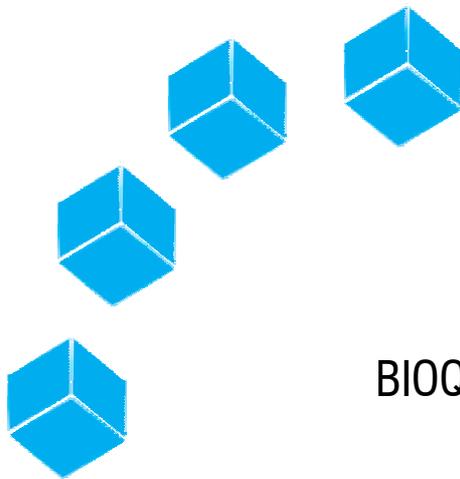


BIOLOGIA

LICENCIATURA



BIOQUÍMICA

Joaquim Corsino

Campo Grande, MS - 2009



PRESIDENTE DA REPÚBLICA
Luiz Inácio Lula da Silva
MINISTRO DA EDUCAÇÃO
Fernando Haddad
SECRETÁRIO DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA
Carlos Eduardo Bielschowsky

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

REITORA
Célia Maria da Silva Oliveira

VICE-REITOR
João Ricardo Filgueiras Tognini

COORDENADORA DE EDUCAÇÃO ABERTA E A DISTÂNCIA - UFMS
COORDENADORA DA UNIVERSIDADE ABERTA DO BRASIL - UFMS
Angela Maria Zanon

COORDENADOR ADJUNTO DA UNIVERSIDADE ABERTA DO BRASIL - UFMS
Cristiano Costa Argemon Vieira

COORDENADORA DO CURSO DE BIOLOGIA (MODALIDADE A DISTÂNCIA)
Yvelise Maria Possiede

Obra aprovada pelo Conselho Editorial da UFMS - Resolução nº 46/09

CONSELHO EDITORIAL UFMS

Dercir Pedro de Oliveira (Presidente)
Antônio Lino Rodrigues de Sá
Cícero Antonio de Oliveira Tredezini
Élcia Esnarriaga de Arruda
Giancarlo Lastoria
Jackeline Maria Zani Pinto da Silva Oliveira
Jéferson Meneguim Ortega
Jorge Eremites de Oliveira
José Francisco Ferrari
José Luiz Fornasieri
Jussara Peixoto Ennes
Lucia Regina Vianna Oliveira
Maria Adélia Menegazzo
Marize Terezinha L. P. Peres
Mônica Carvalho Magalhães Kassar
Silvana de Abreu
Tito Carlos Machado de Oliveira

CÂMARA EDITORIAL

SÉRIE



Angela Maria Zanon
Dario de Oliveira Lima Filho
Damaris Pereira Santana Lima
Jacira Helena do Valle Pereira
Magda Cristina Junqueira Godinho Mongelli

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Coordenadoria de Biblioteca Central – UFMS, Campo Grande, MS, Brasil)

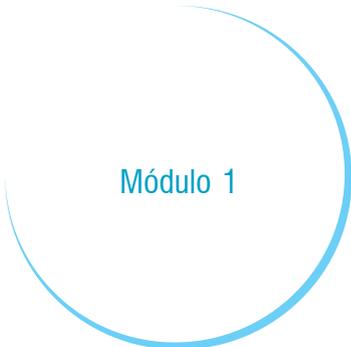
C826b Corsino, Joaquim
Bioquímica / Joaquim Corsino. - Campo Grande, MS : Ed. UFMS, 2009.
213 p. : il. ; 30 cm.

ISBN:
Material de apoio às atividades didáticas do curso de bacharelado em
Biologia/CEAD/UFMS.

1. Bioquímica. I. Título.

CDD (22) 572

SUMÁRIO



Módulo 1

Apresentação 7

UNIDADE 1

Introdução à Bioquímica

1.1 A Lógica Molecular da Vida	13
1.2 Propriedades da Água	14
1.3 Compostos Orgânicos	17

UNIDADE 2

Química de Aminoácido

2.1 Introdução	23
2.2 Denominação dos Principais Aminoácios	25

UNIDADE 3

Proteínas

3.1 Principais Funções	29
3.2 Estruturas das Proteínas	30
3.3 Processos de Separação de Proteínas	29
3.4 A Seqüência de Aminoácidos serve como Informação da Cadeia Polipeptídica	32

UNIDADE 4

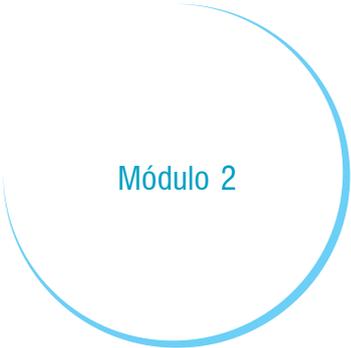
Química de Carboidratos

4.1 Carboidratos, o "Sustento da Vida" para os Seres Vivos	35
4.2 Os Monossacarídeos como Agentes Redutores	36
4.3 Formação dos Dissacarídeos	36
4.4 Polissacarídeos como Reserva de Combustível Celular	39
4.5 Classificação	41

UNIDADE 5

Química de Lipídeos

5.1 Introdução	49
5.2 Principais Funções dos Lipídeos	50
5.3 Os Lipídeos podem ser Utilizados Como	51
5.4 Lipídeos são Classificados de Acordo com sua Solubilidade	51
5.5 Classificação dos Ácidos Graxos	52
5.6 Principais Classes de Lipídeos	54



Módulo 2

UNIDADE 6

Vitaminas

6.1 Introdução	65
6.2 Classificação das Vitaminas	65
6.3 Denominação das Vitaminas	66

UNIDADE 7

Introdução ao Metabolismo e Bioenergética

7.1 Introdução ao Metabolismo	77
7.1.1 Vias Metabólicas	78
7.1.2 Estruturas Biológicas	81
7.2 Introdução a Bioenergética	82
7.2.1 Fontes de Energia	82
7.2.3 Aspectos Biofísicos da Bioenergética	83
7.2.4 Aplicações da Bioenergética	84

UNIDADE 8

Metabolismo de Carboidratos: Ciclo do Ácido Cítrico, Cadeia Transportadora de Elétrons e Fosforilação Oxidativa

8.1 Introdução ao Metabolismo de Carboidratos	89
8.2 Ciclo do Ácido Cítrico	93
8.3 Cadeia Transportadora de Elétrons e Fosforilação Oxidativa	97

UNIDADE 9

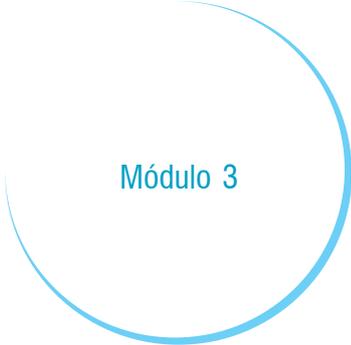
Metabolismo de Lipídeos

9.1 Digestão e Absorção	107
9.2 Mobilização de Lipídeos	109
9.3 Ácidos Graxos Ativados e Transportados para o Interior das Mitocondrias	110
9.4 Gorduras da Dieta são Absorvidas no Intestino Delgado	110
9.5 Local da - oxidação (nos Peroxissomos)	112
9.6 Oxidação dos Ácidos Graxos Insaturados	114
9.7 Regulação dos Ácidos Graxos	115
9.8 Biossíntese de Lipídios	115
9.9 Regulação da Biossíntese dos Ácidos Graxos	117
9.10 Biossíntese dos Esteróides, a Partir dos Isoprenóides	118

UNIDADE 10

Metabolismo dos Compostos Nitrogenados: Síntese e Degradação de Aminoácidos

10.1 Síntese e Degradação de Aminoácidos	125
--	-----



Módulo 3

UNIDADE 11

Síntese e Degradação de Proteínas

11.1 Introdução	141
11.2 Degradação de Proteínas	160

UNIDADE 12

Biossinalização

12.1 Biossinalização ou Sinalização Celular	163
12.2 Transdução de Sinal	163

UNIDADE 13

Membranas Celulares e Transporte Através de Membranas

13.1 Introdução	173
-----------------	-----

13.2 Importância	173
13.3 A Manutenção do Meio Intra e Extracelular é Primordial	174
13.4 Estruturas das Membranas	174
13.5 Os Lipídeos das Membranas	175
13.6 As Proteínas das Membranas	176
13.7 Transporte Através das Membranas	177

UNIDADE 14

Integração e Regulação Metabólica

14.1 Introdução	193
14.2 Regulação das Vias Metabólicas	193
14.3 Perfis Metabólicos dos Órgãos mais Importantes	196
14.5 Controle Hormonal	197

UNIDADE 15

Tópicos em Bioquímica Aplicados a Biologia

Referências Bibliográficas	213
----------------------------	-----

APRESENTAÇÃO

Caro(a) Acadêmico(a),

Este material de estudo corresponde ao Curso de Licenciatura em Biologia, oferecido pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, na modalidade à distância. Os módulos que o compõem discutem os fundamentos de Bioquímica.

O primeiro módulo envolve as unidades de um a cinco; faz uma introdução sobre a Bioquímica e traz conceitos da química de aminoácidos, proteínas, carboidratos e lipídeos. As unidades de seis a dez do segundo módulo, faz explanação sobre vitaminas, metabolismo e bioenergética, metabolismo de carboidratos, de lipídeos e de compostos nitrogenados. No terceiro módulo, as unidades de onze a quinze abordam: síntese e degradação de proteínas; biossinalização; membranas celulares e transportes através destas; integração e regulação metabólica; tópicos em bioquímica aplicados a Biologia.

Espera-se que esse material venha facilitar a compreensão dos processos Bioquímicos e contribuir para a formação geral dos alunos do curso de Biologia.

Sobre o autor

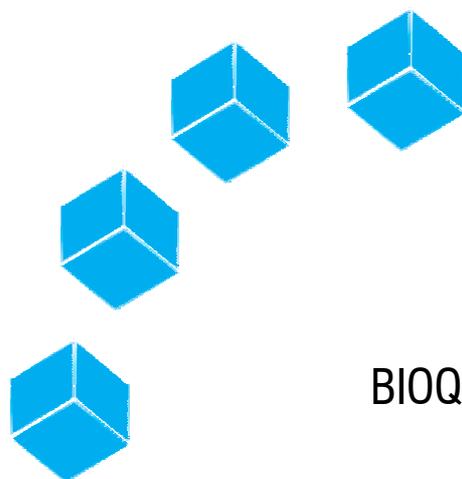
JOAQUIM CORSINO

Nasceu em 28 de fevereiro de 1963 na cidade de Santa Mercedes no Estado de São Paulo. Licenciou-se em Química na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e doutorou-se em Química Orgânica na Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho (UNESP-Araraquara).

Atua como professor e pesquisador.

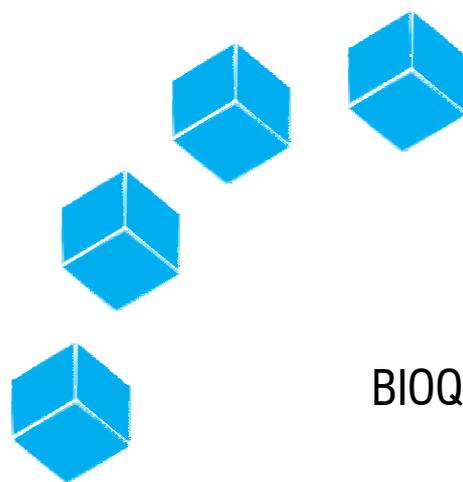
BIOLOGIA

LICENCIATURA



BIOQUÍMICA

Módulo 1



BIOQUÍMICA

Unidade 1

INTRODUÇÃO À BIOQUÍMICA



Unidade 1

INTRODUÇÃO À BIOQUÍMICA

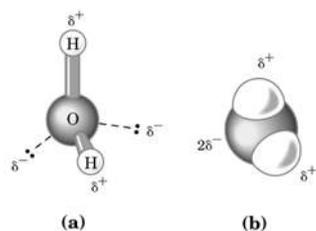
1.1 A Lógica Molecular da Vida

A bioquímica é o estudo da base molecular da vida. Os mecanismos químicos de muitos processos centrais da vida são agora conhecidos. A descoberta da estrutura em dupla hélice do ácido desoxirribonucléico (DNA), a elucidação do fluxo de informação do gene para proteína, a determinação da estrutura tridimensional e dos mecanismos de ação de muitas moléculas protéicas, o esclarecimento das vias metabólicas centrais são alguns dos mais destacados feitos da bioquímica. Muito também se aprendeu acerca dos mecanismos moleculares que colhem energia, detectam sinais e processam informações. O rápido desenvolvimento de poderosos conceitos e técnicas nos últimos anos tornou possível aos pesquisadores enfrentar alguns dos mais desafiantes e fundamentais problemas em biologia e medicina. Como um óvulo fertilizado dá origem à célula tão diferente quanto as de músculo, cérebro e fígado? Como as células se encontram umas com as outras para formar um órgão complexo? Como é controlado o crescimento das células? Quais são as bases do câncer? Qual é o mecanismo molecular da memória? Qual é a base molecular de distúrbios tais como a doença de Alzheimer e a esquizofrenia?

Em meados do século XIX, com o emprego de métodos químicos para estudar os seres vivos, constatou-se que eles são constituídos por vários elementos presentes também no mundo mineral. Modernamente, a composição química da célula é bastante conhecida e estudada em um ramo da Biologia Celular denominado de Bioquímica Celular ou Citoquímica. A composição química da célula é a composição química da vida. Apesar da grande diversidade de formas de vida, todas apresentam em comum uma composição química básica com certos elementos, como carbono (C), hidrogênio (H), oxigênio (O), nitrogênio (N), fósforo (P) e enxofre (S), variando somente em quantidade, de um grupo celular para outro ou de um grupo de ser vivo para outro. Os compostos que constituem os seres vivos estão divididos em dois grupos: inorgânicos (água, sais minerais) que também são encontrados livremente no mundo mineral e orgânicos (proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos), que resultam da atividade metabólica das células.

1.2 Propriedades da Água

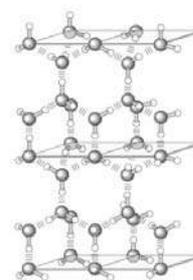
A polaridade da água



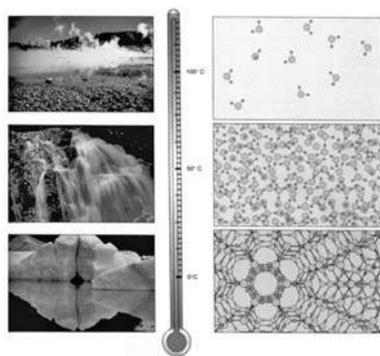
A água tem uma estrutura molecular simples. Ela é composta de um átomo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio. Cada átomo de hidrogênio liga-se covalentemente ao átomo de oxigênio, compartilhando com ele um par de elétrons. O oxigênio também tem um par de elétrons não compartilhados. Assim, há 4 pares de elétrons em torno do átomo de oxigênio, dois deles envolvidos nas ligações covalentes com o hidrogênio e dois pares não-compartilhados no outro lado do átomo de oxigênio.

Ambiente aquoso terrestre conduziu os seres vivos a utilizarem-se das propriedades da água. Essas propriedades são: Interações fracas em sistemas aquosos, por meio de pontes de hidrogênio com solutos polares. Compostos não polares produzem mudanças desfavoráveis na estrutura da água, por exemplo, os lipídeos. Interações fracas são importantes para função e estrutura das macromoléculas. Solutos afetam as propriedades coligativas de soluções aquosas (osmose). A dissociação da água pode ocorrer por meio de ácidos ou bases fracas (pH).

Estrutura organizada das moléculas de água no estado de gelo, cada molécula de água forma 4 pontes de hidrogênio com outra molécula de água.



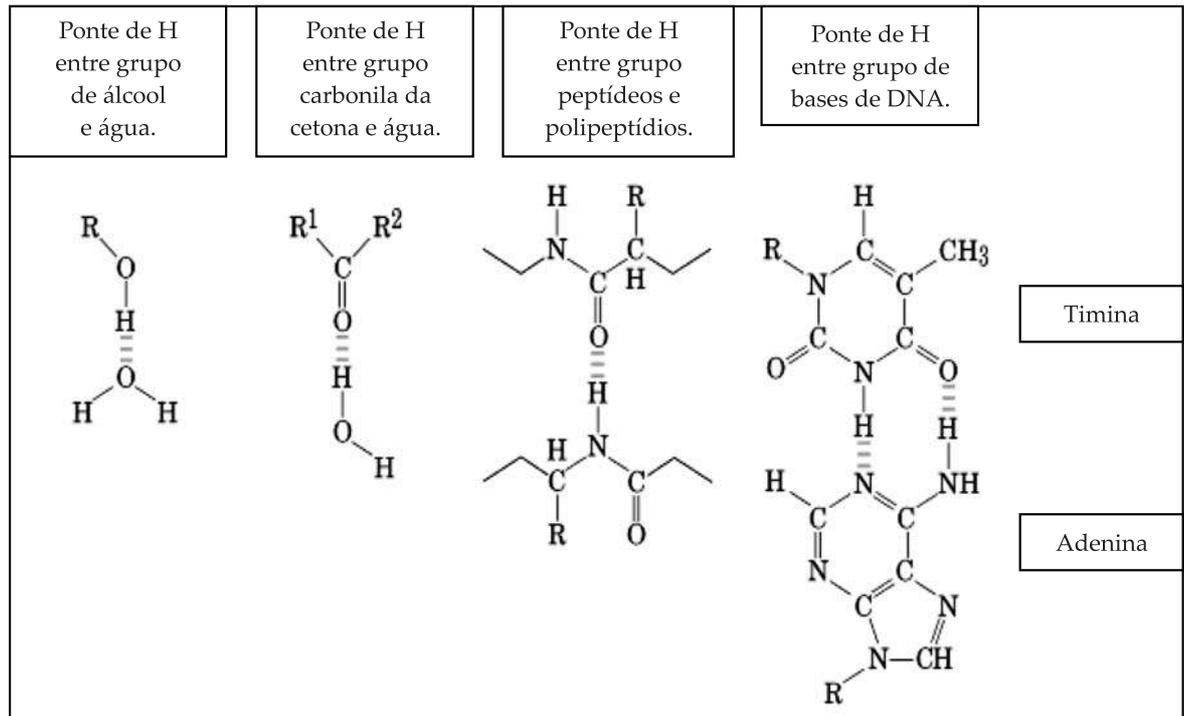
A água é uma molécula “polar”, o que quer dizer que ela tem uma distribuição desigual da densidade de elétrons. A água tem uma carga negativa parcial (σ^-) junto ao átomo



Diferentes estados da água.

de oxigênio por causa dos pares de elétrons não compartilhados, e tem cargas positivas parciais (σ^+) junto aos átomos de hidrogênio. A atração eletrostática entre as cargas positivas parciais dos átomos de hidrogênio e a carga negativa parcial do átomo de oxigênio resulta na formação de uma ligação denominada “ponte” de hidrogênio.

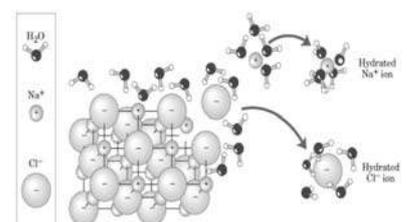
A ponte de hidrogênio ocorre entre os átomos de hidrogênio quando ligado a elementos químicos eletronegativos.



Tais ligações permitem a união entre as moléculas de água. Sem as pontes de hidrogênio, a temperatura de ebulição da água poderia chegar a -80°C , existindo na superfície terrestre somente na forma gasosa. Compostos similares ocorrem na natureza sob a forma de gases, com temperaturas de fusão e ebulição bem abaixo de 0°C . A água é única porque ocorre nos três estados da matéria sólido, líquido e gasoso sob condições atmosféricas bastante restritas. Várias propriedades peculiares da água são devidas às ligações de hidrogênio. A flutuação do gelo pode ser citada como exemplo, uma vez que tais ligações mantêm as moléculas de água mais afastadas no sólido do que no líquido, onde há uma ligação hidrogênio a menos por molécula. Também é devido às ligações de hidrogênio o elevado calor de vaporização, a forte tensão superficial, o alto calor específico e as propriedades solventes quase universais. Em função da natureza química de sua molécula, as propriedades físicas e químicas da água diferem muito das de qualquer outra substância, o que a caracteriza como constituinte fundamental da matéria viva e do meio que a condiciona.

Dissolução

Uma das propriedades mais importantes da água líquida é a sua capacidade de dissolver substâncias polares ou iônicas para formar soluções aquosas. A interação entre as moléculas do solvente (água) e as do soluto são responsáveis pelo processo de solubilização: cada íon negativo, situado no interior de uma solução aquosa, atrai as extremida-



des positivas das moléculas de água vizinhas, o mesmo acontecendo com os íons positivos relativamente às extremidades negativas.

Isso faz com que os íons fiquem como que recobertos por uma camada de moléculas de água solidamente ligadas a eles, o que confere grande estabilidade à solução. Nisso consiste o importante fenômeno da hidratação dos íons. A hidratação dos íons é que promove a “quebra” do retículo cristalino da substância iônica, ou seja, a dissolução: as forças existentes entre os cátions e ânions no sólido (ligação iônica) são substituídas por forças entre a água e os íons. Muitos compostos não iônicos também são solúveis em água, como por exemplo, o etanol. Esta molécula contém uma ligação polar O-H tal como a água, que permite à molécula fazer ligações intermoleculares.

Águas doces

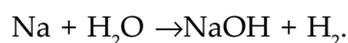
São assim chamadas as águas terrestres que têm uma salinidade muito baixa. Sua principal fonte é a chuva, que é água quase pura, pois contém apenas uma pequena quantidade de oxigênio e de dióxido de carbono (CO₂) em solução.

Água salgada

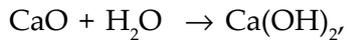
Em comparação com a água doce, a água dos mares e oceanos contém grandes quantidades de sais, embora tal salinidade não seja igual em todos eles. A maior salinidade registrada encontra-se no Mar Vermelho, com 39 gramas por litro, e a menor, a do Mar Báltico, com 30 gramas por litro. Dentre os elementos dissolvidos na água do mar, há seis que perfazem mais de 99% da massa dos sais: cloro, sódio, enxofre (sob a forma de íon sulfato), magnésio, cálcio e potássio. O cloreto de sódio (NaCl) corresponde a 77% dos sais contidos na água do mar, dando-lhe sabor salgado.

Propriedades físicas e químicas

A água, em seu estado natural mais comum, é um líquido transparente, assumindo a cor azul esverdeada em lugares profundos. Possui uma densidade máxima de 1 g/cm³ a 4°C e seu calor específico é de 1 cal/°C. No estado sólido, sua densidade diminui até 0,92 g/cm³, mas são conhecidos gelos formados sob pressão que são mais pesados que a água líquida. Suas temperaturas de fusão e ebulição à pressão de uma atmosfera são de 0 e 100°C, respectivamente, muito superiores às temperaturas de fusão e ebulição de outros compostos parecidos com a água. Ela é um composto estável que não se decompõe em seus elementos até 1.300°. Reage com os metais alcalinos (Li, Na, K, Rb e Cs) formando uma base e desprendendo hidrogênio:



Reage com alguns óxidos metálicos para formar hidróxidos, como por exemplo:



e com os não-metálicos para formar ácidos,



Significados Biológicos e propriedades da água usadas pelos seres vivos

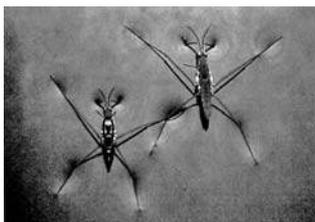
Considerar:

Ponto de fusão e ebulição elevados: são consequência da formação de pontes de Hidrogênio, necessitando portanto maior energia para rompê-las.

Calor específico da água (caloria): é a quantidade de calor necessária para aumentar a temperatura de 1 g de água de 15, para 16°C.

Calor de vaporização: Se 1 kg de água absorver 1Kcal de calor, sua temperatura aumenta 1°C. Porém, a vaporização de apenas 2g de água, diminuem a temperatura de 998g de Água restantes, em 1 °C. Esse efeito de resfriamento minimiza a perda de água por grandes variações de temperatura (funciona como termostato): ex: SUOR.

Calor de fusão: O calor depreendido pela água no congelamento minimiza mudanças de temperatura no inverno. O calor absorvido quando o gelo derrete, diminui as mudanças de temperatura na primavera.



Tensão superficial: capilaridade: é uma camada na superfície do líquido que faz com que sua superfície se comporte como uma membrana elástica que não deixa o objeto afundar. Isso ocorre devido às moléculas da água, que interagem entre si, por ligações de hidrogênio.

Densidade: O congelamento da água ocorre com aumento de volume e diminuição da densidade. Logo, quando ocorre formação de gelo, sempre será de cima para baixo.

1.3 Compostos Orgânicos

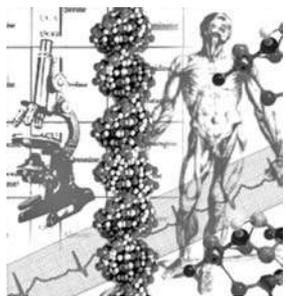
Estes incluem moléculas orgânicas complexas como lipídeos, proteínas, carboidratos, hormônios, vitaminas e muitas outras. Estas substâncias ocorrem normalmente em baixas concentrações, sendo, alguns destes compostos, como os complexos de vitamina, vi-

tais para promover o crescimento de bactéria, plantas e animais. A maioria dos organismos marinhos desenvolveu mecanismos fisiológicos de osmoregulação a fim de controlar os valores de pressão osmótica dos fluidos corporais (concentrações de sais e água). Um problema relacionado ao balanço osmótico concerne aos organismos que habitam áreas com mudanças abruptas na salinidade, ou ainda a peixes que migram entre águas doce e salgada. Tais organismos geralmente exibem muitas formas de regulação osmótica, que podem variar desde impermeabilidade à complexos mecanismos de transporte ativo.

Os organismos vivos são capazes de se reproduzir com incrível precisão ao longo de milhares de gerações, através de um sistema de replicação auto-reparável.

- Toda a informação necessária para a construção de um novo ser vivo está armazenada e codificada no DNA de todas as células que o compõe.
- Esta informação cabe em 0,000000000006 g de DNA, para a célula do ser humano.

Podem estes princípios simplistas e um tanto mecânicos se



aplicar à complexidade de homens e mulheres enquanto seres humanos, com sua extraordinária e única capacidade para o pensamento, a linguagem, a criatividade, as emoções? Responder a estas e outras intrigantes perguntas estão entre os grandes desafios que a Bioquímica se propõe e já começa a desvendar.



VOCÊ SABIA!

Sais Minerais

A água e os alimentos que você ingere trazem em sua composição certa porcentagem de elementos minerais que atuam principalmente como reguladores da atividade celular. Os sais minerais representam cerca de 1% do total da composição celular. Podem ser encontrados sob a forma insolúvel, entrando na composição de estruturas esqueléticas e de sustentação, como os ossos, nos vertebrados, ou os pólipos de corais ou carapaças de algas diatomáceas, entre outras. Quando os sais minerais se encontram dissolvidos em água, formam os íons. É sob essa forma que eles desempenham a sua atividade reguladora fundamental. A seguir, relacionaremos alguns dos principais íons com o seu respectivo papel biológicos.



(PO₄⁻) Íon Fosfato

É encontrado nos líquidos intercelulares e no plasma sanguíneo. No esqueleto, o íon fosfato, sob a forma de fosfato de cálcio, confere rigidez aos ossos. São fundamentais nos processos de transferência de energia na célula.

(Mg⁺⁺) Íon Magnésio

É o átomo central das moléculas de clorofila. Essa substância é fundamental na captação da energia solar, indispensável para a realização do processo de fotossíntese. (Cl⁻) Íon Cloreto - É um dos componentes do suco gástrico de animais sob a forma de ácido clorídrico HCl. Participa dos processos de equilíbrio hídrico celular.

(Na⁺) Íon Sódio

É o único íon que deve ser adicionado artificialmente à alimentação sob a forma de cloreto de sódio (NaCl - sal de cozinha), pois não se encontra nos alimentos em concentrações compatíveis com as necessidades celulares humanas. Está ligado à condução de estímulos nervosos nos neurônios.

(K⁺) Íon Potássio

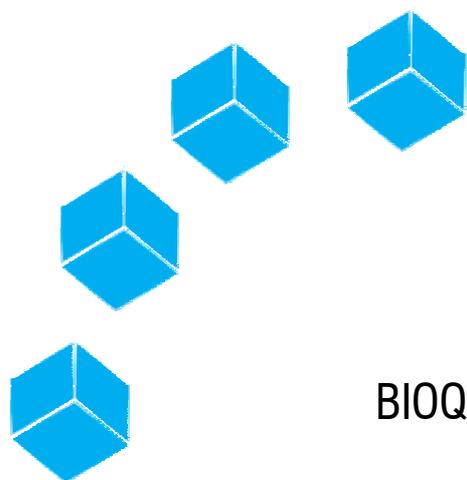
Também está relacionado à condução de estímulos nervosos e ao equilíbrio hídrico das células. Ao contrário do sódio, encontra-se em maior concentração no meio intracelular e em menor concentração no meio extracelular.

(Fe⁺⁺) Íon Ferro

É um dos constituintes das moléculas da hemoglobina presente nas hemácias, responsável pelo transporte de gases da respiração pelo sangue. Também atua na fotossíntese.

(Ca⁺⁺) Íon Cálcio

A maior parte do cálcio encontrado no organismo encontra-se sob a forma insolúvel (sais de cálcio) como componente do esqueleto. Está presente sob a forma iônica nos músculos, participando da contração muscular, nos líquidos intercelulares, linfa e no plasma sanguíneo, em que auxilia no processo de coagulação. Os compostos orgânicos são constituídos por moléculas menores denominadas de monômeros, os quais se ligam quimicamente, constituindo moléculas bem maiores e mais complexas, denominadas de polímeros.



BIOQUÍMICA

Unidade 2

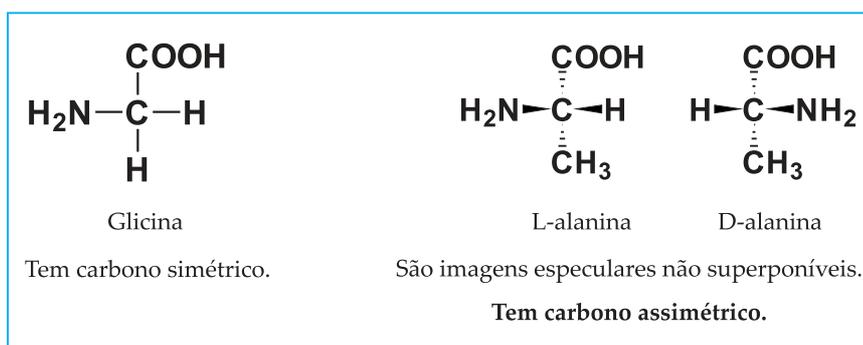
QUÍMICA DE AMINOÁCIDO

Unidade 2

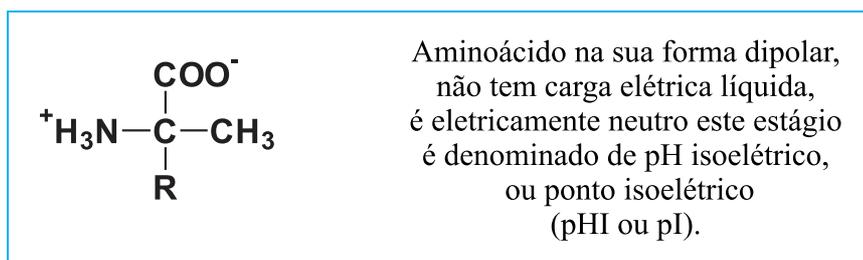
QUÍMICA DE AMINOÁCIDO

2.1 Introdução

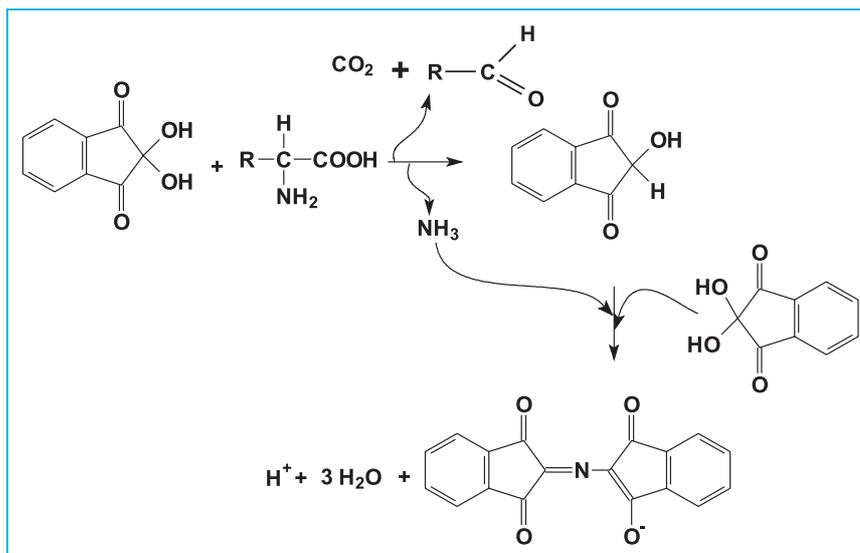
Os 20 aas (aminoácidos) comumente encontrados como produtos da hidrólise de proteínas, contêm grupos α -carboxila, um grupo α -amino e um grupo R distinto, substituinte no átomo de carbono α . O carbono α dos aa (exceto da glicina) é assimétrico e assim pode existir em pelo menos duas formas estereoisoméricas. Apenas os L-estereoisômeros, os quais estão relacionados com o L-gliceraldeído, são encontrados em proteínas.



Os aas são classificados com base na polaridade de seus grupos R. Aminoácidos monoamino-monocarboxílicos são ácidos dipróticos ($^+\text{NH}_3\text{CHRCOOH}$) em pH baixo, menor de 5. A medida que o pH aumenta até perto de 6, o ponto isoeletrico, o próton da carboxila é perdido para formar a espécie polar ou Zwitterion ($^+\text{NH}_3\text{CHRCOO}^-$), a qual é eletricamente neutra. Aumentando o pH provoca a perda do segundo próton e libera a espécie $\text{NH}_2\text{CHRCOO}^-$. Aminoácidos com grupos R ionizáveis podem existir em espécies iônicas adicionais, dependendo do pH.

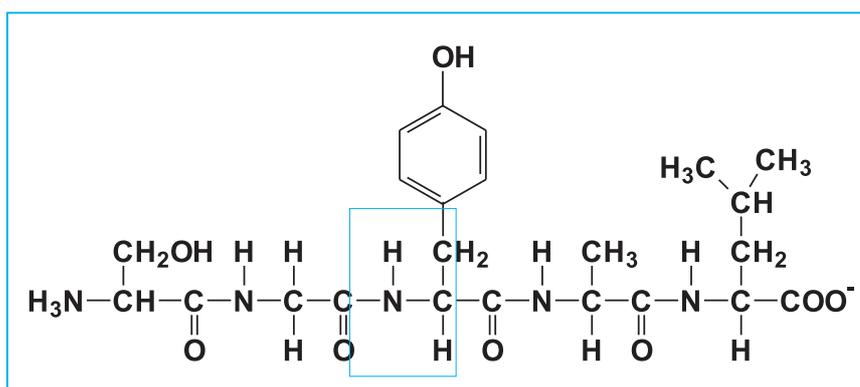


Reação para caracterização de aminoácidos, estes formam derivados coloridos com reativo de ninidrina.



Misturas complexas de aas podem ser separadas por eletroforese ou cromatografia de troca iônica e identificadas e caracterizadas por técnicas espectrométricas ou cristalografia de raio-x.

Os aas podem ser unidos covalentemente para formar peptídeos, através de ligações peptídicas; os peptídeos podem formar-se também pela hidrólise incompleta de proteínas. O comportamento ácido-base de um peptídeo é função do seu grupo amino-terminal, seu grupo carboxila-terminal e dos grupos R que ioniza. Peptídeos podem ser hidrolisados, por enzimas como a tripsina e quimotripsina, para produzir aas.



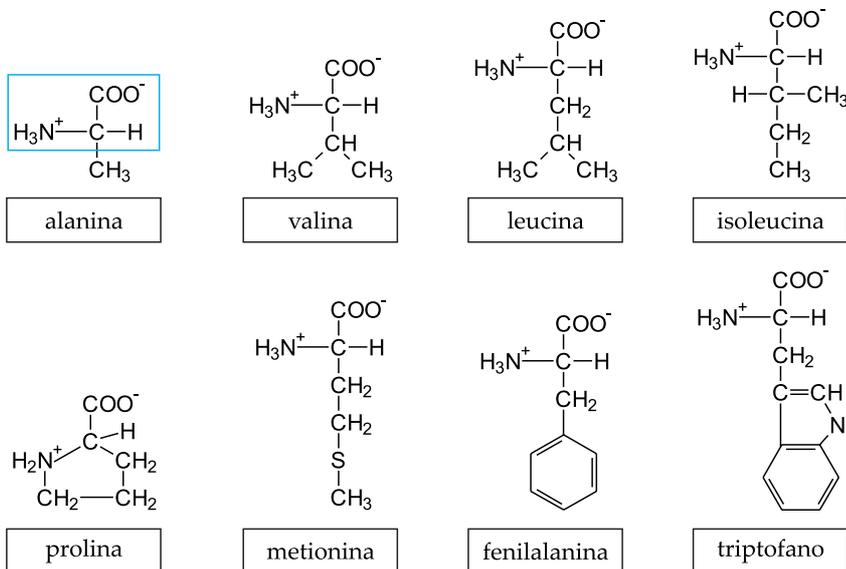
Resíduo de peptídeo.

O resíduo amino-terminal de um peptídeo pode reagir com 1-fluoro 2,4-dinitrobenzeno produzindo um derivado característico de cor amarelo. Alguns peptídeos ocorrem livres em células e tecidos e têm funções biológicas específicas, incluem neste processo os hormônios, antibióticos e outros agentes com intensa atividade biológica.

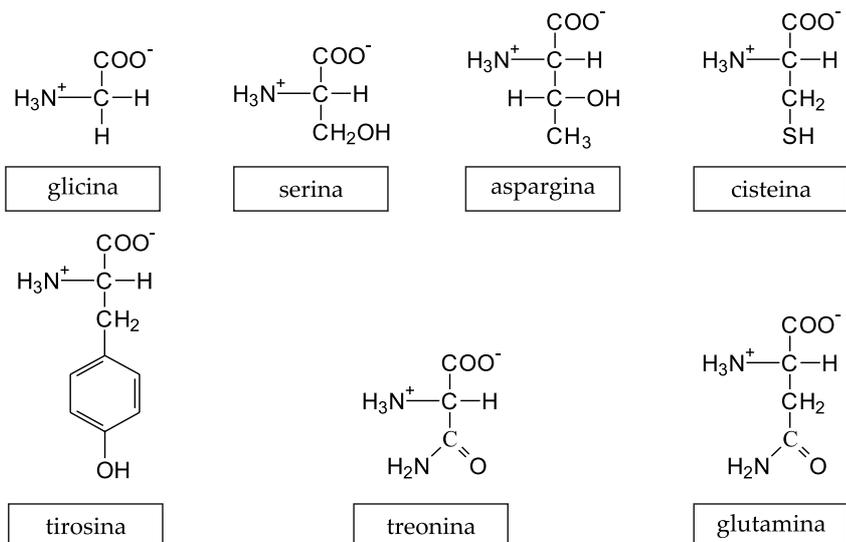
2.2 Denominação dos Principais Aminoácidos

GRUPOS R APOLARES

GRUPO no quadro verde (característica dos aminoácidos).

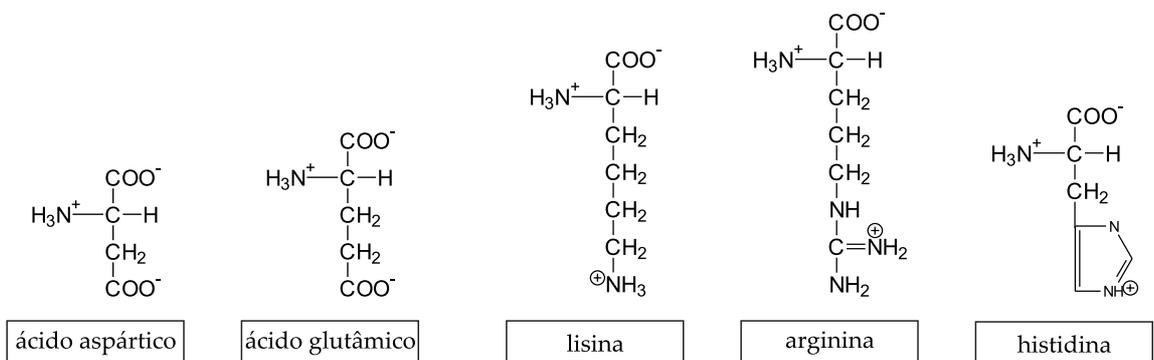


GRUPOS R APOLARES

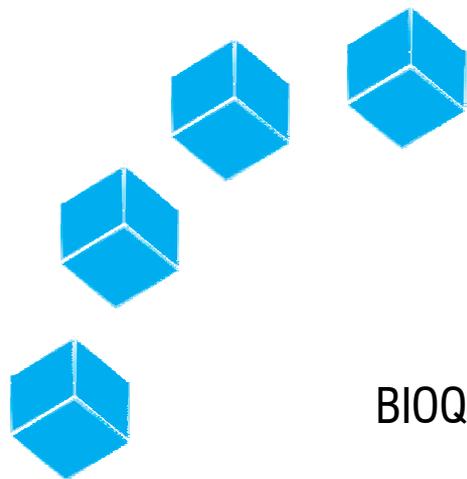


GRUPOS R CARREGADOS NEGATIVAMENTE

GRUPOS R CARREGADOS NEGATIVAMENTE



Classificação dos aminoácidos, quanto ao grupo R, em polar, apolar, carregado negativamente e carregado positivamente.



BIOQUÍMICA

Unidade 3
PROTEÍNAS



Unidade 3

PROTEÍNAS

3.1 Principais Funções

As proteínas exercem funções cruciais em todos os processos biológicos, algumas das principais funções são:

1 - catálise enzimática. As proteínas catalisam tanto as reações complicadas, como as simples. Ex: replicação de todo um cromossomo ou hidratação do dióxido de carbono, respectivamente.

As enzimas aumentam a velocidade das reações em até um milhão de vezes.

Todas as enzimas conhecidas são proteínas.

2 - transporte e armazenamento. Moléculas e íons são transportados por proteínas específicas. Ex: hemoglobina transporta o oxigênio nas hemácias, a mioglobina transporta oxigênio nos músculos e a transferrina transporta o ferro no plasma sanguíneo.

3 - movimento coordenado. As proteínas são o principal componente do músculo. A contração muscular é normal, quando dois tipos de filamentos protéicos, estão presentes.

4 - sustentação mecânica. a alta força de tensão da pele e do osso é devida à presença de colágeno, uma proteína fibrosa.

5 - proteção imunitária. Anticorpos são proteínas altamente específicas que reconhecem e se combinam com substâncias estranhas tais como vírus, bactérias e células de outro organismo.

6 - Geração e transmissão de impulsos nervosos. A resposta das células nervosas a estímulos específicos é afeta através de proteínas receptoras. Ex: a rodopsina é a proteína sensível à luz nos bastonetes da retina; a acetil-colina, é responsável pela transmissão de impulsos nervosos nas sinapses, (nas junções entre as células nervosas).

7 - controle do crescimento e da diferenciação. A expressão seqüencial controlada da informação genética é essencial para o crescimento e a diferenciação ordenada das células. Ex: o fator de crescimento de nervos guia a formação de redes neurais. As atividades celulares são coordenadas por hormônios; como a insulina e o hormônio estimulante da tireóide, são proteínas.

Proteínas servem em todas as células como sensores que controlam o fluxo de energia e de matéria.

As proteínas são constituídas a partir de um repertório de 20 aas, que podem ou não serem ligados por ligações peptídicas para formar cadeias polipeptídicas, sendo estas cadeias ramificadas ou não. As seqüências particulares de aas são especificadas por genes, que podem vir a forma algumas das mais importantes estrutura molecular – DNA. Se uma proteína for submetida a modificação ou clivagem molecular, isto lhe conferira uma nova capacidade molecular de interação com o meio. Sendo que as cadeias peptídicas podem se dobrar em estruturas regulares, tais como a-hélice. Essas conformações só são possíveis devido algumas características das proteínas em fazer determinados tipos de ligação como, por exemplo, ligação de pontes de hidrogênio, ligação iônica e ligação de VanderWaals. Outra característica das proteínas é a solubilidade. Estas, quando são hidrossolúveis, têm a capacidade de se envolvem em estruturas compactas com o interior apolar, tornando-se solúvel em meio polar. E quando, as proteínas, projetam para o interior de sua estrutura molecular, a parte polar, estas têm agora uma capacidade de interagir com o meio apolar. Desta forma as proteínas podem ter várias conformações estruturais, a qual pode lhe conferir diferentes tipos de atividades, estas conformações ou níveis básicos de estruturas, são descritos em quatro níveis de estruturas:

3.2 Estruturas das Proteínas

Estrutura primária – Sendo formada por meio das ligações lineares entre os aas.

Estrutura secundária – refere-se ao arranjo espacial de radicais de aas que estejam perto um do outro na seqüência linear (estrutura primária). Algumas dessas relações estéricas são de um tipo regular, dando origem a uma estrutura periódica. Ex: a α -hélice e a fita β são elementos de estrutura secundária;

Estrutura terciária - refere-se a ligação entre os arranjos espacial de radicais de aas que estão próximos na seqüência linear. A proteína que contém mais de uma cadeia polipeptídica em tal proteína, esta cadeia extra é denominada de subunidade.

Estrutura quaternária – refere-se ao arranjo espacial de subunidades e à natureza de seus contatos.

Ex: a hemoglobina é constituída de duas cadeias a e duas b; as interfaces das subunidades nesse tetrâmero participam na transmissão de informações entre centros de ligação distantes para O_2 , CO_2 e H^+ .

A seqüência de aas de uma proteína é que determina sua estrutura tridimensional, sendo as ligações específicas e as alterações estruturais a essência das ações das proteínas.

3.3 Processos de Separação de Proteínas

A purificação de uma proteína é uma etapa essencial na elucidação de sua estrutura molecular e conseqüentemente na determinação de sua função biológica. As proteínas podem ser separadas umas das outras ou de outras moléculas com base em características tais como: tamanho; solubilidade; carga elétrica e afinidade das ligações.

A eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecil sulfato de sódio (SDS) separa as cadeias polipeptídicas de proteínas em condições desnaturantes, principalmente de acordo com a massa molecular.

Eletroforese – as proteínas são separadas por focalização isoeletrica em um gradiente de pH.

Cromatografia de troca iônica – separa principalmente baseado na carga global. A alta afinidade de muitas proteínas por grupamentos químicos específicos é explorada na cromatografia de afinidade, na qual as proteínas se ligam a suporte de coluna que contem grãos portadores de substratos, inibidores, ou outros grupamentos reconhecidos especificamente, ligados por covalência.

Ultra centrifugação - separação por densidade e tamanho das partículas;

Diálise – separação por tamanho de partículas.

A hidrólise – determina a composição de uma proteína em aas (HCl 6 N a 110 °C).

Cromatografia de troca iônica – processo em que consiste da troca de carga (+ ou -) entre o suporte, da coluna, e a solução protéica.

Cristalografia de raio-x – determina a estrutura molecular da proteína através da obtenção de um cristal da mesma, e está sendo complementada pela espectroscópica de RMN - (Ressonância Magnética Nuclear).

Espectroscópica de RMN – é especial por ser capaz de revelar a estrutura atômica de macromoléculas e junto com a espectroscopia de massa pode-se determinar a estrutura molecular das proteínas.

A tecnologia de DNA recombinante revolucionou o seqüenciamento de proteínas.

A determinação de seqüência de proteínas é um processo que consome muito tempo e trabalho. A elucidação da seqüência de grandes proteínas, como as com mais de 1000 aas, geralmente requer esforços heróicos. Felizmente, tornou-se disponível uma abordagem experimental complementar baseada na tecnologia de DNA recombinante. Longos trechos de DNA podem ser clonados e

seqüenciados. A seqüência dos quatros tipos de bases no DNA – adenina (a), timina (t), guanina (g) e citosina(c) – revela diretamente a seqüência de aas da proteína codificada pelo gene ou pela correspondente molécula de RNA mensageiro.

3.4 A Sequência de Aminoácidos serve como Informação da Cadeia Polipeptídica

1 - A seqüência de uma proteína de interesse pode ser comparada com todas as outras seqüências conhecidas para verificar se existem semelhanças significativas.

Ex. - a mioglobina e a hemoglobina pertencem à família das globinas. A quimotripsina e a tripsina são membros da família das serina-protease.

2 - A comparação de seqüências da mesma proteína em diferentes espécies gera uma riqueza de informações acerca das vias evolutivas.

Ex. - uma comparação das albuminas do soro de primatas indica que os seres humanos e os macacos africanos divergiram há apenas cinco milhões de anos, e não há 30 milhões de anos como antes se pensava.

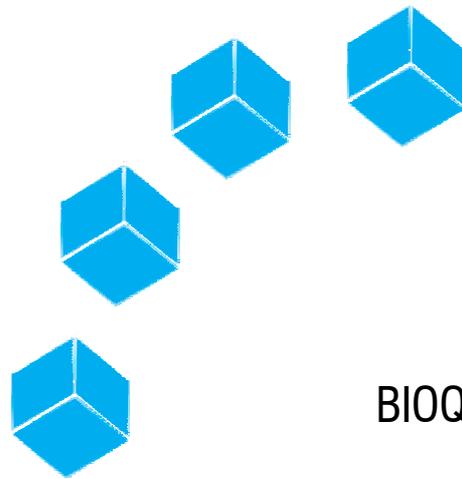
3 - As seqüências de aas podem ser investigadas quanto à presença de repetições internas.

Ex. - a calmodulina, um sensor de cálcio onipresente em eucariontes, contém quatro módulos ligantes de cálcio semelhantes que surgiram da duplicação de genes.

4 - As seqüências de aas contém sinais que determinam o destino das proteínas e controlam seu processamento.

5 - os dados de seqüência fornecem uma base para o preparo de anticorpos específicos para uma proteína de interesse.

6 - As seqüências de aas são também valiosas para as feitura de sondas de dna que sejam específicas para os genes que codificam as proteínas correspondentes.



BIOQUÍMICA

Unidade 4

QUÍMICA DE CARBOIDRATOS

Unidade 4

QUÍMICA DE CARBOIDRATOS

4.1 Carboidratos, o “Sustento da Vida” para os Seres Vivos

Na forma de açúcar ou amido, representa a maior parte de ingestão calórica dos seres vivos.

Os carboidratos podem estar junto com as proteínas (glicoproteínas e proteoglicanas) – importantes na superfície das células e dos sistemas de suporte extracelulares nos animais.

Também são chamados de Hidratos de Carbono ou Glicídios. São compostos de função mista poliálcool-aldeído ou poliálcool-cetona, assim como todos os compostos que, por hidrólise, produzem os referidos compostos de função mista. Suas moléculas são constituídas, geralmente, por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio.

As plantas verdes produzem açúcares na fotossíntese, a partir de CO_2 e água. Os açúcares sofrem combustão, reagindo com o oxigênio e formando CO_2 e água, na respiração celular. A combustão dos açúcares libera energia.

Um importante exemplo de açúcar é a glicose, encontrada no interior das nossas células e no nosso sangue. Sua função básica é fornecer energia para as atividades vitais. Uma molécula de glicose tem 6 átomos de carbono, 12 átomos de hidrogênio e 6 átomos de oxigênio, o que pode ser expresso pela fórmula $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

Os monossacarídeos são açúcares simples, cuja hidrólise não resulta em moléculas de açúcares menores. A glicose é um exemplo de monossacarídeo. Eles têm, geralmente, fórmula geral $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$, onde o valor de n varia entre 3 e 7.

O nome dos monossacarídeos é dado pelo valor de n .

$n = 3$ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) trioses

$n = 4$ ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$) tetroses

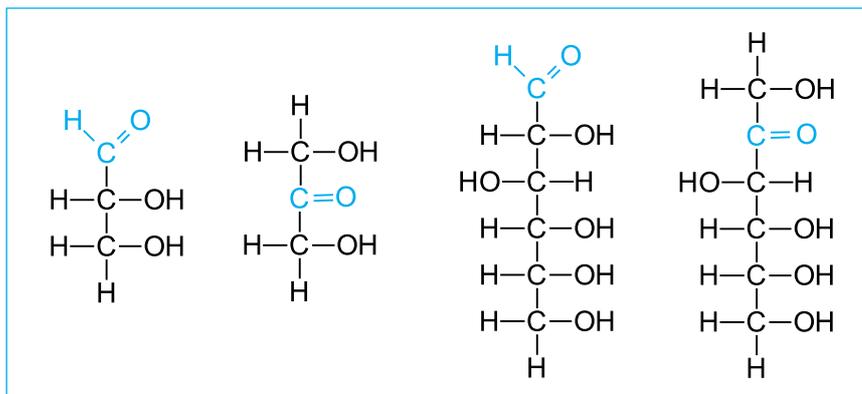
$n = 5$ ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$) pentoses

$n = 6$ ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) hexoses

$n = 7$ ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_7$) heptoses

Os mais abundantes são as hexoses, como a glicose, cujo principal papel é energético. Degradadas na respiração celular, liberam energia para uso imediato. Também são as unidades de formação

dos açúcares mais complexos. Outras hexoses importantes são frutose e galactose. Ambas têm fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$.



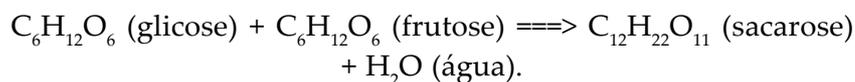
4.2 Os Monossacarídeos como Agentes Redutores

Monossacarídeos reduzem agentes oxidantes, como o ferrocianeto, o peróxido de hidrogênio e o íon cúprico (Cu^{+2}). Lembrando-se que os agentes redutores são doadores de elétrons e os oxidantes são receptores de elétrons. A glicose e outros açúcares são capazes de reduzir agentes oxidantes e são chamados de **açúcares redutores**. No diagnóstico dos diabetes mellitus, pode-se medir a concentração de glicose no sangue e na urina. As pentoses são componentes das moléculas dos ácidos nucleicos (DNA e RNA). As trioses e as heptoses são intermediárias nos processos da respiração e da fotossíntese.

4.3 Formação dos Dissacarídeos

Os oligossacarídeos são formados pela união de 2 até 10 unidades de monossacarídeos. Os mais abundantes, na natureza, são os dissacarídeos, formados pela união de dois monossacarídeos.

Por exemplo:



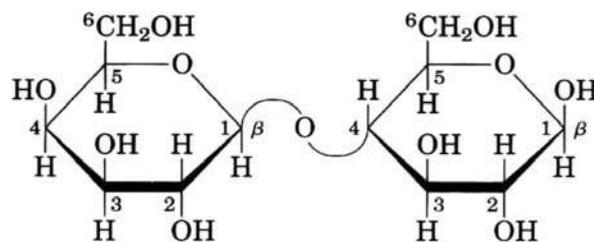
A **sacarose**, o “açúcar de cana” ou de beterraba, é constituída por uma molécula de glicose ligada a uma frutose. A maltose é um dissacarídeo, pois é formada por duas moléculas de glicose. A lactose é encontrada somente no leite. Resulta da união de uma glicose com uma galactose.

Dissacarídeos são dois monossacarídeos unidos entre si covalentemente – essa ligação que une os dois monossacarídeos é chamada de ligação glicosídica, a qual é formada pela reação entre um grupo hidroxila de um dos açúcares e o carbono anomérico

do outro açúcar. As ligações glicosídicas podem ser hidrolisadas por ácidos e por fervura com ácido diluído. Os dissacarídeos mais comuns são: **maltose**, **lactose** e **sacarose**:

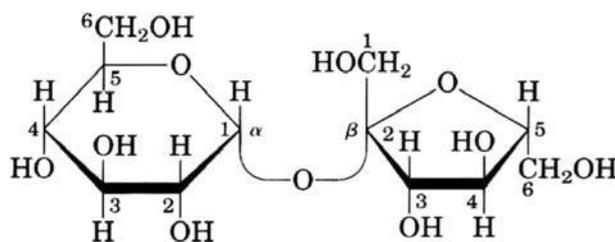
Maltose – constituída de 2 unidades de glicose – sendo que a ligação glicosídica é α (1 \rightarrow 4). Origina-se dos polissacarídeos degradados por meio da enzima amilase. A maltose é hidrolisada no intestino pela enzima maltase.

Lactose – presente apenas no leite, quando hidrolisado libera D-galactose e D-glicose. É também um dissacarídeo redutor. A lactose é hidrolisada pela lactase secretada pelas células da mucosa intestinal. Alguns grupos humanos (orientais, árabes, judeus, a maioria dos africanos, indianos e mediterrâneos), têm pouquíssima lactase intestinal, e muitos mostram intolerância à lactose. É uma diferença de natureza genética. Como a lactose não pode ser absorvida pelo intestino para a corrente sanguínea sem ser hidrolisada, permanece no trato intestinal das pessoas que tem intolerância à lactose. Assim pode causar diarreia aquosa, fluxo intestinal anormal e cólica abdominal.



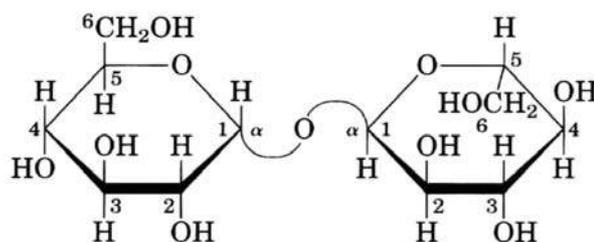
Forma beta da **Lactose**

O- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosil



Sacarose

O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-frutofuranosil



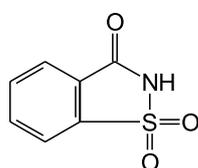
Maltose

O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosil

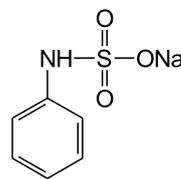
SACAROSE – Açúcar da cana, quando hidrolisada, forma glicose e frutose. Sintetizada por muitas plantas, não contém átomo de carbono anomérico livre, pois estão ligados entre si e desta forma é um dissacarídeo não redutor. Os animais não podem absorver a sacarose – assim ela é hidrolisada pela enzima **sacarase** ou **invertase**, existente nas células que recobrem o intestino delgado. Entre os três dissacarídeos, a sacarose apresenta o sabor mais doce. Porém, hoje existe os adoçantes artificiais sem nenhum valor calórico alimentar, e muito usado por pacientes diabéticos ou obesos.

Exemplo - a sacarina é 400 vezes mais doce que a sacarose.

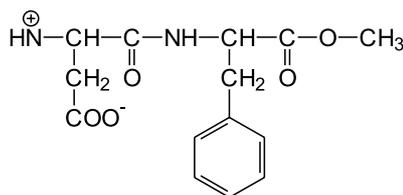
FORMULA MOLECULAR DE ADOÇANTES ARTIFICIAIS



Sacarina



Ciclamato de sódio



Aspartame

POLISSACARÍDEO CONTÉM MUITAS UNIDADES DE MONOSSACARÍDEOS

A maior parte dos carboidratos encontrados na natureza ocorre na forma de polissacarídeo de alto peso molecular. Alguns polissacarídeos são formas biológicas de reserva de monossacarídeos, outros são elementos estruturais de paredes celulares. Pela hidrólise, por ácido ou enzimas, são liberados na forma de monossacarídeos.

Os polissacarídeos se dividem em:

Homopolissacarídeos – contém apenas um tipo de unidade monomérica.

Ex: **amido** – formado unicamente por moléculas de glicose.

Heteropolissacarídeos – contém dois ou mais tipos de unidades monoméricas.

Ex: **ácido hianurônico** – encontrado no tecido conjuntivo – formado por resíduos alternados de dois açúcares diferentes.

4.4 Polissacarídeos como Reserva de Combustível Celular

Os polissacarídeos mais importantes de reserva são: o **amido**, encontrado nas células vegetais, e o **glicogênio**, encontrado nas células animais. As moléculas de amido e de glicogênio são altamente hidratadas, por possuírem vários grupos hidroxilas.

Amido – encontrado em raízes, como batatas, e em algumas sementes, como o milho. Este contém dois tipos de polímeros da glicose:

A α – amilose e amilopectina.

- **α amilose** – Têm cadeias linear longas não ramificadas, ligadas por unidades de moléculas de D-glicose, sendo este tipo de ligações α (1 \rightarrow 4).

- **amilopectina** - As unidades de glicose estão ligadas pelo tipo de ligação α (1 \rightarrow 4), mas existem as ramificações onde temos ligações, entre moléculas de glicose, do tipo α (1 \rightarrow 6).

O glicogênio – é o principal polissacarídeo de reserva nas células animais, e é semelhante à amilopectina. É um polissacarídeo ramificado constituído de resíduo de D-glicose unidos por ligações α (1 \rightarrow 4), e nas ramificações as ligações são do tipo α (1 \rightarrow 6). Sendo encontrado principalmente no fígado, mas também nos músculos esqueléticos e junto ao glicogênio encontram-se as enzimas responsáveis pela síntese e degradação do glicogênio. As ligações α (1 \rightarrow 4) são hidrolisadas pelas enzimas da saliva e do suco pancreático – à α -amilase. As ligações α (1 \rightarrow 6) das ramificações são hidrolisadas pelas enzimas de desramificação, a α (1 \rightarrow 6) glicosidase. A ação em conjunto destas duas enzimas [α -amilase e α (1 \rightarrow 6) glicosidase], faz a degradação completa do glicogênio e da amilopectina à glicose.

O glicogênio nos animais pode ser degradado pela **enzima fosforilase do glicogênio**, fornecendo glicose 1-fosfato.

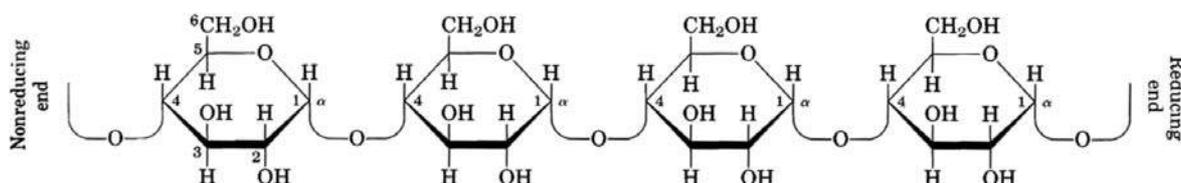
Celulose – substância fibrosa resistente e insolúvel na água, encontrada na parede celular das plantas, principalmente de hastes, caules, troncos e em todas as partes lenhosas dos tecidos vegetais. O algodão é quase celulose pura, sendo a celulose formada por unidades monoméricas de glicose, e o tipo de ligação entre esses monômeros (moléculas de glicose) para formar a celulose é β (1 \rightarrow 4). A maioria dos vertebrados não tem a enzima (celulase) que hidrolisa a molécula de celulose.

Os fungos e bactérias que se alimentam de madeiras, produzem a enzima **celulase**, assim são capaz de hidrolisar a celulose e usa-la na forma de glicose como alimento. Os únicos vertebrados capazes de utilizar a celulose como alimento, são os bois e outros ruminantes (ovelhas, cabras, camelos e cavalos), todos utilizam a

celulase para hidrolisar essa molécula. O boi tem quatro estômagos - sendo que os dois primeiros constituem o rumem e abrigam microorganismos que secretam celulase, enzimas que degradam a celulose em D-glicose; estas são então fermentadas pelos microorganismos em **ácidos graxos, dióxido de carbono e gás metano**, sendo que os ácidos graxos são absorvidos na corrente sanguínea.

Nos outros dois estômagos os microorganismos são digeridos por enzimas secretadas pelas células que recobrem a parede interna do estômago. Este processo libera **aminoácidos, açúcares** e outros produtos de hidrólise, que são absorvidos e utilizados na nutrição do boi. Este é um relacionamento simbiótico, entre o boi e o microorganismo.

Os seres vivos podem formar cadeias com dezenas de moléculas de glicose. Esses grandes açúcares são os polissacarídeos (**amido**), açúcares mais abundantes na natureza. Ao contrário dos monossacarídeos e dos dissacarídeos, os polissacarídeos são, geralmente, insolúveis em água.



Parte de uma molécula de **Amido**

De acordo com suas funções biológicas, são classificadas em:

a) Polissacarídeos energéticos de reserva: são formas de armazenamento de glicose. Nos vegetais superiores, o amido é a principal forma de armazenamento de açúcar: nas sementes, como no arroz; nas raízes, como na mandioca; ou no caule, na batata. Nos animais superiores, o açúcar é armazenado como glicogênio, nas células do fígado e nas células musculares.

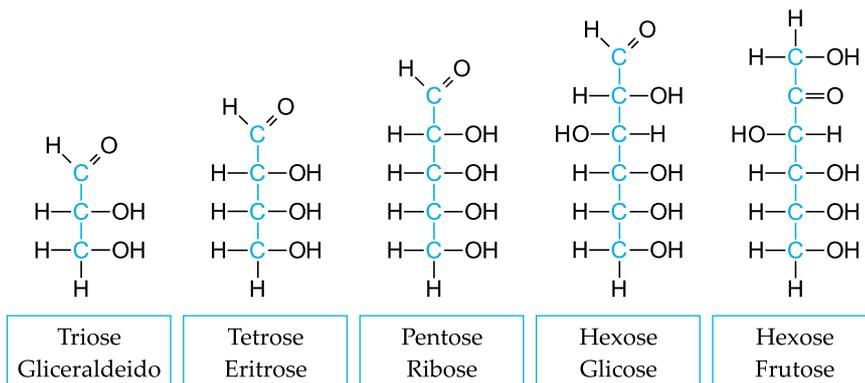
b) Polissacarídeos estruturais: alguns polissacarídeos participam da manutenção da estrutura dos seres vivos, como um esqueleto. Os mais importantes são a celulose e a quitina.

A quitina é um polissacarídeo rígido e resistente, que contém átomos de nitrogênio na molécula. Constitui o esqueleto externo dos insetos, dos crustáceos e das aranhas.

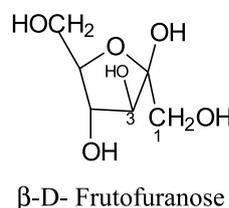
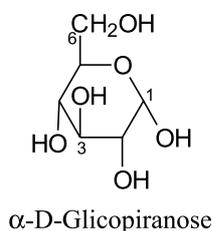
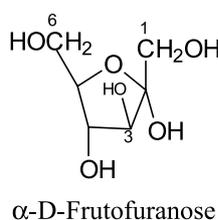
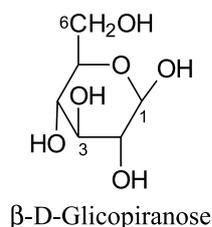
A celulose forma a parede celular das células vegetais. Constitui 50% de toda a matéria orgânica da biosfera. Em muitas partes das plantas, com o passar do tempo, a parede celular ganha outros polissacarídeos mais rígidos, como a lignina, que podem torná-la impermeável.

4.5 Classificação

Os carboidratos mais simples são denominados monossacarídeos, possuindo pelo menos um átomo de carbono assimétrico (tem quatro ligantes diferentes) que caracteriza a região denominada centro quiral, pois fornece isômeros ópticos. Possuem de 3 a 8 carbonos, sendo denominado, respectivamente, trioses, tetroses, pentoses, hexoses, heptoses e octoses.



Os monossacarídeos de ocorrência natural mais comum, como a ribose (5C), glicose (6C), frutose (6C) e manose (6C), existem como hemiacetais de cadeia cíclica (e não na forma linear), quer na formas de **furanose** (um anel de 5 elementos, menos estável) ou de **piranose** (um anel de 6 elementos, mais estável).



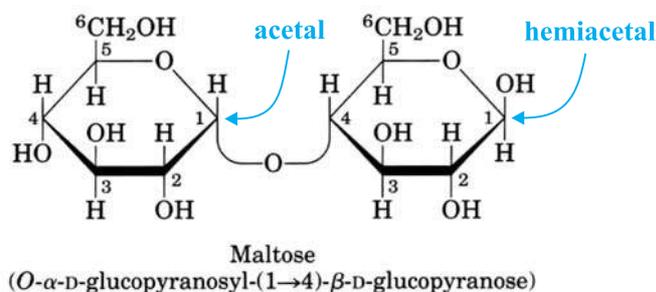
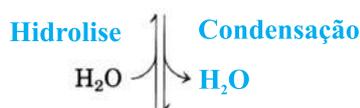
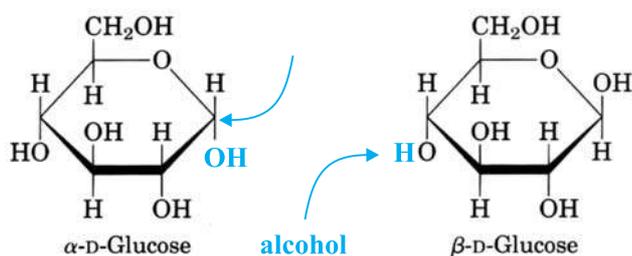
PIRANO



FURANO

Esta forma cíclica (hemiacetal) resulta da reação intramolecular entre o grupamento funcional (C1 nas aldoses e C2 nas cetoses) e um dos carbonos hidroxilados do restante da molécula (C4 na

furanose e C5 na piranose), ocorrendo nas formas isoméricas alfa e beta, conforme a posição da hidroxila do C1.



Os carboidratos formam compostos pela união de duas ou mais moléculas de monossacarídeos, sendo classificados como DISACARÍDEOS, OLIGOSSACARÍDEOS e POLISSACARÍDEOS. Nesses compostos, quando o carbono C1 apresenta a hidroxila livre (ou seja, não está formando ligação entre os monossacarídeos) o carboidrato apresenta poder redutor quando aquecido. Esta característica é utilizada, freqüentemente, em reações de identificação.

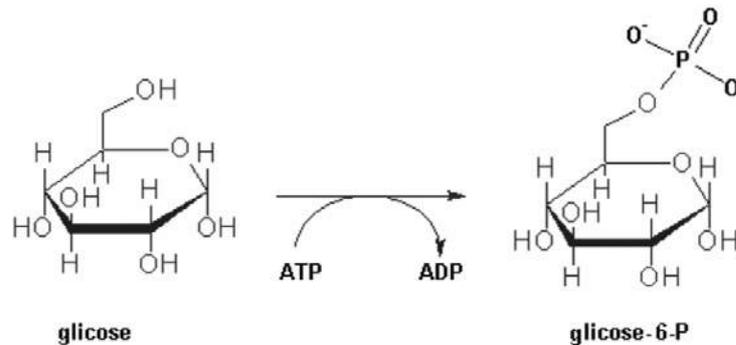


Saiba Mais

Os Carboidratos engordam?

Muitos, temendo engordar, limitam o consumo de carboidratos como feijão, arroz, batata, lentilhas, pão, doces e outros. Em primeiro lugar é preciso distingui-los. Há "maus" e os "bons". O nosso corpo converte todos os carboidratos em glicose. A glicose é o combustível das nossas células para produzir o calor e a energia com que nos movemos! É indispensável classificá-los em função do açúcar que contêm e a forma como este açúcar é assimilado e convertido em glicose.

A concentração de glicose na corrente sanguínea é mantida a níveis sensivelmente constantes de cerca de 4-5 mM. A glicose entra nas células por difusão facilitada. Este processo não permite a acumulação na célula de concentrações de glicose superiores às existentes no sangue, pelo qual a célula deve ter um processo para acumular glicose no seu interior. Isto é feito por modificação química da glicose pela enzima hexoquinase:



A membrana celular é impermeável à glicose-6-fosfato, que pode por isso se acumulada na célula. A glicose-6-fosfato será utilizada na síntese do glicogênio (uma forma de armazenamento de glicose), para produzir outros compostos de carbono na via das pentoses fosfato, ou degradada para produzir energia (glicólise).

Os carboidratos simples são encontrados em: farinha branca, arroz branco e os alimentos feitos com estes, como o pão branco, massas etc. Esse grupo tem índice glicêmico alto, por isso há liberação muito rápida da glicose para o sangue.

Os carboidratos complexos são os que contêm fibras, como os cereais integrais, feijões, milho, arroz integral, pão integral, lentilhas, verduras, frutas. Esse grupo tem índice glicêmico baixo, portanto de liberação lenta da glicose. Formam o grupo dos alimentos saudáveis.

Os carboidratos simples são digeridos facilmente e a sua glicose segue rápido para o sangue. Isso rompe o delicado equilíbrio do açúcar x oxigênio no sangue, exige abundante produção de insulina para restabelecer o equilíbrio. E a freqüente produção de insulina (insulinismo), gera gordura no corpo, sem contar as avarias nas glândulas com esse desequilíbrio cíclico.

Com os carboidratos complexos acontece o contrário. As fibras contidas nestes alimentos retardam a liberação da glicose. Por isso, ao ingeri-los, reduzimos a elevação dos níveis de glicose no sangue e isso significa estabilizar os níveis de açúcar no sangue, prevenir obesidade, diabetes tipo 2, câncer no cólon, diverticulite, prisão de ventre e hemorróidas. Reduz também o colesterol "mau" e, ao

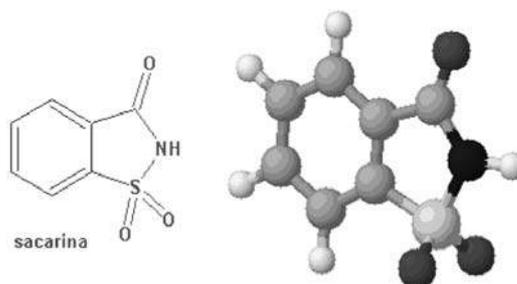
mesmo tempo, faz baixar a pressão arterial daqueles que sofrem de pressão elevada!

São estas mesmas fibras que removem metais tóxicos do corpo. E essas toxinas são resultado da má digestão das proteínas animais, carboidratos e gorduras ingeridos juntos! São toxinas geradas por alimentos consumidos às pressas, sem serem triturados por mastigação adequada, convertendo-os em gordura!

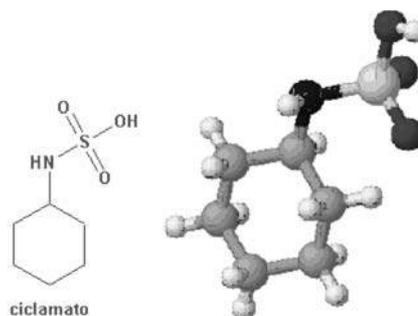
Os adoçantes artificiais emagrecem?

Somos bombardeados com anúncios diários induzindo-nos a substituir o açúcar por adoçantes artificiais, no cafezinho, no chá, no café da manhã. A promessa é que, desse modo, evitamos engordar por estarmos ingerindo menos calorias. Optamos então pelos refrigerantes adoçados com edulcorantes químicos, os ditos light, antes chamados de diet... Acreditamos, inclusive, que estes sejam mais saudáveis.

Mas você já parou para pensar até onde isso pode ser verdadeiro e se, de fato, está beneficiando o seu corpo? Os adoçantes artificiais visam atender às pessoas diabéticas, que não podem ingerir açúcar devido a dificuldade de processá-lo. Para elas, criaram-se os alimentos e bebidas diet. Primeiro veio a Sacarina, depois os Ciclamatos, os dois derivados do petróleo. Ambos foram acusados de aumentar a incidência de câncer na bexiga. Ciclamatos são proibidos em alguns países, entre eles o Canadá.



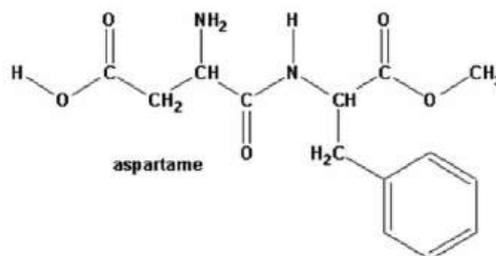
Depois surgiu o Aspartame, um produto sintético com as mesmas calorias do açúcar, em peso, porém 200 vezes mais doce que a sacarose do açúcar. É o resultado da combinação química do ácido aspártico e a fenilalanina, juntamente com o metanol, o álcool metílico, álcool da madeira, altamente tóxico.



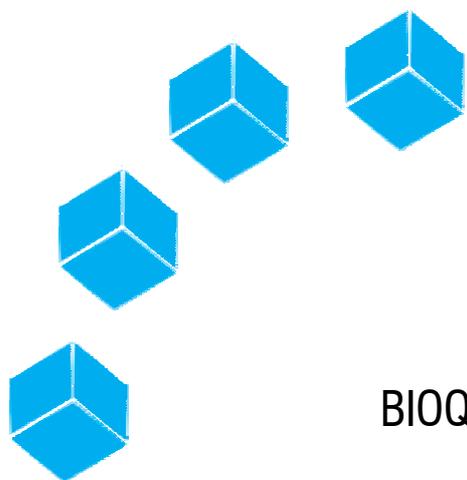
Estes são os adoçantes artificiais de maior uso, mas há mais. A ação de todos eles parte do princípio de que o organismo não os reconhece como nutrientes, por isso não os metaboliza. São, no entanto, substâncias que precisam ser expelidas pelo corpo e, em consequência, aumentam a tarefa do fígado e dos rins. Mesmo sendo próprio somente para diabéticos, milhares de pessoas saudias usam o adoçante artificial no seu dia-a-dia, bebem refrigerantes diet ou light com o propósito de se livrar de calorias, pensando em não engordar. Este foi o grande argumento mercadológico usado. Mas a verdade é que há maneiras mais fáceis de livrar o corpo de calorias, sem ter de recorrer a adoçantes artificiais e sem precisar sujeitar-se aos riscos que eles oferecem. Ainda que se admita não terem efeitos tóxicos, perturbam o metabolismo. Isso acontece porque o corpo sempre detecta estes adoçantes e se prepara para digerir carboidratos, mas falha. A resposta do organismo a isso é um maior coeficiente de absorção da glicose dos carboidratos ingeridos durante o dia, portanto, exige mais insulina a ser liberada para o sangue. E veja que muita insulina no corpo, o hiperinsulinismo, faz parte do processo de acumular gordura!

O fato é que os adoçantes artificiais não são em absoluto saudáveis. Pelo contrário, oferecem risco à saúde, são produtos químicos que o corpo detecta como toxinas, os rejeita. Tidos como inofensivos aos adultos, no entanto, gestante jamais pode tomar aspartame, porque os seus efeitos sobre o feto são incertos!

Light x Diet



Freqüentemente, há uma confusão nesses dois termos quando nos referimos a alimentos com modificações feitas pelo homem. O produto denominado Light, geralmente industrializado, é aquele em que os constituintes como por exemplo: gorduras e açúcares, ricos em calorias; são reduzidos a níveis mais baixos que o usual. Já o produto Diet é isento de uma determinada substância, geralmente utilizado por pessoas com patologias específicas, como por exemplo, diabéticos.



BIOQUÍMICA

Unidade 5

QUÍMICA DE LIPÍDEOS



Unidade 5

QUÍMICA DE LIPÍDEOS

5.1 Introdução

Os lipídeos são definidos por um conjunto de substâncias químicas que, ao contrário das outras classes de compostos orgânicos, não são caracterizadas por algum grupo funcional comum, e sim pela sua alta solubilidade em solventes orgânicos e baixa solubilidade em água. Fazem parte de um grupo conhecido como biomoléculas. Os lipídeos se encontram distribuídos em todos os tecidos, principalmente nas membranas celulares e nas células de gordura. Algumas substâncias classificadas entre os lipídeos possuem intensa atividade biológica, entre elas incluem algumas como as vitaminas e hormônios.

Embora os lipídeos sejam uma classe distinta de biomoléculas, veremos que eles geralmente ocorrem combinados, seja covalentemente ou através de ligações fracas, como membros de outras classes de biomoléculas, para produzir moléculas híbridas tais como glicolipídeos, que contêm tanto carboidratos quanto grupos lipídicos, e lipoproteínas, que contêm tanto lipídeos como proteínas. Em tais biomoléculas, as distintas propriedades químicas e físicas de seus componentes estão combinadas para preencher funções biológicas especializadas.

Existem diversos tipos de moléculas diferentes que pertencem à classe dos lipídeos. Embora não apresentem nenhuma característica estrutural comum todas elas possuem muito mais ligações carbono-hidrogênio do que as outras biomoléculas, e a grande maioria possui poucos heteroátomos. Isto faz com que estas moléculas sejam pobres em dipolos localizados (carbono e hidrogênio possuem eletronegatividade semelhante). Uma das leis clássicas da química diz que “o semelhante dissolve o semelhante”: daí a razão para estas moléculas serem fracamente solúveis em água ou etanol (solventes polares) e altamente solúveis em solventes orgânicos (geralmente apolares - hexano).

Ao contrário das demais biomoléculas, os lipídeos não são polímeros, isto é, não são repetições de uma unidade básica. Embora possam apresentar uma estrutura química relativamente simples, as funções dos lipídeos são complexas e diversas, atuando em muitas etapas cruciais do metabolismo e na definição das estruturas celulares.

Os químicos podem separar os lipídeos de uma amostra biológica através de uma técnica conhecida como extração; um solvente orgânico é adicionado a uma solução aquosa da amostra e, com um auxílio de um funil de separação, obtém-se a fase orgânica rica em lipídeos. Com a evaporação do solvente orgânico obtém-se o lipídeo. E desta maneira que pode se obter o óleo vegetal.

Alguns lipídeos têm a habilidade de formar filmes sobre a superfície da água, ou mesmo de formar agregados organizados na solução; estes possuem uma região, na molécula, polar ou iônica, que é facilmente hidratada. Este comportamento é característico dos lipídeos que compõe a membrana celular. Os lipossomos são “microenvolpes” capazes de envolverem moléculas orgânicas e entregarem-nas ao “endereço biológico” correto.

5.2 Principais Funções dos Lipídeos

Desempenham várias funções biológicas importantes no organismo, entre elas:

- Reserva de energia (1 g de gordura = 9 kcal) em animais e sementes oleaginosas, sendo a principal forma de armazenamento os triacilgliceróis (triglicerídeos);
- Armazenamento e transporte de combustível metabólico;
- Componente estrutural das membranas biológicas;
- São moléculas que podem funcionar como combustível alternativo à glicose, pois são os compostos bioquímicos mais calóricos em geração de energia metabólica através da oxidação de ácidos graxos;
- Oferecem isolamento térmico, elétrico e mecânico para proteção de células e órgãos e para todo o organismo, o qual ajuda a dar a forma estética característica;
- Dão origem a moléculas mensageiras, como hormônios, prostaglandinas, etc.
- As gorduras (triacilgliceróis), devido à sua função de substâncias de reserva, são acumuladas principalmente no tecido adiposo, para ocasiões em que há alimentação insuficiente. A reserva sob a forma de gordura é muito favorável à célula por dois motivos: em primeiro lugar, as gorduras são insolúveis na água e, portanto não contribuem para a pressão osmótica dentro da célula, e em segundo lugar, as gorduras são ricas em energia; na sua oxidação total são liberados 38,13 kJ/g de gordura.

5.3 Os Lipídeos podem ser Utilizados como:

- Na alimentação, como óleos de cozinha, margarina, manteiga, maionese;
- Produtos manufaturados: sabões, resinas, cosméticos, lubrificantes.
- Combustíveis alternativos, como é o caso do óleo vegetal transesterificado que corresponde a uma mistura de ácidos graxos vegetais tratados com etanol e ácido sulfúrico que substitui o óleo diesel, não sendo preciso nenhuma modificação do motor, além de ser muito menos poluente e isento de enxofre.

5.4 Lipídeos são Classificados de Acordo com sua Solubilidade

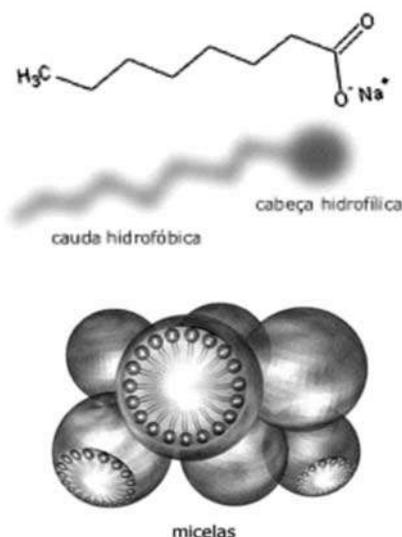


A hidrólise ácida dos triacilglicerídios leva aos correspondentes ácidos carboxílicos - conhecidos como ácidos graxos. Este é o grupo mais abundante de lipídeos nos seres vivos, e são compostos derivados dos ácidos carboxílicos. Este grupo é geralmente chamado de lipídeos saponificáveis, porque a reação destes com uma solução quente de hidróxido de sódio produzem o correspondente sal do ácido carboxílico, isto é, o denominado sabão sódico.

Os ácidos graxos possuem um pKa da ordem de 4,8. Isto significa que, em uma solução onde o pH é 4,8, metade da concentração o ácido está ionizada; a um pH maior (7, por exemplo) praticamente todo o ácido encontra-se ionizado, formando um sal com o seu contra-íon; num pH menor (3, por exemplo) todo o ácido encontra-se protonado.

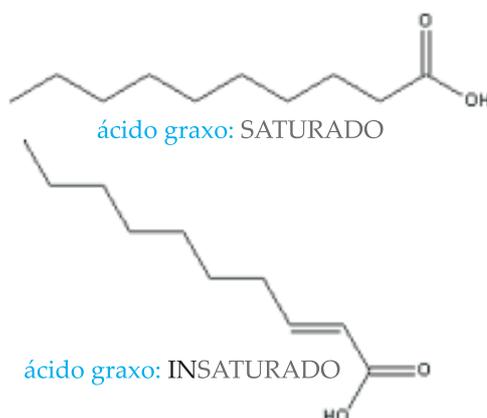
A natureza do cátion determina as propriedades do sal carboxílico formado. Em geral, sais com cátions divalentes (Ca^{2+} ou Mg^{2+}) não são bem solúveis em água, ao contrário do formado com metais

alcalinos (Na^+ e K^+), que são bastante solúveis em água e em óleo - são conhecidos como sabão. É por este motivo que, em regiões onde a água é rica em metais alcalinos terrosos, é necessário se utilizar formulações especiais de sabão na hora de lavar a roupa. Na água, em altas concentrações destes sais, ocorre a formação de micelas - glóbulos microscópicos formados pela agregação destas moléculas. Nas micelas, as regiões polares das moléculas de sabão encontram-se em contato com as moléculas de água, enquanto que as regiões hidrofóbicas ficam no interior do glóbulo, em uma pseudofase orgânica, sem contato com a água.



5.5 Classificação dos Ácidos Graxos

Os ácidos graxos podem ser classificados como **saturados** ou **insaturados**, dependendo da ausência ou presença de ligações duplas entre carbono-carbono. Os insaturados (que contém tais ligações) são facilmente convertidos em saturados através da hidrogenação catalítica (este processo é chamado de redução). A presença de insaturação nas cadeias de ácido carboxílico dificulta a interação intermolecular, fazendo com que, em geral, estes se apre-



sentem, à temperatura ambiente, no estado líquido; já os saturados, com uma maior facilidade de empacotamento intermolecular, são sólidos. A margarina, por exemplo, é obtida através da hidrogenação de um líquido - o óleo de soja ou de milho, que é rico em ácidos graxos insaturados.

Conceitos Gerais:

É ácidos orgânicos, a maioria de cadeia alquil longa, com mais de 12 carbonos

Esta cadeia alquil pode ser saturada ou insaturada;

Ácidos graxos saturados:

-Não possuem duplas ligações

-São geralmente sólidos à temperatura ambiente

-Gorduras de origem animal são geralmente ricas em ácidos graxos saturados

Ácidos graxos insaturados:

Possuem uma ou mais duplas ligações e são mono ou poliinsaturados.

São geralmente líquidos à temperatura ambiente.

A dupla ligação, quando ocorre em um AG natural, é sempre do tipo "cis".

Os óleos de origem vegetal são ricos em AG insaturados.

Quando existem mais de uma dupla ligação, estas são sempre separadas por pelo menos 3 carbonos, nunca são adjacentes nem conjugadas.

Nomenclatura de Ácidos Graxos:

O nome sistemático do ácido graxo vem do hidrocarboneto correspondente;

Existe um nome descritivo para a maioria dos ácidos graxos;

Os ácidos graxos tem seus carbonos numerados de 2 formas:

A partir da carboxila é Numeração Delta - "D".

A partir do grupamento metil terminal é Numeração Ômega - "j"

Os carbonos 2, 3 e 4, contados a partir da carboxila, são denominados, respectivamente, a, b e g.

As duplas ligações, quando presentes, podem ser descritas em número e posição em ambos os sistemas; por exemplo: O ácido linoleico possui 18 átomos de carbono e 2 duplas ligações, entre os carbonos 9 e 10, e entre os carbonos 12 e 13; sua estrutura pode ser descrita como:

18;2 Delta 9,12 ou 18:2 (9,12). Pertencente à família Ômega-6.

Outros exemplos de ácidos graxos:

Nome descritivo	Nome sistemático	Átomos de carbono	Duplas ligações	Posições das duplas ligações (Delta)	Classe de AG Poliinsaturado
Palmitico	Hexadecanóico	16	0	-	-
Palmitoleico	Hexadecenóico	16	1	9	ômega -7
Esteárico	Octadecanóico	18	0	-	-
Oleico	Octadecenóico	18	1	9	ômega -9
Linoleico	Octadecadienóico	18	2	9, 12	ômega -6
Linolênico	Octadecatrienóico	18	3	9, 12, 15	ômega -3
Aracdônico	Eicosatetraenóico	20	4	5, 8, 11, 14	ômega -6

Ácidos Graxos Essenciais:

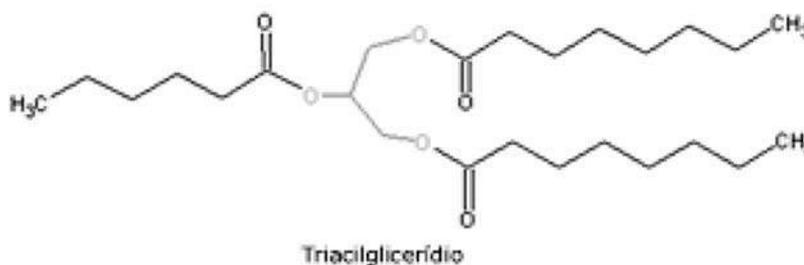
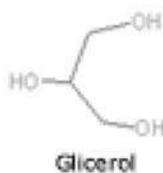
O homem é capaz de sintetizar muitos tipos de ácidos graxos, incluindo os saturados e os monoinsaturados.

Os ácidos graxos poliinsaturados, no entanto, principalmente os das classes j-6 - família do ácido linoleico - e j-3 - família do ácido linolênico - devem ser obtidos da dieta, pois são sintetizados apenas por vegetais.

Estes ácidos graxos participam como precursores de biomoléculas importantes como as PROSTAGLANDINAS, derivadas do ácido linoleico e com inúmeras funções sobre contratibilidade de músculo liso e modulação de recepção de sinal hormonal.

5.6 Principais Classes de Lipídeos

- TRIGLICERÍDEOS

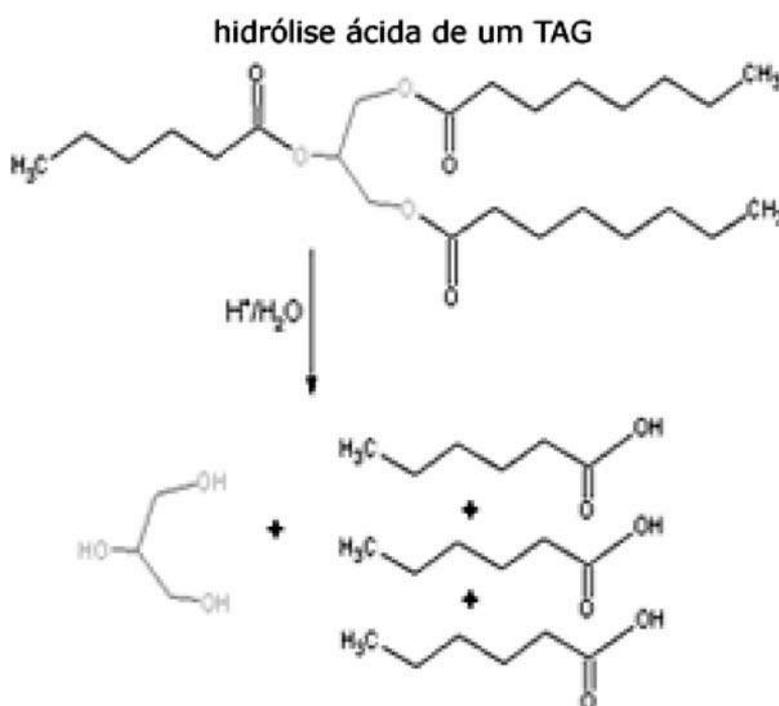


Conhecidos como gorduras neutras, esta grande classe de lipídeos não contém grupos carregados. São ésteres do glicerol - 1,2,3-propanotriol. Estes ésteres possuem longas cadeias carbônicas atachadas ao glicerol, e a hidrólise ácida promove a formação dos ácidos graxos correspondentes e o álcool (glicerol).

Nos animais, os TAGs são lipídeos que servem, principalmente, para a estocagem de energia; as células lipidinosas são ricas em TAGs. É uma das mais eficientes formas de estocagem de energia, principalmente com TAGs saturados; cada ligação C-H é um sítio potencial para a reação de oxidação, um processo que libera muita energia.

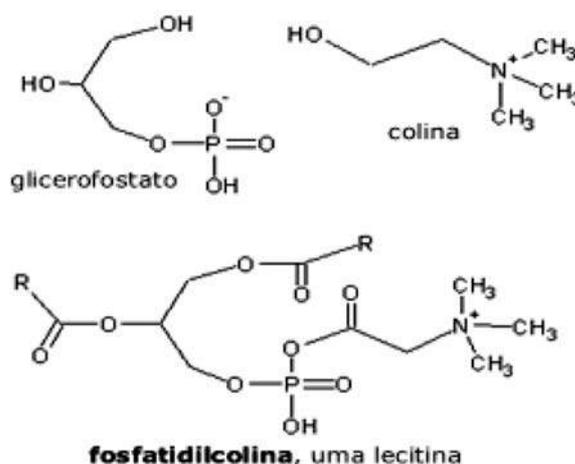
Os TAGs provindo de animais terrestres contém uma maior quantidade de cadeias saturadas se comparados aos TAGs de animais aquáticos. Embora menos eficientes no armazenamento de energia, as TAGs insaturadas oferecem uma vantagem para os animais aquáticos, principalmente para os que vivem em água fria: elas têm uma menor temperatura de fusão, permanecendo no estado líquido mesmo em baixas temperaturas. Se fossem saturadas, ficariam no estado sólido e teriam maior dificuldade de mobilidade no organismo do animal.

Os TAGs podem ser chamados de gorduras ou óleos, dependendo do estado físico na temperatura ambiente: se forem sólidos, são gorduras, e líquidos são óleos. No organismo, tanto os óleos como as gorduras podem ser hidrolisados pelo auxílio de enzimas específicas, as lipases (tal como a fosfolipase A ou a lipase pancreática), que permitem a digestão destas substâncias.

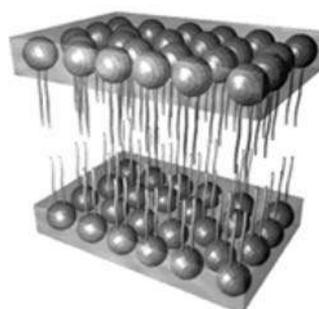


Os triacilgliceróis são lipídeos formados pela ligação de 3 moléculas de ácidos graxos com o glicerol, um triálcool de 3 carbonos, através de ligações do tipo éster. São também chamados de “Gorduras Neutras”, ou triglicerídeos. Os ácidos graxos que participam da estrutura de um triacilglicerol são geralmente diferentes entre si. A principal função dos triacilgliceróis é a de reserva de energia, e são armazenados nas células do tecido adiposo, principalmente. São armazenados em uma forma desidratada quase pura, e fornecem por grama aproximadamente o dobro da energia fornecida por carboidratos. Existem ainda os mono e diacilgliceróis, derivados do glicerol com 1 ou 2 AG esterificados, respectivamente.

- FOSFOLIPÍDEOS



Os fosfolípídeos são ésteres do glicerofosfato - um derivado fosfórico do glicerol. O fosfato é um diéster fosfórico, e o grupo polar do fosfolípídeo. A um dos oxigênios do fosfato podem estar ligados grupos neutros ou carregados, como a colina, a etanoamina, o inositol, glicerol ou outros. As fosfatidilcolinas, por exemplo, são chamadas de lecitinas.



os fosfolípídeos se organizam em bicamadas

Os fosfolípídeos ocorrem em praticamente todos os seres vivos. Como são anfífilicos, também são capazes de formar pseudomicrofases em solução aquosa; a organização, entretanto, difere das

micelas. Os fosfolipídios se ordenam em bicamadas, formando vesículas. Estas estruturas são importantes para conter substâncias hidrossolúveis em um sistema aquoso - como no caso das membranas celulares ou vesículas sinápticas. Mais de 40% das membranas das células do fígado, por exemplo, é composto por fosfolipídios. Envolvidos nestas bicamadas encontram-se outros compostos, como proteínas, açúcares e colesterol.

Ou “Lipídeos Polares”, são lipídeos que contém fosfato na sua estrutura.

Os mais importantes são também derivados do glicerol - fosfoglicerídeos - o qual está ligado por uma ponte tipo fosfodiéster geralmente a uma base nitrogenada, como por exemplo:

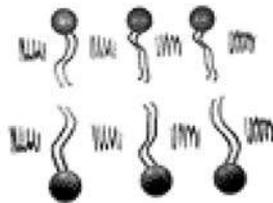
Colina è Fosfatidilcolina, ou Lecitina;

Serina è Fosfatidilserina;

Etanolamina è Fosfatidiletanolamina.

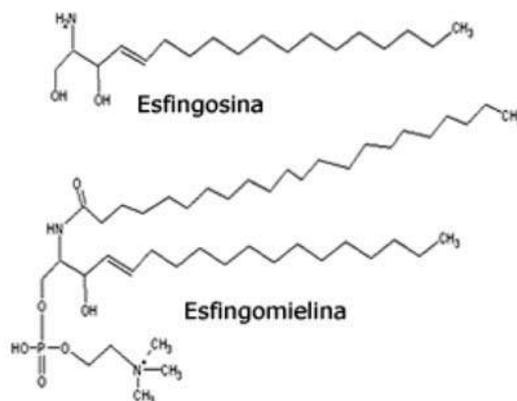
As outras hidroxilas do glicerol estão esterificadas a ácidos graxos.

Os fosfoglicerídeos desempenham importante função na estrutura e função das membranas biológicas, pois são claramente anfipáticos.



As membranas celulares são elásticas e resistentes graças às fortes interações hidrofóbicas entre os grupos apolares dos fosfolipídios. Estas membranas formam vesículas que separam os componentes celulares do meio intercelular - dois sistemas aquosos!

- ESFINGOLIPÍDEOS



A principal diferença entre os esfingolipídios e os fosfolipídios é o álcool no qual estes se baseiam: em vez do glicerol, eles são deriva-

dos de um amino álcool. Estes lipídeos contém 3 componentes fundamentais: um grupo polar, um ácido graxo, e uma estrutura chamada base esfingóide - uma longa cadeia hidrocarbônica derivada do d-eritro-2-amino-1,3-diol. É chamado de base devido a presença do grupo amino que, em solução aquosa, pode ser convertido para o respectivo íon amônio. A esfingosina foi o primeiro membro desta classe a ser descoberto e, juntamente com a di-hidroesfingosina, são os grupos mais abundantes desta classe nos mamíferos. No di-hidro, a ligação dupla é reduzida. O grupo esfingóide é conectado ao ácido graxo graças a uma ligação amídica. A esfingomiéline, encontrada em muitos animais, é um exemplo de esfingolipídeo.

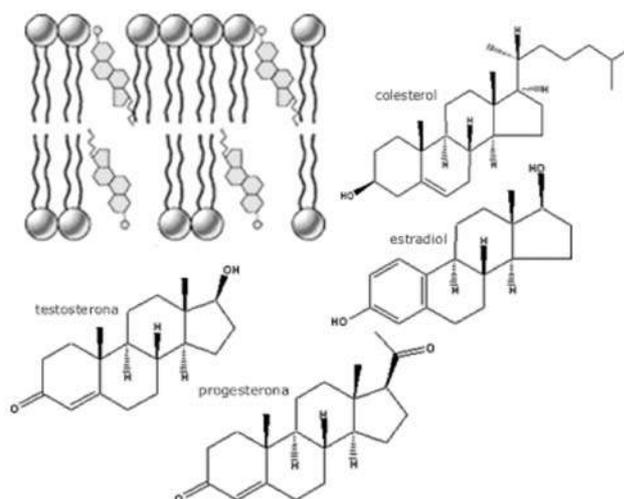
Os vários tipos de esfingolipídios são classificados de acordo com o grupo que está conectado à base esfingóide. Se o grupo hidroxila estiver conectado a um açúcar, o composto é chamado de glicosfingolipídeo. O grupo pode ser, também, um éster fosfórico, como a fosfocolina, na esfingomiéline. Gangliosídeos são glicosfingolipídios que contém o ácido N-acetilneurâmico (ácido siálico) ligado à cadeia oligossacarídica. Estas espécies são muito comuns no tecido cerebral.

São lipídeos importantes também na estrutura das membranas biológicas. Formados por uma molécula de ácido graxo de cadeia longa, a esfingosina - um aminoálcool de cadeia longa - ou um de seus derivados, e uma cabeça polar alcoólica.

Existem 3 subclasses de esfingolipídeos:

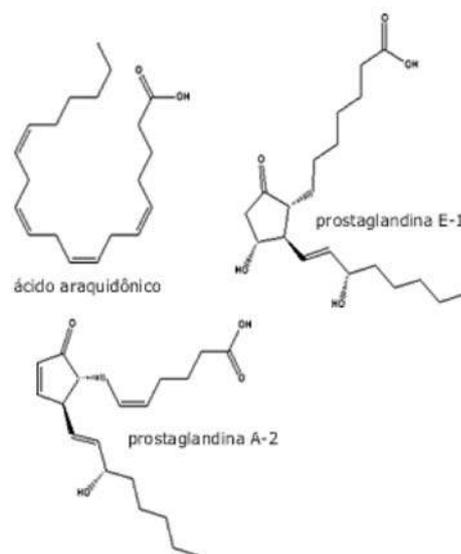
- As Esfingomiélinas = Possuem a fosfocolina ou a fosfoetanolamina como cabeça polar alcoólica;
- Os Cerebrosídeos = Não possuem fosfato, e sim, um açúcar simples como álcool polar - são glicosfingolipídios, ou glicolipídios;
- Os Gângliosídeos = Possuem estrutura complexa, com cabeças polares muito grandes formadas por várias unidades de açúcar como por exemplo, o ácido siálico.

• ESTERÓIDES



Os esteróides são lipídeos derivados do colesterol. Eles atuam, nos organismos, como hormônios e, nos humanos, são secretados pelas gônadas, córtex adrenal e pela placenta. A testosterona é o hormônio sexual masculino, enquanto que o estradiol é o hormônio responsável por muitas das características femininas.

O colesterol, além da atividade hormonal, também desempenha um papel estrutural - habita a pseudofase orgânica nas membranas celulares. Muitas vezes chamado de vilão pela mídia, o colesterol é um composto vital para a maioria dos seres vivos. São lipídeos que não possuem ácidos graxos em sua estrutura. Derivam do anel orgânico Ciclopentanoperidrofenantreno. Os esteróis - esteróides com função alcoólica - são a principal subclasse dos esteróides. Destes, o principal exemplo é o colesterol que é um esteróide importante na estrutura das membranas biológicas, e atua como precursor na biossíntese dos esteróides biologicamente ativos, como os hormônios esteróides e os ácidos e sais biliares é o Colesterol. O excesso de colesterol no sangue é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças arteriais coronarianas, principalmente o infarto agudo do miocárdio.



- LIPOPROTEÍNAS:

São associações entre proteínas e lipídeos encontradas na corrente sanguínea, e que tem como função transportar e regular o metabolismo dos lipídeos no plasma. A fração protéica das lipoproteínas denomina-se Apoproteína, e se divide em 5 classes principais - Apo A, B, C, D e E - e várias subclasses. A fração lipídica das lipoproteínas é muito variável, e permite a classificação das mesmas em 5 grupos, de acordo com suas densidades e mobilidade eletroforética:

- Quilomícron - É a lipoproteína menos densa, transportadora de triacilglicerol exógeno na corrente sanguínea;

- VLDL - “Lipoproteína de Densidade Muito Baixa”, transporta triacilglicerol endógeno;

- IDL - “Lipoproteína de Densidade Intermediária”, é formada na transformação de -VLDL em LDL;

- LDL - “Lipoproteína de Densidade Baixa”, é a principal transportadora de colesterol; seus níveis aumentados no sangue aumentam o risco de infarto agudo do miocárdio;

- HDL - “Lipoproteína de Densidade Alta”; atua retirando o colesterol da circulação. Seus níveis aumentados no sangue estão associados a uma diminuição do risco de infarto agudo do miocárdio.

• PROSTAGLANDINAS

Estes lipídeos não desempenham funções estruturais, mas são importantes componentes em vários processos metabólicos e de comunicação intercelular. Um dos processos mais importantes controlados pelas prostaglandinas é a inflamação.

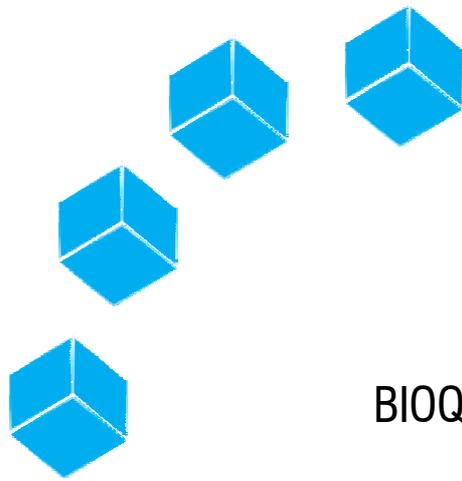
Todos estas substâncias têm estrutura química semelhante a do ácido prostanóico, um anel de 5 membros com duas longas cadeias ligadas em trans nos carbonos 1 e 2. As prostaglandinas diferem do ácido prostanóico pela presença de insaturação ou substituição no anel ou da alteração das cadeias ligadas a ele.

A substância chave na biossíntese das prostaglandinas é o ácido araquidônico, que é formado através da remoção enzimática de hidrogênios do ácido linoléico. O ácido araquidônico livre é convertido a prostaglandinas pela ação da enzima ciclooxigenase, que adiciona oxigênios ao ácido araquidônico e promove a sua ciclização. No organismo, o ácido araquidônico é estocado sob a forma de fosfolipídios, tal como o fosfoinositol, em membranas. Sob certos estímulos, o ácido araquidônico é liberado do lipídeo de estocagem (através da ação da enzima fosfolipase A2) e rapidamente convertido a prostaglandinas, que iniciam o processo inflamatório. A cortisona tem ação anti-inflamatória por bloquear a ação da fosfolipase A2. Este é o mecanismo de ação da maior parte dos anti-inflamatórios esteróides.

Existem outras rotas nas quais o ácido araquidônico é transformado em prostaglandinas; algumas envolvem a conversão do ácido em um intermediário, o ácido 5-hidroperox-6,8,1-eicosatetranoico (conhecido como 5-HPETE), que é formado pela ação da 5-lipoxigenase. Os anti-inflamatórios não esteróides, como a aspirina, agem bloqueando as enzimas responsáveis pela formação do 5-HPETE. Desta forma, impedem o ciclo de formação das prostaglandinas e evitam a sinalização inflamatória.

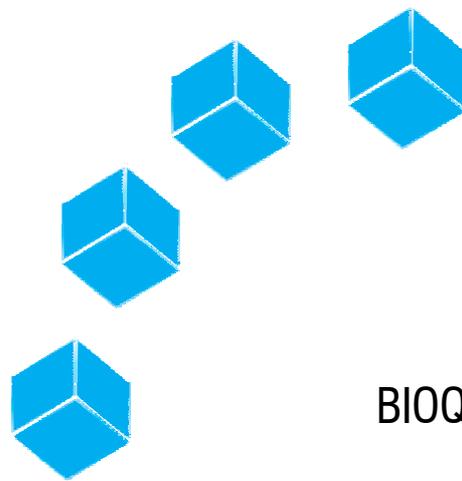
BIOLOGIA

LICENCIATURA



BIOQUÍMICA

Módulo 2



BIOQUÍMICA

Unidade 6
VITAMINAS

Unidade 6

VITAMINAS

6.1 Introdução



A palavra *Vitamina* foi criada no princípio do século por Kazimierz Funk, um Bioquímico polonês, que achava que este nutriente era uma “*amina da vida*”. As aminas são compostos formados pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio na molécula da amônia (NH_3) por radicais orgânicos. A palavra inglesa original “*Vitamine*” foi posteriormente modificada para “*Vitamin*”, quando se reconheceu que nem todas as vitaminas eram aminas. Em português não houve modificação semelhante.

As vitaminas são nutrientes importantes para o funcionamento do organismo, e protegem-no contra diversas doenças. A maior parte das vitaminas não é sintetizada pelo organismo humano, embora o seu metabolismo normal dependa da presença de 13 vitaminas diferentes. A deficiência de vitaminas contribui para o mau funcionamento do organismo e facilita o aparecimento de doenças – avitaminoses.

6.2 Classificação das Vitaminas

Vitaminas Hidrossolúveis

Como a designação sugere, são vitaminas solúveis em água. São absorvidas pelo intestino e transportadas pelo sistema circulatório para os tecidos onde são utilizadas. O grau de solubilidade é variável e tem influência no seu trajeto através do organismo. Podem ser armazenadas no organismo em quantidade limitada, e a sua excreção efetua-se através da urina.

As vitaminas hidrossolúveis mais importantes para o homem são: B1, B2, B5, B6, B12, C, H, M e PP.

Vitaminas Lipossolúveis

As vitaminas lipossolúveis são solúveis em gorduras. São absorvidas pelo intestino humano através da ação dos sais biliares segregados pelo fígado, e são transportadas pelo sistema linfático para diferentes partes do corpo. O organismo humano tem capacidade

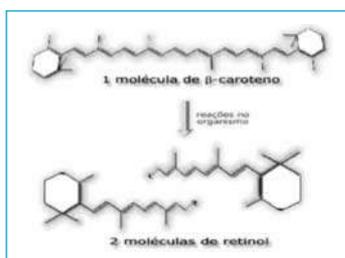
para armazenar maior quantidade de vitaminas lipossolúveis, do que hidrossolúveis.

As vitaminas lipossolúveis mais importantes para o homem são: A, D, E, K. As vitaminas A e D são armazenadas, sobretudo no fígado, e a vitamina E nos tecidos gordos e órgãos reprodutores. A capacidade de armazenamento de vitamina K é reduzida.

6.3 Denominação das Vitaminas

Vitamina A (Retinol)

Grupo: vitaminas lipossolúveis.



Fonte: acerola, vegetais verdes e amarelos (alface, couve, espinafre, salsa, batata-doce, cenoura), gordura, leite, manteiga, queijo, ovo, fígado e outras vísceras, sardinha.

Função: importante para o crescimento e formação dos ossos, indispensável para a qualidade da visão, da pele e do cabelo.

Avitaminose: xeroftalmia (secura dos olhos).

Sinais e Sintomas: cegueira noturna, fotofobia (hipersensibilidade à luz), hemorragia ocular, cegueira (casos mais graves), alteração do paladar, desidratação da pele (com hiperqueratose e atrofia das glândulas sebáceas), desidratação das mucosas (com infecções frequentes).

Vitamina B1

(Tiamina – Vitamina F)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: arroz integral, brócolos, ervilha, espargo, feijão, noz, pão integral, fígado, rim, carne de porco, peixe, ovo (gema).

Necessidades diárias: entre 1 mg (crianças e mulheres) e 1,4 mg (homens).

Função: importante para o metabolismo celular, sistema nervoso e músculos.

Avitaminose: beribéri e encefalopatia de Wernicke-Korsakoff.

Sinais e Sintomas:

Carência: alteração do tato, anorexia, depressão, dispnéia, dor abdominal e torácica, fadiga, irritação fácil e nervosismo, palidez, palpitações, perda de peso, parestesias (sensação de picadas no corpo), sensação de calor nos pés (sensação de queimadura), vômitos;

Beribéri: atrofia muscular, cianose, taquicardia, hipertensão sistólica, hipotensão diastólica, distensão das veias cervicais;

Vitamina B2

(Riboflavina – Vitamina G)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: cereais em grão, levedura de cerveja, vegetais de folhas verdes (couve-flor, espinafre, repolho), vegetais amarelos, leite, queijo, carnes de boi, porco e aves, fígado e rim (vaca), ovo.

Necessidades diárias: entre 1,5 mg (mulheres) e 1,7 mg (homens).

Função: importante para o metabolismo dos protídeos, lipídeos e glucídios.

Avitaminose: neuropatia.

Sinais e Sintomas: ardor e prurido ocular, fotofobia (hipersensibilidade à luz), aumento da vascularização da córnea, desidratação da pele, estomatite, depressão.

Vitamina B3

(Ácido nicotínico – Niacina – Nicotinamida – Vitamina PP)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: amendoim, cereais em grão, noz, ervilha, fava, feijão, legumes, leite, queijo, carne de aves, fígado.

Necessidades diárias: cerca de 18 mg.

Função: importante para as funções dos sistemas nervoso e digestivo, fígado e pele, ação reguladora da colestrolemia.

Avitaminose: pelagra.

Sinais e Sintomas: cefaleias, fadiga, insônia, irritabilidade fácil, dermatite (sobretudo na região cervical anterior) com descamação, edema e hiperpigmentação cutâneas, diarreia, gengivite, estomatite, demência e outras alterações cerebrais (alucinação, ansiedade, depressão, psicose, estupor).

Vitamina B5

(Ácido pantatênico)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: cereais em grão, cogumelos, legumes, milho, abacate, leite, carne de aves, fígado, ovo.

Necessidades diárias: cerca de 6 mg.

Função: importante para a produção de anticorpos e hormônios supra-renais (esteróides e cortisona), importante para o metabo-

lismo dos protídeos, lipídeos e glucídios (conversão em energia), ação facilitadora no controlo do stress. Elemento essencial da coenzima A.

Sinais e Sintomas: câibras, dores e cólicas abdominais, fadiga, insônia, mal-estar geral, redução na produção de anticorpos.

Vitamina B6

(Piridoxina)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: arroz integral, aveia, batata, cereais em grão, trigo, leguminosas, banana, atum, carne de porco, vísceras.

Necessidades diárias: cerca de 2 mg.

Função: importante para o metabolismo celular (respiração celular) e das proteínas.

Sinais de carência: anemia, dermatite, gengivite, náuseas, nervosismo.

Vitamina B9

(Ácido fólico – Vitamina Bc – Vitamina M)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: vegetais de folhas verdes (couve-flor, espinafre, repolho), levedura de cerveja, fígado.

Necessidades diárias: cerca de 200 ìg.

Função: ajuda a formar o ácido tetrahydrofólico, que atua como uma coenzima no metabolismo dos aminoácidos, na formação dos ácidos nucleicos, das hemácias e do tecido nervoso.

Avitaminose: anemia (megaloblástica).

Sinais e Sintomas: fadiga, palpitações, cefaléias, dispnéia, irritabilidade, perda de peso, diarreia, estomatite, anemia, taquicardia, palidez (quadro clínico inespecífico).

Vitamina B12

(Cianocobalamina – Cobalamina)

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: leite, carnes vermelhas, ovo.

Necessidades diárias: cerca de 1 ìg.

Função: necessária à eritropoiese, e importante para o metabolismo dos aminoácidos e ácidos nucleicos.

Avitaminose: disfunções neurológicas e hematológicas (anemia).

Sinais e Sintomas: anemia (megaloblástica), palidez, fraqueza muscular, perda de peso, dispnéia, cefaléias, palpitações, neuropatia

periférica com Sinal de Romberg positivo e diminuição ou exacerbação dos reflexos, depressão, paranóia, amnésia, demência.

Vitamina C

(Ácido ascórbico)

A vitamina C é necessária para manter normais as paredes dos vasos sanguíneos. As frutas cítricas, as verduras, o tomate e a cebola são ricos em vitamina C. Existem diversas substâncias que apresentam atividade em vitamina C, das quais a mais importante é o ácido L-ascórbico. O ácido ascórbico é sintetizado por um grande número de plantas e por todos os mamíferos conhecidos, exceto os primatas e o porquinho-da-índia.

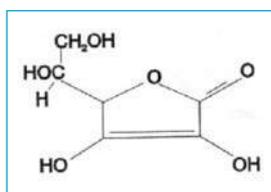
Patologia

Devido a não sintetizar o ácido ascórbico por problemas genéticos, o homem necessita de ingestão constante de vitamina C. A deficiência de vitamina C causa o “escorbuto”. Os sintomas patológicos do escorbuto limitam-se quase que exclusivamente ao tecido de suporte de origem mesenquimal (ossos, dentina, cartilagens e tecido conjuntivo).

O escorbuto nos adultos caracteriza-se por: ulcerações, gengivas inchadas, afrouxamento dos dentes, modificação naintegridade dos capilares, anorexia, anemia. As crianças alimentadas com leite materno sem suplementação adequada com fontes vegetais de vitamina C tornam-se susceptíveis ao “escorbuto infantil”.

Este estado carencial caracteriza-se por fraqueza, juntas inchadas, dificuldade de movimentação, manchas hemorrágicas, feridas difíceis de curar e anemia. Exceto a anemia, todos os outros sintomas são devidos a problemas na formação dos colágenos e de condrona sulfato. A anemia deve-se a uma dificuldade do indivíduo em usar o ferro armazenado. É aventado também que a vitamina C tem um papel importante na prevenção de gripes e resfriados, por participar da síntese da condroitina sulfato. Embora tendo este papel na proteção das mucosas, a vitamina C é menos eficiente que a vitamina A no controle de gripes e resfriados.

Grupo: vitaminas hidrossolúveis.



Fonte: acerola, ananás, laranja, limão, mamão, manga, melão, morango, batata, vegetais de folhas verdes (couve-flor, couve galega, espinafre, repolho), pimentão. A acerola é o fruto mais rico em vitaminas A e C (a quantidade de vitamina C é cerca de trinta vezes superior à da laranja).

Necessidades diárias: cerca de 60 mg.

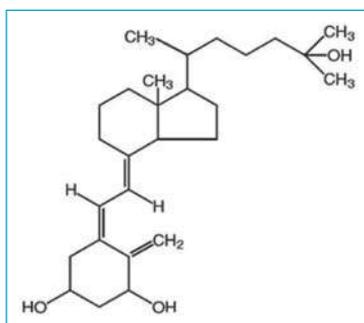
Função: importante para várias reações bioquímicas celulares. A principal função é a hidroxilação do colágeno, uma proteína que aumenta a resistência de ossos, dentes, tendões e paredes dos vasos sanguíneos. Tem efeito antioxidante, é usada na síntese de hormônios e neurotransmissores, e contribui para o fortalecimento das defesas imunológicas do organismo.

Avitaminose: escorbuto.

Sinais e Sintomas: cicatrização difícil de ferimentos, secura da boca e dos olhos, dentes fracos, dores articulares, gengivite, hemorragias, perda de peso, fraqueza geral, lesões escorbúticas.

Vitamina D

(Calciferol – Colecalciferol e Ergocalciferol)



A Vitamina D1 é a mais importante e é a que regula o metabolismo do Cálcio, ou seja, a calcificação óssea.

A Vitamina D2 chamada de Ergocalciferol, tem como precursor o ergosterol presente nos vegetais, centeio e leveduras.

A vitamina D3 ou Colecalciferol é sintetizada na pele sob ação dos raios U.V. do sol em contato com o 7-deidrocolesterol secretado pelas glândulas sebáceas presentes na nossa pele.

A Vitamina D aumenta a absorção do Cálcio e do Fósforo no lúmen intestinal por um mecanismo não esclarecido; junto ao hormônio Calcitonina tem função osteoblástica de depositar Cálcio nos ossos; tem função osteoclástica junto ao Paratormônio que retira Cálcio dos ossos quando a concentração deste mineral está baixa no sangue (hipocalcemia); aumenta a reabsorção do fosfato inorgânico pelos rins; estimula a síntese do colágeno.

Grupo: vitaminas lipossolúveis.

Fonte: fígado, ovo, peixes de água salgada, sol (favorece a produção de calciferol pelo organismo).

Necessidades diárias: cerca de 10 mg ou 400 UI.

Função: importante para o crescimento, facilita a fixação de cálcio nos ossos e dentes.

Avitaminose: raquitismo.

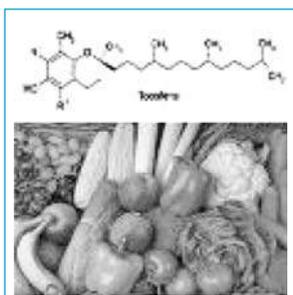
Sinais e Sintomas: atraso no crescimento, amolecimento do crânio, deformações ósseas, curvatura acentuada dos membros inferiores, malformação e envelhecimento precoce dos dentes, raquitismo.

Vitamina E

(Tocoferol)

Ela previne o dano celular ao inibir a peroxidação lipídica, a formação de radicais livres e doenças cardiovasculares. Melhora a circulação sanguínea, regenera tecidos e é útil no tratamento de seios fibrocísticos, tensão pré-menstrual e claudicação intermitente. É possível obter dos alimentos as doses de vitamina E que combatem doenças cardíacas e o câncer, além de aumentar a resistência imunológica, segundo consta uma pesquisa feita pelo em 2000 pelo Instituto de Medicina do EUA(IOM) . O IOM relatou que a maioria dos americanos consegue o suprimento necessário da vitamina E pela alimentação diária. Além de alertar sobre dietas que restrinjam o consumo de gorduras, tendo essas pessoas que complementarem com suplementos(lembrando que o Tocoferol é uma vitamina lipossolúvel, portanto cumulativo no organismo. Podendo gerar a hipervitaminose).

Grupo: vitaminas lipossolúveis.



Fonte: abacate, avelã, aveia, batata doce, brócolos, cereais integrais, noz, trigo.

Necessidades diárias: cerca de 10 mg.

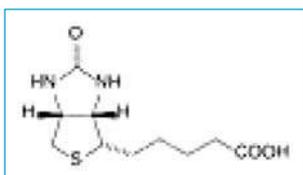
Função: importante para a atividade muscular, formação de células sexuais e sanguíneas, ação antioxidante (estabilizadora das estruturas celulares).

Avitaminose: esterilidade.

Sinais e Sintomas: distrofia muscular e fraqueza, descamação cutânea, anemia, catarata, derrames, disfunção neurológica (sistema nervoso, olhos e músculos); os sinais e sintomas são inespecíficos. Pensa-se que esta avitaminose favorece o aparecimento de certo tipo de neoplasias malignas (cancros).

Vitamina H

(Biotina – Vitamina B8)



Grupo: vitaminas hidrossolúveis.

Fonte: fígado, ovo, vegetais.

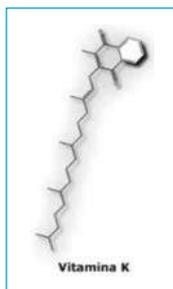
Função: importante para o metabolismo dos lipídeos.

Sinais e Sintomas: problemas cutâneos.

Vitamina K

(Filoquinona – Naftoquinona)

Grupo: vitaminas lipossolúveis.



Fonte: arroz integral, ervilha, tomate, vegetais de folhas verdes (couve-flor, espinafre, repolho), óleos vegetais, carne, fígado, leite, microflora intestinal (fornece cerca de 50% das necessidades diárias).

Necessidades diárias: 2 mg por quilo de peso.

Função: importante na coagulação do sangue.

Avitaminose: hemorragias.

Sinais e Sintomas: aparecimento fácil de hematomas e outros problemas hemorrágicos (sem causa aparente)



Você Sabia!



Todos os fatores receberam nomes e números, mas apenas alguns deles subsistiram, pois as pesquisas comprovaram que nosso corpo pode produzir alguns dos componentes necessários por si próprio. Isto explica porque faltam letras na série de vitaminas, ou seja, C, D, E mas não G ou I. Essa utilização de letras para as vitaminas surgiu antes do nome “vitamina” e foi criada pelo cientista americano Elmer McCollum, que a princípio designou em “A”, a solúvel em gordura e “B” a solúvel em água. Naquele tempo (- McCollum relatou a extração da vitamina A da manteiga em 1914) ele só conhecia estas duas vitaminas, mas hoje se sabe que as chamadas vitaminas D, E e K também são solúveis em gorduras (“*Lipossolúveis*”) e que existem muitas outras solúveis em água (“*Hidrossolúveis*”).

Uma história de deficiência vitamínica

Antes que se compreendesse o papel das vitaminas e dos sais minerais, o povo sofria de muitas deficiências desses elementos. Durante as grandes navegações dos séculos XV e XVI, um dos maiores flagelos dos marinheiros era uma estranha doença que atingia a tripulação, provocando queda de dentes e cabelo, hemorragias generalizadas (gengivas, nariz, etc.), anemia e intensa fraqueza. Não eram poucos os que acabavam morrendo, em absoluta prostração. Essa doença, hoje conhecida como *Escorbuto*, surge no organismo em consequência da alimentação deficitária em vitamina C.





Em um dos trechos de *“Os Lusíadas”*, Camões descreve os marinheiros atacados pelo escorbuto:

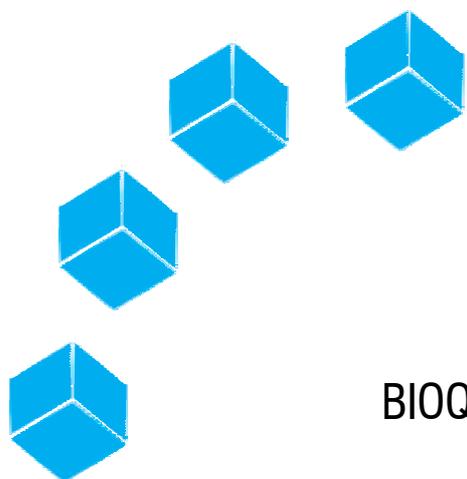
“(…) ali lhes incharam

As gengivas na boca, que crescia

A carne, e juntamente apodrecia!

Apodrecia c’um fétido e bruto

Cheiro, que o ar vizinho inficionava.”



BIOQUÍMICA

Unidade 7

INTRODUÇÃO AO
METABOLISMO E BIOENERGÉTICA

Unidade 7

INTRODUÇÃO AO METABOLISMO E BIOENERGÉTICA

7.1 Introdução ao Metabolismo

O conhecimento da composição química e da estrutura das moléculas biológicas não é suficiente para entender o modo como elas se associam formando sistemas complexos, nem como elas funcionam para manter a vida.

É necessário analisar as reações pelas quais as moléculas biológicas são formadas e degradadas. Assim é torna imprescindível o conhecimento sobre o metabolismo.

Metabolismo:

- Processo geral por meio do qual os sistemas vivos adquirem e usam energia livre para realizarem suas funções. Este processo se dividiu em duas partes:

1. **Catabolismo ou degradação** – é o processo no qual os nutrientes e os constituintes celulares são degradados para aproveitamento de seus componentes e/ou para geração de energia realizando oxidação – **processo exergônico**.

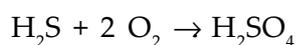
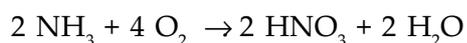
2. **Anabolismo ou biossíntese**: processo no qual as biomoléculas são sintetizadas a partir de componentes mais simples - **processo endergônico** (utiliza a energia liberada durante o catabolismo).

As necessidades nutricionais de um organismo refletem as fontes de energia livre metabólica de que ele dispõe.

Organismos Autotróficos – podem sintetizar todos os seus constituintes celulares a partir de H_2O , CO_2 , NH_3 e H_2S .

Há duas fontes de energia possíveis para esse processo:

1. Quimiolitotróficos – obtêm sua energia livre por meio da oxidação de compostos inorgânicos como NH_3 , H_2S ou Fe^{2+} .



Exemplo: *Acidithiobacillus ferrooxidans* (Habitat natural água ácida de mina) bactéria acidofílica (pH 1.0 a 4.0), fixa CO_2 através do Ciclo de Calvin.

2. Fotoautotróficos – obtêm sua energia livre por meio da fotossíntese – a energia luminosa promove a transferência de elétrons de doadores inorgânicos para CO_2 , produzindo carboidratos que serão oxidados para liberarem energia livre.

Exemplos: Algas e plantas

Organismos Heterotróficos – obtêm energia livre por meio da oxidação de compostos orgânicos (carboidratos, lipídeos e proteínas) e dependem de organismos autotróficos para obterem tais compostos.

Exemplo: animais.

Os organismos podem ser classificados segundo o agente oxidante utilizado para a degradação dos nutrientes.

- Aeróbicos obrigatórios: usam O_2
- Anaeróbicos: usam agentes oxidantes como sulfato e nitrato
- Aeróbicos facultativos: crescem na presença e na ausência de O_2
- Anaeróbicos obrigatórios: são intoxicados na presença de O_2

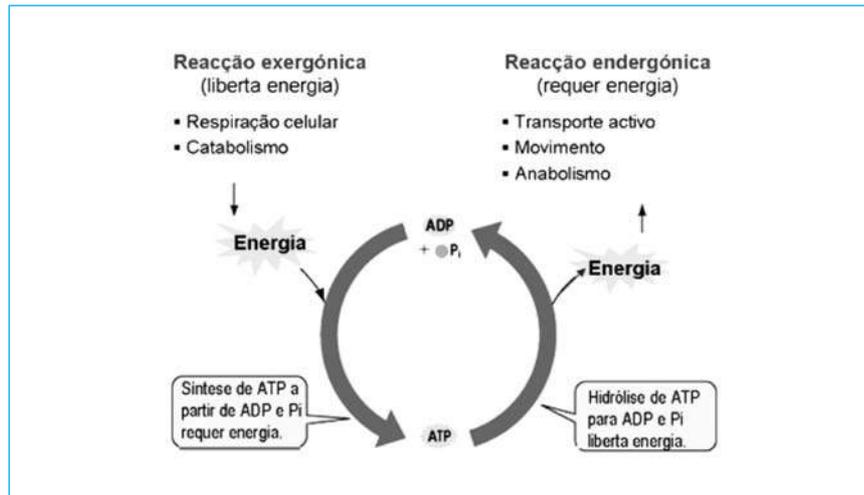
A grande parte do metabolismo celular está focada em processos aeróbicos.

7.1.1 Vias Metabólicas

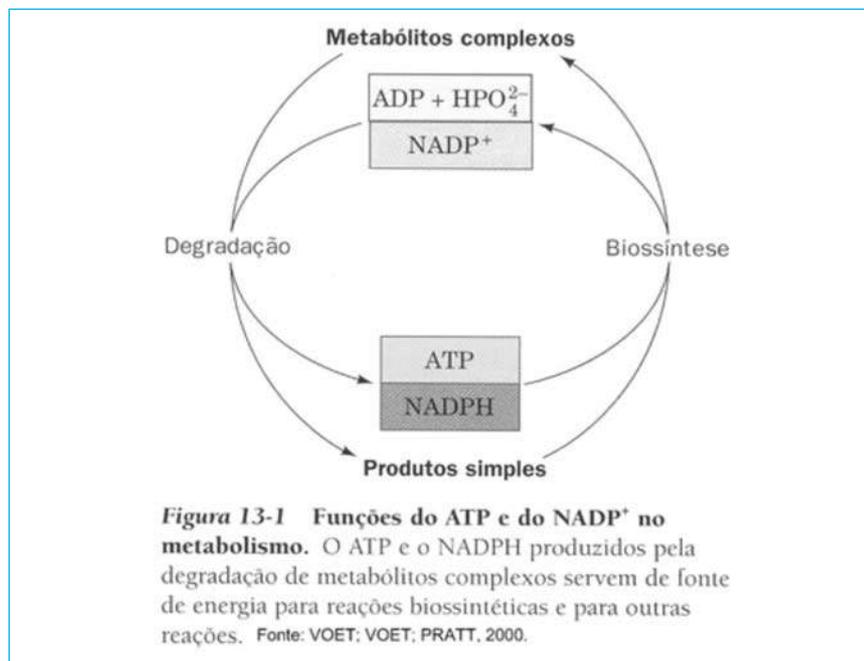
- Consistem em uma série de reações enzimáticas relacionadas que resultam em produtos específicos.
- Os reagentes, os intermediários e os produtos são chamados metabólitos
- Há mais de 2 mil reações metabólicas conhecidas, cada uma catalisada por uma enzima diferente.

Visão geral do catabolismo

Os catabólitos complexos são inicialmente degradados até suas unidades monoméricas, e depois ao comum a todos, a acetil-CoA. O grupo acetil é oxidado a CO_2 por meio do ciclo do ácido cítrico com a concomitante redução de NAD^+ e FAD . A reoxidação pelo O_2 durante a fosforilação oxidativa produz H_2O e ATP.



As vias catabólicas e anabólicas estão relacionadas



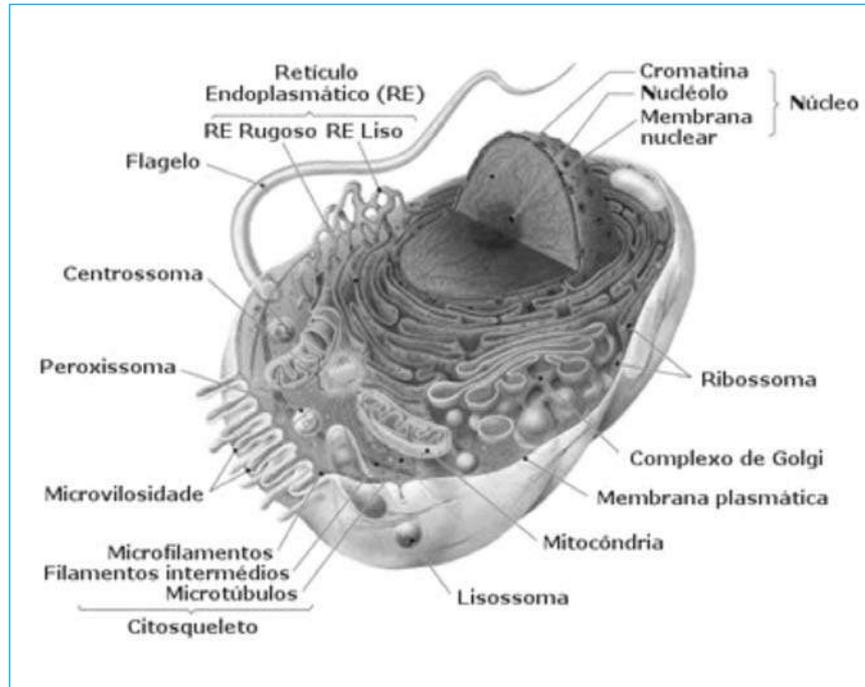
O ATP e o NADPH produzidos pela degradação de metabólitos complexos são fonte de energia para reacções biossintéticas e outras reacções.

As vias metabólicas ocorrem em locais específicos das células

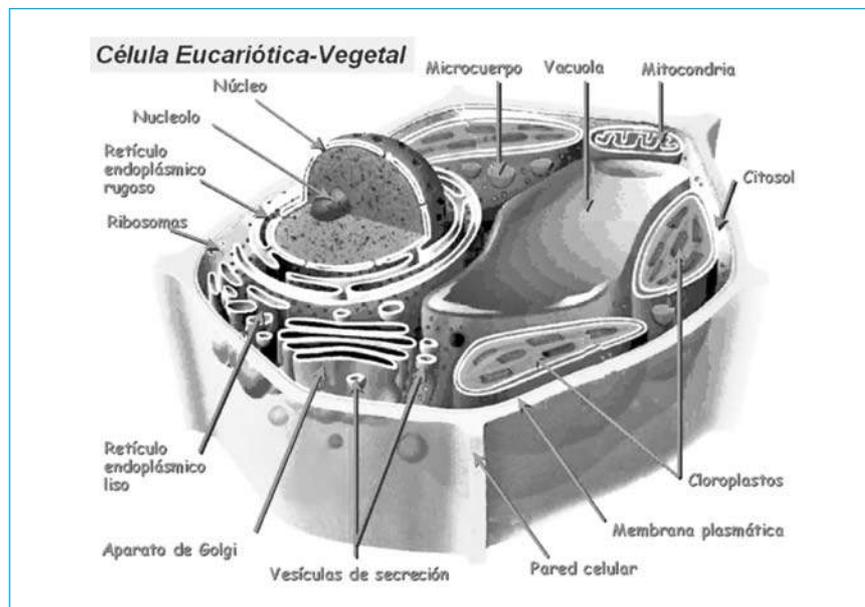
- **Procaríotos** – podem estar localizados em áreas específicas do citosol.

- **Eucariotos** – a síntese de metabólitos em compartimentos específicos envolvidos por membranas requer mecanismos para transportar essas substâncias entre os compartimentos.

Célula eucariótica animal



Célula eucariótica vegetal

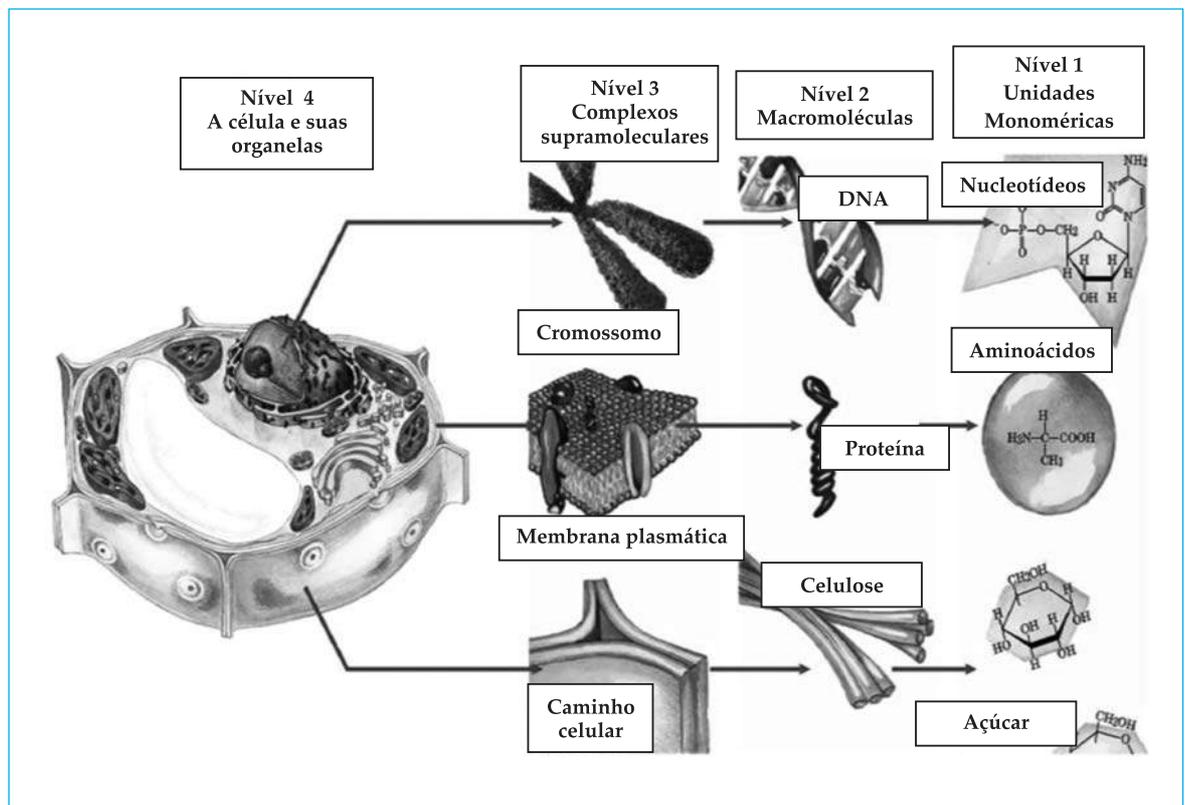


- Mitocôndria: ciclo do ácido cítrico, fosforilação oxidativa, oxidação de ácidos graxos, degradação de aminoácidos.
- Citosol: glicólise, via das pentoses-fosfato, biossíntese de ácidos graxos, gliconeogênese.

- Lisossomo: digestão enzimática.
- Núcleo: replicação e transcrição de DNA, processamento do RNA.
- Aparelho de Golgi: processamento pós-traducional de proteínas de membranas e proteínas secretoras, formação da membrana plasmática e vesículas.
- Reticulo Endoplasmático Rugoso: síntese de proteínas ligadas a membranas e proteínas secretoras.
- Reticulo Endoplasmático Liso: biossíntese de lipídeos de esteróides.
- Peroxissomos (glioxissomos): reações de oxidação, catalisadas por aminoácido-oxidases e catalase, reações do ciclo do glioxilato nas plantas.

7.1.2 Estruturas Biológicas

Existem diferentes níveis organizacionais que formam uma célula, alguns estão representados abaixo.



7.2 Introdução a Bioenergética

A bioenergética retrata a bioenergia e suas transformações ligadas aos fenômenos biológicos, utilizando-se de leis e princípios físicos da termodinâmica aplicados aos seres vivos. Ela preside a todas as manifestações vitais, tudo que exprime trabalho só pode ser realizado mediante as transformações energéticas.

Nos seres vivos estas transformações são provenientes da degradação metabólica de principalmente carboidratos e gorduras. Os carboidratos são metabolizados pela glicolise e pelo ciclo de Krebs e as gorduras apenas pelo ciclo de Krebs.

7.2.1 Fontes de Energia

Por leis físicas a energia não pode ser criada, apenas transformada, sem ela não a realização de trabalho, ou seja, supondo que uma célula não tenha energia, esta perde suas funções vitais ocasionando a sua morte.

Várias são as fontes de energia, dentre elas se destacam:

SUBSTÂNCIA	KCAL/mol
Piruvato 1-3 Difosfato	15.960
Glicerato	15.060
Acétil coenzima A	12.000
Fosfocreatina	11.800
Adenosina trifosfato (ATP)	10.460
Adenosina difosfato (ADP)	8.600
D - glicose – frutósídeo	6.570
Glicolise - 1PO ₄	4.900
Frutose 6PO ₄	3.000
Glicose 6PO ₄	3.000
3 - Fosfo-glicerato	3.000

Essas moléculas fornecedoras de energia trabalham associadas a enzimas, realizando as interações moleculares na obtenção das mais diferentes e profundas funções biológicas, encontradas nos diferentes ciclos metabólicos como por exemplo o da uréia, o de Krebs e até nos mais especializados como da rodopsina.

O ATP é sem dúvida a mais importante molécula fornecedora de energia, formando com o ADP um sistema importantíssimo no transporte e armazenamento de energia, este é produzido por três processos comuns “produtores” de energia para a elaboração da mesma:

- 1 - O sistema ATP-PC ou sistema de FOSFOGÊNIO;
- 2 - Glicólise anaeróbica;
- 3 - O sistema aeróbico.

No ciclo de Krebs os três processos aparecem de uma maneira geral. A energia liberada pela desintegração das substâncias alimentares, e a energia liberada quando a PC é desfeita são utilizadas para refazer a molécula de ATP.

7.2.3 Aspectos Biofísicos da Bioenergética

Os seres vivos em condições normais apresentam-se sob o ponto de vista termodinâmico como sistema aberto, quando permite troca de energia com o meio envolvente, e que operam com transformações cíclicas, onde o estado inicial e final são os mesmos, é irreversível, já que os estágios iniciais e finais são iguais e os estágios termodinâmicos num sentido e no outro da evolução não foram os mesmos. O que significa dizer que ao final de cada ciclo ou operação vital, o organismo encontra-se nas mesmas condições termodinâmicas para repeti-lo.

As trocas e transformações energéticas são regidas pelos três princípios da termodinâmica, os quais presidem os fenômenos da vida.

1º Princípio o de Meyer (ENTALPIA), estabelece as condições de indestrutibilidade e impossibilidade de criação de energia, e que qualquer tipo de energia pode apenas ser transformada. A maioria das reações biológicas ocorre com pressão constante, e a quantidade de energia é designada por variação de entalpia, ΔH . Quando o volume é constante diz-se que a transformação é *exergônia*, exotérmica e por isso espontânea, então por convenção a variação de entalpia é representada pelo sinal negativo (-). De acordo com o tipo de reação, o calor liberado é dito de combustão, de reação, de hidrólise, como por exemplo na combustão da glicose.



Ao contrário a transformação é endergônica ou a reação é endotérmica, portanto não espontânea, e sua representação é feita com o sinal positivo (+). Em todos os seres vivos organizados podem ser identificadas as transformações energéticas; a energia química (alimentos) transformando-se em energia de calor (elevação térmica); a energia mecânica (contração muscular) em calor (elevação de temperatura) e eletricidade (bioeletrogênese); energia luminosa (aparelho visual) em elétrica (estímulo nervoso através do

nervo óptico); energia elétrica (estímulo nervoso) em energia mecânica (contração muscular), energia sonora (audição) em energia elétrica; energia mental (cálculos e pensamentos) em energia elétrica (ondas encefalográficas). Ainda podendo ser distinguida como forma de energia a energia de concentração (difusão por osmose).

Todo organismo vivo se empenha em manter sua energia interna e, melhor ainda, sua entalpia constante. Os gastos efetuados pelo organismo para o funcionamento de seus órgãos são reparados através da ingestão de alimentos, tendo sempre um equilíbrio entre a energia obtida dos alimentos e o trabalho realizado pelo organismo.

2º Princípio ou Princípio de Carnot (ENTROPIA), este princípio estabelece as condições necessárias para que uma transformação possa se realizar e as conseqüências que venham a ocorrer. Fundamentalmente toda evolução termodinâmica exige que haja um transporte ou transformação de energia. Qualquer um desses dois aspectos implica na existência de uma fonte rica e outra pobre de energia, de modo que não haverá transporte de material para a dentro ou para fora da célula se não houver uma diferença de concentração entre os meios, então chamamos a diferença de energia disponível para o trabalho (transporte) de *energia livre*.

Todas as transformações energéticas que ocorrem no ser vivo simbolizam a própria vida, exigindo necessariamente uma fonte rica e outra pobre em energia.

A entropia se manifesta com diferentes tendências ao longo de ciclo vital. No anabolismo há o armazenamento de energia tendo uma entropia negativa, no estágio há um equilíbrio no gasto de energia e entropia nula; já no catabolismo, onde o gasto de energia é maior que a receita, a entropia é positiva.

3º Princípio, o de Wernst (ORDEM E DESORDEM), ressalta principalmente o valor das estruturas na utilização da energia para que ocorram extensas e intensas transformações bioenergéticas, com o mínimo de perda energética e com o máximo de rendimento. A natureza utiliza moléculas tradutoras, transportadoras e transformadoras de energia.

7.2.4 Aplicações da Bioenergética

Nota-se às aplicações da bioenergética no estudo de ciclos biológicos, onde sempre há utilização de energia, alguns ciclos são:

- Transporte através de membranas - Por processo de difusão ou osmose, onde o grau de concentração influi no sentido do ciclo.

- Respiração - Na liberação de energia contida nos alimentos; através das mitocôndrias, ocorre no hialoplasma a fase anaeróbica (glicólise) formando 2 moléculas de ATP, e na fase aeróbica (Ciclo de Krebs + cadeia respiratória), ocorre no interior das mitocôndrias a formação de 36 moléculas de ATP.
- Fermentação – É a liberação de energia dos alimentos na ausência de oxigênio. Podendo ser alcoólica, acética (vinagre) ou láctica.
- Quimiossíntese# - Processo através do qual o ser autótrofo obtém energia por oxidação de várias substâncias: H_2S , NH_3 , HNO_2 , H_2O , Fe^{++} dentre outras.

A quimiossíntese é a produção de matéria orgânica através da oxidação de substâncias minerais.

A quimiossíntese divide-se em duas etapas:

A formação do NADPH e de ATP, usando a energia fornecida por determinadas reações químicas de oxirredução que ocorrem no meio;

A segunda fase é igual à fase química da fotossíntese: redução de dióxido de carbono, o que conduz à síntese de substâncias orgânicas.

A quimiossíntese é realizada principalmente por bactérias. As ferrobactérias, as sulfobactérias e as nitrobactérias. Cada uma dessas bactérias utiliza a energia de um mineral que oxida, sendo eles o Ferro, o Enxofre e o Nitrogênio.

SUBSTÂNCIAS + O_2 → PRODUTOS + ENERGIA QUÍMICA

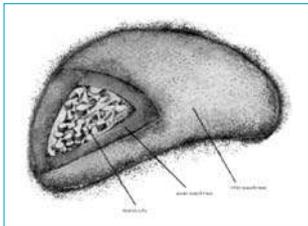
- Fotossíntese - Processo pelo qual, o ser autótrofo, utilizando-se da luz para sintetizar açúcares, lipídios e proteínas, graças à presença do pigmento verde, clorofila, contido nos **plastos***.

* **Plastos:**

Encontrados no citoplasma de plantas e algas, sua forma e quantidade variam de organismo para organismo.

Podem ser separados em categorias:

- Cromoplastos: Apresentam pigmentos em seu interior. Nas plantas geralmente representados pelos cloroplastos, cujo principal pigmento é a clorofila, de cor verde.
- Leucoplastos: Não contêm pigmentos.

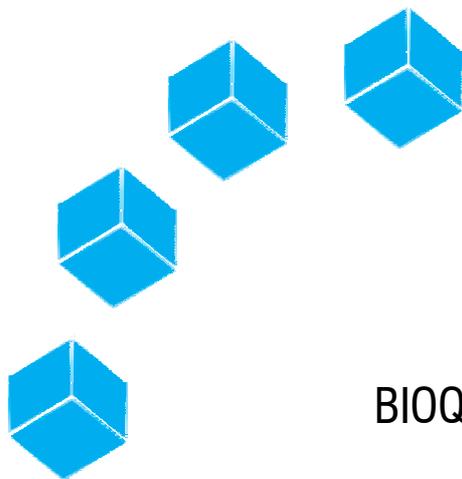
- Cloroplastos:

Têm formato discóide, e se assemelham a uma lente biconvexa. Apresentam duas membranas envoltoras e inúmeras membranas internas, formando pequenas bolsas achatadas chamadas de tilacóides. Estes se organizam uns sobre os outros, formando estruturas que lembram pilhas de moedas, chamadas granum (no plural grana). O espaço interno é preenchido por um líquido viscoso, denominado estroma, e as moléculas de clorofila ficam dispostas nas membranas dos tilacóides.

Produzem moléculas orgânicas (principalmente glicose), que servem como combustível celular



Torna-se evidente que a bioenergia tem fundamental importância para a estabilidade e funcionalidade dos sistemas vivos. Assim o estudo aprofundado da mesma através da bioenergética, demonstra quanto se pode ganhar com o maior conhecimento das propriedades físicas que fazem com que a energia “movimente” a vida.



BIOQUÍMICA

Unidade 8

**METABOLISMO DE CARBOIDRATOS:
CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO,
CADEIA TRANSPORTADORA DE
ELÉTRONS E FOSFORILAÇÃO
OXIDATIVA**

na na circulação sangüínea. Como efeito imediato, a insulina possui três efeitos principais:

1. Estimula a captação de glicose pelas células (com exceção dos neurônios e hepatócitos);
2. Estimula o armazenamento de glicogênio hepático e muscular (glicogênese);
3. Estimula o armazenamento de aminoácidos (fígado e músculos) e ácidos graxos (adipócitos).

GLICOGÊNESE

Corresponde a síntese de glicogênio que ocorre no fígado e músculos (os músculos apresentam cerca de 4 vezes mais glicogênio do que o fígado em razão de sua grande massa).

O glicogênio é uma fonte imediata de glicose para os músculos quando há a diminuição da glicose sangüínea (hipoglicemia).

A primeira reação do processo glicolítico é a formação de glicose-6-fosfato (G6P) a partir da fosforilação da glicose. A insulina induz a formação de glicose-1-fosfato pela ação da enzima fosfoglicomutase que isomeriza a G6P. A partir daí, há a incorporação da uridina-tri-fosfato (UTP) que proporciona a ligação entre o C1 de uma molécula com o C4 de outra ligação (catalisada pela enzima glicogênio sintase), formando uma maltose inicial que logo será acrescida de outras, formando um polímero $\alpha(1-4)$. A ramificação da cadeia ocorre pela ação da enzima ramificadora (amido-1-4,1-6-transglucosidase) que transfere cadeias inteiras para um C6, formando ligações $\alpha(1-6)$.

O glicogênio fica disponível no fígado e músculos, sendo consumido totalmente cerca de 24 horas após a última refeição.

Na Tabela abaixo, pode-se observar a quantidade de glicose disponível para o ser humano, levando em considerações as reservas hepáticas e musculares de glicogênio.

	Peso Relativo	Massa Total
Glicogênio Hepático	4,0 %	72 g (1)
Glicogênio Muscular	0,7 %	245 g (2)
Glicose extracelular	0,1 %	10 g (3)
TOTAL	-	327 g

Armazenamento de carboidratos em homens adultos normais (70 kg). (1) Peso do fígado: 1.800g; (2) Massa muscular: 35kg; (3) Volume total: 10 litros.

Como resultado dessas ações, há a queda gradual da glicemia (**hipoglicemia**) que estimula as células α -pancreáticas a liberar o glucagon. Este hormônio possui ação antagônica à insulina, com três efeitos básicos:

1. Estimula a mobilização dos depósitos de aminoácidos e ácidos graxos;
2. Estimula a glicogenólise

GLICOGENÓLISE

Quando há a necessidade de glicose, o glicogênio é mobilizado a partir de uma seqüência de reações que não são o inverso da glicogênese, mas uma via metabólica complexa que se inicia a partir de estímulos hormonais reflexos da hipoglicemia (p.ex.: glucagon, adrenalina, glicocorticóides). Esses estímulos possuem como segundo mensageiro o AMP cíclico (AMPc), que é formado a partir do ATP sob ação da enzima adenilato-ciclase (inativa até que haja o estímulo hormonal).

O AMPc ativa a enzima fosforilase-quinase-b em fosforilase-quinase-a, que por sua vez retira uma molécula de glicose do glicogênio, na forma de glicose-1-fosfato, liberando-a para a glicólise em uma reação que utiliza a mesma enzima que inicia a glicogênese (fosfoglicomutase). O aumento do metabolismo energético, faz com que cesse os estímulos hormonais, inibindo a glicogenólise. O AMPc é degradado pela enzima fosfodiesterase, sendo que hormônios, como a insulina, aumentam a atividade desta enzima, induzindo o bloqueio da glicogenólise.

3. Estimula a neoglicogênese.

Esses efeitos hiperglicemiantes possibilitam nova ação insulínica, o que deixa a glicemia de um indivíduo normal em torno dos níveis normais de 70 - 110 mg/dL .

A captação de glicose pela célula se dá pelo encaixe da insulina com o receptor celular para insulina. Esse complexo sofre endocitose, permitindo a entrada de glicose, eletrólitos e água para a célula; a glicose é metabolizada [através da glicólise e Ciclo de Krebs], a insulina degradada por enzimas intracelulares e o receptor é regenerado, reiniciando o processo (Figura 1).

Quanto mais complexo insulina/receptor é endocitado, mais glicose entra na célula, até que o plasma fique hipoglicêmico. Esta hipoglicemia, entretanto, não é imediata, pois a regeneração do receptor é limitante da entrada de glicose na célula, de forma a possibilitar somente a quantidade de glicose necessária evitando, assim, o excesso glicose intracelular.

Nos músculos, a glicose em excesso é convertida em glicogênio, assim como a glicose que retorna ao fígado.

A grande maioria das células do organismo é dependente da insulina para captar glicose (o neurônio e os hepatócitos são exceções, pois não tem receptores para insulina, sendo a glicose absorvidos por difusão).

A deficiência na produção ou ausência total de insulina ou dos receptores caracteriza uma das doenças metabólicas mais comuns: o diabetes mellitus.



Você Sabia!

DIABETES MELLITUS

É uma doença metabólica hereditária, caracterizada pela insuficiência da ação hormonal da insulina, seja por diminuição ou ausência da secreção pelas células b-pancreáticas, seja por ineficácia no sistema receptor celular para a insulina. É influenciada por múltiplos e complexos fatores genéticos e ambientais, que interagem potencializando sua expressão patológica.

O conhecimento do diabetes é muito antigo, sendo uma das doenças metabólicas com um histórico bem definido na história da medicina. Para se classificar o diabetes mellitus, deve-se levar em consideração fatores clínicos importantes, sendo que a classificação mais comumente utilizada (não por isso a mais correta) divide os pacientes em dois grupos: diabetes do tipo I (juvenil) e diabetes do tipo II (diabetes tardia).

De cada 100 pessoa pelo menos 6 ou 7 tem a doença. No Brasil estima-se que 5,6% da população seja diabética, sendo que, quase a metade não o sabe. Das pessoas próximas aos 65 anos 17% são diabéticas e essa percentagem se eleva a 26% aquelas em torno de 85 anos, constituindo-se um dos grandes desafios de saúde pública nos países em pleno desenvolvimento sócio-econômico.

A glicólise tem origem na via catabólica central, são usadas as moléculas de glicose como uma fonte de energia. Essa molécula é única fonte em algumas células, também atua como precursores para síntese de algumas substâncias, esta via possui 2 fases e 10 reações, que são de glicose a piruvato, sendo que os açúcares utilizados são isômeros D (Figura 2).

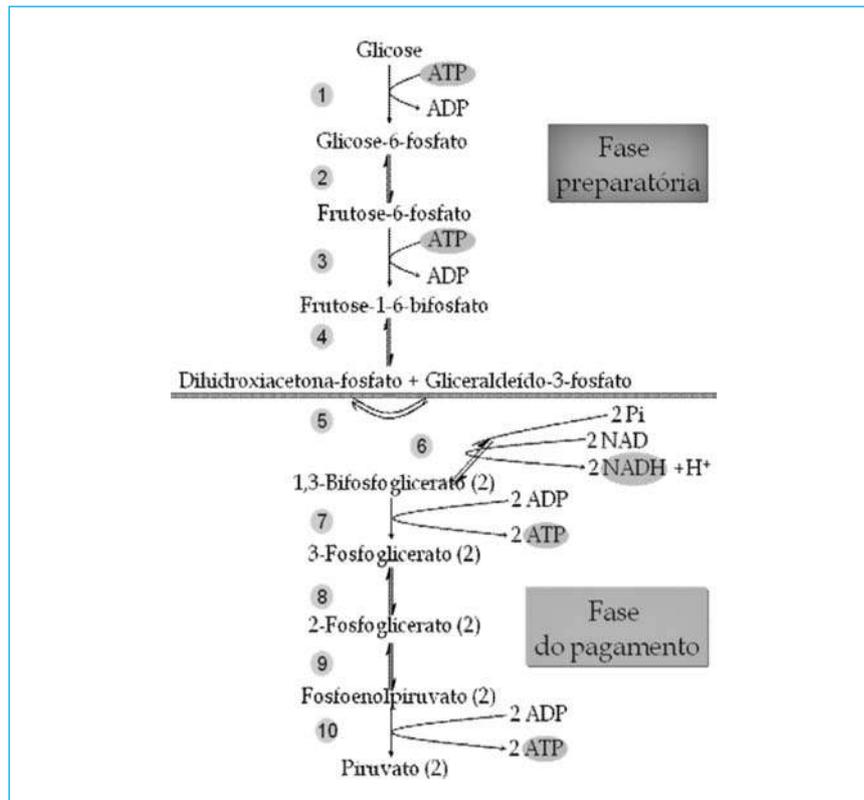


Figura 2 - Degradação da glicose a piruvato, com fornecimento de energia na forma de 2 moléculas de ATP.

8.2 Ciclo do Ácido Cítrico

O **ciclo do ácido cítrico**, ciclo de Krebs ou do tricarboxílico, corresponde à uma série de reações químicas que ocorrem na vida da célula e seu metabolismo. Descoberto por Sir Hans Adolf Krebs (1900-1981).

O ciclo do ácido cítrico é executado na mitocôndria dos eucariotes e no citoplasma dos procariontes. Trata-se de uma parte do metabolismo dos organismos aeróbicos (utilizando oxigênio da respiração celular); organismos anaeróbicos utilizam outro mecanismo, como a glicólise - outro processo de fermentação independente do oxigênio.

O ciclo do ácido cítrico é uma rota anfibólica, catabólica e anabólica, com a finalidade de oxidar a acetil-CoA (acetil coenzima A), que se obtém da degradação de carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos a duas moléculas de CO_2 .

Funções anfibólicas do ciclo do ácido cítrico e várias vias biossintéticas que utilizam os intermediários do ciclo como reagentes para reações anabólicas, mas o ciclo está envolvido na degradação e é o principal sistema de conservação de energia livre na maioria dos organismos e intermediários que são necessários para a manutenção da função de degradação (Figura 3).

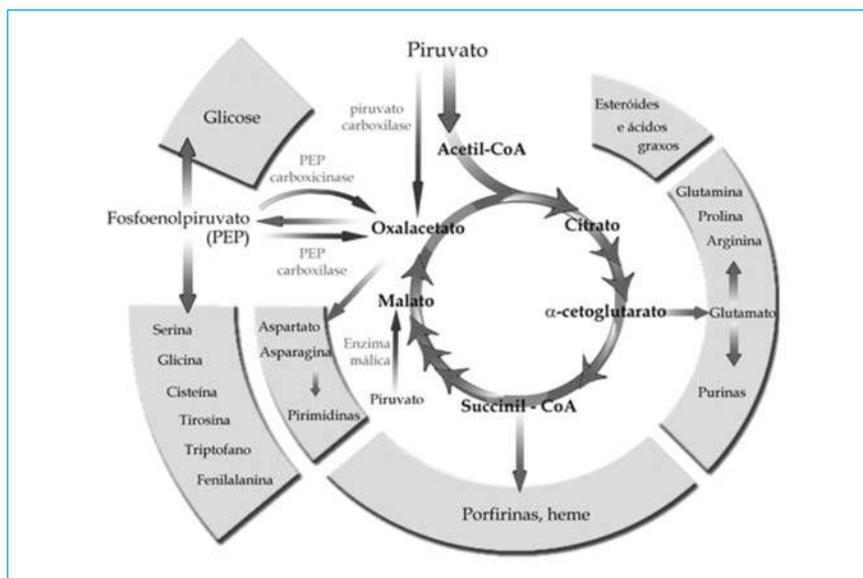


Figura 3 - Ciclo de Krebs, degradação de piruvato até formação de ATP.

Este ciclo inicia-se quando o piruvato que é sintetizado durante a glicólise é transformado em acetil-CoA (coenzima A) por ação da enzima piruvato desidrogenase. Este composto vai reagir com o oxaloacetato que é um produto do ciclo anterior formando-se citrato. O citrato vai dar origem a um composto de cinco carbonos, o alfa-cetoglutarato com liberação de NADH, e de CO_2 . O alfa-cetoglutarato vai dar origem a outros compostos de quatro carbonos com formação de GTP, FADH_2 e NADH e oxaloacetato. Após o ciclo de Krebs ocorre outro processo denominado de fosforilação oxidativa.

Nos sistemas vivos, o processo de transferência de elétrons que conecta essas reações parciais, ocorre através de um caminho complexo que culmina com a liberação de energia livre na forma de ATP (Adenosina Trifosfato).

Os 12 pares de elétrons envolvidos na oxidação da glicose não são transferidos diretamente ao O_2 . Antes, eles são transferidos para as coenzimas NAD^+ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo) e FAD (Flavina adenina Dinucleotídeo) para formar $10 \text{ NADH} + 2 \text{ FADH}_2$ nas reações catalisadas pelas enzimas glicolíticas e enzimas do ciclo do ácido cítrico (Figura 4). Os elétrons passam, então, para uma cadeia transportadora de elétrons onde, através da reoxidação do NADH e FADH_2 , participam de redução-oxidação de cerca de 10 centros redox até reduzir O_2 em H_2O .

Via metabólica do ciclo do ácido cítrico

Dois carbonos são oxidados, tornando-se CO_2 , e a energia dessas reações é armazenada em GTP, NADH e FADH_2 . NADH e FADH_2 são coenzimas (moléculas que ativam ou intensificam

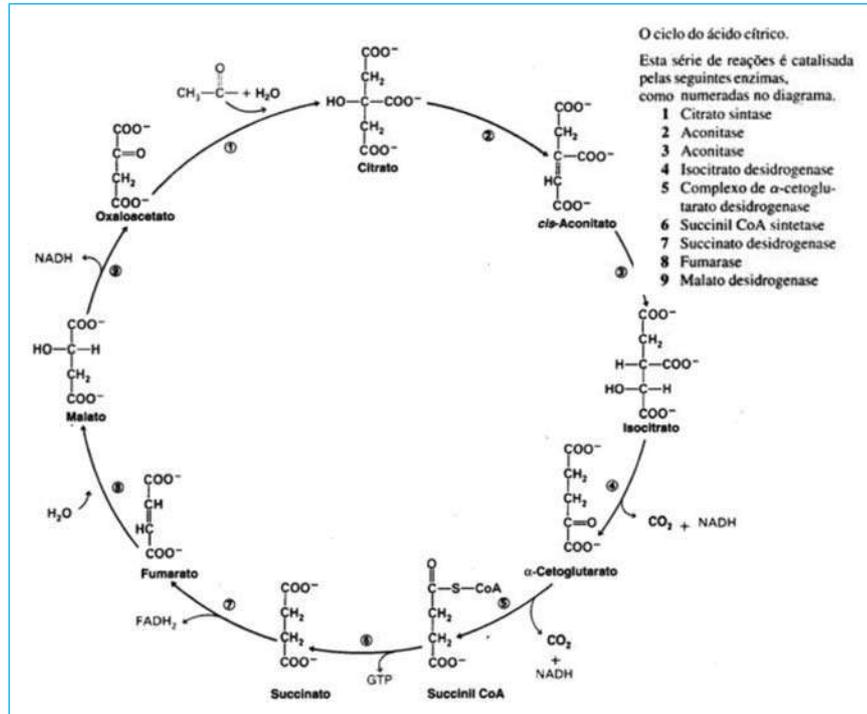


Figura 4 - Até a quinta reação, o equivalente a um acetil foi completamente oxidado em duas moléculas de CO_2 , dois NADH e um GTP foram gerados para completar o ciclo, o succinato deverá ser reconvertido a oxaloacetato e essa conversão é alcançada pelas três reações restantes.

enzimas) que armazenam energia e são utilizadas na fosforilação oxidativa, tabela 1 e figura 4.

Tabela 1 - Reações que armazenam energia na forma de GTP, NADH e FADH₂. NADH e FADH₂.

Passo	Substrato	Enzima	Tipo da reação	Reagentes/Coenzima	Produtos/Coenzimas
1	oxaloacetato	Citrato sintase	Condensação	Acetil CoA + H ₂ O	CoA-SH
2	Citrato	Aconitase	Desidratação/Hidratação	H ₂ O	H ₂ O
3	Isocitrato	Isocitrato desidrogenase	Oxidação	NAD ⁺	NADH + H ⁺
4	Oxalosuccinato	Isocitrato desidrogenase	Descarboxilação	H ⁺	CO ₂
5	α -Cetogluturato	α -Cetogluturato desidrogenase	Descarboxilação oxidativa	NAD ⁺ + CoA-SH	NADH + H ⁺ + CO ₂
6	Succinil-CoA	Succinil-CoA sintetase	Fosforilação ao nível do substrato	GDP + Pi	GTP + CoA-SH
7	Succinato	Succinato	Oxidação	FAD	FADH ₂
8	Fumarato	Fumarase	Adição (H ₂ O)	H ₂ O	
9	L-Malato	Malato desidrogenase	Oxidação	NAD ⁺	NADH + H ⁺

As principais etapas do ciclo do ácido cítrico

1º: Oxalacetato (4 carbonos) → Citrato (6 carbonos)

O ácido acético proveniente das vias de oxidação de glicídios, lipídios e proteínas, combinam-se com a coenzima A formando o Acetil - CoA. A entrada deste composto no ciclo de Krebs ocorre pela combinação do ácido acético com o oxalacetato presente na matriz mitocondrial. Esta etapa resulta na formação do primeiro produto do ciclo de Krebs, o citrato. O coenzima A, sai da reação como CoASH.

2º: Citrato (6 carbonos) → Isocitrato (6 carbonos)

O citrato sofre uma desidratação originando o isocitrato. Esta etapa acontece, para que a molécula de citrato seja preparada para as reações de oxidação seguintes

3º: Isocitrato → α -cetoglutarato (5 carbonos)

Nesta reação há participação de NAD, o isocitrato sofre uma descarboxilação e uma desidrogenação transformando o NAD em NADH, liberando um CO_2 e origina como produto o α -cetoglutarato

4º: α -cetoglutarato → Succinato (4 carbonos)

O α -cetoglutarato sofre uma descarboxilação, liberando um CO_2 . Também ocorre uma desidrogenação com um NAD originando um NADH, e o produto da reação acaba sendo o Succinato

5º: Succinato → Succinil - CoA

O succinato combina-se imediatamente com a coenzima A, originando um composto de potencial energético mais alto, o succinil-Coa.

6º: Succinil-Coa → Succinato

Nesta reação houve entrada de $\text{GDP} + \text{Pi}$, e liberação de CoA-SH

O succinil-CoA libera grande quantidade de energia quando perde a CoA, originando succinato. A energia liberada é aproveitada para fazer a ligação do GDP com o Pi (fosfato inorgânico), formando o GTP, como o GTP não é utilizado para realizar trabalho deve ser convertido em ATP, assim esta é a única etapa do ciclo de Krebs (CK) que forma ATP.

7º: Succinato → Fumarato

Nesta etapa entra FAD

O succinato sofre oxidação através de uma desidrogenação originando fumarato e FADH_2 . O FADH_2 é formado a partir da redução do FAD.

8º: Fumarato → Malato

O fumarato é hidratado formando malato.

9º: Malato → Oxalacetato

Nesta etapa entra NAD

O malato sofre uma desidrogenação originando NADH, a partir do NAD, e regenerando o oxalacetato.

Função anabólica do ciclo do ácido cítrico

Os compostos intermediários do ciclo de Krebs podem ser utilizados como precursores em vias biossintéticas: oxaloacetato e a-cetoglutarato vão formar respectivamente aspartato e glutamato. A eventual retirada desses intermediários pode ser compensada por reações que permitem restabelecer o seu nível. Entre essas reações, que são chamadas de anapleróticas por serem reações de preenchimento, a mais importante é a que leva à formação de oxaloacetato a partir do piruvato e que é catalisada pela piruvato carboxilase. O oxaloacetato além de ser um intermediário do ciclo de Krebs, participa também da neoglicogênese. A degradação de vários aminoácidos também produz intermediários do ciclo de Krebs, funcionando como reações anapleróticas adicionais.

8.3 Cadeia Transportadora de Elétrons e Fosforilação Oxidativa

Lavoisier foi o primeiro a demonstrar que animais vivos consomem oxigênio, gerando dióxido de carbono. Mas, foi somente no começo do século XX que demonstrou que as oxidações biológicas são catalisadas por enzimas intracelulares. Sabemos que a glicose é completamente oxidada a CO_2 por processos conhecidos como Glicólise e Ciclo do Ácido Cítrico (Figura 3). Examinaremos agora, como os elétrons são removidos e transportados, a partir da glicose, por processo de oxidação.

A completa oxidação da glicose por oxigênio molecular é descrita pela seguinte equação redox:



Para ver mais claramente a transferência dos elétrons, dividiremos a equação em duas. Na primeira reação os carbonos da glicose são oxidados:



Na segunda, o oxigênio molecular é reduzido:



Nos sistemas vivos, o processo de transferência de elétrons que conecta essas reações parciais, ocorre através de um caminho complexo que culmina com a liberação de energia livre na forma de ATP (Adenosina Trifosfato).

Os 12 pares de elétrons envolvidos na oxidação da glicose não são transferidos diretamente ao O_2 . Antes, eles são transferidos para as coenzimas NAD^+ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo) e FAD (Flavina adenina Dinucleotídeo) para formar $10 \text{ NADH} + 2 \text{ FADH}_2$ (Tabela 1) nas reações catalisadas pelas enzimas glicolíticas e enzimas do ciclo do ácido cítrico. Os elétrons passam, então, para uma cadeia transportadora de elétrons onde, através da reoxidação do NADH e FADH_2 , participam de redução-oxidação de cerca de 10 centros redox até reduzir O_2 em H_2O .

Nesse processo, prótons são liberados da mitocôndria. A energia livre estocada no gradiente de pH resultante leva à síntese de ATP a partir de ADP e P_i através da Fosforilação Oxidativa. A reoxidação de cada NADH resulta na síntese de 3 ATPs, e a reoxidação de FADH_2 produz 2ATPs, resultando em um total de 38 ATPs para cada glicose completamente oxidada a CO_2 e H_2O (incluindo ATPs produzidos na glicólise e 2 ATPs produzidos no ciclo do ácido cítrico).

Os NADH e FADH_2 produzidos na oxidação da glicose e de outros substratos são reoxidados na mitocôndria por um processo que compreende a remoção de seus prótons e elétrons: os prótons são liberados no meio e os elétrons são conduzidos por uma série de transportadores de elétrons até o oxigênio. Recebendo elétrons, o oxigênio liga-se a prótons do meio formando água.

Cada um dos transportadores é capaz de receber elétrons do transportador imediatamente anterior e transferi-los ao seguinte, constituindo assim uma cadeia chamada cadeia transportadora de elétrons.

O doador de elétrons é, invariavelmente, uma coenzima reduzida, e o aceptor final de elétrons, o oxigênio. A maioria dos transportadores de elétrons tem natureza protéica, contendo grupos prostéticos associados à cadeia polipeptídica; a óxido-redução do composto se processa no grupo prostético.

Numa terceira fase, designada por fosforilação oxidativa, a membrana interna da mitocôndria desempenha o papel principal.

Como se viu, a mitocôndria possui duas membranas limitantes: a membrana externa e a membrana interna. Esta última é forte-

mente pregueada, pelo que a sua superfície total é muito superior à da membrana externa. As referidas pregas são comumente designadas por cristas mitocondriais. Entre as duas subsiste um espaço, designado por espaço intermembranar. O interior da mitocôndria encerra a matriz mitocondrial.

É precisamente na matriz mitocondrial que se situa o genoma da mitocôndria, herança da sua condição procariótica, ribossomas e, para além de muitas outras substâncias, os enzimas e os coenzimas que intervêm nas reacções acima descritas, nomeadamente o Ciclo de Krebs.

A membrana interna da mitocôndria possui, como todas as membranas, proteínas intrínsecas e extrínsecas. Aquelas que intervêm na fosforilação oxidativa possuem a particularidade de serem susceptíveis de captar e de ceder electrões. Dada a mobilidade que lhes assiste, em virtude da fluidez da membrana, elas podem contactar umas com as outras e operar as transferências de electrões segundo uma escala crescente de potenciais redox: a cadeia respiratória. Ao longo desta cadeia, os electrões deslocam-se desde o NADH₂ ou um FADH₂, com potencial redox negativo até ao oxigénio (aceitador final) que possui um potencial redox positivo, de tal forma que a transferência de electrões do NADH₂ ao oxigénio se efectua com uma grande variação de energia livre: $\Delta G^\circ = - 52 \text{ Kcal.M}^{-1}$. Essa energia é utilizada para a síntese de ATP.

Os diferentes componentes da cadeia agrupam-se em 3 complexos, que operam sequencialmente:

Complexo I

O Complexo I é constituído por :

a) a NADH-desidrogenase que actua conjugadamente com um coenzima, a Flavina Mononucleótido (FMN)

b) duas (ou três) proteínas Fe/S, isto é, proteínas que têm como grupo prostético, associações de ferro e enxofre, com potenciais redox diferentes.

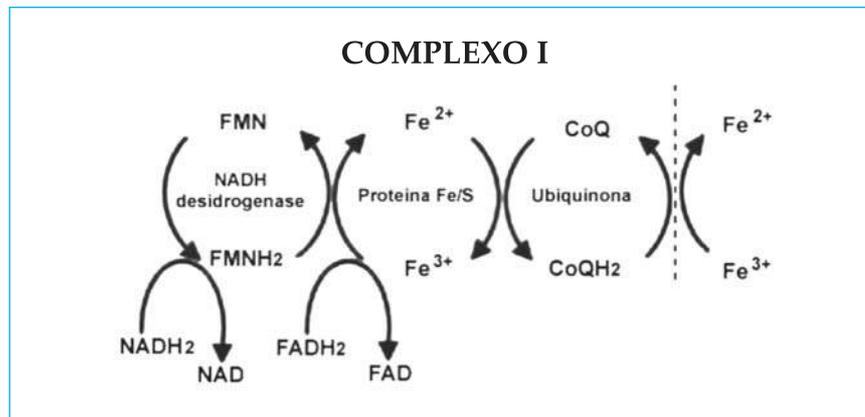
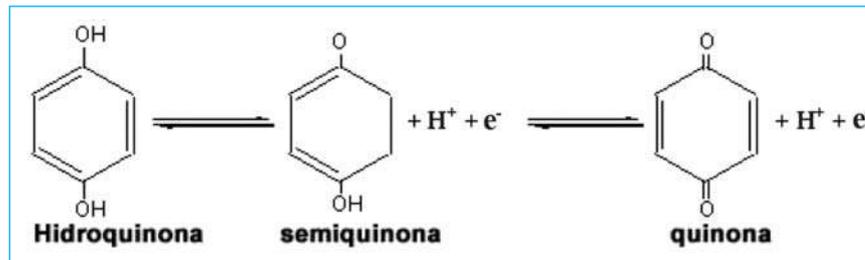
c) a Ubiquinona ou Coenzima Q, molécula lipófila, relativamente pequena, solúvel na bicamada de fosfolípidos. A ubiquinona goza de grande mobilidade, podendo deslocar-se de uma das faces da membrana, à outra.

Num primeiro tempo, a NADH-desidrogenase catalisa a oxidação dos NADH₂ em NAD. Os 2 electrões e os 2 protões daí resultantes são captados pela FMN, que deste modo se vê reduzida em FMNH₂.

A seguir, as proteínas de Fe/S, detentoras de potenciais redox superiores ao da FMNH₂, captam os electrões. Cada proteína de Fe/S só fixa 1 electrão de cada vez.

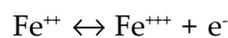
A FMN, ao perder os seus dois electrões a favor das proteínas de Fe/S, perde igualmente os dois protões, do lado oposto da membrana, isto é, no espaço intermembranar. Diz-se que os protões foram translocados da matriz para o espaço intermembranar.

A ubiquinona é susceptível de sofrer dois graus de redução, passando pelos estados de quinona, semi-quinona e hidroquinona, transportando assim dois electrões que lhes são cedidos pelas proteínas Fe/S, e dois protões capturados no meio matricial



Complexo II

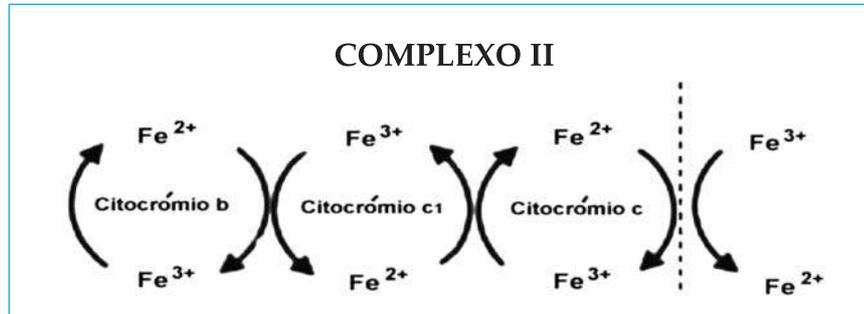
O complexo II, ou complexo b-c₁, é constituído pelos citocromos b, c₁ e c. Os citocromos são proteínas que possuem como grupo prostético, um heme, isto é, uma estrutura molecular tetraporfírica (como se encontra na hemoglobina) que encerra um ião ferro, o qual se pode encontrar alternativamente no estado ferroso Fe²⁺ ou no estado férrico Fe³⁺, consoante se encontre reduzido ou oxidado.



O citocromio b é uma proteína intrínseca com um potencial redox superior ao da hidroquinona. Consequentemente, o citocromio b é capaz de “roubar” um elétron à hidroquinona. Neste ato, o próton correspondente é translocado para o espaço intermembranar.

O citocromio c₁, por sua vez, sendo detentor de um potencial redox superior ao do citocromio b, está em condições de oxidar este último. Finalmente o citocromio c, que é uma proteína extrínseca, oxida o citocromio c₁.

Note-se que, como os citocromos só transportam um elétron de cada vez, será necessário que cada um sofra duas oxido-reduções para que a ubiquinona seja “descarregada” dos seus 2 elétrons e 2 prótons.



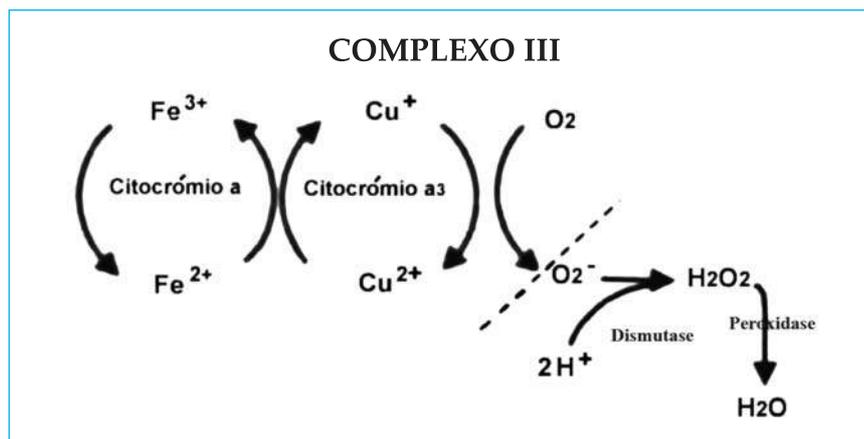
Complexo III

O complexo III, ou complexo citocromio-oxidase, é constituído pelos citocromos a e a3. O citocromio a3, em lugar de ferro, tem cobre e é, de todos, o que possui maior poder redox.

Os elétrons transitam do citocromio c, para o citocromio a e, finalmente, para o citocromio a3.

Desconhece-se o mecanismo pelo qual o complexo III, pela passagem de e elétrons, transloca 2 prótons para o espaço intermembranar. Tal fato poderá estar relacionado com alterações alostéricas ao nível das proteínas dos citocromos.

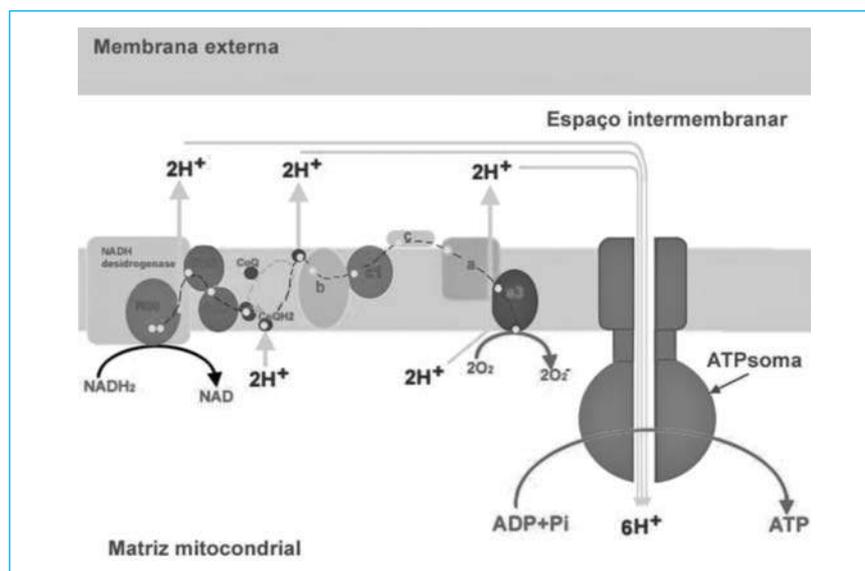
Por último, o citocromio a3 cede os elétrons ao oxigénio, havendo então lugar à formação de água.



Como se viu, uma parte desta energia foi empregue na translocação de prótons, da matriz para o espaço intermembranar (prótons extraídos dos NADH_2 e FADH_2 e prótons provenientes da fase aquosa da matriz). A oxidação de um NADH_2 traduz-se na translocação de 6 prótons; da oxidação de um FADH_2 resulta a translocação de 4 prótons.

Sendo a membrana mitocondrial interna, impermeável aos íons, a contínua translocação de prótons para o espaço intermembranar, gera uma desigualdade de concentração e, conseqüentemente, um gradiente de cargas elétricas ao qual corresponde um potencial de membrana de 150 mV. A energia libertada pelo transporte de elétrons é, assim, convertida num gradiente electroquímico ou força protomotriz (designação obtida por analogia com a força hidromotriz das barragens hidroelétricas).

Os prótons regressam à matriz através de estruturas proteicas integradas na membrana, os ATPsomas, em cuja constituição se encontram ATPases, isto é, enzimas que catalisam a fosforilação de ADP em ATP. Através dos ATPsomas, a energia inerente ao gradiente iónico é convertida em ligações fosfato. Os ATPsomas funcionam assim (em analogia com as barragens hidroelétricas) como turbinas produtoras de ATP.



Verifica-se ser suficiente a força protomotriz associada a 2 prótons translocados para se sintetizar 1 ATP. Portanto, por cada NADH2 oxidado, formam-se 3 ATP. Diferentemente, a oxidação dos FADH2, apenas transloca 4 prótons, daí resultando, conseqüentemente, 2 ATP.

Tendo em conta que a síntese de 1 ATP a partir de ADP e de fosfato inorgânico consome 8 Kcal Mol⁻¹, a produção de 3 ATP deverá consumir 24 Kcal Mol⁻¹. Podemos agora calcular o rendimento inerente à oxidação de 1 NADH2:

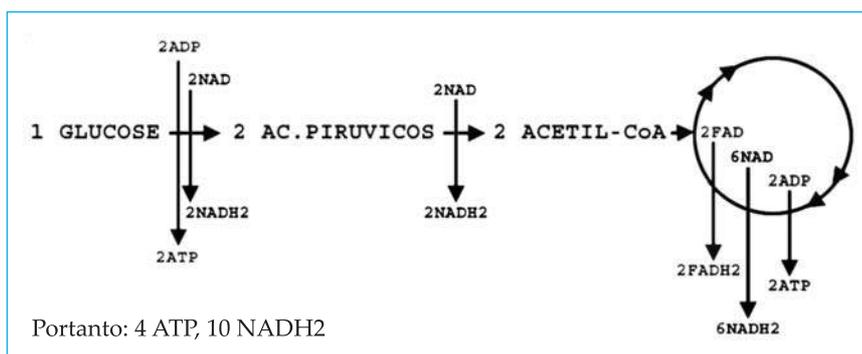
$$24.000 / 52.000 \times 100 = \pm 46\%$$

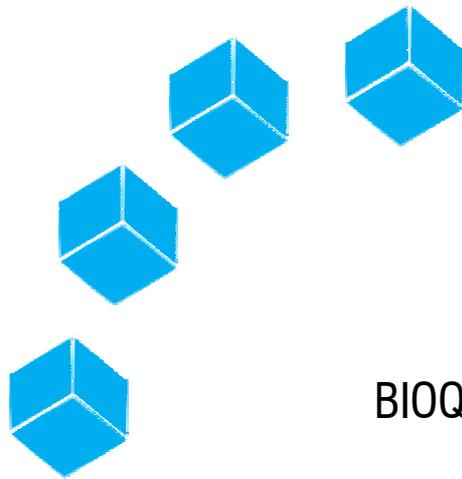
O transporte de elétrons é inibido especificamente por certas substâncias que atuam em pontos precisos da cadeia respiratória.

Os mais conhecidos são a rotenona (inseticida) e o amital (barbitúrico), que bloqueiam o transporte entre o NAD e a ubiquinona (CoQ), a antimicina (antibiótico) que bloqueia o transporte entre os citocromos b e c1, e o cianeto e o monóxido de carbono (CO) que bloqueiam o transporte entre o Complexo III e o oxigênio.

O ciclo do ácido cítrico e a respiração

A influência do ciclo do ácido cítrico no processo da respiração celular começa com a glicólise, processo ocorrido no citoplasma de uma célula, onde a glicose, obtida através dos alimentos ingeridos, passa por uma série de dez reações químicas que culminam na formação de duas moléculas de ácido pirúvico. É a partir desse ponto que começa a participação do ciclo de Krebs na respiração propriamente dita. O ciclo de Krebs ocorre dentro da mitocôndria, logo as moléculas de ácido pirúvico têm que entrar nela. Esse processo só ocorre quando há moléculas de oxigênio suficientes para cada molécula de glicose, se há, na entrada do ácido pirúvico na mitocôndria faz com que o oxigênio reaja com o ácido formando gás carbônico e libera os elétrons dos átomos de hidrogênio presentes na fórmula da glicose. Esses elétrons são transportados pelo NADH e o FADH, duas moléculas transportadoras. Os elétrons então se responsabilizam pela união de mais um átomo de fósforo, com uma molécula de adenosina difosfato (ADP) formando a adenosina trifosfato o famoso ATP. Esta molécula de ATP então é que fornecerá a energia para a vida da célula e o transporte ativo de substâncias pelo corpo.





BIOQUÍMICA

Unidade 9

METABOLISMO DE LIPÍDEOS

Unidade 9

METABOLISMO DE LIPÍDEOS

9.1 Digestão e Absorção

As células podem obter ácidos graxos por meio de três fontes.

- 1 - gorduras presentes na alimentação.
- 2 - gorduras armazenadas nas células na forma de gotículas.
- 3 - (nos animais) gorduras recém-sintetizadas em um órgão e exportadas para outro.

Obtém gorduras pela ingestão, armazenando-as no tecido adiposo, na forma de triacilgliceróis. O fígado pode converter excessos de carboidratos a gorduras. Em média 40% ou mais da energia diária necessária a um ser humano, é suprida pelos triacilgliceróis.

O fígado, coração e o músculo esquelético obtém mais da metade de suas energias necessárias dos triacilgliceróis.

Apesar da identificação de uma lipase lingual secretada pelas células da base da língua, não há digestão salivar dos lipídeos devido a não haver um refluxo para a boca. Dessa forma, a identificação de uma lipase gástrica provavelmente corresponde àquela secretada pela língua. Porém, o pH extremamente ácido do estômago não possibilita a ação integral desta lipase gástrica, diminuindo a velocidade de sua ação enzimática, havendo apenas a quebra de algumas ligações de ésteres de ácidos graxos de cadeia curta. Em crianças lactentes, entretanto, o pH gástrico aproxima-se bastante da neutralidade o que indica que a lipase gástrica pode ter ação na digestão das gorduras do leite. Mesmo assim, esta digestão não é eficiente devido as gorduras não estarem emulsificadas o que dificulta a ação desta enzima hidrolítica.

A ação gástrica na digestão dos Lipídeos, portanto, está relacionada com os movimentos peristálticos do estômago, produzindo uma emulsificação dos lipídeos, dispersando-os de maneira equivalente pelo bolo alimentar.

A chegada do bolo alimentar acidificado no duodeno induz a liberação de hormônio digestivo colecistocinina (um peptídeo de 33 aminoácidos, também denominado pancreozimina) que, por sua vez, promove a contração da vesícula biliar, liberando a bile para o duodeno.

Os ácidos biliares são derivados do colesterol e sintetizados no fígado. São denominados primários (ácido cólico, taurocólico, glicocólico, quenodesoxicólico e seus derivados) quando excretados no duodeno, sendo convertidos em secundários (desoxicólico e litocólico) por ação das bactérias intestinais. A bile, ainda, excreta o colesterol sanguíneo em excesso, juntamente com a bilirrubina (produto final da degradação da hemoglobina).

A colecistocinina possui, ainda, função de estímulo do pâncreas para a liberação do suco pancreático, juntamente com outro hormônio liberado pelo duodeno, a secretina. O suco pancreático possui várias enzimas digestivas (principalmente proteases e carboidratases) sendo a lipase pancreática a responsável pela hidrólise das ligações ésteres dos lipídeos liberando grandes quantidades de colesterol, ácidos graxos, glicerol e algumas moléculas de mono-acil-gliceróis (Figura 1).

Os lipídeos livres são, então, emulsificados pelos sais biliares em micelas e absorvidos pela mucosa intestinal que promove a liberação da porção polar hidrófila (sais biliares) para a circulação porta hepática e um processo de ressíntese dos lipídeos absorvidos com a formação de novas moléculas de tri-acil-gliceróis e ésteres de colesterol, que são adicionados de uma proteína (apo-proteína 48, ou aop-48) formando a lipoproteína quilimíocron, que é absorvida pelo duto linfático abdominal, seguindo para o duto linfático torácico e liberado na circulação sanguínea ao nível da veia jugular.

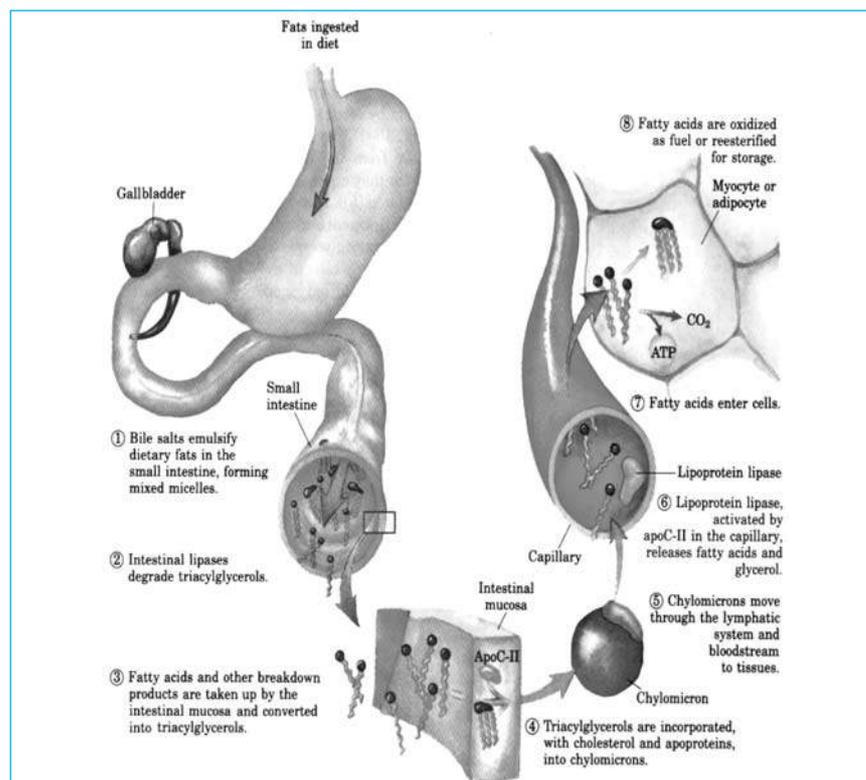


Figura 1 - Da digestão a absorção dos ácidos graxos.

9.2 Mobilização de Lipídeos

Quando há necessidade de energia a partir dos ácidos graxos, a mobilização da gordura inicia-se pela hidrólise de triacilglicerol dos adipócitos, formando ácidos graxos e glicerol. Primeiro a lipase sensível a hormônio promove a remoção do ácido graxo da posição 1 ou 3, então as lipases adicionais removem ácidos graxos do mono ou diacilglicerol, formando glicerol e ácidos graxos livres. Os ácidos graxos livres movem-se através da membrana celular do adipócito e ligam-se à albumina no plasma, que os transportam aos tecidos, onde os ácidos graxos se difundem para as células e são oxidados para obtenção de energia. O cérebro e outros tecidos nervosos, eritrócitos e medula adrenal não utilizam ácidos graxos plasmáticos para obter energia. O glicerol é transportado até o fígado, onde é fosforilado e utilizado novamente.

Os hormônios, epinefrina e glucagon secretados quando se têm o nível baixo de glicose no sangue, ativam a enzima adenilato ciclase na membrana plasmática do adipócito, aumentando a concentração intracelular de triacilgliceróis. Desta maneira os ácidos graxos são liberados do adipócito para o sangue, onde se liga a proteína soroalbumina para ser transportada na corrente sanguínea. Quando chega a um tecido específico, os ácidos graxos são liberados das proteínas e difundem-se para o citosol das células nas quais servirão de combustível (Figura 2).

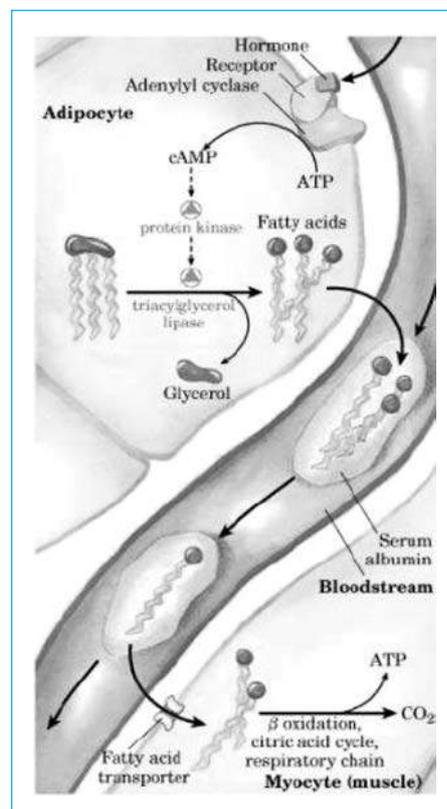
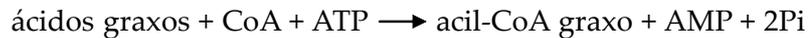


Figura 2 - Transporte de ácidos graxos pela proteína soroalbumina

9.3 Ácidos Graxos Ativados e Transportados para o Interior das Mitocôndrias

Os ácidos graxos são ativados nas membranas mitocondriais externa por esterificação com a Coenzima A, formando tioésteres acil Coenzima A graxos.



Uma vez que a β -oxidação ocorre na matriz mitocondrial, o ácido graxo deve ser transportado através da membrana mitocondrial interna (MMI) por um transportador específico denominado carnitina. O processo de transporte é denominado lançadeira da carnitina, um grupo acil é transferido da coenzima A citosólica à carnitina pela carnitina aciltransferase I, formando acilcarnitina, tal enzima está localizada na superfície externa da MMI. O grupo acilcarnitina é transportado através da membrana à matriz, onde é transferido a outra molécula de coenzima A pela carnitina aciltransferase II, na superfície interna da MMI. O ácido graxo (acil CoA graxa) deve ser transportado através da MMI por um transportador específico denominado carnitina e o processo de transporte é denominado lançadeira da carnitina (Figura 3).

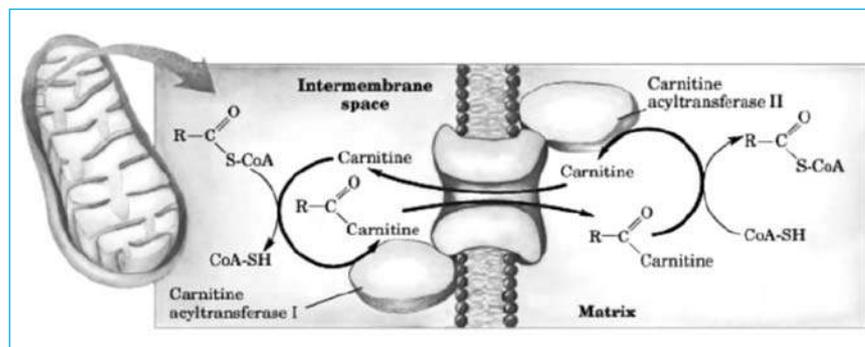


Figura 3 - Transporte de ácidos graxos, pela acil-carnitina transferase.

9.4 Gorduras da Dieta são Absorvidas no Intestino Delgado

As apolipoproteínas são proteínas que se ligam aos lipídeos e são responsáveis pelo transporte destes. Há várias combinações entre lipídeos-proteínas, e produzem partículas de densidades diferentes que são denominadas de **quilomicrons**, os mais importantes são: VLDL, IDL, LDL e HDL.

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Figura 3) são capturadas e degradadas pelas células por meio de endocitose sendo mediada por receptores de LDL, em células de mamíferos a apolipoproteína do LDL liga-se a um receptor de membrana, promovendo a captação do LDL, o endossomo entrega o LDL ao

lisossomo, reciclando o receptor. A degradação lisossomal do LDL libera colesterol, que é incorporado às membranas ou reesterificados e armazenados nas lipoproteínas (Figura 4).

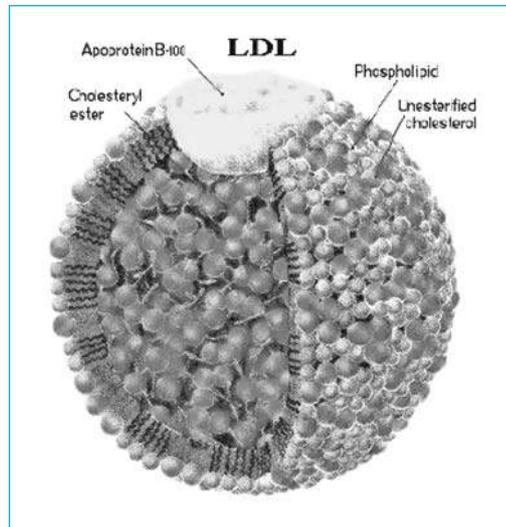


Figura 4 - Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) “low density lipoprotein”.

O LDL é rico em colesterol, ésteres de colesterol e apoB-100 e são reconhecida por receptores específicos (Figura 5) .

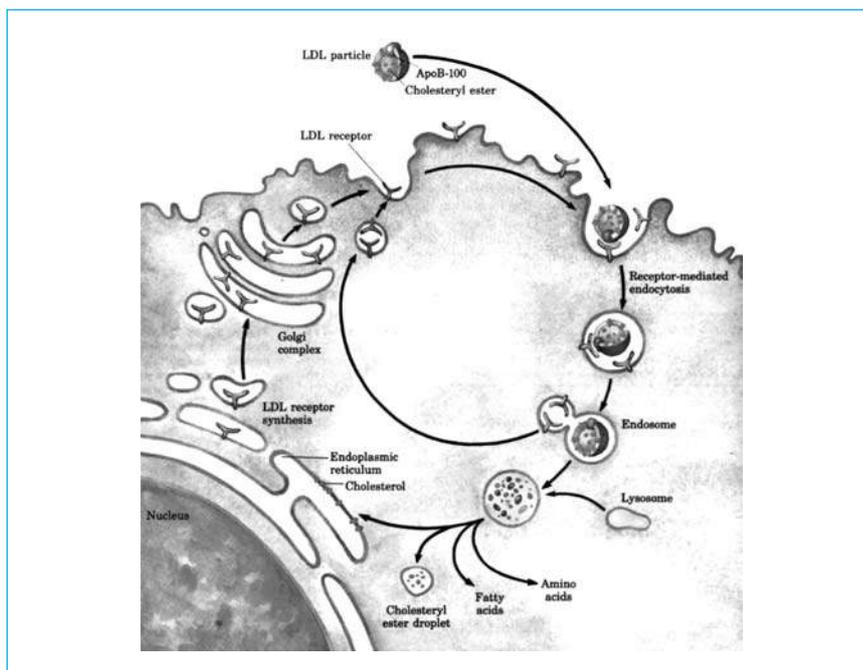


Figura 5 - Degradação de apolipoproteína LDL por meio de endocitose.

Lipoproteínas de alta densidade (HDL) “high density lipoprotein”. O HDL uma apolipoproteína rica em proteína com pouco colesterol. Sua função primordial no metabolismo é de transportar as apolipoproteínas (LDL) de volta ao fígado, para ser

metabolizadas, atuando assim desta forma na prevenção de formação de placas de gorduras nas artérias (Figura 6).

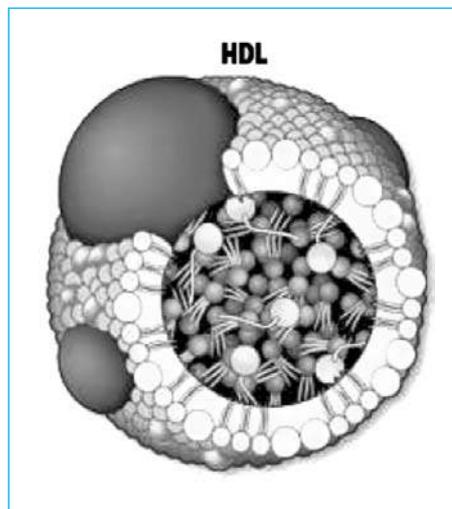


Figura 6 - Lipoproteínas de alta densidade (HDL) “high density lipoprotein”.

Essas lipoproteínas (LDL e HDL) podem ser separadas por centrifugação, pois apresentam densidades diferentes.

9.5 Local da B-Oxidação (nos Peroxissomos)

Os peroxissomos são compartimentos celulares enclausurados por membranas existentes em animais e plantas; neles o peróxido de hidrogênio é produzido por oxidação dos ácidos graxos e, imediatamente a seguir são destruídos enzimaticamente pela catalase, este processo consiste de quatro passos:

- 1 - desidrogenação;
- 2 - adição de água à dupla ligação formada;
- 3 - oxidação do b-hidroxiacil-coA, a uma cetona;
- 4 - clivagem tiolítica através da coenzima a.

A diferença entre as vias existentes na mitocôndria e no peroxissomo está no primeiro passo (Figura 7).

β - OXIDAÇÃO

Ocorre em três estágios:

1 - os ácidos graxos sofrem a remoção oxidativa, de sucessivas unidades de dois átomos de carbonos na forma de acetil-coA, iniciando pela extremidade carboxila da cadeia do ácido graxo.

2 - oxidação do ácidos graxo – os resíduos acetila do acetil-coA são oxidados até CO_2 , através do ciclo do ácidos cítrico.

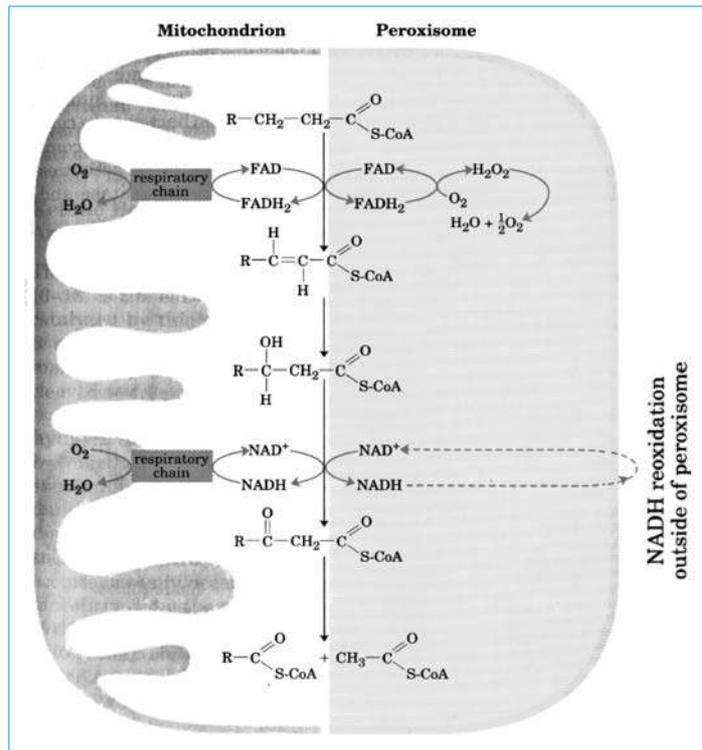


Figura 7 - Oxidação dos ácidos graxos nos peroxissomas.

3 - os dois primeiros estágios produzem os transportadores de elétrons reduzidos (NADH e FADH₂) e assim transferem os elétrons para a cadeia respiratória mitocondrial, sendo estes elétrons transportados até o oxigênio (Figura 8).

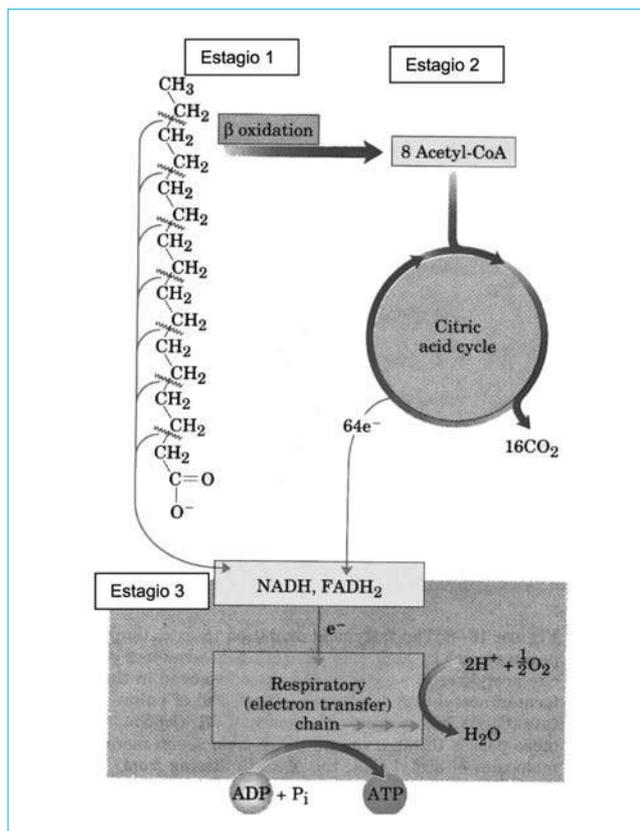


Figura 8 - Degradação dos ácidos graxos até produção de ATP.

A β -oxidação dos ácidos graxos saturados têm quatro passos:

1 - desidrogenação – produz uma dupla ligação entre os átomos de carbonos α e β - liberando um trans Δ^2 -enoil-coa.

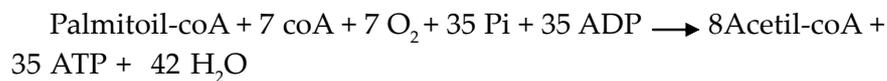
enzima responsável – **acil-coA desidrogenase**.

2 - uma molécula de água é adicionada à dupla ligação do trans- Δ^2 -enoil-coa, formando o esteroisômero 1 do β -hidroxiacil-coa (ou 3-hidroxiacil-coa). **enzima responsável enoil CoA hidratase**.

2 - o 1- β -hidroxiacil-coa é desidrogenado para formar β -hidroxiacil-coa desidrogenase.

4 - oxidação dos ácidos graxos é catalisada pela acil-coA acetil-transferase (comumente chamado tiolase).

Esses quatro passos são repetidos para produzir acetil-coA e ATP.



Oxidação do palmitoil-coA até 8 molécula de acetil-coA, incluindo a transferência de elétrons e a oxidação.

9.6 Oxidação dos Ácidos Graxos Insaturados

Requer duas reações adicionais:

Ligação dupla, na conformação cis, não sofre ação da enoil-coA hidratase – precisa de duas enzimas:

A primeira é uma **isomerase**, e a segunda uma **redutase** (Figura 9).

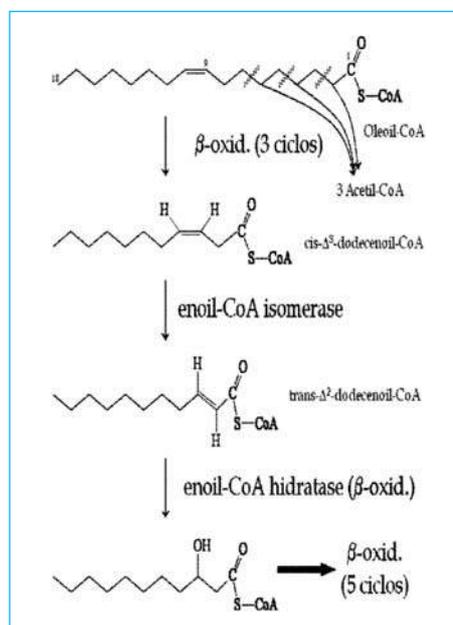


Figura 9 - Oxidação de ácidos graxos insaturados.

9.7 Regulação dos Ácidos Graxos

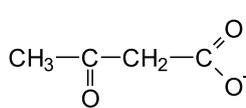
No fígado, o acil-coA graxo formado no citosol tem duas grandes vias abertas:

- 1 - a β -oxidação pelas enzimas da mitocôndria.
 - 2 - a conversão em triacilgliceróis e fosfolipídios pelas enzimas do citosol.
- uma vez que os grupos acil-graxos entram na mitocôndria, é certa a oxidação deste até acetil-coA.
 - um animal bem suprido com carboidratos, qualquer excesso de glicose que não pode ser armazenado como glicogênio, é convertido em ácidos graxos citosólicos para serem armazenados na forma de triacilgliceróis.
 - duas das enzimas da β -oxidação também são reguladas:
 - quando a relação $[NADH]/[NAD^+]$ está alta, a β -hidroxiacil-coA desidrogenase é inibida.
 - alta concentração de acetil-coA inibem a tiolase.

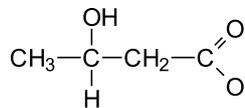
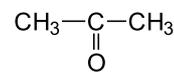
CORPOS CETONICOS

São formados no fígado; durante a oxidação dos ácidos graxos nos animais, o acetil-CoA formado pode ir para o ciclo do ácido cítrico, ou pode ser convertido nos chamados corpos cetônicos (acetoacetato, D- β -hidroxibutirato e acetona), e são exportados para outros tecidos através da circulação sanguínea.

O cérebro que normalmente utiliza a glicose, como fonte de combustível, em condições de fome, pode adaptar-se para usar o acetoacetato ou o D- β -hidroxibutirato na obtenção de energia.



ACETOACETATO

D- β -HIDROXIBUTIRATO

CETONA

Anomalias - a superprodução de corpos cetônicos no diabetes, não tratado ou durante um jejum prolongado, pode levar à cetose e à acidose.

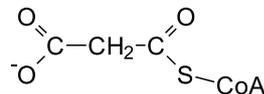
9.8 Biossíntese de Lipídios

Passamos agora da geração de energia metabólica, para a biossíntese de precursores de macromoléculas. Discutiremos a biossíntese de **três componentes das membranas biológicas** – **fosfoglicerídeos, esfingolipídios e colesterol.**

A **via da biossíntese** dos ácidos graxos não é simplesmente a inversão da oxidação dos ácidos graxos.

A biossíntese dos ácidos graxos e a sua oxidação ocorrem por vias diferentes, são catalizadas por diferentes enzimas e ocorrem em compartimentos distintos das células.

Na biossíntese dos ácidos graxos têm a participação do malonil-CoA.



Sendo este formado a partir do acetil-CoA e HCO_3^-

A BIOSÍNTESE DOS ÁCIDOS GRAXOS

- 1 - condensação – dos grupos ativados acetila e malonil para formar um grupo acetoacil-ACP, liberando CO_2
 - reação catalizada pela enzima β -cetoacil-ACP sintase.
- 2 - redução do grupo carbonila – a acetoacil-ACP sofre redução do grupo carbonila em C-3 para formar D- β -hidroxi-butilil-ACP.

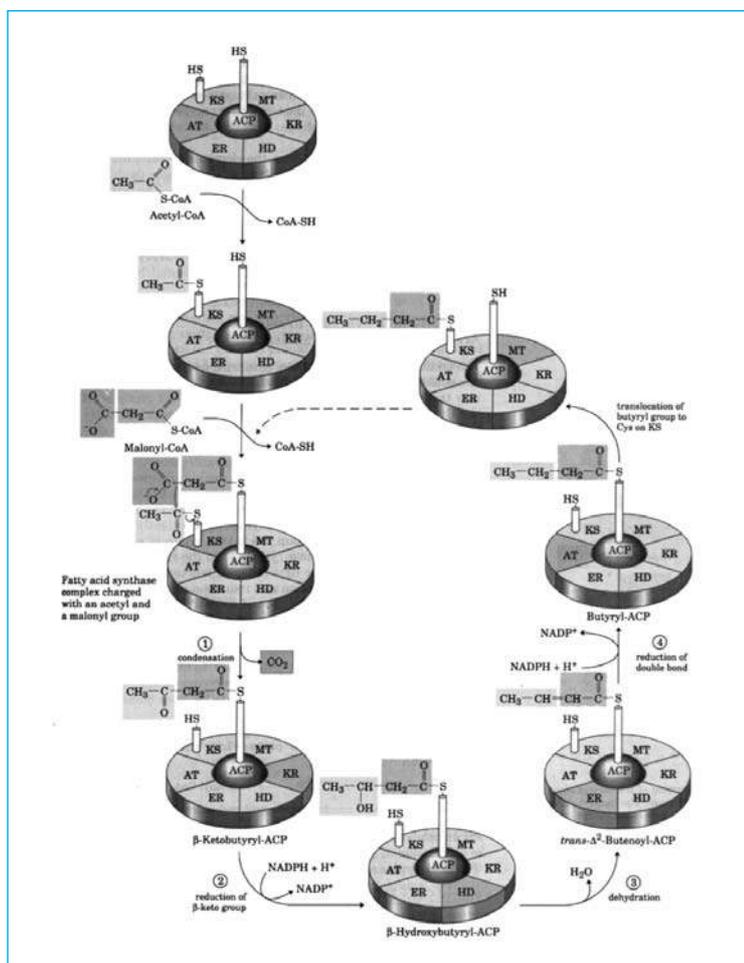


Figura 11 - Biossíntese dos ácidos graxos.

- reação catalizada pela enzima β -cetoacil-ACP redutase, NADPH (doador de e^-).

3 - desidratação – eliminação de H_2O , saindo OH do C-3 e H do C-2, e assim formando a dupla ligação no *trans*- Δ^2 -butenoyl-ACP.

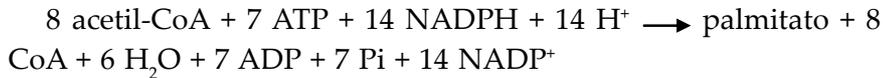
- enzima responsável β -hidroacil-ACP desidratase.

4 - redução da dupla ligação – a dupla ligação é reduzida (saturada) para formar butiril-ACP, pela ação da enzima enoil-ACP redutase, sendo NADPH doador de elétrons (Figura 11).

Assim as reações do ácido graxo sintase são repetidas para formar o palmitato, através de reação de condensação do grupo butiril, com a malonil-CoA, liberando CO_2 . Sete ciclos produzem o grupo palmitoil

saturado com 16 átomos de carbono. Também formar o estearato com 18 átomos de carbono.

Reação global:



A biossíntese dos ácidos graxos requer acetil-CoA e o fornecimento de energia química em duas formas: **ATP** e **NADPH**.

ATP – liga CO_2 ao acetil-CoA – na síntese do malonil-CoA.

NADPH – reduz a dupla ligação.

Local de síntese dos ácidos graxos:

Nos animais – ocorre no citosol.

Nos vegetais – ocorre no cloroplastos.

9.9 Regulação da Biossíntese dos Ácidos Graxos

A reação é catalizada pela enzima acetil-CoA carboxilase, sendo está responsável pela velocidade na biossíntese dos ácidos graxos e também é um sítio importante de regulação.

Alta concentração do ácido graxo (palmitoil-CoA) e os hormônios glucagon e adrenalina agem como inibidores da enzima acetil-CoA carboxilase inativando e desacelerando a síntese de ácidos graxos (palmitoil-CoA), já o citrato e a insulina são ativadores das enzimas acetil-CoA carboxilase e do complexo piruvato desidrogenase, respectivamente.

Enquanto que, alta concentração de acetil-CoA e de ATP na mitocôndria pode levar o citrato a ser transportado para fora da mitocôndria, sendo um precursor do acetil-CoA citosólico, agindo assim como um sinal para ativação da enzima acetil-CoA carboxilase.

A síntese dos ácidos graxos é muito importante, pois fornece precursores para os lipídeos das membranas, este processo está envolvido no crescimento celular com a formação das membranas (Figura 12).

Transporte do acetil-coA, proveniente da degradação de glicose e aminoácidos para do interior da

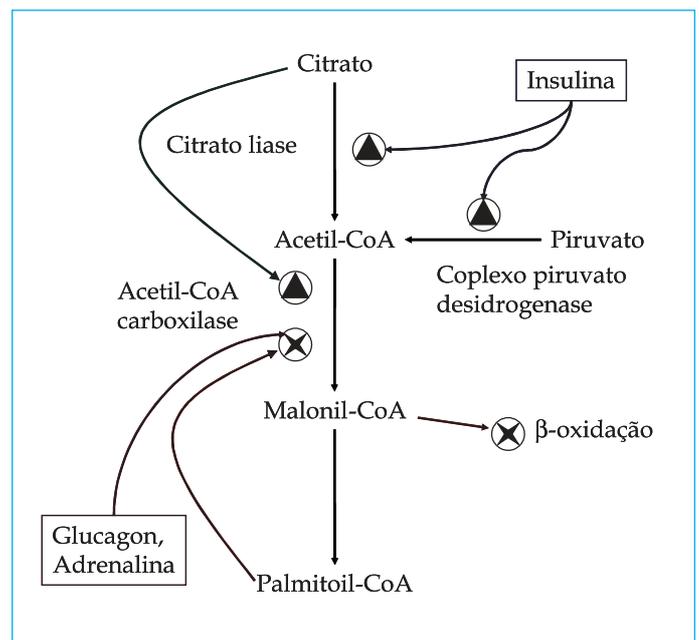


Figura 12 - Regulação da Biossíntese dos ácidos graxos.

mitocôndria para o citosol, na matriz mitocondrial, dos grupos acetila para síntese de ácido graxos (Figura 13).

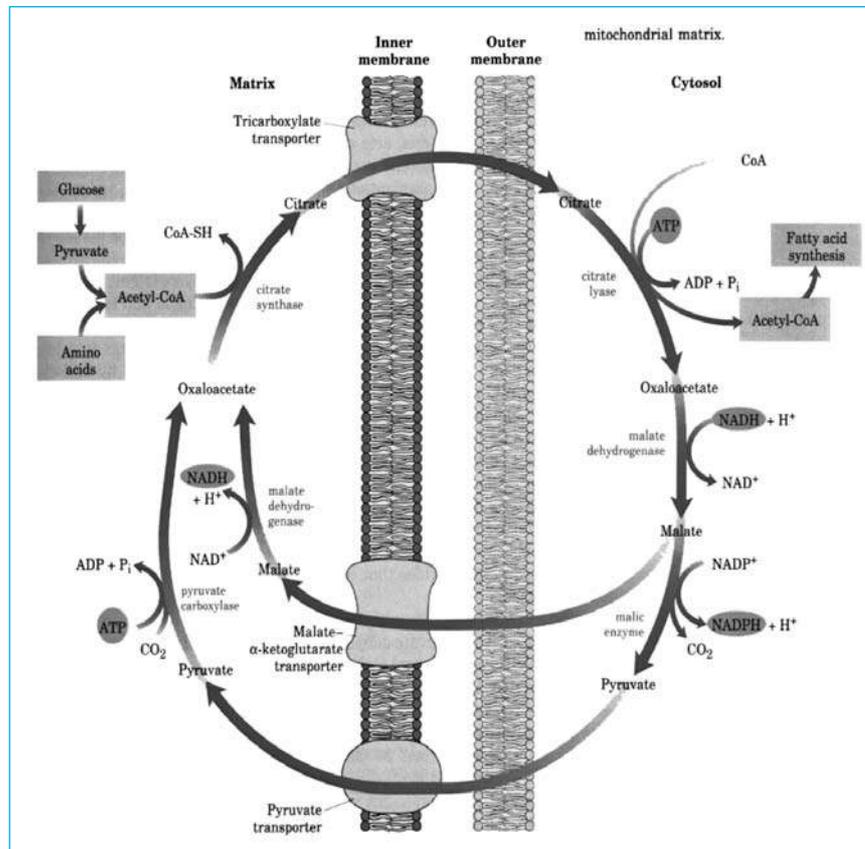
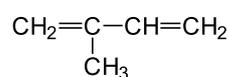


Figura 13 - Transporte dos grupos acetila para síntese de ácido graxos.

A insulina promove a conversão de carboidratos em triacilglicéris, pessoas com diabetes, não utiliza a glicose adequadamente e têm falhas em sintetizar ácidos graxos a partir de carboidratos ou aminoácidos.

9.10 Biossíntese dos Esteróides, a partir dos Isoprenóides

O colesterol é essencial em muitos animais, inclusive no homem, não se obtém através da dieta, mas o fígado pode sintetizá-lo, a partir de precursores mais simples, seu precursor é o acetato, mas tem como intermediário chave o isopreno.



Experimentos com acetato marcado com ^{14}C fornece o esquema dos passos enzimáticos que ocorre na biossíntese do colesterol, este processo ocorre em 4 estágios (Figura 14).

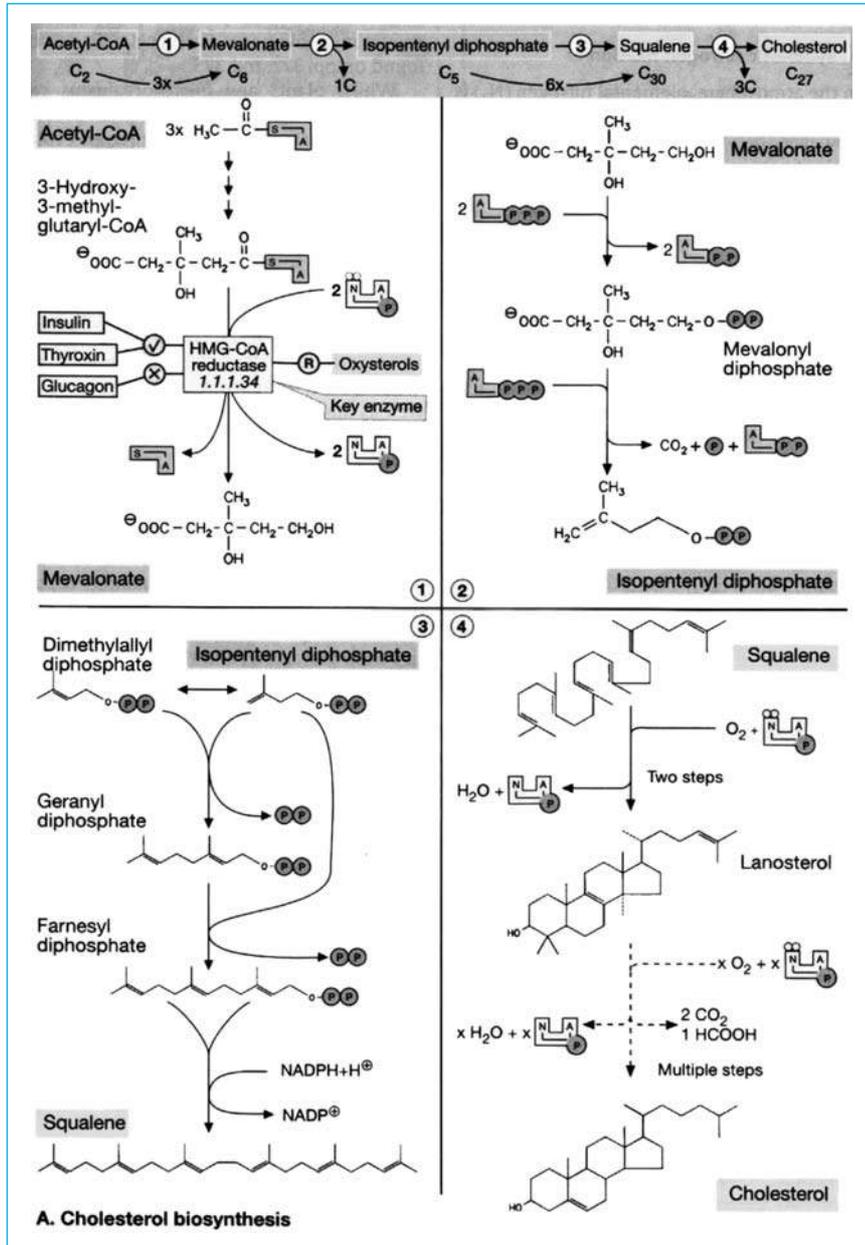


Figura 14 - Biossíntese dos esteróides.

- 1 - três unidades de acetato se condensam para formar mevalonato.
- 2 - conversão do mevalonato em unidades de isopreno ativado.
- 3 - formação do esqualeno (seis unidades com cinco átomos de c.)
- 4 - a ciclização do esqualeno formando o colesterol.

Além do colesterol – pode-se obter outros esteróides, a partir do esqualeno.

DESTINO DO COLESTEROL

A síntese ocorre no fígado – parte sintetizada é incorporada nas membranas dos hepatócitos.

A maior parte do colesterol sintetizado, é exportado em forma de ácidos biliares e ésteres do colesterol, ambos são formados no fígado, os ésteres do colesterol é formado no fígado através da ação da enzima acil-coA-colesterol acil transferase (acat) (Figura 15 e 16).

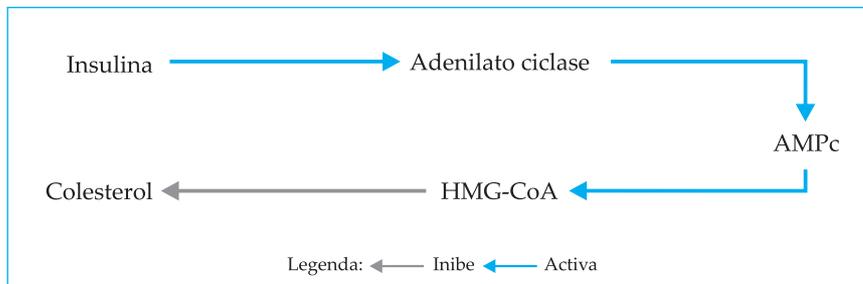


Figura 15 - Produção de colesterol, através da inibição de HMG-CoA

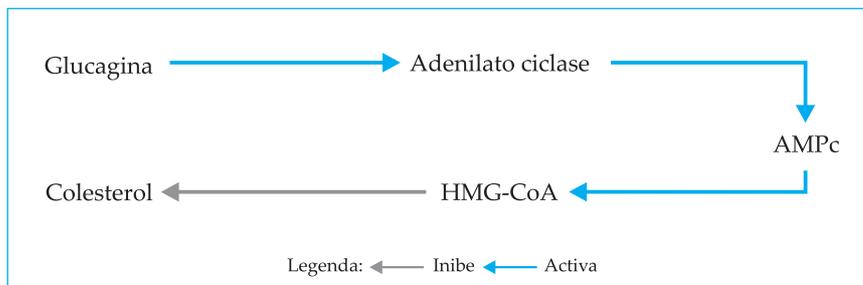


Figura 16 - Inibição da produção de colesterol, através da ativação de HMG-CoA

Os ésteres do colesterol são armazenados no fígado ou transportados para outros tecidos.

O colesterol é utilizado para síntese de membrana, é também precursor da vitamina D.

A biossíntese do colesterol é regulada por vários fatores:

A biossíntese do colesterol consome energia, e é regulada pela concentração de colesterol intracelular e pelos hormônios **glucagon e insulina**, sendo o passo limitante na via para o colesterol é a conversão em mevalonato do β -hidroxi- β -metilglutaril-coA, enzima reguladora da via é HMG-coA redutase.

HMG-coA é também regulada pelos hormônios.

glucagon – estimula a fosforilação (forma inativa).

insulina – promove a desfosforilação, (forma ativa), ativando a enzima e favorecendo a síntese do colesterol.

O aumento de colesterol em quantidades excessivas, das necessidades do organismo, pode desenvolver acúmulos patológicos na paredes dos vasos sanguíneos (**placas ateroscleróticas**) – obstru-

indo esses vasos (**aterosclerose**), levando ao ataque cardíaco pela obstrução das artérias coronarianas, é uma das causas principais de morte.

A doença hereditária – hipercolesterolemia familiar - os níveis de colesterol sanguíneo são extremamente elevados – já na infância desenvolve a aterosclerose severa.

O receptor da LDL é defeituoso nesses indivíduos não ocorre a captação realizada pela HDL, mediada pelo receptor do colesterol.

Tratamento – **lovastatina** – pode diminuir em até 30% o colesterol do soro nos pacientes.

Você Sabia

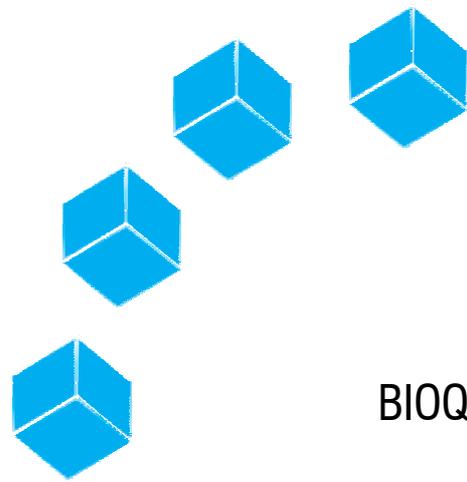
O tratamento combinado de lovastatina e resinas que se podem associar ao colesterol resulta num decréscimo dramático de 50 a 60 % dos níveis de soro Colestérico. Outros inibidores recentemente desenvolvidos da HMG-CoA redutase, como a pravastatina e a simvastatina, drogas conhecidas colectivamente por estatinas, produzem resultados ainda mais eficientes.



Curiosidade

Cientistas acreditam que quando ingerido, o Reveratral (substância existente nas cascas das uvas), tal como o DES (Dietilestilbestral), contribui para o “BOM COLESTEROL” (elevar a concentração de HDL).





BIOQUÍMICA

Unidade 10

**METABOLISMO DOS
COMPOSTOS NITROGENADOS:
SÍNTESE E DEGRADAÇÃO
DE AMINOÁCIDOS**

Unidade 10

METABOLISMO DOS COMPOSTOS NITROGENADOS:
SÍNTESE E DEGRADAÇÃO DE AMINOÁCIDOS

10.1 Síntese e Degradação de Aminoácidos

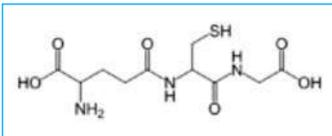
Além de serem **constituintes das proteínas** os aminoácidos podem ser usados como **precursores de moléculas biológicas azotadas**: hemo, nucleótidos, glutatona e outras fisiologicamente ativas.

Composição de Nucleótidos (mg/L)

Nucleótido*	Leite materno
CMP	1.47-18.00
UMP	0.71-12.37
AMP	0.54-7.56
GMP	0.58-3.66
IMP	0.53-6.42

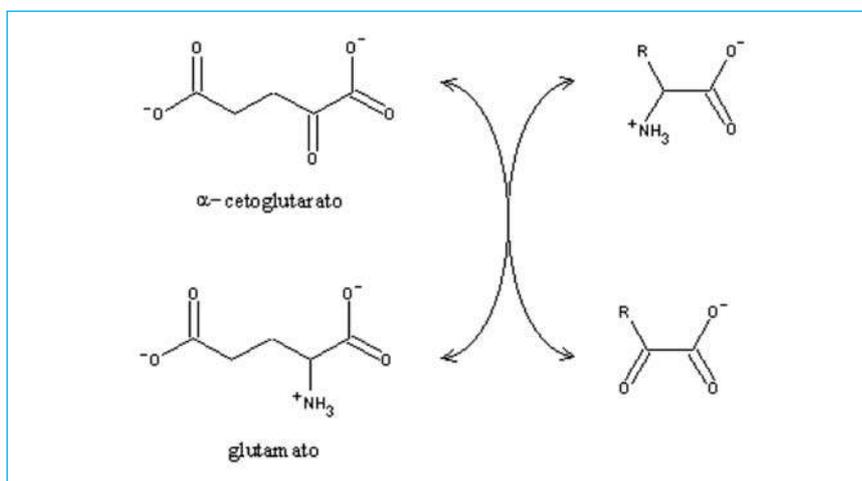
*Nucleótidos: Monofosfato de citidina (CMP), uridina (UMP), adenosina (AMP), guanosina (GMP) e inosina (IMP)

O excesso de aminoácidos da dieta não é armazenado nem excretado: é convertido em piruvato, oxaloacetato, α -cetoglutarato. Conseqüentemente, os aminoácidos são também precursores de glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos. Podem por isso ser usados também para **produção de energia**.

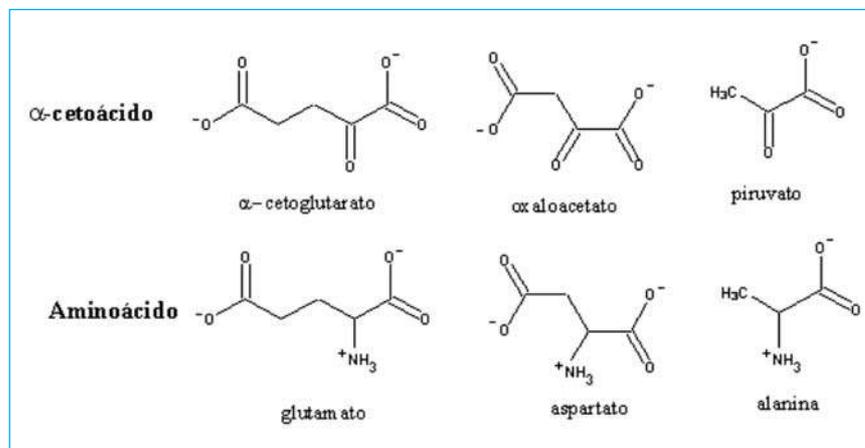


O processo envolve a eliminação do grupo amina (desaminação), incorporação do amônio assim transformando em uréia para posterior excreção e conversão do esqueleto carbonado em intermediários metabólicos.

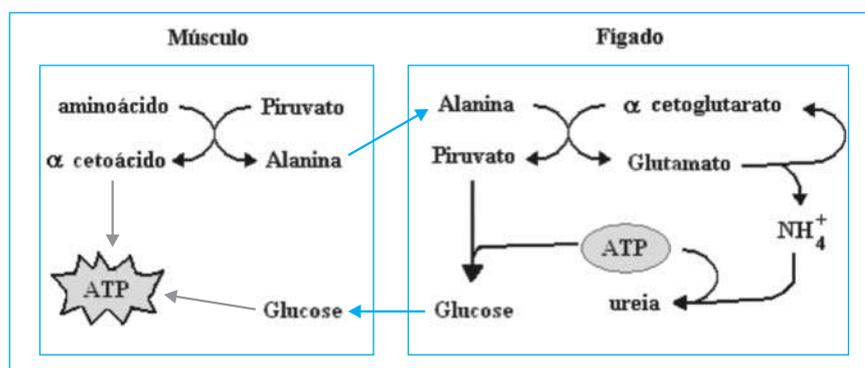
A desaminação da maior parte dos aminoácidos envolve uma **transaminação** prévia, que consiste na transferência do seu grupo amina para um α -cetoácido, produzindo o aminoácido correspondente ao α -cetoácido e o α -cetoácido correspondente ao aminoácido original. Geralmente o aceitador do grupo amina é o α -cetoglutarato, que é convertido em glutamato:



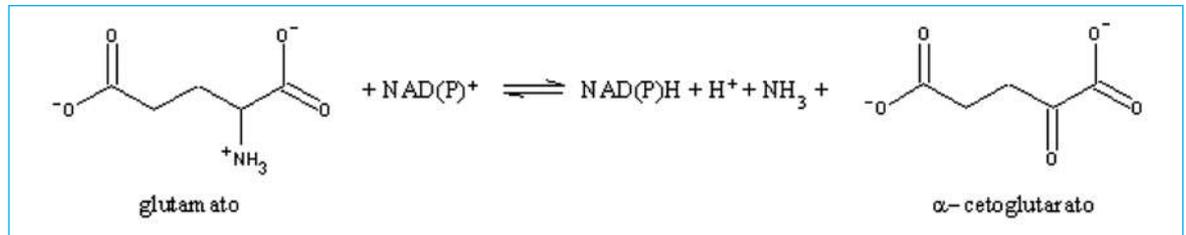
As aminotransferases usam piridoxal-5'-fosfato, um derivado da vitamina B₆. O piridoxal está também envolvido em reações de descarboxilação de aminoácidos, e de eliminação das suas cadeias laterais. É também o cofator envolvido na reação da glicogênio fosforilase, embora neste caso o mecanismo de atuação seja diferente. As aminotransferases são específicas para cada tipo de aminoácido, produzindo os α -cetoácidos correspondentes. No entanto, a maioria só aceita α -cetoglutarato ou (em menor extensão) oxaloacetato, como aceitador de grupo amina, produzindo glutamato ou aspartato. Por conseguinte, os grupos amina da maior parte dos aminoácidos são utilizados para produzir glutamato ou aspartato, que por sua vez podem ser inter-convertidos pela glutamato-aspartato aminotransferase.



Existe um grupo de aminotransferases musculares que usa piruvato (que também é um α -cetoácido) como aceitador de amina. O aminoácido produzido por estas (a alanina), é lançado para a corrente sanguínea e absorvido pelo fígado, onde é transaminado a piruvato, que será usado na gluconeogênese. A glucose assim produzida é depois oxidada a piruvato pelo músculo, completando o **ciclo da alanina**. O grupo amina é depois utilizado para a síntese da uréia. O resultado do ciclo da alanina é o transporte de azoto do músculo para o fígado.

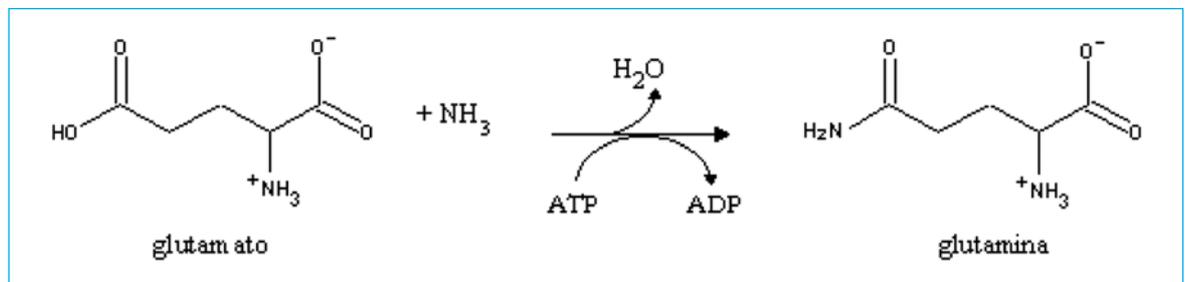


A transaminação conserva os grupos amina. A **desaminação** é levada a cabo principalmente pela glutamato desidrogenase, uma enzima mitocondrial que usa quer NAD^+ quer NADP^+ .



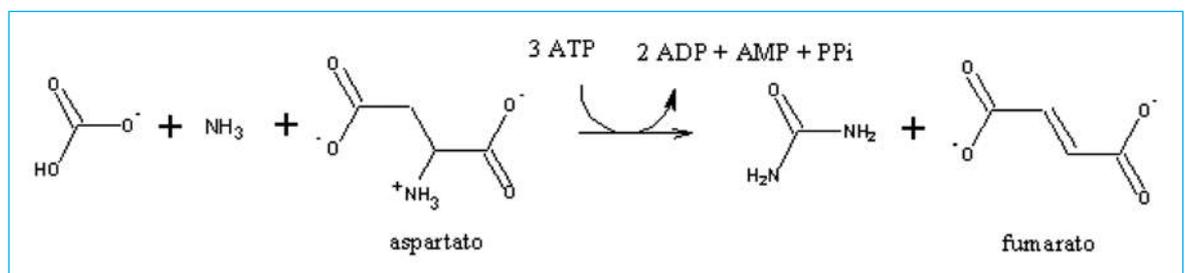
O azoto libertado sob a forma de amoníaco nesta reação deve ser excretado. Muitos animais aquáticos excretam-no simplesmente sob a forma de amônio. Outros animais, que não têm tanta água à sua disposição, convertem o amônio em produtos menos tóxicos, e que por isso não precisam de tanta água para serem excretados. Um desses produtos é a **uréia**.

As causas da toxicidade do amônio não estão bem elucidadas, mas sabe-se que quando a concentração de amônio é muito alta, este reage com o glutamato para formar glutamina, numa reação catalisada pela glutamina sintase.

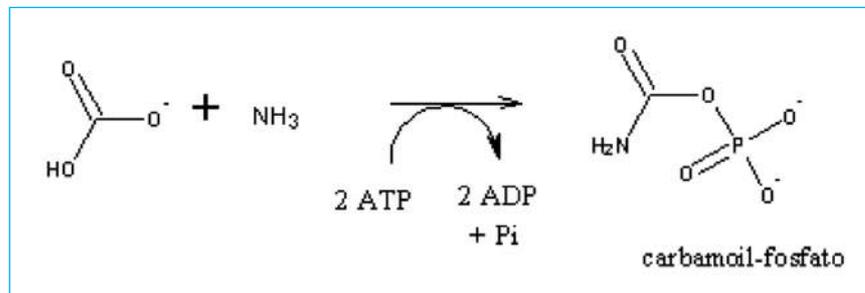


Para repor os níveis de glutamato, outros aminoácidos reagem com o á-cetogluturato por transaminação. O resultado é o progressivo esgotamento das reservas de á-cetogluturato e glutamato, com conseqüências particularmente lesivas a nível cerebral.

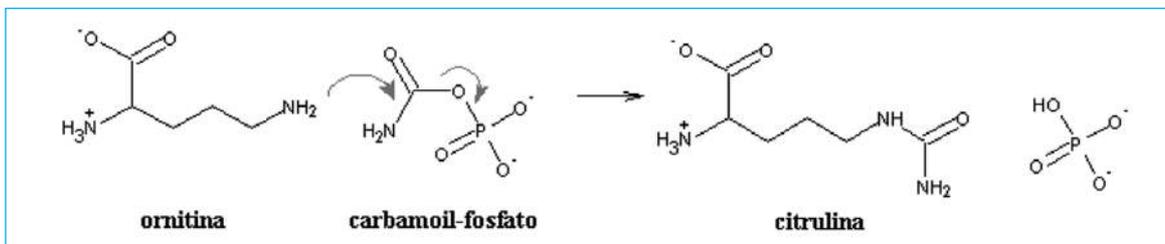
A uréia é sintetizada no fígado, que depois a secreta para a corrente sanguínea, de onde será excretada pelo rim. A reação global do ciclo da uréia é:



O primeiro passo é a formação de carbamoil-fosfato, uma forma ativada de azoto:

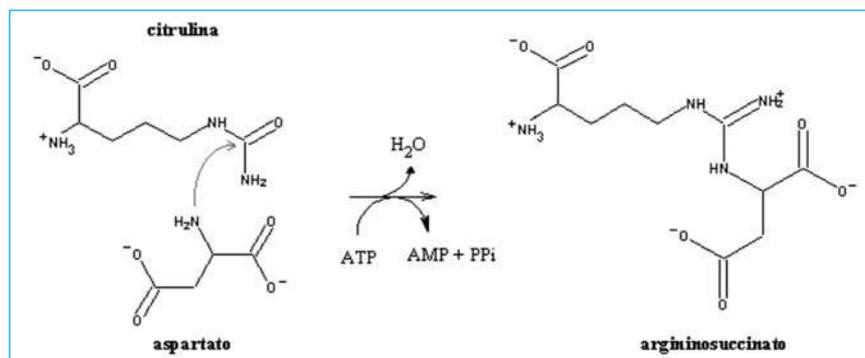


O grupo carbamoil é então transferido para a ornitina para produzir citrulina. Esta duas moléculas são aminoácidos “especiais”, i.e., não fazem parte da estrutura de proteínas.



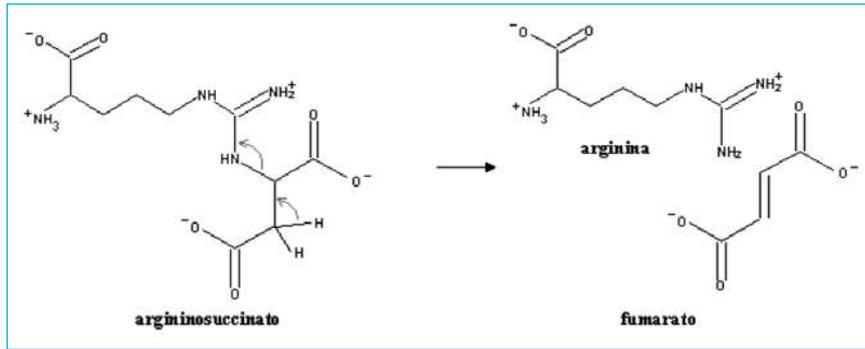
Estas duas primeiras reações ocorrem na mitocôndria. A citrulina é transferida para o citoplasma, onde ocorre a parte restante do ciclo.

O segundo átomo de azoto presente na uréia é proveniente do aspartato:



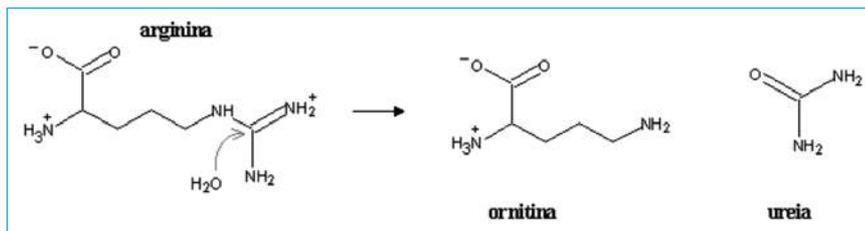
Nesta reação o ATP é hidrolizada a AMP, em vez de ADP (como acontece normalmente). Como o AMP pode receber um fosfato do ATP, dando origem a 2 ADP, hidrolizar ATP a AMP é equivalente a hidrolizar 2 ATP a 2 ADP.

O argininosuccinato é depois clivado em arginina e fuma-rato:

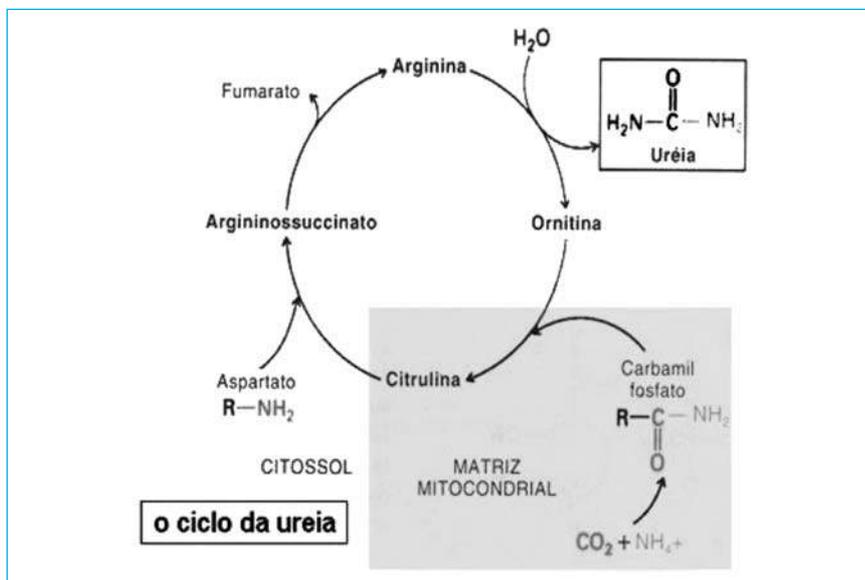


O fumarato pode entrar no ciclo de Krebs para produzir NADH e oxaloacetato, que por sua vez pode ser reconvertido em aspartato por transaminação.

A hidrólise da arginina produz uréia e ornitina, que depois de reentrar na mitocôndria pode recomeçar o ciclo.



O ciclo da uréia tem um elevado custo energético, equivalente à hidrólise de 4 ATP a 4 ADP. No entanto, este custo pode ser recuperado na cadeia transportadora de elétrons, uma vez que um NADH é produzido na desaminação do glutamato e outro NADH na posterior oxidação do fumarato a oxaloacetato, o que é equivalente a cerca de 6 ATP.



Síntese e degradação de derivados de aminoácidos com interesse biológico

Alguns aminoácidos sofrem, numa pequena percentagem, transformações químicas originando substâncias que têm uma enorme importância em biologia humana e medicina. Alguns destes derivados, como a **creatina** e a **carnitina** intervêm no metabolismo energético. Outros derivados de aminoácidos como o **ácido γ -aminobutírico** (GABA), a **histamina**, a **dopamina**, a **noradrenalina**, a **adrenalina**, a **serotonina** (ou **5-hidroxi-triptamina**) e a **melatonina** são segregados em determinadas células exercendo os seus efeitos quando se ligam a receptores da membrana celular de outras células. Alguns deles são neurotransmissores: são sintetizados em neurônios e são vertidos na fenda sináptica provocando efeitos quando se ligam em receptores específicos da membrana de outros neurônios, do próprio neurônio que os segregou ou de outras células. No caso do **monóxido de azoto** (NO) não existem receptores membranares: o seu efeito exerce-se quando se liga a uma enzima do citoplasma das células musculares lisas (a ciclase do guanilato) ativando-a. O papel biológico mais conhecido do **glutatião** é a sua ação antioxidante.

Na síntese de muitos destes derivados intervêm enzimas que catalisam reações muito semelhantes entre si. Uma destas reações é catalisada por **descarboxilases** que catalisam a libertação (na forma de CO₂) do grupo carboxílico (carbono 1) de aminoácidos originando aminas. São exemplos a descarboxilação do glutamato (originando GABA), da histidina (histamina), da L-dopa (dopamina) e do 5-hidroxitriptofano (serotonina).

Outra das reações comuns na síntese (e degradação) de muitos destes derivados de aminoácidos é catalisada por **transferases de metila** em que o doador de metila é a “metionina ativada” (**Sadenosil-metionina**). A S-adenosil-metionina forma-se por ação catalítica da adenosiltransferase da metionina (ATP + metionina \rightarrow S-adenosil-metionina + Pi + PPi). Transferases de metila dependentes da S-adenosil-metionina (que, ao ceder o metila, origina S-adenosilhomocisteína) estão envolvidas na síntese de creatina (guanidoacetato \rightarrow creatina), da carnitina (lisina \rightarrow trimetil-lisina), da adrenalina (noradrenalina \rightarrow adrenalina) e da melatonina (acetilserotonina \rightarrow melatonina). O mesmo tipo de enzimas também pode estar implicado na degradação de derivados aminoacídicos; tal acontece nos casos da histamina (N-metiltransferases) e das catecolaminas (catecol-O-metil-transferase).

Reações de **hidroxilação** catalisadas por **mono-oxigênaes** existem nas vias metabólicas que levam à formação das catecolaminas (tirosina \rightarrow L-dopa e dopamina \rightarrow noradrenalina), da serotonina e

melatonina (triptofano \rightarrow 5-hidroxi-triptofano), do monóxido de azoto (arginina \rightarrow citrulina + NO) e da carnitina.

A **creatina** é um aminoácido que contém um grupo guanidina e na sua síntese intervêm três aminoácidos (glicina, arginina e metionina) e duas transferases. No primeiro passo ocorre a transferência do grupo amidina da arginina para a glicina (arginina + glicina \rightarrow guanidoacetato + ornitina) formando-se guanidoacetato; no segundo o guanidoacetato aceita um grupo metila da S-adenosil-metionina (guanidoacetato + S-adenosil-metionina \rightarrow creatina + S-adenosilhomocisteína).

A creatina e o seu derivado fosforilado (a **fosfocreatina**) têm, nomeadamente no tecido muscular, um papel importante no metabolismo energético. A ligação entre o fosfato e a creatina na fosfocreatina designa-se de fosfamida e é, tal como a ligação fosfoanidrido, uma ligação “rica em energia”. A fosforilação da creatina ocorre por ação catalítica da **cinase da creatina** (ATP + creatina \leftrightarrow fosfocreatina + ADP) e a reação é fisiologicamente reversível.

Quando a velocidade de hidrólise do ATP aumenta durante os primeiros segundos de um exercício muscular violento as concentrações dos compostos envolvidos fazem com que a reação evolua no sentido em que se forma ATP consumindo-se fosfocreatina; o contrário acontece quando se recupera do esforço.

A creatina e a fosfocreatina são substâncias com grupos químicos com carga negativa; no caso da creatina a sua passagem através das membranas celulares está dependente da ação de transportadores. Por processos não enzimáticos, em cada dia, uma pequena percentagem da creatina e da fosfocreatina dá origem a uma substância sem carga que difunde através das membranas: a **creatinina**. A velocidade de formação de creatinina num mamífero é proporcional à quantidade total de creatina e fosfocreatina e proporcional à massa muscular. O doseamento da concentração de creatinina plasmática e a avaliação da sua excreção na urina são usados na clínica para avaliar a função renal.

A **carnitina** é um aminoácido hidroxilado que contém o grupo amina trimetilado. Forma-se no fígado e rim numa via metabólica complexa (em que intervêm uma desidrogênase e monooxigênases de função mista) a partir da trimetil-lisina. Por sua vez, a trimetil-lisina origina-se quando da hidrólise de proteínas em que resíduos lisina sofreram metilação no grupo 6-amina por ação de transferases de metila: 3 S-adenosil-metionina + resíduo de lisina \rightarrow 3 S-adenosilhomocisteína + resíduo de trimetil-lisina. No transporte da carnitina do fígado e rim para os outros tecidos intervêm transportadores específicos. A carnitina desempenha um papel chave na oxidação dos ácidos gordos e na síntese de corpos cetônicos. O

transporte dos ácidos gordos através da membrana mitocondrial interna implica a transferência de resíduos acila do acil-CoA para a carnitina (carnitina acil-transferase I), o transporte de acil-carnitina em troca com carnitina e a regeneração do acil-CoA no interior da mitocôndria (carnitina aciltransferase II).

O **ácido γ -aminobutírico** (GABA) é um neurotransmissor² que é sintetizado em determinados neurônios do SNC a partir do glutamato por ação de uma descarboxilase (glutamato \rightarrow GABA + CO₂). No catabolismo do GABA intervêm uma transaminase específica (á-ceto-glutarato + GABA \rightarrow glutamato + semialdeído do succinato) e uma desidrogenase (semialdeído do succinato + NAD⁺ \rightarrow succinato + NADH) que levam à formação de succinato, um intermediário do ciclo de Krebs.

A **histamina** é um derivado da histidina formando-se a partir deste aminoácido por ação de uma descarboxilase (histidina \rightarrow histamina + CO₂). É sintetizada e segregada pelos mastócitos durante processos alérgicos, em certos neurônios do SNC e em células cromafins da mucosa gástrica que são estimuladas pela gastrina³. No catabolismo da histamina intervêm enzimas que catalisam a metilação dependente da S-adenosil-metionina de um dos azotos do anel imidazol 1. Porque a creatinina não é segregada nem reabsorvida nos túbulos renais, um dos testes mais usados na avaliação da função de filtração renal é o clearance da creatinina. O clearance da creatinina pode ser definido como a quantidade de plasma sanguíneo que é “limpo” de creatinina por unidade de tempo (volume/tempo). Calcula-se usando a seguinte fórmula: (volume de urina / tempo) \times (concentração de creatinina na urina / concentração de creatinina no plasma).

Quando é libertado na fenda sináptica, o GABA liga-se a receptores específicos provocando diminuição da excitabilidade dos neurônios que contêm estes receptores. As benzodiazepinas são medicamentos que são usados como tranqüilizantes e o seu mecanismo de ação está relacionado com os receptores do GABA. As benzodiazepinas ligam-se num outro local de ligação situado nos mesmos receptores provocando aumento da sua sensibilidade ao GABA.

A ligação da histamina a receptores específicos das células parietais do estômago (receptores H₂) induz a libertação de HCl no lume gástrico. Alguns medicamentos usados na clínica no tratamento de úlceras gástricas e duodenais são inibidores dos receptores H₂.

(N-metil-transferase) e a desaminação oxidativa dependente do oxigénio molecular do grupo amina terminal (RCH₂NH₂ + H₂O + O₂ \rightarrow RCHO + NH₃ + H₂O₂).

A **dopamina**, a **noradrenalina** (ou norepinefrina) e a **adrenalina** (ou epinefrina) são catecolaminas: compostos orgânicos que contêm um grupo amina e um núcleo catecol (1,2 diidroxibenzeno). São todos derivados da tirosina que por ação da hidroxilase da tirosina origina L-dopa; a hidroxilase da tirosina é uma monooxigenase que usa como co-substrato a tetrahydro-biopterina (tirosina + O₂ + tetrahydro-biopterina → L-dopa + dihydro-biopterina + H₂O). Por sua vez a L-dopa passa a dopamina por ação de uma descarboxilase (L-dopa → dopamina + CO₂). A dopamina pode gerar noradrenalina por ação de outra hidroxilase que usa como co-substrato o ascorbato (dopamina + O₂ + ascorbato → noradrenalina + desidroascorbato + H₂O). A noradrenalina origina a adrenalina por ação de uma transferase de metilo (noradrenalina + S-adenosil-metionina → adrenalina + S-adenosil-homocisteína).

A dopamina, a noradrenalina e a adrenalina são neurotransmissores. Os dois últimos também podem ser considerados hormonas pois também são segregados para o plasma sanguíneo pelas células cromafins da medula supra-renal. O déficit de dopamina em determinados núcleos do sistema nervoso central causa doença de Parkinson que pode ser tratada pela administração de L-dopa. Entre os efeitos metabólicos da adrenalina e da noradrenalina são de destacar a estimulação da glicogenólise hepática e muscular, da glicólise muscular e da lipólise no tecido adiposo.

No catabolismo das catecolaminas intervêm enzimas que catalisam a metilação dependente da S-adenosil-metionina do grupo hidroxilo da posição 2 do anel benzênico (catecol-O-metiltransferase ou COMET) e a desaminação oxidativa dependente do oxigênio molecular do grupo amina terminal (mono-amino oxidase ou MAO: RCH₂NH₂ + H₂O + O₂ → RCHO + NH₃ + H₂O₂). Os diferentes produtos formados no processo catabólico são eliminados na urina.

A **serotonina** (ou **5-hidroxi-triptamina**) é um neurotransmissor derivado do triptofano. Forma-se por ação seqüenciada de duas enzimas numa via metabólica muito semelhante à que dá origem à dopamina. Nesta via metabólica estão envolvidas a hidroxilase do triptofano (triptofano + O₂ + tetrahydro-biopterina → 5-hidroxi-triptofano + dihydro-biopterina + H₂O) e uma descarboxilase (5-hidroxi-triptofano → 5-hidroxi-triptamina + CO₂). No catabolismo da serotonina intervêm uma mono-amino oxidase (MAO: RCH₂NH₂ + H₂O + O₂ → RCHO + NH₃ + H₂O₂) que induz a sua desaminação oxidativa.

A **melatonina** é uma hormona sintetizada na glândula pineal a partir da serotonina que, como já referido, tem origem no triptofano. A formação da melatonina envolve a ação de uma transferase de acetilo (serotonina + acetil-CoA → acetil-serotonina + CoA)

e a posterior metilação (dependente da S-adenosil-metionina) do grupo 5-hidroxi (acetil-serotonina + Sadenosil-metionina → melatonina + S-adenosil-homocisteína). O seu catabolismo envolve a hidroxilação no carbono 6 do anel indol e a posterior conjugação com o sulfato formando-se um composto (6-sulfatoximelatonina) que é excretado na urina. A 5-hidroxi-triptamina tem múltiplos efeitos biológicos podendo destacar-se o seu efeito no humor. Um dos fármacos mais usados no tratamento da depressão (fluxetina) é um inibidor da recaptação neuronal da serotonina, aumentando deste modo a sua concentração na fenda sináptica.



Você Sabia

Também conhecida como “a hormona do sono”, a **melatonina** regula os ciclos circadianos (dormir-acordar), sendo a sua produção estimulada pela escuridão e inibida pela luz.

Esta substância encontra-se em pequenas quantidades em alimentos como a cebola, a cereja, a banana, o milho, a aveia, o arroz, a hortelã, a verbena, a salva e o tomilho, e também no vinho tinto.



Uma alimentação rica em produtos que contêm melatonina contribui para retardar os efeitos do envelhecimento, garantem investigadores espanhóis

O **monóxido de azoto (NO ou óxido nítrico ou fator relaxante derivado do endotélio)** é um radical livre sintetizado em muitas células de mamíferos (incluindo as células endoteliais) a partir da arginina. A enzima responsável por esta síntese é uma monooxigenase habitualmente designada como síntase do NO (arginina + 2 O₂ + 1,5 NADPH → citrulina + NO· + 1,5 NADP⁺). O NO é um composto muito instável: poucos segundos após a sua síntese oxida-se (reações não enzimáticas) originando íons nitrito e nitrato.

O **glutatião** na sua forma reduzida (**GSH**) é um tripeptídeo (γ-glutamil-cistinil-glicina) que é sintetizado na maioria das células do organismo. Forma-se numa seqüência de reações que envolvem a formação de uma ligação amida entre o grupo carboxílico C5 do glutamato e o grupo amina da cisteína (sintetase do γ-glutamil-cisteína: glutamato + cisteína + ATP → γ-glutamilcisteína + ADP + Pi) e uma ligação peptídica entre o grupo carboxílico da cisteína e o grupo amina da glicina (sintetase do glutatião: γ-glutamil-cisteína + glicina + ATP → glutatião + ADP + Pi).

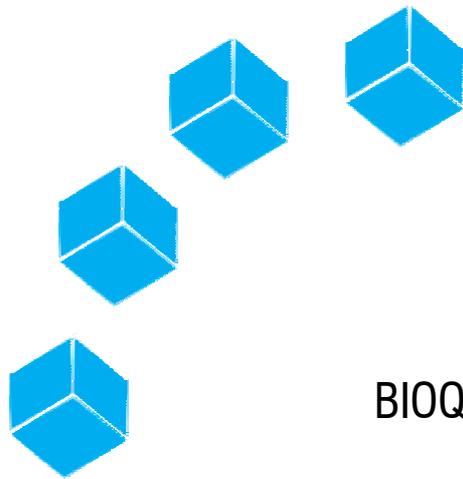
A forma reduzida do glutatião (GSH) contém um grupo tiol que participa em reações de oxiredução; a forma oxidada do glutatião é formado por duas moléculas de glutatião em que os grupos tiol

foram oxidados e ligam as duas metades da nova molécula numa ligação dissulfureto (GSSG). O glutatião oxidado forma-se por acção da **peroxidase do glutatião**. Esta enzima catalisa a redução de peróxidos potencialmente tóxicos usando como agente redutor o GSH [$2 \text{ GSH} + \text{H}_2\text{O}_2$ (ou R-OOH) \rightarrow $\text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}$ (ou $\text{H}_2\text{O} + \text{ROH}$)]. A regeneração do GSH é catalisada pela **redútase do glutatião** ($\text{NADPH} + \text{GSSG} \rightarrow 2 \text{GSH} + \text{NADP}^+$).

Pelo menos em certas células, como nas células tubulares re- nais, o GSH participa no transporte transmembranar de aminoácidos. O GSH sai da célula (por acção de um transportador) e por ação catalítica de uma ecto-transferase (**γ -glutamyl-transpeptidase**) reage com um aminoácido do meio extracelular que vai ser transportado gerando como produtos dois dipeptídeos (γ -glutamyl-aminoácido e cistinil-glicina). No GSH, a ligação entre o glutamato e a cisteína não é uma ligação peptídica vulgar e não é hidrolisada por acção de peptídases mas pode ser rompida por ação da γ -glutamyl-transpeptidase. Por acção de um transportador da membrana, o dipeptídeo γ -glutamyl-aminoácido pode depois ser transportado para o interior da célula. Após hidrólise extracelular da cistinil-glicina, também a cisteína e a glicina são transportadas para o interior da célula. Entre os efeitos biológicos do NO pode destacar-se o seu papel como relaxante do músculo liso das arteríolas. Quando as células endoteliais são estimuladas por estímulos nervosos mediados pela acetil-colina aumenta a concentração do ião Ca^{2+} no seu citoplasma o que estimula a atividade da síntese do NO. O NO é um gás que difunde passivamente para as células musculares lisas da vizinhança. Aqui liga-se a uma ciclase de guanilato ($\text{GTP} \rightarrow \text{GMP cíclico} + \text{PPi}$) estimulando a sua atividade. É o aumento da concentração intracelular do GMP cíclico que causa o relaxamento do músculo liso das arteríolas e a vasodilatação.

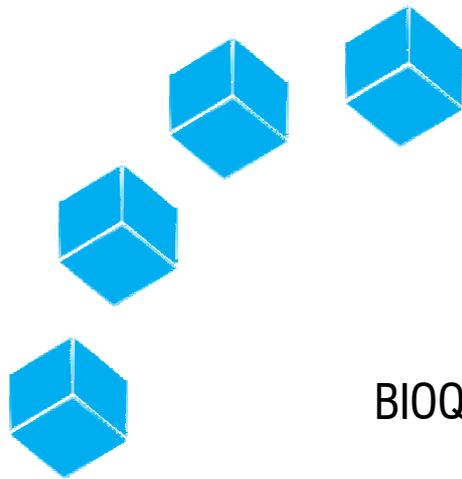
BIOLOGIA

LICENCIATURA



BIOQUÍMICA

Módulo 3



BIOQUÍMICA

Unidade 11

SÍNTESE E DEGRADAÇÃO
DE PROTEÍNAS

Unidade 11

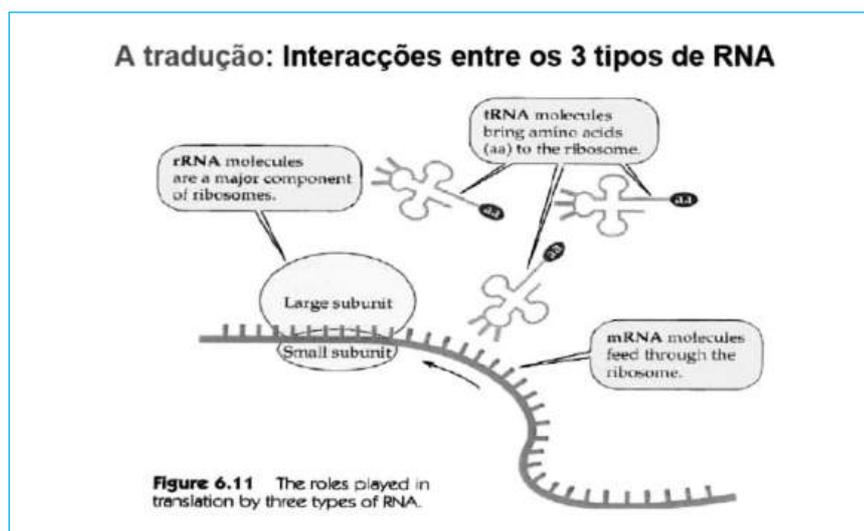
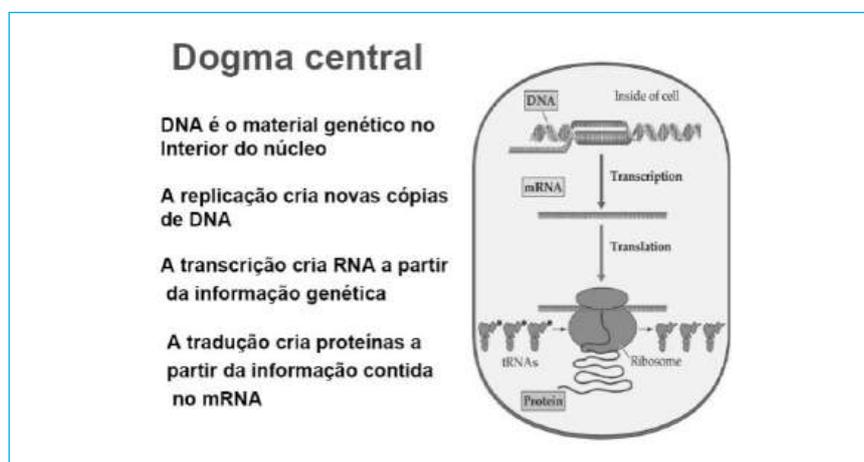
SÍNTESE E
DEGRADAÇÃO DE PROTEÍNAS

11.1 Introdução

Falar de tradução e síntese de proteínas é uma matéria que vocês conhecem do secundário, pelo menos alguma coisa.

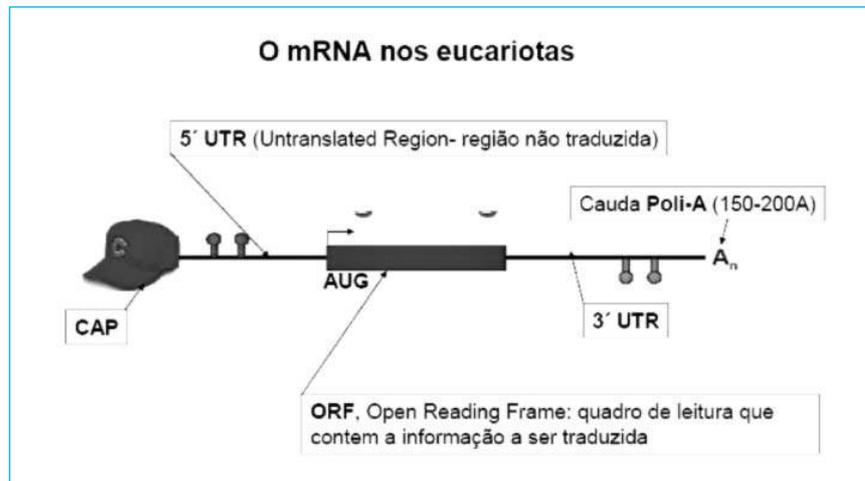
Este é o único dogma da biologia celular.

DNA → transcrição → RNA → tradução → proteínas.



A tradução envolve a interação dos 3 tipos de RNA celulares. O mRNA, que é a molécula que contém a informação a ser traduzida; o tRNA que é a molécula que faz a transição entre ácidos nucleicos e aminoácidos; e por fim o rRNA que é o componente essencial da

maquinaria que é o ribossoma, a estrutura que permite controlar todo o processo.



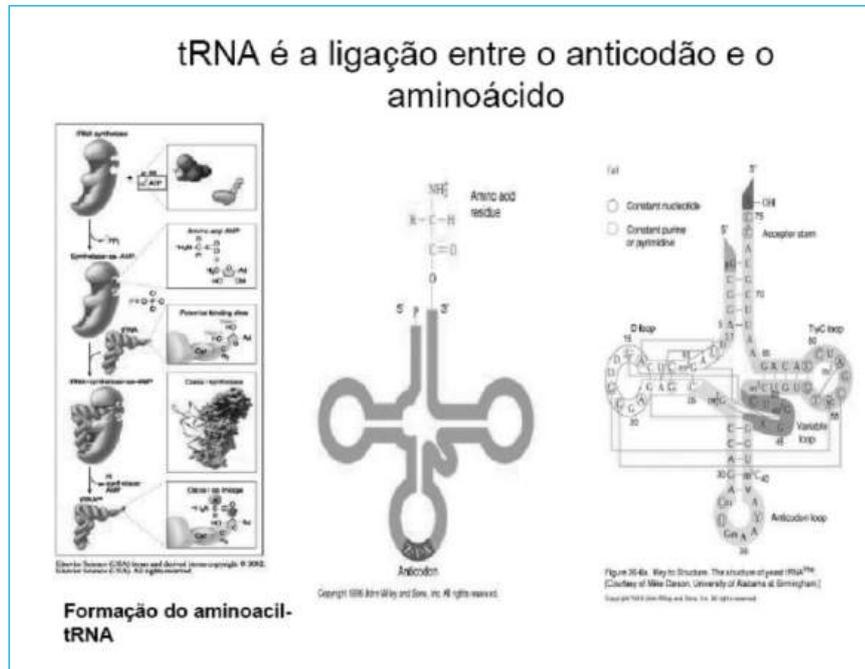
O mRNA nos eucariotas.

Esta é especificamente a estrutura do mRNA nos eucariotas: contém aqui a azul aquilo a que se chama *Open Reading Frame* – ORF – ou seja, o quadro de leitura, que é a sequência do mRNA que contém a informação essencial para produzir a proteína. No entanto, isto é apenas parte do mRNA, porque este nos eucariotas é muito maior do que simplesmente a ORF. Geralmente, é à volta do 2000 pares de bases, enquanto geralmente a ORF dum mRNA ronda à volta duns 1000, o que é metade. (isto em valores médios) Há um outro tanto de informação que é importante para controlar a estabilidade e todo o processo de tradução.

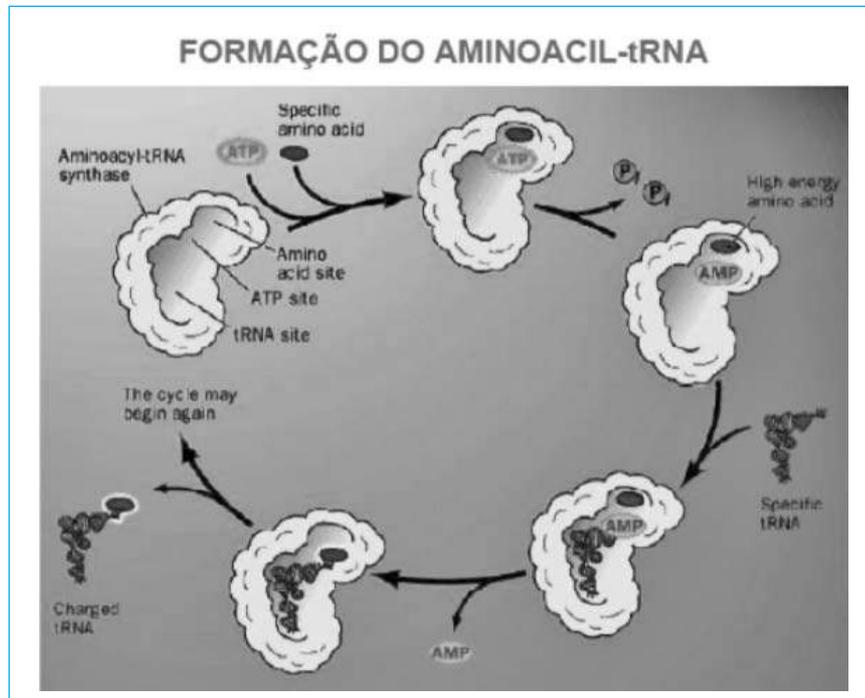
Portanto isto está orientado 5'-3' e na parte 3' é dita a parte 3'-UTR: *untranslated region*, ou seja, a região não traduzida. Faz sentido... E do outro lado a parte 5'-UTR. Geralmente esta distância entre o início da ORF e a zona onde vocês têm o CAP é de cerca dos 100 nucleótidos (têm aqui o codão de iniciação- AUG, aqui a abertura inicial). Então normalmente a região 3'UTR é muito grande. Do outro lado, este mRNA termina com uma cauda poli-A, que ronda as 150 a 200 Adeninas. Isto tipicamente na estrutura do mRNA.

Relativamente ao tRNA, este é a estrutura que faz a ligação entre os aminoácidos e os ácidos nucleicos.

Vou referir a informação que vocês têm que conhecer, obviamente vou perder mais tempo em tentar que vocês consigam perceber os mecanismos de controlo que geralmente não se encontram nos livros, apenas nos artigos de revisão, artigos científicos. Portanto, estrutura do tRNA vocês já conhecem: têm aqui um anticodão - a parte que reconhece a parte codão do mRNA - e do outro lado vem carregado um aminoácido específico para cada tipo de



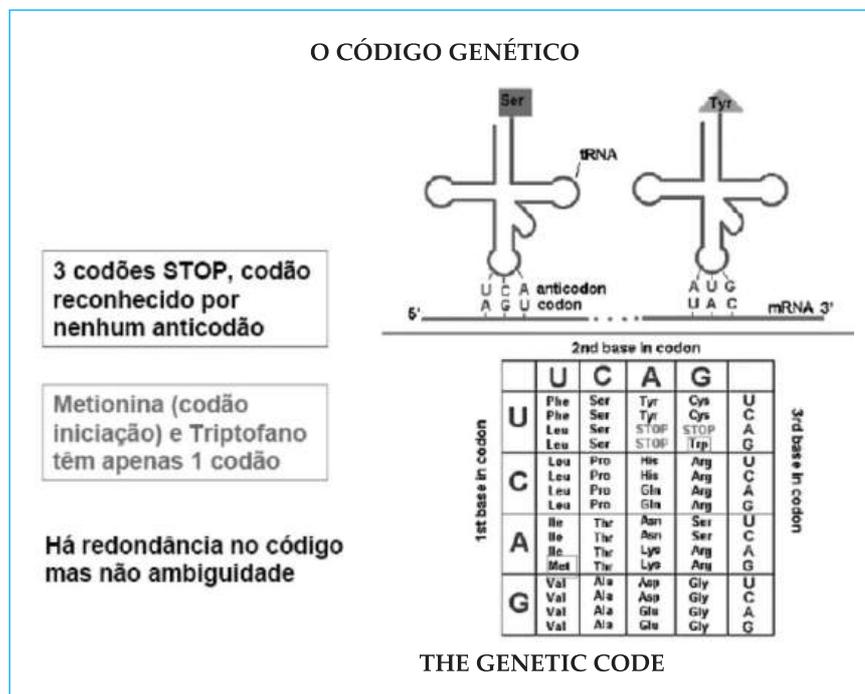
tRNA. A ligação do aminoácido ao tRNA é conseguida através de uma enzima que se chama tRNA sintetase, está aqui o processo todo.



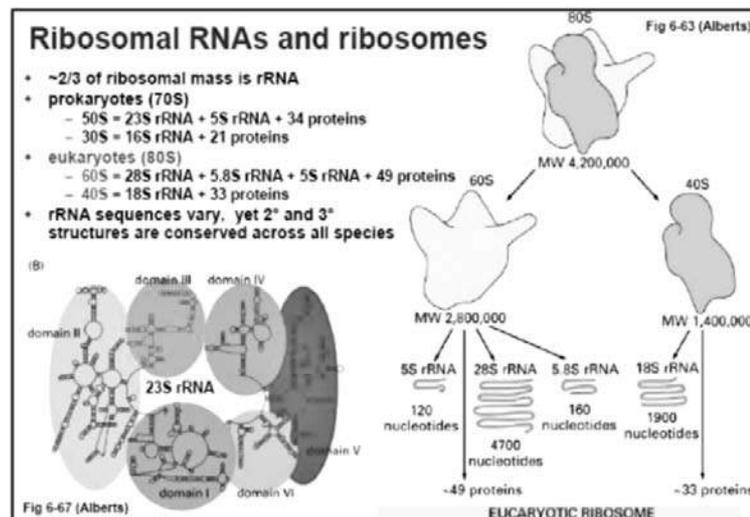
A enzima contém um local onde se liga o ATP (processo que requer energia), um local específico para um determinado tipo de aminoácido, onde ele se liga (várias aminoacil tRNA sintetases) e um local onde encaixa o tRNA e onde se faz a ligação do aminoácido com o tRNA específico. Fica-se então com o tRNA carregado com um tipo de aminoácido.

O código genético é a informação que vocês conhecem do secundário: tem redundâncias mas não tem ambiguidades. Falta só referir que a Metionina tem apenas um codão, o Triptofano também e há 3 codões STOP, que não são reconhecidos por nenhum anticodão.

Relativamente aos ribossomas, esta é a estrutura típica deles. Os ribossomas dos eucariotas e dos procariotas são muito semelhantes, varia o tamanho das subunidades. Portanto, o ribossoma dos eucariotas tem 2 subunidades, uma grande e uma pequena: a subunidade grande, dita de 60s, e a subunidade pequena, dita de 40s.



Os ribossomas são ribozimas, isto é rRNA tem ação catalítica

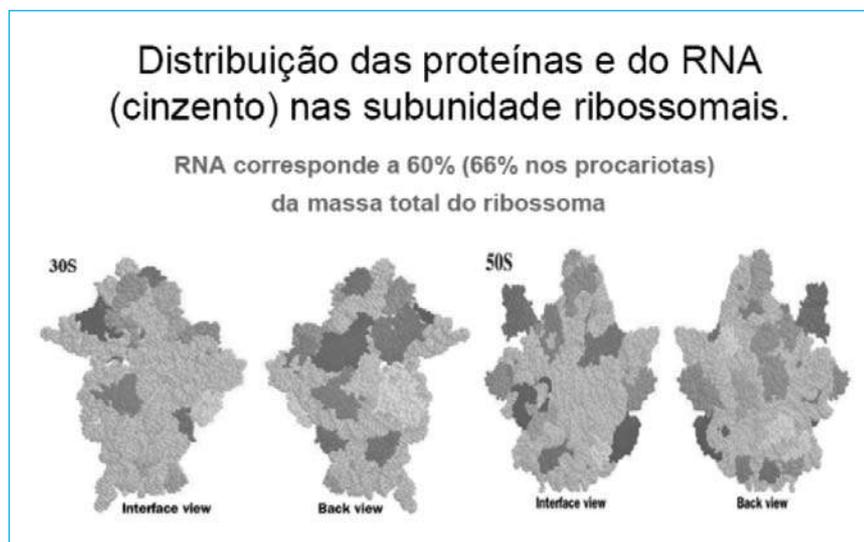


Esta estrutura de 60s é constituída por 49 proteínas, tem um peso total de 2800g/mol constituído também por 3 RNA's: o rRNA de 5s, 23s e 16s. A subunidade pequena só tem um tipo de rRNA, o de 16s.

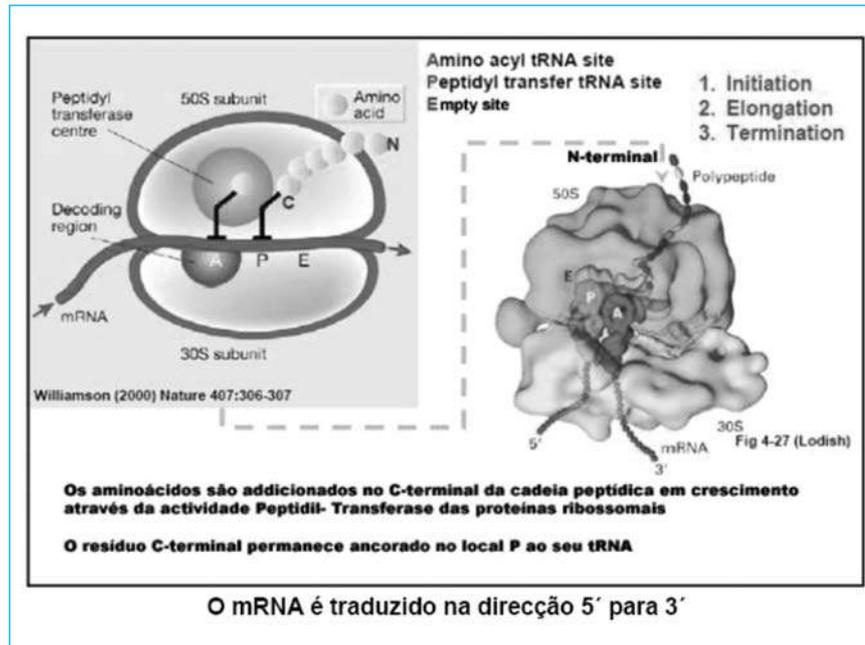
Nos procariontes, muito semelhantes, varia apenas o tamanho.

Informação importante: o ribossoma é uma ribosoma à tem atividade enzimática, ou seja, consegue catalizar reações enzimáticas. Isto é muito importante porque a subunidade grande do ribossoma vai permitir, ou catalizar, a ligação peptídica entre os vários aminoácidos quando do alongamento, na formação da proteína, portanto quando se vão ligar os aminoácidos 1 com o 2, esta ligação peptídica que se forma no ribossoma é catalizada pelo rRNA da subunidade grande do ribossoma. Por isso é que os ribossomas se chamam de ribosomas, têm atividade. O investigador que descobriu isso foi Prémio Nobel.

Este é o constituinte do RNA dos ribossomas. Em cinzento vocês estão a ver aquilo que corresponde ao rRNA, a cores vocês têm aquilo que corresponde às proteínas, Portanto não se esqueçam que os ribossomas são ribonucleoproteínas, ou seja, têm uma componente proteica e uma componente em rRNA, Mas vêem que a maior parte do constituinte (cerca de 60% nos eucariotas, 66% nos procariontes) tem a ver com rRNA.



Pormenorizando o ribossoma tem 3 locais, aqui a vermelho (isto é muito importante) têm o mRNA, a subunidade pequena e depois é que encaixa a grande, Depois disto estar formado, vocês têm de novo 3 locais: o dito local A, local P e o local E. O local A é o local da "Amino-Acyl-tRNA", ou seja, é o local onde vai entrar o tRNA carregado com o aminoácido. O local P é o local da "Peptidil-transfer tRNA" – local onde vai ocorrer a ligação peptídica, ou melhor, onde a cadeia polipeptídica se vai originar.



O local E é o local “empty” mas também é chamado de local de “exit”, ou seja, local de saída do tRNA não carregado após este ter depositado o seu aminoácido na cadeia peptídica nascente. Resumindo, 3 locais: local A, local P e local E. Geralmente todos os tRNA/s que vêm carregados com aminoácidos só conseguem entrar no local A do ribossoma, nunca no local P. Porquê? Neste local, é onde a cadeia nascente polipeptídica está a ocorrer. Ele tem que entrar aqui [local A], transferir para ali [local P] e depois sair [local E], Portanto, tem aqui a cadeia que está a nascer, tem aqui o tRNA, tem aqui outro (tRNA) que está a entrar. A ligação peptídica ocorre, este sai e este (tRNA) passa do local P para o local E. Então, se entrasse no local P, o P já estava cheio, já tinha lá qualquer coisa, portanto não pode entrar. Assim, ele só tem a possibilidade de ir sempre para o local A. Isto acontece tirando uma excepção: o primeiro! O primeiro tRNA não pode entrar no local A porque se o fizesse não poderia passar para o P. Portanto tem que entrar logo no local P, senão isto não funcionava, E qual é o primeiro tRNA? Aquele que vem carregado com a metionina iniciadora. Trata-se do único tRNA que consegue entrar no local P. Como? O tRNA iniciador, e não se esqueçam que o tRNA iniciador vem carregado com a metionina, mas no meio duma cadeia duma proteína há muitas metioninas, que possuem o mesmo codão. Para reconhecer qual o iniciador, há uma diferença entre o tRNA carregado com uma metionina que entra no local P e um tRNA também carregado com uma metionina mas que desta vez entra pelo local A. Veremos isso adiante.

A tradução tem 3 etapas: iniciação, alongamento e a finalização. A mais importante de todas é obviamente a iniciação. E aqui ocorre um controle de qualidade.

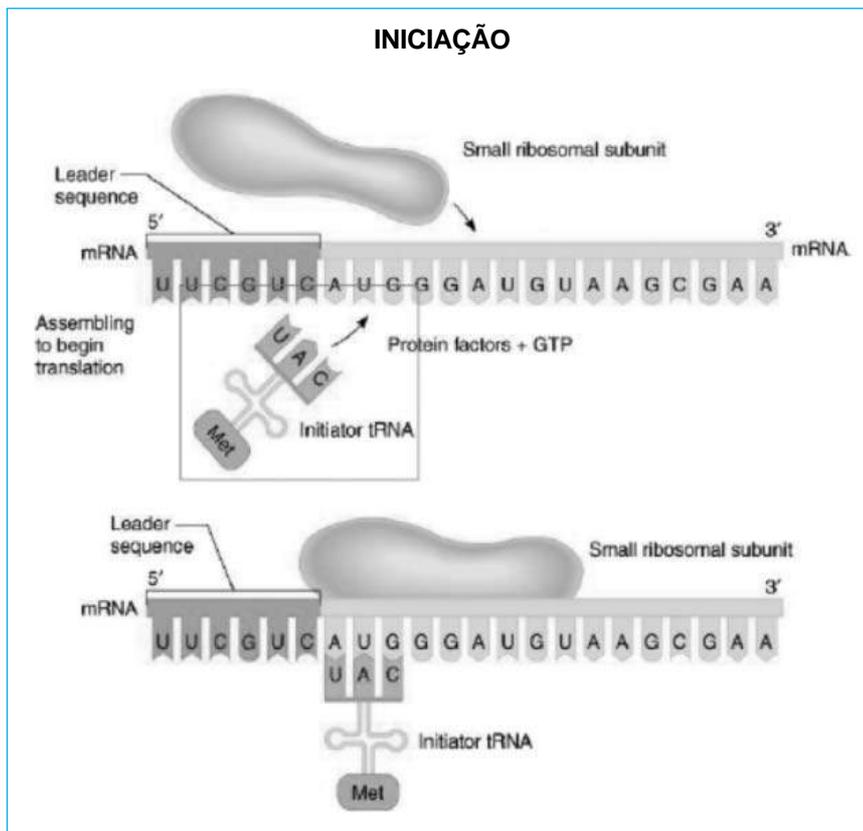
A tradução comporta 3 etapas:

Initiation (Iniciação): A tradução começa no codão de iniciação (AUG=metionina)

Elongation (Alongamento): O ribossoma utiliza o anticodão do tRNA para emparelhar com o respectivo codão e adicionar esse aminoácido a cadeia peptídica em crescimento

Termination (Finalização): A tradução acaba num dos 3 codão STOP UAA, UAG ou UGA

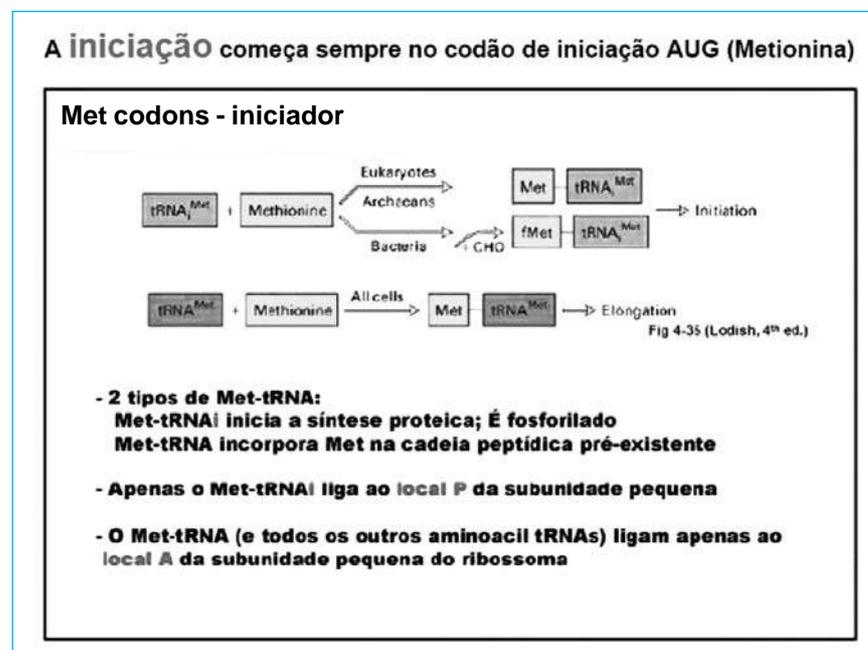
A diferença entre um tRNA, iniciador, que contém uma metionina (e entra no local P) e tRNA que também transporta uma metionina mas não vai entrar no local P tem a ver com modificação. Os procariotas modificam o tRNA iniciador, ou seja, que vem carregado com a Metionina através dum grupo formil (CHO). Portanto, o tRNA iniciador vem também carregado com um grupo formil. E é esta modificação que permite a entrada no local P. Por



outro lado, os outros tRNA's que vêm carregados com Metionina mas que não são formilados vão entrar no local A e são usados quando algures no meio da cadeia encontram uma metionina. Estão a ver a diferença? Então há aí diferenças entre uma metionina inicial e uma metionina no meio da cadeia polipeptídica.

Nos eucariotas, não é um grupo formil que promove a modificação, mas antes uma fosforilação, alterando a conformação deste tRNA, permitindo-lhe entrar no local P. Através destas diferenças o tRNA é modificado.

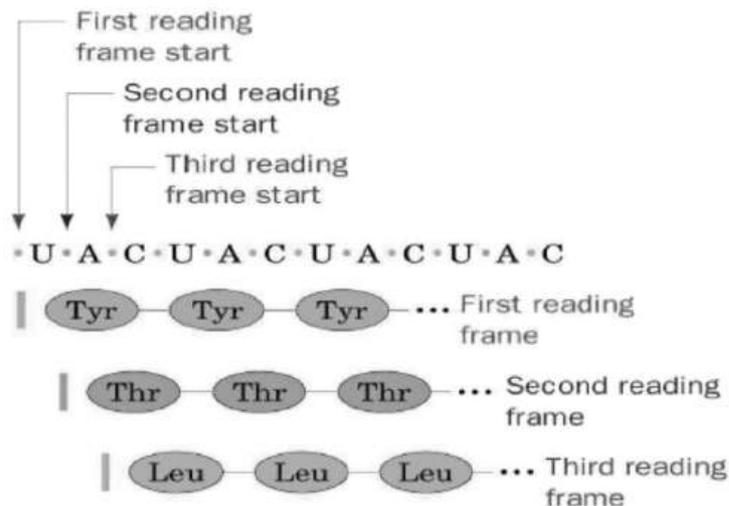
Relativamente ao Quadro de Leitura, quando se tem uma seqüência de nucleotídeos é preciso ter esta noção: por exemplo, se vocês começarem a ler daqui, no primeiro 1, têm UAC. Isto vai dar aminoácido (tirosina). Mas se começarem no segundo, vão ler ACU, e vai dar uma trionina.



Podem ainda começar no terceiro, obtendo CUA, que resulta numa leucina, No quarto, voltam ao início, ou seja, UAC. Portanto, de acordo com o sítio onde vocês começam, têm três tipos de quadros de leitura. Isto é essencial porque se a leitura do mRNA falhar num nucleotídeo, vai dar uma proteína completamente diferente. Este processo é extremamente controlado. A leitura ou a identificação dum quadro de leitura correto é essencial para a célula, Senão vocês vão ter proteínas que não conhecem.

Por isso, como é que a célula sabe qual o primeiro AUG? Qual é o codão iniciador? Ela tem uma seqüência do mRNA que tem muitos AUG's. Ela identifica-o pelo contexto à volta do AUG, ou seja, não interessa apenas ter aqui um codão iniciador. É também importante o que se passa à volta do AUG.

Os três possíveis quadros de leitura (“reading frame”) de um mRNA.



Nos procariotas, que é o caso aqui em cima, eles têm uma sequência muito conservada entre todas as proteínas, que é a sequência de Shine-Delgarno. E é uma sequência que está aqui a amarelo e que é reconhecida especificamente pelo rRNA da subunidade pequena do ribossoma. Portanto neste rRNA há uma sequência complementar à sequência Shine-Delgarno. Não se esqueçam que este rRNA faz parte do ribossoma e portanto quando isto [subunidade pequena] encaixa ali [mRNA], por complementaridade de bases, a subunidade ribossomal vai encaixar ali [na sequência Shine-Delgarno] e vocês sabem que ao lado têm um AUG, portanto quando começa a tradução, esta começa no quadro de leitura correto.

Nos eucariotas o sistema é ligeiramente diferente. Primeiro porque a subunidade pequena do ribossoma 40s começa a ligar-se ao mRNA sempre na extremidade 5', no CAP (no início do mRNA). A subunidade pequena vai depois fazer um “scanning”, ou seja, vai deslocar-se ao longo da cadeia do mRNA até encontrar aquilo que ele acha que é um AUG iniciador. Ele encontra-o novamente pelo contexto à volta do AUG, ou seja, até encontrar aquilo que se chama de sequência Kozac, Este é o consenso típico duma sequência Kozac: ACCAUGG. Quando a subunidade pequena encontra este contexto (que pode variar ligeiramente), a subunidade pára e então vem a subunidade grande do ribossoma que encaixa e começa a tradução. Concluindo, não é qualquer AUG que dá início à tradução, necessita duma sequência Kozac, um contexto à sua volta que o define exatamente como o cordão iniciador, Isto é muito importante!

Como é que se identificam as seqüências? Simplesmente isto [a vermelho] é a seqüência Shine-Delgado, na seqüência Kozac é muito semelhante, ou seja, peguem numa

dúzia de proteínas, fazem um alinhamento das seqüências à volta do AUG e vêem o que é que está conservado e reparam: vocês têm aqui o número de nucleótidos, que é sempre igual em todas as proteínas e com isso vocês conseguem estabelecer uma seqüência de consenso. È assim que se identifica este tipo de seqüências.

Relativamente à tradução, existem obviamente muitos fatores protéicos que assistem em todo o processo. Os fatores de iniciação, nos procariotas chamam-se IF1, IF2 e IF3. Têm os equivalentes nos eucariotas, só que com um “e” atrás: “eukaryotic initiation factors”.

OS FATORES PROTÉICOS
 Comparação da síntese dos fatores protéicos em
 procariotas e eucariotas

<u>Prokaryotic factor</u>	<u>Eukaryotic factor</u>	<u>Function</u>
Initiation factors		
IF1	eIF2	Involved in forming initiation complex ***
IF2		
IF3		
	CBP1	Involved in cap binding
	eIF4A, eIF4B, eIF4F	
	eIF5	Search for first AUG
	eIF6	Helps dissociate eIF2, eIF3 eIF4C
		Helps dissociate 60S subunit from inactive ribosomes
Elongation factors		
EF-Tu	eEF1 α	Delivery of aa-tRNA to ribosomes
EF-Ts	eEF1 $\beta\gamma$	Aids in recycling factor above
EF-G	eEF2	Translocation factor
Release factors		
RF1	eRF	Release of completed Polypeptide chain ***
RF2		
RF3		

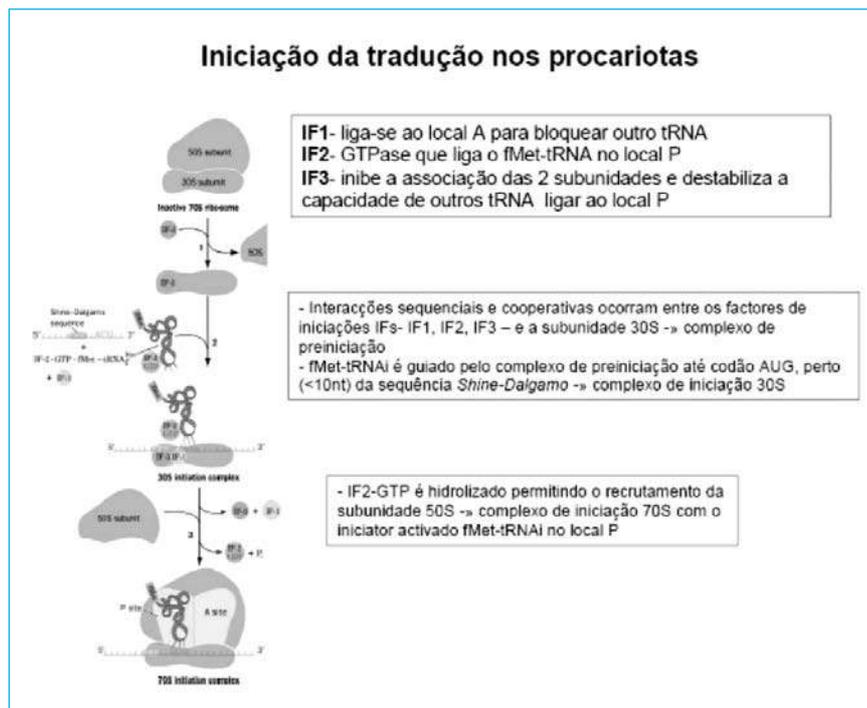
Quanto aos de alongamento, é a mesma nomenclatura - EF- e para os eucariotas o “e” atrás, ficando “eucaryotic elongating factors” 1, 2 e por aí fora. O release fator, ou seja, de finalização, os procariotas têm 3 e os eucariotas só têm um.

Como é que se processa a tradução nos procariotas? Basicamente vocês têm a ligação das subunidades pequenas no AUG, iniciador, em que vocês sabem ter uma seqüência Shine-Delgado à volta: tem um contexto que é muito importante.

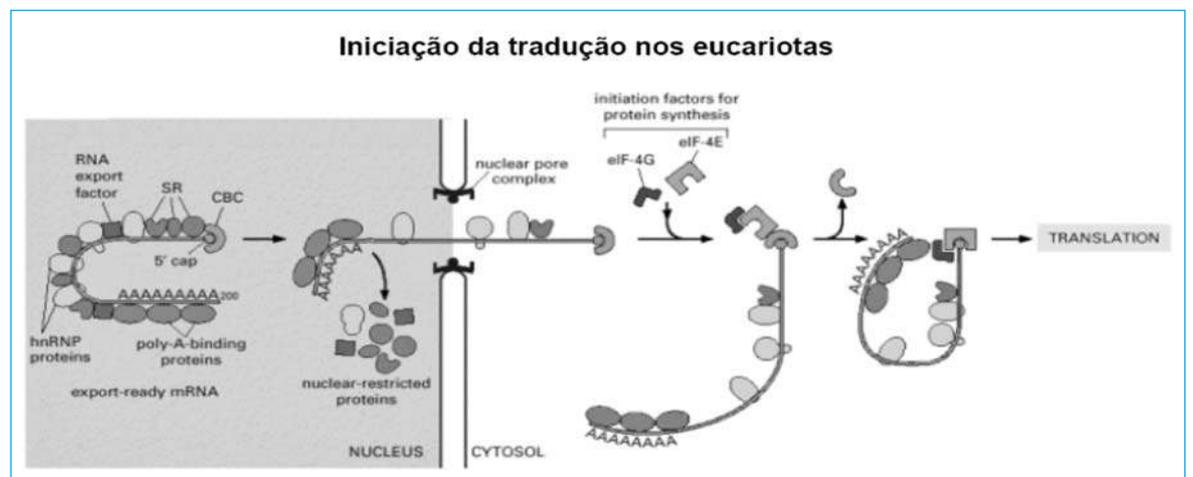
A subunidade pequena liga-se com a ajuda de vários fatores iniciadores (não é importante saberem os nomes e função de todos, não é o objetivo da disciplina, excepto alguns que são muito importantes). O que é importante aqui é que percebam a mecânica

do processo. Portanto, têm sempre a subunidade pequena a ligar-se ao sítio certo do mRNA, o tRNA, que vem carregado com a Met está modificado, ou seja, nos procariotas tem 1 grupo formil que encaixa no local P e depois vem a subunidade grande que encaixa aqui com a ajuda de fatores, montando todo o ribossoma. Portanto, o ribossoma só é montado quando da tradução.

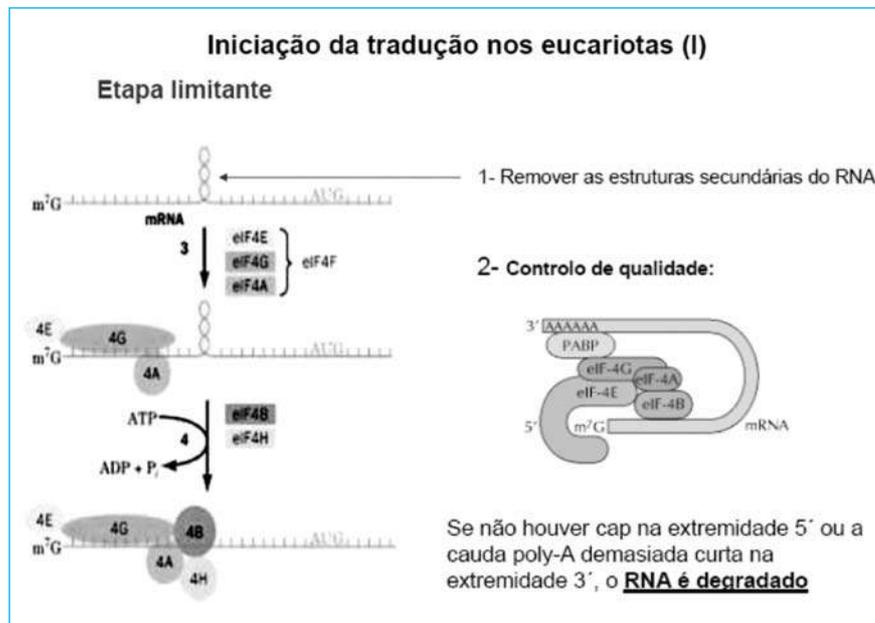
No citoplasma, o ribossoma completo não existe. As subunidades, grandes e pequeninas, estão sempre desassociadas. Depois, quando isto se monta, está tudo pronto, o tRNA com a Met. no local P e começa a 2ª etapa da tradução que é o alongamento.



Nos eucariotas ocorre um processo que passarei mais tempo a explicar porque é muito importante. Existe um controlo de qualidade.

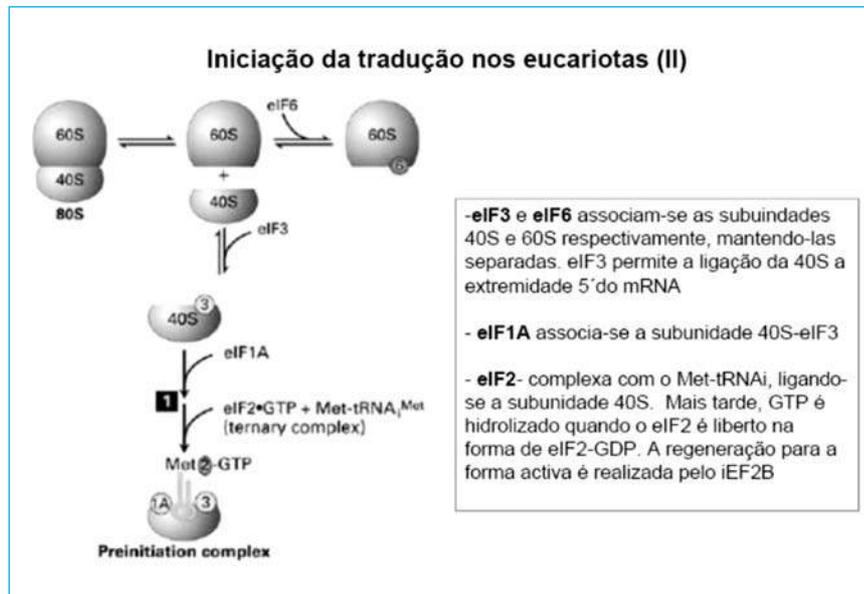


Nas células existem muitos controles de qualidade, e este é extremamente importante, ou seja, quando o mRNA sai do núcleo, ele vem com uma cauda poli-A e um CAP.



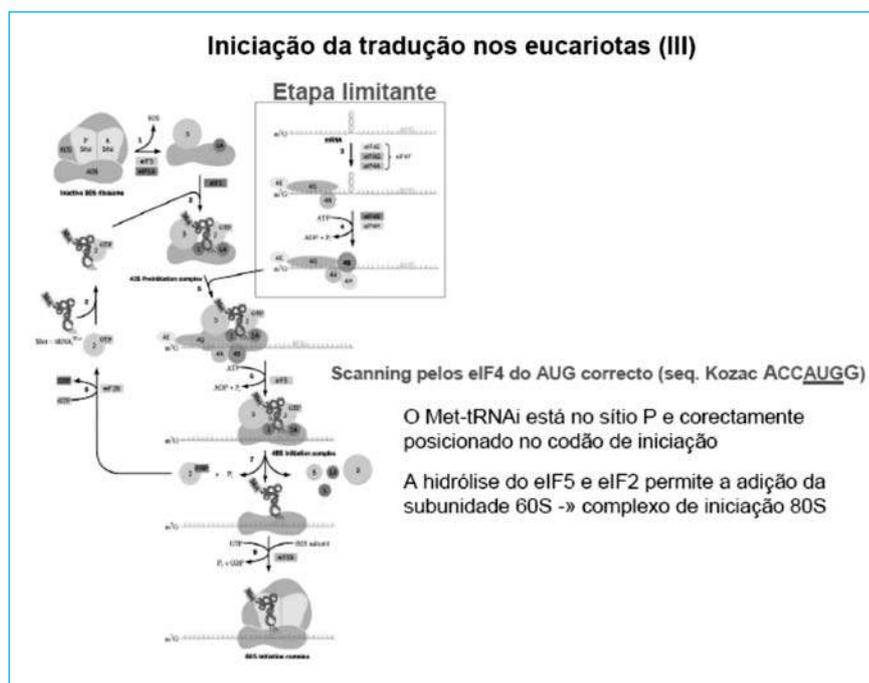
As 2 extremidades do mRNA só coincidem por ação de proteínas que se ligam aqui a verde na cauda poli-A e por factores aqui no CAP, neste a amarelo, que é outra proteína que se chama “CAP-binding protein”, ou seja, proteína que se liga ao CAP e aqui “Poli-A binding protein” – proteína que se liga à cauda Poli-A. E vêm aqui um fator, este é muito importante, têm que se lembrar que é o fator iniciador 4. Existem vários: 4A, 4B, 4C, 4D, etc. O que é importante é que só os fatores iniciadores 4 e proteínas semelhantes que se ligam aqui à cauda poli-A e ao CAP e vão formar um “U” no mRNA. Ou seja, através destes fatores protéicos a cauda poli-A vai estar em contacto com o CAP. Isto tem que ocorrer! Se não acontecer, se o mRNA não passar neste controlo de qualidade, isto é, se este “loop” não se formar, o mRNA é degradado. Isto significa que se o mRNA não tiver 1 cauda poli-A completa ou se não tiver o CAP, este RNA nunca é usado na tradução e, portanto, não passa neste controlo de qualidade. Se ocorrer aqui algum problema, ou seja, se o mRNA não estiver completamente intacto, o mRNA é logo degradado e descartado pelas células. Se passar este controlo de qualidade, então o mRNA, mesmo que tenha erros, continua e é traduzido, dando origem, se tiver um erro qualquer, a uma proteína truncada modificada. Mas tem que passar neste controlo de qualidade. Portanto, este “loop” é essencial.

Estes fatores iniciadores 4 têm várias funções, como por exemplo, remover esta estrutura secundária, que pode ocorrer no mRNA: não passa do controlo de qualidade, portanto o mRNA é degrada-



do. Estão a ver a importância destes fatores iniciadores 4? São estes que decidem se o RNA vai ser traduzido ou se vai ser degradado.

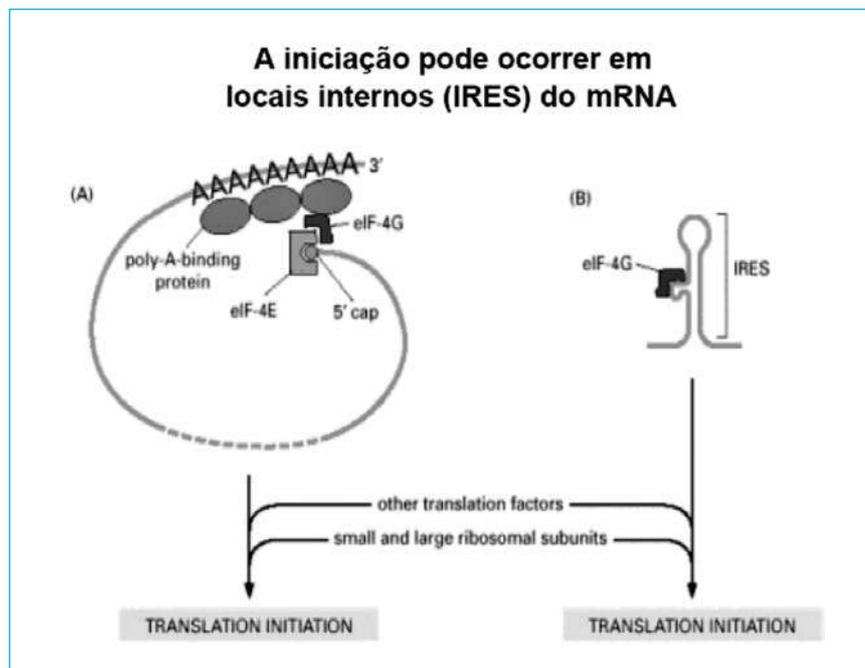
A seguir, o que acontece é que, tal como nos procariotas, o tRNA vem carregado com uma Met. modificada, no caso dos eucariotas é uma fosforilação que lhe permite estar no local P. Este complexo vai ligar-se no complexo formado por aquele “loop” que se formou. Assim, onde este se forma, com mRNA, esta estrutura aqui (subunidade pequena carregada com tRNA) vai ligar-se a estes fatores protéicos todos, por isso é que se vai ligar às extremidades e não aqui no meio.



Liga-se a estes fatores iniciadores que assistem a ligação e este complexo inteiro com estes fatores vai fazer um “scanning” no mRNA até encontrar aquele que ele acha que é AUG iniciador. Encontra-o através do contexto à volta do AUG, até encontrar 1 seqüência Kozac. E aí pára, libertando-se de todos os fatores iniciadores que impediam a ligação da subunidade grande. Ao libertar estes fatores, a subunidade grande do ribossoma já consegue encaixar na subunidade pequenina no sítio certo, isto é, no sítio onde encontrou o AUG iniciador e, tal como nos procariontas, começa a 2ª etapa da tradução.

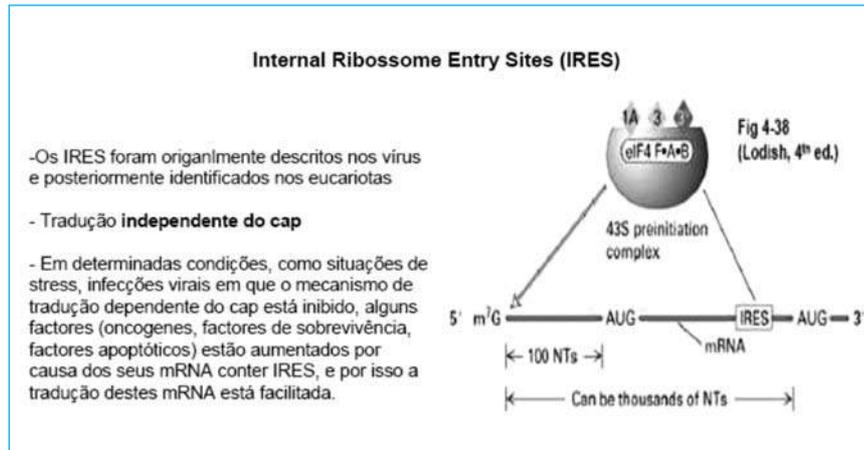
Nos livros de texto encontram este tipo de esquema muito bem explicado, portanto não se preocupem em com isso. Aqui, há que realçar a importância deste controlo de qualidade,

Nalguns casos existe aquilo que se chama de iniciação em locais internos do mRNA à IRES.

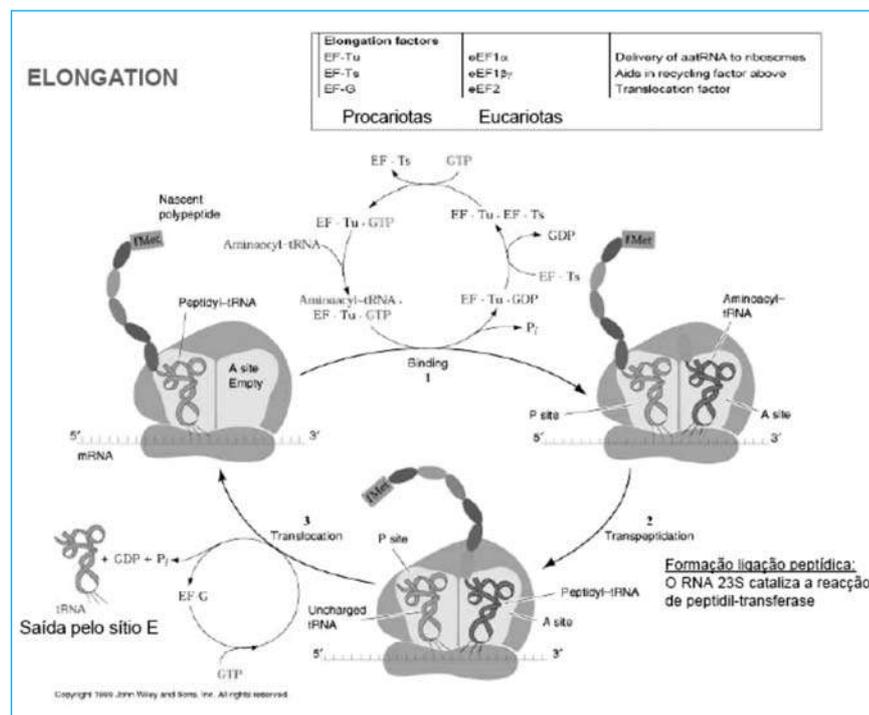


Isto foi identificado inicialmente em infecções víricas, e estas estruturas formam este tipo de “loop” muito semelhante ao que acontece aqui (no normal). Basta que o ribossoma possa começar a tradução no meio do mRNA. Acontece em casos muito raros, mas acontece. Por isso é que eu vos faço esta ressalva, só para saberem que isto existe nalguns casos específicos, em condições de patologia.

Há muitas condições: infecções víricas e por aí fora, onde este mecanismo pode ocorrer. No fundo, permite que a tradução ocorra em locais muito afastados da ponta do CAP. Deste modo, numa situação normal o iniciador está muito perto (cerca de 100



nucleótidos) da extremidade 5'. No entanto, nalguns casos há mRNA que pode ser traduzido em distâncias muito afastadas da extremidade. Esta situação pode ser muito importante em situações de cancro e por aí fora.

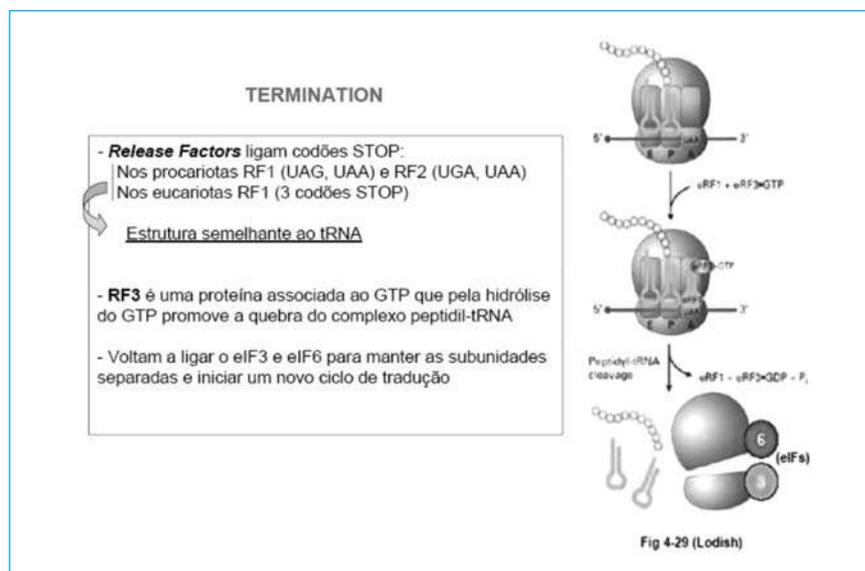


Passamos agora ao alongamento. Factores de alongação estão envolvidos na transferência de aminoácidos do tRNA para a cadeia peptídica nascente. A situação começa aqui: o local P tem um local com o tRNA carregado com a Met. e no local A, que está vazio, vai encaixar o segundo tRNA carregado com aminoácido. Este processo onde se liga o tRNA carregado no local A é assistido por um factor de alongação, chamado EF-Tu (nos procariotas) ou eEF1 (nos eucariotas). Este factor regula todo o processo. A seguir, quando um tRNA encaixa no local A, a ligação peptídica ocorre (no local

P), sendo catalizada pelo rRNA da subunidade pequena do ribossoma.

No caso dos eucariotas (a imagem é o caso dos procariotas) é um rRNA 18s. O tRNA sai então, e inicia-se um novo ciclo, o ribossoma desliza ao longo do mRNA. Isto é tudo controlado por estes fatores protéicos.

Este percurso acaba com o codão STOP. Este codão não é reconhecido por nenhum tRNA mas fatores protéicos denominados “release factors” (RF) reconhecem-no. São 2 nos procariotas (1 e 2): o RF1 reconhece 2 codões (UAG e UAA) e o RF2 reconhece o UGA e UAA.



Para os eucariotas, o eRF1 reconhece os 3 codões STOP. O truque deste mecanismo é o seguinte: estes fatores protéicos têm uma estrutura molecular muito semelhante ao tRNA. Assim, apesar de não ser um tRNA, consegue encaixar no local A do ribossoma. Quando o “release factor” entra aqui no local A do ribossoma destabiliza a maquinaria, fazendo com que as subunidades se dissociem, acabando o processo de tradução. Os fatores IF3 e IF6 quando ligados a uma subunidade, impedem a formação do ribossoma.

A tradução é um processo que gasta muita energia, tanto na forma de ATP como de GTP (que é utilizado em muitos processos celulares deste género).

Na tradução, a célula até utiliza muito mais GTP do que ATP. Devido a este fato (gasto de grande quantidade de energia), é necessário um controle de qualidade muito eficaz para que não se desperdice energia em mRNA que não está bem, que vai dar origem a uma proteína não-funcional.

A tradução é um processo com um custo energético elevado

Protein synthesis requires energy

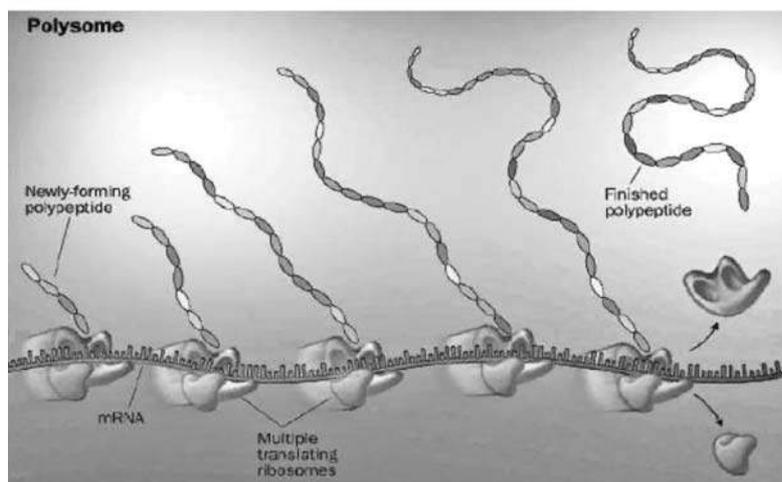
- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) From ATP <ol style="list-style-type: none"> 1) Charging aa-tRNA
(requires two ATPs since ATP→AMP) 2) Eukaryotic initiation 2) From GTP <ol style="list-style-type: none"> 1) For binding tRNA to ribosome <ol style="list-style-type: none"> 1) At initiation 2) During elongation 2) For translocation of peptidyl tRNA and growing protein chain (N-1 residues) 3) For termination (last residue) | Estimated total (prokaryotes):
4 N ATP/GTP for a protein
with N residues |
|---|--|

Nos procariotas, 90% da energia produzida é gasta na tradução

Os procariotas conseguem acoplar a transcrição com a tradução. Ou seja, quando o mRNA é transcrito, é logo traduzido. Nos eucariotas, não acontece isso porque existe um núcleo que isola. Assim, tem-se a transcrição no núcleo mas a tradução no citoplasma, portanto estes acoplamentos não podem ocorrer. Isto faz prever que o processo de síntese protéica, seja muito mais eficaz e rápido nos procariotas. Mas os eucariotas também conseguem acelerar o processo, através da formação daquilo que se chama de polirribossomas ou polissomas. Os polissomas são uma cadeia de mRNA onde encaixam muitos ribossomas, ou seja, tem-se um mRNA com um ribossoma a ligar-se e a começar a tradução enquanto outro já a iniciou. O resultado da existência destes

OS POLISSOMAS

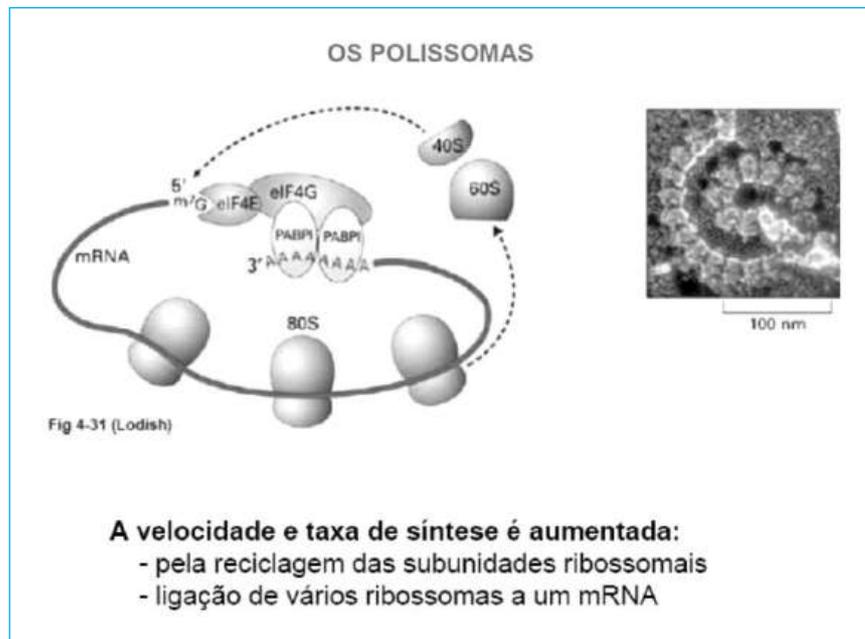
Série de Ribossomas a traduzir a mesma cadeia de mRNA



polissomas é um único mRNA a conseguir dar origem a várias moléculas de proteínas.

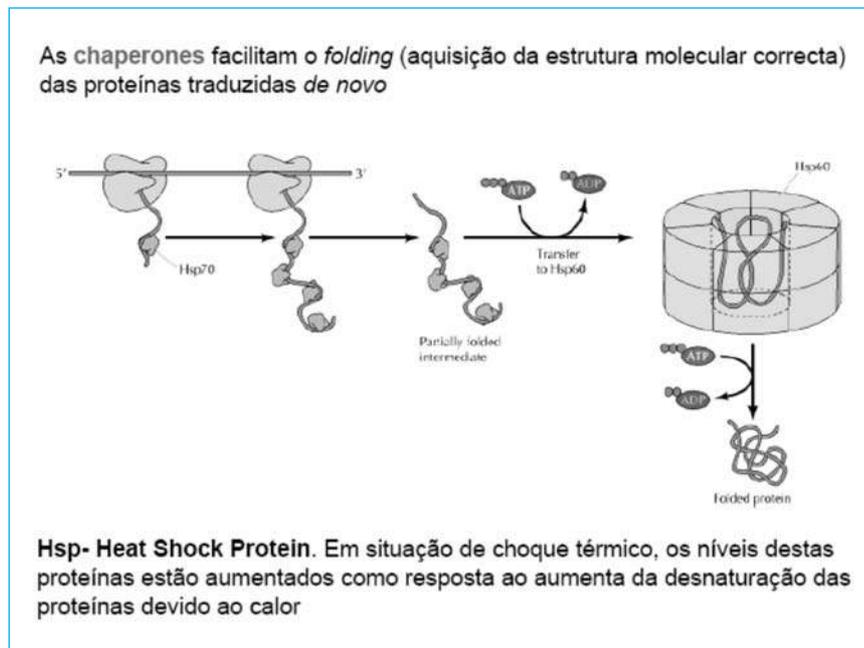
Os polissomas têm este aspecto visto no microscópio eletrónico. São pontinhos que se vêem no citoplasma, que correspondem a ribossomas. Podem-se ver os ribossomas livres, mas quando aparecem estas cadeias de ribossomas está-se a olhar para os polissomas. Vemos outro exemplo no [PPT 31], com um mRNA a traduzir a mesma proteínas mas em sítios diferentes.

Isto permite aumentar muito a taxa de síntese duma determinada proteína.



Passando aos chaperones... A cadeia polipeptídica está a ser formada e está a sair do ribossoma. Só que já se sabe que as proteínas têm aminoácidos hidrofóbicos e hidrofílicos. Ora isto é chato porque o citoplasma é só água à volta e a proteína tem tendência a enrolar-se de modo a esconder os aminoácidos hidrofóbicos, enrolamento este que não é específico. Para evitar este tipo de enrolamento incorreto existem umas proteínas – chaperones – que têm muitas funções, sendo uma delas manter a estrutura protéica linear quando a cadeia polipeptídica está a sair do ribossoma. Os chaperones são muitas vezes denominados HSP (Heat Shock Protein) e um número que tem a ver com o tamanho da proteína. O nome vem do fato de terem sido inicialmente identificadas em situação de stress térmico, na qual a célula passava a produzir muitas proteínas destas. A justificação para isto é esta: com o aquecimento, as proteínas começam a perder a sua estrutura, o que causa a sua desnaturação e então os chaperones começam logo a ser sobre-expressos para impedir que estas proteínas comessem a ser

desnaturadas. Portanto, são as mesmas proteínas que assistem aqui, no fim da tradução.



As substâncias que permitem inibir a síntese protéica são muito úteis porque normalmente são antibióticos. Têm um senão: alguns antibióticos têm efeito só nas bactérias e outros nas mitocôndrias (p. ex.). Apesar do processo em procariotas e eucariotas ser muito semelhante, há algumas diferenças, mas no fundo é a mesma coisa. No entanto, estas diferenças permitem arranjar substâncias tão específicas para inibir a tradução nos procariotas e não nos eucariotas.

Esta tabela contém alguns antibióticos e o local da relação ao longo do mecanismo de tradução.

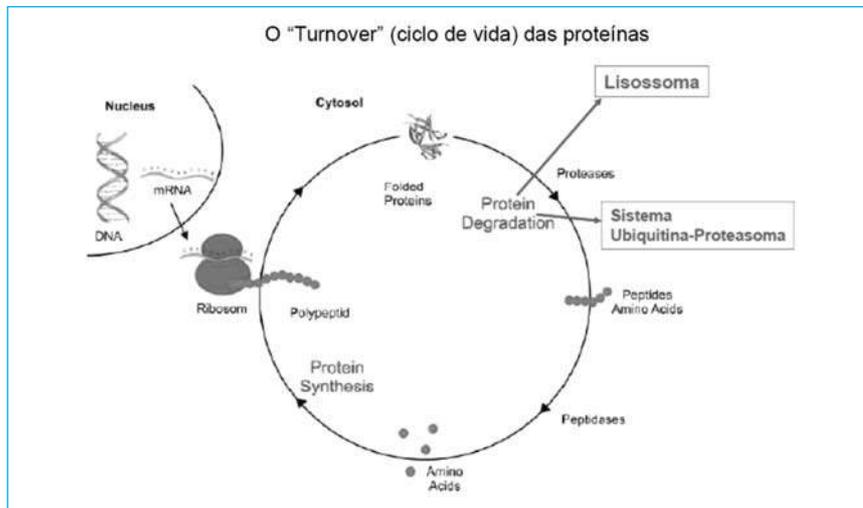
A puromicina é muito engraçada, é um dos exemplos. Tem uma estrutura que é muito semelhante ao tRNA, conseguindo então enganar o ribossoma e encaixar no local A, inativando a tradução.

Aqui está outra lista de outros antibióticos [PPT 36], isto é muito importante, o modo de atuação.

3- Inibidores da síntese proteica nos eucariotas:

- 1) Toxina diftérica: Enzima produzida pela bactéria *C. Diphtheriae* que utiliza cataliticamente o NAD para inactivar o eEF2
- 2) Cicloheximida: Inibe o alongamento da cadeia (competidor inibitório da peptidil transferase)

11.2 Degradação de Proteínas

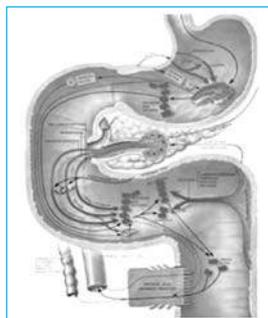


Você Sabia!

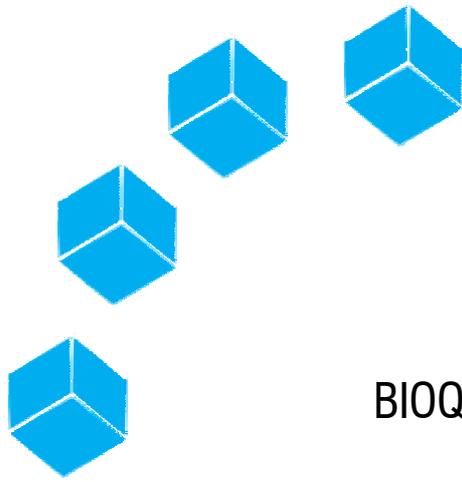
A proteína é degradada em dois sistemas: os lisossomas, que já conhecemos, e o sistema ubiquitina-proteassoma, um sistema específico no citoplasma. Em 2004, 3 investigadores foram Prêmio Nobel da Química com um trabalho sobre este complexo. Tem um impacto muito grande em termos clínicos e por isso está a ser um alvo terapêutico muito apetecível pelas farmacêuticas porque controlar este sistema é permitir controlar a degradação de determinadas substâncias. Relembrem-se que em situações de cancro o ciclo celular está alterado e a degradação de certas proteínas é essencial para controlar todo o processo. Sabendo que este sistema é o que as degrada, controlá-lo é controlar o ciclo celular, e controlar o ciclo celular é controlar o cancro. E o cancro é só um exemplo: doenças neuro-degenerativas - acumulação de determinadas proteínas; Alzheimer... Controlar este sistema é controlar a doença.



Você Sabia!



Os alimentos como carne, ovos e grãos contêm grandes moléculas de proteínas que precisam ser digeridas antes de serem utilizadas para reparar e construir os tecidos orgânicos. No estômago há uma enzima que inicia a degradação das proteínas. A digestão é finalizada no intestino delgado pelo suco pancreático e intestino propriamente dito. O produto final das proteínas é absorvido pelo intestino delgado e encaminhado ao organismo pela corrente sanguínea. É utilizado para a construção das paredes e diversos componentes das células.



BIOQUÍMICA

Unidade 12

BIOSSINALIZAÇÃO



Unidade 12

BIOSSINALIZAÇÃO

12.1 Biossinalização ou Sinalização Celular

As células, representam a menor porção de matéria viva, sendo as unidades estruturais e funcionais dos organismos vivos e recebem constantemente informação do meio extracelular, a qual tem de ser transmitida para o seu interior. As bactérias, por exemplo, recebem informação constante - através de receptores membranares - sobre o *pH*; *nutrientes*; *força osmótica*; *oxigênio*; *luz*; *produtos tóxicos*; entre outros fatores. Estes sinais são reconhecidos pelas células que desencadeiam uma resposta adequada ao estímulo que recebem. No caso de organismos multicelulares, a transmissão de informação ocorre igualmente entre as células com diferentes funções. Os sinais celulares nos animais podem classificar-se, consoante o local onde são produzidos e onde desempenham a sua função, em: *autócrinos* (desempenham funções na mesma célula que os produzem), *parácrinos* (atuam numa célula vizinha) ou *endócrinos* (produzidos numa célula, transportados pela corrente sanguínea e atuando numa célula distante). Em qualquer dos casos, o sinal é reconhecido por um receptor que o converte num sinal celular.

A natureza do sinal recebido é diversa - podendo ser antigêno, fatores de crescimento, hormonas, neurotransmissores, entre outros - bem como a variedade de respostas a esses sinais. No entanto, os organismos possuem apenas um pequeno conjunto de mecanismos evolucionariamente conservados para detectar os sinais extracelulares e traduzi-los em mudanças intracelulares.

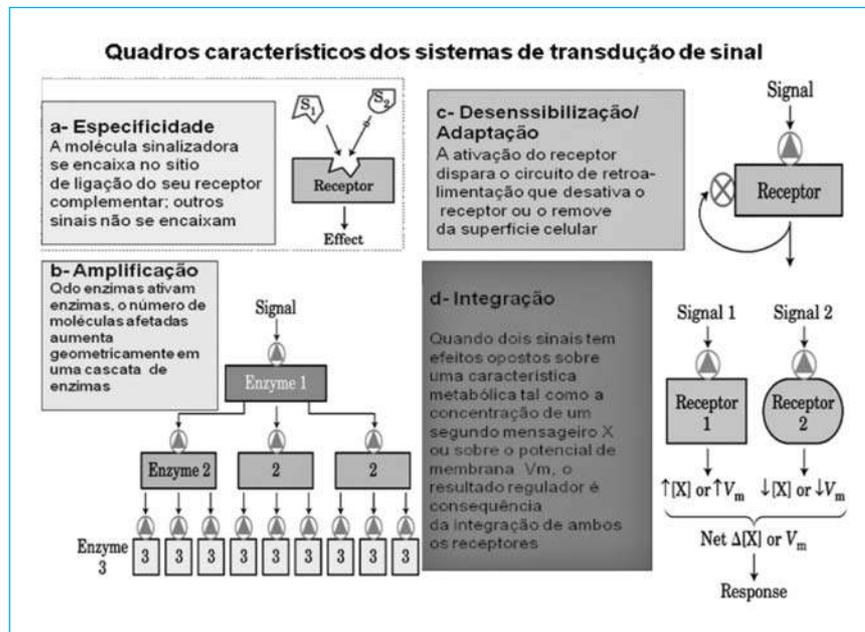
12.2 Transdução de Sinal

As transduções de sinal são extremamente específicas e profundamente sensitivas. A especificidade é obtida através de uma perfeita complementaridade ao nível molecular entre o sinal e a molécula receptora. No que concerne à ligação química, esta complementaridade é mediada pelo mesmo tipo de forças que ocorrem na ligação entre a enzima e o seu substrato ou o anticorpo e antigénio.

A sinalização intercelular ocorre por uma grande variedade de estímulos como: hormônios, neurotransmissores e fatores de crescimento.

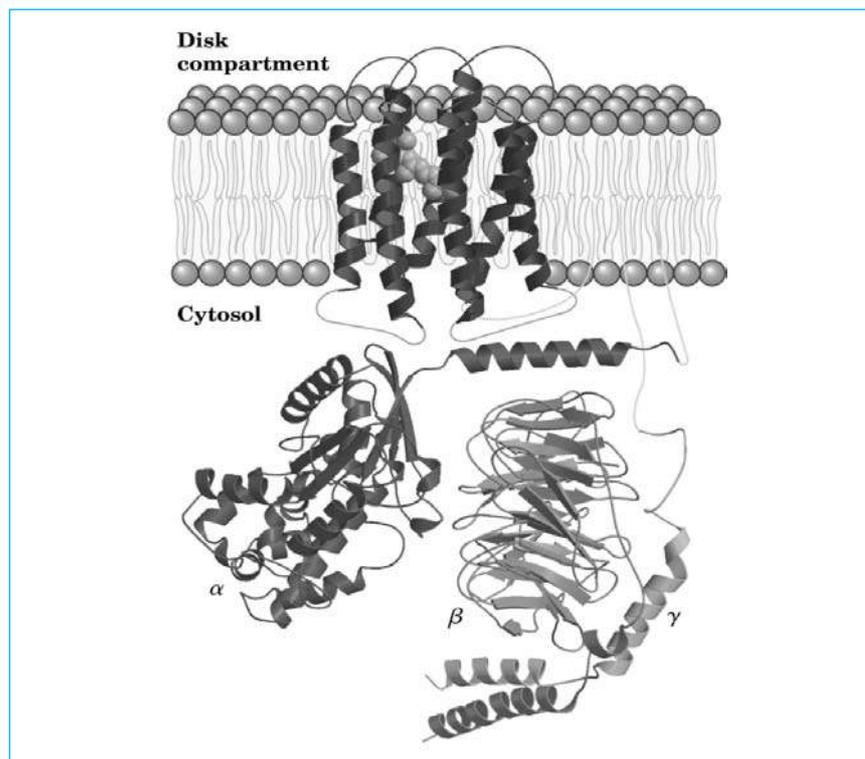
Habilidade das células de receber e reagir a sinais vindos do outro lado da membrana plasmática:

SINAIS + RECEPTORES AMPLIFICAÇÃO DO SINAL TRANSMISSÃO PARA DENTRO DA CÉLULA

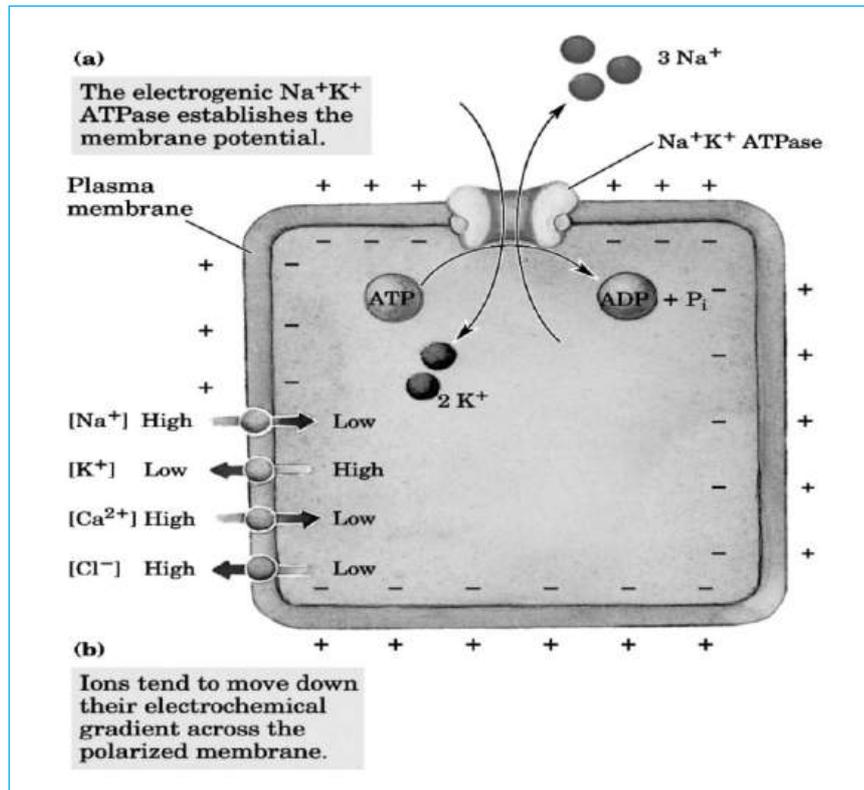


Exemplo de transdução de sinal:

A provável estrutura da rodopsina complexada com a proteína G transducina.



Rodopsina é o conjunto (11-cis retinal em azul (vem da vitamina A) e opsina, em vermelho. Verde é a proteína G transducina (sub-unidades alfa, beta e gama) conectada no lado citosólico com a rodopsina (alças alaranjadas) e as caudas hidrofóbicas (em amarelo) indicam a ligação carboxiterminal da rodopsina ao ácido palmítico e as ub-unidades alfa e beta ancoradas nos lipídeos.



Efeitos metabólicos da insulina; no metabolismo de carboidratos: fígado, músculo e tecido adiposo.

Fígado: diminui produção de glicose (inibe a gluconeogênese e a glicogenólise);

Músculo e fígado: aumenta síntese de glicogênio (glicogênese);

Músculo e tecido adiposo: aumenta captação de glicose pelo aumento no número de transportadores na membrana celular;

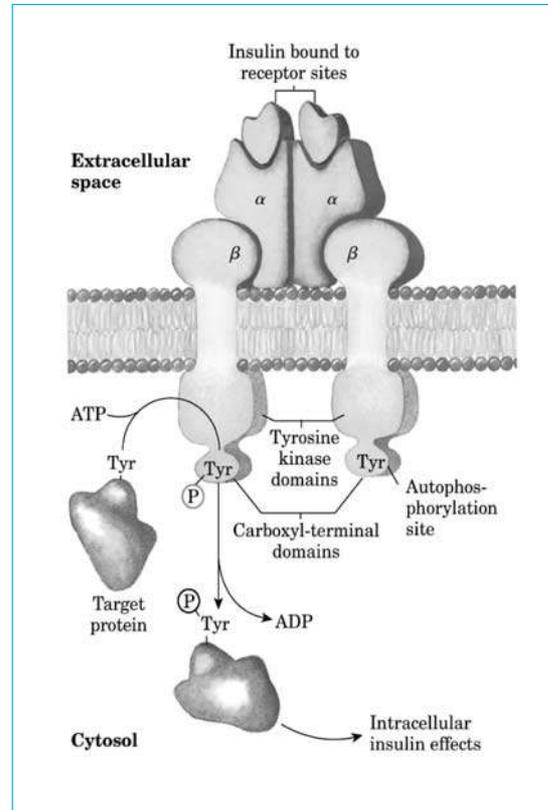
Metabolismo de lipídeos:

Tecido adiposo: diminui a degradação de triacilgliceróis pela inibição da lipase sensível ao hormônio promovendo a defosforilação da enzima;

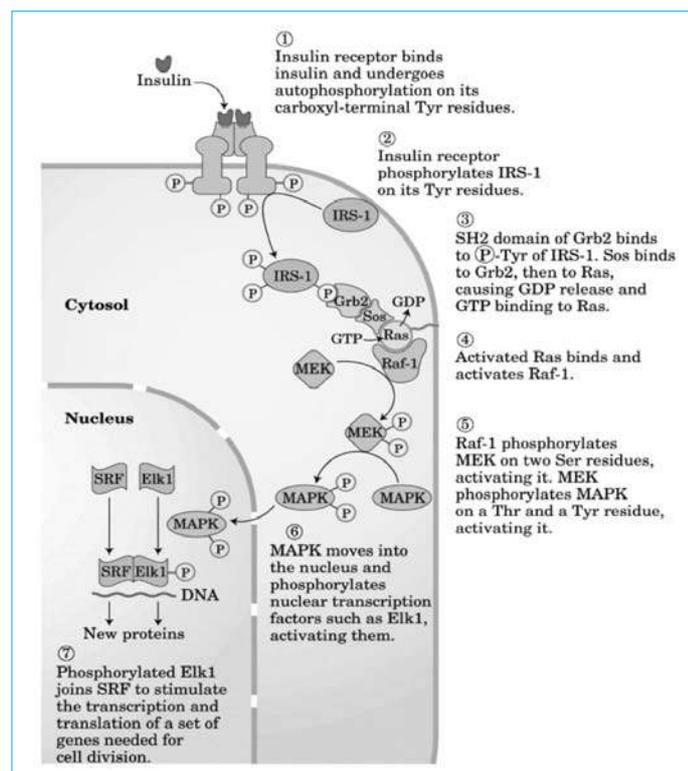
Tecido adiposo: aumenta a síntese de triacilgliceróis pelo aumento do transporte e metabolismo da glicose fornecendo o substrato glicerol 3-fosfato para a formação de triacilgliceróis. Também aumenta a atividade da lipase lipoproteica fornecendo ácidos graxos para esterificação.

Metabolismo de proteínas: estimula a entrada de aminoácidos nas células para síntese de proteínas na maioria dos tecidos.

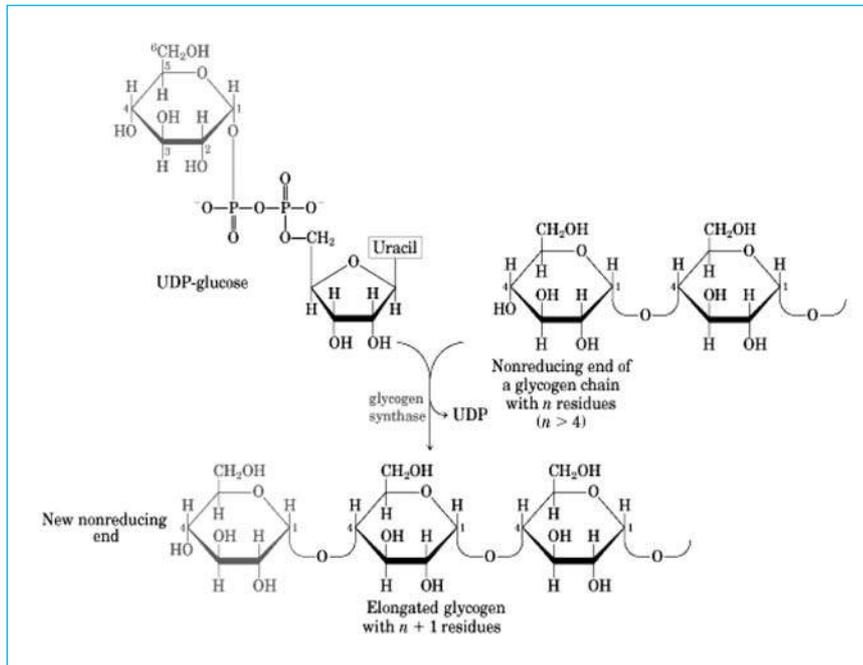
Receptor de insulina



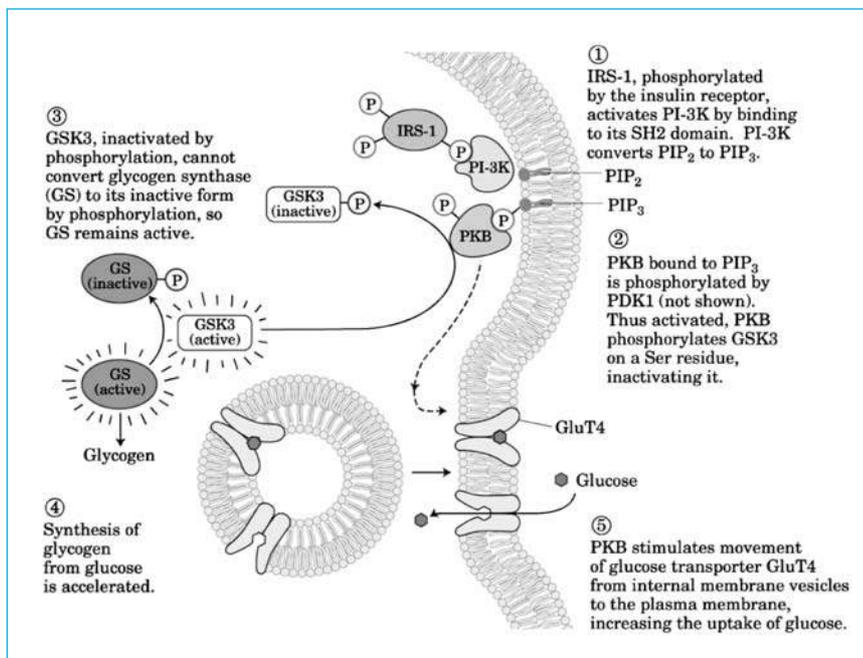
Regulação da expressão gênica pela insulina



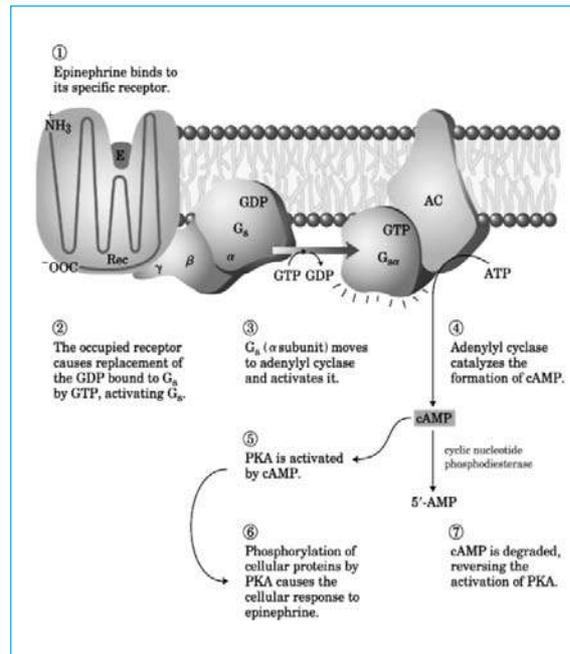
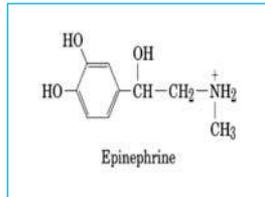
Síntese de glicogênio. Glicogênio sintase



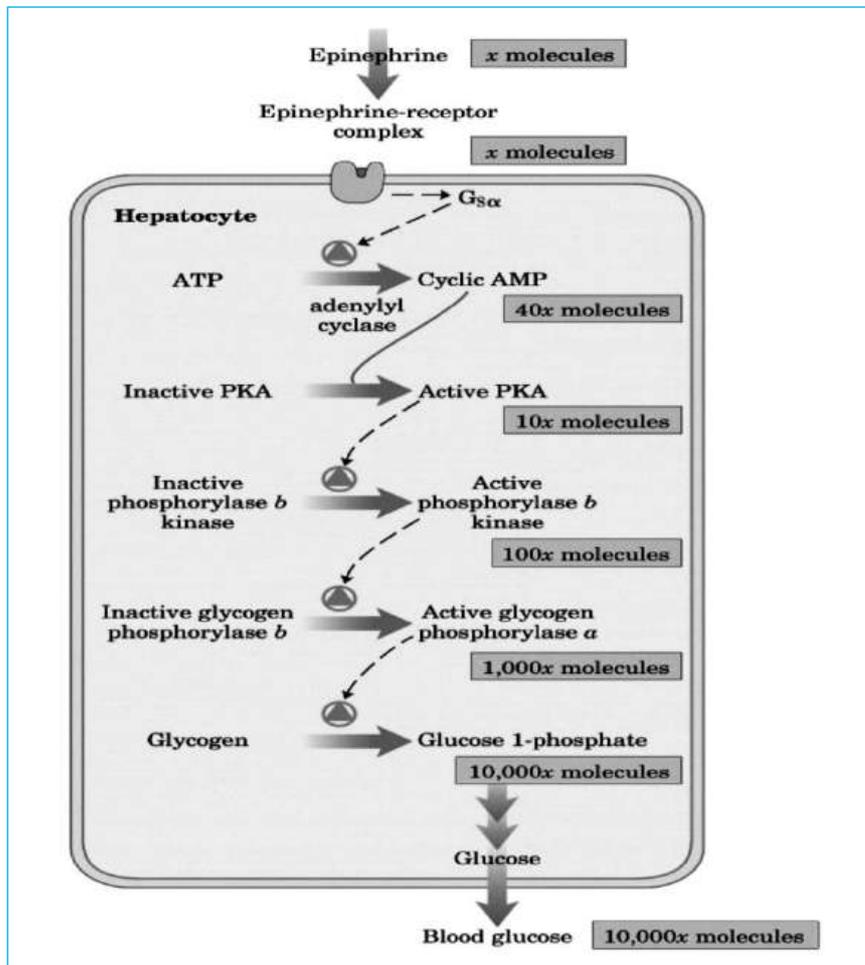
Ativação da glicogênio sintase pela insulina



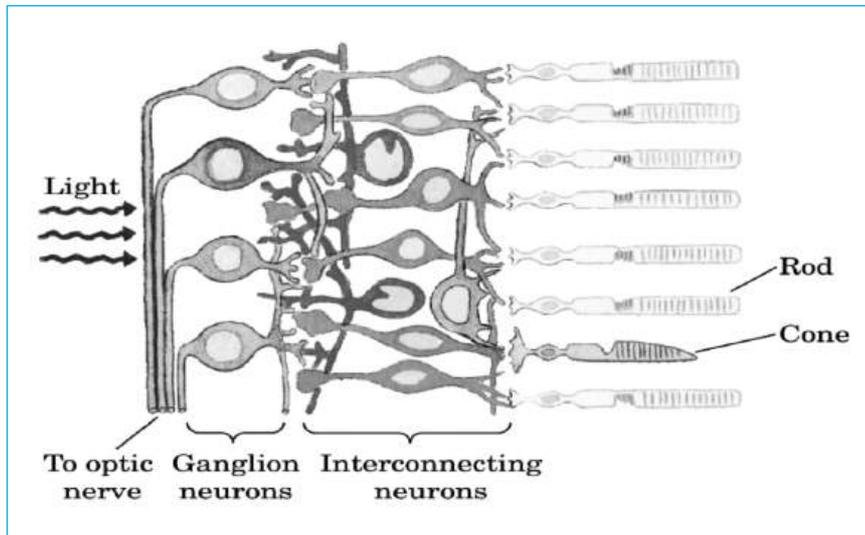
Transdução do sinal da epinefrina (adrenalina): via Beta-adrenérgica



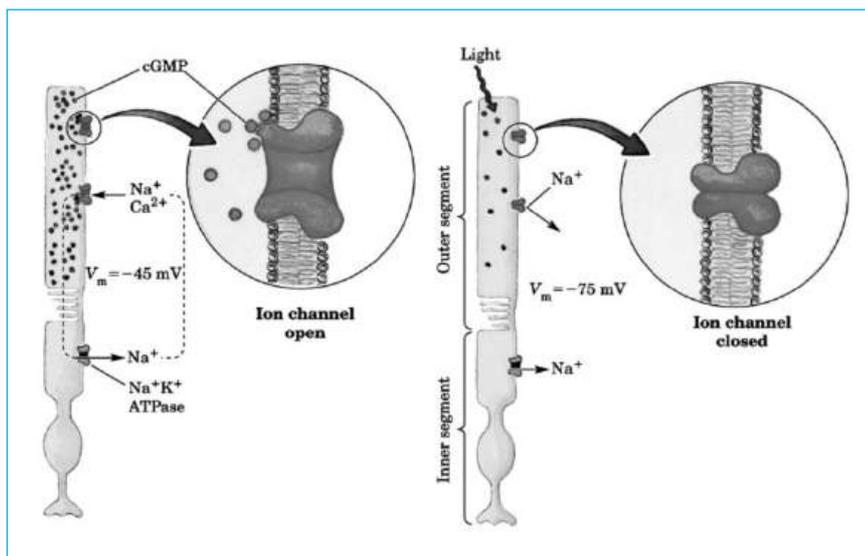
Cascata da adrenalina. Amplificação do sinal



Recepção da luz nos olhos dos vertebrados



Hiperpolarização das células bastonetes induzidas pela luz

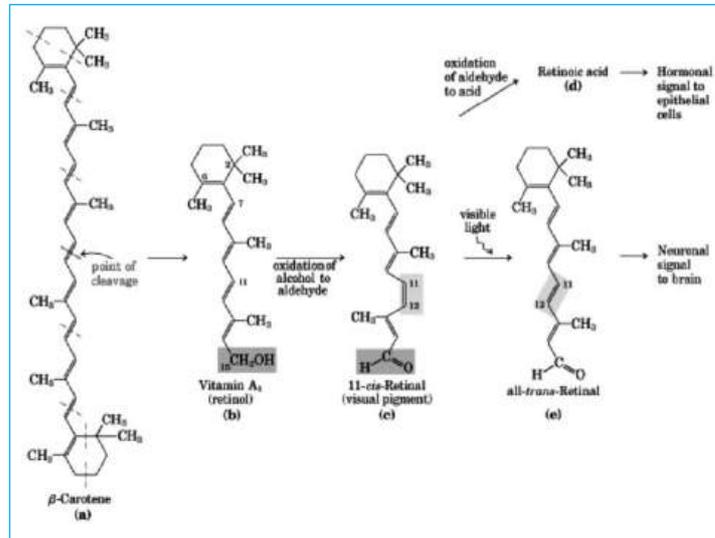
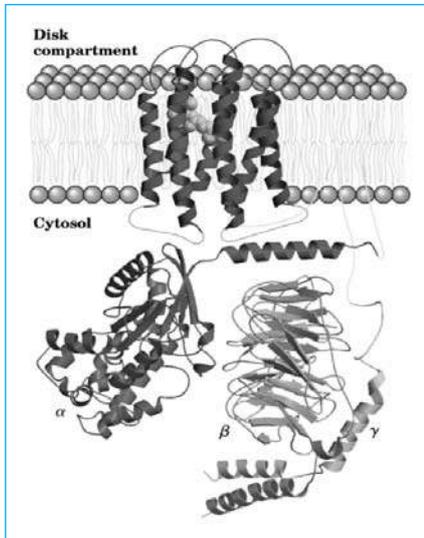


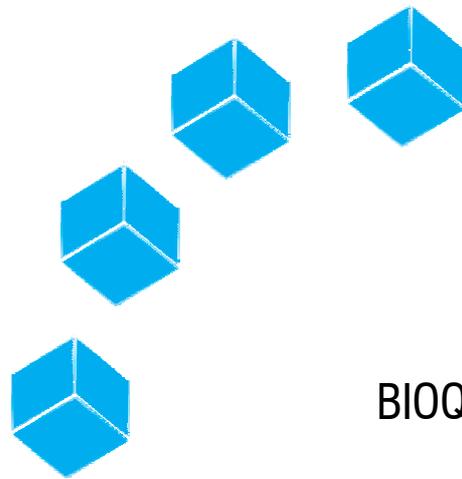
A provável estrutura da rodopsina complexada com a proteína G transducina.

odopsina é o conjunto(11-cis retinal em azul(vem da vitamina A) e opsina, em vermelho).

Verde é a proteína G transducina (sub-unidades alfa, beta e gama) conectada no lado citosólico com a rodopsina (alças alaranjadas) e as caudas hidrofóbicas (em amarelo) indicam a ligação carboxiterminal da rodopsina ao ácido palmítico e as ub-unidades alfa e beta ancoradas nos lipídeos.

Vitamina A





BIOQUÍMICA

Unidade 13

MEMBRANAS CELULARES
E TRANSPORTE ATRAVÉS
DE MEMBRANAS

Unidade 13

MEMBRANAS CELULARES E TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANAS

13.1 Introdução

Membranas são estruturas altamente viscosas e, no entanto, permeável. Membranas plasmáticas formam compartimentos fechados em torno do **protoplasma** celular para separar uma célula da outra e permitir a individualidade celular. A membrana plasmática tem permeabilidade seletiva e atua como uma barreira, mantendo assim diferenças de composição entre o interior e exterior da célula.

A permeabilidade seletiva é devida à canais e bombas de íons e receptores específicos de sinais (hormônio). As membranas fazem trocas de materiais com o meio externo por exo e endocitose, e há áreas especiais na estrutura da membrana – pontos de junção – através dos quais as células adjacentes trocam materiais.

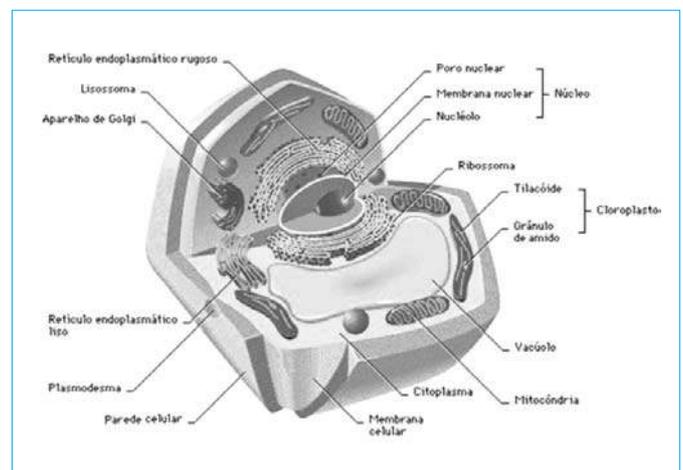
Membranas também formam compartimentos especializados dentro da célula. As membranas intracelulares as organelas – mitocôndria, retículo endoplasmático, retículo sarcoplasmático, complexo de Golgi, grânulos secretores, lisossomos e membranas nucleares. Nas membranas localizam-se enzimas, atuam os elementos de acoplamento excitação-resposta, sítios de transdução de energia (fotossíntese e fosforilação oxidativa).

13.2 Importância

Alteração da membrana afeta o balanço hídrico e fluxo de íons e todos os processos celulares. Deficiências específicas ou alterações de certos componentes da membrana levam à uma variedade de doenças. A perda de um transportador de iodeto leva ao bócio congênito; a endocitose defeituosa das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) resulta numa hipercolesterolemia e doença coronariana.

Função celular normal se inicia com membranas normais.

Exemplo de célula vegetal normal.



13.3 A Manutenção do Meio Intra e Extracelular é Primordial

Reações enzimáticas, processos celulares e subcelulares ocorrem em meio aquoso. As membranas internalizam e compartimentalizam a água do organismo.

A água representa 70 % da massa do organismo:

1 - Fluido intracelular (ICF) – contém 2/3 do total da água e propicia meio para a célula: Produzir, armazenar e utilizar energia; renovar a si própria; replicar e desempenhar funções específicas e

2 - Fluido extracelular (ECF) – contém cerca de 1/3 do total da água, compreende o plasma e compartimentos intersticiais. Trazem os nutrientes celulares (glicose, ácidos graxos, aminoácidos), O_2 , íons, traços de minerais e moléculas reguladoras (hormônios). Remove CO_2 , produtos da degradação e material tóxico ou detoxificado do meio celular circundante.

Por que existe diferença na composição do meio interno e externo? Porque reações enzimáticas e outros processos biológicos funcionam melhor no meio aquoso e com as concentrações intracelulares. Assim, as células desenvolvem barreiras (membranas), associadas com bombas, para manutenção do meio interno.

SUBSTÂNCIA	FLUIDO EXTRACELULAR	FLUIDO INTRACELULAR
Na ⁺	140 mmol/L	10 mmol/L
K ⁺	4 mmol/L	140 mmol/L
Ca ⁺⁺ (livre)	2,5 mmol/L	0,1 μmol/L
Mg ⁺⁺	1,5 mmol/L	30 mmol/L
Cl ⁻	100 mmol/L	4 mmol/L
HCO ₃	27 mmol/L	10 mmol/L
PO ₄	2 mmol/L	60 mmol/L
Glicose	5,5 mmol/L	0-1 mmol/L
Proteína	2 g/dL	16 g/dL

Comparação da concentração médias de várias substâncias intra e extracelular de mamíferos.

13.4 Estruturas das Membranas

Cada membrana possui composição característica – funções diferentes. Estruturas assimétricas com uma superfície interna e outra externa, e estão não covalentemente unidas, são termodinamicamente estáveis e metabolicamente ativas.

As membranas e seus componentes formam uma estrutura dinâmica. Os lipídeos e proteínas se movimentam. Diferentes lipídeos e proteínas têm diferentes velocidades de movimentação, a membrana se movimenta (Figura 1).

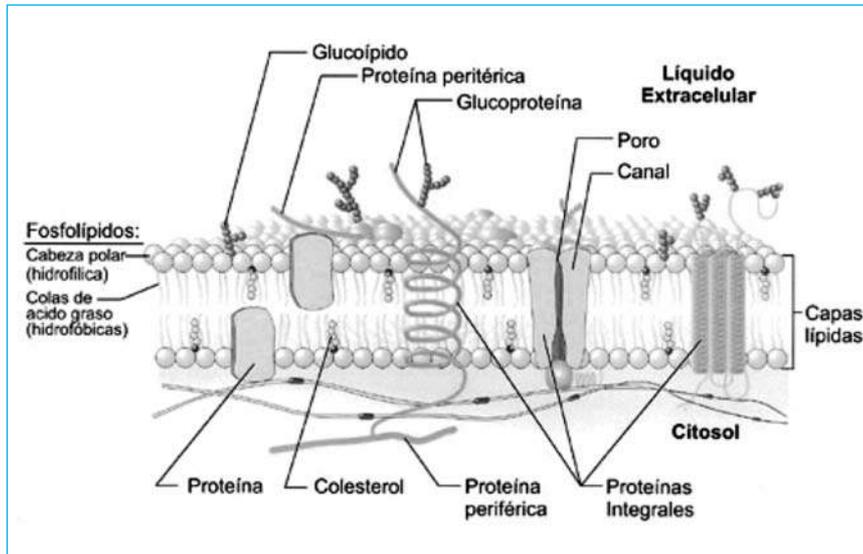


Figura 1 - Estrutura de membrana celular.

13.5 Os Lipídeos das Membranas

Os lipídeos são anfipáticos, portanto as membranas são anfipáticas.

- fosfolipídeos - Os fosfoglicerídeos são os fosfolipídeos mais encontrados.
- Esfingolipídeos - Esfingomielinas - predominam na bainha de mielina.
- Glicoesfingolipídeos – Cerebrosídeos e os gangliosídeos.
- Esteróis – Colesterol – Mais encontrado no lado externo das membranas plasmáticas e em menor quantidade nas mitocôndrias, complexo de Golgi e membrana nuclear. O colesterol intercala fosfolipídeos, com seus grupos hidroxílicos na fase aquosa e o restante da molécula no interior da membrana. O anel esteróide rígido interage com o acil dos fosfolipídeos, mantendo a fluidez da membrana.

Os lipídeos organizam-se em bicamadas. Fosfolipídeos, no isolamento elétrico e aumenta a velocidade de propagação do impulso, o fluxo de íons ocorre na membrana sem mielina. É composta de esfingomielinas, colesterol e glicoesfingolipídeos. Proteínas integrais e periféricas unem as bicamadas hidrofóbicas – estrutura impermeável à água e íons.

Lipossomos como transportador de drogas e enzimas – Um obstáculo no uso de drogas é a falta de tecido-especificidade na sua ação. Quando administradas por via oral ou endovenosa atuam em muitos tecidos e não exclusivamente no tecido-alvo, produzindo efeitos tóxicos - drogas anticâncer. Outras são metabolizadas rapidamente e seu período de efetividade é relativamente curto. Lipossomas tem sido preparados com drogas, enzimas e DNA encapsulado no seu interior e usados como transportadores destas substância. Lipossomos preparados a partir de fosfolipídeos purificados e colesterol não são toxicos e são biodegradáveis. Antibióticos, agentes antineoplásicos, antimaláricos, antifúngicos e antiinflamatórios são efetivos quando administrados em lipossomos.

Anomalias na fluidez da membrana – O aumento na concentração de colesterol na membrana dos eritrócitos, dimiu a fluidez da membrana – doenças graves do fígado, como a cirrose hepática dos alcólatras. Efeito da intoxicação pelo etanol sobre o sistema nervoso é devido a modificação da fluidez da membrana e alterações em receptores e canais iônicos. Na abetolipoproteína aumenta conteúdo de esfingomiéline e diminui a fosfatilcolina, reduzindo a fluidez.

13.6 As Proteínas das Membranas

As proteínas da membrana podem ser **integrals** ou **periféricas**. Estas proteínas têm **atividade catalítica**, de **transporte**, **estrutural**, **antigênica (histo-compatibilidade)** e de **receptores** para várias moléculas.

Proteínas integrals – interagem com os **fosfolipídeos** da **membrana**. São **globulares** e **anfipáticas**, as regiões **hidrofílicas** estão salientes nas **faces interna** e externa e regiões **hidrofóbicas** percorrem a **camada bilaminar**, com distribuição assimétrica. A porção da **proteína** que atravessa as **membranas** contém aminoácidos **hidrofóbicos (Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, e Val)** e de α -hélice ou folha pregueada.

Proteínas periféricas – não interagem diretamente com os fosfolipídeos na bicamada lipídica, estão unidas nas regiões hidrofílicas das proteínas integrals das membranas. A espectrina (integral) está ligada à anquirina (periférica), atua na manutenção da forma bicôncava dos eritrócitos. Receptores de hormônios são proteínas integrals e os hormônios polipeptídeos que se liga a estes receptores moleculares são considerados proteínas periféricas.

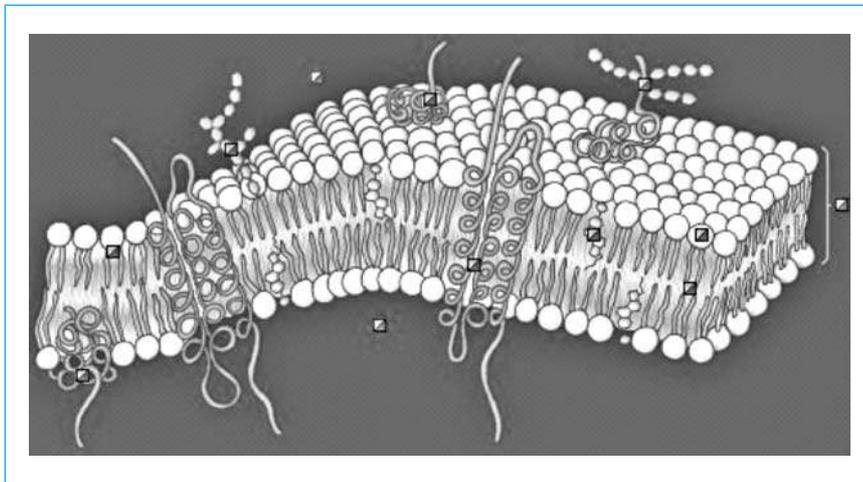
MARCADORES ENZIMÁTICOS DE DIFERENTES MEMBRANAS

Membrana	Enzima
Plasmática	5'-nucleotidase, Adenilato ciclase e ATPase Na ⁺ / K ⁺
Retículo endoplasmático	Glicose 6-fosfatase
Complexo de Golgi	Galactosiltransferase
Membrana mitocondrial interna	ATP-sintetase

Algumas destas enzimas estão localizadas somente em certas membranas e servem de marcadores para a purificação destas membranas.

13.7 Transporte Através das Membranas

Se as membranas plasmáticas são relativamente impermeáveis, como fazem a maioria das moléculas para entrarem nas Células? Como a seletividade deste movimento é estabelecida?



ESTRUTURA DA MEMBRANA PLASMÁTICA

As membranas plasmáticas de todos os tipos de células são muito parecidas. Nelas, encontram-se, principalmente, dois componentes: **fosfolipídios** e **proteínas**. Assim, a membrana plasmática pode ser caracterizada como uma **membrana lipoprotéica**.

TRANSFERÊNCIA DE MATERIAL E INFORMAÇÃO ATRAVÉS DA MEMBRANA

Movimento através de membrana - pequenas moléculas

Difusão (passiva e facilitada)

Transporte ativo

Moléculas grandes

Endocitose

Exocitose

Contato intracelular e comunicação

Transmissão de sinais através da membrana

Receptores de superfície

1 – Transdução de sinal (glucagon – AMPc)

2 – Internalização de sinal (acoplado com endocitose – receptor de LDL)

Receptores intracelulares (hormônio esteróides – uma forma de difusão)

I - MOVIMENTO DE PEQUENAS MOLÉCULAS

TRANSPORTE NÃO MEDIADO - DIFUSÃO PASSIVA OU SIMPLES.

A água e os gases podem entrar na célula por **difusão**, sem o auxílio de **gradientes eletroquímicos** e **não requerem energia metabólica**. O processo depende da **agitação térmica das moléculas**, do **gradiente de concentração** através de membrana, da **solubilidade do soluto** na porção hidrofóbica da membrana.

TRANSPORTE MEDIADO

A **solubilidade é inversamente proporcional** ao número de **pontes de hidrogênio**, a ser quebrado por um soluto, para incorporar-se a bicamada hidrofóbica. Os **eletrólitos não formam pontes de hidrogênio**, mas possuem uma **camada de hidratação – interações eletrostáticas**. Quanto **maior a densidade de carga do eletrólito**, **maior a cobertura de água e menor a velocidade de difusão**. O Na^+ , tem maior densidade de carga do que o K^+ , quando hidratados o Na^+ é maior do que o K^+ , então ele se move mais facilmente através da membrana.

A passagem transmembrana de compostos polares e íons é possível através de proteínas de membrana - transportadores

protéicos ou permeases, que formam canais transmembrânicos – poros de proteínas específicos. Diminuem a energia de ativação do transporte.

A difusão facilitada e o transporte ativo são sistemas que utilizam transportadores protéicos e transportam íons, açúcares e aminoácidos.

Os dois sistemas assemelham-se a reações enzimáticas: há um sítio específico de ligação para o soluto; o transportador é saturável – $V_{\text{máx}}$ de transporte; há uma constante de ligação para o soluto (**Km**); inibidores podem bloquear o transporte.

A classificação dos sistemas de transporte depende do número de moléculas movimentadas e a direção do movimento.

Unitransporte ou uniporte – movimenta apenas um substrato – permease da glicose do eritrócito;

Co-transporte ou sitransporte ou simporte – movimenta os solutos na mesma direção. **Transportadores de próton-açúcar** (glicose, manose, galactose, xilose e arabinose) e os **transportadores Na^+ -aminoácidos** – os dois solutos movem-se simultaneamente na mesma direção Na^+ -glicose.

Anti-transporte, antiporte ou contra transporte – move duas moléculas em direção opostas – entra Na^+ , sai Ca^{++} .

DIFUSÃO FACILITADA

Muitos sistemas de difusão facilitada são estereoespecíficos.

Mecanismo de “Ping-Pong” – proteína no estado “Pong”, é exposta a altas concentrações do soluto e ele liga-se a sítios específicos no transportador. Uma alteração conformacional expõe o transportador a concentrações menor de soluto (estado “Ping”), ocorrendo o transporte. O processo é reversível e o fluxo através da membrana depende:

- 1 - gradiente de concentração;
- 2 - quantidade de transportadores disponíveis - etapa chave;
- 3 - rapidez da interação soluto-transportador e
- 4 - rapidez da alteração conformacional dos transportadores.

Hormônios regulam a difusão facilitada alterando o número de transportadores. Insulina aumenta o transporte de glicose no tecido adiposo e o transporte de aminoácidos do fígado para outros tecidos, recrutando transportadores das reservas intracelulares. **Glicocorticóides** aumentam o transporte de aminoácidos para o fígado – substratos para a **gliconeogênese**. **Hormônio do crescimento** aumenta o transporte de aminoácidos para todas as células e os estrógenos para o útero.

Existem pelo menos cinco transportadores de aminoácidos – sistema simporte- Na^+ . O Cl^- e o HCO_3^- são contra transportados através da membrana dos eritrócitos – Trocador cloreto-bicarbonato ou proteína trocadora de ânion. Vários transportadores de glicose são conhecidos.

TIPO	TECIDO	Km - mM	AÇÃO DA INSULINA
SGLT (664 aa)	Intestino delgado e rins		co-transporte de Na^+ -glicose
GLT1 (4921 aa)	Eritrócitos	1 – 2	Pouco sensível
GLT2 (524 aa)	Fígado e células β do pâncreas	15 – 20	Sensível – glicose sangüínea
GLT3 (496 aa)	Cérebro	2 – 4	Pouco sensível
GLT4 (509 aa)	Músculo / Adipócitos	5	Sensível – glicose pós-prandial
GLT5 (501 aa)	Intestino delgado		

TRANSPORTE ATIVO

O transporte ativo leva ao acúmulo de soluto em um dos lados da membrana e é termodinamicamente desfavorável; consome energia (hidrólise de ATP, movimento eletrônico – oxidação, absorção da luz solar ou fluxo concomitante de outro soluto a favor do gradiente de concentração). A manutenção do gradiente eletroquímico nos sistemas biológicos consome 25% da energia total gasta pela célula.

Transporte ativo primário – O acúmulo do soluto está acoplado diretamente a uma reação exergônica – hidrólise de ATP – ATPase $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

Existem três tipos de ATPase transportadoras de íons: **Tipo P** – transportadores são fosforilados reversivelmente (Asp) durante o transporte e são sensíveis à inibição pelo vanadato – ATPase $\text{Na}^+ - \text{K}^+$; **Tipo V** – responsáveis pela acidificação dos compartimentos intracelulares (lisossomos), não sofrem fosforilação e do **Tipo F** – bombas de prótons, desempenham um papel central nas reações que conservam energia (fatores de acoplamento de energia) – ATP sintetase.

As baixas concentrações intracelulares de Na^+ e altas de K^+ , geram um potencial elétrico negativo na célula. Este gradiente é mantido por uma bomba (ATPase) – proteína integral da membrana e necessita de fosfolípídeo; tem sítio catalítico para ATP e Na^+ do lado interno e sítio do K^+ do lado externo. A ouabaína e digitalis inibem a ATPase ligando-se no domínio de K^+ – antagonizada por K^+ extracelular.

Transporte ativo secundário – um transportador acopla o fluxo de soluto (H^+ ou Na^+) a favor do gradiente de concentração ao bombeamento de outro soluto (glicose ou lactose) contra o gradiente. No intestino a glicose e certos aminoácidos são captados pelo co-transporte com o Na^+ , usando o gradiente de Na estabelecido pela ATPase $Na^+ - K^+$. O transportado para fora da célula e 3 íons Na^+ entram, mantendo a concentração intracelular da Ca^{++} baixa - contra-transporte.

Fibrose cística e os canais de Cl^- - Doença multi-órgão - ocorre obstrução pulmonar com infecções bacteriana; disfunção pancreática provocando esteatorréia. Devido uma permeabilidade reduzida ao Cl^- , o que dificulta a secreção de fluidos e eletrólitos levando a desidratação luminal. Cl^- diminuído no suor.

Varias patologias são devidas a alterações nos sistemas de transporte. Diminuição na captação de glicose intestinal – perda do transportador de glicose-galactose acoplado a Na^+ . Síndrome de má absorção de frutose – alteração na atividade de transporte de frutose. **Cistinúria**, reabsorção renal de cistina, lisina e arginina é anormal – **formação de cálculos renais** de cistina. **Raquitismo hipofosfatêmico**, resistente a vitamina D – **absorção renal de fosfato é anormal**.

EXOCITOSE

Macromoléculas, sintetizadas no complexo de Golgi, são transportadas para o exterior em vesículas. O sinal para a exocitose é um hormônio, que liga ao receptor da superfície celular, induz uma alteração passageira na concentração de Ca^{++} , que dispara a exocitose.

Moléculas liberadas pela exocitose podem: prender-se a superfície das células e tornar-se proteínas periféricas (antígenos); torna-se parte matriz extracelular (colágeno e glicosaminoglicanos) e aquelas que no fluido extracelular servem de sinal para outras células (insulina, hormônio paratireoidiano e catecolaminas – armazenados e processados nas células e liberado por estímulos específicos).

II – MOVIMENTO DE MOLÉCULAS GRANDES

ENDOCITOSE

É o processo pelo qual células captam grandes moléculas – polissacarídeos, proteínas e polinucleotídeos. A endocitose fornece um mecanismo para a regulação do conteúdo de componentes da membrana, como os receptores de hormônio.

Vesículas endocíticas são produzidas pela invaginação de segmentos membrana plasmática, englobando um pequeno volume

de fluido extracelular e seus constituintes. As vesículas estão funde-se na membrana e consegue o transporte do seu conteúdo para outros compartimentos ou para o exterior da célula. As vesículas endocitóticas se fundem com lisossomas, que contém enzimas hidrolíticas, formando organelas especializadas. O conteúdo macromolecular é digerido, fornecendo aminoácidos, açúcares simples e nucleotídeos, que se difundem para fora das vesículas, sendo reutilizados no citoplasma.

A endocitose requer: energia, - hidrólise de ATP; Ca^{++} , do fluido extracelular e elementos contrácteis da célula, provavelmente sistemas de microfilamentos.

Existem dois tipos de endocitose: fagocitose e pinocitose.

Fagocitose – ocorre em células especializadas (macrofágos e granulócitos). Ingestão de grande partícula (vírus, bactérias, células ou fragmentos). Macrofágos podem ingerir 25% do seu volume/hora ou internalizar 25% de sua membrana plasmática/minuto, ou a membrana interna em 30 minutos.

Pinocitose - ocorre em todas as células.

1 - fase fluida da pinocitose - processo não seletivo, permite a captação de soluto do fluido extracelular, pela formação de vesículas. Fibroblastos internalizam sua membrana com 1/3 da velocidade dos macrofágos. As membrans são refeitas por exocitose ou reciclagem, na velocidade que elas são removidas por endocitose.

2 - Pinocitose absorptiva - Processo seletivo mediado por receptores específicos: mantém a concentração de solutos do meio e regulam a velocidade de captação de fluido ou macromoléculas. As vesículas formadas são derivadas de invaginação que ocorrem no lodo citoplasmático da membrana. A clatrina, uma proteína periférica da membrana participa deste processo.

LDL (lipoproteína de baixa densidade) e seu receptor são internalizados através de vesículas endocitóticas que fundem-se à lisossomos na células. O receptor é liberado e reciclado e volta à superfície celular e a apoproteína da LDL é degradada, os ésteres de colesterol são metabolizados. A síntese do receptor é regulada por produtos metabólicos – colesterol liberado durante a degradação da LDL. Alterações no receptores de LDL e sua internalização são fatores médicos importantes.

Outras moléculas (vários hormônios), estão sujeitos a pinocitose absorptiva e formam receptossomo, vesículas que liberam seu conteúdo complexo de Golgi.

Pinocitose de glicoproteínas extracelulares requer que elas apresentem um sinal de reconhecimento – carboidratos específicos. As hidroxilases ácidas captadas por pinocitose nos fibroblastos – resíduos de manose 6-fosfato.

Existem receptores mediadores da endocitose – vírus da hepatite, poliomielite (neurônios motores) e AIDS (células T). Intoxicação pelo ferro começa com a captação excessiva pela endocitose.

III – COMUNICAÇÃO POR CONTATO INTERCELULAR

As células desenvolvem regiões especializadas em suas membranas, para comunicação intercelular. As junções em fendas são capazes de mediar e regular a passagem de íons e pequenas moléculas através de um ponto hidrofílico, conectado o citoplasma de células adjacentes.

IV – TRANSMISSÃO DE SINAIS ATRAVÉS DA MEMBRANA

A coordenação do metabolismo nos órgãos dos mamíferos é alcançada pela sinalização hormonal e neuronal. Células um tecido sentem uma alteração no organismo e respondem secretando um mensageiro químico extracelular. As células endócrinas secretam hormônios; os neurônios secretam neurotransmissores. O mensageiro extracelular passa a uma outra célula onde se liga a receptor específico e desencadeia uma alteração na atividade da segunda célula. Na sinalização neuronal, o mensageiro químico (neurotransmissores – acetilcolina), viaja através da fenda sináptica ao neurônio seguinte. Os hormônios são transportados no sangue entre órgãos e tecidos distantes e encontram a sua células-alvo. Exceto, esta diferença anatômica, a sinalização química nos sistemas neuronal e endócrino é semelhante no mecanismo. Alguns mensageiros químicos são comuns a ambos os sistemas. A epinefrina e a norepinefrina, funcionam como neurotransmissores em sinapses do cérebro e músculo liso e como hormônios, regulando o metabolismo energético do fígado e músculo. Os sistemas hormonal e endócrino na regulação do metabolismo formam um, sistema neuroendócrino único.

A palavra hormônio (verbo grego horman = agitar ou excitar). Eles controlam os diferentes aspectos do metabolismo, motilidade do trato gastrointestinal, secreção de enzimas digestivas e de outros hormônios, lactação e a atividade dos sistemas reprodutores.

MECANISMOS MOLECULARES DA TRANSDUÇÃO DE SINAIS

A ação hormonal inicia-se com a ligação não-covalente do hormônio a proteína receptora da membrana plasmática de uma célula sensível. O sítio de ligação é estereoespecífico e liga apenas o Hormônio ligante natural ou moléculas com estrutura semelhante. Análogos estruturais que mimetizam os seus efeitos são chamados agonistas; antagonistas são análogos que bloqueiam os efeitos dos agonistas.

Hormônio que utilizam o AMPc como segundo mensageiro

Vários hormônios agem aumentando o nível intracelular de AMPc (adenosina 3'-5'-monofosfato) e, portanto, a atividade da proteína quinase-AMPc dependente – glucagon, epinefrina, corticotrofina (ACTH), hormônios paratireoideano (PH), estimulante da tireóide (TSH), folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH).

Alguns hormônios agem inibindo a adenilato ciclase, diminuindo os níveis de AMPc e suprimindo a fosforilação de proteínas, através da ativação de uma proteína inibidora G ou G_i , que é estruturalmente homóloga ao G_s – somatostatina, prostaglandina E1 (PGE1) – adipócitos) – antagonistas do glucagon e adrenalina. PGE1 em outros tecidos aumenta a concentração de AMPc, porque a epinefrina se liga aos receptores α -adrenérgicos e diminuem a concentração de AMPc.

Resposta celular da epinefrina – é o mecanismo molecular melhor conhecido e envolve o AMPc como segundo mensageiro. Estes hormônios utilizam os receptores - adrenérgicos (hepatócito, miótico ou adipócito), proteínas integrais da membrana. A ligação do hormônio desencadeia uma alteração estrutural no domínio intracelular do receptor e permite sua integração com a segunda proteína na via da transdução do sinal – proteína de ligação do GTP (proteína G).

ENZIMAS REGULADAS PELA FOSFORILAÇÃO DEPENDENTE DE AMPc

ENZIMA	VIA
Glicogênio sintase	Síntese do glicogênio
Fosforilase b quinase	Degradação do glicogênio
Acetil-CoA carboxilase	Síntese de ácidos graxos
Complexo da piruvato desidrogenase	Oxidação do piruvato a acetil-CoA
Fosfofrutoquinase-2/frutose-2,6-bifosfato	Glicólise/gliconeogênese

Hormônios que utilizam o GMPc como segundo mensageiro

O GMPc (guanosina 3'5'-monofosfato), é um segundo mensageiro em certas células, mediado pela proteína quinase dependente de GMPc (fosforila Ser e Thr). A mensagem transportada pelo GMPc varia com o tecido onde ele age: nos ductos coletores dos rins e células de revestimento intestinal, altera o transporte de íons e a retenção de água; no músculo cardíaco ele sinaliza relaxamento; no cérebro ele está envolvido no desenvolvimento e na função do cérebro adulto.

Você Sabia!



Tubocuranina, componente ativo do curare (veneno de flecha - Amazonas) e a cobrotoxina e bungarotoxina (serpente) bloqueiam o receptor de acetilcolina ou inibem a abertura do seu canal, o músculo não recebe estímulo – paralisia e causa a morte.

Tetrodotoxina (peixes sopradores) e saxitoxina (dinoflagelado – marés vermelhas), bloqueiam a abertura de canais de Na^+ .

Tumores e câncer é o resultado da divisão celular não controlada. A divisão celular é regulada pelos fatores crescimento, proteínas que induzem células em repouso a sofrerem divisão celular e diferenciação. Muitos tipos de câncer são o resultado de proteínas transdutoras anormais, que levam à produção continuada de sinais para a divisão. Os genes, que codificam estes defeitos nestas proteínas são os oncogenes.

[Ca^{++}] baixas no fluído extracelular, aumenta a permeabilidade da membrana e a difusão de Na^+ . Despolariza a membrana e dispara um impulso nervoso – torpor, formigamento, câibras musculares, sintomas de baixos níveis de Ca^{++} no soro.

HORMÔNIOS ESTERÓIDES E TIREOIDEANOS ATUAM NO NÚCLEO

O mecanismo pelo qual os hormônios, esteróides e tireoideano, vitamina D e retinóides exercem seus efeitos é diferentes dos outros tipos de hormônios. Os hormônios esteróides (estrógenos, andrógenos, progesterona e cortisol) – hidrofóbicos, são transportados por proteínas carreadoras específicas até os tecidos-alvo. Ai, estes hormônios passam através da membrana por simples difusão e ligam-se a proteínas receptoras específicas no núcleo. Os complexos hormônio-receptor interagem com fatores de transcrição específicos, alterando a expressão gênica. A ligação do hormônio desencadeia alterações na conformação de; proteínas receptoras, elas ligam-se a sequência específica no DNA – elementos de res-

posta de um hormônio (HRE), aumenta ou diminui a expressão de genes, portanto a síntese de proteínas.

Cada sequência HRE consiste de duas sequência de nucleotídeos. o complexo hormônio-receptor liga-se ao DNA como um dímero, com cada monômero reconhecendo uma sequência de seis nucleotídeos. Mutações no receptor no sítio de ligação do hormônio, leva a perda da resposta ao sinal – homens incapazes de responder ao cortisol, testosterona, vitamina D ou tiroxina.

Alguns hormônios (**testosterona, tiroxina e vitamina D**) são enzimaticamente convertidos em derivados mais ativos dentro das células-alvo; cortisol, é convertido a uma forma inativa em algumas células, tornando estas resistente ao hormônio.

Tamoxifeno – em alguns tipos de câncer, como o de mama, a divisão das células cancerosas depende da presença de estrógeno. A droga compete com o hormônio na ligação ao receptor, inibindo a expressão gênica.

RU486 – antagonista da progesterona, bloqueia as ações hormonais essenciais à implantação do ovo fertilizado no útero.

HORMÔNIOS QUE USAM RECEPTORES COM ATIVIDADE CATALÍTICA

O receptor de insulina é uma proteína quinase – Tyr quinase, que transfere um grupo fosfato do ATP para o grupo hidroxila de resíduos de tyr. Ele possui duas cadeias a idênticas (ligação da insulina), que se salientam externamente da membrana e duas cadeias b (domínio Tyr quinase) transmembrana, na face citosólica.

Insulina liga-se às cadeias a e ativa as cadeias b -Tyr quinase, que se autofosforila, esta enzima, fosforila outras proteínas da membrana ou do citosol, indicando uma cascata de fosforilação de proteínas. A autofosforilação ativa uma Tyr quinase, que fosforila outra quinase do tipo Ser ou Thr, que alteram funções celulares.

Indivíduos com diabetes “insulina resistente” secretam insulina normalmente, mas seus tecidos não respondem à insulina – modificação do receptor (mutação).

Outros hormônios e fatores de crescimento possuem receptores com atividade catalítica: fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento derivado das plaquetas.

CANAIS ABERTOS POR LIGANTES E PELO POTENCIAL DE MEMBRANA

Canais iônicos abertos por ligantes – nesta classe de transdução de sinais, os receptores são acoplados direta ou indiretamente a canais



iônicos na membrana – **receptor nicotínico da acetilcolina**, responde ao neurotransmissor acetilcolina. Encontrado nas células pós-sinápticas em certas sinapses nervosas e na junção neuromuscular. Acetilcolina é liberada, liga-se ao receptor na célula pós-sináptica, o receptor do canal iônico abre-se e permite a passagem de Na^+ e K^+ através da membrana, despolarizando a membrana e desencadeando a contração muscular ou potencial de ação do neurônio.

Canais abertos por voltagem – potencial de ação é uma onda de despolarização que varre o neurônio do local do estímulo inicial até a sinapse seguinte. Este mecanismo necessita de canais iônicos abertos por voltagem – proteínas transmembrana, abrem e fecham-se em resposta a alterações no potencial elétrico transmembrana. Quando a onda de despolarização alcança estes canais eles se abrem deixando o Ca^{++} entrar a partir do meio externo e desencadear a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Ela difunde-se para a célula pós-sináptica, onde se liga aos seus receptores.

Esclerose múltipla e síndrome de Guillian-Barré - são caracterizadas por desmielinização e diminuição da condução do impulso nervoso.

Toxinas, oncogenes e promotores de tumores interferem na transdução de sinais.

Toxina colérica, secretada *Vibrio cholerae*, é uma enzima que liga ADP-ribose a subunidade G, bloqueando a sua atividade GTPase e tornando-a permanentemente ativada, aumenta a [AMPc] e desencadeia a secreção contínua de Cl^- e HCO_3^- e água na luz intestinal – desidratação e perda de eletrólitos.

Toxina de coqueluche, produzida pela *Bordetella pertussis*, liga ADP-ribose a subunidade G_i bloqueando a inibição da adenilato ciclase – hipersensibilidade a histamina e diminuição da glicose sanguínea.

Lítio – doença maníaca-depressiva ocorre devido a superatividade de células do SNC – níveis elevados de neurotransmissores ou hormônio – estimulam o ciclo do IP. Após interação receptor de membrana-hormônio/neurotransmissor – via do fosfatidilinositol (IP) – $\text{IP}_3 + \text{DAG}$, e envolve o complexo proteína G e ativação da fosfolipase C. IP_3 e seus derivados são defosforilados gerando inositol livre, que é utilizado na síntese de fosfatidilinositolmonofosfato. Li^+ inibe esta fosfatase e interfere na função da proteína G. O ciclo IP é retardado mesmo com estímulo hormonal/neurotransmissor contínuo, a célula fica menos sensível.

Você Sabia!

Existem duas isozimas da guanilato ciclase:



1 - Proteína integral - domínio do receptor hormonal externo e o domínio formador do GMPc na face citosólica. Ativada pelo fator atrial natriurético (ANF), liberado pelas células cardíacas, quando o volume cardíaco aumenta e distende o átrio. O ANF ativa a guanilato ciclase dos ductos coletores, aumenta a excreção de Na^+ e de água e causa relaxamento dos vasos (vasodilatação), reduzindo a pressão arterial. Endotoxina bacteriana termoestável, na célula intestinal liga-se à receptores de guanilato ciclase – aumenta GMPc, diminui a absorção de água – diarreia.

2 - Proteína citosólica - com grupo heme, ativada pelo óxido nítrico (NO), produzido pela NO sintase a partir da Arginina, e nitrovasodilatadores (nitroglicerina e nitroprussiato – NO). GMPc leva a um relaxamento do coração, estimulando a bomba de íons que mantém uma baixa concentração citosólica de Ca^{++} .

Hormônios que usam dois mensageiros secundários

Outra classe de receptores de sinais é acoplada, através de uma proteína G, a uma fosfolipase C da membrana, específica para o fosfatidilinositol-4,5-bifosfato da membrana. Esta enzima hormônio-sensível catalisa a formação de dois mensageiros secundários: Diacilglicerol (DC) e o inositol-1,4,5-trifosfato (IP3). Vasopressina (hepatócitos), hormônio de liberação da tireotrofina (hipófise) e serotonina.

Hormônio liga-se ao receptor específico, catalise a troca GTP-GDP na proteína G – Gp, ativando-a, mecanismo idêntico ao da epinefrina e proteína Gs. Gpativada, ativa a fosfolipase C, que hidrolisa o fosfatidil-4,5-bifosfato – DG e IP3.

IP3 atua no retículo endoplasmático, onde se liga a receptores específicos e abre canais de Ca^{++} , liberando-o para o citosol.

DG – atua como segundo mensageiro, ativa uma enzima de membrana a proteína quinase C – Ca^{++} -dependente, que fosforila resíduo de Ser e Thr de proteínas-alvo específica, alterando sua atividade catalítica.

Ca^{++} atua como mensageiro secundário em muitas transduções de sinais

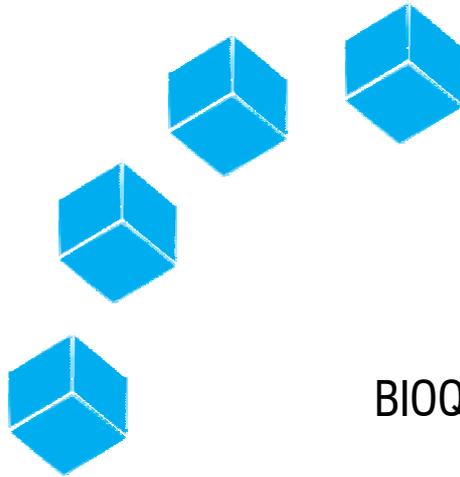
Ca^{++} é um mensageiro em células sensíveis à hormônios, neurônios, células musculares e outras células, desencadeando respostas intracelulares. Exocitose no nervo e células endócrinas e a contração no músculo. $[\text{Ca}^{++}]$ citosólico é mantida baixa, pela ação de bombas de Ca^{++} - retículo endoplasmático, mitocôndria e membrana plasmática. Estímulos induzem o influxo de Ca^{++} para o



citólise ou o efluxo do retículo ou mitocôndria, aumenta a $[Ca^{++}]$ e desencadeia a resposta celular.

Ca^{++} ativa uma variedade de enzimas Ca^{++} -dependente – proteína quinase, cuja subunidade reguladora é a calmodulina/ Ca^{++} . Quando $[Ca^{++}]$ aumenta, a enzima é fosforilada e regula várias enzimas.

Fosforilase b quinase ativada pelo Ca^{++} e a NO sintase, possuem calmodulina com subunidade. Uma isozima da nucleotídeo cíclico fosfodiesterase que degrada o AMPc é dependente da calmodulina/ Ca^{++} . [AMPc], um segundo mensageiro, é regulado pela ação de outro segundo mensageiro Ca^{++} ; há uma conversa cruzada e retroalimentação entre os vários sistemas de transdução de uma célula.



BIOQUÍMICA

Unidade 14

INTEGRAÇÃO E
REGULAÇÃO METABÓLICA

Unidade 14

INTEGRAÇÃO E REGULAÇÃO METABÓLICA

14.1 Introdução

Denomina-se **metabolismo** ao conjunto de reações químicas que ocorrem nas células, e que lhe permitem manter-se viva, crescer e dividir-se. Classicamente, divide-se o metabolismo em:

Catabolismo - obtenção de energia e poder redutor a partir dos nutrientes.

Anabolismo - produção de novos componentes celulares, em processos que geralmente utilizam a energia e o poder redutor obtidos pelo catabolismo de nutrientes.

Existe uma grande variedade de vias metabólicas. Em humanos, as vias metabólicas mais importantes são:

- glicólise - oxidação da glucose a fim de obter ATP
- ciclo de Krebs - oxidação do acetil-CoA a fim de obter energia
- fosforilação oxidativa - eliminação dos elétrons libertados na oxidação da glucose e do acetil-CoA. Grande parte da energia libertada neste processo pode ser armazenada na célula sob a forma de ATP.
- vias das pentoses-fosfato - síntese de pentoses e obtenção de poder redutor para reações anabólicas.
- Ciclo da uréia - eliminação de NH_4^+ sob formas menos tóxicas
- β -oxidação dos ácidos graxos - transformação de ácidos gordos em acetil-CoA, para posterior utilização pelo ciclo de Krebs.
- gluconeogênese - síntese de glucose a partir de moléculas mais pequenas, para posterior utilização pelo cérebro.

14.2 Regulação das Vias Metabólicas

Regulação da Glicólise

O fluxo metabólico através da glicólise é regulado em três pontos:

- **hexocinase**: é inibida pelo próprio produto, glucose-6-P
- **fosfofrutocinase**: inibida por ATP e por citrato (que sinaliza a abundância de intermediários do ciclo de Krebs). É também inibido por H^+ , o que é importante em situações de

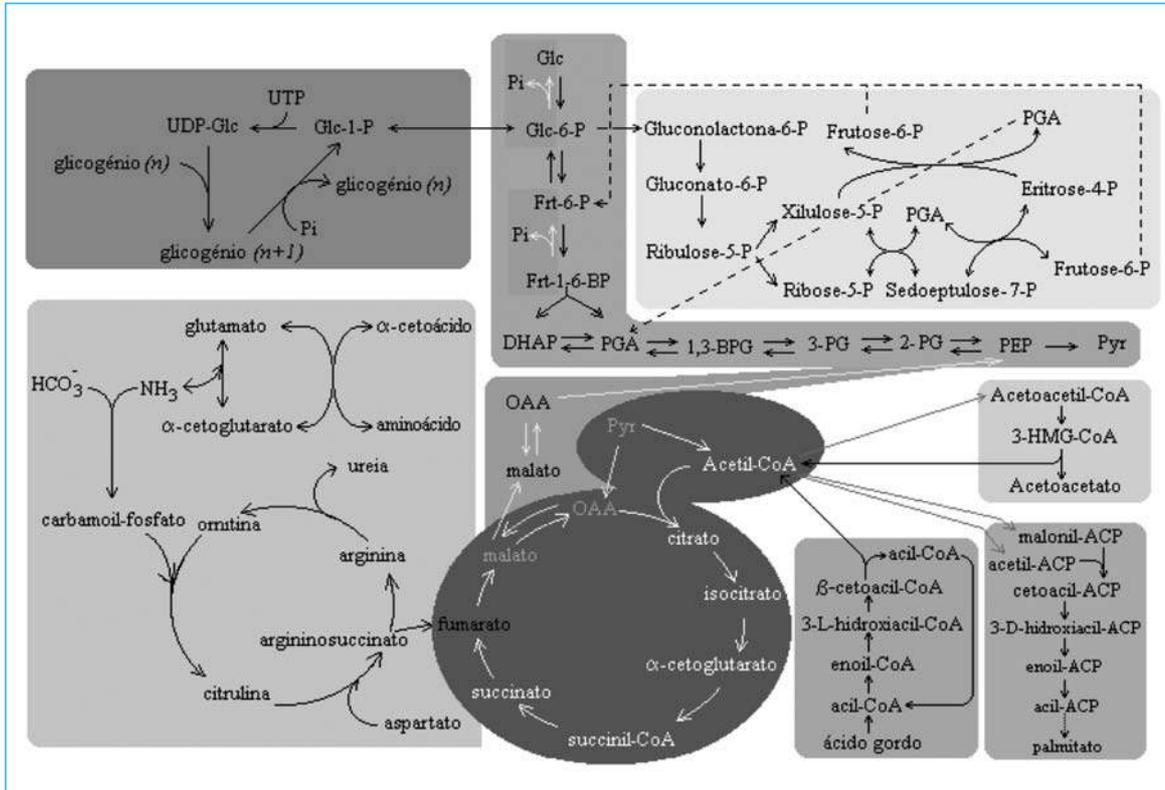


Figura 1 - As diversas vias metabólicas relacionam-se entre si de forma complexa, de forma a permitir uma regulação adequada. Este relacionamento envolve a regulação enzimática de cada uma das vias, o perfil metabólico característico de cada órgão e controle hormonal.

anaerobiose (o fermentação produz ácido láctico, que faz baixar o pH). Provavelmente este mecanismo impede que nestas situações a célula esgote toda a sua reserva de ATP na reação da fosfofrutocinase, o que impediria a ativação da glucose pela hexocinase. É estimulada pelo substrato (frutose-6-fosfato), AMP e ADP (que sinalizam falta de energia disponível), etc.

- **piruvato cinase:** inibida por ATP e por acetil-CoA

Regulação da Gluconeogênese

O fluxo é regulado nas reações características da gluconeogênese. Assim a piruvato carboxilase é activada por acetil-CoA, que sinaliza a abundância de intermediários do ciclo de Krebs, i.e., diminuição da necessidade de glucose.

Regulação do Ciclo de Krebs

O ciclo de Krebs é controlado fundamentalmente pela disponibilidade de substratos, inibição pelos produtos e por outros intermediários do ciclo.

- **piruvato desidrogenase:** é inibida pelos próprios produtos, acetil-CoA e NADH
- **citrato sintase:** é inibida pelo próprio produto, citrato. Também inibida por NADH e succinil-CoA (sinalizam a abundância de intermediários do ciclo de Krebs).
- **isocitrato desidrogenase e a-cetoglutarato desidrogenase:** tal como a citrato sintase, são inibidas por NADH e succinil-CoA. A isocitrato desidrogenase também é inibida por ATP, e estimulada por ADP. Todas as desidrogenases mencionadas são estimuladas pelo íon cálcio.

Regulação do Ciclo da ureia

A atividade da carbamoil-fosfato sintetase é estimulada por N-acetilglutamato, que assinala a abundância de azoto no organismo.

Regulação do metabolismo do glicogênio

O fígado possui uma hexocinase com pouca afinidade para a glucose e que não é inibida por glucose-6-P. Portanto, a glucose só é fosforilada no fígado quando existe no sangue em concentrações muito elevadas (i.e. depois das refeições). Assim, quando a concentração de glucose no sangue é baixa o fígado não compete com os outros tecidos, e quando os níveis de glucose são elevados o excesso de glucose é convertido pelo fígado em glicogênio.

Regulação do Metabolismo dos ácidos graxos

A entrada dos acil-CoA na mitocôndria é um factor crucial na regulação. O malonil-CoA, que se encontra presente no citoplasma em grande quantidade em situações de abundância de combustíveis metabólicos, inibe a carnitina aciltransferase impedindo que os acil-CoA entrem na mitocôndria para serem degradados. Além disso, a 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase é inibida por NADH e a tiolase é inibida por acetil-CoA, o que diminui a degradação de ácidos gordos quando a célula tem energia em abundância.

Regulação da Via das pentoses-fosfato

O fluxo metabólico na via das pentoses-fosfato é determinado pela velocidade da reação da glucose-6-fosfato-desidrogenase, que é controlada pela disponibilidade de NADP⁺.

14.3 Perfis Metabólicos dos Órgãos mais Importantes

Cérebro

Utiliza normalmente apenas glucose como fonte de energia. Armazena muito pouco glicogénio, pelo que necessita de um fornecimento constante de glucose. Em jejuns prolongados, adapta-se à utilização de corpos cetônicos. É sempre incapaz de utilizar ácidos gordos.

Fígado

Uma das suas principais funções é manter o nível de glucose no sangue, através da gluconeogénese e da síntese e degradação do glicogénio. Realiza a síntese de corpos cetônicos em situações de abundância de acetil-CoA. Responsável pela síntese da ureia.

Tecido adiposo

Sintetiza ácidos graxos e armazena-os sob a forma de triacilgliceróis. Por ação do glucagon, hidroliza triacilgliceróis em glicerol e ácidos graxos, que liberta para a corrente sanguínea em lipoproteínas.

Músculo

Utiliza glucose, ácidos gordos, corpos cetônicos e aminoácidos como fonte de energia. Possui uma reserva de creatina fosfatada, um composto capaz de fosforilar ADP em ATP e assim produzir energia sem gasto de glucose. A quantidade de creatina presente no músculo é suficiente para cerca de 3-4 s de actividade. Após este período, realiza a glicólise, primeiro em condições anaeróbicas (por ser bastante mais rápida do que o ciclo de Krebs) e posteriormente (quando o aumento da acidez do meio diminui a actividade da fosfofrutocinase e o ritmo da glicólise) em condições aeróbicas.

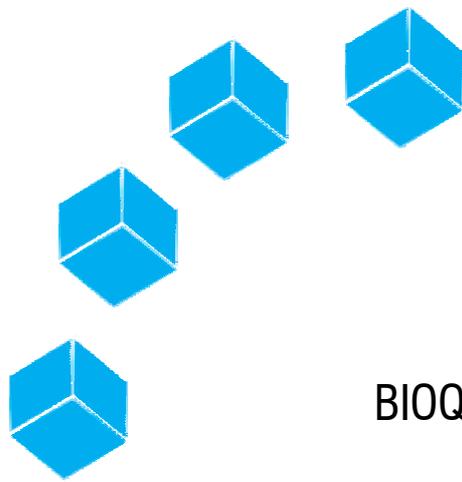
Rim

Pode realizar a gluconeogénese e libertar glucose para a corrente sanguínea. Responsável pela excreção de electrólitos, ureia, etc. A síntese de ureia, que ocorre no fígado, usa HCO_3^- , o que contribui para a descida do pH sanguíneo. Situações de **acidose metabólica** poderão, portanto ser agravadas pela ação do ciclo da ureia. Nestas circunstâncias, o azoto é eliminado pela ação conjunta do fígado e do rim: o excesso de azoto é primeiro incorporado em glutamina pela glutamina sintase. A glutaminase renal cliva então a glutamina em glutamato e NH_3 , que excreta imediatamente. Este

processo permite a excreção de azoto sem eliminar o anião bicarbonato.

14.5 Controle Hormonal

É efetuado principalmente por duas hormonas sintetizadas pelo pâncreas: a **insulina** e o **glucagon**. A insulina é libertada pelo pâncreas quando a concentração de glucose no sangue é elevada, i.e., sinaliza a abundância de glucose. A insulina estimula a entrada de glucose no músculo, a síntese de glicogênio e a síntese de triacilgliceridos pelo tecido adiposo. Inibe a degradação do glicogênio e a gluconeogênese. O glucagon é produzido pelo pâncreas quando os níveis de glucose no sangue baixam muito, e tem efeitos contrários aos da insulina. No fígado, o glucagon vai estimular a degradação do glicogênio e a absorção de aminoácidos gluconeogênicos. Vai também inibir a síntese do glicogênio e promover a libertação de ácidos gordos (em nível do tecido adiposo).



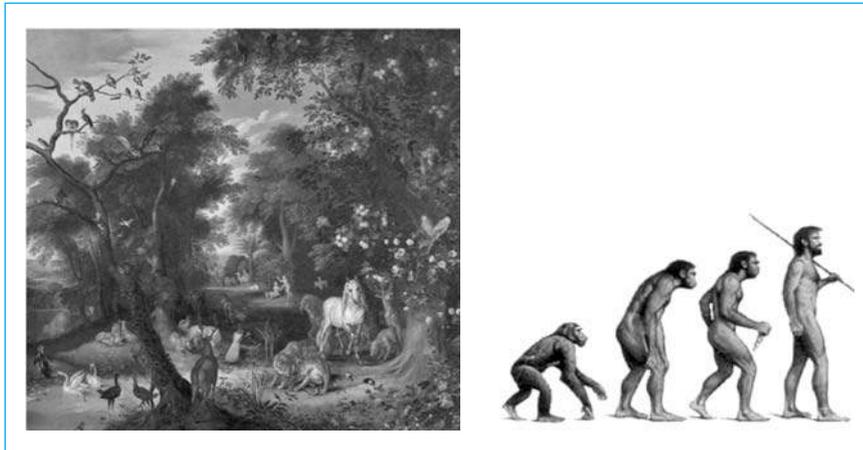
BIOQUÍMICA

Unidade 15

TÓPICOS EM BIOQUÍMICA
APLICADOS A BIOLOGIA

Unidade 15

TÓPICOS EM BIOQUÍMICA APLICADOS A BIOLOGIA



As mudanças ambientais e a evolução hominídea (o surgimento da espécie *Homo sapiens*).

A origem dos seres vivos está intimamente associada às circunstâncias e transformações ocorridas desde a formação do planeta Terra, há cerca de 4,5 bilhões de anos, passando por momentos de aquecimento e resfriamento, radiações UV, descargas elétricas, intenso vulcanismo, precipitações e evaporações.

Em virtude de tais acontecimentos, com incidência direta sobre compostos e elementos químicos da atmosfera primitiva: gás carbônico, gás nitrogênio, amônia, gás hidrogênio, metano, e vapor d'água, foi possível uma reorganização molecular que passou por alterações gradativas, a ponto de viabilizar o surgimento de uma rudimentar estruturação orgânica (os coaservados), evolutivamente capazes de promover interações entre si e com o meio.

Indícios revelam a existência de vidas (os fósseis), contidos no arcabouço geológico transcorrido 1 bilhão de anos desde a formação do planeta.

O metabolismo é o conjunto de reações químicas que ocorrem no organismo a fim de que esse gaste energia. Tais reações ocorrem em dois processos: o anabolismo, que cria moléculas complexas a partir de moléculas simples, e o catabolismo, que decompõe as moléculas complexas criadas no anabolismo para produzir energia. Dessa forma, quando o anabolismo trabalha superando a atividade do catabolismo o organismo ganha peso e ocorre inversa-

mente a perda de peso quando o catabolismo supera as atividades do anabolismo.

Cada organismo possui seu metabolismo distinto, ou seja, o metabolismo de cada organismo trabalha de forma única, sendo mais lento ou mais ágil dependendo do nível mínimo de energia que o organismo precisa para funcionar e desempenhar suas funções vitais. Existem vários tipos de metabolismo, porém existem alguns tipos que são mais importantes como o Metabolismo Basal que trabalha em função das principais atividades básicas do organismo, como a regulação da temperatura corporal, a regulação da pressão arterial e a regulação dos batimentos cardíacos, por exemplo. O Metabolismo da Atividade Física é o responsável por gastar energia enquanto o organismo está realizando atividades físicas específicas para a queima de energia e inespecíficas como escovar os dentes e pentear os cabelos, por exemplo. O Metabolismo Alimentar trabalha desde a ingestão do alimento no processo de mastigação até o processamento dos nutrientes pelo organismo.

Os carboidratos atuam de forma a acelerar o metabolismo, pois acelera os músculos, o sistema nervoso e as células sanguíneas, o que o torna indispensável para ter disposição e estar sempre ativo. As gorduras também são fundamentais para o metabolismo, pois retarda a digestão dos carboidratos e faz com que a energia gerada pelo organismo seja gasta de forma homogênea. As proteínas diminuem a velocidade da digestão dos carboidratos e ainda auxilia na queima de calorias.

A descoberta de como a planta se alimenta vem desde muito tempo (não foi uma verdadeira descoberta, mas foi um bom começo e na época foi bem aceita, pois essa dedução veio de um grande filósofo), começou exatamente no século IV a.C. com o filósofo Aristóteles que tinha dúvidas de como a planta se alimentava por que todo ser vivo precisa de alimento para se manter vivo. E depois de pensar, ele tirou a conclusão de que a planta tira seu alimento do solo. Essa idéia durou muito tempo.

- **Priestley**

Vários séculos depois exatamente no século XVIII um Químico chamado de Priestley queria saber por que o oxigênio da terra não se acabava afinal o ar era injuriado pela queima de velas (combustão) e pelos os animais. Até que um dia acidentalmente ele descobriu. Ele deixou uma vela acesa em um local fechado e sem querer deixou cair uma folha de hortelã junto à vela, depois de um tempo depois do oxigênio ter acabado por causa da combustão ele percebeu que dava para acender a vela novamente. Então ele chegou a seguinte descoberta:

a glicose é o glicídio mais utilizado no metabolismo das plantas. A partir disso a fórmula começou a ser escrita assim:

CO_2 (Gás Carbônico) + H_2O (Água) na planta com presença da luz é igual a $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (Glicídio) + O_2 (Oxigênio).

E a partir disso eles (cientistas) disseram que todos o oxigênio liberado vinha da molécula de CO_2 e o carbono unia-se a molécula de água formando o carboidrato.

• Van Niel

Van Niel era um estudante de uma faculdade de Microbiologia nos Estados Unidos. Um dia ele estava estudando sobre um grupo de bactérias que podiam fazer fotossíntese havia uma diferença no processo de fotossíntese dessas bactérias para a das plantas, é que em vez de elas utilizarem a água, elas utilizavam o Sulfeto de hidrogênio (H_2S) e do mesmo modo das plantas elas utilizavam o CO_2 (Gás Carbônico), mas não tinha como produto o O_2 (Oxigênio) diferente das plantas e nas pesquisas de Niel ele verificou que havia no citoplasma dessa bactéria Enxofre (S) e água (H_2O) então Van Niel se perguntava se essas bactérias precisam de CO_2 para fazer o processo de fotossíntese por que o oxigênio não é também subproduto dessa fotossíntese? Então ele chegou a ao seguinte resultado: o oxigênio liberado na fotossíntese das plantas não vem da molécula de CO_2 (Gás Carbônico) e sim da molécula de H_2O (água). Essa descoberta não chegou com muito impacto no mundo científico, mas Niel não parou por ai ele criou a partir dessa descoberta uma fórmula geral da fotossíntese que servia para qualquer ser fotossintetizante. A fórmula é a seguinte:

$\text{CO}_2 + \text{H}_2 \text{X} \rightarrow (\text{CH}_2\text{O})_n + \text{X} + \text{H}_2\text{O}$, onde X vai ser uma molécula que faz parte do elemento que vai ser absorvido, fora o CO_2 .

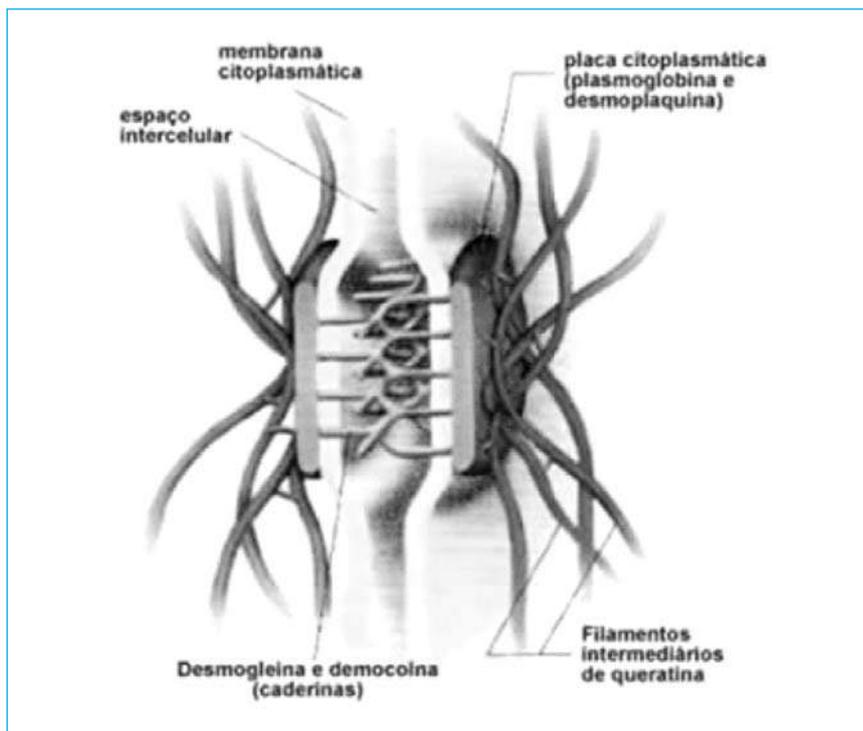
Já essa fórmula chamou a atenção de muitos cientistas e o resultado disso foi a comprovação dessa descoberta como veremos a seguir.

• Calvin e outros Cientistas

Calvin e sua equipe foram bastante importantes para a descoberta de Niel através da uma experiência onde eles pegaram uma planta (alga verde, chamada de Chlorella) colocaram em um local onde só era fornecida água com a molécula de oxigênio isótopo, um oxigênio mais pesado o e já no CO_2 era o oxigênio normal o mais comum na natureza. Essa foi uma forma de distinguir-los.

Depois do processo foi verificado que o oxigênio que estava no ar era o mesmo que estava na molécula de água fornecida a planta.

E no carboidrato (glicose) verificou-se que nas moléculas de oxigênio era o mesmo. Essa experiência foi feita várias vezes, invertendo as moléculas, ou seja, a água com a molécula de oxigênio mais comum (^{16}O) e no gás carbônico a molécula de oxigênio mais pesada (^{18}O) e o mesmo resultado, a molécula de oxigênio que estava na água era a mesma que estava no ar depois do processo de fotossíntese e a molécula que estava no carboidrato (glicose) era a mesma que estava na molécula de CO_2 e assim foi confirmada a descoberta de Van Niel.



Esquemática de uma junção desmossomal.

Os tecidos de um organismo são formados por agrupamentos de células semelhantes quanto à morfologia e a fisiologia, necessitando em algumas situações orgânicas de extrema conexão entre células adjacentes (vizinhas), assegurando, por exemplo: proteção contra a penetração de microorganismos patogênicos (que causam doenças), e em outros casos, estruturas que proporcionam o intercâmbio de substâncias.

Tais funções ocorrem devido a especializações presentes nas regiões mediadas pela membrana plasmática e envoltórios celulares, denominadas junções intercelulares, sendo: os desmossomos, as zônulas oclusivas (junções oclusivas), as zônula de adesão, e os nexos (junções comunicantes).

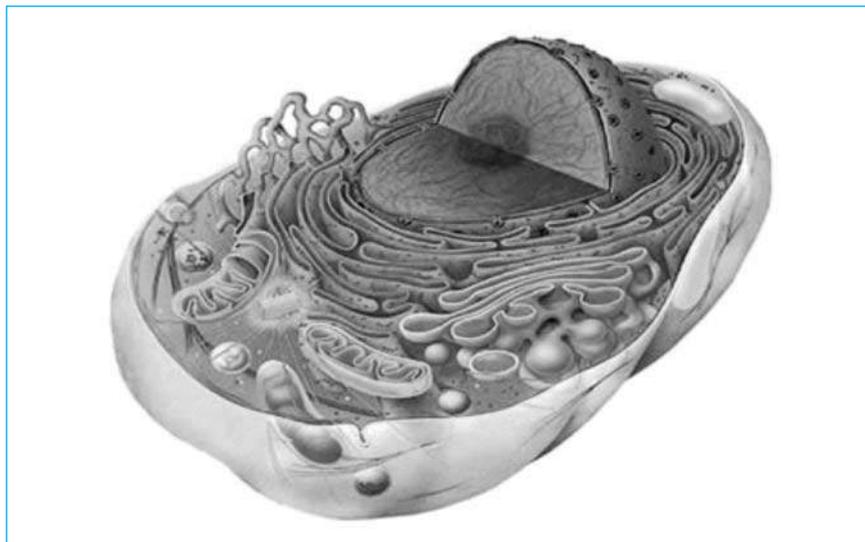
Desmossomo → ponte estabelecida entre duas células vizinhas, por onde se conectam filamentos intermediários, formando uma

estrutura de grande força tensora, composta de várias proteínas intracelular (placoglobina e desmoplaquina) e extracelular (desmogleina e desmocolina), existentes principalmente no tecido epitelial de revestimento (a pele) e músculo cardíaco.

Zônulas oclusivas →união entre as células (do intestino), impedindo a passagem e o armazenamento de substâncias e macromoléculas nos espaços intercelulares, vedando a comunicação entre dois meios (cavidades).

Nexos →são pontos comunicantes entre a membrana de uma célula e outra, através de proteínas transmembranares de ambas as células, formando poros (canais), por onde passam íons e pequenas moléculas. Esse tipo é encontrado em tecidos embrionários, células cardíacas e hepáticas.

Zônula de adesão →regiões que unem células vizinhas por meio de substâncias intercelulares adesivas, causando aderência sem que haja contato entre as membranas plasmáticas.



O citoplasma e as organelas de uma célula eucarionte.

O citoplasma é o espaço da célula compreendido entre a membrana plasmática e a membrana nuclear nos eucariotos, correspondendo nos procariotos toda a totalidade do conteúdo limitado pela membrana.

Esta região contém um fluido viscoso chamado de hialoplasma, também denominado de citosol ou citoplasma fundamental, constituído basicamente por íons dissolvidos em solução aquosa e substâncias de fundamental necessidade à síntese de moléculas orgânicas (carboidratos e proteínas).

Dessa forma, o citoplasma é considerado um colóide, onde estão imersas as organelas celulares: as mitocôndrias, os peroxissomos, os lisossomos, os cloroplastos, os vacúolos, os ribossomos, o com-

plexo de golgi, o citoesqueleto e o retículo endoplasmático liso e rugoso.

Entre as funções realizadas pelo citoplasma estão: o auxílio na morfologia da célula, relacionada à consistência do citosol e o armazenamento de substâncias indispensáveis à vida. Seu conteúdo está em constante movimentação, caracterizado por ciclose, visivelmente analisado em células vegetais observadas ao microscópio.



O complexo de Golgi e o aspecto morfológico de sacos empilhados

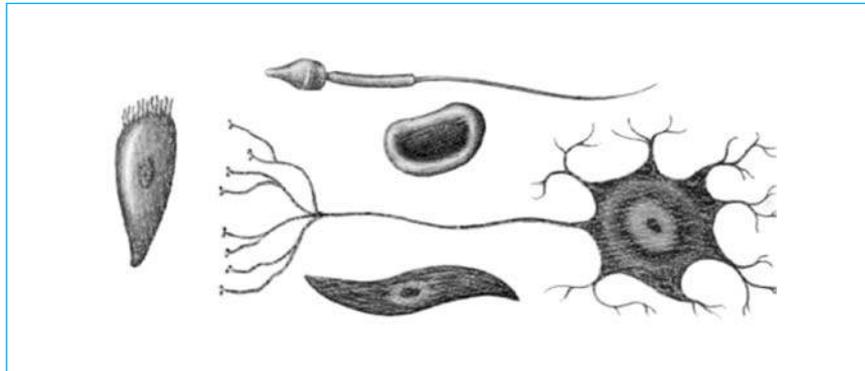
O complexo de golgiense, ou conhecido pelas seguintes denominações: aparelho de golgi, dictiossomo, golgiossomo ou complexo de golgie, constitui uma organela citoplasmática típica de células eucarióticas, com função fundamental de eliminação de substâncias produzidas pela síntese celular através do processo de secreção.

É formado por vesículas com morfologia de sacos achatados. Além de promover maturação e armazenamento de proteínas ribossômicas, efetua também a distribuição das moléculas sintetizadas e empacotadas nas vesículas.

Aderidas ao citoesqueleto as vesículas são transportadas no interior da célula até a região basal da membrana plasmática. A partir desse instante a membrana da vesícula se funde à membrana da célula, eliminando o conteúdo protéico para o meio extracelular.

Boa parte das vesículas transportadoras do retículo endoplasmático rugoso (RER) são transportadas em direção ao complexo de Golgi, passando por sínteses modificadas e enviadas aos seus destinos finais.

Essa organela tende a se concentrar em células especializadas na secreção de substâncias hormonais, principalmente células de órgãos como: o pâncreas (síntese de insulina e glucagon), Hipófise (somatotrofina – hormônio do crescimento) e Tireóide (T3 e T4).

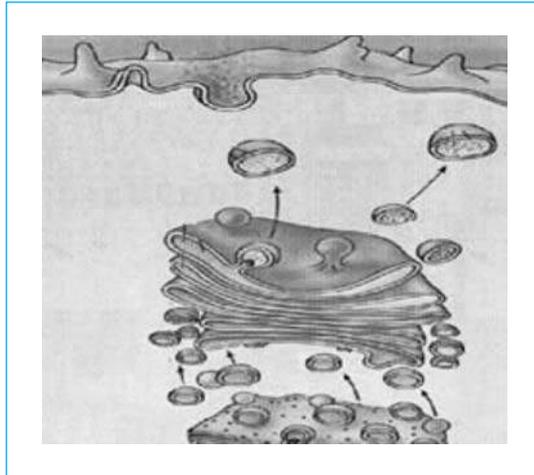


O aspecto morfológico de uma célula e sua fisiologia

Uma célula, de acordo com o controle genético, possui forma relacionada com a função que desempenha. Nos vegetais a morfologia é limitada devido à presença da parede celulósica conferindo angulosidades às células com aspecto romboédrico, enquanto nos animais a não existência da parede permite variados formatos.

- No epitélio estratificado pavimentoso (da pele, por exemplo), as células possuem formas poliédricas conferindo um grau de proximidade que desempenha proteção mecânica, bem como evitando a perda de água por desidratação, revestindo o organismo com muita eficácia.
- No tecido muscular a forma alongada e a estrutura das células contribuem com a capacidade de contração e distensão.
- No tecido conjuntivo sangüíneo, os glóbulos vermelhos do sangue (as hemácias), com forma achatada e região central abaulada (bicôncava), proporcionam melhor transporte de gás oxigênio e distribuição aos diversos tecidos do organismo.
- No tecido nervoso, as numerosas ramificações (dendritos e telodendros) das células nervosas realizam a recepção de estímulos e a transmissão de impulsos nervosos, muitas vezes com grande velocidade.
- O formato do espermatozóide, constituído por uma cabeça, uma peça intermediária e uma cauda, permite sua maior mobilidade.

Fatores externos podem influenciar no comportamento anatômico de uma célula. A pressão exercida pelo aglomerado celular em um tecido pode remodelar a estruturação de cada unidade, visto a maleabilidade conferida pela membrana plasmática.



Formação das vesículas lisossômicas

Os lisossomos são organelas citoplasmáticas membranosas presentes em praticamente todas as células eucariontes. Em seu interior existem enzimas que realizam normalmente a digestão intracelular, porém extracelular em casos excepcionais.

A estrutura de um lisossomo tem sua origem a partir do processo de síntese e transformações que envolvem a complexidade celular. Partindo inicialmente do controle genético, são sintetizadas moléculas de RNA precursoras das enzimas digestivas. Essas moléculas juntamente ao retículo endoplasmático rugoso realizam o processo de transcrição de uma proteína.

Finalizada a síntese, essas proteínas são transportadas em vesículas (pequenas bolsas) que se dissociam do retículo com destino ao complexo de Golgi. Nesse local as proteínas irão passar por transformações (maturação), havendo acréscimo de grupamentos químicos (fosforilação) nas extremidades dos filamentos protéicos, caracterizando o seu potencial enzimático.

Após esse estágio as enzimas formadas são empacotadas em vesículas que se desprendem do aparelho golgiense, constituindo o lisossomo. A este estado de pré-formação dá-se o nome de lisossomo primário e quando em ação funcional propriamente dita, formado: o vacúolo digestivo, o vacúolo autofágico e corpo residual, recebem a denominação de secundário.

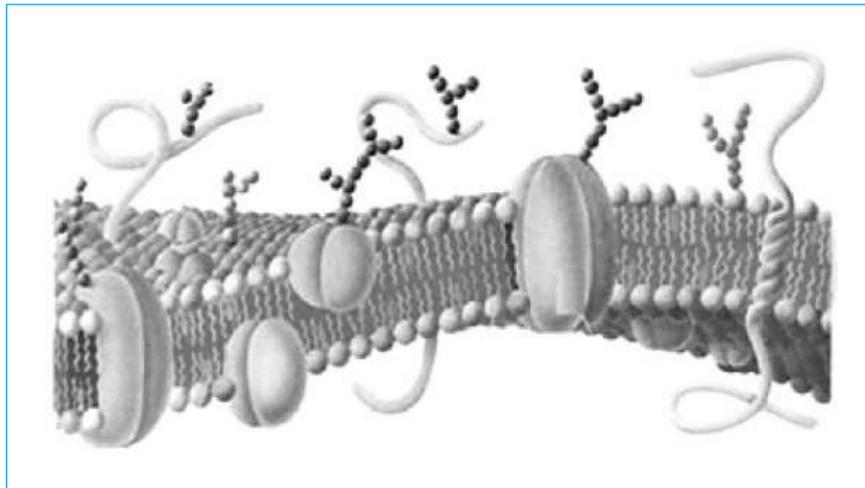
Quanto ao aspecto interno da vesícula lisossômica, esta possui um pH por volta de 5, um potencial hidrogeniônico ácido em virtude do conteúdo, visto que as enzimas são chamadas de hidrolases ácidas.

Durante o processo digestivo, os lisossomos podem tanto associar-se a fagossomos quanto a pinossomos (denominação que condiz com a consistência das substâncias ou partículas engolfadas), formando o vacúolo digestivo.

À medida que a digestão se processa, as moléculas necessárias ao metabolismo da célula atravessam a membrana do vacúolo dispersando-se pelo hialoplasma. O material não digerido constitui o corpo residual, eliminado por exocitose (clasmocitose ou defecação celular).

Essas organelas também podem atuar na degeneração de outros orgânulos da própria célula, mantendo a renovação das estruturas permanentemente reconstruídas, mecanismo chamado de autofagia (auto = próprio, fagia = comer).

Dependendo da informação e controle gênico, as enzimas lisossômicas, em resposta ao envelhecimento das células ou a qualquer alteração morfofisiológica (hormonal, lesões ou tumores), podem desencadear o mecanismo de morte celular programada (apoptose), ou seja, a célula se auto destrói, evitando maiores danos ao organismo.



O Modelo Mosaico Fluido

A membrana plasmática também denominada: plasmalema, membrana celular, membrana citoplasmática, constitui uma fina película lipoprotéica, com espessura variando de 7,5 a 10nm (nanômetros), delimitando o citoplasma de todos os tipos de células vivas (eucariontes e procariontes).

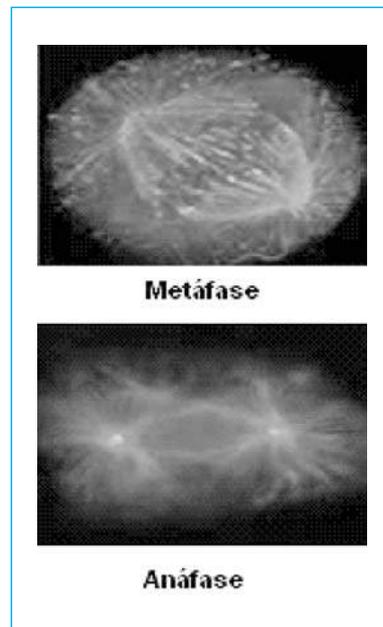
Entre os modelos já propostos quanto à composição e estruturação membranar ao longo da história da citologia, a melhor representação aceita atualmente foi a sugerida pelos cientistas Singer e Nicolson em 1972, simulada através de um mosaico fluido. Por essa representação, a membrana celular seria formada por uma bicamada fosfolipídica incrustada de proteínas transmembranares, situação comprovada a partir da visualização em microscópio.

À medida que se aperfeiçoavam os microscópios e técnicas de análise, foram sendo esclarecidos os questionamentos relaciona-

dos ao funcionamento deste limiar, assegurando as características intracelulares e o meio circundante.

A composição anfipática (polar e apolar) da molécula fosfolipídica, estabelecida pela bicamada juntamente com especificidade das proteínas nela contida, funcionam como portas de passagem para as substâncias, permitindo a translocação de soluto e solvente conforme a necessidade metabólica da célula, ou seja, a membrana possui característica semipermeável (permeabilidade seletiva) de substâncias ou partículas.

Pelo processo de difusão ou osmose são transportados substratos através da membrana, mantendo diferenças de concentração (hipotonicidade e hipertonicidade).



Fases da divisão mitótica

Mitose é o processo de divisão celular pelo qual uma célula eucarionte origina, em seqüência ordenada de etapas, duas células-filhas cromossomicamente e geneticamente idênticas.

A grosso modo costuma-se dividir este processo em dois momentos: o primeiro relacionado à formação de dois núcleos filhos e o segundo correspondendo à citocinese (divisão do citoplasma). Contudo, didaticamente detalhada em quatro etapas: **prófase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase**.

Prófase → é a etapa preparatória da célula para início da divisão, ocorrendo eventos correlacionados ao período de interfase, essenciais para o ciclo celular:

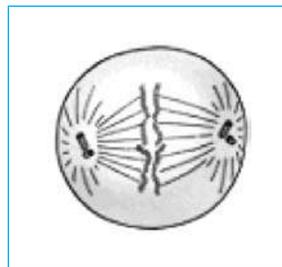
- Princípio da condensação (espiralização / compactação) dos cromossomos duplicados na interfase;

- Desaparecimento do nucléolo em consequência da paralisação do mecanismo de síntese;
- Duplicação do centríolo e migração desses para os pólos opostos da célula, formando microtúbulos, as fibras do fuso e do haster, ambas constituídas de tubulinas alfa e beta. As do fuso unem-se ao cinetócoro, região do centrômero (ponto de intersecção entre os braços cromossômicos), e as do haster dando suporte (fixação) juntamente à face interna da membrana plasmática.

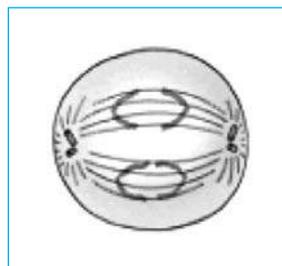


Metáfase → Fase de máxima condensação dos cromossomos e desfragmentação total da carioteca (membrana nuclear), havendo:

- Deslocamento e disposição linear dos cromossomos na placa equatorial (metafásica) da célula.
- ligação dos centrômeros às fibras do fuso.

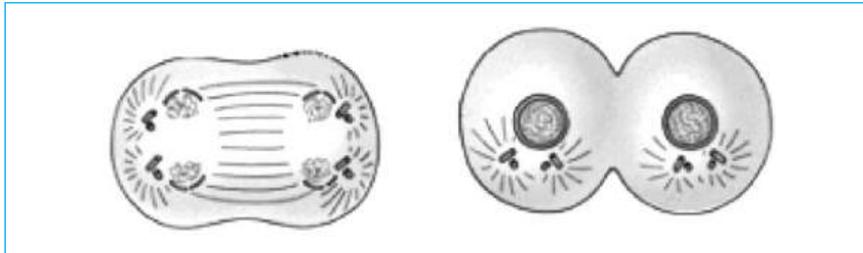


Anáfase → Fase da divisão onde ocorre a separação dos cromossomos duplicados, migrando cada cromátide irmã em direção aos pólos opostos, devido ao encurtamento dos microtúbulos, conseqüente à retirada de tubulinas.



Telófase → Última etapa da divisão mitótica, caracterizada pelo agrupamento e descompactação dos cromossomos (genoma) em

extremidades opostas, recomposição da carioteca e nucléolo, finalizando o processo com a citocinese (individualização do citoplasma em duas células-filhas).



Referências Bibliográficas:

CHAMPE, P.C. e HARVEY, R.A. Bioquímica Ilustrada. 2a ed. Artes Médicas Ltda., Porto Alegre - RS, 1997.

CONN, E. E., STUMPF, P. K.; Introdução à Bioquímica. 4a Edição, São Paulo. Ed. Edgard Blucher Ltda, 1990, 525 p.

DEVLIN, T.M. Manual de Bioquímica com correlações clínicas. Ed. Edgar Blucher, São Paulo. 1998.

GAW, A., COWAN. R. A., O'REILLY, D. ST. J., STEWART, M. J., SHEPHERD, J. Bioquímica Clínica. 2a edição, Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan S.A, 1999, 165 p.

GOLDBERG, S. Descomplicando a bioquímica. 2 Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

http://www.biologia.edu.ar/plantas/cell_vegetal.htm

MARZZOCO, A. e Torres, B.B. (1990) Bioquímica Básica. Ed. Guanabara Koogan S.A., 232p.

MONTGOMERY, R., CONWAY, T. W., Spector, A. A Bioquímica: uma abordagem dirigida por casos. 5 ed. São Paulo: Artes médicas, 1994.

NELSON, D. L. & Cox, M. Lehninger – Princípios de Bioquímica. São Paulo: Sarvier, 3ª ed., 2002.

VOET, D.; Voet, J.; Pratt, C. Fundamentos de Bioquímica. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

Campbell, M. Bioquímica. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

STRYER, L.; Tymoczko, J.L.; Berg, J.M. Bioquímica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 5ª ed., 2004.



BIOQUÍMICA

Coordenação e registro: Editora UFMS

Projeto gráfico: Lennon Godoi

Editoração eletrônica: Marcelo Brown

Fotolitos: Cromoarte - Editora e Publicidade Ltda