

## **QBQ0204 Bioquímica: Estrutura de Biomoléculas e Metabolismo**

### **Guia de estudos**

#### ***Aula 16: Metabolismo de aminoácidos***

Nesta aula são fornecidas como leituras básicas e complementar os textos marcados abaixo. O tema de regulação se encontra no guia de estudos da aula 14, marcado na página 38.

# 17

# Metabolismo de Aminoácidos

## Início leitura básica

As proteínas, como os demais compostos constituintes de um organismo, não são permanentes, estando em contínuo processo de degradação e síntese. Estima-se que, em um ser humano adulto com uma dieta adequada, haja uma renovação de cerca de 400 g de proteínas por dia. Em qualquer instante deste período, determinadas proteínas estão sendo degradadas e outras tantas estão sendo sintetizadas.

A meia-vida das proteínas apresenta uma enorme variação (Tabela 17.1), mas os mecanismos que determinam velocidades diferentes de degradação para cada proteína são apenas parcialmente conhecidos. De qualquer modo, a manutenção da concentração de uma determinada proteína é obtida pela síntese desta proteína em quantidade equivalente à de sua degradação; embora existam flutuações transitórias, a concentração proteica geral mantém-se constante no indivíduo adulto e hígido.

Como a composição de aminoácidos das proteínas varia, o conjunto de aminoácidos originados das proteínas que estão sendo degradadas não é igual àquele necessário para compor as proteínas que estão sendo sintetizadas. Os aminoácidos excedentes não podem ser armazenados — eles são oxidados e seu nitrogênio, excretado. Um indivíduo adulto saudável, com uma dieta apropriada, elimina por dia uma quantidade de nitrogênio correspondente a 100 g de proteína aproximadamente (Seção 18.1). Tendo em vista que 400 g de proteínas devem ser renovados neste período, faltam os 100 g eliminados, que devem ser repostos pela alimentação.

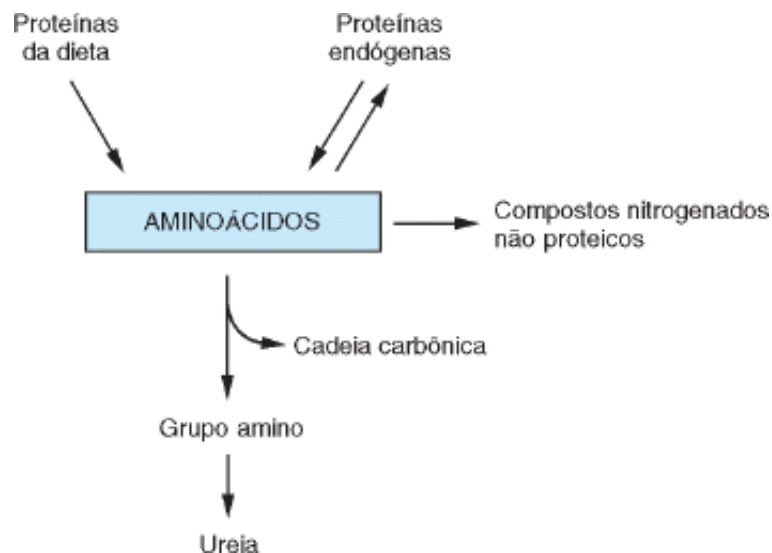
Os aminoácidos presentes nas células animais originam-se das proteínas exógenas (as da dieta, hidrolisadas no trato digestório) e das proteínas endógenas (hidrolisadas intracelularmente); 1/4 desse conjunto é derivado da primeira procedência e os 3/4 restantes, da segunda. O conjunto de aminoácidos é utilizado para a síntese de proteínas e de outras moléculas que contenham nitrogênio (Figura 17.1). Com efeito, os aminoácidos são precursores de todos os compostos nitrogenados não proteicos, que incluem as bases nitrogenadas dos nucleotídeos (componentes dos ácidos nucleicos e coenzimas), os lipídios (fosfolipídios e glicolipídios) e os polissacarídeos (quitina e glicosaminoglicanas) que contêm nitrogênio, as aminas e seus derivados (adrenalina, noradrenalina, tiroxina, serotonina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, melatonina, histamina, carnitina, creatina, porfirinas) etc.

**Tabela 17.1 Meia-vida de proteínas.**

<b>Proteína</b>	<b>Meia-vida<sup>1</sup> (dias)</b>
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

<sup>1</sup>Meia-vida de uma proteína é o tempo após o qual metade das moléculas é degradada. Proteínas defectivas e enzimas reguladoras têm, em

geral, meia-vida muito curta.



**Figura 17.1** A degradação das proteínas endógenas e da dieta origina um conjunto de aminoácidos, precursores das proteínas endógenas e de todos os outros compostos nitrogenados. Os aminoácidos excedentes são degradados, restando as respectivas cadeias carbônicas e o grupo amino, que é convertido em ureia.

Os mamíferos, e a grande maioria dos seres vivos, são incapazes de armazenar aminoácidos ou proteínas<sup>1</sup>, como tem sido reiterado neste texto. Consequentemente, satisfeitas as necessidades de síntese, os aminoácidos excedentes são oxidados. Em um indivíduo adulto saudável, com uma dieta adequada, a oxidação de aminoácidos responde por 10 a 15% das necessidades energéticas.

## 17.1 Degradação intracelular de proteínas

A hidrólise seletiva de proteínas exerce um papel essencial em inúmeros processos fisiológicos que são regulados pela variação da concentração de proteínas específicas: ciclo celular, transcrição gênica, resposta inflamatória e muitos outros, além de permitir controlar o nível de proteínas reguladoras no momento apropriado. Algumas proteínas devem estar presentes em apenas uma das fases do ciclo celular; outras, como as enzimas reguladoras das vias metabólicas, precisam ter suas concentrações ajustadas às variações das condições do organismo. Em alguns casos, como na regressão do tamanho do útero após o parto, o processo é extremamente acelerado. Adicionalmente, a degradação de proteínas é essencial para que proteínas “defeituosas” sejam eliminadas e não comprometam a homeostase celular; diversas doenças, como as de Alzheimer, Parkinson etc., envolvem a formação de agregados de proteínas com conformação modificada. Alterações da estrutura proteica podem originar-se de mutações, erros no processo de síntese ou por danos sofridos no ambiente celular, causados por agentes oxidantes etc. Para manter o seu funcionamento adequado, a célula dispõe de sistemas de controle de qualidade das proteínas, que envolvem a atuação de chaperonas (Seção 2.8), que auxiliam no dobramento correto da proteína e, se isto não ocorrer, de vias de hidrólise de proteínas que asseguram a eliminação das proteínas danificadas.

### A ligação com ubiquitina condensa uma proteína à degradação

Há dois processos principais para a degradação proteica em células eucarióticas. O primeiro, mais restrito, é efetuado por proteases de lisossomos, as *catapsinas*, e é utilizado principalmente para a degradação de proteínas extracelulares, internalizadas por endocitose, e proteínas citosólicas de meia-vida longa.

O segundo processo, muito mais geral, ocorre no citosol e cumpre-se com a mediação de uma proteína chamada *ubiquitina*. Esta proteína, com 76 aminoácidos, está presente em todas as células eucarióticas e é altamente conservada. Para marcar a proteína destinada à degradação, várias moléculas de ubiquitina são ligadas sequencialmente à proteína, formando uma cadeia de poliubiquitina; essas reações são catalisadas por famílias de ligases e ocorrem com gasto de ATP. A proteína, então ubiquitinada, torna-se apta a interagir com um grande complexo proteolítico multienzimático, o *proteassomo*. Ele é formado por dezenas de subunidades e, à custa de ATP, é capaz de catalisar a hidrólise de ligações peptídicas envolvendo praticamente qualquer aminoácido. A própria ubiquitina resiste à hidrólise, podendo participar de outros ciclos proteolíticos.

A seleção da proteína a ser degradada é obtida, em parte, a partir de sua própria estrutura primária: a meia-vida de uma proteína relaciona-se com o aminoácido (ou uma sequência de aminoácidos) presente na extremidade aminoterminal. Certos aminoácidos estabilizam as proteínas, que exibem, então, meias-vidas longas, da ordem de algumas dezenas de

horas, enquanto outros atribuem às proteínas meias-vidas de minutos. Admite-se que a identidade da extremidade aminoterminal é fundamental para o controle da estabilidade das proteínas em eucariotos.

Embora ainda bastante desconhecido, o mecanismo de identificação de proteínas alteradas é muito eficiente: a meia-vida da hemoglobina é de 120 dias, mas uma hemoglobina modificada, como a hemoglobina falciforme, tem a meia-vida reduzida para apenas 12 min.

## 17.2 Degradação de aminoácidos

A oxidação de aminoácidos não é efetuada por uma via única, diferentemente do que acontece com os carboidratos e os lipídios. A degradação dos carboidratos processa-se pela glicólise — algumas reações específicas transformam qualquer deles em intermediários desta via. Situação semelhante ocorre com os ácidos graxos, componentes dos triacilgliceróis: quando a cadeia carbônica não é alifática e/ou contém ramificações, reações adicionais convertem-na em compostos intermediários do ciclo de Lynen. Como os aminoácidos são constituídos por cadeias laterais com estruturas variadas, sua oxidação processa-se por vias também variadas. Há, entretanto, um padrão seguido na oxidação de todos eles: inicialmente há remoção do grupo amino e, a seguir, oxidação da cadeia carbônica remanescente. Nos mamíferos, o grupo amino é convertido a *ureia* e as 20 cadeias carbônicas resultantes são convertidas a compostos comuns ao metabolismo de carboidratos e lipídios.

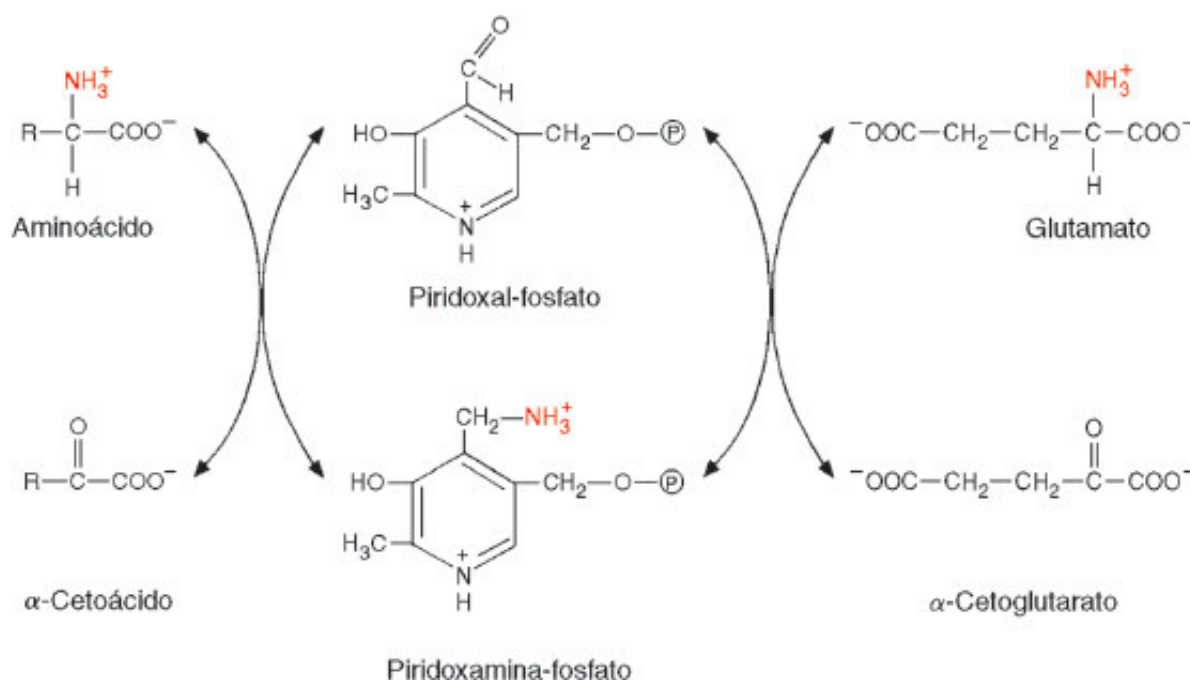
### 17.2.1 Remoção do grupo amino dos aminoácidos

#### O grupo amino da maioria dos aminoácidos é coletado inicialmente como glutamato

O grupo amino de onze aminoácidos — alanina, arginina, aspartato, cisteína, fenilalanina, glutamato, isoleucina, leucina, tirosina, triptofano e valina — é retirado por um processo comum, que consiste na transferência deste grupo para o  $\alpha$ -cetogluturato, formando glutamato; a cadeia carbônica do aminoácido é convertida ao  $\alpha$ -cetoácido correspondente:



Este tipo de reação é catalisada por *aminotransferases*, também chamadas *transaminases*, enzimas presentes no citosol e na mitocôndria e que têm como coenzima *piridoxal-fosfato* (Figura 17.2). Esta coenzima participa de diversas outras reações do metabolismo de aminoácidos e é derivada da vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina).

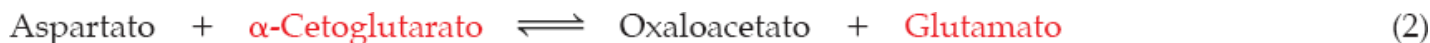


**Figura 17.2** Reação geral de transaminação. Inicialmente, o grupo amino de um aminoácido é transferido ao piridoxal-fosfato, que é convertido a piridoxamina-fosfato; a seguir é doado ao  $\alpha$ -cetogluturato, produzindo glutamato.

As aminotransferases dos tecidos de mamíferos aceitam diferentes aminoácidos como substratos doadores de grupo amino — o nome da aminotransferase deriva do aminoácido pelo qual a enzima tem maior afinidade. Dois exemplos importantes são (1) *alanina aminotransferase*, também conhecida por *alanina transaminase (ALT)* ou *transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)*:



e (2) *aspartato aminotransferase*, também chamada de *aspartato transaminase (AST)* ou *transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)*:



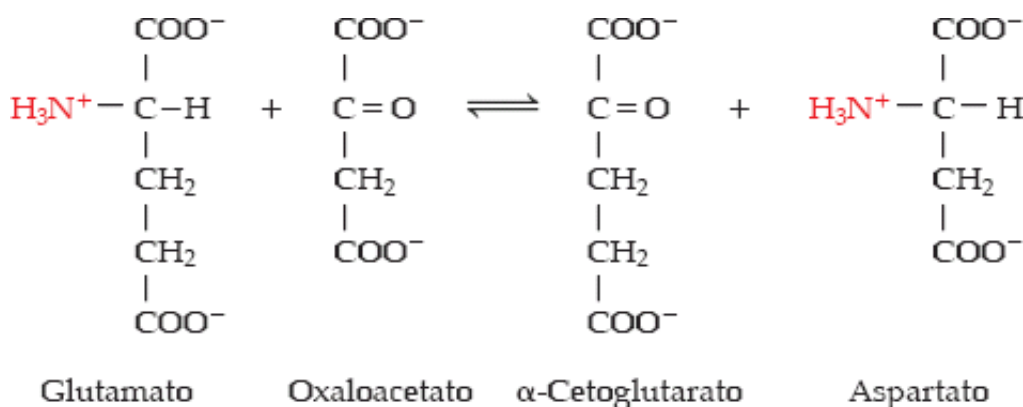
O glutamato é, portanto, um produto comum às reações de transaminação, constituindo um reservatório temporário de grupos amino, provenientes de muitos aminoácidos.

A dosagem de aminotransferases no sangue é uma importante ferramenta para diagnóstico médico. Na vigência de dano a algum órgão ou tecido (infarto do miocárdio, hepatite etc.), as enzimas extravasam das células e sua concentração no plasma aumenta (Seção 5.5 — Tabelas 5.6 e 5.7).

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

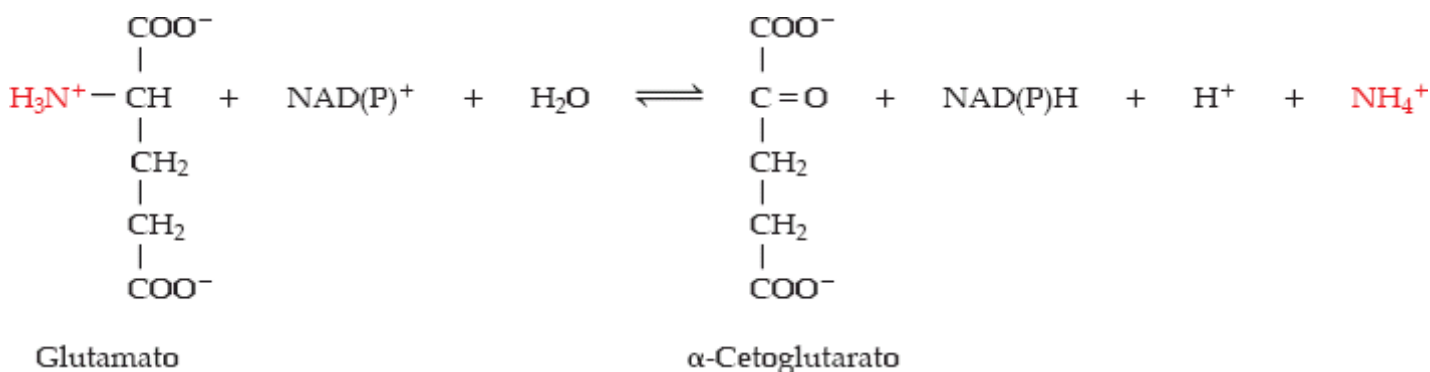
O glutamato formado segue dois caminhos importantes: uma nova transaminação ou uma desaminação.

A remoção do grupo amino do próprio glutamato por transaminação é possível porque as reações catalisadas pelas aminotransferases são facilmente reversíveis, pois têm constante de equilíbrio próxima de 1. Por ação da aspartato aminotransferase, o grupo amino do glutamato é transferido para o oxaloacetato, formando aspartato, o segundo depositário do grupo amino dos aminoácidos:



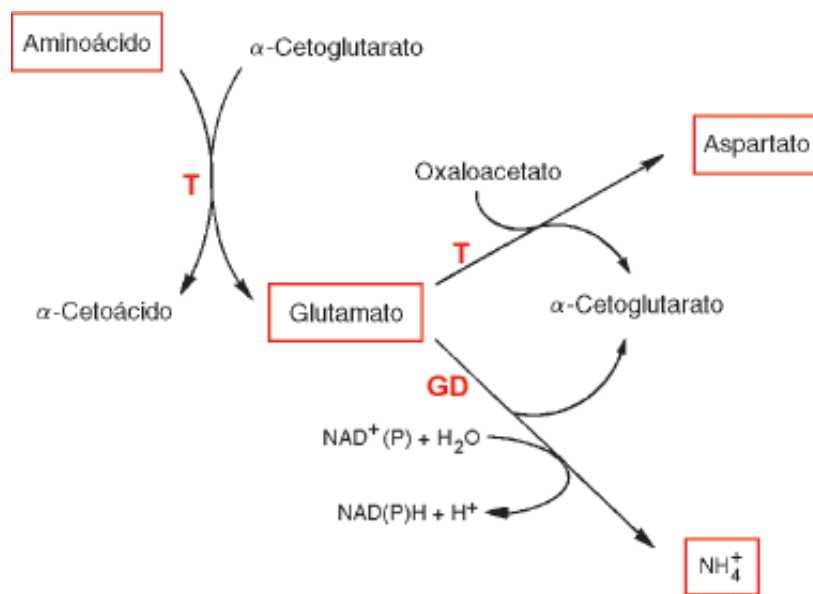
A aspartato aminotransferase é a aminotransferase mais ativa na maioria dos tecidos de mamíferos, evidenciando a importância da transaminação entre glutamato e aspartato.

A desaminação do glutamato libera seu grupo amino como  $\text{NH}_3$  (amônia), que se converte em  $\text{NH}_4^+$  (íon amônio) no pH fisiológico. Esta reação é catalisada pela *glutamato desidrogenase*, uma enzima mitocondrial, encontrada principalmente no fígado, que é um exemplo raro de enzima que utiliza  $\text{NAD}^+$  ou  $\text{NADP}^+$  como coenzima:



A glutamato desidrogenase é específica para glutamato, e não se conhecem desidrogenases análogas para qualquer outro aminoácido. Portanto, para que o grupo amino dos aminoácidos seja liberado como  $\text{NH}_4^+$  deve antes estar presente no glutamato.

A ação combinada das aminotransferases e da glutamato desidrogenase (Figura 17.3) resulta na convergência do grupo amino da maioria dos aminoácidos para dois compostos únicos:  $\text{NH}_4^+$  e aspartato.

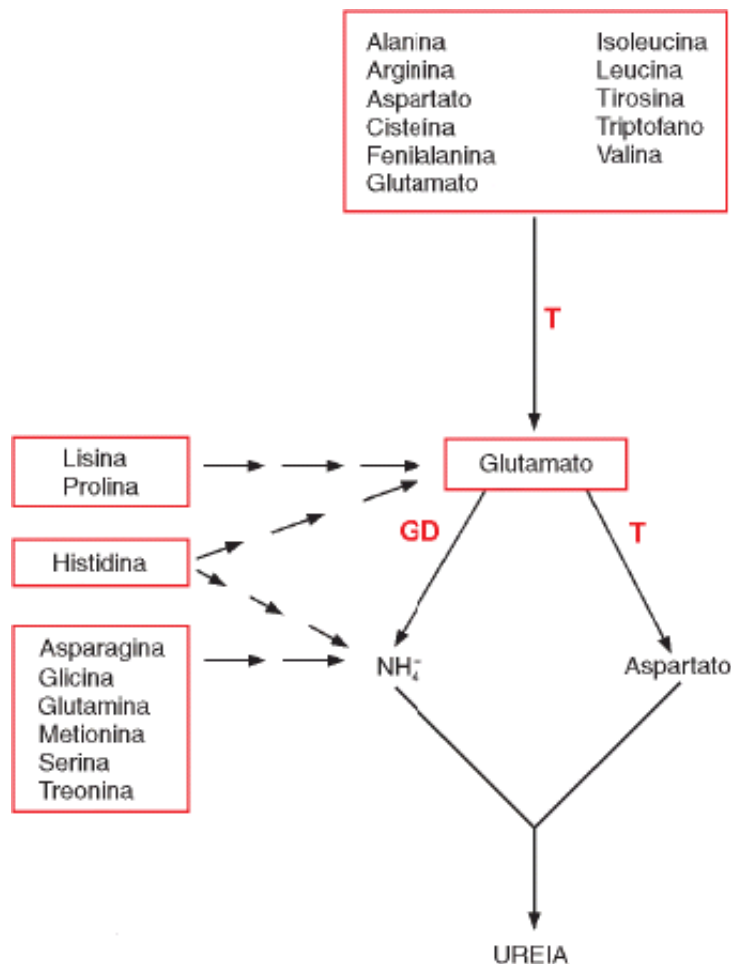


**Figura 17.3** A ação conjunta das transaminases (T) e da glutamato desidrogenase (GD) permite canalizar o nitrogênio da maioria dos aminoácidos para aspartato e  $\text{NH}_4^+$ .

### Alguns aminoácidos são desaminados por reações especiais

As vias de degradação de nove aminoácidos — asparagina, glicina, glutamina, histidina, lisina, metionina, prolina, serina e treonina —, ao contrário dos outros onze, não se iniciam com transaminação com  $\alpha$ -cetoglutarato, e seu grupo amino é removido por reações particulares a cada um deles. Entretanto, um aspecto comum do metabolismo destes aminoácidos é a forma de remoção do grupo amino: ao longo das vias de degradação, o grupo amino (ou grupo amida, no caso de asparagina e glutamina) ou é liberado como  $\text{NH}_4^+$ , ou forma glutamato, que pode originar aspartato.

Desta forma, na degradação dos 20 aminoácidos, o grupo amino é convertido finalmente em  $\text{NH}_4^+$  e aspartato, os precursores da ureia (Figura 17.4).



**Figura 17.4** Conversão do grupo amino dos aminoácidos em ureia: o grupo amino de 11 aminoácidos é coletado, por meio de transaminases (T), como glutamato. Do glutamato é convertido a  $\text{NH}_4^+$  pela glutamato desidrogenase (GDH) ou a aspartato; outros 9

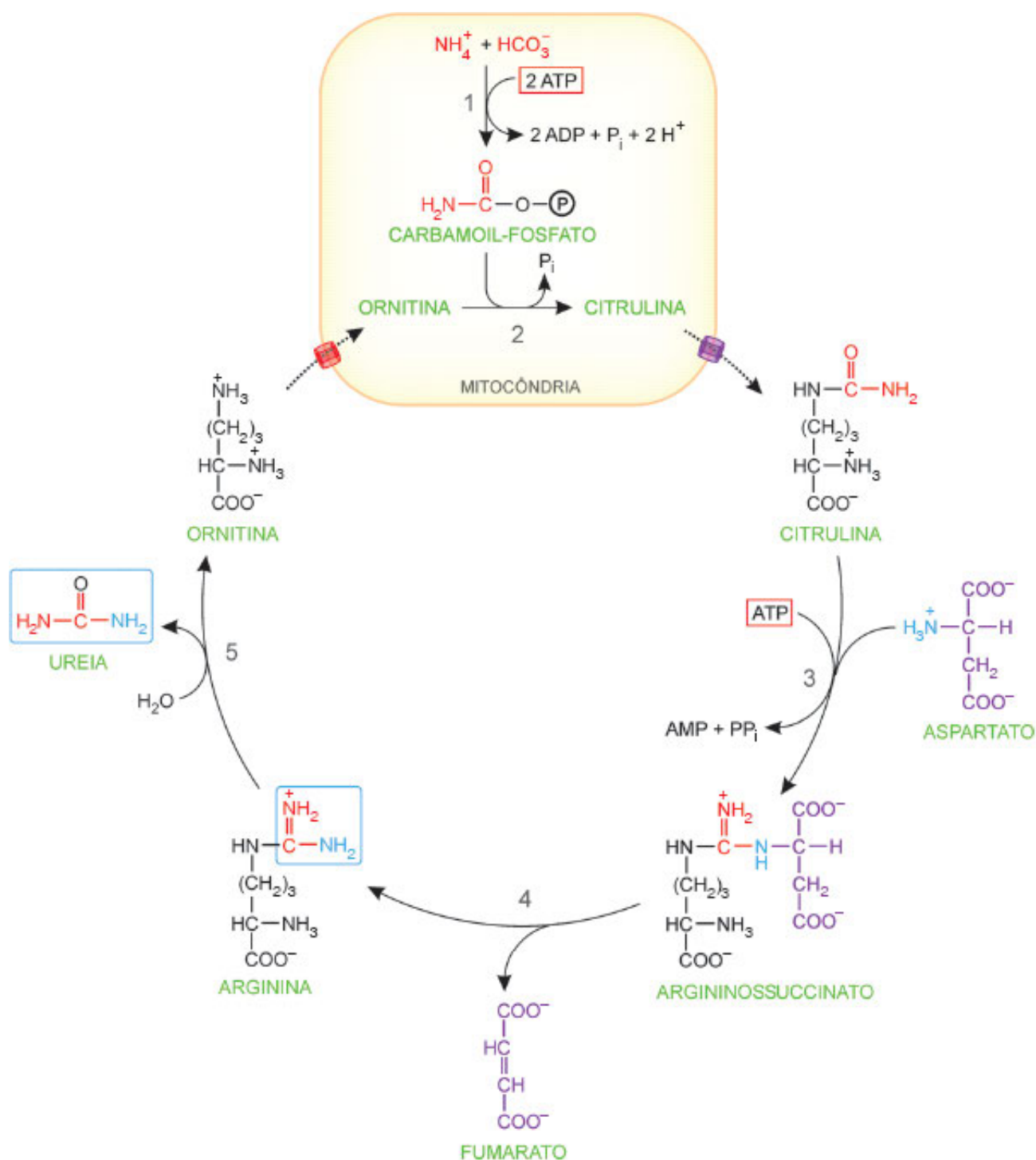
aminoácidos originam glutamato,  $\text{NH}_4^+$  e aspartato por vias especiais. O esquema mostra o papel central do glutamato no caminho do nitrogênio dos aminoácidos até a ureia.

### A ureia é sintetizada a partir de $\text{NH}_4^+$ , aspartato e $\text{CO}_2$

Os dois átomos de nitrogênio presentes na ureia são provenientes de  $\text{NH}_4^+$  e aspartato, e o átomo de carbono, de  $\text{CO}_2$ . Em mamíferos, a ureia é produzida no fígado, sendo transportada para o rim e excretada na urina.

A síntese (Figura 17.5) inicia-se na matriz mitocondrial, com a formação de carbamoil-fosfato a partir de bicarbonato e amônio, que consome duas moléculas de ATP. As reações subsequentes compõem o *ciclo da ureia* ou *ciclo de Krebs-Henseleit*. O carbamoil-fosfato, ainda na mitocôndria, condensa-se com ornitina, originando citrulina; a citrulina é transportada para o citosol, onde reage com aspartato, formando arginino-succinato; este se decompõe em arginina e fumarato; a arginina é hidrolisada, produzindo ureia e regenerando ornitina, que retorna à mitocôndria. A analogia do ciclo da ureia com o ciclo de Krebs é evidente: a ornitina tem papel semelhante ao do oxaloacetato e o carbamoil-fosfato equivale à acetil-CoA.

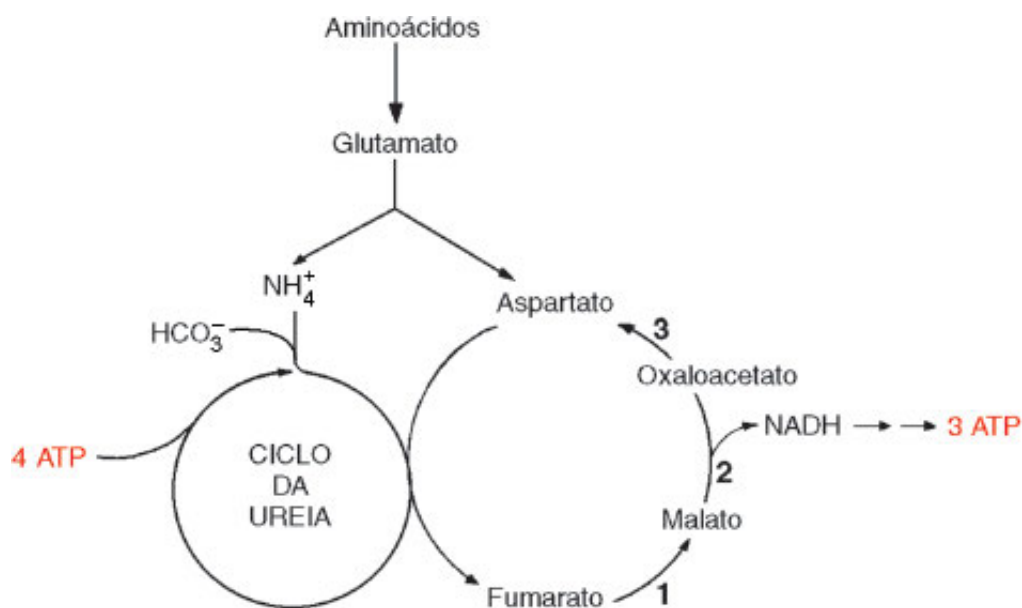
A soma da reação de produção de carbamoil-fosfato com as reações do ciclo da ureia mostra a equação geral da síntese de ureia a partir de  $\text{NH}_4^+$ , aspartato e  $\text{HCO}_3^-$ :



**Figura 17.5** Ciclo da ureia. As enzimas envolvidas são: (1) carbamoil-fosfato sintetase I, (2) ornitina transcarbamoilase, (3) argininossuccinato sintetase, (4) argininossuccinato liase e (5) arginase. As duas primeiras enzimas são mitocondriais, e as restantes, citoplasmáticas. A migração de ornitina e citrulina entre estes compartimentos é mediada por translocases específicas (indicadas nas setas tracejadas). A enzima 1, a rigor, não faz parte do ciclo da ureia.

A síntese de uma molécula de ureia consome, portanto, quatro ligações fosfato ricas em energia, uma vez que o pirofosfato é prontamente hidrolisado. Todavia, o aspartato consumido no ciclo da ureia pode ser regenerado pelo fumarato formado nesta via. O fumarato pode ser convertido a oxaloacetato, por reações idênticas às do ciclo de Krebs, catalisadas, entretanto, por isoenzimas citosólicas. O oxaloacetato, por transaminação, forma aspartato (Figura 17.6). Este acoplamento inclui a produção de 1 NADH, na reação da malato desidrogenase, a partir do qual são sintetizados 3 ATP na fosforilação oxidativa. Assim, no cômputo geral há gasto de apenas uma ligação rica em energia para a síntese de ureia.

 **A regulação do ciclo da ureia está descrita no Capítulo 20.**



**Figura 17.6** Esquema geral da síntese de ureia, mostrando o balanço energético do processo. A regeneração do aspartato a partir de fumarato formado no ciclo da ureia envolve a participação das seguintes enzimas citosólicas: (1) fumarase, (2) malato desidrogenase e (3) transaminase; forma-se um NADH que produz 3 ATP pela fosforilação oxidativa, reduzindo a energia consumida na síntese da ureia.

A ureia é o principal produto de excreção do metabolismo nitrogenado de mamíferos terrestres; aves e répteis excretam ácido úrico, e peixes, amônia. A quantidade de ureia excretada por um ser humano adulto com dieta equilibrada é cerca de 30 g por dia. Este valor aumenta proporcionalmente ao aumento da quantidade de proteína ingerida, já que não há reserva de proteínas e todo o nitrogênio excedente será transformado em ureia.

Nos seres humanos, 90% do nitrogênio urinário estão sob a forma de ureia. O restante (Tabela 17.2) aparece sob a forma de creatinina (resultante da degradação de creatina), urato (proveniente da degradação de purinas) e íon amônio. Apesar de  $\text{NH}_4^+$  representar uma pequena porcentagem do nitrogênio urinário, sua excreção equivale à eliminação de  $\text{H}^+$ , contribuindo de maneira decisiva para a manutenção do pH plasmático. A produção de amônia e sua excreção como  $\text{NH}_4^+$  na urina possibilita a eliminação de ácidos fortes, como o ácido sulfúrico gerado no catabolismo de cisteína e metionina ou de cetoácidos, cuja concentração aumenta muito na acidose metabólica; na alcalose, o teor de  $\text{NH}_4^+$  da urina diminui.

**Tabela 17.2** Compostos nitrogenados excretados por um homem adulto.

Composto	Quantidade excretada (g/dia)
Ureia	30
$\text{NH}_4^+$	0,7
Creatinina	1,4
Urato	0,8

**A amônia é tóxica para os tecidos animais**

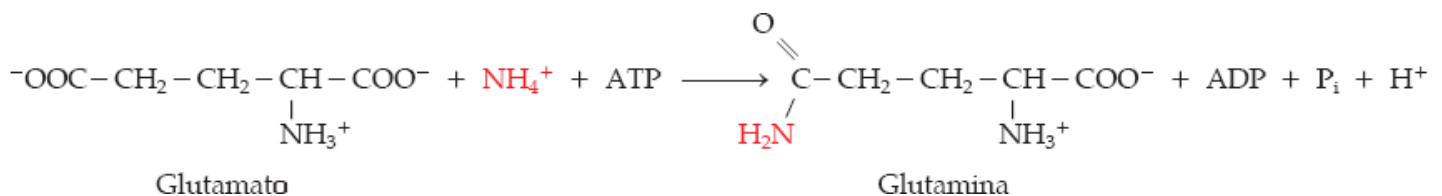


A conversão da maior parte do NH<sub>4</sub><sup>+</sup> em ureia é fundamental para manter baixas as concentrações deste íon no organismo animal. Quando há restrição na formação de ureia, a concentração plasmática de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> se eleva no sangue e nos tecidos (*hiperamonemia*). É o que acontece nos defeitos hereditários do ciclo da ureia (Seção 17.3) e na insuficiência hepática grave, que pode ser causada por hepatite ou cirrose — a hiperamonemia ocasiona uma encefalopatia que pode resultar em coma, e morte. O mecanismo preciso da notável toxicidade da amônia é obscuro. Postula-se que o NH<sub>4</sub><sup>+</sup> em excesso reagiria com α-cetoglutarato formando glutamato, na reação catalisada pela glutamato desidrogenase (Seção 17.2.1); o glutamato reagiria com NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, formando glutamina, por ação da glutamina sintetase (descrita a seguir). As duas enzimas são abundantes no cérebro e o acúmulo de glutamina resultaria em edema por efeito osmótico, aumento da pressão intracraniana e hipóxia cerebral. Ainda mais, o grande consumo de α-cetoglutarato resultaria em depleção desse intermediário do ciclo de Krebs, com redução da velocidade de oxidação da glicose, a principal fonte de ATP para o cérebro. A hiperamonemia comprometeria também a transmissão do impulso nervoso, por interferir no funcionamento de neurotransmissores e seus receptores.

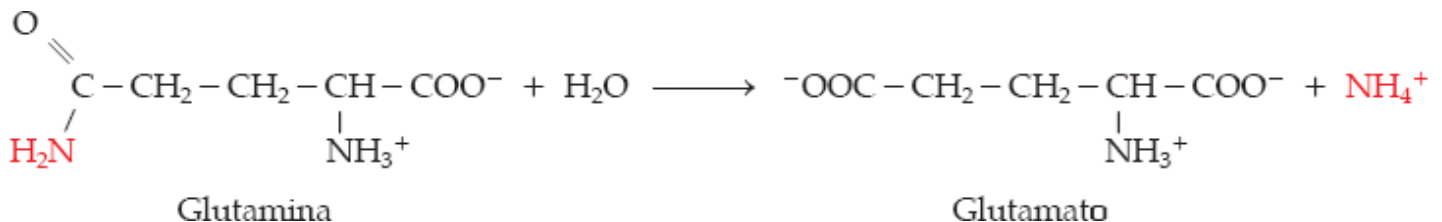
### Glutamina e alanina são os transportadores de amônia para o fígado

Devido à sua toxicidade e por ser convertido em ureia no fígado, o NH<sub>4</sub><sup>+</sup> produzido nos outros tecidos deve ser incorporado em compostos não tóxicos e que atravessem membranas com facilidade, e assim ser levado àquele órgão — estes compostos são os próprios aminoácidos. De fato, as principais formas de transporte são glutamina e alanina.

A glutamina é sintetizada a partir de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, glutamato e ATP, em uma reação catalisada pela *glutamina sintetase*:



Uma vez no fígado, o grupo amida da glutamina é hidrolisado pela *glutaminase*, liberando NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, que pode ser consumido pelo ciclo da ureia.



O rim também expressa glutaminase — a presença desta enzima permite a produção da amônia urinária, desempenhando um papel fundamental no equilíbrio ácido-base.

No caso do transporte como alanina, o grupo amino dos aminoácidos é doado para piruvato por transaminação. A alanina, no fígado, é convertida em glutamato. O glutamato pode originar os dois átomos de nitrogênio da ureia (Figura 17.4).

## 17.2.2 Degradação da cadeia carbônica dos aminoácidos

### A cadeia carbônica dos aminoácidos é degradada a piruvato, acetil-CoA ou intermediários do ciclo de Krebs

Removido o grupo amino do aminoácido, resta sua cadeia carbônica, na forma de α-cetoácido. As vinte cadeias carbônicas diferentes são oxidadas por vias próprias que, todavia, convergem para a produção de apenas alguns compostos: *piruvato*, *acetil-CoA* ou *intermediários do ciclo de Krebs* (*oxaloacetato*, *α-cetoglutarato*, *succinil-CoA* e *fumarato*). A partir deste ponto, o metabolismo da cadeia carbônica dos aminoácidos confunde-se com o das cadeias carbônicas de carboidratos ou de ácidos graxos.

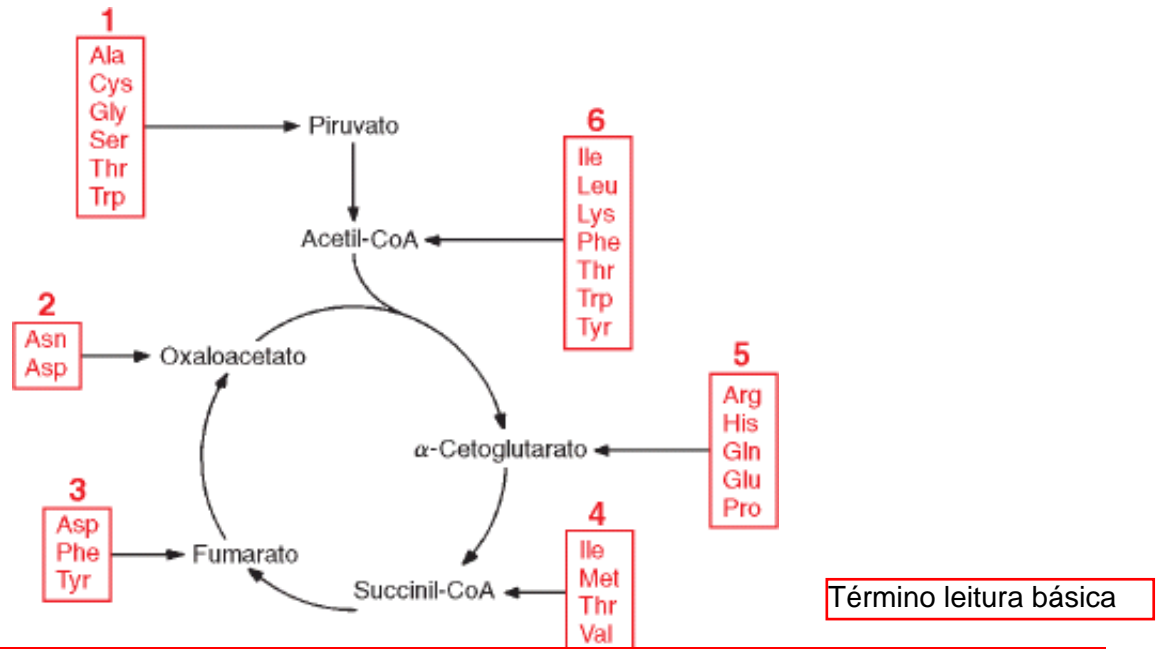
O destino final dos α-cetoácidos, que dependerá do tecido e do estado fisiológico considerados, poderá ser: oxidação pelo ciclo de Krebs, fornecendo energia; utilização pela gliconeogênese, para a produção de glicose e conversão a triacilgliceróis e armazenamento.

Todos os aminoácidos, com exceção de leucina e lisina, produzem piruvato ou intermediários do ciclo de Krebs, precursores da gliconeogênese, e são, por isto, chamados *glicogênicos*. Leucina e lisina originam acetoacetato e acetil-CoA, sendo aminoácidos *cetogênicos*. Outros aminoácidos — isoleucina, fenilalanina, tirosina, treonina e triptofano — têm parte de sua cadeia carbônica convertida em acetoacetato ou acetil-coA e parte convertida a intermediários do ciclo de

Krebs. São tanto glicogênicos quanto cetogênicos, isto é, são *glicocetogênicos*.

Para sistematizar o estudo de sua degradação, os aminoácidos serão reunidos em seis grupos (Figura 17.7), segundo o principal produto formado:

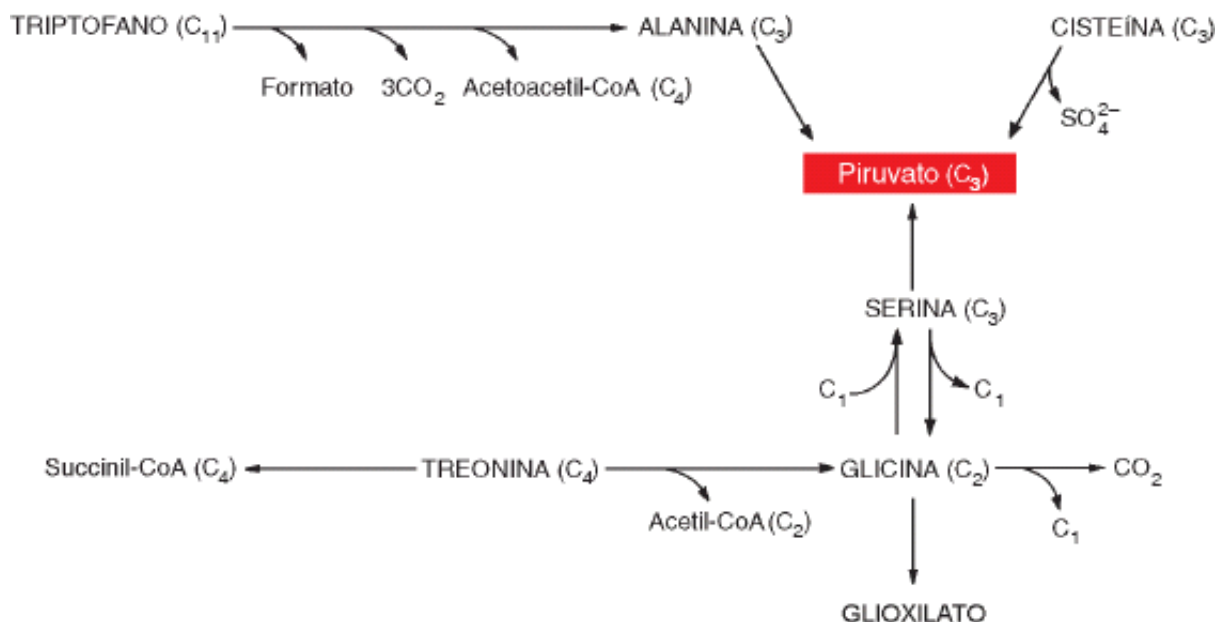
1. piruvato
2. oxaloacetato
3. fumarato
4. succinil-CoA
5.  $\alpha$ -cetogluturato
6. acetil-CoA



**Figura 17.7** Destino da cadeia carbônica dos aminoácidos, que foram reunidos em seis grupos (1 a 6), de acordo com o composto formado.

Alguns aminoácidos estão incluídos em mais de um grupo ou porque apresentam vias de degradação alternativas, ou porque seu esqueleto de carbono divide-se, originando compostos diferentes. A descrição de cada grupo é precedida de seu esquema geral, mostrando o destino dos carbonos dos aminoácidos que o compõem, como, por exemplo, a Figura 17.8, referente ao Grupo 1. Início Leitura complementar

**Grupo 1. Aminoácidos que são convertidos a piruvato (Figura 17.8): Alanina, Cisteína, Glicina, Serina, Treonina e Triptofano**

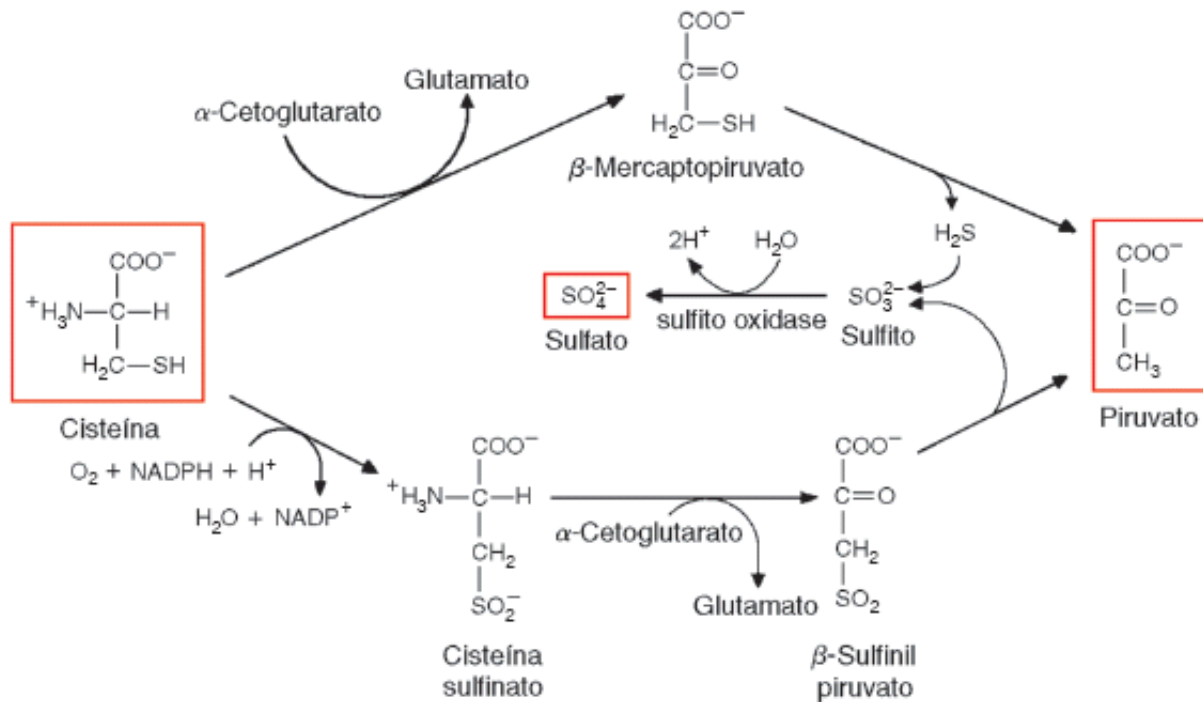


**Figura 17.8** Esquema da degradação do Grupo 1 de aminoácidos, convergindo para a produção de piruvato. C<sub>1</sub> representa a unidade

de um carbono (grupo metileno) incorporado ao tetraidrofolato (Figura 17.10 b).

**Alanina.** Forma diretamente piruvato por transaminação com  $\alpha$ -cetoglutarato, catalisada pela alanina transaminase.

**Cisteína.** Nos seres humanos, há duas vias principais que a convertem a piruvato (Figura 17.9) e o átomo de enxofre, a sulfato. O sulfato resulta da oxidação de sulfito, a etapa final da degradação dos aminoácidos que contêm enxofre, cisteína e metionina. A reação é catalisada pela *sulfito oxidase*, uma enzima presente no espaço intermembranas da mitocôndria, que contém molibdênio e um grupo heme  $b_5$ . Os elétrons derivados da oxidação do sulfito são transferidos para o citocromo  $c$  no espaço intermembranas da mitocôndria. A deficiência genética de sulfito oxidase acarreta distúrbios neurológicos graves e, geralmente, ocasiona morte nos dois primeiros anos de vida.



**Figura 17.9** A cisteína é convertida a piruvato por duas vias, com produção de sulfato.

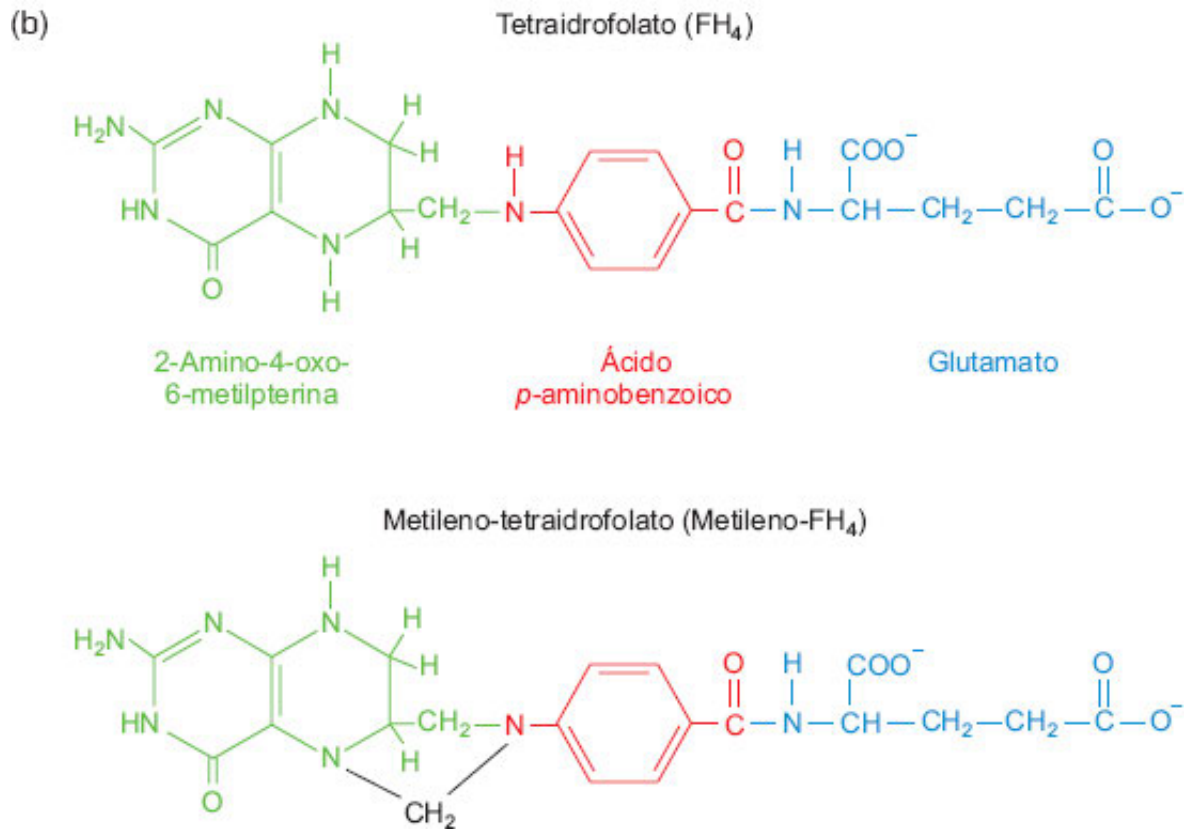
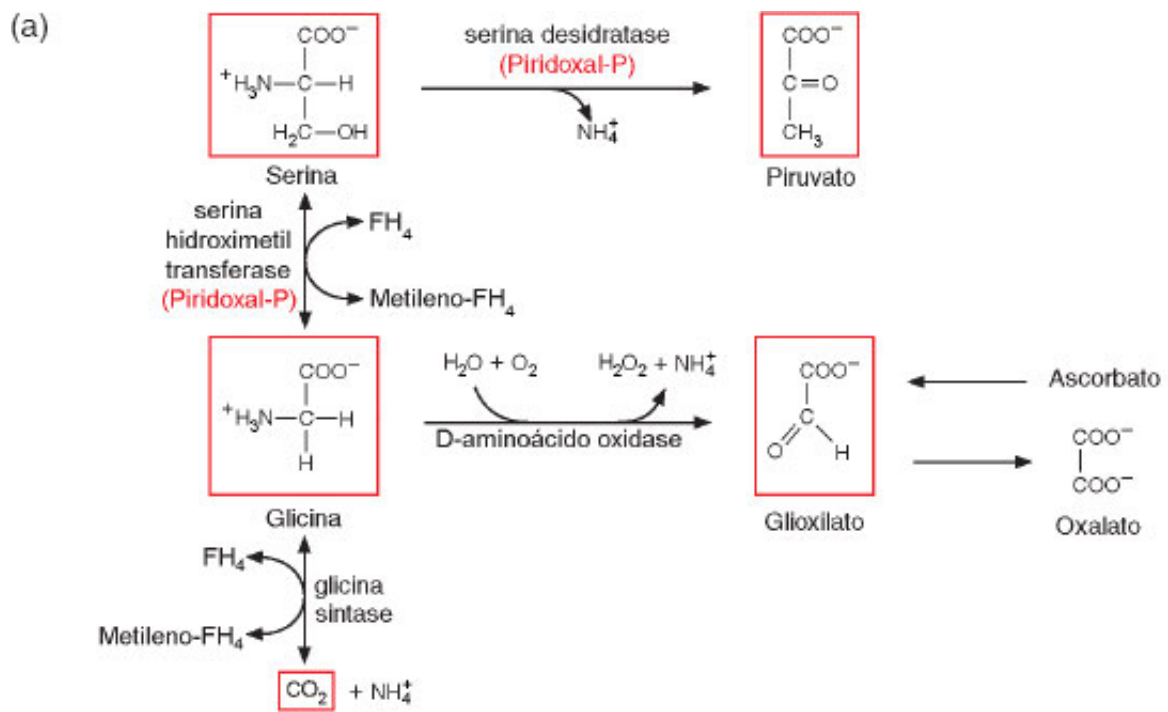
**Serina.** Origina piruvato por desaminação, precedida por desidratação, catalisada pela *serina desidratase* (Figura 17.10 a). Também pode formar glicina, graças à transferência de um grupo metileno ( $C_1$ ) ao tetraidrofolato ( $FH_4$ ). O tetraidrofolato é uma coenzima transportadora de unidades monocarbônicas (grupo metileno, formil etc.), característica do metabolismo de aminoácidos e de nucleotídeos.  $FH_4$  é a forma reduzida da vitamina  $B_9$ , o ácido fólico, que apresenta, em sua estrutura, três componentes: 6-metilpterina, *p*-aminobenzoato (PABA) e glutamato (Figura 17.10 b). A reação de conversão a glicina é promovida pela *serina hidroximetil transferase*. Nas duas reações, há participação de piridoxal-fosfato.

**Glicina.** Apresenta três vias de degradação (Figura 17.10 a). Forma piruvato por prévia conversão a serina; pode ser oxidada a  $CO_2$ ,  $NH_4^+$  e um grupo metileno, que é transferido ao  $FH_4$  e, ainda, ser desaminada oxidativamente, a glioxilato. Esta última conversão tem importância clínica: o glioxilato pode ser oxidado a oxalato, que forma precipitados de cálcio nos túbulos renais, originando os cálculos (“pedras”) renais — a maior parte (70%) dos cálculos renais são compostos por oxalato de cálcio. Adicionalmente, o glioxilato pode reagir com alanina e formar glicina e piruvato, por ação da *alanina:glioxilato aminotransferase*, que ocorre em peroxissomos de hepatócitos. A falta desta enzima ocasiona a *hiperoxalúria primária tipo I*, doença hereditária rara, caracterizada por produção exacerbada de oxalato de cálcio, que se deposita nos rins e trato urinário, causando insuficiência renal e conseqüente acúmulo de oxalato em todos os tecidos.

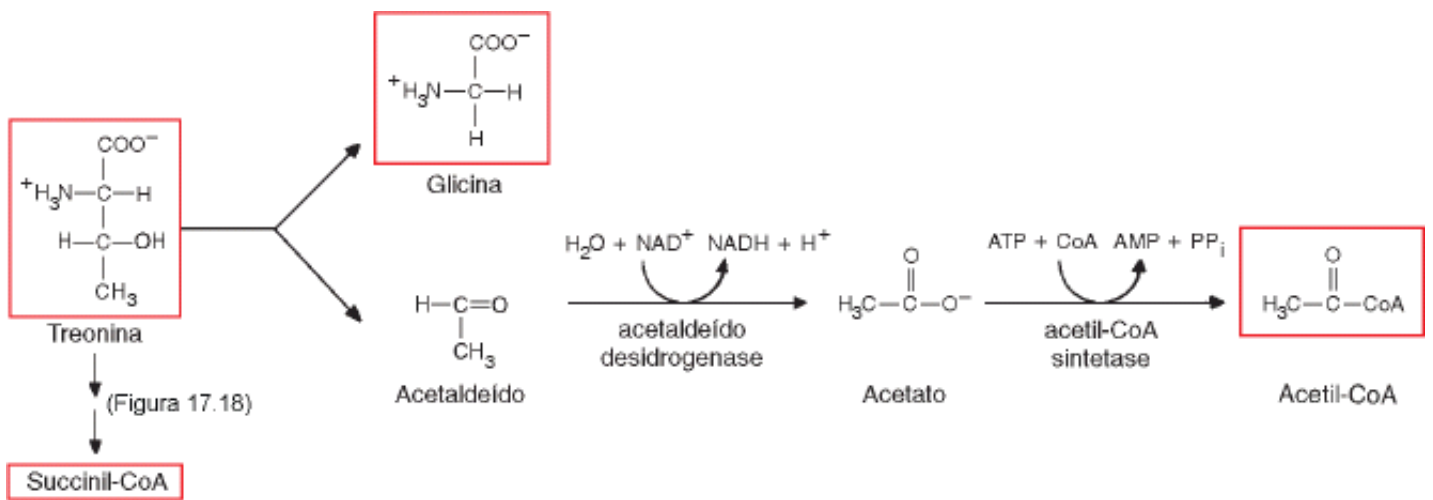
A ingestão de grandes quantidades de *ascorbato* (vitamina  $C$ ) pode também ocasionar a formação de cálculos de oxalato de cálcio.

**Treonina.** Em uma das vias de degradação possíveis, o carbono  $\beta$  é oxidado e a cadeia carbônica é cindida, produzindo glicina e acetaldeído; o acetaldeído gera acetil-CoA (Figura 17.11). A outra via de degradação, a principal no organismo humano, origina succinil-CoA e, por isto, a treonina também está incluída no Grupo 4 (Figura 17.16).

**Triptofano.** Na degradação, transforma-se em piruvato (via alanina), formato,  $CO_2$  e acetoacetil-CoA (Grupo 6, Figura 17.22).

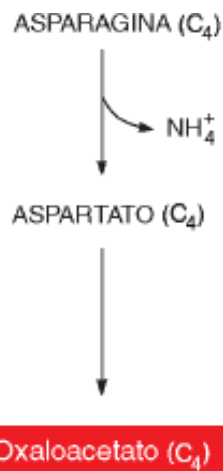


**Figura 17.10** a) Vias de degradação de serina e glicina. FH<sub>4</sub>: tetraidrofolato; Metileno-FH<sub>4</sub>: metileno-tetraidrofolato. b) Estruturas do tetraidrofolato (FH<sub>4</sub>) e do metileno-tetraidrofolato (Metileno-FH<sub>4</sub>).



**Figura 17.11** Uma das vias de degradação de treonina, que produz glicina e acetil-CoA; a outra, que produz succinil-CoA, está mostrada na Figura 17.18.

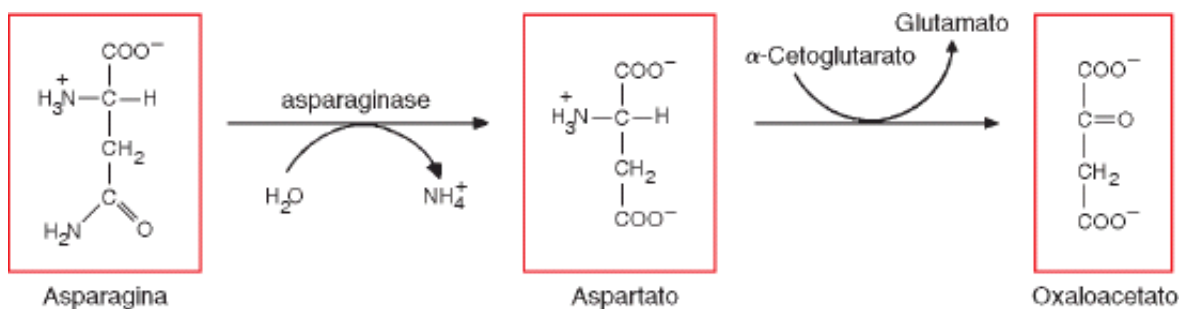
### Grupo 2. Aminoácidos que são convertidos a oxaloacetato (Figura 17.12): Asparagina e Aspartato



**Figura 17.12** Esquema da conversão do Grupo 2 de aminoácidos a oxaloacetato.

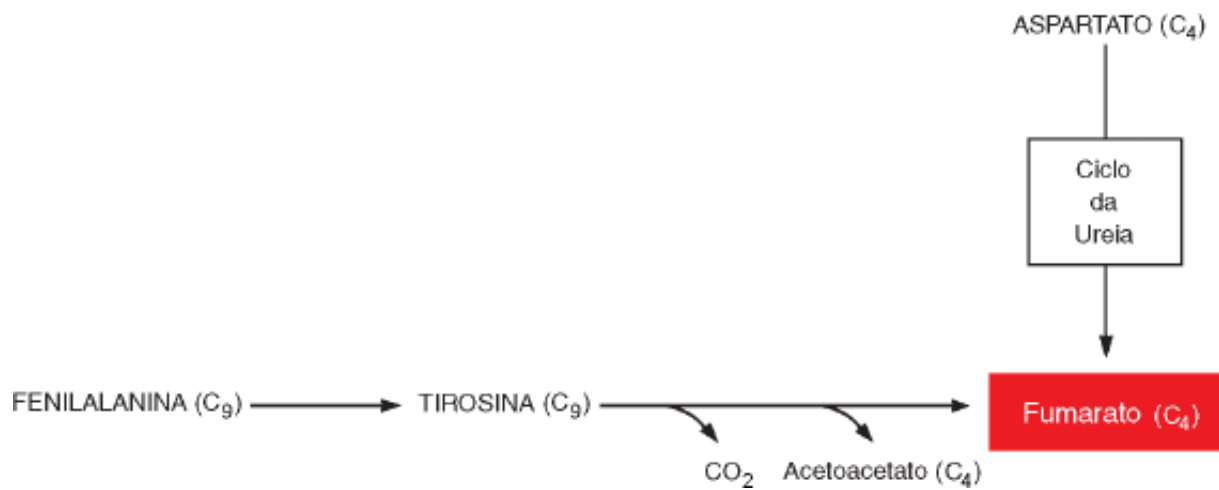
**Asparagina.** Por hidrólise, forma aspartato e  $\text{NH}_4^+$  (Figura 17.13).

**Aspartato.** Convertido a oxaloacetato por ação da aspartato transaminase (Figura 17.13); forma também fumarato (Grupo 3).



**Figura 17.13** Conversão de asparagina a aspartato, que produz oxaloacetato por transaminação.

### Grupo 3. Aminoácidos que são convertidos a fumarato (Figura 17.14): Aspartato, Fenilalanina e Tirosina

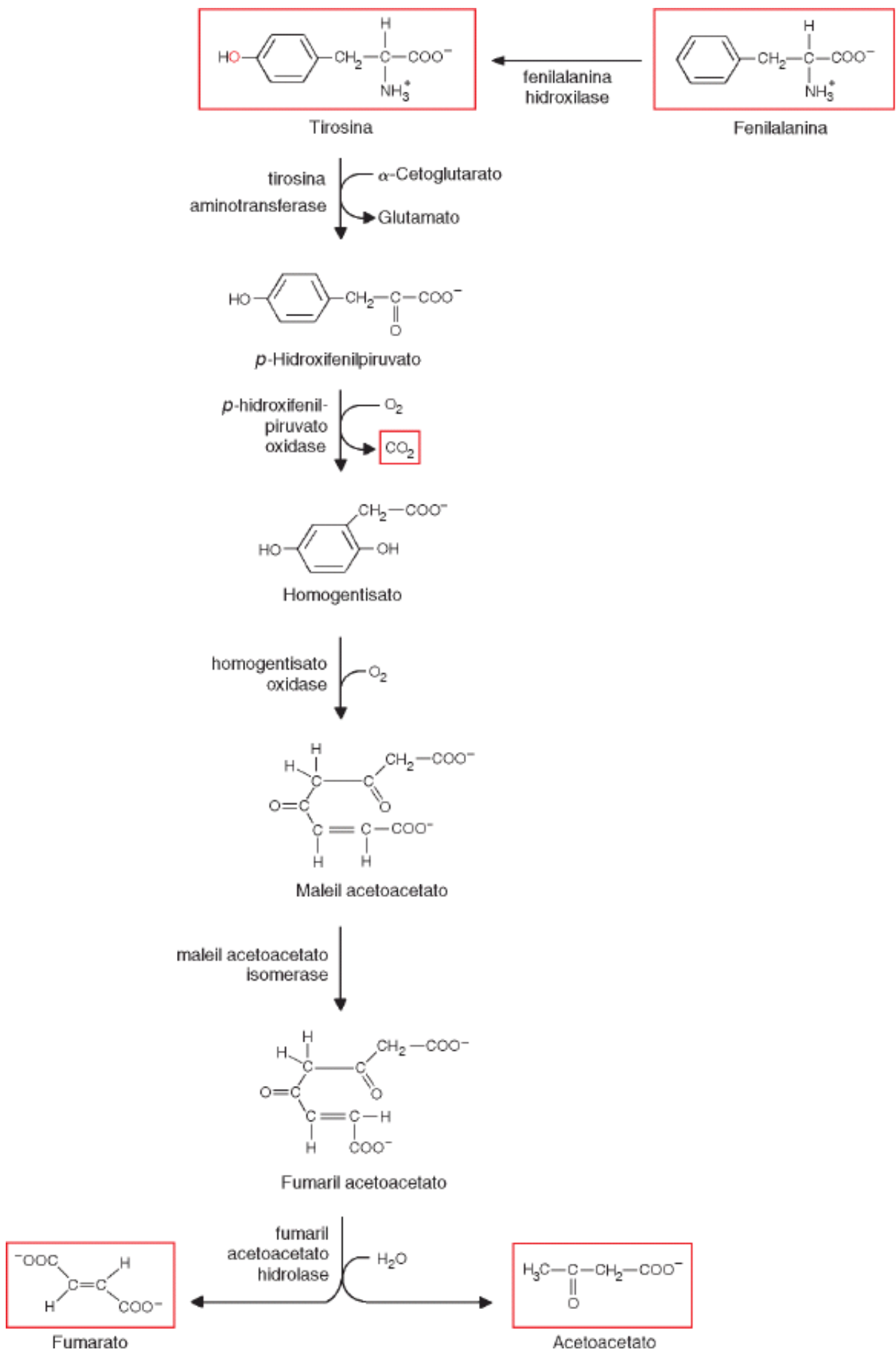


**Figura 17.14** Esquema da conversão do Grupo 3 de aminoácidos a fumarato.

**Aspartato.** É um dos substratos do ciclo da ureia, onde é convertido a fumarato (Figura 17.5).

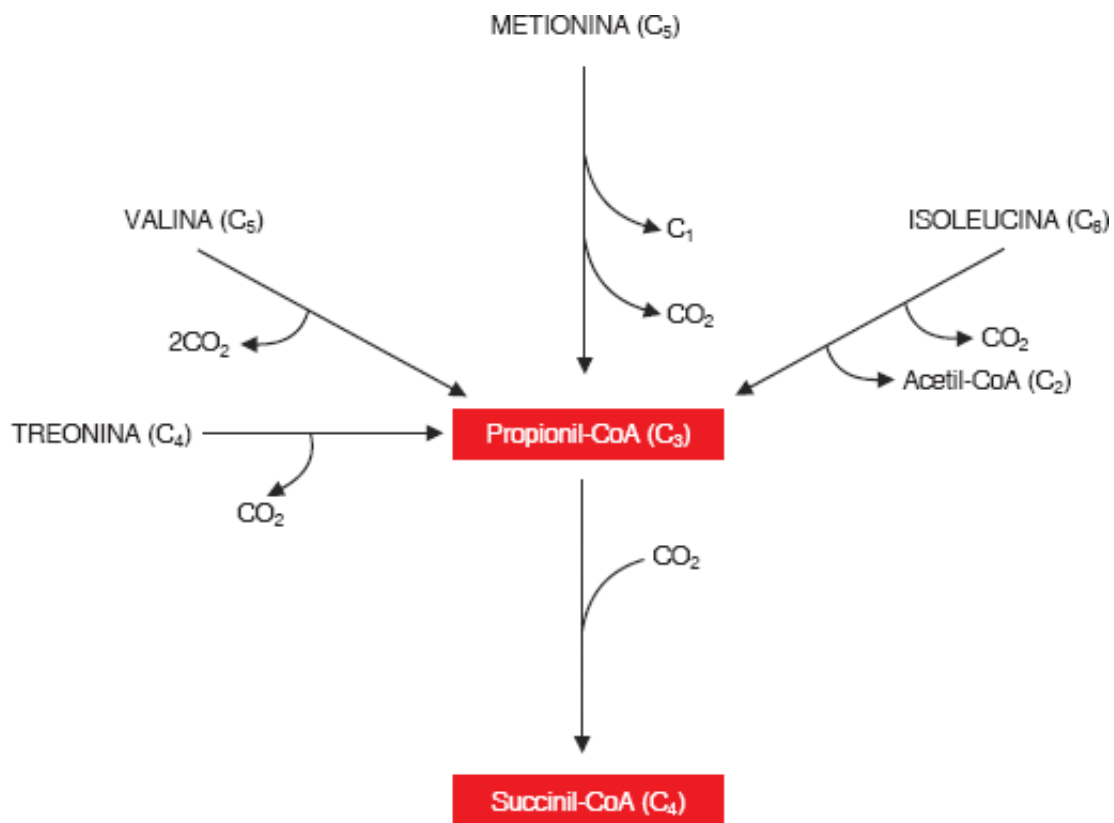
**Fenilalanina.** Produz tirosina por uma oxidação irreversível, detalhada à Seção 17.3 (Figura 17.23), catalisada por *fenilalanina hidroxilase*.

**Tirosina.** Os nove carbonos da tirosina aparecem como fumarato, acetoacetato e CO<sub>2</sub> (Figura 17.15). Como o acetoacetato origina acetil-CoA, tirosina e fenilalanina também fazem parte do Grupo 6 (Figura 17.21). Os dois aminoácidos são precursores das catecolaminas (Seção 19.6.1), dos hormônios tireoidianos (tiroxina, tri-iodotironina) e da melanina.



**Figura 17.15** Via de degradação de fenilalanina e tirosina. A reação da fenilalanina hidroxilase está detalhada na Figura 17.23.

**Grupo 4. Aminoácidos que são convertidos a succinil-CoA (Figura 17.16): Isoleucina, Valina, Metionina e Treonina**



**Figura 17.16** Esquema da conversão do Grupo 4 de aminoácidos a succinil-CoA.

Os aminoácidos deste grupo formam succinil-CoA por prévia conversão a propionil-CoA, como acontece na oxidação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos (Seção 16.2.2). Esta transformação inclui uma carboxilação que utiliza biotina e uma isomerização que requer a coenzima B<sub>12</sub> (Figura 16.5).

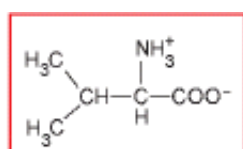
**Isoleucina e valina.** Estes dois aminoácidos, conjuntamente com a *leucina*, são chamados de *aminoácidos ramificados*, devido à estrutura de suas cadeias laterais. Por esta razão e porque os três aminoácidos são degradados por vias semelhantes, leucina está incluída na Figura 17.17. *Isoleucina* forma succinil-CoA e acetil-CoA, e *valina* produz succinil-CoA; *leucina*, por produzir acetil-CoA e acetoacetato, faz parte do Grupo 6.

O catabolismo dos três aminoácidos inicia-se com uma transaminação catalisada por uma enzima única, a *transaminase de α-cetoácidos ramificados*, formando os respectivos α-cetoácidos ramificados (Figura 17.17). Estes são descarboxilados oxidativamente pela *desidrogenase de α-cetoácidos ramificados*, um complexo enzimático semelhante à piruvato desidrogenase, que também utiliza tiamina pirofosfato, ácido lipoico, coenzima A, NAD<sup>+</sup> e FAD; resultam as respectivas acil-CoA ramificadas com um carbono a menos. As acil-CoA derivadas de valina e isoleucina são oxidadas por reações semelhantes às da β-oxidação, que convertem valina a propionil-CoA e isoleucina a propionil-CoA e acetil-CoA; nos dois casos, propionil-CoA origina succinil-CoA (Figura 17.17).

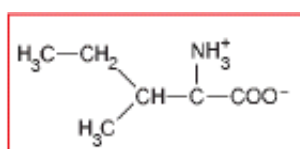
O catabolismo de aminoácidos ramificados, diferentemente da maioria dos aminoácidos, não ocorre no fígado, que não dispõe da transaminase de α-cetoácidos ramificados; acontece em músculos esqueléticos, onde a concentração da enzima é elevada, e tem grande importância no jejum (Seção 21.3).

**Metionina.** Forma α-cetobutirato, que é oxidado a propionil-CoA, por um sistema semelhante à piruvato desidrogenase; nesta via, forma-se *S-adenosilmetionina*, que atua como doador de radicais *metil* para a síntese de compostos importantes, por exemplo, adrenalina. O átomo de enxofre é doado para a serina, formando cisteína, o outro único aminoácido que contém enxofre (Figura 17.18).

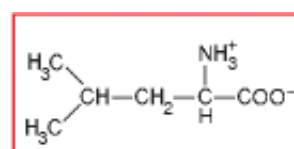
**Treonina.** A principal via de degradação no organismo humano inicia-se, como no caso da serina, com a remoção do grupo amino pela treonina desidratase, que utiliza piridoxal-fosfato, e produz α-cetobutirato como a metionina (Figura 17.18). Treonina pode formar glicina e acetil-CoA, pertencendo também aos Grupos 1 e 4.



Valina  
| T

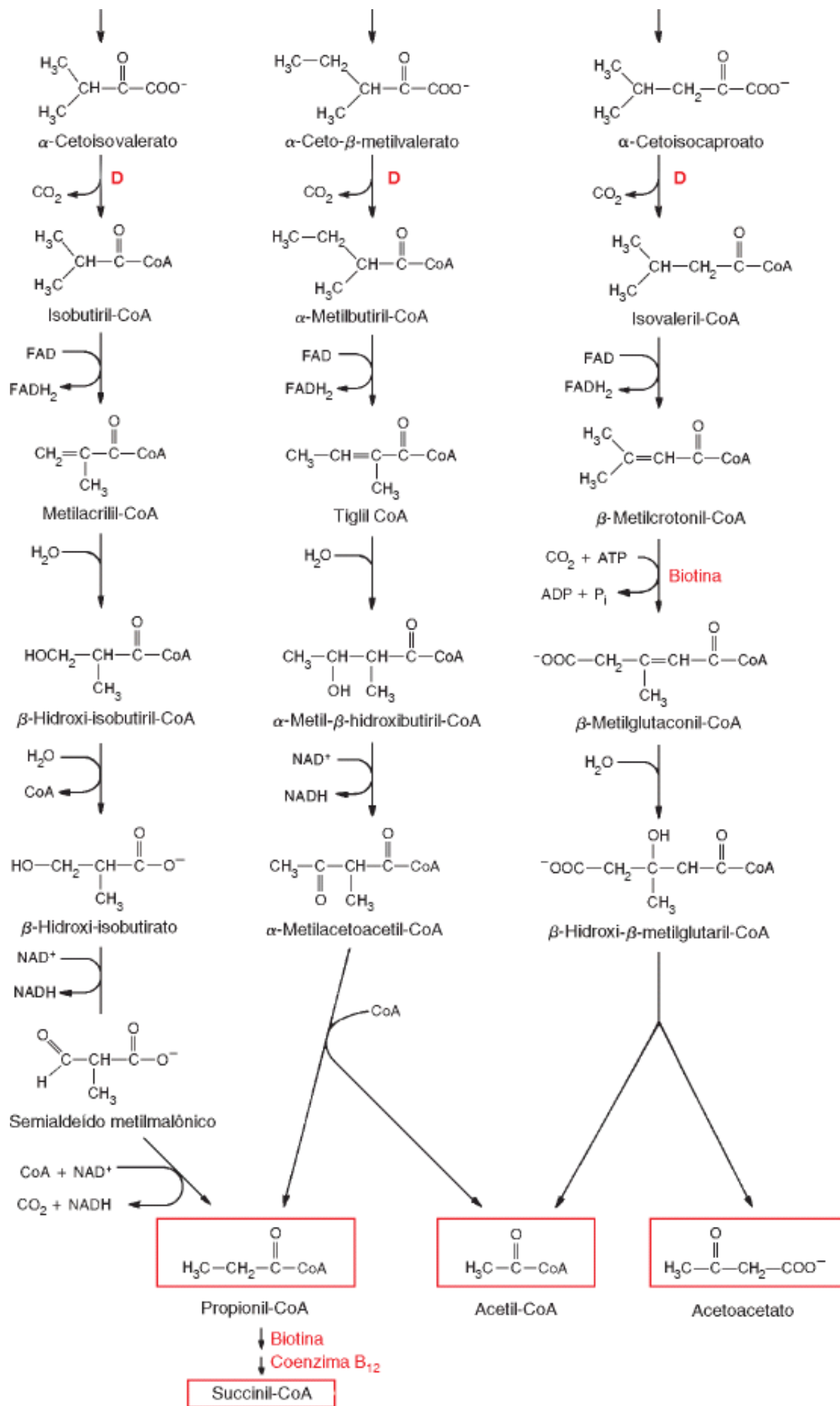


Isoleucina  
| T

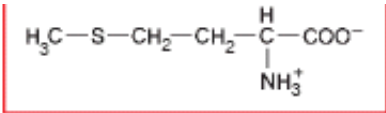


Leucina  
| T

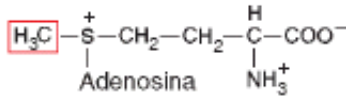
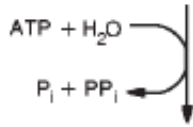




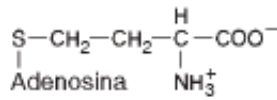
**Figura 17.17** Vias de degradação dos aminoácidos ramificados: valina, isoleucina e leucina. As respectivas acil-CoA ramificadas são produzidas por ação de duas enzimas: a transaminase de aminoácidos ramificados (**T**) e a desidrogenase de  $\alpha$ -etoácidos ramificados (**D**).



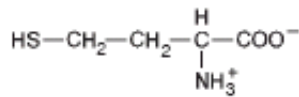
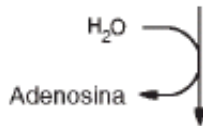
Metionina



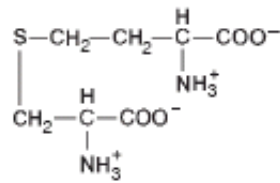
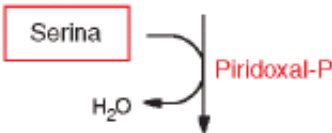
S-Adenosilmetionina



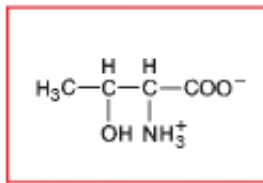
S-Adenosilhomocisteína



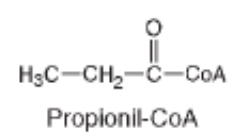
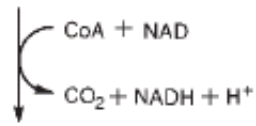
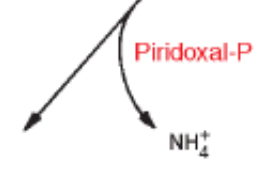
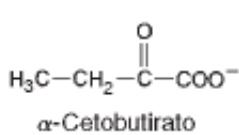
Homocisteína



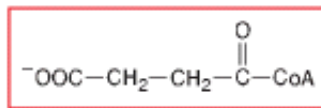
Cistationina



Treonina



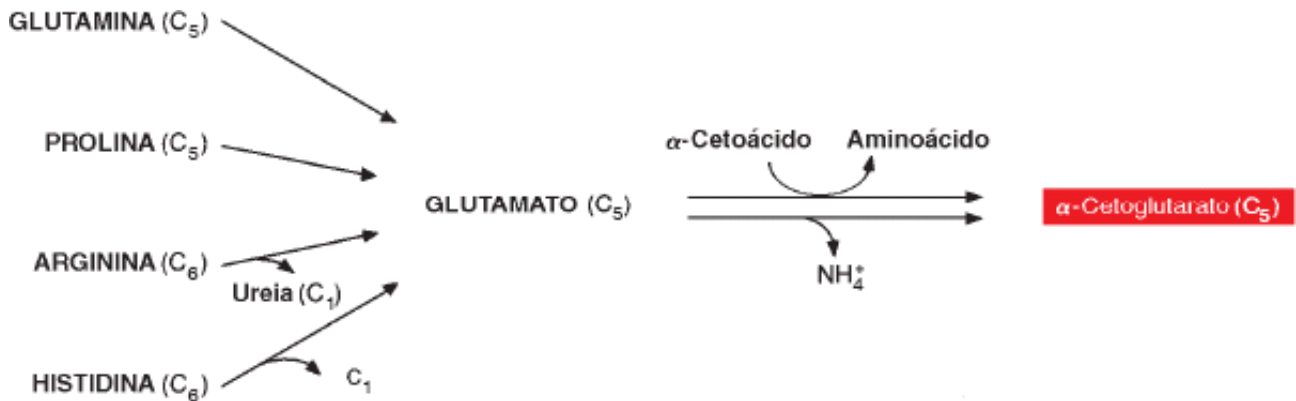
↓ Biotina  
↓ Coenzima B<sub>12</sub>



Succinil-CoA

**Figura 17.18** Vias de degradação da metionina e treonina, produzindo succinil-CoA. A outra via de degradação de treonina está mostrada na Figura 17.11. A degradação de metionina inclui a síntese de S-adenosilmetionina, um importante doador de radicais metil, e de cisteína, o outro aminoácido que contém enxofre.

**Grupo 5. Aminoácidos que são convertidos a  $\alpha$ -cetogluturato (Figura 17.19): Glutamato, Glutamina, Prolina, Arginina e Histidina**

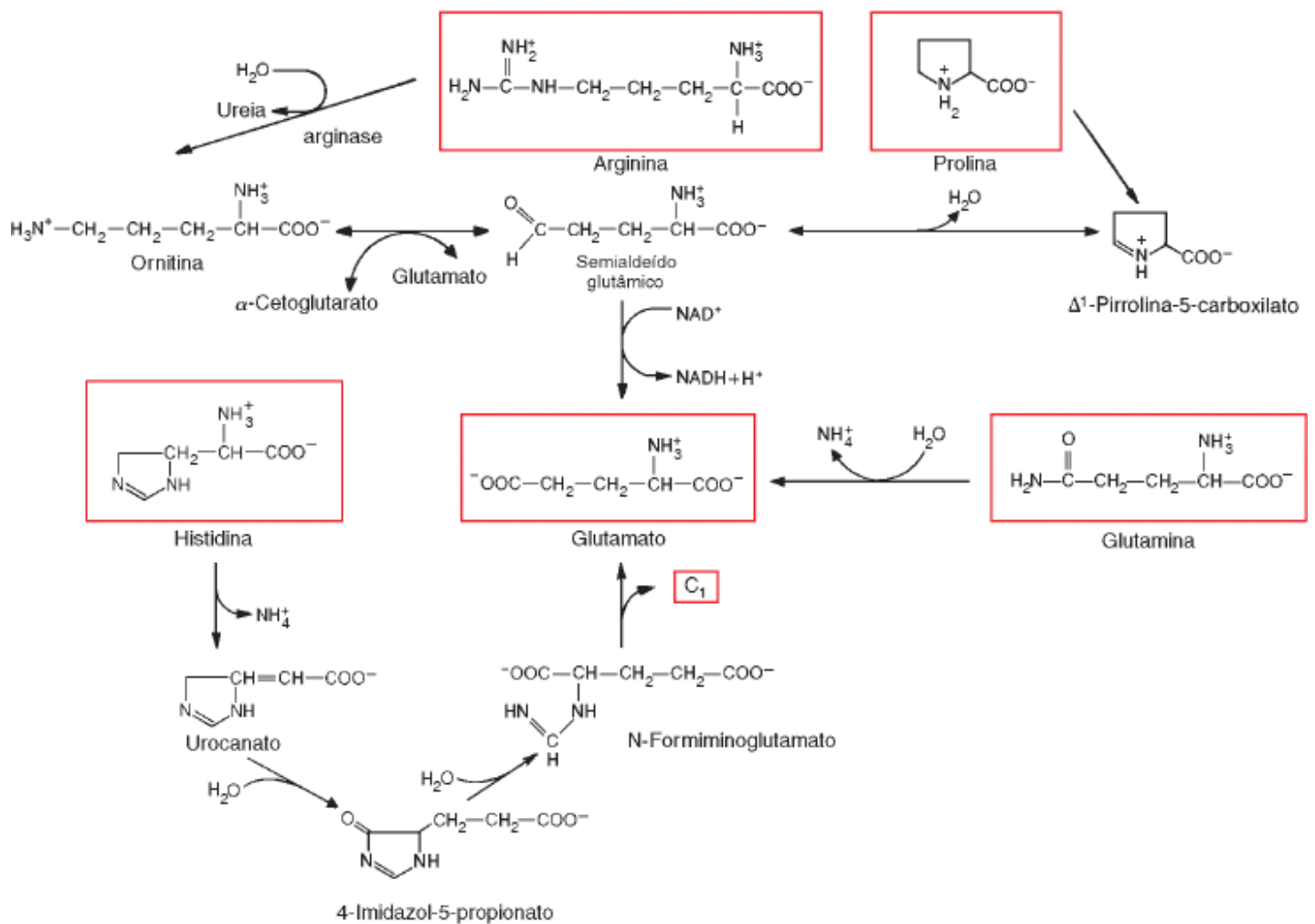


**Figura 17.19** Esquema da conversão do Grupo 5 de aminoácidos a  $\alpha$ -cetogluturato, via glutamato.  $C_1$  = unidade monocarbônica transferida a  $\text{FH}_4$ .

Os aminoácidos deste grupo originam  $\alpha$ -cetogluturato por prévia conversão a glutamato (Figura 17.20).

**Glutamato.** Converte-se em  $\alpha$ -cetogluturato por transaminação ou por desaminação oxidativa catalisada pela glutamato desidrogenase.

**Glutamina.** O grupo amino é liberado por ação da glutaminase, formando glutamato.



**Figura 17.20** Reações que convertem arginina, prolina, histidina e glutamina a glutamato.  $\text{C}_1$  representa a unidade de um carbono incorporado ao tetraidrofolato ( $\text{FH}_4$ ).

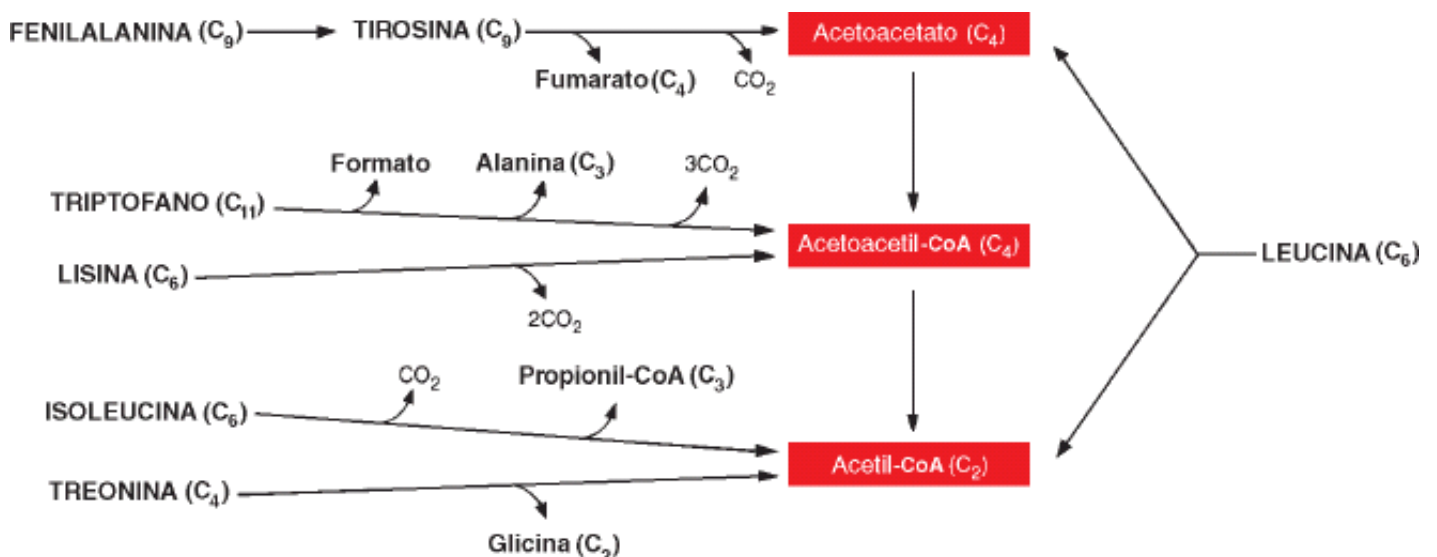
**Prolina.** Todos os átomos de carbono da prolina aparecem como glutamato.

**Arginina.** Ao ser hidrolisada pela arginase no ciclo da ureia, um dos carbonos aparece na ureia e os outros passam a constituir ornitina, que origina glutamato.

As vias de degradação de prolina e arginina convergem para um intermediário comum, o semialdeído glutâmico, que é oxidado a glutamato.

**Histidina.** Cinco carbonos produzem glutamato e um carbono é transferido ao tetraidrofolato.

### Grupo 6. Aminoácidos que são convertidos a acetil-CoA (Figura 17.21): Fenilalanina, Tirosina, Triptofano, Lisina, Isoleucina, Treonina e Leucina



**Figura 17.21** Esquema geral da degradação do Grupo 6 de aminoácidos a acetil-CoA.

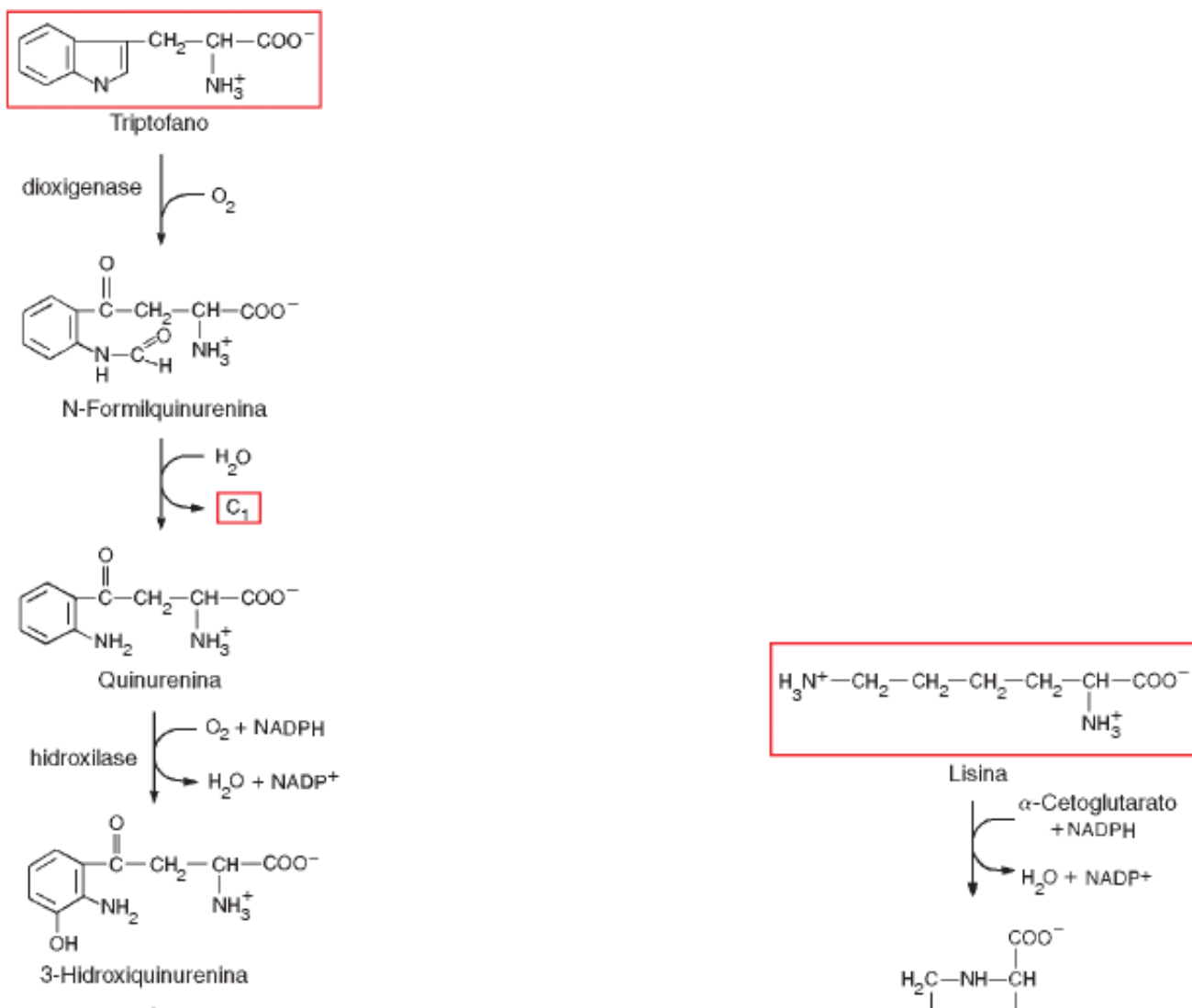
A formação de acetil-CoA pode ser direta ou indireta (via acetoacetato ou acetoacetyl-CoA). Os aminoácidos que produzem acetil-CoA, com exceção de leucina, produzem também compostos precursores de glicose: são os aminoácidos *glicocetogênicos*. Assim, quatro dos carbonos de fenilalanina e tirosina são convertidos a fumarato (Grupo 3), três do triptofano a alanina (Grupo 1) e três da isoleucina e da treonina a succinil-CoA (Grupo 4). Segue-se a descrição da conversão de triptofano, lisina e leucina a acetil-CoA.

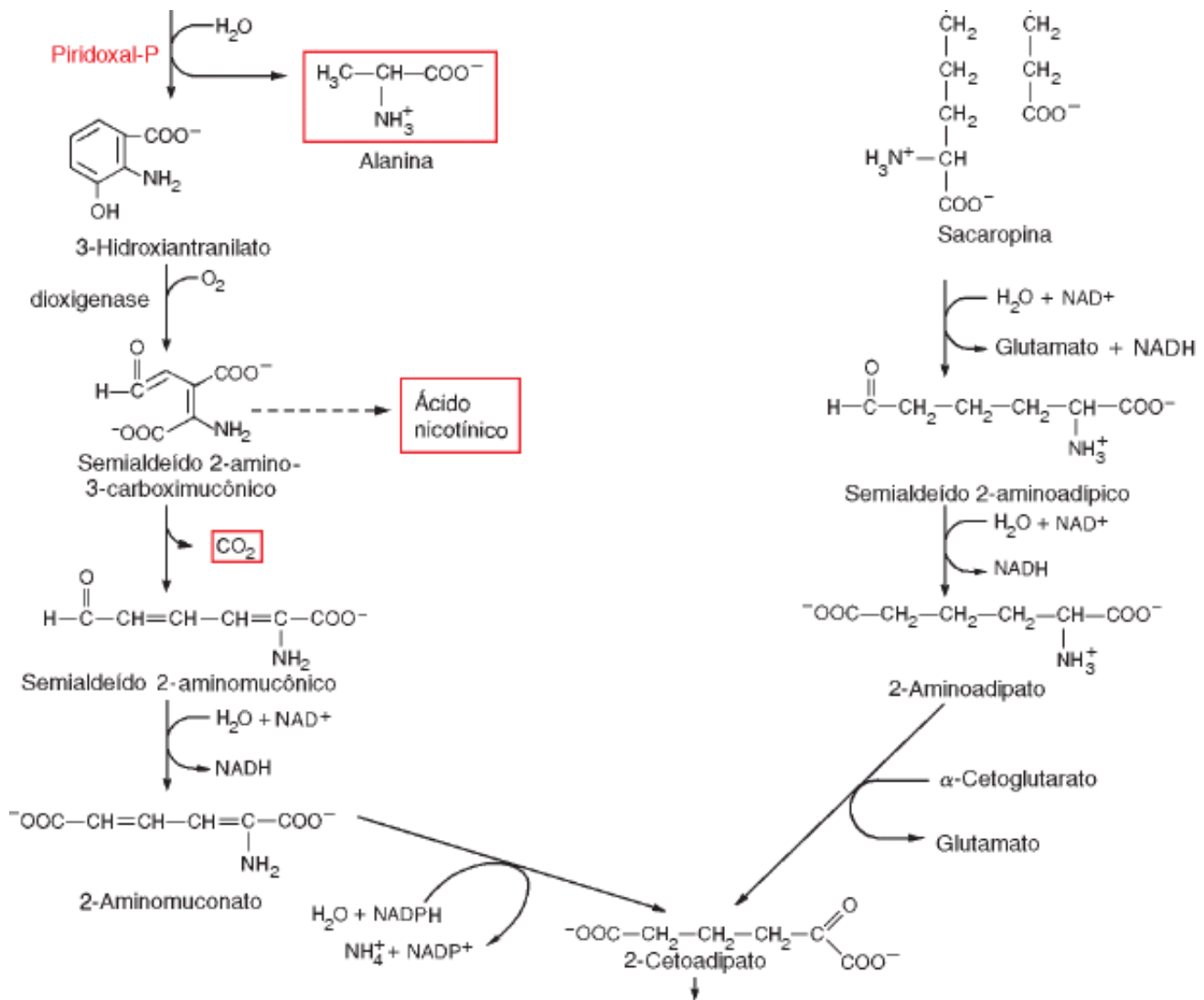
**Triptofano.** Produz acetoacetyl-CoA por uma via (Figura 17.22) que inclui três reações com oxigênio: duas são catalisadas por *dioxigenases* e uma por *mono-oxigenase*. As *mono-oxigenases*, também chamadas de *hidroxilases*, catalisam a incorporação de um átomo de oxigênio ao substrato, como hidroxila, e a redução do outro a H<sub>2</sub>O, como detalhado para a fenilalanina hidroxilase na Figura 17.23. As *dioxigenases*, por sua vez, incorporam os dois átomos de oxigênio no substrato, promovendo a cisão de anéis aromáticos em geral.

Um dos intermediários da via de catabolismo do triptofano é precursor de *ácido nicotínico* (vitamina B<sub>3</sub>); esta síntese supre parte da necessidade desta vitamina. O triptofano origina, ainda, o neurotransmissor *serotonina* e hormônios vegetais de crescimento, as *auxinas*.

**Lisina.** Forma acetoacetyl-CoA via 2-cetodipato, como o triptofano. A lisina tem um grupo ε-amino que não pode ser removido por transaminação. A via catabólica predominante em mamíferos inicia-se com ligação do grupo ε-amino a α-cetoglutarato, formando um composto de adição, a sacaropina (Figura 17.22). Esta é clivada, liberando glutamato e 2-aminoadipato que, após transaminação, origina 2-cetoadipato. Como os átomos de carbono da lisina originam acetoacetyl-CoA (e CO<sub>2</sub>), ela é um aminoácido *cetogênico*.

**Leucina.** Sua via de degradação tem passos iniciais comuns à dos outros aminoácidos ramificados, valina e isoleucina (ver Grupo 4 e Figura 17.17), mas os produtos finais são exclusivamente acetoacetato e acetil-CoA. A acil-CoA (isovaleril-CoA) formada a partir de leucina é transformada, por reações que incluem carboxilação por *biotina*, em *3-hidroxi 3-metilglutaril-CoA*. Este composto, que participa das vias de síntese de corpos cetônicos e de colesterol, é clivado a acetil-CoA e acetoacetato. Deste modo, leucina e lisina são os únicos aminoácidos exclusivamente cetogênicos.





**Figura 17.22** Conversão de triptofano e lisina a acetil-CoA, envolvendo um intermediário comum: o 2-cetoadipato.

### 17.3 Doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos

Um grande número de doenças hereditárias resultantes de defeitos enzimáticos foi descrito nos seres humanos. Estas doenças são geralmente raras e transmitidas por genes autossômicos recessivos. Em indivíduos homocigotos, a atividade enzimática pode apresentar-se diminuída ou estar ausente; os heterocigotos não manifestam a doença, pois um alelo normal determina síntese suficiente de enzima.

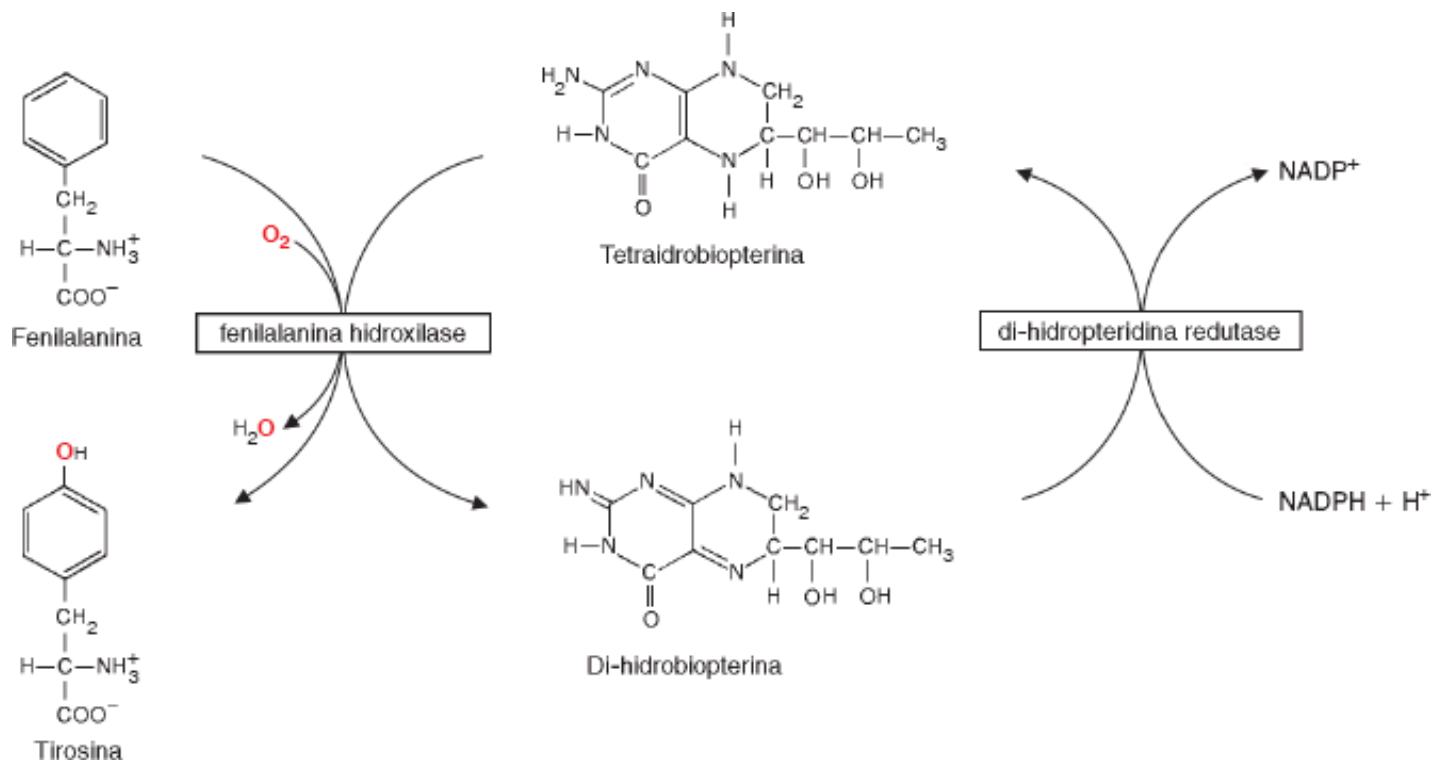
As doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos (são conhecidas mais de 100) constituem a maioria das doenças genéticas metabólicas, resultado do grande número de enzimas que participam das muitas vias que compõem esta área do metabolismo.

A consequência direta da deficiência enzimática é o acúmulo de um metabólito em todos os fluidos corpóreos e a sua excreção na urina. O diagnóstico é feito por dosagem, no sangue ou na urina, do metabólito acumulado ou, alternativamente, por dosagem da enzima no sangue, hemácias ou leucócitos. Em alguns casos, só é possível dosar a enzima a partir de um grande número de células, que devem ser obtidas de culturas *in vitro*. Para o diagnóstico pré-natal, utilizam-se culturas de células coletadas do líquido amniótico. A dosagem da enzima permite ainda identificar portadores da moléstia, pois estes apresentam concentração de enzima menor do que a de indivíduos normais.

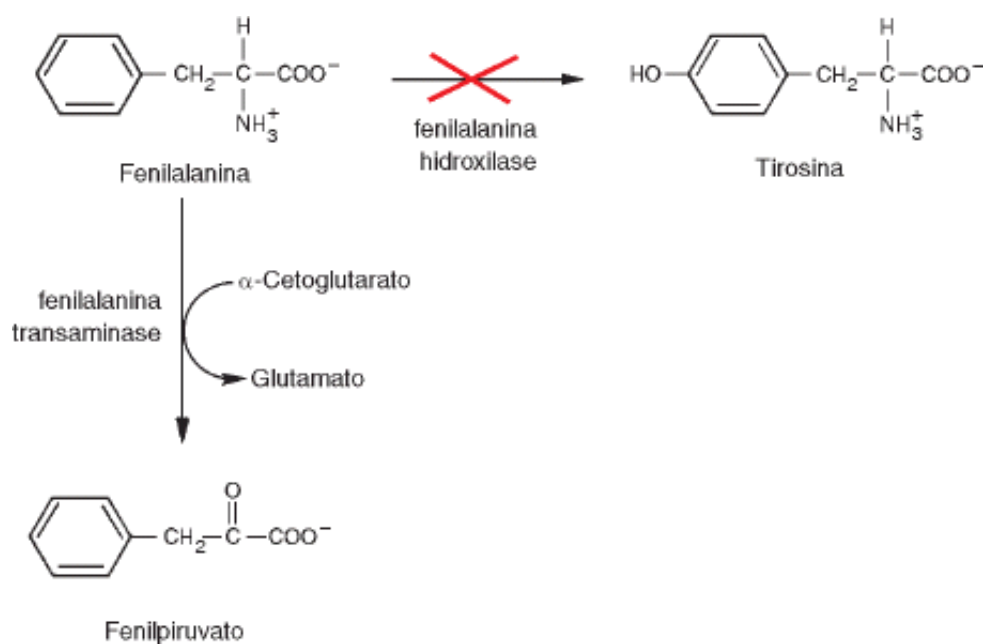
A alteração da via metabólica que inclui a enzima afetada tem amplos reflexos sobre outras vias. Os efeitos globais da deficiência enzimática variam de acordo com a enzima defeituosa, podendo ser tão graves que inviabilizam o feto; mais frequentemente, provocam lesões a partir dos primeiros meses de vida, determinando retardamento mental e físico e expectativa de vida reduzida. O diagnóstico precoce — logo após o nascimento, ou, ainda melhor, pré-natal — é fundamental porque a forma de suprimir ou atenuar os efeitos da moléstia é reduzir a ingestão do aminoácido ao nível mínimo compatível com um crescimento normal.

O defeito hereditário mais frequente do metabolismo de aminoácidos, com incidência de 1 para cada 12.000 nascimentos, é a *fenilcetonúria*, causada por deficiência de *fenilalanina hidroxilase*, ou, mais raramente, de *di-hidropteridina redutase* (Figura 17.23). A fenilalanina hidroxilase converte fenilalanina em tirosina e o cofator utilizado é a *tetra-hidrobiopterina*<sup>2</sup>, regenerada por NADPH na reação da di-hidropteridina redutase.

O evento primário da moléstia é o acúmulo de fenilalanina, que é então utilizada por vias pouco significativas em indivíduos normais, como, por exemplo, a transaminação com  $\alpha$ -cetogluturato, originando *fenilpiruvato* (Figura 17.24). Um dos efeitos do fenilpiruvato é competir com o piruvato pela piruvato translocase, que promove a entrada de piruvato na mitocôndria, restringindo a produção de ATP a partir de glicose, o único substrato oxidável para o cérebro. Nos indivíduos afetados, grandes quantidades de fenilpiruvato, e de outros compostos dele derivados, são excretadas na urina. O diagnóstico em recém-nascidos é feito pela determinação da concentração de fenilalanina no sangue, o chamado *Teste do Pezinho*, que utiliza amostras da ordem de microlitros e constitui um critério de diagnóstico confiável. O diagnóstico pré-natal também pode ser feito com sondas de DNA, disponíveis após a clonagem do gene de fenilalanina hidroxilase.



**Figura 17.23** Reação da fenilalanina hidroxilase, que converte fenilalanina em tirosina, com oxidação de tetraidrobiopterina. A tetraidrobiopterina é regenerada à custa de NADPH, por ação da di-hidropteridina redutase.



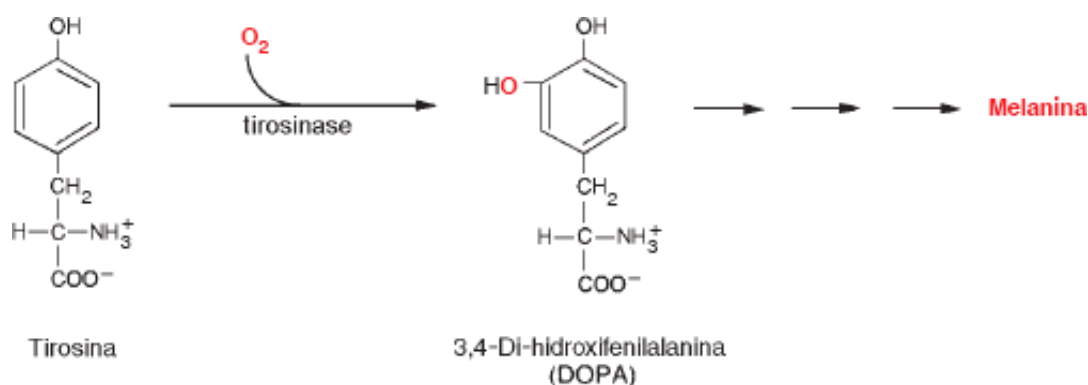
**Figura 17.24** Na fenilcetonúria, a fenilalanina não pode ser convertida em tirosina e origina fenilpiruvato.

A avaliação do nível plasmático de fenilalanina em recém-nascidos é um procedimento de rotina em muitos países, inclusive no Brasil. Esta conduta é de vital importância, já que o tratamento da fenilcetonúria consiste em administrar, precocemente, uma dieta contendo um mínimo de fenilalanina; por isso, produtos industrializados contendo fenilalanina — o adoçante aspartame, por exemplo —, não devem ser consumidos por fenilcetonúricos. A restrição dietética de fenilalanina evita as disfunções neurológicas mais graves, mas diversos distúrbios neuropsiquiátricos (déficit de atenção,

depressão, fobias etc.) são descritos em adolescentes e adultos submetidos a esse tratamento desde o nascimento. Os indivíduos afetados apresentam, além do comprometimento neurológico, pigmentação deficiente de pele e cabelo, devido à síntese diminuída de melanina. A fenilcetonúria foi a primeira doença genética metabólica a ser associada com um defeito enzimático específico, o que ocorreu em 1934. Depois de 80 anos de pesquisa, os mecanismos que determinam o retardamento mental não são ainda conhecidos.

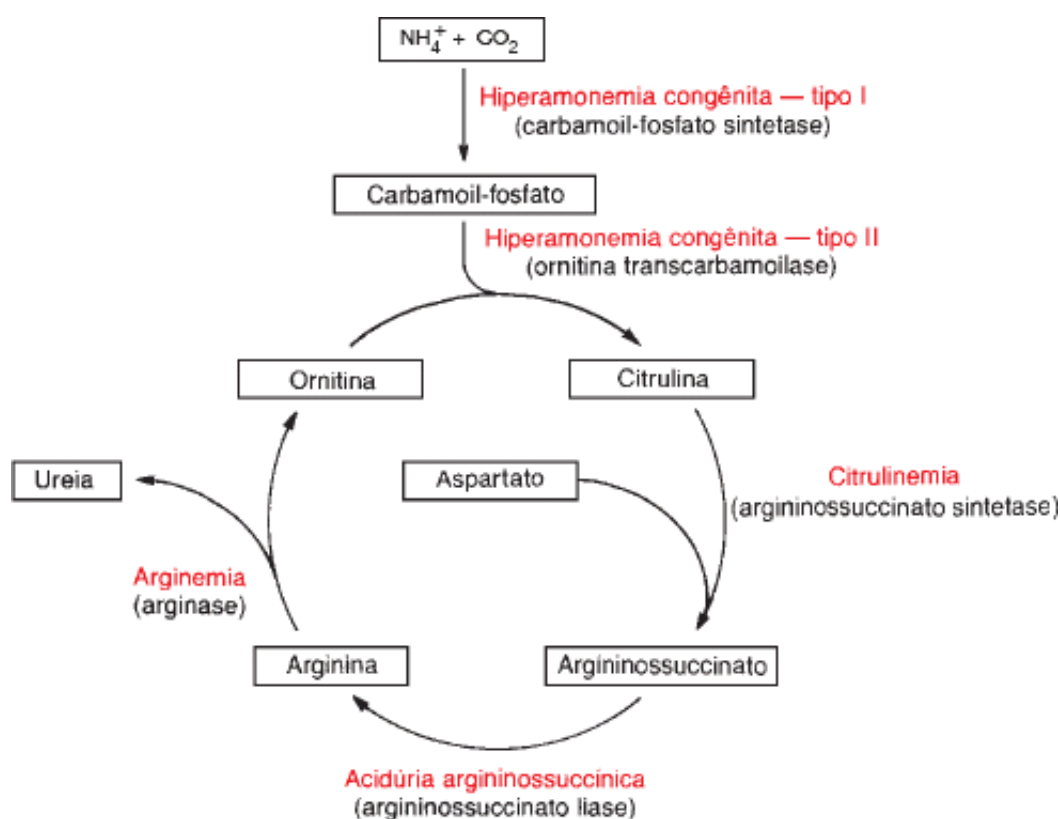
O *albinismo* é devido à incapacidade de sintetizar *melanina* e caracteriza-se por pigmentação deficiente da pele, cabelo e olhos. A síntese de melanina (Figura 17.25) inicia-se com a oxidação de tirosina a *3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA)*, catalisada pela *tirosinase*, que contém cobre. Esta é a enzima ausente no tipo clássico de albinismo; nos fenilcetonúricos, ela sofre inibição competitiva por fenilalanina. DOPA é também precursora de neurotransmissores e hormônios, como dopamina, noradrenalina e adrenalina (Seção 19.6.1); neste caso, porém, outra enzima promove a conversão de tirosina a DOPA, a *tirosina hidroxilase*, que utiliza tetra-hidrobiopterina, como a fenilalanina hidroxilase.

Na *moléstia da urina em xarope de bordo (maple syrup urine disease)*, a deficiência da enzima responsável pela descarboxilação oxidativa dos aminoácidos ramificados — isoleucina, leucina e valina (Figura 17.17) — resulta em acúmulo desses aminoácidos e de seus cetoácidos, que conferem à urina um odor semelhante ao do xarope de bordo. Pode causar dano cerebral e, em casos mais graves, morte nos primeiros meses de vida.



**Figura 17.25** Conversão de tirosina a 3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA), catalisada por tirosinase. DOPA é transformada em melanina por uma série de reações complexas.

Com relação ao ciclo da ureia, já foram descritos defeitos hereditários causados por bloqueio parcial de cada uma das reações do ciclo (Figura 17.26). A consequência é a hiperamonemia, que pode levar a coma e morte (Seção 17.2.1). Nestes casos, o tratamento consiste na administração de uma dieta pobre em proteínas ou na substituição dos aminoácidos essenciais (Seção 17.4.1) da dieta pelos seus  $\alpha$ -cetoácidos.





**Figura 17.26** Doenças hereditárias relacionadas com o ciclo da ureia. A enzima deficiente em cada moléstia está indicada entre parênteses.

## 17.4 Origem do nitrogênio dos aminoácidos

Os diferentes organismos apresentam dependência muito variada do meio ambiente no que se refere ao suprimento de aminoácidos. Os vegetais e muitas bactérias são capazes de sintetizar todos os aminoácidos: o grupo amino é obtido a partir de amônia e a cadeia carbônica, a partir de carboidratos. Os seres humanos, por outro lado, dependem de fornecimento externo de aminoácidos.

A fonte primária de nitrogênio para os seres vivos é o nitrogênio atmosférico ( $N_2$ ), um gás muito pouco reativo, que deve ser convertido a uma forma assimilável, a amônia (Figura 17.27 a). A conversão de  $N_2$  a  $NH_3$  é chamada *fixação de nitrogênio*.

Somente bactérias contêm a informação genética necessária para fixar nitrogênio. As bactérias fixadoras compreendem um grande número de espécies e habitam diversos nichos ecológicos, como solo, oceano, rios etc.; as de solo podem ser de vida livre (como os gêneros *Azotobacter* e *Beijerinckia*) ou estabelecerem simbiose. Associam-se a plantas pertencentes a todas as divisões taxonômicas, podendo localizar-se em diferentes partes da planta, como folhas, caules e raízes. O modo de interação das bactérias que fixam nitrogênio com as plantas hospedeiras é bastante variável. *Azospirillum* e diversos gêneros de cianobactérias, como *Anabaena* e *Nostoc*, colonizam estruturas vegetais preexistentes, que sofrem pequenas modificações para abrigar a bactéria simbiote. As *bactérias endofíticas* (*Herbaspirillum*, *Burkholderia*) ganham acesso ao sistema vascular e invadem diversos tecidos de plantas não leguminosas, em geral da família das gramíneas, como milho, arroz e grammas forrageiras. As bactérias da família Rhizobiaceae (*Rhizobium* e outros gêneros) invadem as raízes de plantas leguminosas (feijão, soja, ervilha) e induzem a diferenciação de nódulos complexos, equivalentes a um novo órgão do vegetal; atualmente são conhecidas cerca de 50 espécies bacterianas que estabelecem este tipo de simbiose.

A redução de  $N_2$  a  $NH_3$  é realizada por um complexo enzimático, denominado *nitrogenase*, que utiliza ferredoxina reduzida (Seção 15.3) como doador de elétrons e processa-se com grande consumo de ATP. A equação geral do processo é



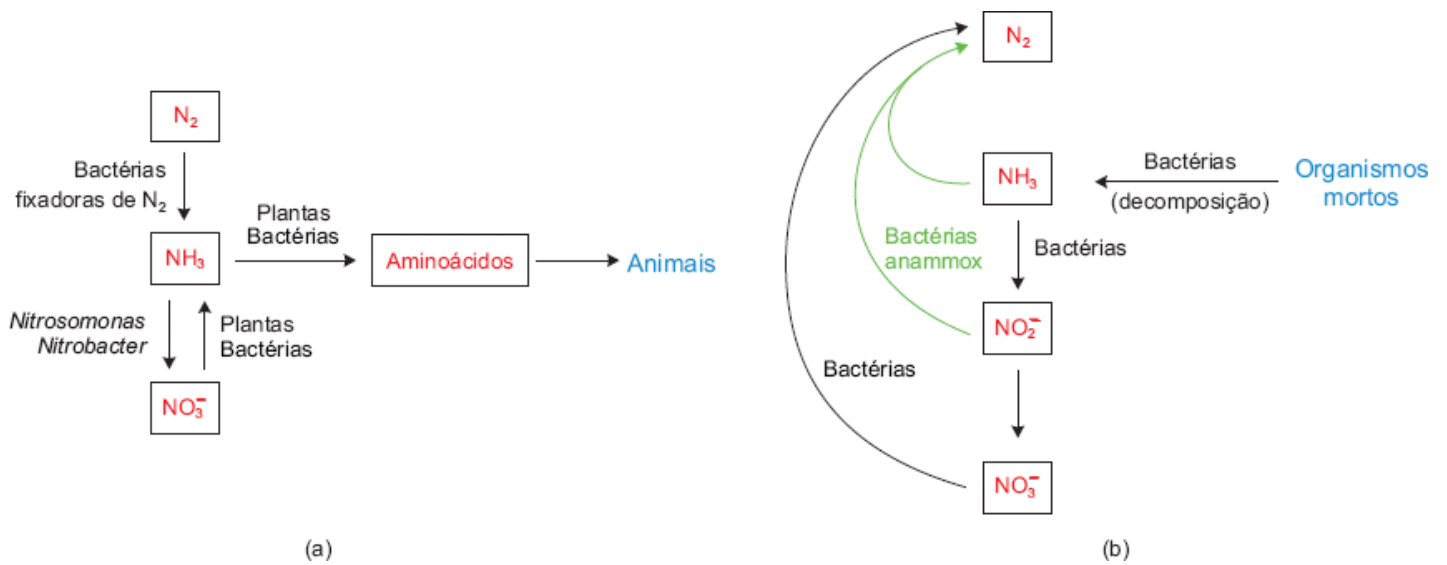
A fixação de nitrogênio por simbiose é muito mais eficiente que a obtida por bactérias de vida livre, já que a planta fornece a energia necessária ao processo, por meio da oxidação de carboidratos produzidos por fotossíntese. A quantidade de amônia produzida pelas bactérias simbiotes excede as necessidades das leguminosas e é liberada no solo, contribuindo decisivamente para o seu enriquecimento em nitrogênio. A simbiose Rhizobiaceae/leguminosas é o processo de fixação de nitrogênio mais eficiente. Esta é a razão da *técnica de rotação de culturas*, empregada na agricultura: o cultivo de plantas não leguminosas é alternado com o de leguminosas.

Uma abordagem alternativa à rotação de culturas, que reduz os altos custos da produção industrial de fertilizantes e os danos que causam ao meio ambiente, é o desenvolvimento de plantas não leguminosas transgênicas capazes de fixar nitrogênio. Todavia, além da transferência dos genes que codificam o complexo nitrogenase, é preciso criar condições para que a enzima funcione na planta geneticamente modificada. Por exemplo, a nitrogenase é inativada por oxigênio. Nas leguminosas, este problema é resolvido pela presença, nos nódulos das raízes, de uma proteína com alta afinidade por  $O_2$ , a *leg-hemoglobina*, que contém um grupo heme, como a hemoglobina. A simbiose é indispensável para a sua síntese: a globina é sintetizada pela leguminosa e o grupo heme pela bactéria.

A síntese industrial de fertilizantes para a agricultura vem produzindo uma proporção crescente de  $NH_3$ , correspondendo atualmente a cerca de 25% do total fixado por ano. Uma fração menor de nitrogênio, de 10 a 15%, é fixada por processos não biológicos, como descargas elétricas e radiação ultravioleta.

A amônia presente no solo é, em grande parte, convertida a nitritos e em seguida a nitratos, por bactérias dos gêneros *Nitrosomonas* e *Nitrobacter*, respectivamente. As plantas não leguminosas e a maioria das bactérias possuem enzimas capazes de reduzir nitritos e nitratos a amônia, que pode ser, então, utilizada na síntese de aminoácidos e de todos os outros compostos nitrogenados (Figura 17.27 a). Os animais, enfatizando mais uma vez, obtêm todo o nitrogênio necessário para a síntese de seus compostos nitrogenados na forma de aminoácidos, sintetizados por outros organismos.

A reposição de  $N_2$  na atmosfera é feita por bactérias e outros microrganismos que decompõem os organismos mortos e seu nitrogênio gera amônia; esta é convertida a nitritos e nitratos, que podem ser reconvertidos a  $N_2$  (Figura 17.27 b). Na década de 1980, foi descoberto um importante processo biológico de geração do gás  $N_2$ , a oxidação anaeróbia de amônia, denominada *anammox* (*anaerobic ammonium oxidation*) —  $NH_3$  é oxidada a  $N_2$ , utilizando nitrito comoceptor de elétrons, via intermediários que incluem hidrazina ( $N_2H_4$ ), um composto extremamente tóxico, usado na fabricação de propelentes de foguetes. O processo é realizado por algumas espécies de bactérias exóticas, as *planctomicetes*, que apresentam organelas, ao contrário dos demais procaríotos, e que são destinadas a isolar a via do restante da célula. São amplamente distribuídas, inclusive nos ambientes mais inóspitos. As *planctomicetes anammox*, graças à capacidade de eliminar amônia, têm sido empregadas no tratamento de esgotos sanitários.



**Figura 17.27** Esquema simplificado do caminho percorrido pelo nitrogênio desde a atmosfera até os animais e vice-versa. a) O  $N_2$  atmosférico é reduzido a  $NH_3$  por um grande número de espécies bacterianas; outras bactérias, muito abundantes no solo, transformam a maior parte da amônia em nitritos, e, finalmente, em nitratos. A maioria das plantas e bactérias é capaz de converter estes compostos a  $NH_3$ , o precursor do grupo amino dos aminoácidos, que se tornam, então, disponíveis para os animais. b) O ciclo do nitrogênio é mantido, graças aos seguintes processos bacterianos: o nitrogênio proveniente da decomposição dos organismos é reconvertido a  $NH_3$ , depois a nitritos e nitratos e, finalmente, a nitrogênio gasoso; nas planctomicetes, a oxidação anaeróbia de  $NH_3$  (anammox), com utilização de nitrito, produz  $N_2$ .

A manutenção do equilíbrio entre os diferentes reservatórios de nitrogênio do planeta, que constituem o chamado *ciclo do nitrogênio*, deve-se à atuação das bactérias.

### 17.4.1 Síntese de aminoácidos

#### A amônia é incorporada primeiramente em glutamato e glutamina

Nos seres vivos capazes de sintetizar todos os vinte aminoácidos — plantas e microrganismos — a amônia resultante da fixação de nitrogênio é utilizada, inicialmente, para formar glutamato e glutamina. Este é o processo fundamental de incorporação direta de nitrogênio, originado de  $NH_4^+$ , como grupamentos de aminoácidos. Para a produção dos demais aminoácidos, o nitrogênio é obtido de glutamato e glutamina.

#### O organismo humano só sintetiza 11 dos 20 aminoácidos

O processo de síntese proteica requer que estejam presentes na célula, simultaneamente, os *vinte* aminoácidos. No organismo humano, esta condição é crítica porque nenhuma célula dispõe de reservas de aminoácidos e não são todos os aminoácidos que podem ser sintetizados. De fato, dos vinte aminoácidos encontrados nas proteínas, *nove* não podem ser sintetizados pelo ser humano (Tabela 17.3) e devem, portanto, ser obrigatoriamente obtidos pela dieta, chamando-se, por isto, *aminoácidos essenciais*. Ainda mais, dois outros aminoácidos — cisteína e tirosina — são sintetizados unicamente a partir de aminoácidos essenciais — metionina e fenilalanina — e, quando ausentes da dieta, fazem aumentar a necessidade dos aminoácidos precursores. Restam, portanto, apenas nove aminoácidos que podem ser prontamente formados a partir de compostos intermediários do metabolismo de carboidratos. Estes nove aminoácidos e os dois que são sintetizados a partir de aminoácidos essenciais são chamados *aminoácidos não essenciais*.

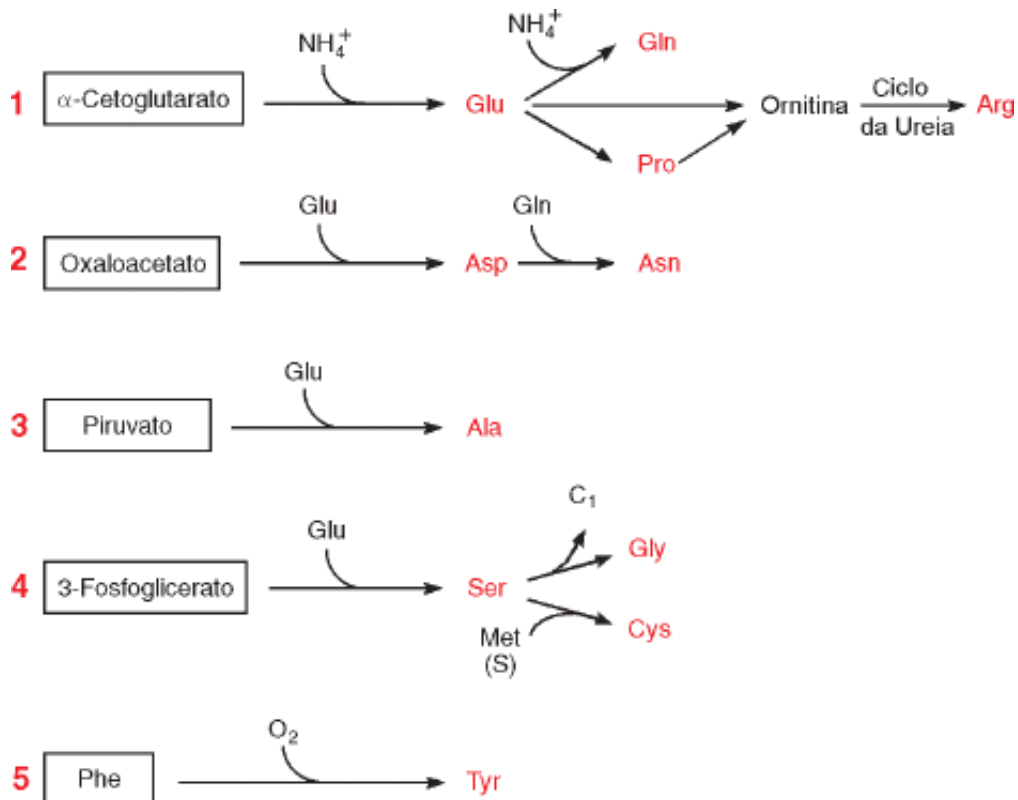
**Tabela 17.3** Aminoácidos essenciais e não essenciais para os seres humanos.

Essenciais	Não essenciais
Fenilalanina	Alanina
Histidina	Arginina
Isoleucina	Asparagina
Leucina	Aspartato
Lisina	Cisteína <sup>1</sup>

Metionina	Glutamato
Treonina	Glutamina
Triptofano	Glicina
Valina	Prolina
	Serina
	Tirosina <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sintetizados a partir de aminoácidos essenciais.

Nos mamíferos, à semelhança dos organismos que produzem todos os aminoácidos, o nitrogênio dos aminoácidos não essenciais, exceto a tirosina, provém de glutamato e glutamina. Para a descrição de sua síntese, os aminoácidos não essenciais foram agrupados segundo o composto precursor de seu esqueleto de carbono (Figura 17.28).



**Figura 17.28** Esquema da síntese dos onze aminoácidos não essenciais para o organismo humano. Os aminoácidos foram reunidos em grupos (1 a 5), segundo o precursor dos seus átomos de carbono.

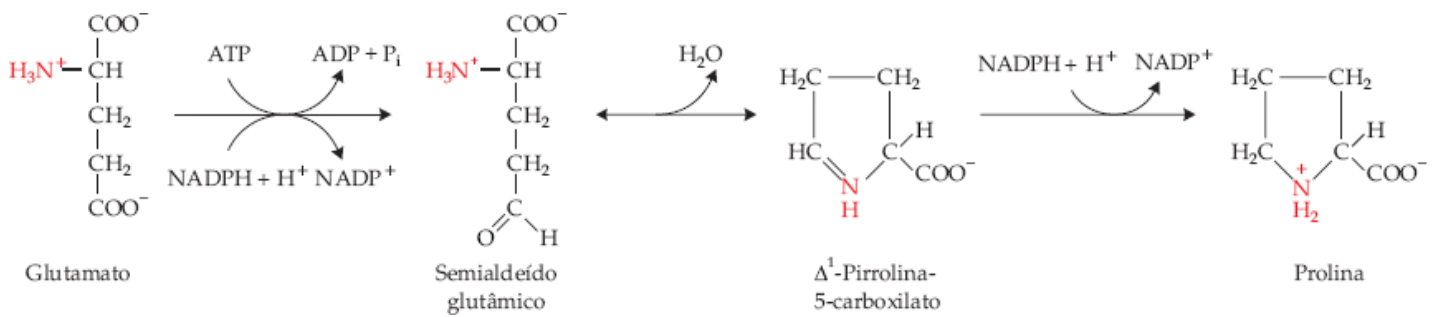
### Grupo 1. Glutamato, Glutamina, Prolina e Arginina

O α-cetoácido deste grupo de aminoácidos provém de α-cetoglutarato.

**Glutamato.** Formado por incorporação de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> em α-cetoglutarato catalisada pela glutamato desidrogenase, utilizando NADPH.

**Glutamina.** Sintetizada a partir de glutamato e NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, pela glutamina sintetase. Note-se que, neste caso, a incorporação de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> é feita como um grupo *amida* e, portanto, este nitrogênio não pode participar de transaminações. Todavia, por outros tipos de reações, o nitrogênio amídico pode ser utilizado nas sínteses de asparagina (ver Grupo 2) e de purinas e pirimidinas.

**Prolina.** Todos os seus átomos de carbono e o de nitrogênio são provenientes de glutamato. Este aminoácido é convertido a um semialdeído, por uma redução complexa, dependente de ATP. A eliminação de H<sub>2</sub>O produz um composto cíclico que, novamente por redução, origina prolina:

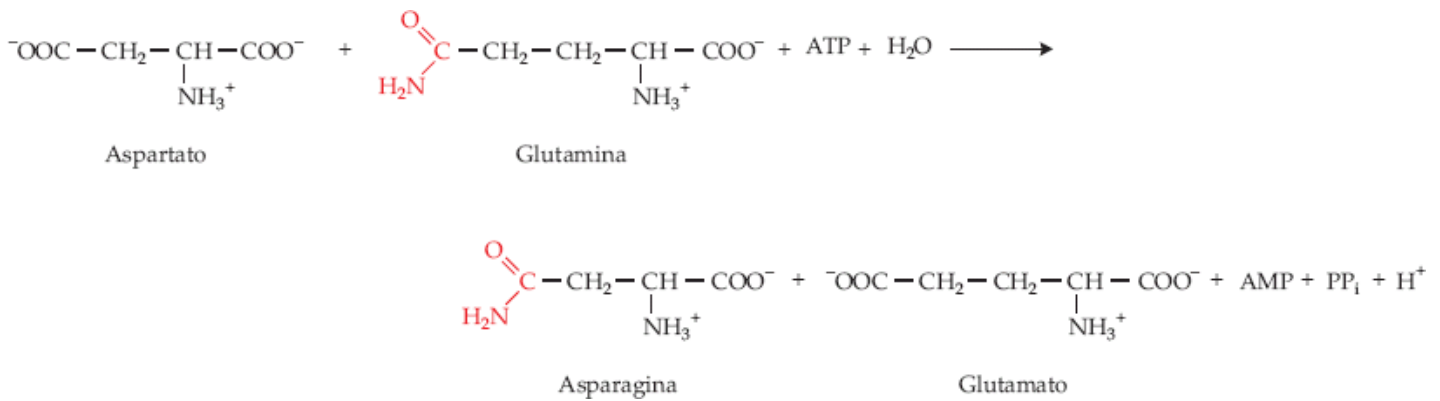


**Arginina.** Sintetizada a partir de citrulina, pela ação consecutiva da argininosuccinato sintetase e da argininosuccinato liase, enzimas do ciclo da ureia (Figura 17.5). No fígado, o principal local do metabolismo de arginina em animais ureotélicos, a arginina gerada por essas reações pode ser hidrolisada pela arginase. Todavia, a produção líquida de arginina é possível a partir de glutamato e prolina, que podem ser convertidos a ornitina e, esta, a arginina pelas reações do ciclo da ureia. O conhecimento a respeito do metabolismo da arginina, dada a sua complexidade, permanece incompleto.

## Grupo 2. Aspartato e Asparagina

**Aspartato.** O esqueleto de carbono provém de oxaloacetato e o grupo amino de glutamato, por transaminação catalisada pela aspartato transaminase.

**Asparagina.** Originada de aspartato e glutamina, que fornece o grupo amida, por ação da asparagina sintetase:

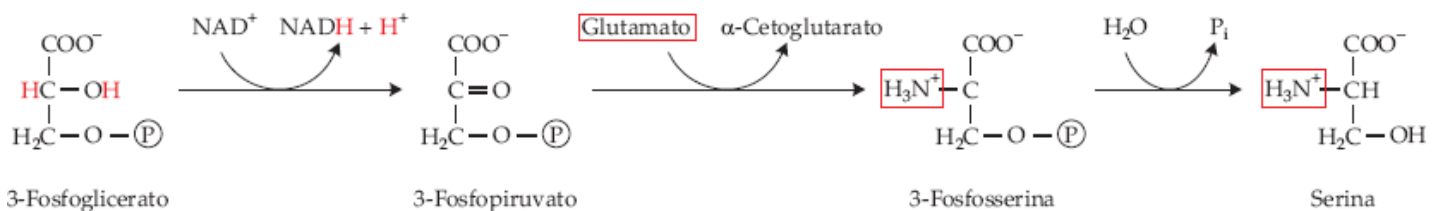


## Grupo 3. Alanina

Formada por transaminação entre piruvato e glutamato, promovida pela alanina transaminase.

## Grupo 4. Serina, Glicina e Cisteína

**Serina.** Origina-se de 3-fosfoglicerato, um intermediário da via glicolítica, por meio de: redução, transaminação e hidrólise do grupo fosfato:



**Glicina.** Sua síntese ocorre, fundamentalmente, por ação da *serina hidroximetil transferase*. Esta reação, por ser reversível, também é acionada na degradação de serina (Figura 17.10).

**Cisteína.** Derivada de serina, por substituição do oxigênio da hidroxila da serina por enxofre, originado de metionina, um aminoácido essencial. Esta reação faz parte da via de degradação de metionina (Figura 17.18).

## Grupo 5. Tirosina

Origina-se de hidroxilação de fenilalanina, catalisada pela fenilalanina hidroxilase (Figura 17.23). Esta é a única reação conhecida para a fenilalanina, em indivíduos normais, além de sua participação na síntese proteica. Quando a dieta inclui tirosina, as necessidades de fenilalanina diminuem consideravelmente. Por esta razão, na análise das quantidades

recomendadas de aminoácidos na dieta, costumam ser consideradas as necessidades conjuntas de fenilalanina e tirosina. O mesmo princípio é aplicado a metionina e cisteína, cujas necessidades são também somadas.

## Bibliografia

- Appelqvist H *et al.*: The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target. *J Mol Cell Biol* **5** (4): 214-226, 2013.
- Baldani JI, Baldani VL: History on the biological nitrogen fixation research in graminaceous plants: special emphasis on the Brazilian experience. *An Acad Bras Cienc* **77** (3): 549-579, 2005.
- Brader G *et al.*: Metabolic potential of endophytic bacteria. *Curr Opin Biotechnol* **27**: 30-37, 2014.
- Camp KM *et al.*: Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* **112** (2): 87-122, 2014.
- Cochat P, Groothoff J: Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatr Nephrol* **28**: 2273-2281, 2013.
- Fuerst JA, Sagulenko E: Beyond the bacterium: planctomycetes challenge our concepts of microbial structure and function. *Nat Rev Microbiol* **9** (6): 403-413, 2011.
- Holmes FL: Hans Krebs and the discovery of the ornithine cycle. *Fed Proc* **39**: 216-225, 1980.
- Kornberg H: Krebs and his trinity of cycles. *Nat Rev Mol Cell Biol* **1**(3):225-228, 2000.
- Oldroyd GE *et al.*: The rules of engagement in the legume-rhizobial symbiosis. *Annu Rev Genet* **45**: 119-144, 2011.
- Pucket RL *et al.*: Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab* **100** (2): 136-142, 2010.
- Serrano M *et al.*: Assessment of plasma ammonia and glutamine concentrations in urea cycle disorders. *Clin Biochem* **44** (8-9): 742-744, 2011.
- Sriram SM *et al.*: The N-end rule pathway: emerging functions and molecular principles of substrate recognition. *Nat Rev Mol Cell Biol* **12**: 735-747, 2011.
- Workun GJ *et al.*: Evolutionary persistence of the molybdopyranopterin-containing sulfite oxidase protein fold. *Microbiol Mol Biol Rev* **72** (2): 228-248, 2008.

---

<sup>1</sup>A exceção são os cereais (trigo, cevada, centeio etc.), que contêm famílias de proteínas de reserva, denominadas conjuntamente de *glúten*. A ingestão das proteínas do glúten por indivíduos geneticamente suscetíveis induz a doença celíaca, uma doença autoimune do intestino delgado (atinge 1% da população de adultos).

<sup>2</sup>A tetra-hidrobiopterina não é derivada de vitamina, sendo sintetizada *de novo* a partir de guanosina trifosfato (GTP). Além de ser o cofator de diversas enzimas do metabolismo de aminoácidos e seus derivados (catecolaminas, serotonina etc.), atua como coenzima das sintases de óxido nítrico (Seção 22.6).