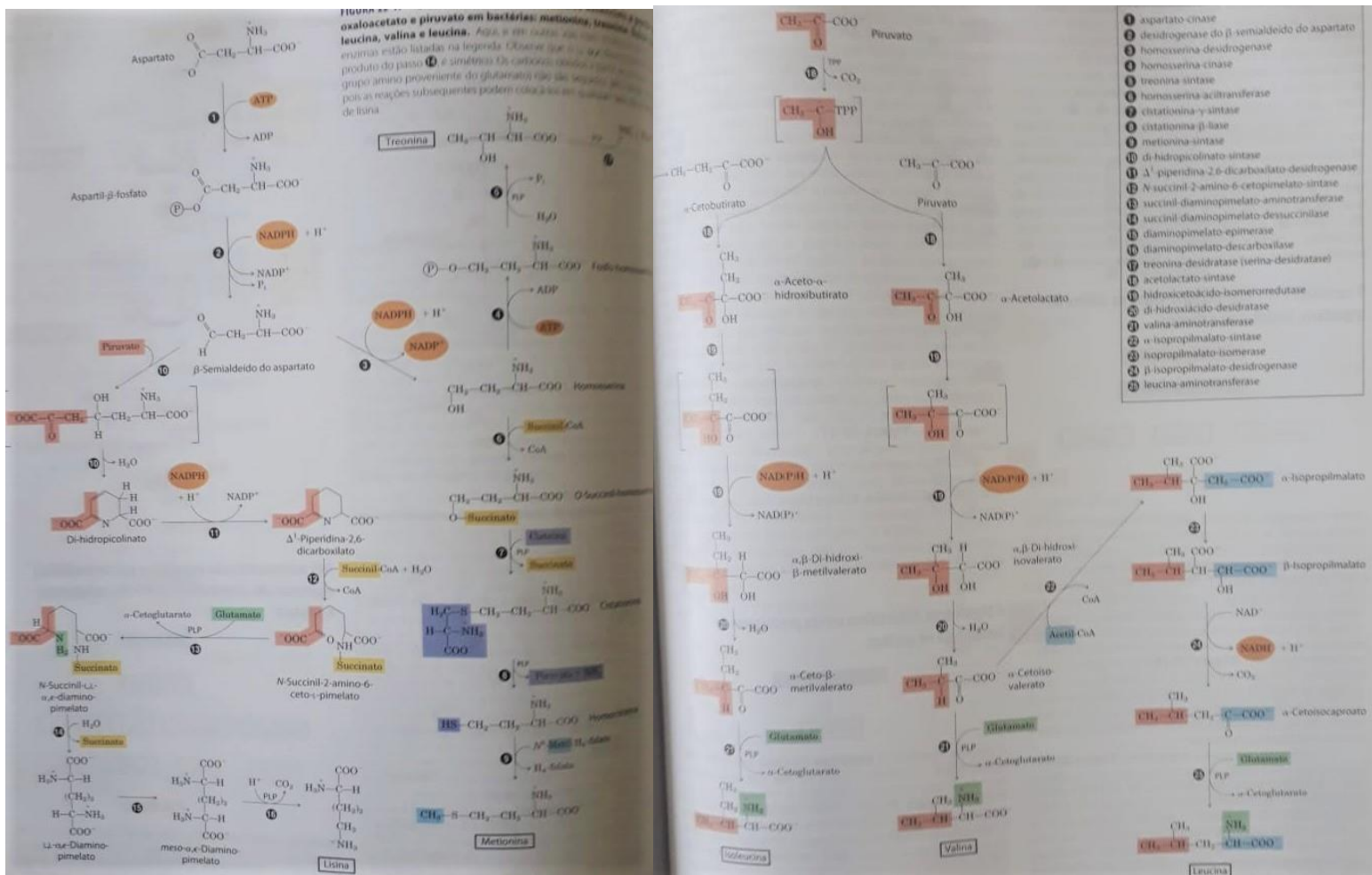


Figura 10 Biossíntese dos aminoácidos derivados do piruvato e oxaloacetato

Aminoácidos derivados do fosfoenolpiruvato e da eritrose-4-fosfato

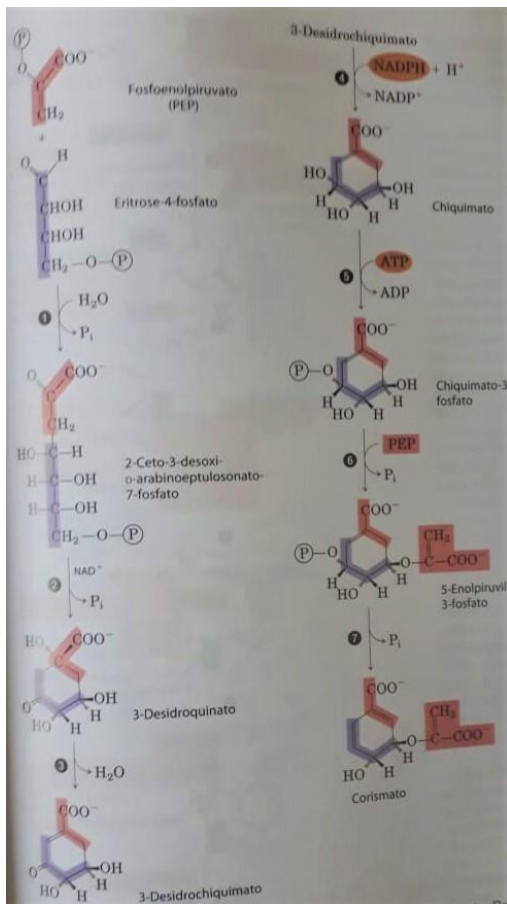
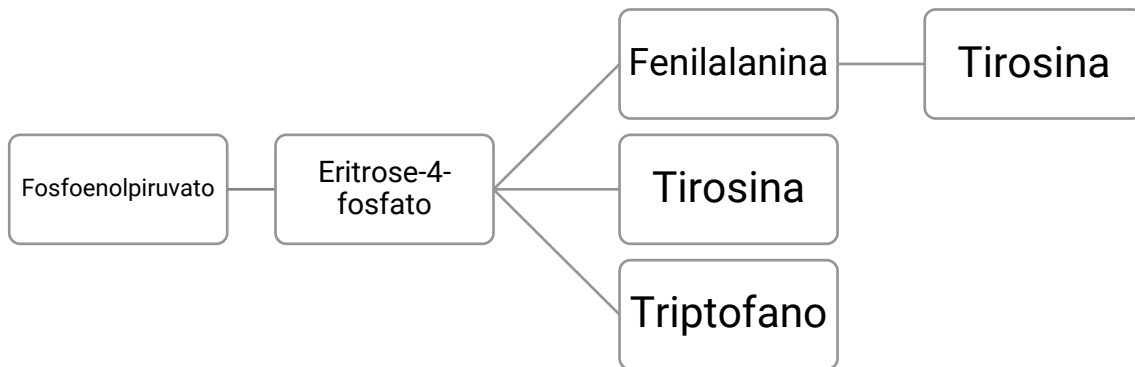


Figura 11: Biossíntese do corismato

Anéis aromáticos não estão facilmente disponíveis no ambiente, apesar de o anel benzênico ser muito estável. A via com ramificações levando ao triptofano, à fenilalanina e à tirosina, que ocorre em bactérias, fungos e plantas, é a principal via biológica para a formação do anel aromático.

Ela ocorre pelo fechamento do anel a partir de um precursor alifático, seguindo-se a adição, passo a passo, das ligações duplas. Os quatro primeiros passos produzem chiquimato, molécula de sete carbonos derivada da eritrose-4-fosfato e do fosfoenolpiruvato (Figura 11). O chiquimato é convertido em corismato por meio de três passos, que incluem a adição de mais três carbonos a partir de outra molécula de fosfoenolpiruvato. O corismato é o primeiro ponto de ramificação da via, com uma ramificação

levando ao triptofano e outra à fenilalanina e à tirosina.

Na ramificação que produz triptofano (Figura 12), o corismato é convertido em antranilato, em uma reação em que a glutamina doa o nitrogênio que se tornará parte do anel indólico. O antranilato então se condensa com o PRPP. O anel indólico do triptofano é derivado dos carbonos do anel e do grupo amino do antranilato, mais dois carbonos oriundos do PRPP. A reação final da sequência é catalisada pela triptofano-sintase.

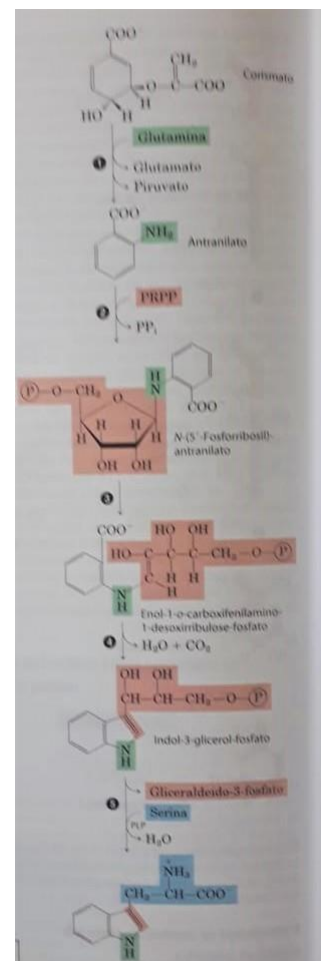


Figura 12: Biossíntese do triptofano

Em plantas e bactérias, a fenilalanina e a tirosina são sintetizadas a partir do corismato, em vias muito menos complexas que a via do triptofano. O intermediário comum é o pefenato (Figura 13). O passo final em ambos é a transaminação com o glutamato.

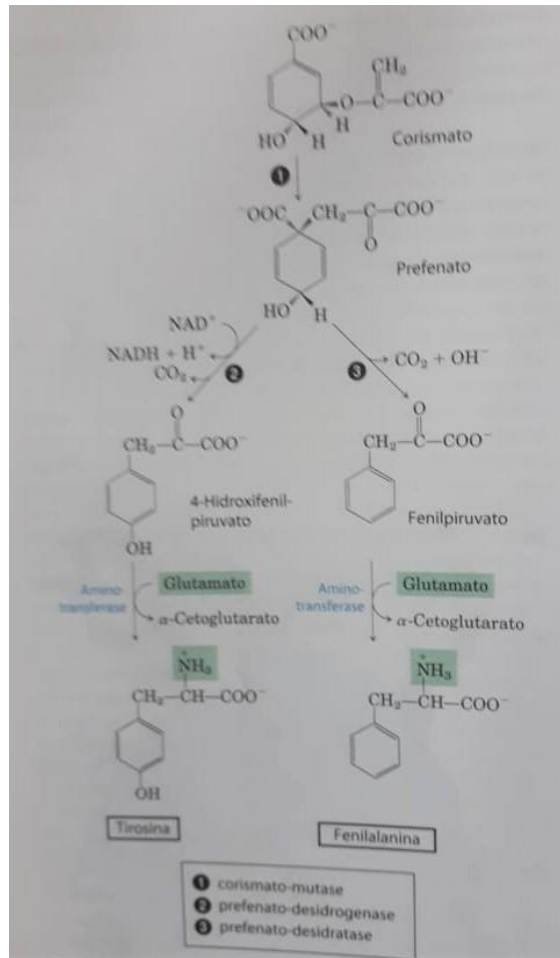


Figura 13: Biossíntese da tirosina e da fenilalanina

Aminoácidos derivados da Ribose-5-fosfato



A via para a síntese de histidina em todas as plantas e bactérias difere em diversos aspectos das vias biossintéticas de outros aminoácidos. A histidina é derivada de três precursores (Figura 14): o PRPP contribui com cinco carbonos, o anel púrico do ATP contribui com um nitrogênio e um carbono e glutamina fornece o segundo nitrogênio do anel. Os passos-chave são a condensação do ATP e do PRPP, em que o N-1 do anel púrico liga-se o C-1 ativado da ribose do PRPP; a abertura do anel púrico que, ao final, deixa o N-1 e o C-2 da adenina ligados à ribose; e a formação do anel imidazol, uma reação na qual a

glutamina doa um nitrogênio. A utilização do ATP como metabólico, em vez de um cofator rico em energia, é incomum, porém não resulta em desperdício, pois se encaixa na via biossintética das purinas. A estrutura remanescente da molécula do ATP liberada após a transferência do N-1 e do C-2, é o aminoimidazol-4-carboxiamida-ribonucleotídeo (AICAR), intermediário da biossíntese de purinas, que é rapidamente reciclado até ATP.

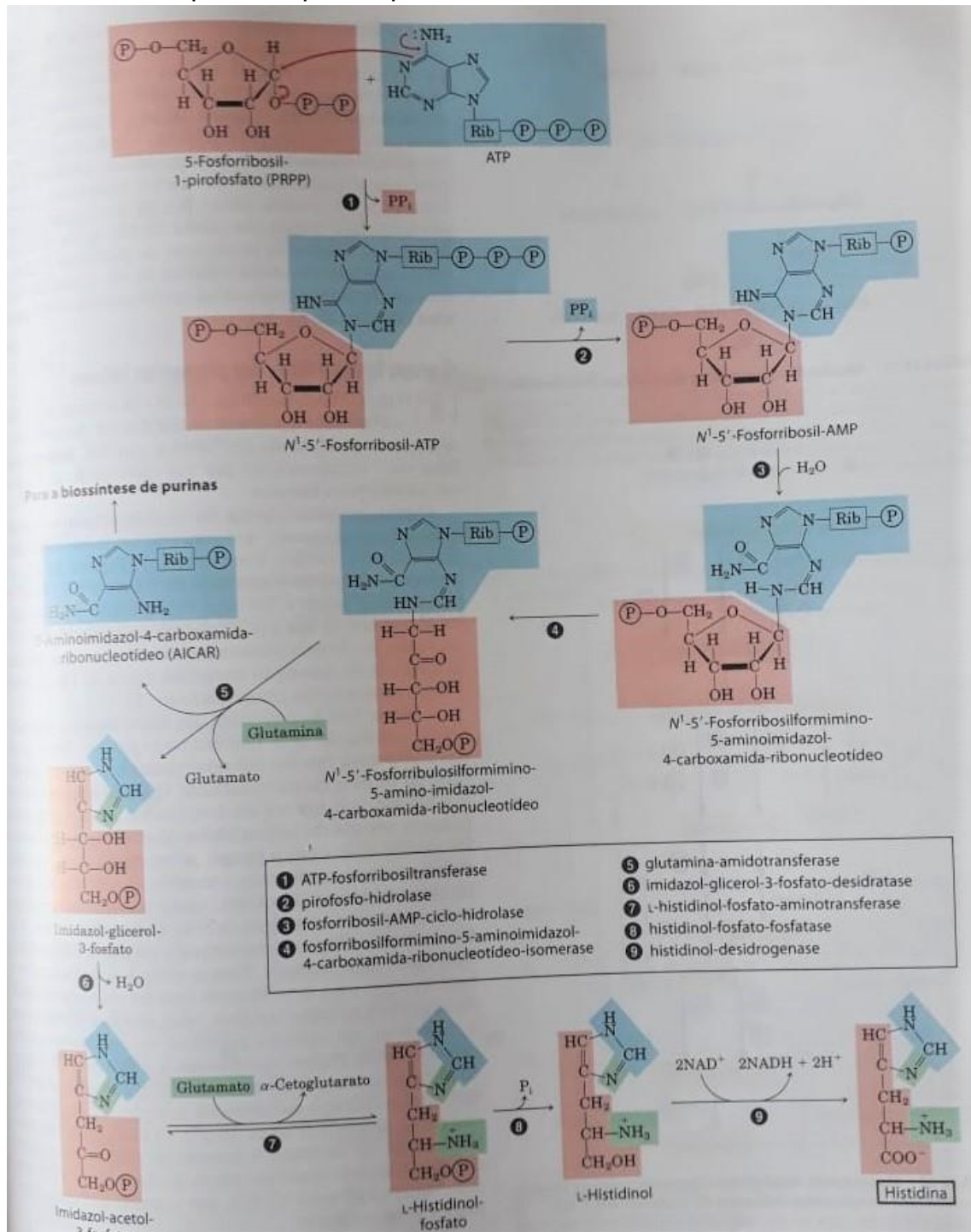


Figura 14: Biossíntese de Histidina

Brominação de Hell-Volhard-Zelinsky

Esse método permite a síntese de um amino ácido através da introdução de um substituinte 2-amino a um ácido carboxílico por uma brominação, o bromo pode ser removido por nucleófilos como a amônia. Infelizmente a abordagem tem baixo rendimento.

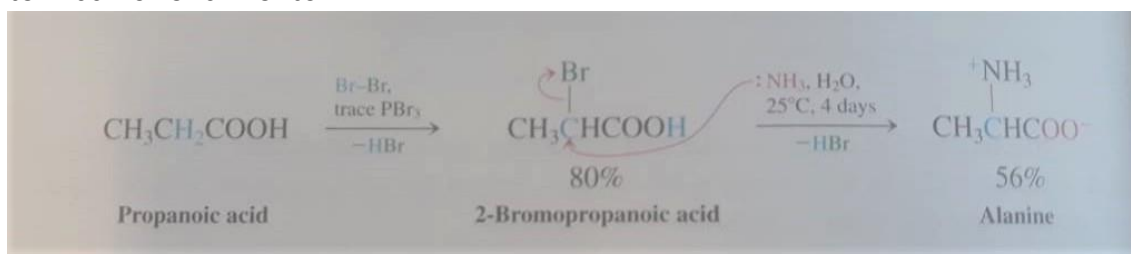


Figura 15: Formação da alanina a partir do ácido propanoico via HVZ

Síntese de Gabriel adaptada para a formação de aminoácidos

A N-alquilação do ânion imida 1,2-benzenodicarboxílico seguida de uma hidrólise ácida fornece uma amina. Para preparar um amino ácido ao invés, usa-se o dietil 2-bromopropanodienoato (dietil 2-bromomalonato) no primeiro passo. O agente de alquilação pode ser agora hidrolisado e descarboxilado. A hidrólise do grupo imida então fornece um amino ácido.

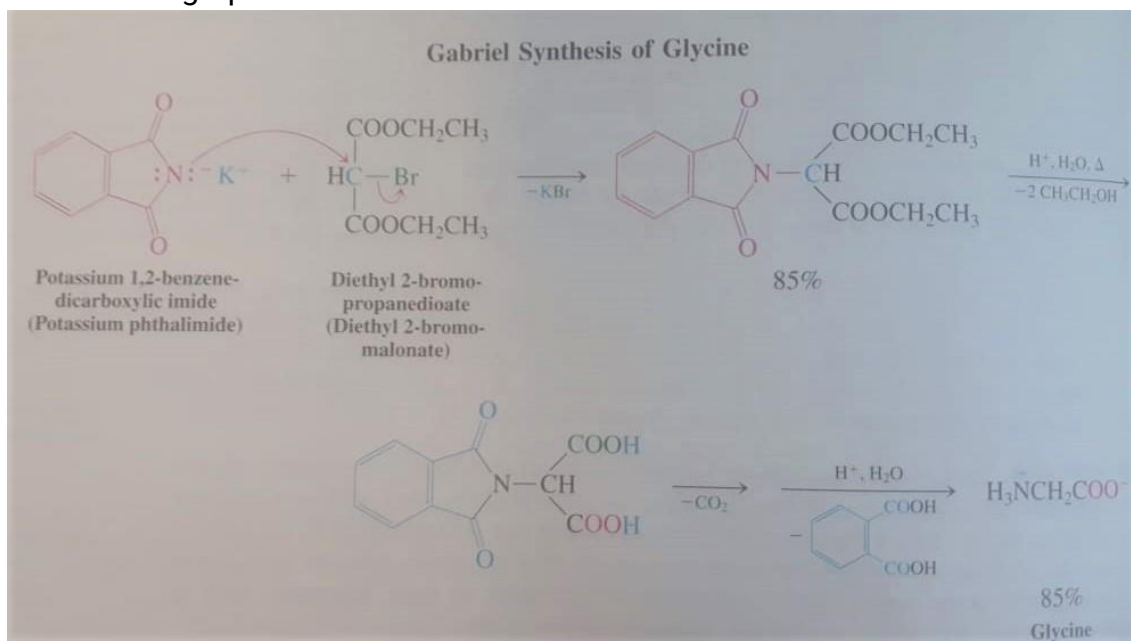


Figura 16: Síntese de Gabriel da Glicina

Uma das vantagens dessa abordagem é a versatilidade o inicialmente formado propanodioato 2-substituído. Esse produto por si só pode ser alquilado, permitindo a preparação de uma variedade de aminoácidos substituídos.

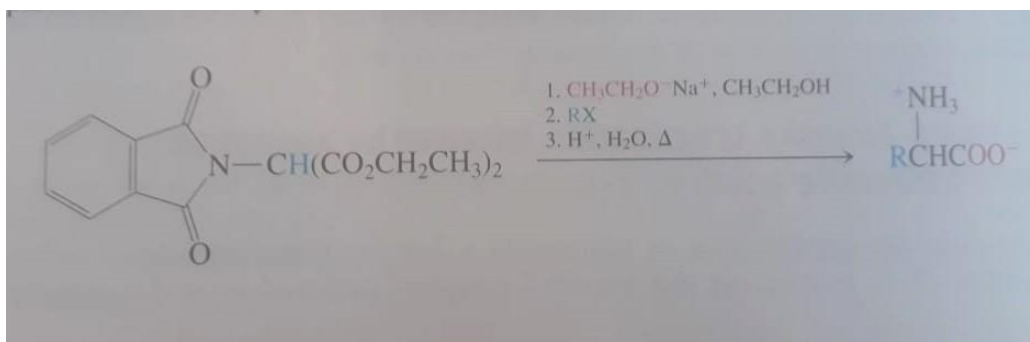


Figura 17: Síntese de aminoácidos a partir do produto propanodioato 2-substituído

Preparação de aminoácidos pela síntese de Strecker

Um passo crucial na síntese de strecker é a variação da formação de cianohidrina a partir de aldeídos e cianeto de hidrogênio. Quando a reação é feita na presença de amônia ou cianeto de amônia, é o intermediário imina que sofre a adição do cianeto de hidrogênio, resultando na 2-amino nitrila correspondente. A subsequente hidrólise ácida ou básica resulta no amino ácido desejado.

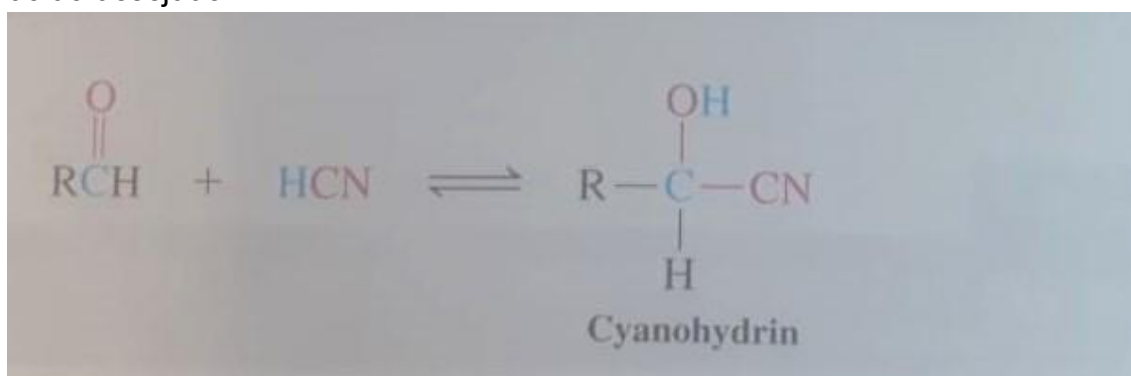


Figura 18: Passo crucial da síntese de strecker

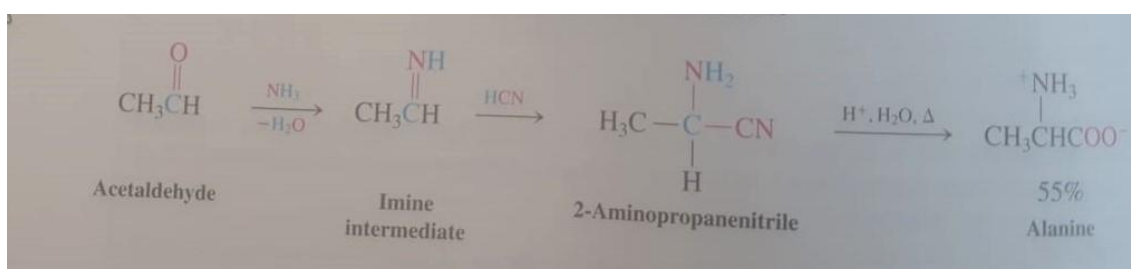


Figura 20: Síntese da alanina via strecker

Síntese de aminoácidos enantiomericamente puros

A maioria dos métodos sintéticos resulta em uma mistura racêmica de aminoácidos, porém muitas vezes é necessário ter uma configuração específica de amino ácido, principalmente ao fazer síntese de polipeptídios. Na abordagem alternativa, o estereocentro C2 é formado de forma enantioselectiva, através do uso da enzima glutamato desidrogenase que converte o grupo

carbonil do ácido 2-oxopentanoedióico em um ácido (S)-glutâmico amina substituído por uma aminação redutiva biológica, o agente redutor é o NADH. O ácido (S)-glutâmico é o precursor biossintético da glutamina, prolina e arginina, como visto anteriormente. Além disso, funciona para aminar outros 2-oxo ácidos e, com a ajuda de outra enzima, a transaminase, pode-se produzir os outros aminos ácidos disponíveis.

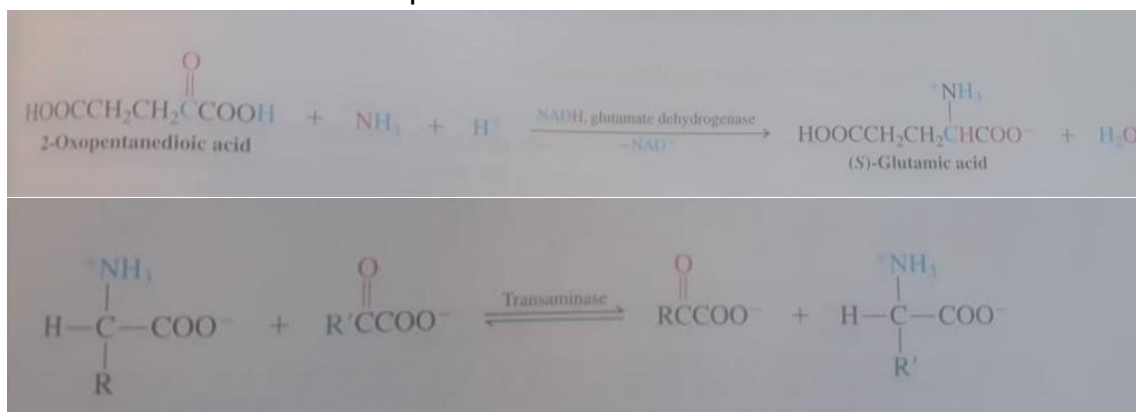


Figura 21: Síntese enantioselectiva de aminoácidos

Síntese de aminoácidos por aminação redutiva

Uma alternativa sintética à aminação redutiva biológica por ser feita com o uso de excesso de amônia e traços de ácido no meio, seguida de uma hidrogenação catalisada por Pd/C.

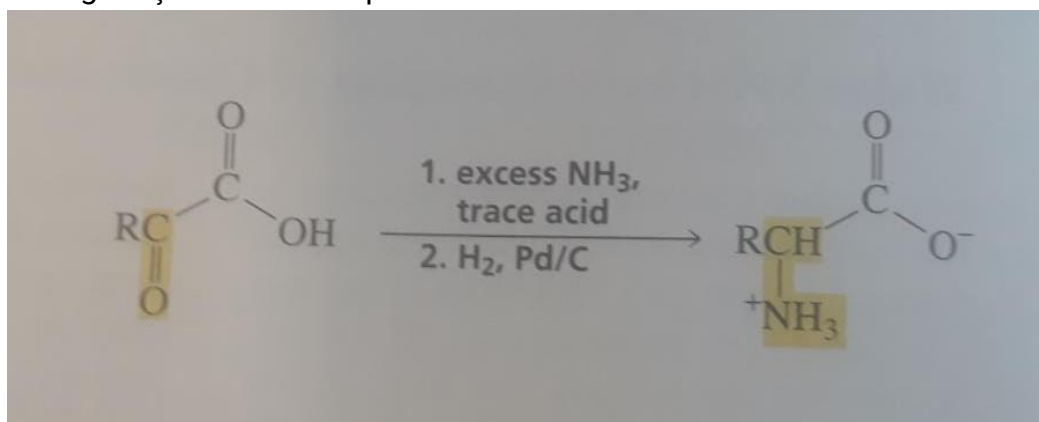


Figura 22: Aminoação redutiva sintética

Síntese do éster n-phtalidomalônico

Nesta reação utiliza-se a ftalimida de potássio e o éster α -bromomalônico, eles reagem via S_N2, formando o éster n-phtalidomalônico, este tem um próton facilmente removido do carbono α , formando um carbânion que sofre uma S_N2 com um haloalcano. Aquecendo a solução em meio ácido ocorre a hidrólise dos dois grupos ésters e das duas ligações amida e a descarboxilação do ácido 3-oxocarboxílico.

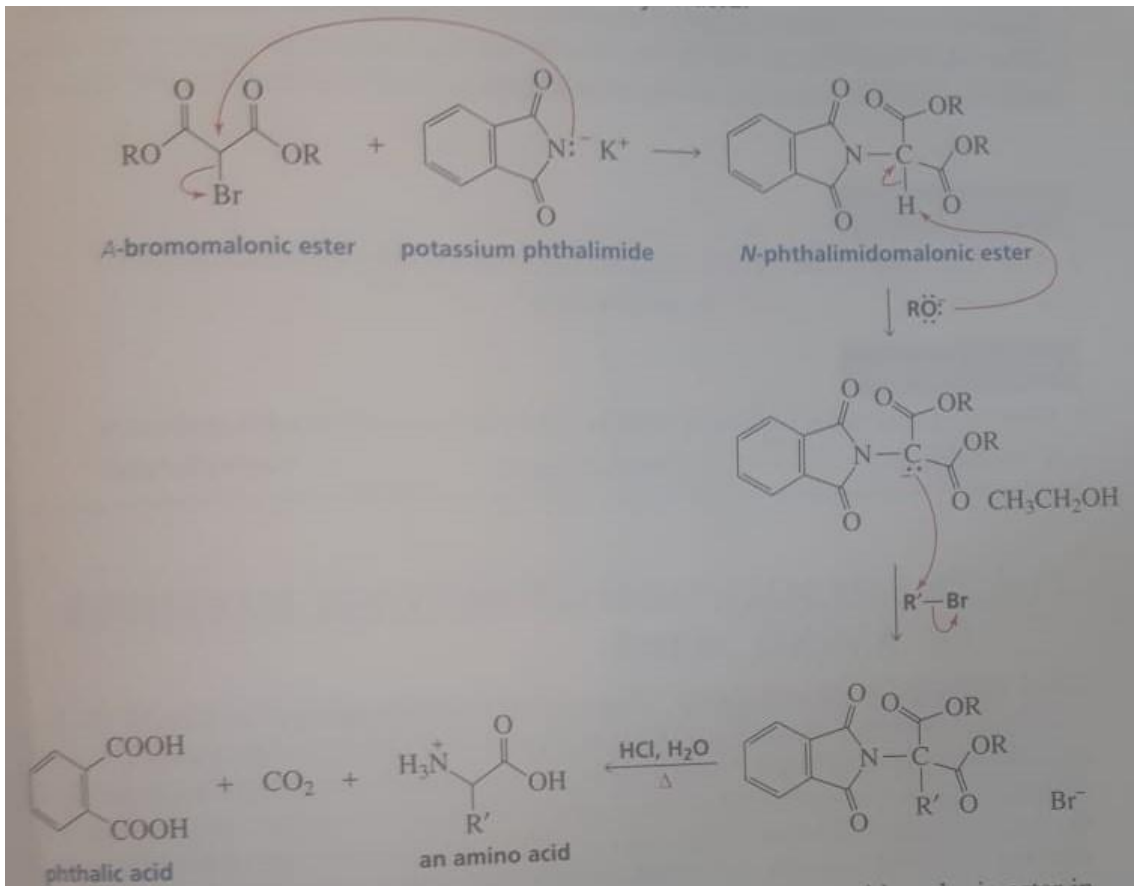


Figura 23: Síntese do éster n-phthalidomalônico

Uma variante utiliza éster acetamidomalônico no lugar do éster n-phthalidomalônico.

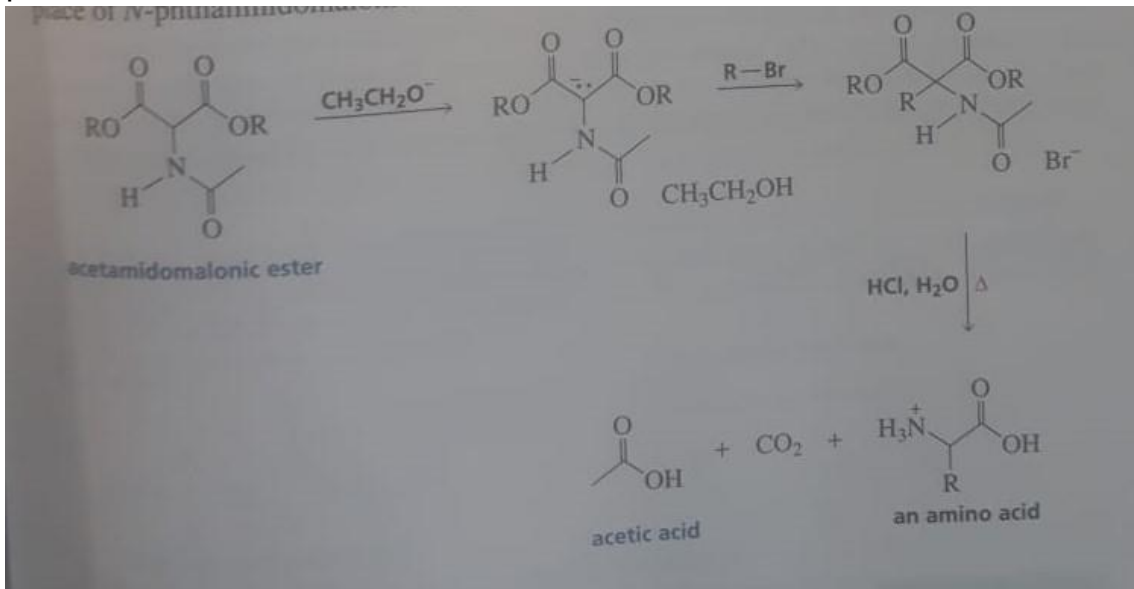


Figura 24: Variante da síntese do éster n-phthalidomalônico

Referências

NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6. Ed. Porto Alegre: ARTMED, 2014.

BRUCE P. Y. *Organic Chemistry*. 6 Ed. University of California, Santa Barbara. PEARSON, 2011.

VOLLHARDT P., SCHORE N. *Organic Chemistry: Structure and Fuction*. 6. Ed. W. H. Freeman and Company, New York, 2011.