



Escola Superior de Enfermagem

S. José de Cluny

# OXIDAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS E PRODUÇÃO DE UREIA



Os **aminoácidos** são a última classe de moléculas que pela sua **degradação oxidativa** dão uma contribuição significativa para a **produção de energia metabólica**.

A fração da energia metabólica obtida dos aminoácidos, sendo derivados a partir de proteínas na dieta ou de proteínas dos tecidos, varia muito com o tipo de organismo e das suas condições metabólicas.

Os carnívoros podem obter (após uma refeição) cerca de **90%** das **necessidades energéticas** a partir da oxidação dos aminoácidos.

A Oxidação dos aminoácidos nos animais pode ocorrer em três circunstâncias:

- Durante **síntese e degradação** de proteínas celulares, alguns aminoácidos libertados podem sofrer oxidação.
- Quando numa dieta rica em proteínas os aminoácidos excedentes são **catabolisados**.
- Durante a **fome severa e ou diabetes**, as proteínas corporais são hidrolisadas e os seus aminoácidos utilizados como **combustível químico**.

# Utilização dos Aminoácidos

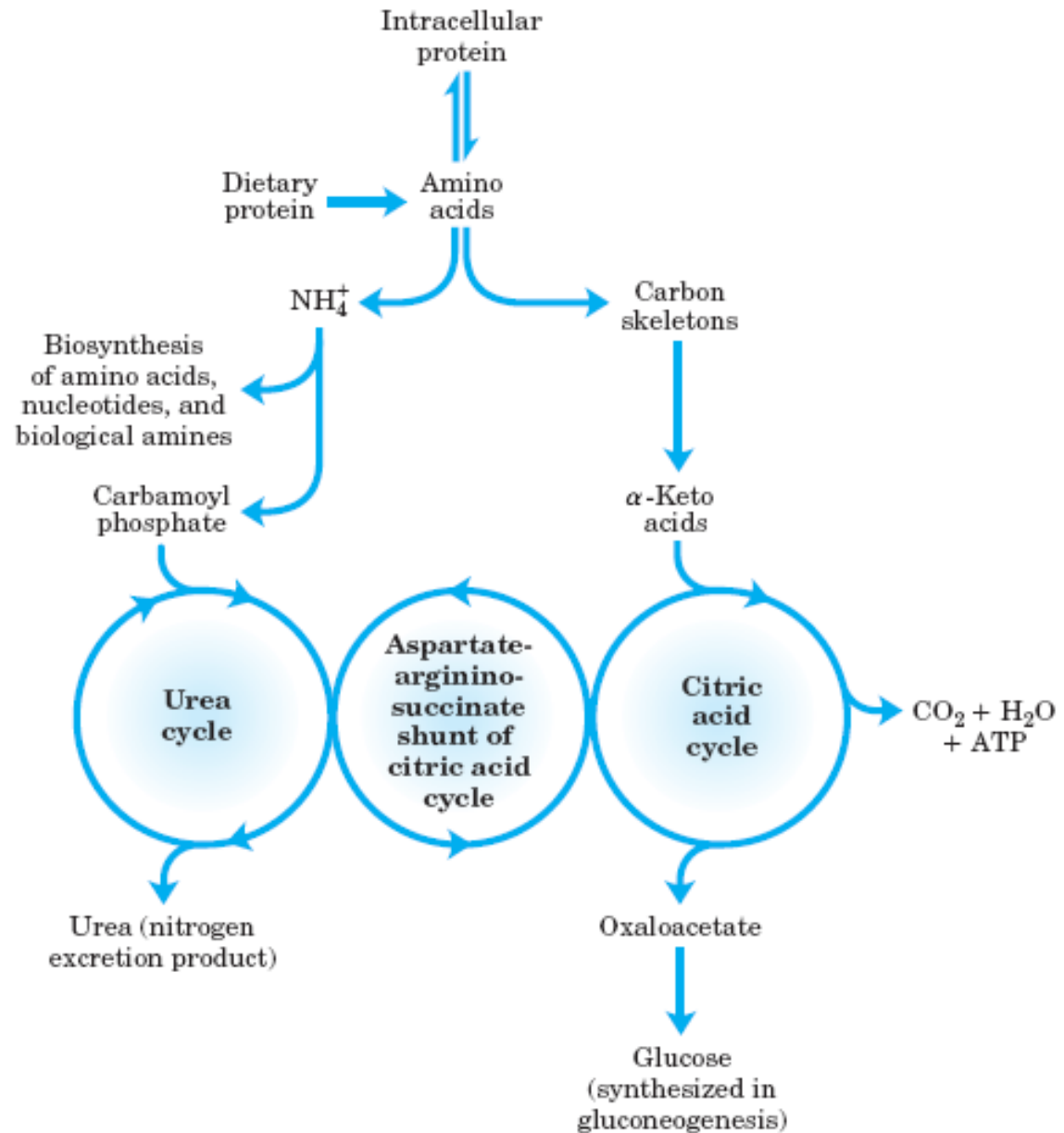
- Podem ser utilizados para síntese de proteínas.
- Caso **não sejam** usados para esse objetivo, devem ser **degradados**.
- Nos animais, proteínas e aminoácidos não são armazenados como fonte de energia em semelhança ao que ocorre com os glúcidos e os lípidos.
- Uma parte importante da **degradação** de aminoácidos ocorre no **fígado**.

# Catabolismo de Aminoácidos

- Desaminação:
  - O aminoácido perde o seu **grupo amino** e os  $\alpha$ -cetoácidos formados podem sofrer **oxidação** até  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ .
- Metabolismo do esqueleto de Carbono:
  - Normalmente fornecem unidades de três a quatro átomos de carbono que são convertidas em **glicose**.

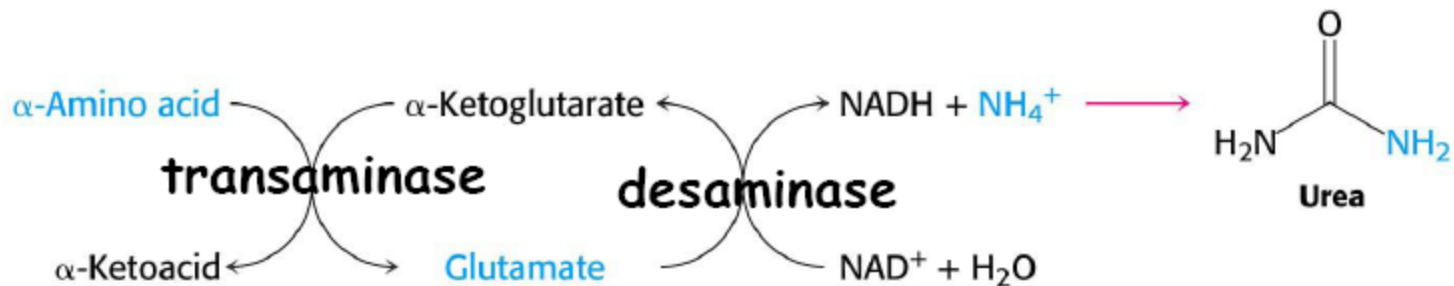
# Catabolismo de Aminoácidos nos Mamíferos

**Grupos amino e o esqueleto de carbono entram por vias separadas.**

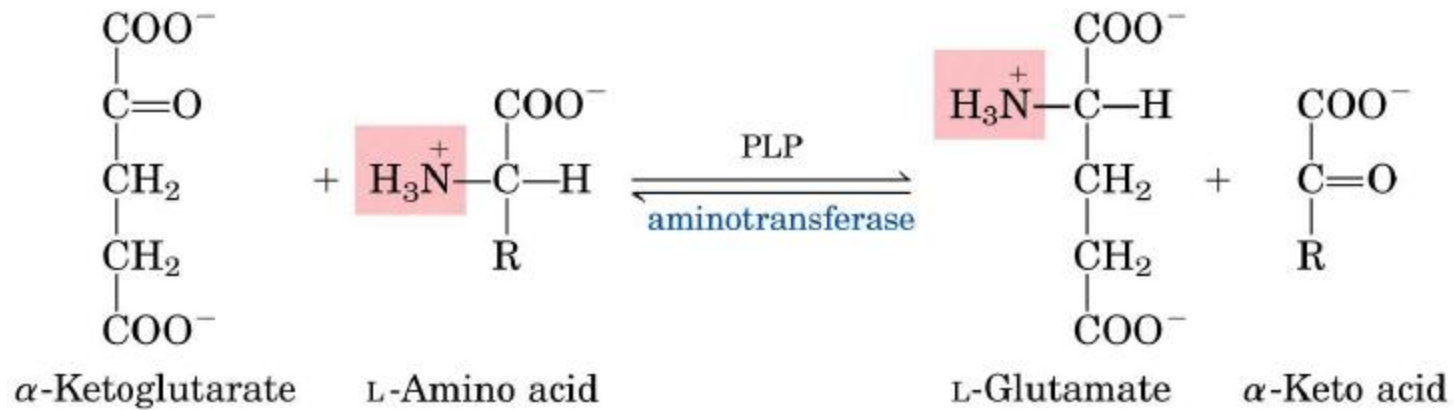


# Remoção de Azoto

- **Etapa 1:**
  - Transaminação com  $\alpha$ -cetoglutarato para formar glutamato e um novo  $\alpha$ -cetoácido.
- **Etapa 2:**
  - O glutamato é desaminado através dum processo oxidativo envolvendo  $\text{NAD}^+$ .
- **Etapa 3:**
  - A formação de ureia através **ciclo da ureia**.



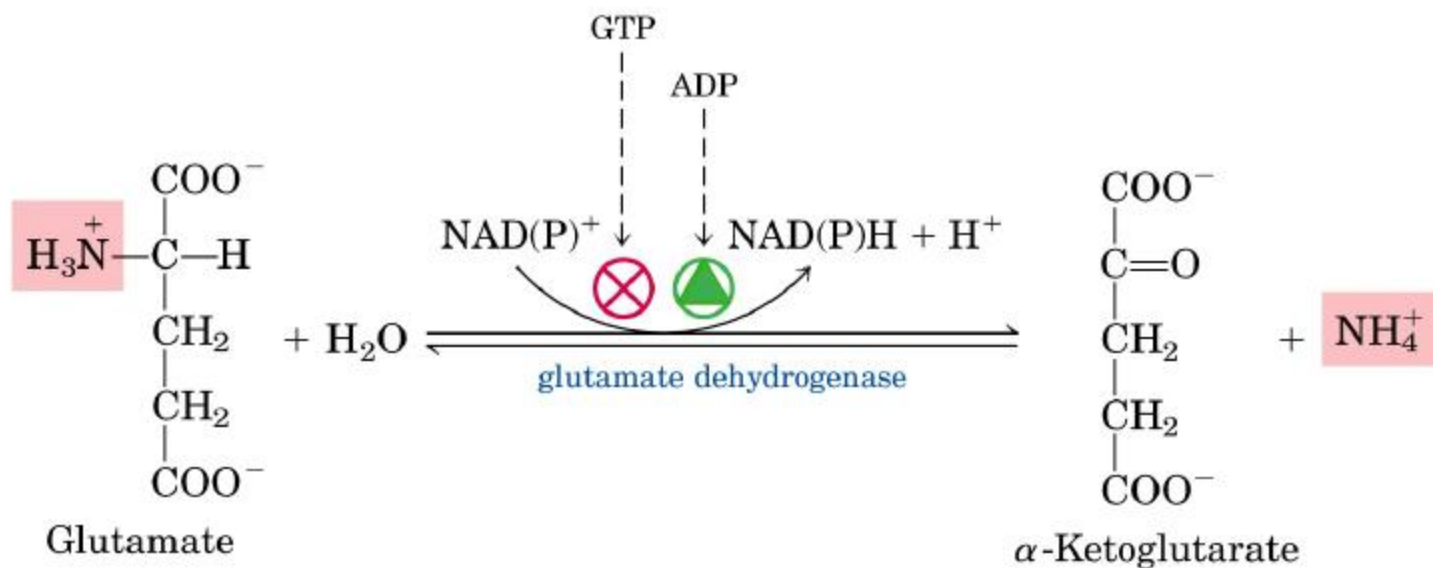
# Transaminações Catalisadas por Enzimas



**PLP pirodoxalfosfato é o cofator de todas as aminotransferases**

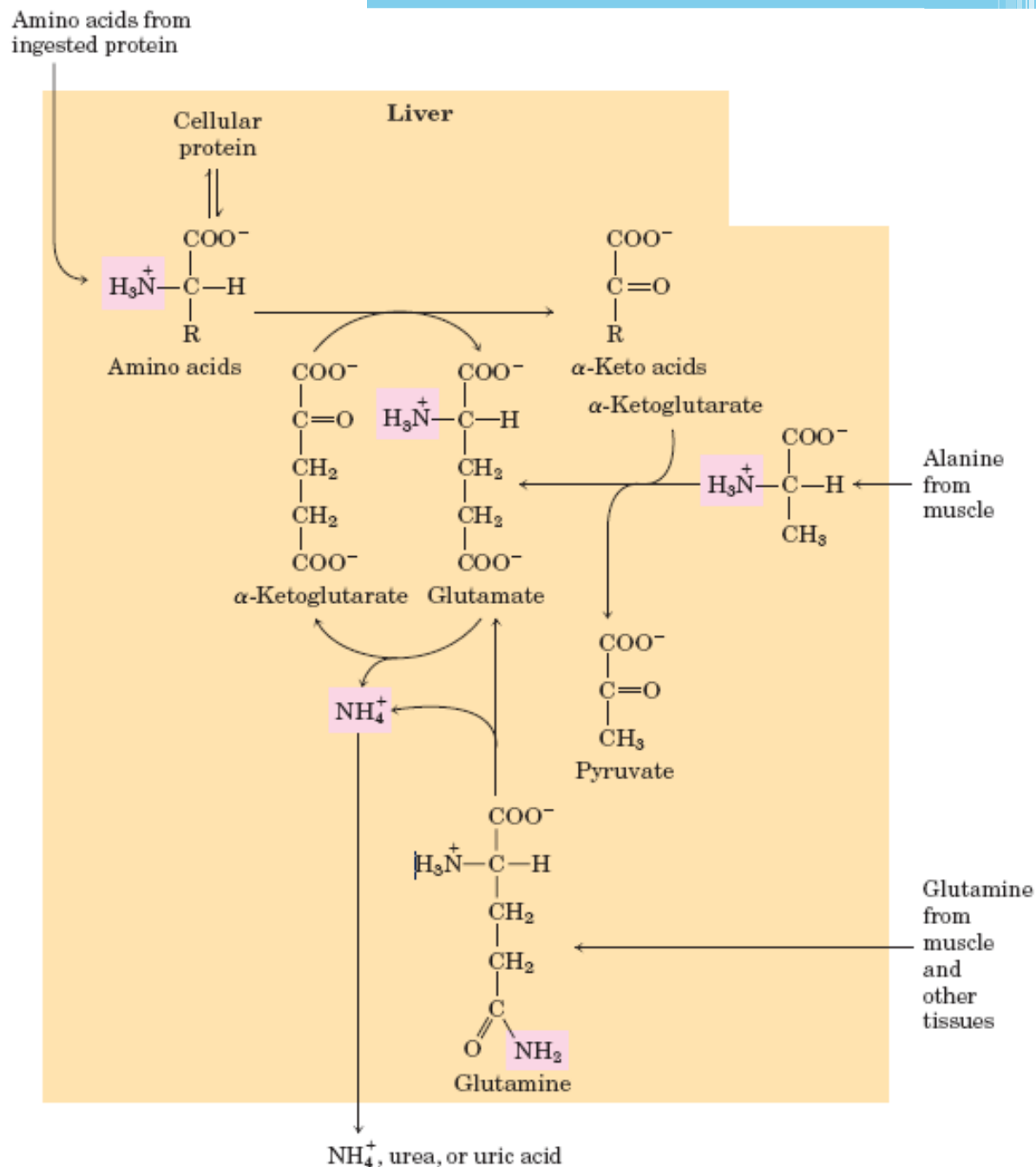


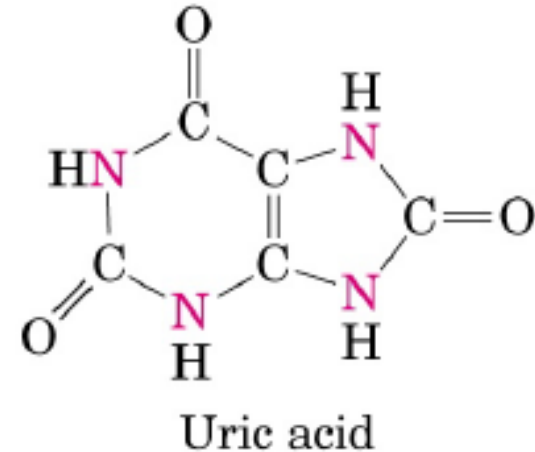
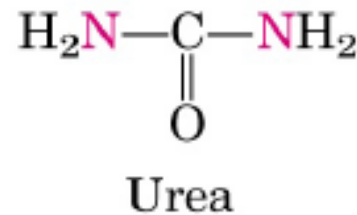
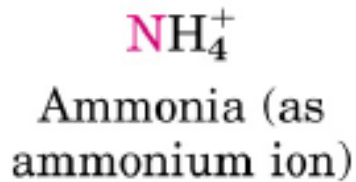
# Reação Catalisada pelo Glutamato Desidrogenase



**Glutamato desidrogenase de mamíferos pode empregar tanto o NAD<sup>+</sup> como NADP<sup>+</sup> como cofator, sendo regulada por ADP ou GTP.**

# Destinos metabólicos dos grupos amino - Catabolismo do grupo amino no fígado dos vertebrados.





**Animais amoniotélicos: maioria dos invertebrados aquáticos, como os peixes ósseos e larvas de anfíbios**

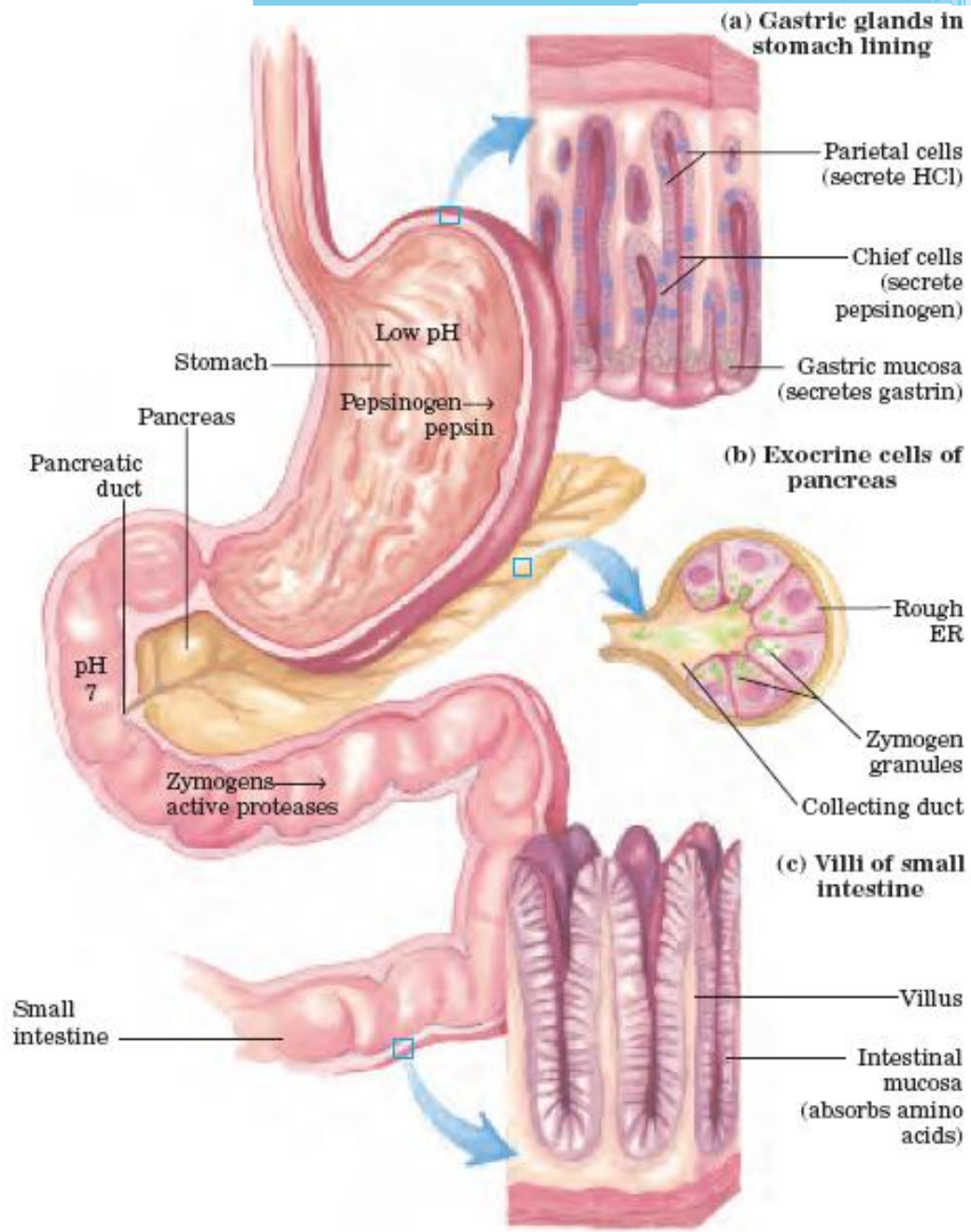
**Animais ureotélicos: vertebrados e tubarões**

**Animais uricotélicos: passáros e répteis**

Entrada de alimentos - estimula a mucosa gástrica a secretar gastrina(hormona) - estimula produção de HCl pelas glândulas gástricas e pepsinogénio pelas células principais pH (1,0 a 2,5) age como antiséptico, matando bactérias e outras células estranhas e desenrola as proteínas para ação dos enzimas hidrolíticas pepsinogénio (precursor inativo ou zimogénio) é convertido em pepsina ativa.

Quando o conteúdo gástrico passa para o intestino delgado, ocorre secreção de secretina, a qual estimula o pâncreas a produzir bicarbonato no intestino delgado para neutralizar o HCl, aumentando o pH para 7,0.

A entrada de aminoácidos na parte superior do intestino liberta a hormona colecistoquinina, o qual estimula a secreção de tripsina, quimotripsina e carboxipeptidases A e B (pH 7,0 e 8,0). Os aminoácidos são absorvidos pela mucosa intestinal.

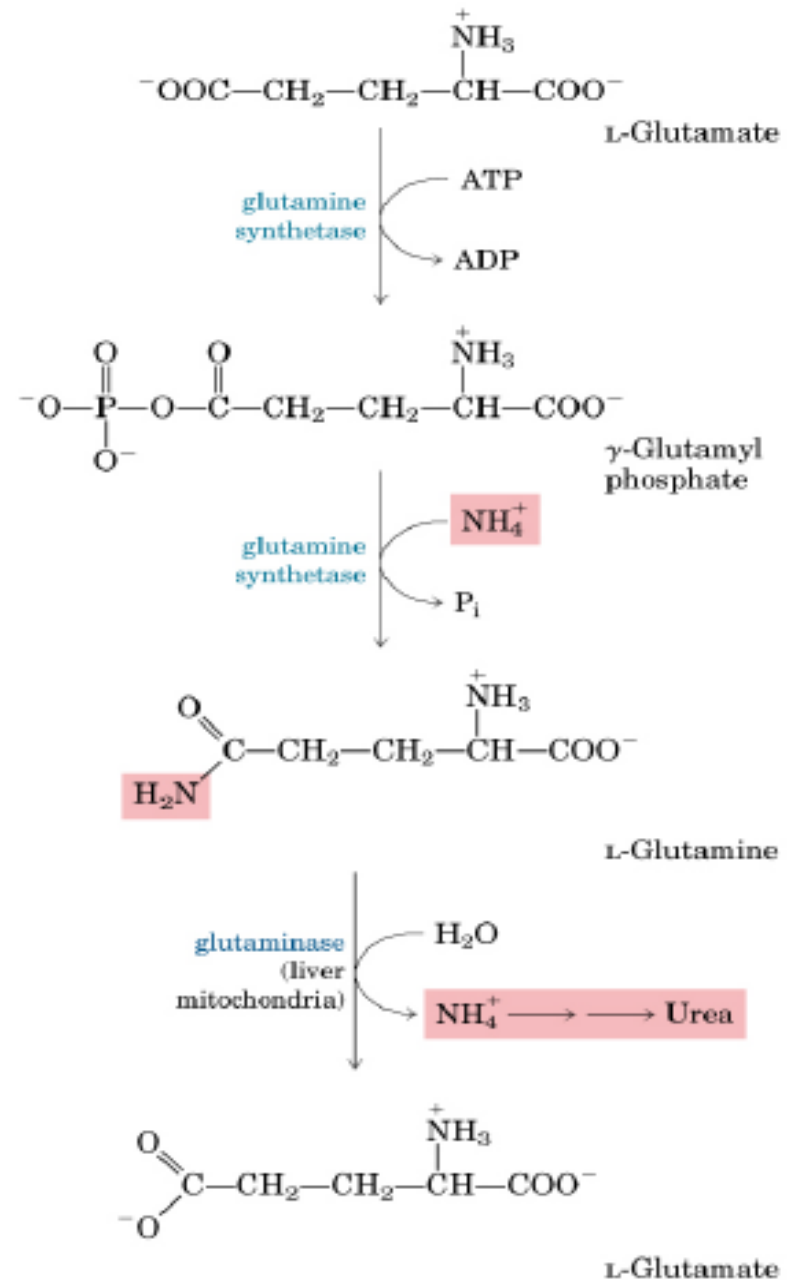


Para além da ureia, um importante composto azotado da urina é o **ião amónio** ( $\text{NH}_4^+$ ). O amoníaco forma-se nas células tubulares renais quer por desaminação hidrolítica da glutamina quer por desaminação oxidativa do glutamato. O valor do pKa do ião amónio é de cerca de 9,3 encontrando-se por isso na forma protonada em pHs fisiológicos. O ião amónio formado é segregado para o lúmen tubular e quer a síntese quer a secreção aumentam em situações de **acidose**.

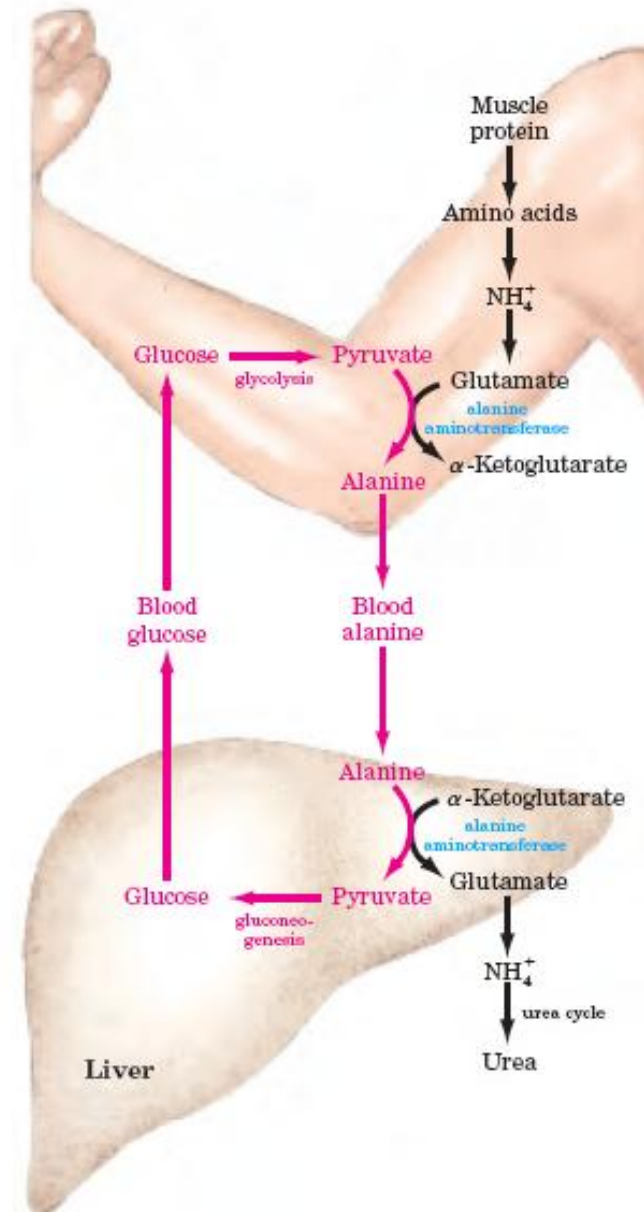
# Utilização de Amónio

- Amónio ( $\text{NH}_4^+$ ) é tóxico.
- Não deve ser acumulado na célula.
- Nos humanos o nível elevado está associado com letargia e retardação mental.
- Mecanismo de toxicidade não é conhecido.

- O amónio antes de ser transportado para o fígado ou para os rins através do sangue é transformado num composto não tóxico (L-glutamina).
- No fígado a L-glutamina liberta amónio e glutamato.
- O glutamato no fígado pode formar mais amónio através do glutamato desidrogenase.



A alanina transporta amónio dos **músculos** para o **fígado**. Os aminoácidos são degradados no músculo para servir de combustível. Grupos amino são armazenados por transaminação na forma de glutamato. Glutamato pode ser transformado em glutamina ou transferir seu grupo amino para o piruvato. Através da ação da alanina aminotransferase produz-se alanina, a qual é transportada pelo sangue até o fígado. No citosol a alanina-amino transferase transfere o grupo amino para o  $\alpha$ -cetogluturato, formando piruvato e glutamato. A reação da glutamato desidrogenase liberta amónio.



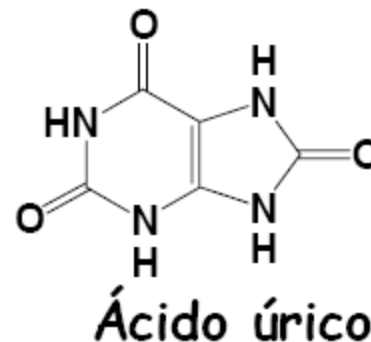
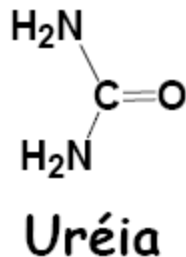


- Grande parte da glutamina formada no tecido muscular ou proveniente da dieta é, sobretudo nos humanos e por ação da glutamínase, convertida em glutamato e amoníaco.
- O **amoníaco** aí libertado passa para o sangue da **veia porta** e é captado pelo **fígado**. (A maior concentração de  $\text{NH}_3$  na veia porta relativamente ao sistema vascular sistémico também tem como causa a ação das bactérias intestinais que podem formar  $\text{NH}_3$ ).
- O glutamato formado por ação da glutamínase pode ser dador de grupos amina para o piruvato (transaminação) formando alanina que é também transportada via veia porta para o fígado.

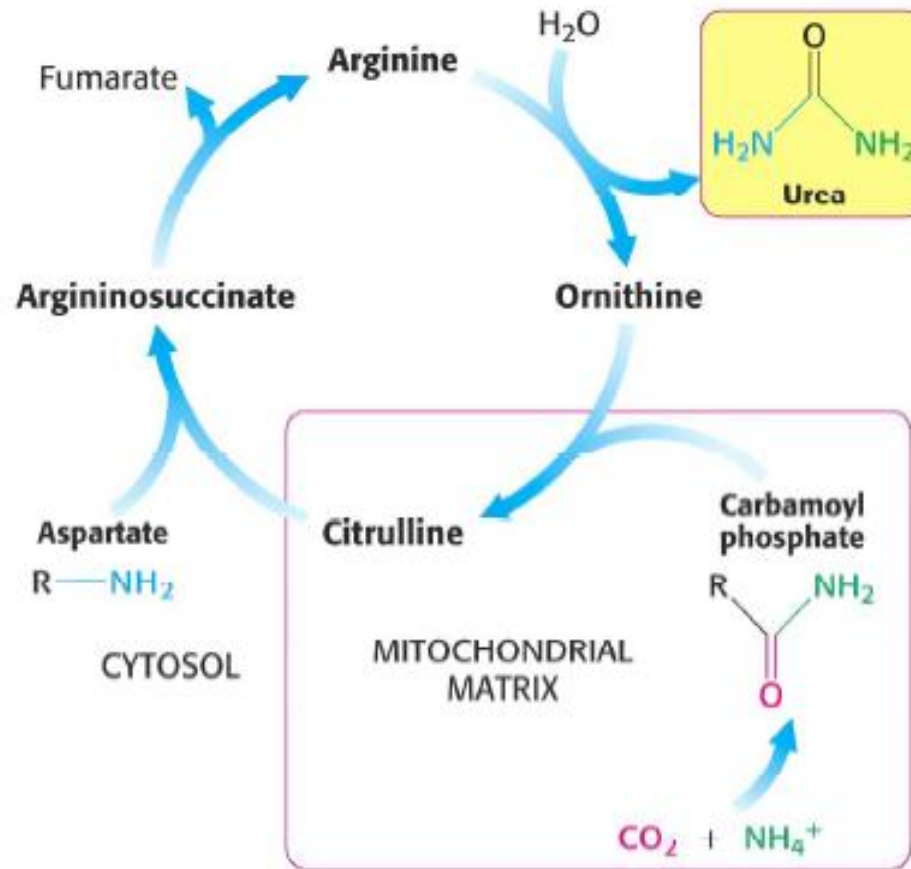


# Mecanismos que levam a produção de Amónia

- Peixe excreta amónia para o ambiente aquoso através das guelras.
- Pássaros e répteis convertem amónia para ácido úrico e excretam o mesmo.
- Mamíferos convertem amónia em ureia no fígado e excretam na urina.
- Ureia é solúvel e não possui carga, sendo de fácil excreção.



# CICLO DA UREIA



# Ciclo da Ureia e Excreção de Corpos Azotados

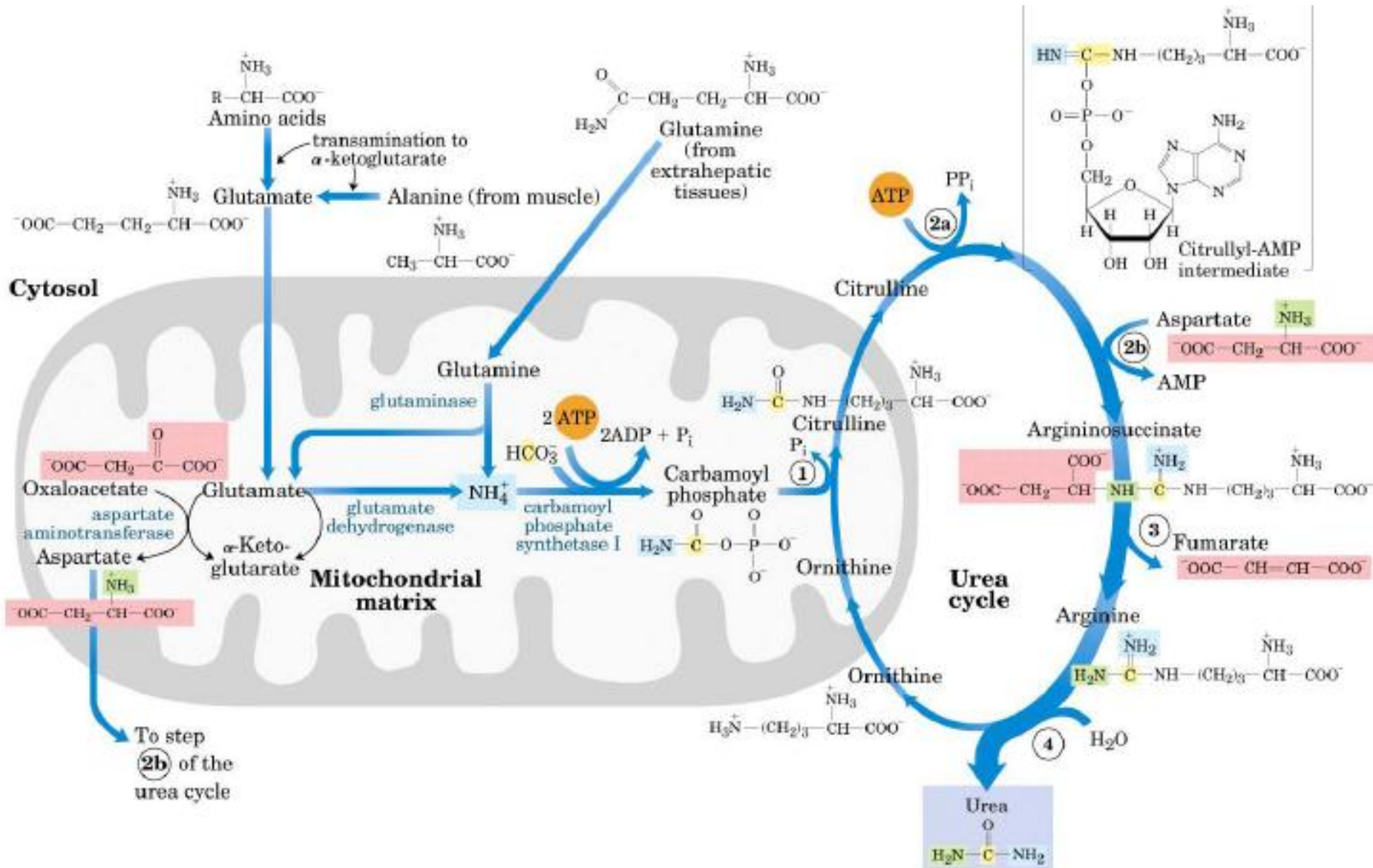
- Nos organismos ureotélicos, a amónia depositada na mitocôndria é convertida em ureia no **Ciclo da Ureia** nos hepatócitos. Este metabolismo foi descoberto em 1932 por **Hans Krebs** (que depois descobriu o Ciclo do Ácido Cítrico) e por um estudante médico associado, **Kurt Henseleit**.
- A produção da ureia ocorre quase exclusivamente no **fígado** e o destino da maioria da amónia é canalizado neste.
- A ureia passa pela corrente sanguínea e depois para os **rins** e é finalmente excretada pela **urina**.

O ciclo da ureia consiste em cinco reações - duas dentro da mitocôndria e três no citosol.

O ciclo utiliza dois grupos amino, um do  $\text{NH}_4^+$ , e um do aspartato, e um carbono do  $\text{HCO}_3^-$  para formar a ureia, que é relativamente tóxica.

Essas reações utilizam a energia de quatro ligações de fosfato (3 de ATP, que são hidrolizados a 2 ADP e 1 AMP).

# Ciclo da ureia e reações que introduzem os grupos amino

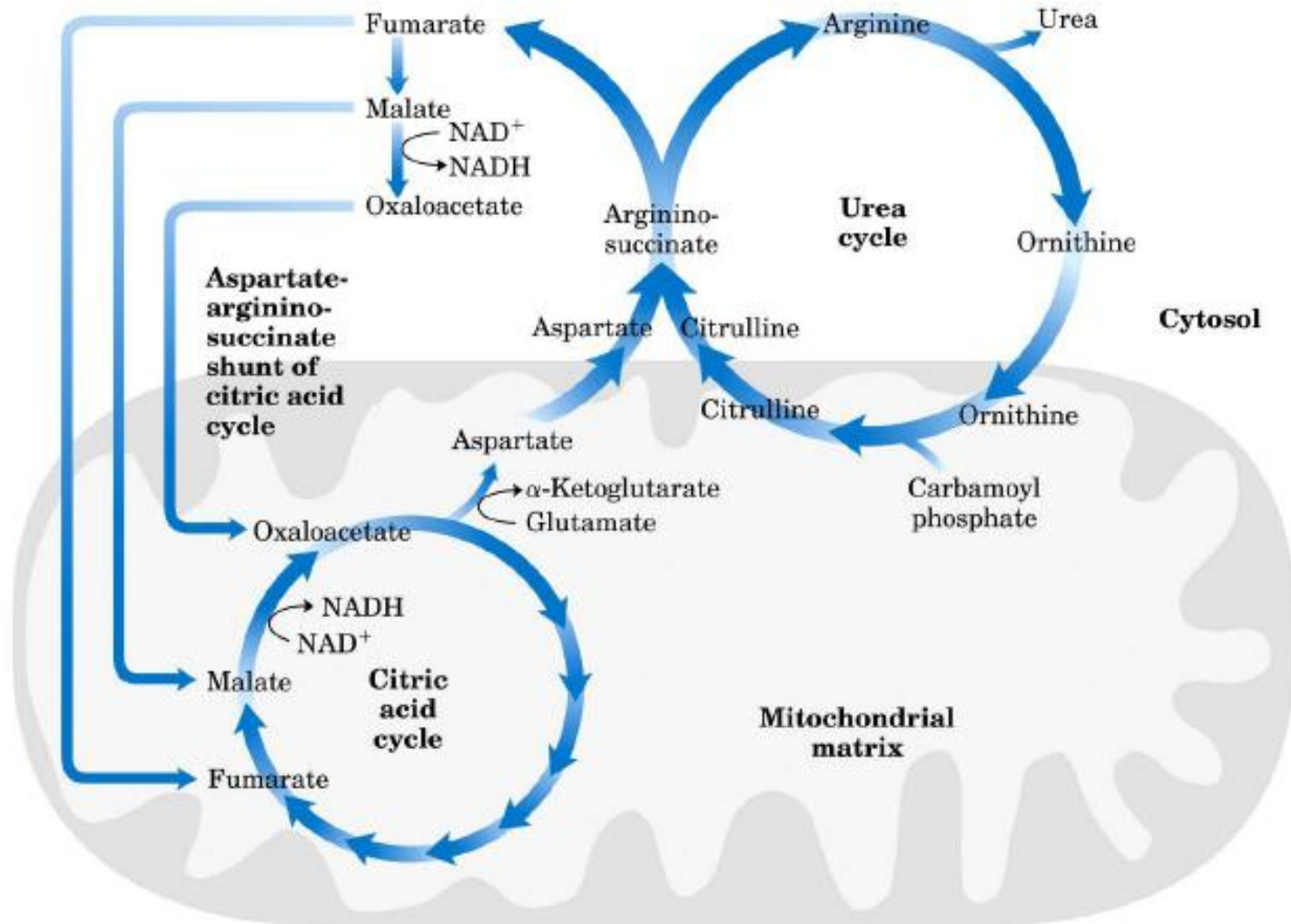


- **Passos do ciclo:**

- ciclo começa na mitocôndria, mas três passos ocorrem no citosol.
- **Passo 1** - um grupo amino entra no ciclo através do carbamilsfosfato (formado na matriz).
- **Passo 2** - outro é derivado do aspartado, formado na matriz por meio da transaminação do oxaloacetato com o glutamato, reação catalisada pelo aspartato-amino-transferase.
- **Passo 3** - formação da citrulina a partir da ornitina e carbamilsfosfato, a citrulina passa para o citosol.

- **Passo 4** - formação do argininossuccinato por meio de um intermediário citrúlico-AMP.
- **Passo 5** - formação de arginina a partir de argininossuccinato, libertando fumarato que entra no CAC.
- **Passo 6** - formação da ureia.

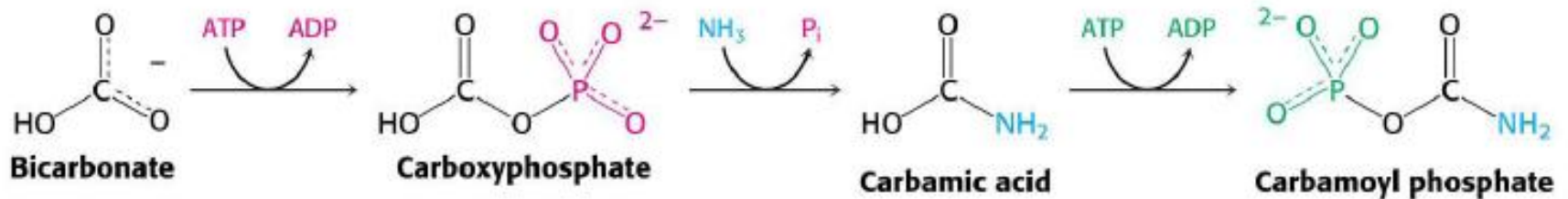




**Interação entre o ciclo da ureia e o ciclo do ácido cítrico**

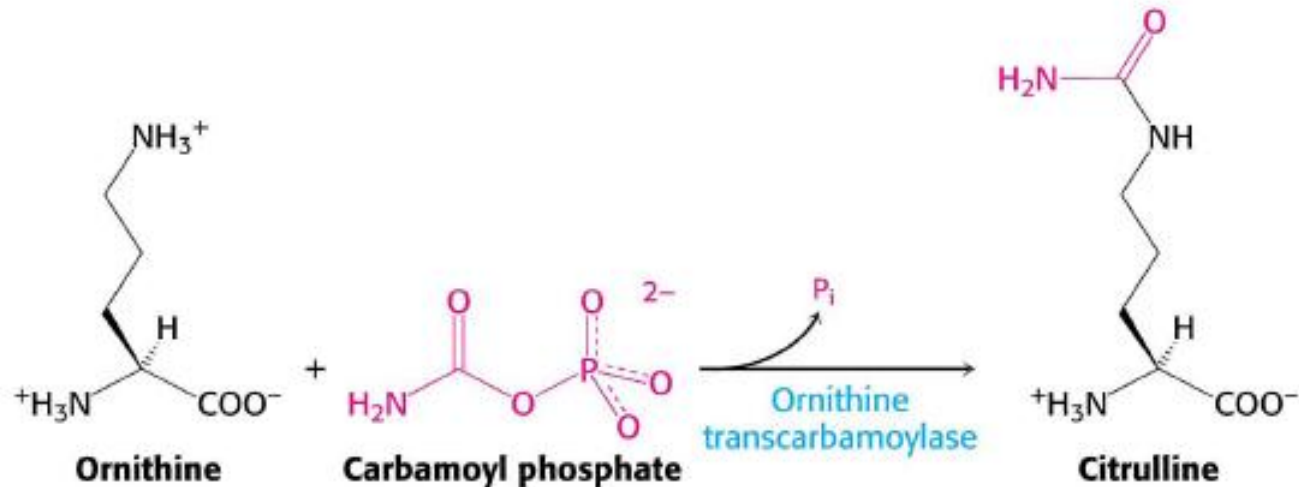
# Passo 1: Formação de Carbamoil Fosfato

- Reação catalisada pelo carbamoil fosfato sintetase I.
- Enzima mais abundante na mitocôndria do fígado (mais que 20% da matriz proteica).
- Alostericamente ativado por N-acetilglutamato (acetil-CoA+ glutamato → N-acetilglutamato).



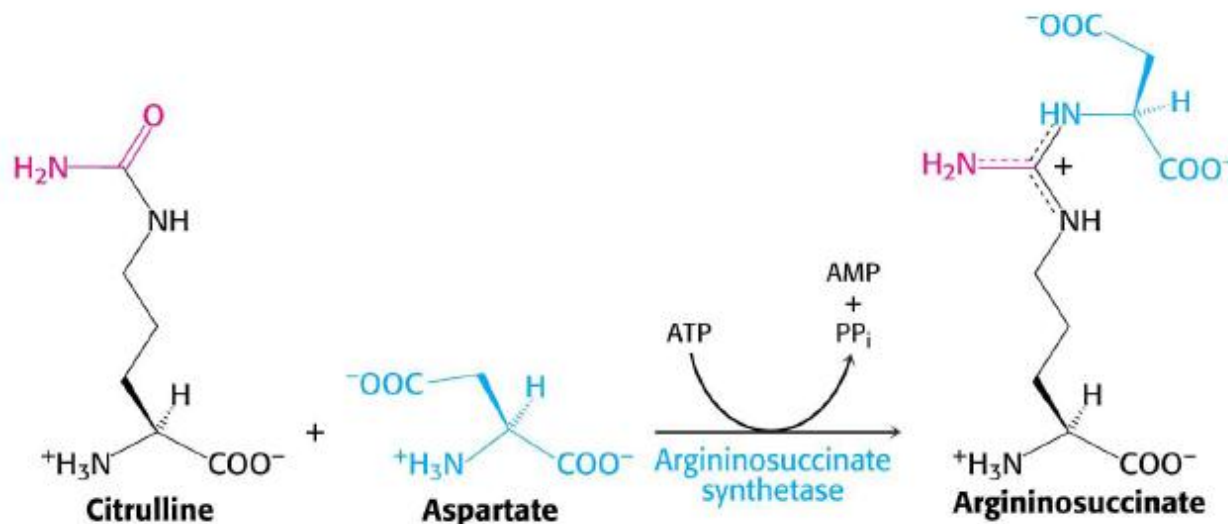
## Passo 2: Ornitina Transcarbamiolase

- Reação ocorre na matriz mitocondrial.
- Produto citrulina é exportado para o citosol.



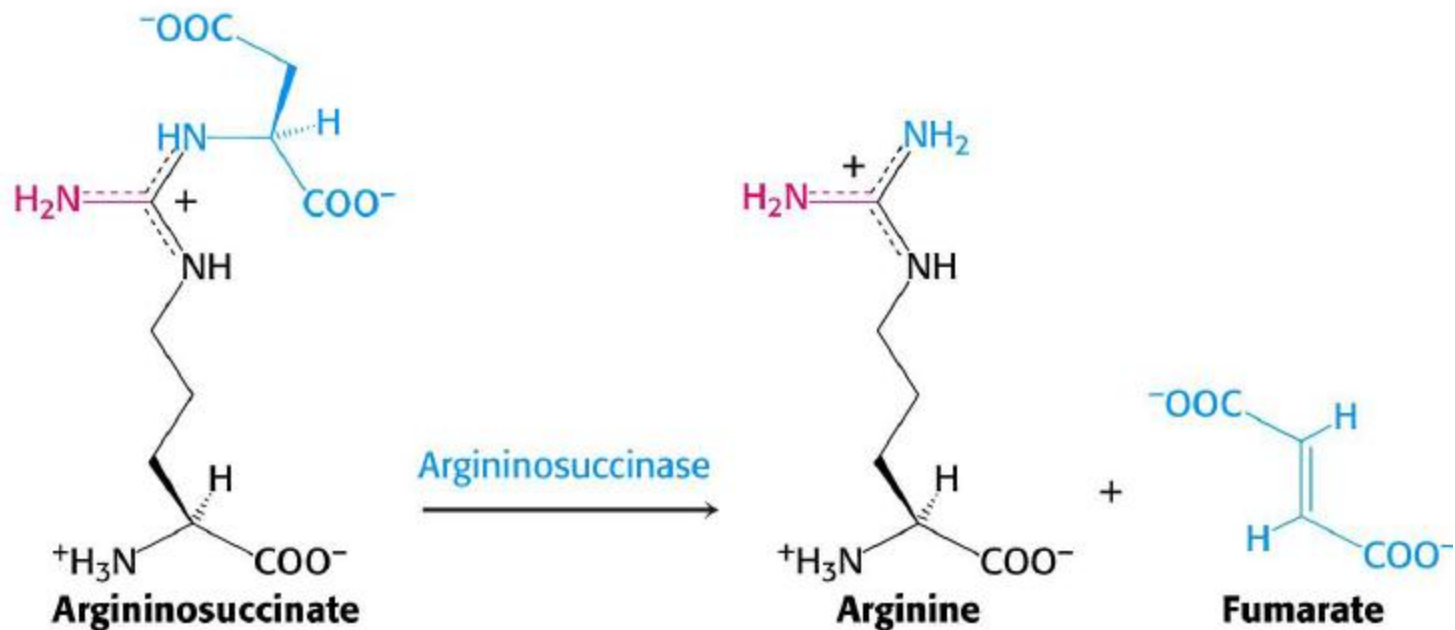
# Passo 3: Argininosuccinato Sintetase

- Enzima Citosólico.
- Incorpora um segundo grupo amónia a partir do aspartato.
- Reação dependente de ATP.



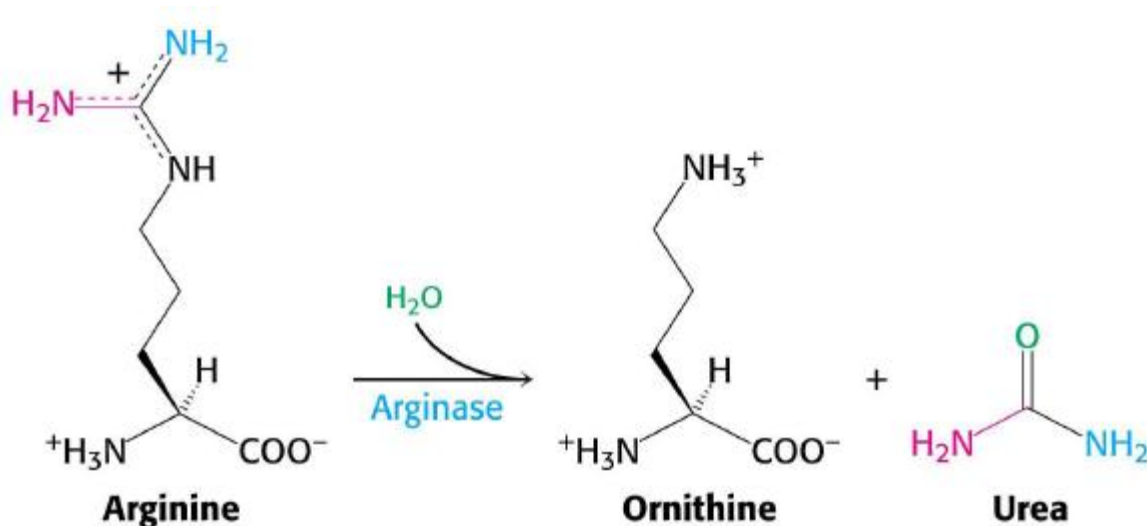
## Passo 4: Argininosuccinase

- Enzima citosólico.



# Passo 5: Arginase

- Enzima citosólico.
- Forma ureia e ornitina.
- A ureia é excretada e ornitina é re-importada para a mitocôndria.



# Ciclo da Ureia - Balanço

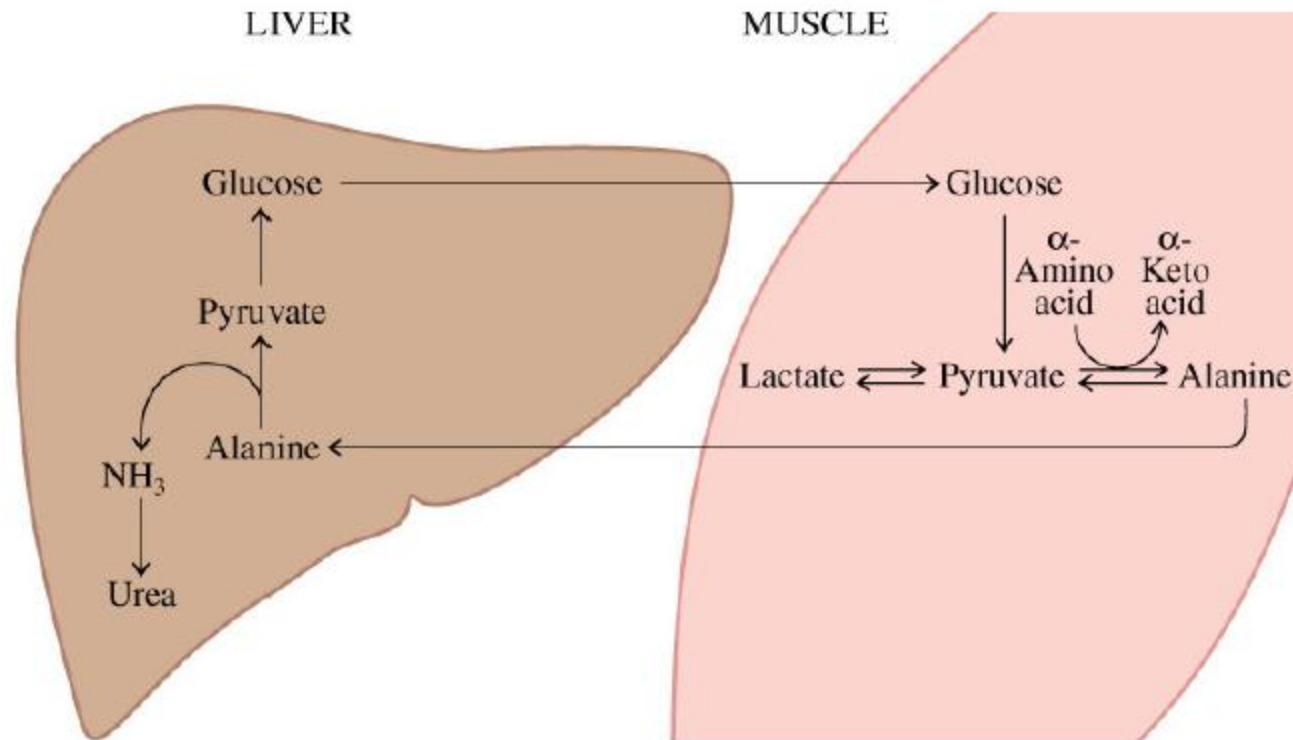
- **Requer 3 ATPs + Amónia + Aspartato + Bicarbonato.**
- **Produz ureia+ fumarato+ 2ADP + 2 Pi + AMP + PPI.**
- **Esqueleto Fumarato volta para TCA.**

# Defeitos Genéticos no Ciclo da Ureia

- Pessoas com defeitos genéticos em qualquer um dos enzimas do ciclo da ureia são intolerantes a uma dieta rica em proteínas.
- Aminoácidos desaminados no fígado geram amónia, sendo que a mesma não pode ser convertida em ureia, resultando num excesso de amónia.
- O homem precisa de aminoácidos, pois não sintetiza metade dos aminoácidos padrão e os essenciais precisam ser fornecidos na dieta.
- Terapias realizadas: administração de ácidos aromáticos como benzoato e fenilacetato podem ajudar a baixar o nível de amónia no sangue.



# Ciclo Glucose-Alanina



# Ciclo Glucose-Alanina

- Aminoácido pode ser catabolizado no tecido do músculo onde o esqueleto carbono é oxidado para energia.
- Amónia (tóxica) deve ser removida e transportada para o fígado onde será convertida em ureia.
- Grupo Amino do Glu é transferido para piruvato para formar alanina.
- Alanina é exportada para o fígado via corrente sanguínea onde é desaminada a piruvato.
- Piruvato é convertido para glicose a qual retorna ao músculo como combustível.

# Catabolismo da cadeia de carbono oriunda de Aminoácidos

