
Metabolismo do Nitrogênio

O nitrogênio é um elemento essencial encontrado em proteínas, em ácidos nucleicos e em outras biomoléculas. Apesar do importante papel que exerce nos organismos vivos, o nitrogênio utilizado biologicamente é escasso. Embora o nitrogênio molecular (N_2) seja abundante na biosfera, ele é quase inerte quimicamente. Portanto, a conversão do N_2 para a forma utilizável necessita gasto de energia. Certos microorganismos podem reduzir o N_2 para formar NH_3 (amônia). As plantas e os microorganismos absorvem NH_3 e NO_3^- (íon nitrato), o produto de oxidação da amônia. As duas moléculas são usadas para a síntese de biomoléculas contendo nitrogênio. Os animais não sintetizam moléculas contendo nitrogênio a partir de amônia e nitrato. Em lugar disso, eles obtêm “nitrogênio orgânico”, (principalmente aminoácidos) da dieta. Em uma complexa série de vias, os animais usam o nitrogênio dos aminoácidos para sintetizar vários compostos orgânicos.

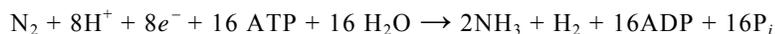
O nitrogênio é encontrado em inúmeras biomoléculas, como por exemplo, aminoácidos, bases nitrogenadas, porfirinas e alguns lipídeos. Muitos metabólitos contendo nitrogênio são necessários em pequenas quantidades (ex.: amins biogênicas e glutatona).

11.1 Fixação de nitrogênio

Várias circunstâncias limitam a utilização do nitrogênio atmosférico nos seres vivos. Devido a estabilidade química do nitrogênio molecular atmosférico, a redução do N_2 até íon amônio (NH_4^+) (denominado *fixação do nitrogênio*) necessita de grande quantidade de energia. Por exemplo, no mínimo 16 ATP são necessários para reduzir um N_2 a duas NH_3 . Além disso, somente alguns procariotos podem “fixar” nitrogênio. Entre eles estão as bactérias (*Azotobacter vinelandii* e *Clostridium pasteurianum*), as cianobactérias (*Nostoc muscorum* e *Anabaena azollae*) e as bactérias simbiotas (várias espécies de *Rhizobium*) localizadas em nódulos de raízes de plantas leguminosas como soja e alfafa.

As espécies fixadoras de nitrogênio possuem um *complexo da nitrogenase*, cuja estrutura consiste de duas proteínas chamadas dinitrogenase e dinitrogenase–redutase. A dinitrogenase (MoFe–proteína) é um $\alpha_2\beta_2$ -heterotetrâmero que contém dois átomos de molibdênio (Mo) e 30 átomos de ferro. A dinitrogenase–redutase (Fe–proteína) é um dímero de

subunidades idênticas. O complexo da nitrogenase catalisa a produção de amônia a partir do nitrogênio molecular:

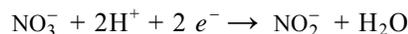


São necessários oito elétrons para a reação: seis para a redução do N_2 e dois para produzir H_2 . Os dois componentes do complexo da nitrogenase são inativados irreversivelmente pelo oxigênio e, por isso, muitas bactérias fixadoras de oxigênio ficam confinadas em ambientes anaeróbicos.

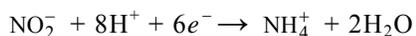
Em condições fisiológicas, a amônia existe principalmente na forma protonada, NH_4^+ (ion amônio) (pK' 9,25).

A. Nitrificação e desnitrificação

O nitrogênio biologicamente útil também é obtido a partir do íon nitrato (NO_3^-) presente na água e no solo. O nitrato é reduzido a íon amônio pelas plantas, fungos e muitas bactérias. Primeiro, a nitrato-redutase catalisa a redução de dois elétrons do íon nitrato a íon nitrito (NO_2^-):



A seguir, a nitrito-redutase converte o nitrito a íon amônio:



O nitrato é também produzido por certas bactérias que oxidam o NH_4^+ a NO_2^- e a seguir até NO_3^- , em processo chamado *nitrificação*. Outros organismos convertem o íon nitrato e o íon nitrito de volta a N_2 para a atmosfera, em mecanismo chamado *desnitrificação*. Todas essas reações constituem o *ciclo do nitrogênio*. (Figura 11.1).

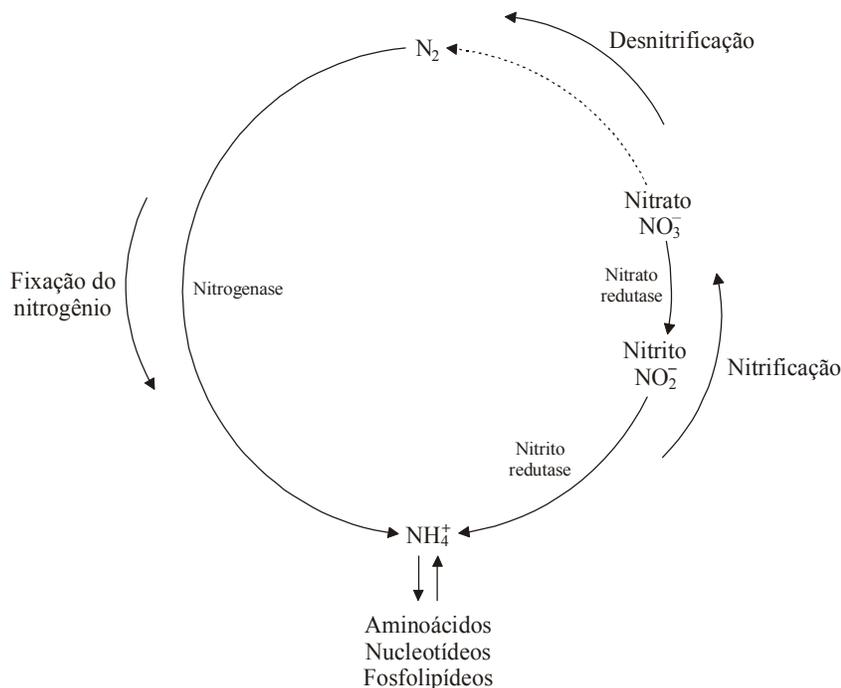


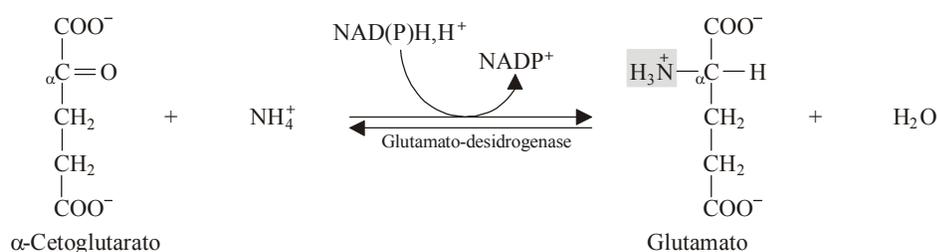
Figura 11.1

Ciclo do nitrogênio. A fixação do nitrogênio converte N_2 em íon amônio útil biologicamente. O nitrato também pode ser convertido a íon amônio. A amônia é transformada de volta a N_2 por nitrificação seguida por desnitrificação.

B. Incorporação de íons amônio em aminoácidos

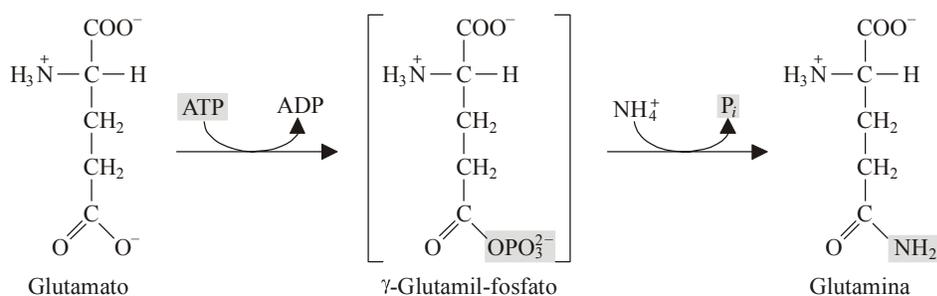
Existem duas vias principais para a incorporação de íons amônio para formar aminoácidos e, a seguir, outras biomoléculas: (1) aminação redutiva de α -cetoácidos e (2) formação de amidas de ácido aspártico e de ácido glutâmico com a subsequente transferência do nitrogênio amida para formar outros aminoácidos.

A *glutamato-desidrogenase*, uma enzima encontrada na mitocôndria e citoplasma de células eucarióticas e em algumas bactérias, catalisa a incorporação de íons amônio ao α -cetoglutarato:



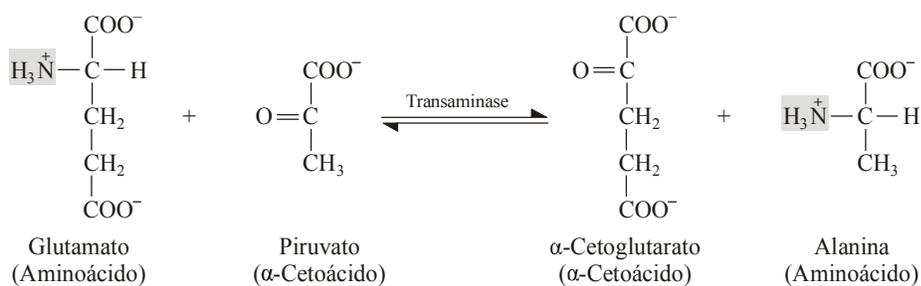
Em eucariotos, a desidrogenase também libera íons amônio para a excreção de nitrogênio a partir do glutamato proveniente, sobretudo, das reações de transaminação. Como a reação é reversível, o excesso de amônia promove a síntese de glutamato. A *glutamato-desidrogenase* é uma enzima alostérica ativada pelo ADP e o GDP, e inibida pelo ATP e o GTP.

Os íons amônio são também incorporados ao glutamato para formar glutamina em presença da *glutamina-sintetase*, enzima encontrada em todos os organismos. Nos microrganismos, é um ponto crítico de entrada para a fixação de nitrogênio. Em animais, é a principal via de conversão de íons amônio – compostos altamente tóxicos – em glutamina para ser transportada no sangue. Na primeira etapa da reação, o ATP doa um grupo fosforil para o glutamato. A seguir, os íons amônio reagem com o intermediário (γ -glutamil-fosfato), deslocando o P_i para produzir glutamina.

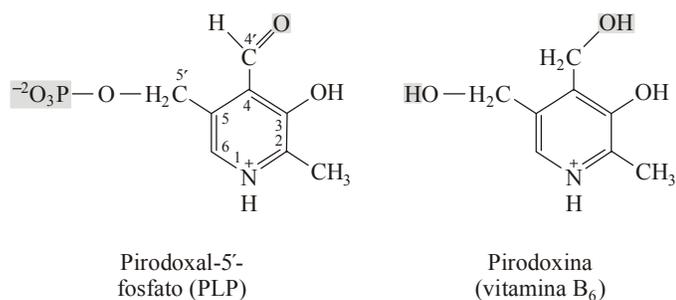


O nome *sintetase* indica que o ATP é consumido na reação.

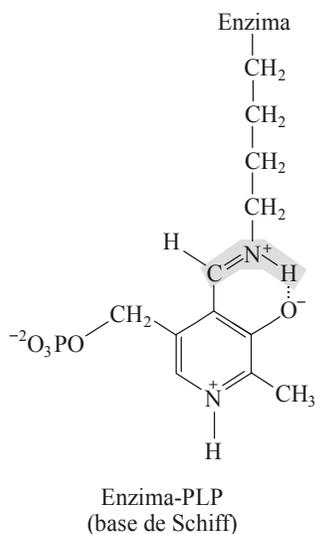
O cérebro, uma fonte rica em *glutamina-sintetase*, é especialmente sensível aos efeitos tóxicos de íons amônio. As células do cérebro convertem íons amônio em glutamina, uma molécula neutra e não-tóxica.



As transaminases requerem *piridoxal-5'-fosfato* (PLP) como coenzima. Este composto é a forma fosforilada da piridoxina (vitamina B₆):



A PLP está covalentemente ligada ao sítio ativo da enzima via base de Schiff (R'-CH=N-R, uma aldimina) ligada ao grupo ε-amino do resíduo de lisina:



Forças estabilizadoras adicionais incluem interações iônicas entre as cadeias laterais de aminoácidos e o anel piridinium e o grupo fosfato.

As reações de transaminação exercem papéis centrais tanto na síntese como degradação dos aminoácidos. Além disso, essas reações envolvem a interconversão de aminoácidos a piruvato ou ácidos dicarboxílicos, e atuam como ponte entre o metabolismo dos aminoácidos e os carboidratos.

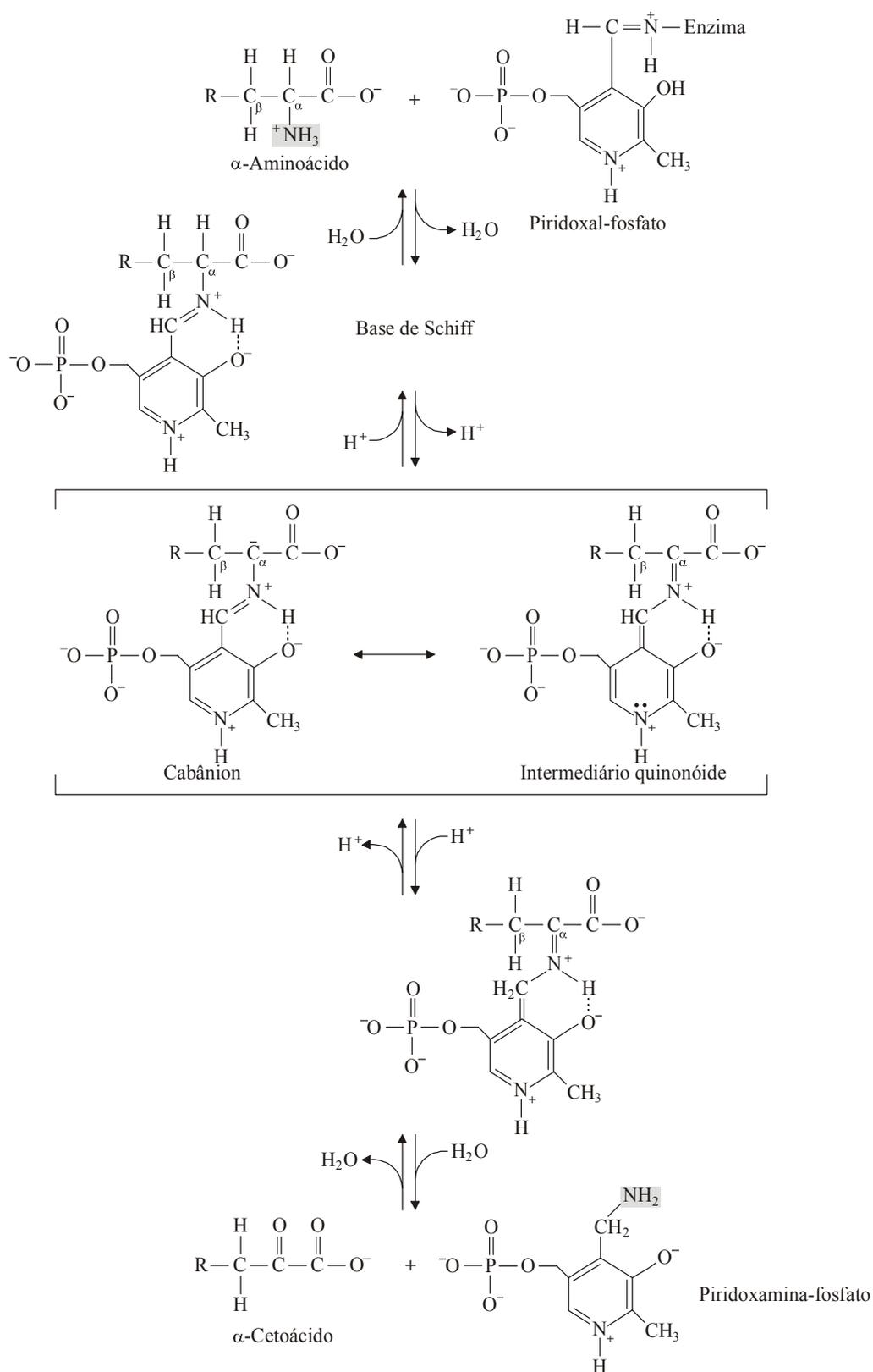


Figura 11.2
Papel do piridoxal -5'-fosfato na transaminação.

11.3 Aminoácidos essenciais e não-essenciais

Os aminoácidos diferem de outras classes de biomoléculas pois cada membro é sintetizado por via única. Apesar da diversidade das vias sintéticas, o esqueleto carbonado de cada aminoácido é derivado dos mesmos intermediários metabólicos: o piruvato, o oxalacetato, o α -cetoglutarato e o 3-fosfoglicerato. A tirosina, sintetizada a partir da fenilalanina, é uma exceção.

Os aminoácidos sintetizados em quantidades suficientes por mamíferos a partir da amônia e de esqueletos carbonados, são denominados *não-essenciais*; ou seja, eles estão disponíveis para as células mesmo quando não incluídos na dieta. Por outro lado, os aminoácidos *essenciais* são aqueles não sintetizados ou sintetizados em velocidade inadequada às necessidades metabólicas do organismo e, portanto, devem ser ingeridos na dieta. Os aminoácidos essenciais e não-essenciais estão listados na Tabela 11.1.

Tabela 11.1 – Aminoácidos essenciais e não-essenciais no homem

Essenciais	Não-essenciais
Arginina	Alanina
Histidina*	Asparagina
Isoleucina	Aspartato
Leucina	Cisteína
Lisina	Glutamato
Metionina	Glutamina
Fenilalanina	Glicina
Treonina	Hidroxiprolina
Triptofano	Prolina
Valina	Serina
	Tirosina

* A histidina é essencial no mínimo até os 12 anos de idade

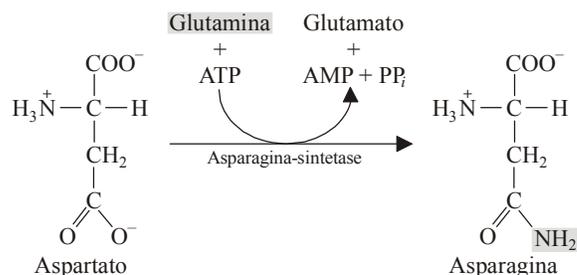
As fontes exógenas de proteínas diferem consideravelmente em suas proporções de aminoácidos essenciais. Em geral, os aminoácidos essenciais são encontrados em maior quantidade em proteínas de origem animal (exemplo, carne, leite e ovos). As proteínas vegetais muitas vezes são carentes de um ou mais desses aminoácidos. Por exemplo, a gliadina (proteína do trigo) tem quantidade insuficiente de lisina enquanto a zeína (proteína do milho) tem baixo conteúdo de lisina e triptofano. Como as proteínas vegetais diferem em sua composição de aminoácidos, é possível obter aminoácidos essenciais em quantidades apropriadas a partir da combinação de diversos vegetais. Por exemplo, o feijão (metionina baixa) associado com cereais (lisina baixa).

As rotas biossintéticas para a produção de aminoácidos não-essenciais são descritas a seguir. Ao considerar estes processos, deve-se compreender que se algum destes aminoácidos for excluído da dieta, pode ocorrer uma elevada demanda de aminoácidos essenciais, pois parte destes últimos são utilizados na síntese de não-essenciais. Por exemplo, a tirosina é classificada como não-essencial pois é formada a partir da fenilalanina. Entretanto, na ausência de tirosina exógena, a quantidade de fenilalanina necessária aumenta significativamente.

A. Biossíntese de aminoácidos não-essenciais

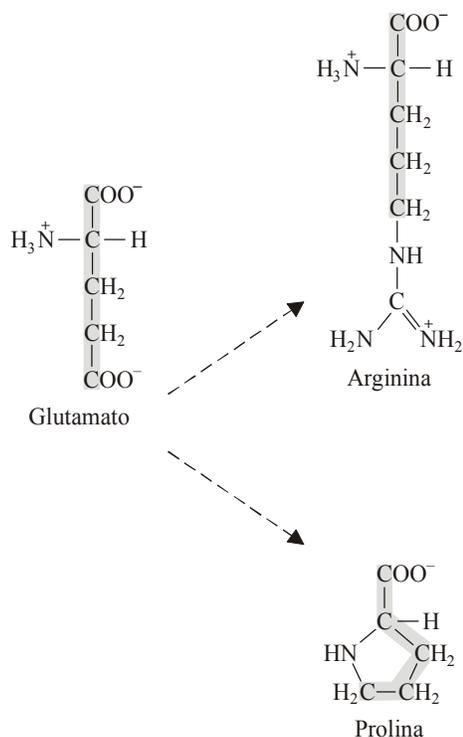
Em mamíferos, os aminoácidos não-essenciais são sintetizados a partir de várias fontes, tais como, os aminoácidos essenciais (tirosina por hidroxilação da fenilalanina) ou de intermediários metabólicos comuns: o piruvato, o oxalacetato, o α -cetoglutarato e o 3-fosfoglicerato.

Alguns aminoácidos são formados por reações de transaminação. Por essa via, a *alanina* é produzida a partir do piruvato, o *glutamato* a partir do α -cetoglutarato e o *aspartato* a partir do oxaloacetato. A glutamina-sintetase catalisa a amidação do glutamato para produzir *glutamina*. A asparagina-sintetase, emprega a glutamina como doador de grupo amino e converte o aspartato em asparagina:

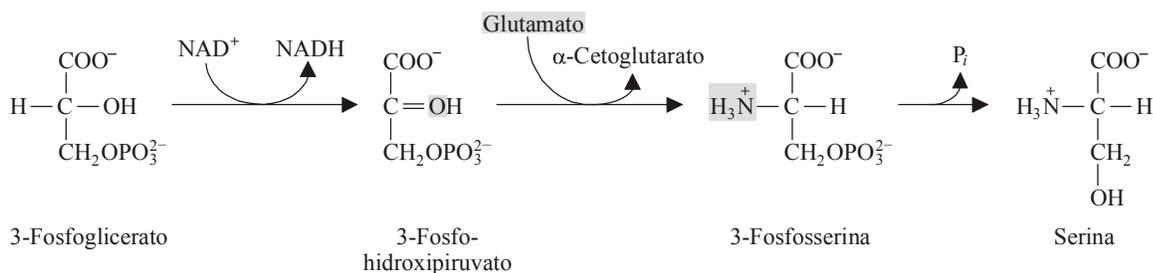


Somente três intermediários metabólicos (piruvato, oxaloacetato e α -cetoglutarato) fornecem cinco dos dez aminoácidos não-essenciais por reações de transaminação e amidação.

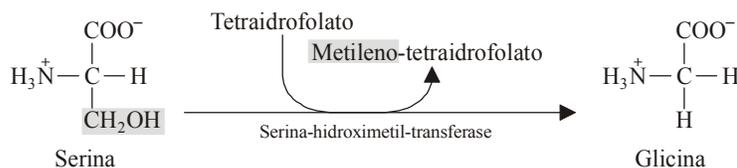
Vias mais complexas convertem glutamato em prolina e arginina:



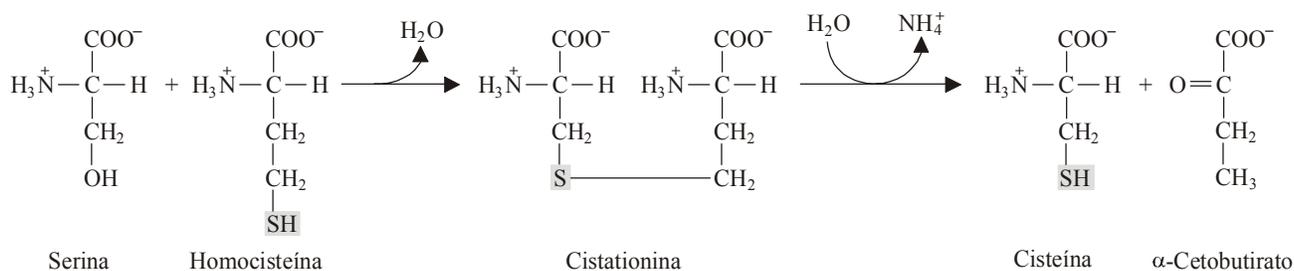
A *serina* tem como precursor a 3-fosfoglicerato, um intermediário da glicólise. A síntese ocorre em três reações:



A serina, um aminoácido com três carbonos, produz glicina com dois carbonos em reação catalisada pela serina-hidroximetil-transferase (a reação reversa converte glicina em serina). A enzima emprega um mecanismo dependente de piridoxal-5'-fosfato (PLP) para remover o grupo hidroximetil ($-\text{CH}_2\text{OH}$) ligado ao carbono α da serina; o fragmento de um carbono é então transferido para o co-fator tetraidrofolato (THF) (ver Seção 11.11.b).



O esqueleto carbonado da serina é utilizado para a síntese de *cisteína*. A reação envolve a condensação da serina com a homocisteína para formar cistationina que por clivagem produz cisteína, α -cetobutirato e amônia. Estas reações são catalisadas pela cistationina- β -sintetase e cistationina- β -liase, respectivamente:



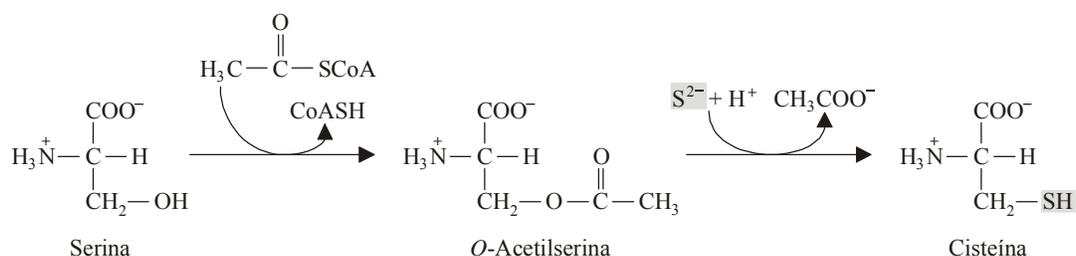
A homocisteína é derivada da metionina pela formação do intermediário *S*-adenosilmetionina. A transferência do grupo metila deste último, libera a *S*-adenosil-homocisteína, que é clivada à homocisteína. Enquanto os carbonos da cisteína são derivados da serina, o enxôfre é obtido unicamente a partir da metionina (em processo denominado transsulfuração). Restrição de cisteína na dieta deve ser compensada por um aumento na ingestão de metionina.

B. Biossíntese de aminoácidos essenciais

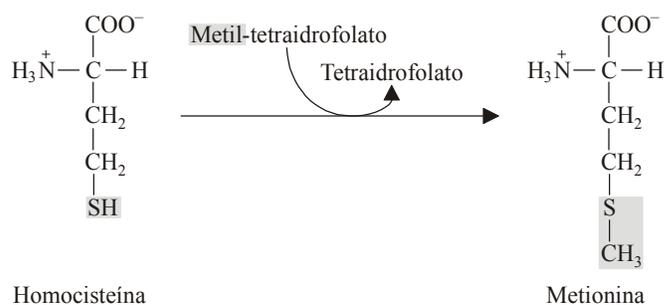
Os aminoácidos essenciais são sintetizados por vias que necessitam várias etapas. Em algum ponto da evolução, os animais perderam a capacidade de sintetizar esses aminoácidos, provavelmente porque as vias consumiam muita energia e os compostos já existiam em alimentos. Em

resumo, os humanos não sintetizam aminoácidos ramificados ou aromáticos e, também, não incorporam enxôfre em compostos como a metionina.

Foi descrito acima que a síntese da cisteína em mamíferos necessita um átomo de enxôfre derivado, em última instância, da metionina. Em bactérias, a síntese de metionina requer um átomo de enxôfre derivado da cisteína. O enxôfre proveniente do sulfeto inorgânico substitui o grupo acetila da *O*-acetilserina (obtida por acilação da serina) para produzir cisteína..



A cisteína doa, então, o átomo de enxôfre para a homocisteína, cujo esqueleto de quatro carbonos é derivado do aspartato. A etapa final da síntese da metionina é catalisada pela metionina-sintase, que adiciona à homocisteína um grupo metila transportado pelo tetraidrofolato;

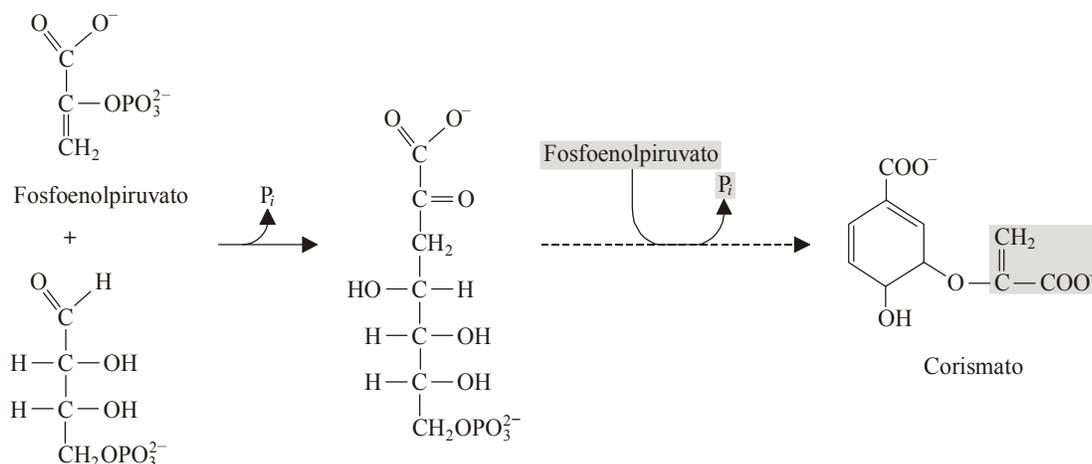


Em humanos, níveis elevados de homocisteína no sangue estão associados com a doença cardiovascular. A relação foi inicialmente descoberta em indivíduos com homocistinúria, uma desordem em que o excesso de homocisteína é excretada na urina. Esses indivíduos desenvolvem aterosclerose ainda crianças, provavelmente porque a homocisteína danifica diretamente as paredes dos vasos sanguíneos mesmo em ausência de teores elevados de LDL. Aumentos na ingestão de folato, a vitamina precursora do tetraidrofolato, reduz o nível de homocisteína pela sua conversão em metionina.

O aspartato, precursor da metionina, é também o precursor dos aminoácidos essenciais treonina e lisina. Como esses aminoácidos são derivados de outro aminoácido, eles já possuem o grupo amino. Os aminoácidos alifáticos (valina, leucina e isoleucina) são sintetizados por vias que empregam o piruvato como substrato inicial. Esses aminoácidos necessitam uma etapa catalisada por transaminase (com glutamato como substrato) para introduzir o grupo amino.

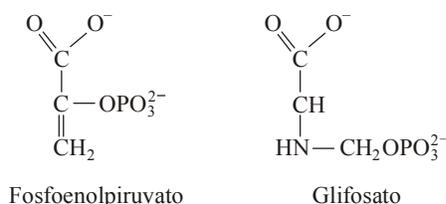
Em plantas e bactérias, a via de síntese de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano) inicia com a condensação do fosfoenolpiruvato (um intermediário glicolítico com três carbonos) com a eritrose-4-fosfato (um intermediário de quatro carbonos na via pentose-fosfato). O produto da reação com sete carbonos cicliza e sofre

modificações adicionais, incluindo a adição de mais três carbonos do fosfoenolpiruvato, para formar o *corismato*, o intermediário comum na síntese dos três aminoácidos aromáticos.

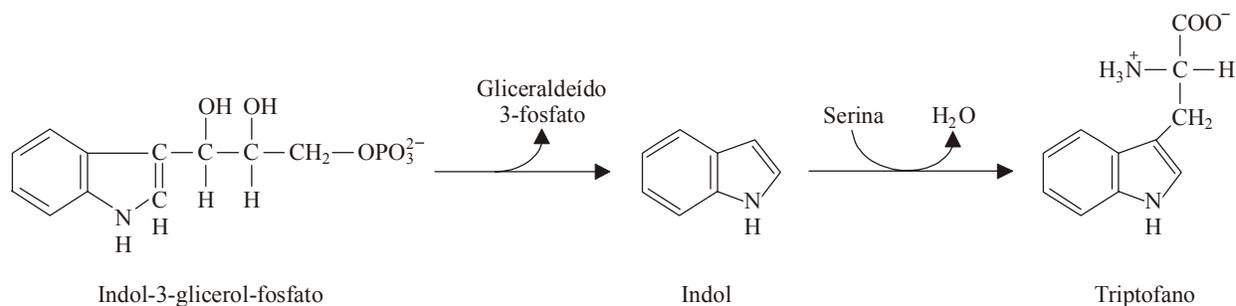


Eritrose-4-fosfato

Como os animais não sintetizam o corismato, essa via é alvo de agentes que podem inibir o metabolismo de plantas sem afetar os animais. Por exemplo, o herbicida glifosato (Roundup[®]) compete com o segundo fosfoenolpiruvato na via que produz corismato.



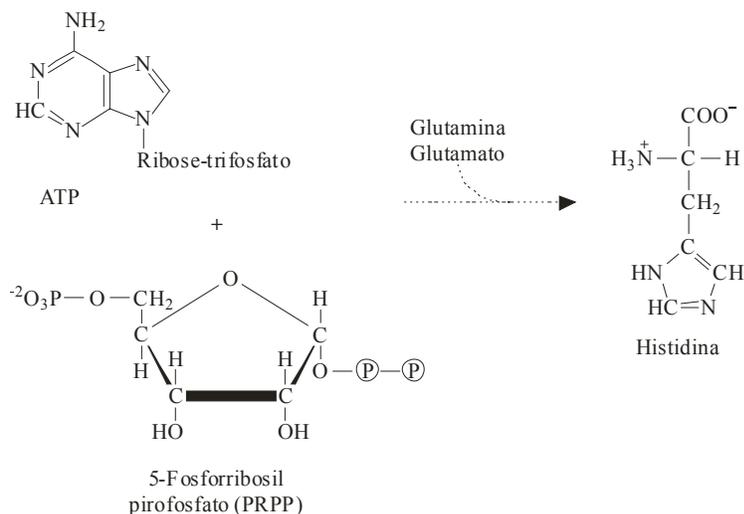
As duas reações finais da via biossintética do triptofano (que tem 13 etapas) são catalisadas pela triptofano-sintase, uma enzima bifuncional com uma estrutura quaternária $\alpha_2\beta_2$. A subunidade α cliva o indol-3-glicerol-fosfato gerando indol e gliceraldeído-3-fosfato. A seguir, a subunidade β adiciona serina ao indol para produzir triptofano.



Indol, o produto da reação da subunidade α e o substrato para a reação da subunidade β , nunca se separa da enzima. Em vez disso, o intermediário indol se difunde entre os dois sítios ativos, não escapando para o solvente circundante. Esse fenômeno, no qual o intermediário de duas reações é

diretamente transferido de um sítio ativo a outro, é chamado *canalização* e aumenta a velocidade do processo ao evitar a perda de intermediários.

Somente um dos aminoácidos-padrão não é sintetizado a partir das principais vias que metabolizam os carboidratos: a histidina, para o qual, o ATP fornece um nitrogênio e um átomo de carbono. O glutamato e a glutamina doam os outros dois átomos de nitrogênio e os restantes cinco carbonos são derivados do 5-fosforribosil-pirofosfato (PRPP).

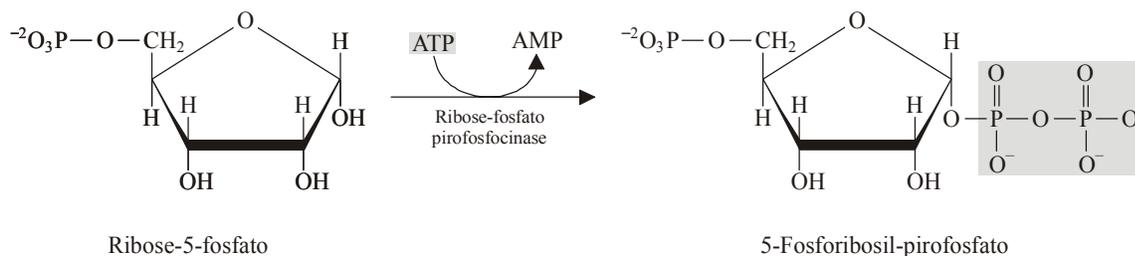


O 5-fosforribosil-pirofosfato é também fonte de ribose para os nucleotídeos. Isso sugere que a histidina talvez tenha sido um dos primeiros aminoácidos sintetizados nos primórdios da vida realizando a transição de um metabolismo todo-RNA para um RNA-e-proteína.

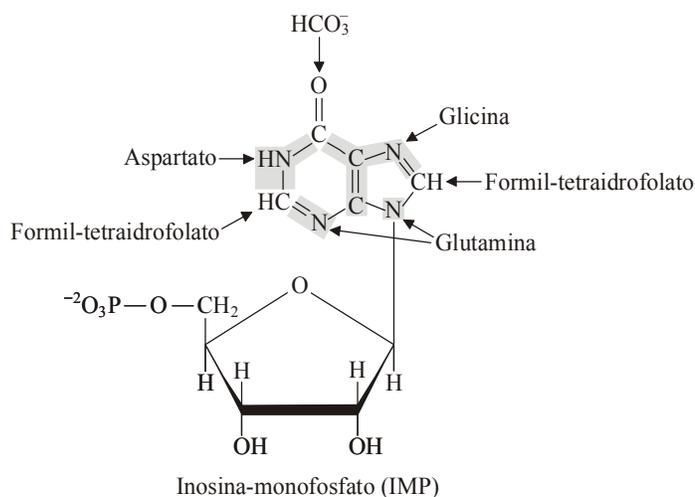
11.4 Biossíntese de nucleotídeos

Os nucleotídeos são sintetizados a partir de precursores metabólicos: aminoácidos, ribose-5-fosfato, CO₂ e NH₃ (via “de novo”). O organismo humano também recicla nucleotídeos a partir dos produtos de degradação de ácidos nucléicos e de co-fatores nucleotídeos (via de recuperação). Apesar do suprimento alimentar de nucleotídeos, as vias biossintéticas e de recuperação são tão eficientes que não há necessidade de purinas e pirimidinas da dieta. Nessa seção serão examinadas algumas vias biossintéticas dos nucleotídeos purínicos e pirimidínicos em mamíferos.

Os nucleotídeos de purina (AMP e GMP) são sintetizados a partir da ribose-5-fosfato (produto da via pentose-fosfato) para formar 5-fosforribosil-pirofosfato (que é também precursor da histidina):



As subsequentes dez etapas da via requerem como substratos a glutamina, a glicina, o aspartato, o bicarbonato além de grupos formil ($-\text{HC}=\text{O}$) doados pelo tetraidrofolato. O produto é a *inosina monofosfato* (IMP), um nucleotídeo cuja base é a purina hipoxantina:



O IMP é o substrato para duas vias curtas que produzem AMP e GMP. Na síntese de AMP, um grupo amino do aspartato é transferido para a purina; na síntese de GMP, o glutamato é a fonte do grupo amino. As cinases então catalisam as reações de transferência de grupos fosforil para converter os nucleosídeos monofosfatos em difosfatos e, a seguir, em trifosfatos (ATP e GTP).

A Figura 11.3 indica que a GTP participa da síntese de AMP, enquanto o ATP participa na síntese de GMP. Altas concentrações de ATP, portanto, promovem a produção de GMP, enquanto altas concentrações de GTP promovem a produção de AMP. Essa relação recíproca é um mecanismo de controle da produção dos nucleotídeos adenina e guanina. (Como a maioria dos nucleotídeos destinam-se para a síntese de DNA e RNA, eles são necessários em quantidades aproximadamente iguais). A via que produz AMP e GMP é também regulada por retroinibição em vários pontos, incluindo a primeira etapa, a produção de 5-fosforribosil-pirofosfato a partir da ribose-5-fosfato, que é inibida tanto pelo ADP como pelo GDP.

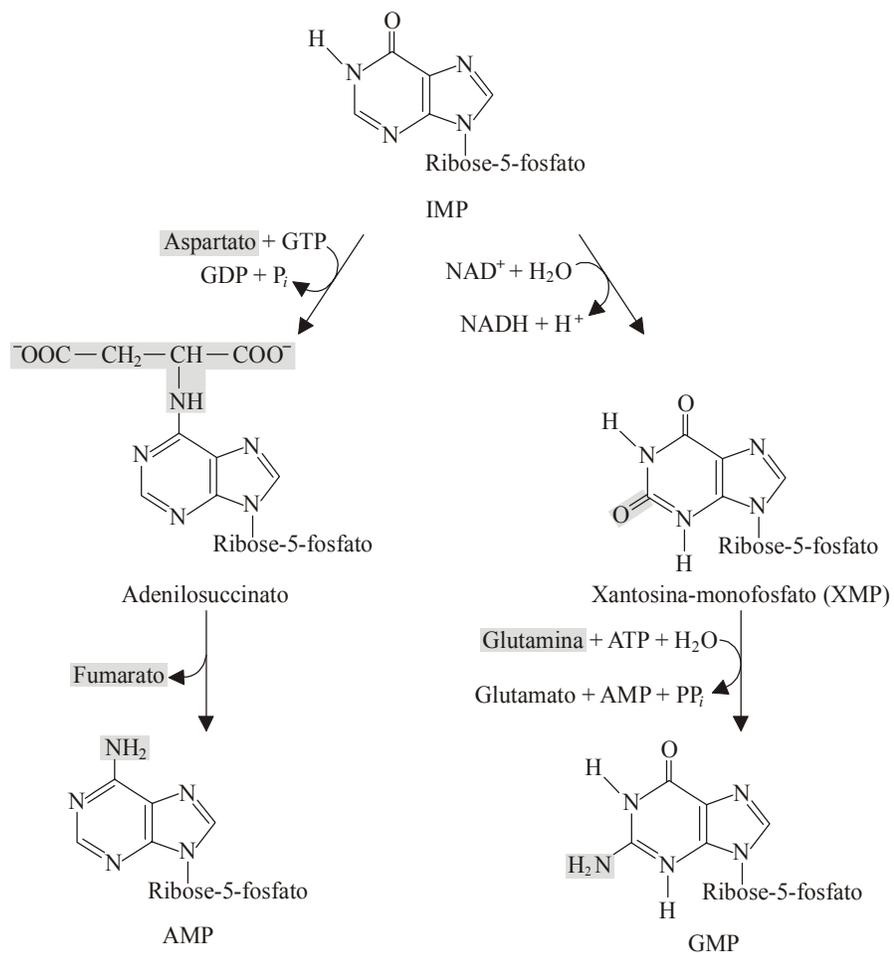
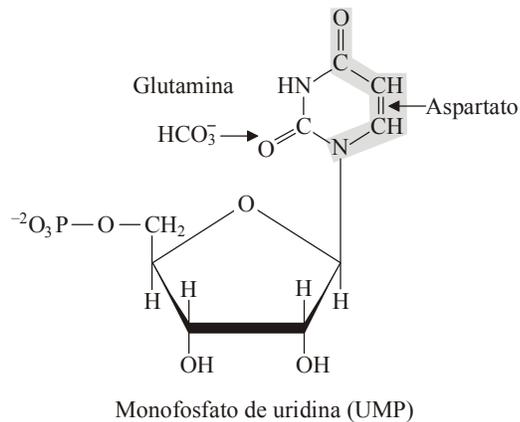
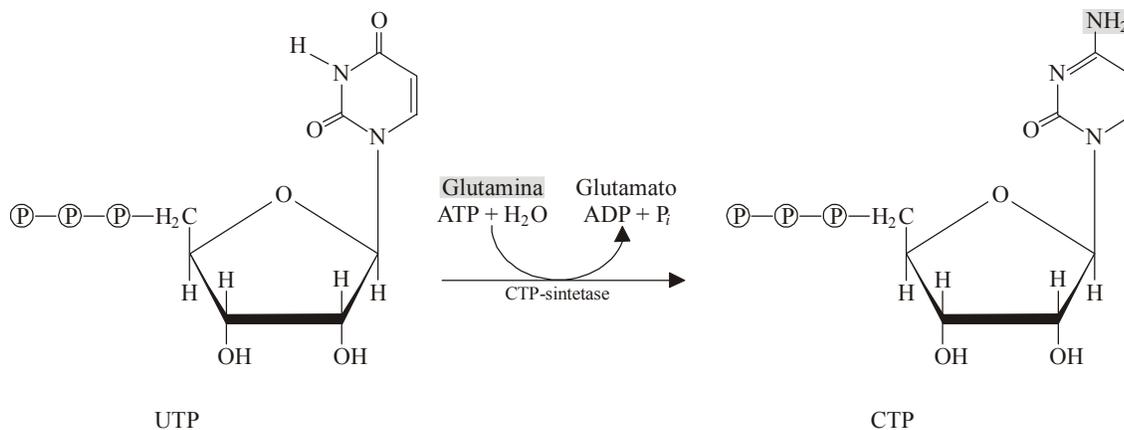


Figura 11.3
Síntese de AMP e GMP a partir do IMP.

Em contraste aos nucleotídeos das purinas, os nucleotídeos das pirimidinas são sintetizados como uma base subsequentemente ligada ao 5-fosforribosil-pirofosfato para formar o nucleotídeo. A via de seis etapas que forma a uridina monofosfato (UMP) necessita glutamina, aspartato e bicarbonato.



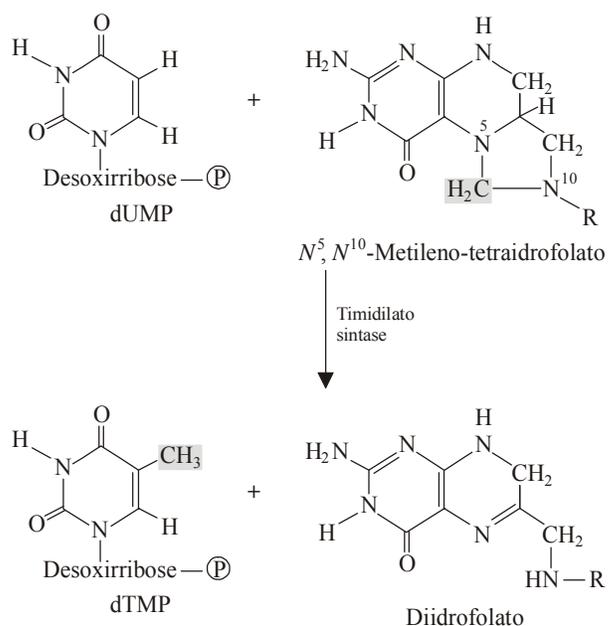
A UMP é fosforilada para formar UDP e, a seguir, UTP. A CTP-sintetase catalisa a aminação de UTP a CTP, usando a glutamina como doador do grupo amino:



A via de síntese de UMP em mamíferos é regulada principalmente por retroinibição pelo UMP, UDP e UTP. O ATP ativa a enzima que catalisa a primeira etapa. Isso ajuda a equilibrar a produção de nucleotídeos purínicos e pirimidínicos.

Até aqui, foram descritas as sínteses de ATP, GTP, CTP e UTP, que são substratos para a síntese de RNA. O DNA é sintetizado a partir de desoxinucleotídeos, que são formados pela redução de ribonucleosídeos difosfatoatos ADP, GDP, CDP e UDP seguido de pela fosforilação de desoxinucleosídeo difosfatos a desoxinucleosídeo trifosfatos.

A dUTP não é usada para a síntese de DNA. Em vez disso, ela é rapidamente convertida em nucleotídeos timina (que previne a incorporação acidental de uracila ao DNA). Inicialmente, a dUTP é hidrolizada a dUMP. A seguir, a timidilato-sintetase adiciona um grupo metila ao dUMP para produzir dTMP, usando o metileno-tetraidrofolato como doador de metila.



A reação da serina-hidroximetiltransferase é a principal fonte de metileno-tetraidrofolato.

Na conversão do grupo metileno (-CH₂-) a grupo metila (-CH₃), a timidilato-sintase converte o co-fator tetraidrofolato à diidrofolato. A enzima diidrofolato-redutase dependente de NADH regenera, então, o co-fator tetraidrofolato reduzido. Finalmente, dTMP é fosforilado para produzir dTTP, substrato para a DNA-polimerase. (Ver Capítulo 13).

Como as células cancerígenas sofrem rápida divisão celular, as enzimas da síntese de nucleotídeos, incluindo a timidilato-sintase e a diidrofolato-redutase, são altamente ativas. Os compostos que inibem essas reações são usados na terapia contra o câncer. Por exemplo, o análogo da dUMP, a 5-fluorodesoxiuridilato, inativa a timidilato-sintase. “Antifolatos” como o metotrexato são inibidores competitivos da diidrofolato-redutase pois competem com o diidrofolato pela ligação com a enzima. Em presença de metotrexato, a célula cancerígena não regenera o tetraidrofolato necessário para a produção de dTMP e a célula morre. Muitas células não cancerígenas, cujo crescimento é mais lento, não são tão sensíveis ao efeito do medicamento.

11.5 Catabolismo dos aminoácidos

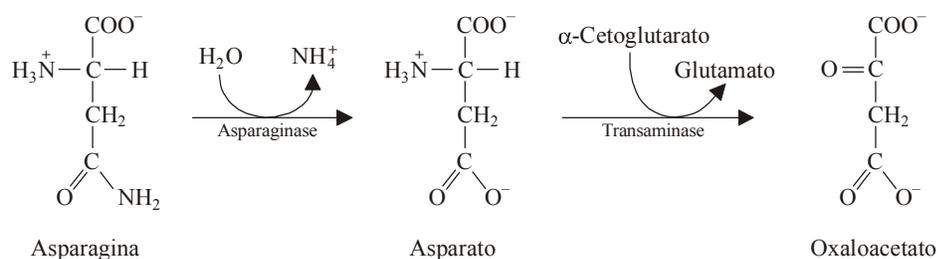
Após remoção dos grupos amino, as cadeias carbonadas dos aminoácidos são degradadas para atender 10-15% das necessidades energéticas do organismo. Segundo a natureza dos produtos de degradação, os aminoácidos podem ser classificados como *glicogênicos* (precursores da gliconeogênese) e/ou *cetogênicos* (produtores de corpos cetônicos)(Tabela 11.3).

Tabela 11.3 – Aminoácidos glicogênicos e cetogênicos

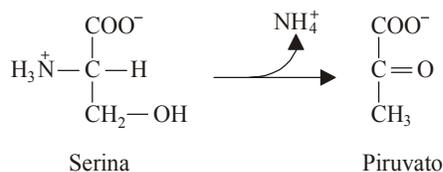
Glicogênicos	Cetogênicos	Glicogênicos e cetogênicos
Alanina	Leucina	Fenilalanina
Arginina	Lisina	Isoleucina
Asparagina		Tirosina
Aspartato		Treonina
Glicina		Triptofano
Cisteína		
Glutamato		
Glutamina		
Histidina		
Metionina		
Prolina		
Serina		
Valina		

Ao examinar a Tabela 11.3 verifica-se que todos os aminoácidos, exceto leucina e lisina, no mínimo parcialmente, são glicogênicos; todos os aminoácidos não essenciais são glicogênicos; e os esqueletos dos aminoácidos aromáticos são tanto glicogênicos como cetogênicos.

Três aminoácidos são convertidos a substratos glicogênicos por transaminação (o reverso de suas reações biossintéticas): alanina a piruvato, aspartato a oxaloacetato, e glutamato a α -cetoglutarato. O glutamato pode também ser desaminado em reação de oxidação (*ver* Seção 11.1.B). A asparagina forma aspartato por desaminação, que produz, então, oxaloacetato por transaminação.



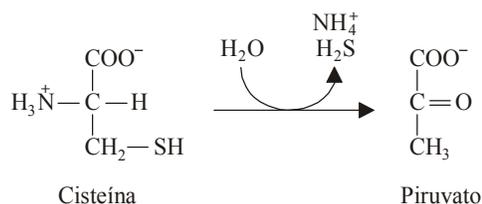
Do mesmo modo, a glutamina é desaminada a glutamato e, então, desaminada a α -cetoglutarato. A serina é convertida em piruvato por desaminação:



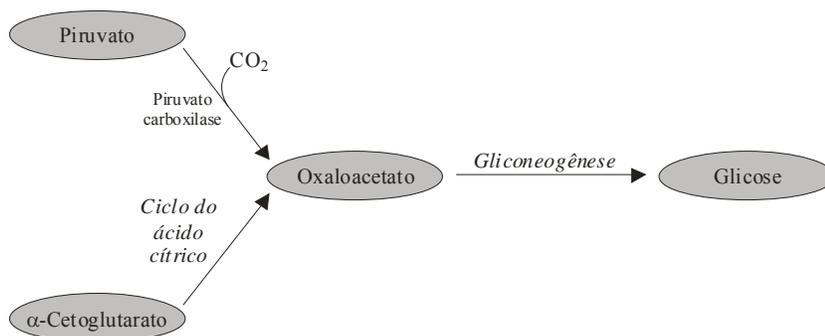
Notar que nessa reação e na conversão da asparagina e glutamina em suas contrapartes ácidas, o grupo amino é liberado como NH_4^+ em lugar de ser transferido para outro composto.

A prolina e a arginina (sintetizadas a partir do glutamato), e a histidina são catabolizadas a glutamato, posteriormente convertido a α -cetoglutarato. A “família” de aminoácidos do glutamato, que inclui glutamina, prolina, arginina e histidina, constitui ao redor de 25% dos aminoácidos da dieta, de tal modo, que suas contribuições potenciais para o metabolismo energético é significante.

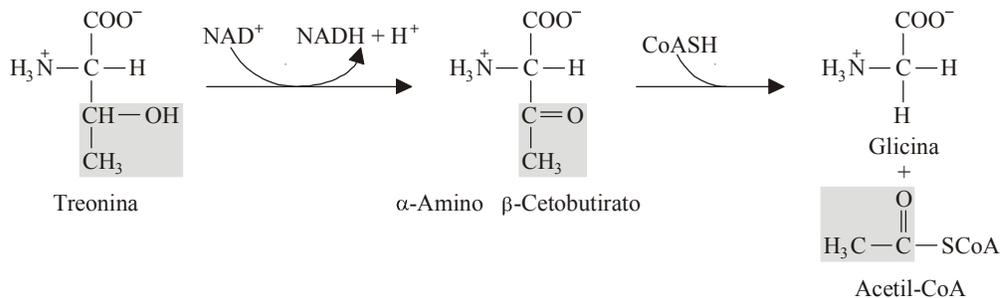
A cisteína é convertida a piruvato por um processo que libera amônia também como enxôfre:



Os produtos das reações anteriores, piruvato, oxaloacetato e α -cetoglutarato são todos precursores glicogênicos.



A treonina é glicogênica e cetogênica por formar acetil-CoA e glicina:



A acetil-CoA é precursora de corpos cetônicos e a glicina é potencialmente glicogênica – se for inicialmente convertida a serina pela ação da serina-hidroximetiltransferase. A principal rota de desdobramento da glicina, entretanto, é catalisada por um complexo multiproteína conhecido como sistema de clivagem da glicina



As vias de degradação dos demais aminoácidos são mais complexas. Por exemplo, os aminoácidos com cadeias laterais ramificadas – valina, leucina e isoleucina – sofrem transaminação para as suas formas α -cetoácidos e são, então, ligados à coenzima A, em reação de descarboxilação oxidativa. Essa etapa é catalisada pelo complexo da desidrogenase do α -cetoácido de cadeia ramificada, um complexo multienzimático semelhante ao complexo da piruvato-desidrogenase e que compartilha as mesmas subunidades. A deficiência genética da desidrogenase do α -cetoácido de cadeia ramificada causa a doença da urina do xarope de bordo, na qual altas concentrações de α -cetoácidos de cadeia ramificada são excretadas na urina que apresenta um odor característico. A doença é fatal caso não seja tratada com uma dieta de baixo teor de aminoácidos de cadeia ramificada.

As reações iniciais do catabolismo da valina são mostrados na figura 11. . Etapas subsequentes fornecem o intermediário do ciclo do ácido cítrico, a succinil-CoA. A isoleucina é degradada por uma via similar que produz succinil-CoA e acetil-CoA. A degradação da leucina fornece acetil-CoA e o acetoacetato (corpo cetônico). A degradação da lisina segue uma via diferente, mas, também forma acetil-CoA e acetoacetato. A degradação da metionina produz succinil-CoA.

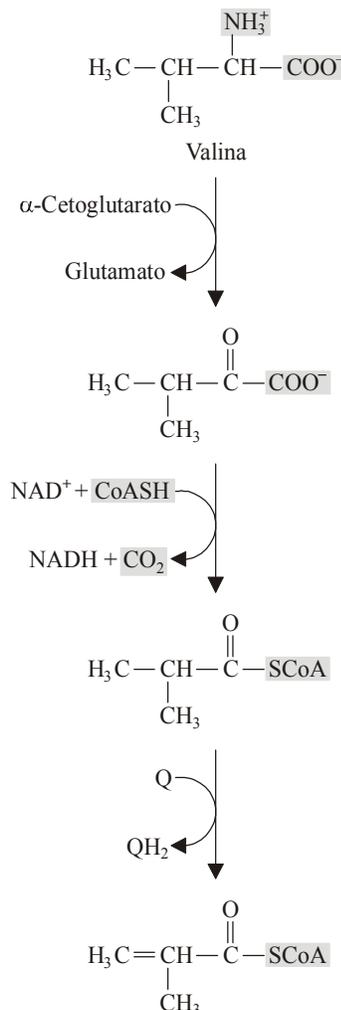
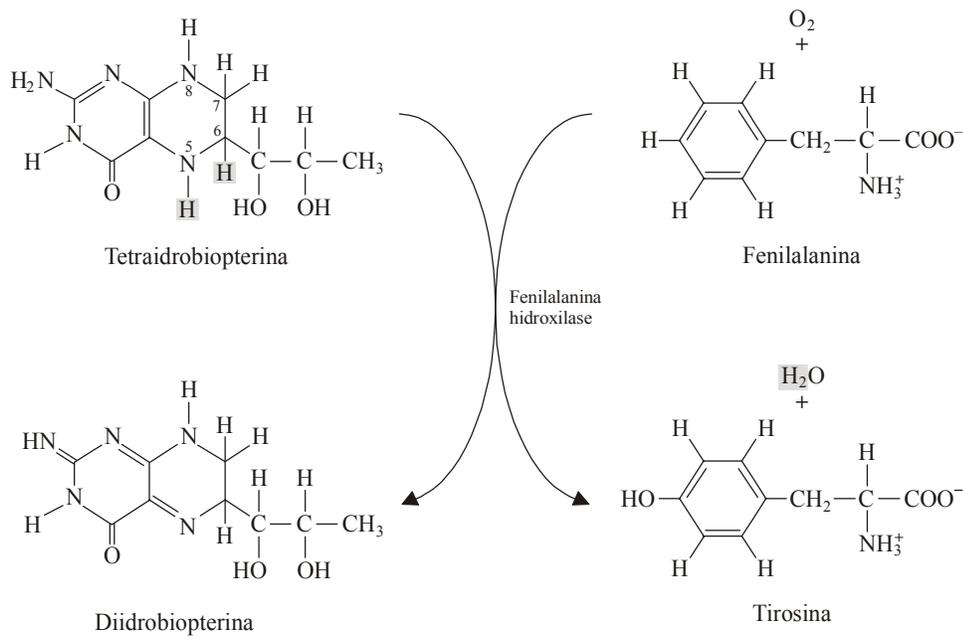


Figura 11.2
Etapas iniciais da degradação da valina.

Finalmente, a clivagem de aminoácidos aromáticos – fenilalanina, tirosina e triptofano – fornece o acetoacetato (corpo cetônico) e também um composto glicogênico (alanina ou fumarato). A primeira reação na via de degradação da fenilalanina é sua hidroxilação a tirosina (porisso a tirosina é não-essencial). A reação usa a tetraidrobiopterina (derivado da pterina) como co-fator. A tetraidrobiopterina é oxidada a diidrobiopterina em reação da fenilalanina-hidroxilase. O co-fator é subsequentemente reduzido à forma tetraidro por uma enzima NADH-dependente.



O resumo das interrelações entre o ciclo do ácido cítrico e o metabolismo dos aminoácidos é mostrada na Figura 11.3.

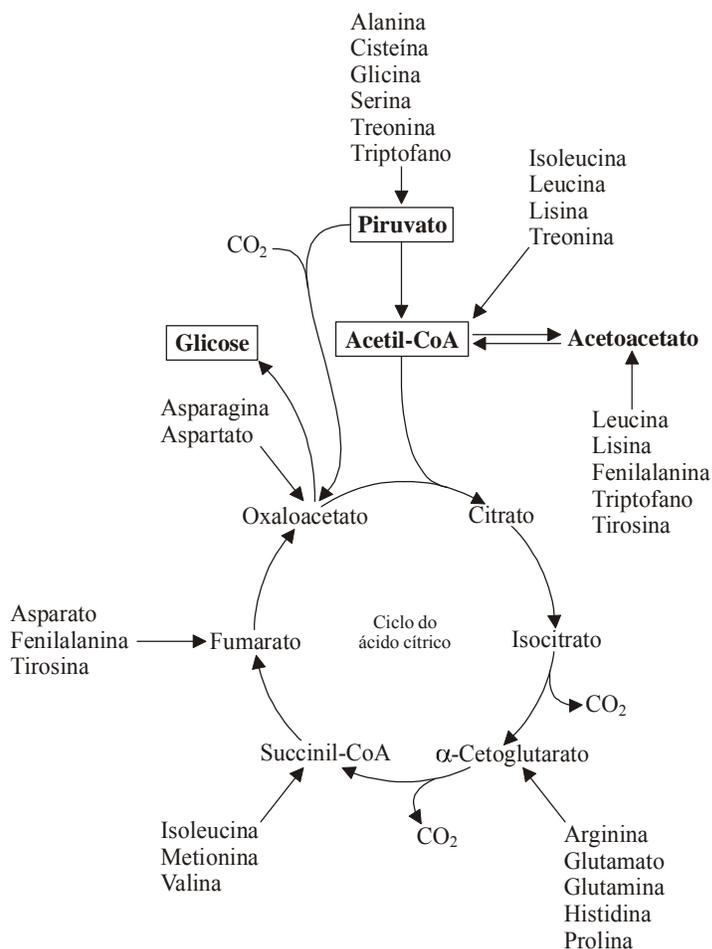


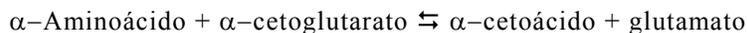
Figura 11.3
Resumo das interações entre o ciclo do ácido cítrico e o metabolismo dos aminoácidos. Conversão dos esqueletos carbonados dos aminoácidos em piruvato, acetoacetato, acetil-CoA, ou intermediários do ciclo do ácido cítrico para posterior catabolismo.

11.6 Excreção do nitrogênio

Os aminoácidos são degradados no fígado e, em menor grau, no rim. A contribuição do músculo esquelético é mínima. No fígado, os grupos amino dos aminoácidos são removidos em processo envolvendo principalmente dois tipos de reações: *transaminação* e *desaminação oxidativa*.

A. Transaminação

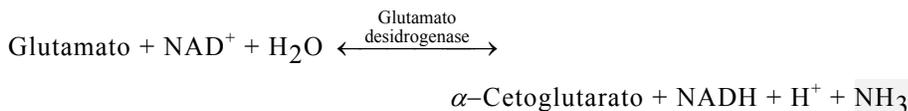
A reação de transaminação transfere reversivelmente o grupo α -amino de um aminoácido para o α -cetoglutarado em presença de *transaminases* (amino-transferases) (ver Seção 11.2)



A treonina, arginina, lisina e prolina não sofrem transaminação com o α -cetoglutarato.

B. Desaminação oxidativa

A *glutamato-desidrogenase* catalisa a remoção do grupo amino como amônia livre a partir do glutamato proveniente, sobretudo, das reações de transaminação (ver Seção 11.1.B). No fígado, a enzima está localizada na matriz mitocondrial e emprega o NAD^+ ou NADP^+ como acceptor de elétrons:



C. L-Aminoácido-oxidases

Pequenas quantidades de amônia são formadas pela ação das *L-aminoácido-oxidases* encontradas nos peroxissomas do fígado e rins. O acceptor imediato de elétrons é a FMN (flavina mononucleotídeo). A FMNH_2 produzida reage com o O_2 para formar H_2O_2 .

D. Serina e treonina-desidratases

A serina e a treonina não são substratos para as reações de transaminações. Seus grupos amino são removidos por enzimas hepáticas que necessitam piridoxal-fosfato: a *serina-desidratase* e *treonina-desidratase*. O esqueleto carbonado produzidos nas reações são o piruvato e o α -cetoglutarato, respectivamente.

E. Urease bacteriana

Cerca de 25% da amônia hepática é produzida pela ação de ureases bacterianas intestinais sobre a uréia que difunde do sangue para o lúmen intestinal. A amônia liberada volta ao fígado pela circulação.

11.7 Destino da amônia

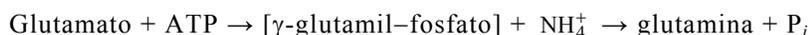
Os íons amônio formados por transaminação/desaminação oxidativa e por outras reações, são exportados dos tecidos extra-hepáticos para o fígado para formar uréia, um composto não-tóxico.

Os efeitos tóxicos dos íons amônio são provocados pela adição dos mesmos ao α -cetoglutarato para formar glutamato (ação reversa da glutamato-desidrogenase). Como o desvio do α -cetoglutarato interfere no funcionamento normal do ciclo do ácido cítrico, ocorre a diminuição da oxidação de acetil-CoA derivado da glicose, o principal combustível para o cérebro e, assim, elevar a formação de corpos cetônicos. Como o α -cetoglutarato é também intermediário em outros processos sua depleção altera o metabolismo normal da célula. Outros fatores pouco entendidos também atuam para a toxicidade de íons amônio para o cérebro.

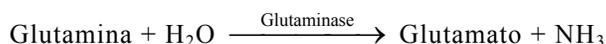
São dois os mecanismos para o transporte de íons amônio dos tecidos extra-hepáticos para o fígado ou para os rins: a *síntese de glutamina* e o *ciclo glicose-alanina*.

A. Incorporação da amônia ao glutamato para formar glutamina

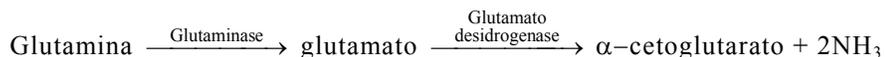
A maioria dos tecidos sintetizam glutamina a partir do glutamato como forma de armazenamento temporário não-tóxico e transporte de amônia para o fígado ou para os rins. (Ver Seção 11.1.B).



A glutamina é hidrolizada no fígado e rim, a glutamato e amônia pela ação da enzima *glutaminase*:



No fígado, a amônia liberada pela hidrólise é utilizada na síntese de uréia. No rim, além da atividade da glutaminase para a produção de glutamato, ocorre a desaminação oxidativa desse último a α -cetoglutarato pela ação da *glutamato-desidrogenase*. Portanto, duas moléculas de amônia são excretadas na urina para cada glutamina transformada em α -cetoglutarato.

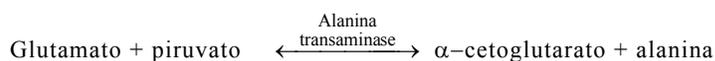


Nos túbulos renais, a amônia é protonada a íons amônio (NH_4^+), que atuam na neutralização de ácidos metabólicos na urina.

A glutamina também exerce importante papel na biossíntese de hexosaminas, aminoácidos, purinas e pirimidinas.

B. Ciclo glicose-alanina

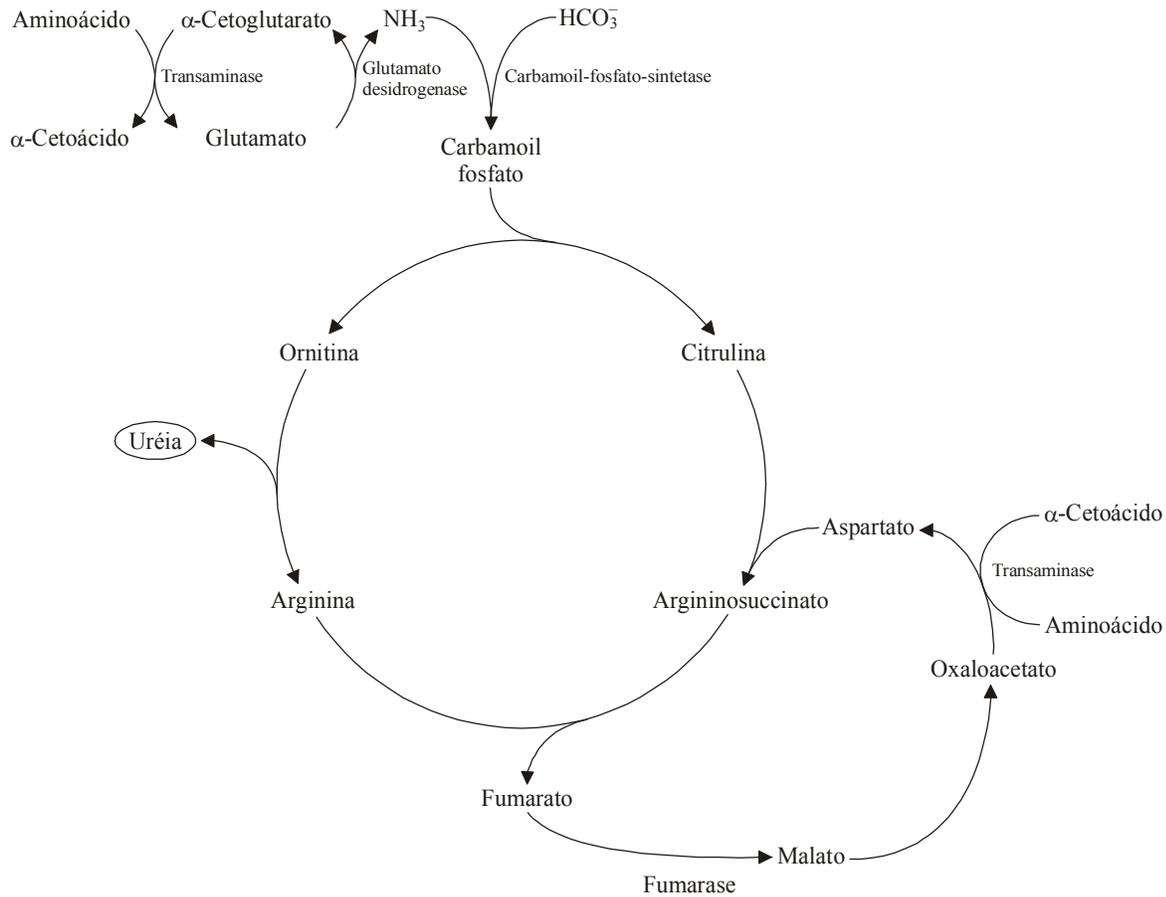
Os íons amônio produzidos pela degradação de aminoácidos nos músculos e outros tecidos, são também transportados ao fígado como alanina utilizando o *ciclo da glicose-alanina*. No músculo, os íons amônio reagem com o α -cetoglutarato para formar glutamato pela ação da *glutamato-desidrogenase*. O glutamato transfere o seu grupo α -amino ao piruvato em presença da *alanina-transaminase*:



A alanina produzida é transportada pelo sangue ao fígado onde transfere o seu grupo amino para o α -cetoglutarato por meio da *alanina-transaminase*, formando glutamato que, por desaminação, produz α -cetoglutarato e amônia pela *glutamato-desidrogenase*.

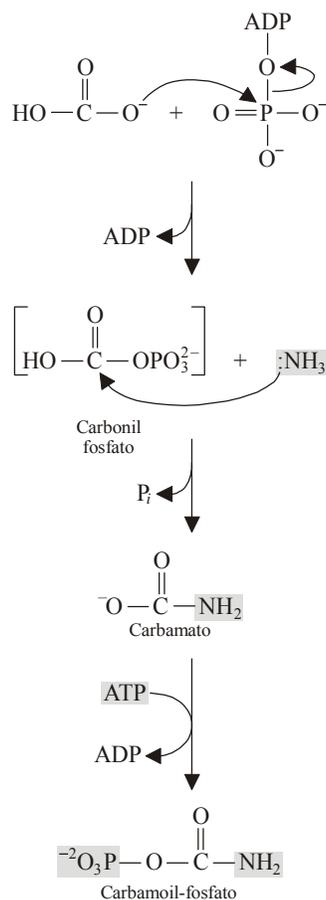
11.8 Síntese da uréia (Ciclo da Uréia)

A uréia – um composto neutro, não-tóxico, altamente solúvel e excretado pela urina – é o principal produto de excreção do excesso de nitrogênio proveniente do catabolismo dos aminoácidos no homem. Com ingestão normal de proteínas, a uréia constitui 80% dos produtos nitrogenados da urina. São ainda encontrados na urina: ácido úrico, creatinina, íons amônio e outras formas menores de compostos nitrogenados. A síntese de uréia é realizada no fígado por cinco reações (duas mitocondriais e três citosólicas) do *ciclo da uréia* (ciclo de Krebs-Henseleit) (Figura 11.4).

**Figura 11.4**

Ciclo da uréia. As enzimas que participam do ciclo são: (1) carbamoil-fosfato-sintetase, (2) ornitina-transcarbamoilase, (3) arginino-succinato-sintetase, (4) arginino-succinase e (5) arginase. As enzimas (1) e (2) são mitocondriais e as enzimas 3-5 são citosólicas.

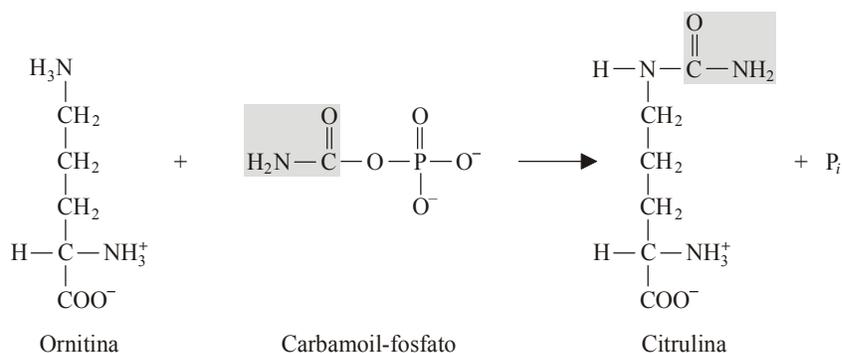
1. Carbamoil-fosfato-sintetase I. O substrato inicial para o ciclo da uréia é uma molécula “ativada” produzida pela condensação do bicarbonato e íon amônio, catalisada pela *carbamoil-fosfato-sintetase I*. A reação consome dois ATP e produz *carbamoil-fosfato* (composto de alta energia). Tecnicamente a reação não faz parte do ciclo da uréia.

**Figura 11.5**

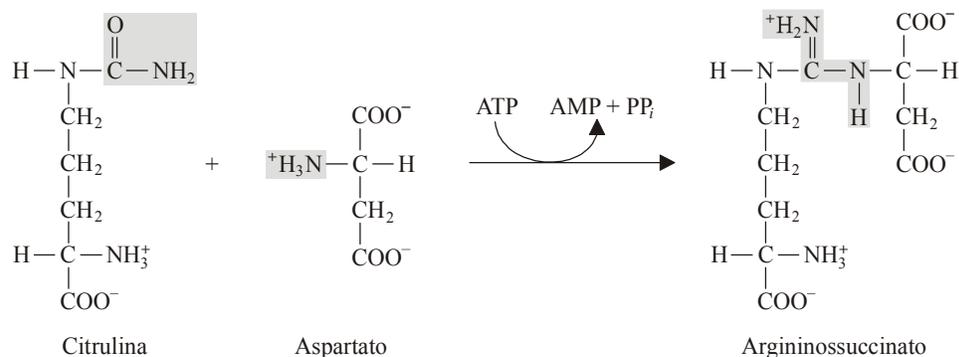
Síntese da carbamoil-fosfato catalisada pela carbamoil-fosfato-sintetase I. O ATP ativa o fosfato para formar a carbonila-fosfato. O NH_3 reage com a carbonila-fosfato para formar carbamato. A incorporação de um segundo grupo fosforil forma carbamoil-fosfato e ADP.

A enzima requer *N*-acetilglutamato como efetor alostérico positivo. Essa é a etapa limitante de síntese da uréia.

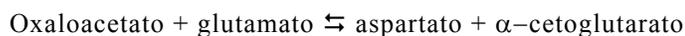
2. Ornitina-transcarbamoilase. A reação seguinte do ciclo é a transferência do grupo carbamoil ($\text{NH}_2\text{-CO-}$), oriundo do carbamoil-fosfato, para a ornitina para produzir *citulina*. A reação ocorre na matriz mitocondrial pela ação da *ornitina-transcarbamoilase*. A citulina é transferida para o citosol por uma proteína transportadora específica. As reações seguintes do ciclo da uréia tem lugar no citosol.



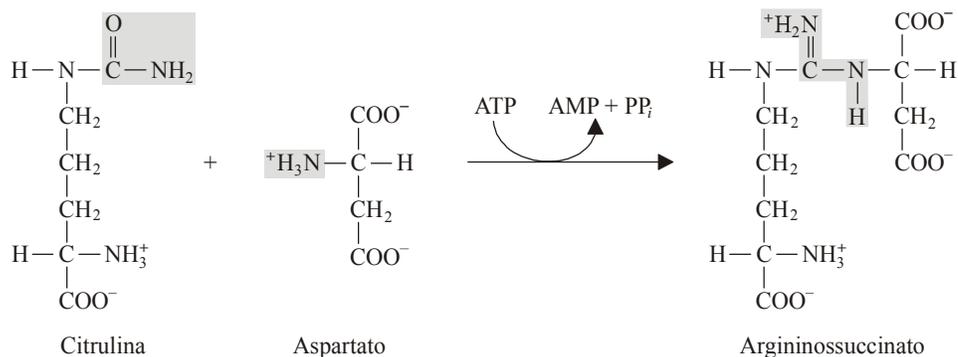
3. Arginino-succinato-sintetase. O segundo grupo amino da uréia é doado pelo aspartato. A condensação necessita ATP e é catalisada pela *arginino-succinato-sintetase*. Os produtos formados são: *arginino-succinato*, AMP e pirofosfato (PP_i). O pirofosfato (forte inibidor da reação) é clivado a ortofosfato (2P_i). A clivagem supre energia adicional para as reações sintéticas, além de remover o efeito inibidor do pirofosfato.



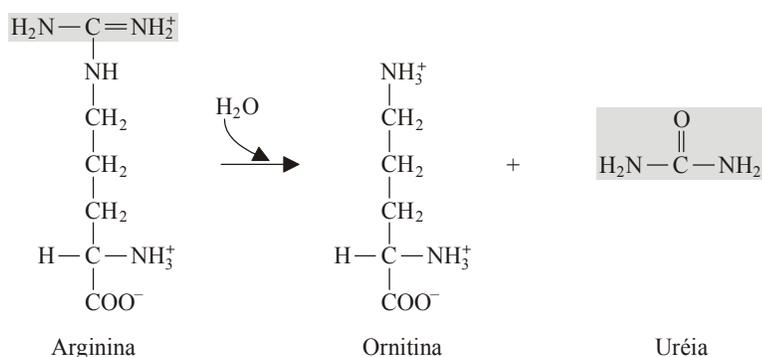
A principal fonte de aspartato é a transaminação do glutamato com o oxaloacetato:



4. Arginino-succinase. A *arginino-succinase* (*argininossuccinato-liase*) catalisa a clivagem do arginino-succinato para fornecer *arginina* e *fumarato*. A síntese do fumarato une o ciclo da uréia ao ciclo da ácido cítrico. O fumarato também pode ser reconvertido a aspartato.



5. Arginase. Somente o fígado possui a enzima *arginase* que catalisa a hidrólise da arginina produzindo *uréia* e regenerando a *ornitina*. A ornitina retorna para a mitocôndria onde condensa novamente com a carbamoil-fosfato para reiniciar o ciclo. Através da corrente sanguínea, a uréia é transportada até os rins, onde é excretada pela urina.

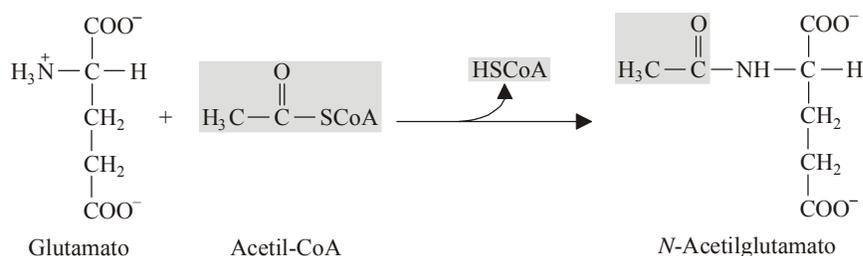


A uréia é proveniente, portanto, de dois grupos amino, um da amônia e outro do aspartato, e de um carbono fornecido pelo bicarbonato.

A síntese de uma molécula de uréia requer quatro ATP. Dois para a síntese de carbamoil-fosfato e um para a formação de argininossuccinato; esse último é clivado em AMP e pirofosfato (PP_i) cuja hidrólise fornece dois ortofosfatos (2P_i). Duas moléculas de ATP são consumidas para gerar o ATP a partir de AMP. Mesmo assim, o ciclo da uréia rende 2 ATP por meio de reações auxiliares. A reação da glutamato-desidrogenase produz NADH (ou NADPH), e a conversão de malato a oxaloacetato pela malato-desidrogenase também gera NADH (equivalente a 3 ATP). Total das duas reações: 6 ATP. O rendimento líquido é 2 ATP por molécula de uréia.

A. Regulação do ciclo da uréia

A carbamoil-fosfato-sintetase I mitocondrial é ativada alostericamente pelo *N-acetilglutamato*, produzido a partir do glutamato e de acetil-CoA em reação catalisada pela *N-acetilglutamato-sintase*, que é ativada pela arginina.

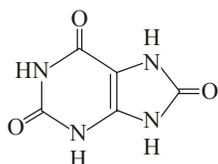


Quando a quebra metabólica de aminoácidos aumenta, a concentração do glutamato eleva e estimula a síntese do N-acetilglutamato que, por sua vez, aumenta a síntese de uréia.

As demais enzimas do ciclo da uréia são reguladas pela concentração de seus substratos. São modificadas por variações no consumo de proteínas na dieta. Após alguns dias de alterações no conteúdo protéico da dieta, ocorrem mudanças na produção de uréia. Vários hormônios (exemplo, glucagon e glicocorticóides) estão envolvidos no controle da velocidade de síntese das enzimas do ciclo.

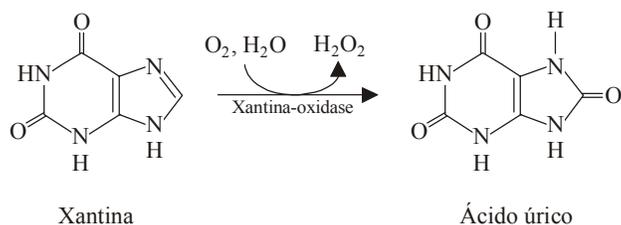
11.9 Excreção de nitrogênio como ácido úrico

A uréia é uma substância relativamente não-tóxica e facilmente transportada pelo sangue até os rins. Entretanto, a molécula de uréia necessita grandes quantidades de água para a sua excreção eficiente. Vertebrados voadores como os pássaros e para os répteis adaptados a ambientes áridos, isso é um sério problema. Esses organismos produzem ácido úrico como produto de excreção de nitrogênio que é eliminado como uma mistura semiflúida.



Ácido úrico

O ácido úrico é também o produto final da degradação de purina nucleotídeos em primatas e alguns outros animais. As moléculas de nucleotídeos são desdobradas por nucleotidasas (que removem os grupos fosfato para formar nucleosídeos) e desaminases (que removem os substituintes amínicos do anel). A reação final do catabolismo de purina nucleotídeos é catalisada pela *xantina-oxidase* para formar ácido úrico:



O excesso de ácido úrico, que é pouco solúvel em meio aquoso, resulta em deposição de cristais de urato de sódio na forma de cálculos renais. O ácido úrico também pode precipitar nas articulações, principalmente, dos joelhos e dos dedos do pé, em uma condição clínica dolorosa conhecida como *gota*. O excesso de ácido úrico pode ser tratado por um análogo de purina que bloqueia a atividade da xantina-oxidase. Os intermediários anteriores do catabolismo da purinas, que são mais solúveis que o ácido úrico, são então excretados.

As pirimidinas nucleotídeos, de modo semelhante as purinas, sofrem desaminação e remoção dos grupos fosfato e ribose. Os produtos das reações são muitas vezes utilizados nas vias de recuperação para regenerar nucleotídeos. Entretanto, de modo diferente das purinas, as bases pirimidínicas (uracila e timina) podem ser ainda degradadas como derivados de CoA. Conseqüentemente, o catabolismo das pirimidinas celulares contribui levemente para o *pool* de combustíveis metabólicos, enquanto o excesso de purinas são excretados.

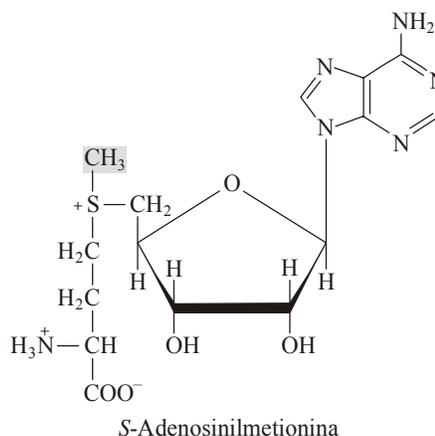
11.10 Moléculas derivadas dos aminoácidos

Os aminoácidos além de servirem como blocos construtores de polipeptídeos, são precursores de muitas biomoléculas de grande importância fisiológica. Na discussão seguinte, serão abordadas a síntese de várias dessas moléculas, por exemplo, neurotransmissores, glutathiona, alcalóides, porfirinas e nucleotídeos. Como esses processos envolvem a transferência de carbonos, a seção inicia com uma descrição do metabolismo de monocarbonos.

Grupamentos de uma unidade de carbono (em vários estágios de oxidação) são transferidos de um composto para outro em fases importantes do metabolismo como a síntese e destoxificação. Dois são os carreadores de compostos monocarbônicos: a *S*-adenosilmetionina e o tetraidrofolato.

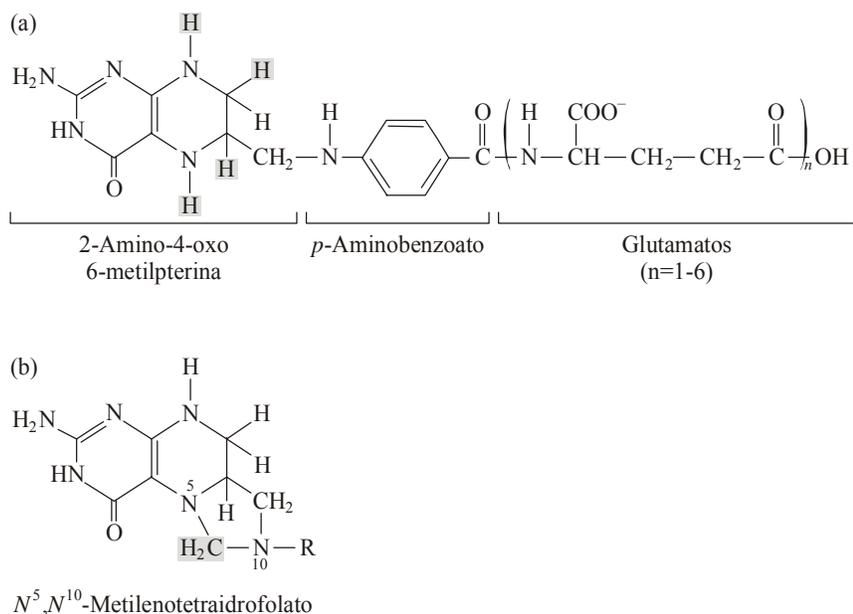
A. *S*-adenosilmetionina (SAM)

A *S*-adenosilmetionina é doadora de grupos metila ($-\text{CH}_3$) de um intermediário a outro em várias reações de síntese.



É obtido pela transferência do grupo adenosil do ATP para a metionina:



**Figura 11.2**

Tetraidrofolato (THF). (a) O co-fator consiste de um derivado da pterina, um resíduo de *p*-aminobenzoato e mais de seis resóduos de glutamato. É a forma reduzida da vitamina folato. Os quatro átomos de H da forma tetraidro estão sombreados. (b) Na conversão da serina em glicina, um grupo metileno (sombreado) liga-se ao N5 e N10 do tetraidrofolato. O tetraidrofolato pode carregar unidades de um carbono de diferentes estados de oxidação. Por exemplo, um grupo metila ligado ao N5 e um grupo formil (–HCO) ligado ao N5 ou N10.

O tetraidrofolato aceita unidades de um carbono de vários aminoácidos ou de seus metabólitos. Um exemplo proeminente é a remoção do grupo hidroximetil da serina com a consequente formação de glicina. Além da serina, outros intermediários doam unidades de um carbono ao tetraidrofolato (Tabela 11.5).

Tabela 11.5 – Doadores de unidades de um carbono (C₁) ao tetraidrofolato (THF)

Doador	Mecanismo
Serina	Conversão em glicina com transferência de metileno
Formaldeído	Combinação direta
Metionina	Oxidação da metila; transferida como -HC=O
Colina	Conversão em betaina; os grupos metila são oxidados e transferidos
Sarcosina	Oxidação da metila; transferida como H ₂ C=O
Glicina	Oxidação a formato, que é transferido
Ácido δ-aminolevulínico	Oxidação a formato, que é transferido
Triptofano	Oxidação à <i>N</i> -formilquinurina, doador de formato
Formato	Combinação direta
Histidina	Formação do ácido formiminoglutâmico e transferência de formimidoil (-HC=NH)

C. Neurotransmissores

Na terminação do nervo, a chegada do impulso nervoso influencia uma segunda célula, como, por exemplo, outro nervo, músculo esquelético, músculo involuntário ou glândula secretória. A junção entre o terminal do nervo e a célula seguinte é a *sinapse*. A chegada do potencial de ação na sinapse resulta na liberação de uma substância transmissora pela membrana pré-sináptica que atravessa a lacuna (espaço entre as células) e libera o sinal ao se ligar a um receptor específico presente na membrana pós-sináptica. Os *neurotransmissores* são moléculas pequenas que comunicam os impulsos nervosos através da maioria das sinapses. Podem ser excitatórios ou inibitórios.

Muitos neurotransmissores são aminoácidos ou aminas primárias ou secundárias derivadas de aminoácidos (aminas biogênicas) (Tabela 11.6). Nessa seção, será realizada uma breve discussão de aminoácidos, aminas biogênicas e do óxido nítrico como neurotransmissores.

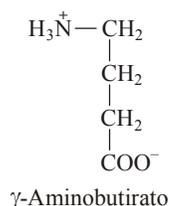
Tabela 11.6 – Neurotransmissores aminoácidos e aminas.

Aminoácidos	Aminas
Glicina	Noradrenalina (norepinefrina)
Glutamato	Adrenalina (epinefrina)
Ácido γ-aminobutírico (GABA)	Dopamina
	Serotonina
	Histamina

1. Glicina. É um neurotransmissor inibitório para a medula espinhal e grande parte do tronco cerebral onde bloqueia o impulso que migra através do cordão medular para os neurônios motores, para estimular o músculo esquelético. As terminações nervosas pré-sinápticas apresentam um sistema de transporte para remover a glicina da sinapse. A inibição surge pelo aumento da condutância de Cl⁻. A estriquina provoca rigidez e convulsões ao se ligar aos receptores de glicina. A apamina, a amida polipeptídica de 18 resíduos de aminoácidos do veneno de abelha, funciona de forma semelhante.

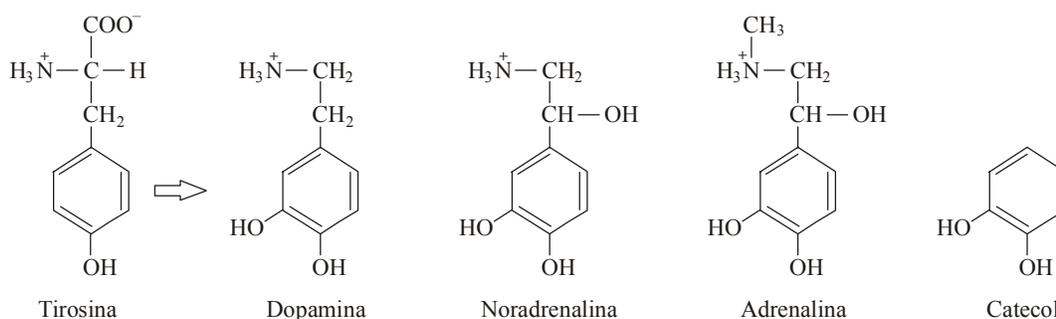
2. Glutamato. É o neurotransmissor excitatório amplamente distribuído pelo sistema nervoso central. O glutamato é reciclado nos neurônios e nas células gliais. A célula glial transforma o glutamato em glutamina, que então difunde novamente para o neurônio. A glutaminase mitocondrial no neurônio produz novamente o glutamato, para reutilização. A ativação de seu receptor (*N*-metil-D-aspartato, NMDA) aumenta a sensibilidade aos estímulos de outros neurotransmissores. O álcool inibe a influência do glutamato, e deste modo diminui a sensibilidade aos estímulos. O glutamato monossódico é suspeito de contribuir para alguns distúrbios psicológicos, apesar desse fato não ter sido ainda comprovado.

3. Ácido γ -aminobutírico (GABA). Atua como neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central. A ligação do GABA ao seu receptor aumenta a permeabilidade da membrana da célula nervosa para os íons cloretos (Os benzodiazepínicos, uma classe de tranquilizantes que reduzem a ansiedade e causam relaxamento muscular, provocam uma potencialização da resposta ao GABA aumentando a condutância da membrana para cloretos).



Existem dois tipos de receptores deste neurotransmissor: os GABA- α e os GABA- β , dos quais apenas o primeiro é estimulado pelo álcool, benzodiazepinas e barbitúricos do que resulta uma diminuição de sensibilidade para outros estímulos. O efeito ansiolítico do álcool é mediado pelos receptores de GABA

4. Catecolaminas. Compreendem a dopamina, noradrenalina (norepinefrina) e adrenalina (epinefrina), e são derivadas do aminoácido tirosina. A dopamina e noradrenalina são usadas no cérebro como neurotransmissores excitatórios. Fora do sistema nervoso, a noradrenalina e a adrenalina são liberadas principalmente pela medula adrenal e pelo sistema nervoso periférico. Como ambas regulam vários aspectos do metabolismo, elas são consideradas hormônios.



A secreção da *adrenalina* em resposta ao estresse, trauma, exercício vigoroso ou hipoglicemia causa a rápida mobilização de energia armazenada, ou seja, glicose do fígado e ácidos graxos do tecido adiposo. A reação na qual a noradrenalina é metilada para formar adrenalina é

7. Óxido nítrico. É um gás altamente reativo. Além de muitas funções do óxido nítrico (regulação da pressão sanguínea, inibição da coagulação sanguínea e a destruição de células estranhas, lesadas ou cancerosas pelos macrófagos) ele também atua como um neurotransmissor. O óxido nítrico (NO) é sintetizado a partir da arginina pela *óxido-nítrico-sintase* (NOS) sendo produzido em muitas áreas do cérebro onde sua função está relacionada com a função neurotransmissora do glutamato. Quando o glutamato é liberado de um neurônio e se liga a certas classes de receptores do glutamato, um fluxo de Ca^{2+} através de uma membrana pós-sináptica é disparado, o que estimula a síntese da NOS. Uma vez sintetizado, o óxido nítrico difunde de sua célula de origem para a célula pré-sináptica, onde os sinais promovem a liberação do glutamato. Em outras palavras, o NO atua como um neurotransmissor retrógrado; ou seja, ele promove um ciclo no qual o glutamato é liberado do neurônio pré-sináptico e então liga-se e promove potenciais de ação no neurônio pós-sináptico. Esse mecanismo potenciador exerce importante papel no aprendizado e na formação da memória, também como em outras funções no cérebro dos mamíferos.

D. Glutaciona (GSH)

A glutaciona (γ -glutamilcisteinilglicina) é tripeptídeo contendo uma sulfidril. A glutaciona (GSH) está envolvida na síntese do DNA e RNA, de certos eicosanóides e de outras biomoléculas. Em muitos desses processos, a GSH atua como agente redutor que mantém os grupos sulfidrilícos das enzimas e outras moléculas no estado reduzido. Além de proteger as células das radiações, da toxicidade do oxigênio e de toxinas ambientais, a GSH também promove o transporte de aminoácidos (ciclo γ -glutamil).

A GSH contribui para a proteção das células das toxinas ambientais. A GSH reage com várias moléculas estranhas para formar conjugados de GSH. A ligação desses substratos com a GSH, prepara-os para a excreção, que pode ser espontânea ou catalisada pelas *glutaciona-S-transferases* (também conhecidas como ligandinas). Antes da excreção urinária, os GSH conjugados são geralmente convertidos em ácidos mercaptúricos.

E. Biossíntese do grupo heme

O heme, uma das moléculas mais complexas sintetizadas pelos mamíferos, tem um anel porfirínico contendo ferro. O heme é um componente estrutural da hemoglobina, mioglobina e citocromos. A via biossintética do heme é predominante no fígado, medula óssea, células intestinais e em reticulócitos (células precursoras de eritrócitos contendo núcleo).

Na primeira etapa da síntese, a glicina se condensa com succinil-CoA, formando o δ -aminolevulinato (ALA) em reação catalisada pela ALA-sintase que necessita de fosfato de piridoxal. É a etapa comprometida da biossíntese de porfirinas. A ALA-sintase, uma enzima mitocondrial, é inibida alostericamente pela *hemina* um derivado do heme contendo Fe^+ . Na etapa seguinte da síntese da porfirina, duas moléculas de ALA condensam para formar porfobilinogênio. A porfobilinogênio-sintase, que catalisa essa reação, é uma enzima contendo zinco extremamente sensível ao envenenamento por metais pesados. A uroporfirinogênio I sintase catalisa a condensação simétrica de quatro moléculas de porfobilinogênio. Quando quatro moléculas de CO_2 são removidas, catalisada pela uroporfirinogênio-descarboxilase, o coproporfirinogênio é sintetizado. A

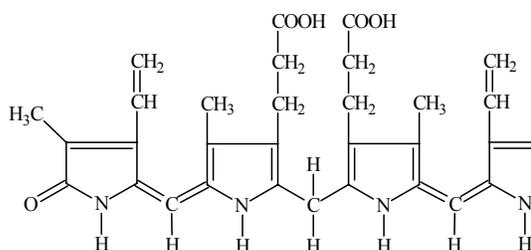
reação é seguida pela remoção de duas moléculas de CO_2 adicionais, formando assim, o protoporfirinogênio IX. A oxidação dos grupos metílicos do anel porfirínico produz a protoporfirina IX, o precursor direto do heme. A etapa final da síntese do heme é a inserção de Fe^{2+} , uma reação que ocorre espontaneamente mas é acelerada pela ferroquelatase.

A protoporfirina IX é também um precursor das clorofilas. Após a incorporação de magnésio (Mg^{2+}), a enzima Mg-protoporfirina-metilesterase catalisa a adição do grupo metila para formar Mg-protoporfirina IX monometilester. Essa molécula é então convertida em clorofila em várias reações induzidas pela luz.

F. Degradação do grupo heme

Com cerca de 120 dias de vida, as células vermelhas “envelhecem” pelo esgotamento das enzimas eritrocitárias. Como consequência, elas são removidas da circulação pelos macrófagos do sistema retículo endotelial (baço, fígado e medula óssea) onde são degradadas. O ferro retorna ao plasma e se liga à transferrina. A globina é degradada em seus aminoácidos componentes para posterior reutilização. A protoporfirina IX forma bilirrubina.

A protoporfirina é oxidada à *biliverdina* – um pigmento verde escuro – e monóxido de carbono (CO) pela heme-oxigenase. A biliverdina é convertida em *bilirrubina*, um tetrapirrol insolúvel em soluções aquosas, em reação catalisada pela biliverdina-reductase.



Bilirrubina

A bilirrubina produzida no SRE é apolar e insolúvel em água e é transportada para o fígado via corrente circulatória ligada de maneira firme mas reversível, à albumina.

A bilirrubina isolada da albumina entra na célula hepática e é conjugada pela ação da *uridina-difosfato-glicuronil-transferase* (UDPGT) com o ácido UDP-glicurônico para produzir o monoglicuronídeo e o diglicuronídeo da bilirrubina (*bilirrubina conjugada*). O derivado conjugado, solúvel em água, é excretado do hepatócito na forma de bile e constitui um dos pigmentos biliares. Devido à solubilidade em água, a bilirrubina conjugada é encontrada em pequenas quantidades tanto no plasma como na urina. No intestino grosso, a bilirrubina é degradada por enzimas bacterianas para formar *urobilinogênio*.

A *icterícia* é a pigmentação amarela da pele, esclerótica e membranas mucosas, resultante do acúmulo de bilirrubina ou de seus conjugados. Torna-se evidente clinicamente quando as concentrações plasmáticas de bilirrubina total excedem 3,0 mg/dL, apesar de graus menores também

terem significância clínica. A icterícia é o sinal mais precoce de uma série de patologias hepáticas e biliares.

Resumo

1. Os organismos fixadores de nitrogênio convertem N_2 em NH_3 em reação consumidora de ATP. O nitrato e nitrito pode também serem reduzidos a NH_3 .
2. A amônia é incorporada à glutamina pela ação da glutamina-sintetase.
3. A transaminase emprega um grupo prostético PLP para catalisar a intrconversão reversível de α -aminoácidos e α -cetoácidos.
4. Os organismos variam grandemente em suas capacidades de sintetizar aminoácidos. Alguns organismos (exemplo, plantas e alguns microorganismos) podem produzir todas as moléculas de aminoácidos necessárias a partir da fixação de nitrogênio. Os animais podem produzir somente alguns aminoácidos. Os aminoácidos não essenciais são produzidos a partir de moléculas precursoras, enquanto os aminoácidos essenciais devem ser obtidos da dieta.
5. Nas reações de transaminação (uma das mais proeminentes dos aminoácidos), novos aminoácidos são produzidos quando os grupos α -amino são transferidos do doador α -aminoácido ao receptor α -cetoácido. Como as reações de transaminação são reversíveis, elas atuam tanto na síntese como na degradação. Os íons amônio ou o nitrogênio amida da glutamina podem ser diretamente incorporados aos aminoácidos e, eventualmente, a outros metabólitos.
6. Os aminoácidos são classificados como cetogênicos ou glicogênicos com base no destino de seus esqueletos carbonados se são convertidos em ácidos graxos/corpos cetônicos ou glicose. Alguns aminoácidos são classificados tanto cetogênicos como glicogênicos porque seus esqueletos carbonados são precursores de gorduras e de carboidratos.
7. Os aminoácidos são precursores de muitas biomoléculas fisiologicamente importantes. Muitos dos processos que sintetizam essas moléculas envolvem a transferência de grupos de monocarbonos (exemplo, metila, metileno, metenil e formil). A S-adenosilmetionina (SAM) e tetraidrofolato (THF) são os mais importantes carreadores de grupos de um carbono.
8. Muitas moléculas derivadas dos aminoácidos incluem vários neurotransmissores (exemplo, GABA, catecolaminas, serotonina, histamina e óxido nítrico) e hormônios (exemplo, ácido indol acético). A glutatona é um exemplo de derivado de aminoácido que exerce um papel essencial nas células. O heme é um exemplo de um sistema complexo de anéis heterocíclicos derivado da glicina e da succinil-CoA. A via biossintética que produz heme é similar a uma que produz as clorofilas nas plantas.
9. A porfirina do heme é degradada para formar o produto de excreção, a bilirrubina em um processo de biotransformação que envolve as enzimas heme oxigenase e biliverdina-redutase e UDP-glicurosiltransferase. Após sofrer reações de conjugação, a bilirrubina é excretada como um componente da bile.

Referências

- BROSNAN, J. T. Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. *J. Nutr.*, **130**:988S-990S, 2000.
- HORTON, H. R., MORAN, L. A., OCHS, R. S., RAWN, J. D., SCRIMGEOUR, K. G. **Principles of biochemistry**. 3 ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2002. p. 531-67.
- McKEE, T., McKEE, J.R. **Biochemistry**: The molecular basis of life. 3 ed. New York : McGraw-Hill, 2003. p. 449-529.

NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger**: Princípios de bioquímica. 3 ed. São Paulo : Sarvier, 2002. p. 639-81.

VOET, D., VOET, J.G., PRATT, C.W. **Fundamentos de bioquímica**. Porto Alegre : Artmed, 2000. p. 562-610.

Informações adicionais

Metabolic Pathways of Biochemistry: <http://www.gwu.edu/~mpb/>

The Medical Biochemistry Page: <http://www.indstate.edu/thcme/mwking/home.html>

Biochemistry (Moscow): <http://www.protein.bio.msu.su/biokhimiya/>