

Fernanda Galante  
Marcus Vinicius Ferreira de Araújo  
(organizadores)

# PRINCÍPIOS DA BIOQUÍMICA

PARA UNIVERSITÁRIOS, TÉCNICOS E  
PROFISSIONAIS DA ÁREA DE SAÚDE

 EDITORA  
**RIDEEL**

## Fernanda Galante

Mestre em Ciências Farmacológicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP); graduada em Farmácia pela Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Especialista em Fitoterapia Funcional (VP Consultoria/Unicsul); graduanda em Nutrição pela Universidade Nove de Julho (Uninove).

Docente de Farmacologia, Fisiopatologia, Fisiologia, Metabolismo, Bioquímica e Interação Fármaco-nutriente nos cursos de graduação em Enfermagem e Nutrição das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

Pesquisadora nas áreas de Farmacologia, Plantas Medicinais, Fisiologia e Saúde Pública. Membro do Conselho de Iniciação Científica (FMU).

Docente dos cursos de pós-graduação em Enfermagem Oncológica (quimioterapia e biologia molecular), Enfermagem em Cardiologia, Enfermagem em Pronto Socorro e Enfermagem em Psiquiatria da FMU. Docente do curso de pós-graduação em Nutrição Clínica da FMU e Fitoterapia Funcional da VP Consultoria. Membro/Coordenadora da Conbrafito (Conselho Brasileiro de Fitoterapia).

**Fernanda Galante**  
**Marcus Vinicius Ferreira de Araújo**  
(organizadores)

# PRINCÍPIOS DA BIOQUÍMICA

PARA UNIVERSITÁRIOS, TÉCNICOS E  
PROFISSIONAIS DA ÁREA DE SAÚDE

## EXPEDIENTE

PRESIDENTE E EDITOR	Italo Amadio
DIRETORA EDITORIAL	Katia F. Amadio
EDITORA-ASSISTENTE	Ana Paula Ribeiro
ASSISTÊNCIA EDITORIAL	Bianca C. Fratelli Carla Fernandes
PREPARAÇÃO DE TEXTOS	Milena Grassmann Bechara
REVISÃO	Ana Maria Tomasevicius Carolina Pereira Vicente Larissa Wostog Ono Luciana Chagas
PROJETO GRÁFICO	Sergio A. Pereira
DIAGRAMAÇÃO E ILUSTRAÇÕES	Rogério Godoy
ICONOGRAFIA	Jaqueline Spezia Luiz Fernando Botter

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Angélica Ilacqua CRB-8/7057

Princípios da bioquímica para universitários, técnicos e profissionais da área de saúde / Fernanda Galante, Marcus Vinicius Ferreira de Araújo (orgs.). – São Paulo : Rideel, 2018.  
512 p. : il., color

Bibliografia  
ISBN 978-85-339-5160-0

1. Bioquímica 2. Química I. Galante, Fernanda II. Araújo, Marcus Vinicius Ferreira de

18-0231

CDD 572

### Índice para catálogo sistemático:

1. Bioquímica

© Copyright - Todos os direitos reservados à



Av. Casa Verde, 455 – Casa Verde  
CEP 02519-000 – São Paulo – SP  
e-mail: sac@rideel.com.br  
www.editorarideel.com.br

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou processo, especialmente gráfico, fotográfico, fonográfico, videográfico, internet. Essas proibições aplicam-se também às características de editoração da obra. A violação dos direitos autorais é punível como crime (art. 184 e parágrafos, do Código Penal), com pena de prisão e multa, conjuntamente com busca e apreensão e indenizações diversas (artigos 102, 103, parágrafo único, 104, 105, 106 e 107, incisos I, II e III, da Lei nº 9.610, de 19-2-1998, Lei dos Direitos Autorais).

3 5 7 9 8 6 4 2  
0 4 1 9

# SUMÁRIO

Capítulo 1 – Revisão de química.....	5
Capítulo 2 – Bases moleculares da vida .....	40
Capítulo 3 – Membranas celulares.....	61
Capítulo 4 – Água: solventes das reações bioquímicas, eletrólitos e osmolalidade .....	79
Capítulo 5 – Equilíbrio acidobásico: o conceito de pH e os sistemas tampões .....	92
Capítulo 6 – Hemoglobina e transporte de oxigênio .....	109
Capítulo 7 – Aminoácidos .....	131
Capítulo 8 – Proteínas.....	150
Capítulo 9 – Enzimas .....	169
Capítulo 10 – Carboidratos .....	190
Capítulo 11 – Lipídios .....	209
Capítulo 12 – Bases nitrogenadas: purinas e pirimidinas.....	243
Capítulo 13 – Digestão e absorção de macronutrientes .....	261
Capítulo 14 – Lipoproteínas .....	278
Capítulo 15 – Bioenergética e conceitos de metabolismo .....	295
Capítulo 16 – Comunicação celular: segundos mensageiros .....	323
Capítulo 17 – Glicólise e fermentação .....	341
Capítulo 18 – Ciclo de Krebs .....	355
Capítulo 19 – Cadeia respiratória (fosforilação oxidativa) .....	370
Capítulo 20 – Metabolismo do glicogênio .....	383
Capítulo 21 – Via das pentoses fosfato (via do fosfogliconato) .....	403
Capítulo 22 – Metabolismo do nitrogênio.....	414
Capítulo 23 – Metabolismo de lipídios: betaoxidação (Ciclo de Lynen) .....	424
Capítulo 24 – Controle hormonal do metabolismo e períodos alimentares.....	438
Capítulo 25 – Exames bioquímicos .....	474
Respostas .....	497

# CURRÍCULOS COAUTORES

## CRISTIANE LOPES FEDERIGE

Mestre em Saúde Materno-Infantil pela Universidade de Santo Amaro, especialista em Docência do Ensino Superior e Administração Hospitalar pela Universidade Gama Filho e graduada em Enfermagem pela Universidade de Mogi das Cruzes. Atualmente é tutora e videoconferencista - Portal Educação Internet Ltda. e professora da Faculdade Mário Schenberg. Tem experiência na área de Enfermagem, com ênfase em Docência no Ensino Superior, atuando principalmente nos seguintes temas: Saúde Coletiva, Saúde do Idoso, Ensino Clínico, Semiologia e Semiotécnica.

## MARCO AURÉLIO FERREIRA FEDERIGE

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de Mogi das Cruzes (1995). Atualmente é professor do Centro Universitário FMU; professor convidado da Universidade Paulista na pós-graduação em Análises Clínicas; tutor no Portal Educação Internet Ltda. Tem experiência na área de Farmácia – Bioquímica, com ênfase em Análises Clínicas, atuando principalmente nos seguintes temas: Hematologia e Bioquímica Clínica.

A blue textured background, possibly representing water or a liquid surface, with a dark blue horizontal bar at the bottom.

## CAPÍTULO 1

A faded, grayscale background image showing a person's hand and arm, possibly holding a glass or a similar object, with a dark blue horizontal bar at the bottom.

# REVISÃO DE QUÍMICA

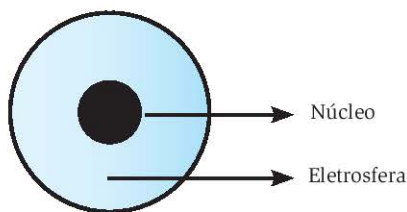
## 1.1 ÁTOMOS

A menor porção da matéria, seja ela sólida, líquida ou gasosa, é constituída por átomos. É difícil demonstrar o átomo, pois ele não pode ser visto a olho nu ou pesado em uma balança, porém sua estrutura é explicada didaticamente pelos modelos atômicos (Tabela 1.1).

**Tabela 1.1:** Descrição dos modelos atômicos elaborados por diferentes pesquisadores.

CIENTISTA	CARACTERÍSTICA DO MODELO ATÔMICO	MODELO	OBSERVAÇÕES
<b>John Dalton (1808)</b>	O átomo seria como uma minúscula esfera maciça, indivisível, impenetrável e indestrutível.	“modelo da bola de bilhar”	O átomo seria uma esfera (partícula) maciça e indivisível.
<b>Joseph John Thomson (1897)</b>	Neste modelo foi postulado que havia um feixe de partículas carregadas de energia elétrica negativa, as quais foram chamadas de elétrons.	“modelo de pudim com passas”	O pudim seria uma esfera positiva e as passas seriam os elétrons de carga negativa.
<b>Ernest Rutherford (1911)</b>	O átomo seria constituído por um núcleo central positivo, muito pequeno em relação ao seu tamanho total, porém com grande massa. Ao redor desse núcleo, localizam-se os elétrons com carga negativa e com pequena massa que neutraliza eletricamente o átomo.	“modelo planetário do átomo”	Os elétrons estão em órbitas compondo a eletrosfera, contudo as órbitas são elípticas.
<b>Niels Bohr (1913)</b>	Neste modelo é demonstrado que quanto maior a energia do elétron mais afastado ele está do núcleo.	“modelo planetário adaptado”  Camadas eletrônicas ou níveis energéticos.	Um elétron só pode estar em movimento ao redor do núcleo se estiver em órbitas específicas, definidas.

Assim, de modo geral, o átomo está dividido em duas regiões bem diferentes: **núcleo** e **eletrosfera** (Figura 1.1). O núcleo corresponde ao centro do átomo, que, apesar de pequeno, representa sua massa (peso).



**Figura 1.1:** Esquema representativo das regiões atômicas.

Cada região é composta por partículas subatômicas (Tabela 1.2). No núcleo encontram-se as partículas menores chamadas prótons (com cargas elétricas positivas) e os nêutrons (com carga elétrica nula). Na eletrosfera encontram-se partículas muito pequenas chamadas elétrons (com cargas elétricas negativas).

Tabela 1.2: Propriedades das partículas subatômicas.

PARTÍCULA	CARGA ELÉTRICA	MASSA (u)
Próton	Positiva (+)	1
Nêutron	Nula	1
Elétron	Negativa (–)	Desprezível

Cada átomo possui característica própria, a qual é dada por seu número atômico, representado pelo número de prótons. Por exemplo: todos os átomos de carbono têm necessariamente o mesmo número de prótons em seu núcleo (seis), embora possam ter um número de nêutrons diferente.

**Elemento químico** é o conjunto de átomos com o mesmo número atômico. Os elementos químicos são átomos já classificados e locados na tabela periódica. Assim, cada número atômico representa o “RG” do átomo, ou seja, quando se diz que o átomo possui o número atômico igual a 1, este sempre será o hidrogênio, se o seu número é 11, este sempre será o sódio e assim por diante.

Até o momento são conhecidos os números atômicos dos átomos de 1 a 118; 90 destes são encontrados na natureza, e os outros, fabricados artificialmente. O número atômico é representado pela letra **Z**.

Cada elemento químico possui um nome e este é representado por um símbolo (1, 2 ou 3 letras), sempre iniciando com letra maiúscula (Tabela 1.3):

Tabela 1.3: Nomes e símbolos de alguns elementos químicos.

NOME	SÍMBOLO	NOME	SÍMBOLO
Sódio	Na	Bromo	Br
Potássio	K	Ferro	Fe
Cálcio	Ca	Magnésio	Mg
Hidrogênio	H	Cobre	Cu
Oxigênio	O	Cloro	Cl
Carbono	C	Mercúrio	Hg
Nitrogênio	N	Iodo	I
Enxofre	S	Cromo	Cr
Selênio	Se	Boro	B
Zinco	Zn	Molibdênio	Mb

Os elementos químicos também possuem massa (peso atômico), representada pelas partículas que compõem o núcleo atômico, e o número de massa é representado pela letra **A**.

**Número atômico (Z):** é a quantidade de prótons que existe no núcleo do átomo; a partir deste número considera-se a quantidade de elétrons e o número de camadas que o átomo terá. Pode-se representar o número atômico (Z) por um número abaixo e à esquerda do símbolo do elemento. No caso do ferro será  ${}_{26}\text{Fe}$ .

**Massa atômica (A):** é a massa total do átomo, ou seja, a soma dos prótons e dos nêutrons. Representamos a massa atômica (A) por um número acima e à esquerda do símbolo do elemento. No caso do ferro será  $A = 26 \text{ prótons} + 30 \text{ nêutrons} = 56$ , ou  ${}^{56}\text{Fe}$ .

### 1.1.1 ELETROSFERA

Os elétrons, partículas subatômicas com cargas negativas, estão distribuídos em sete camadas ao redor do núcleo. Estas são denominadas K, L, M, N, O, P e Q, apresentam um número limite de elétrons em cada uma e, à medida que se afastam do núcleo, aumenta a energia dos elétrons nelas localizados (Tabela 1.4 e Figura 1.2).

**Tabela 1.4:** Camadas eletrônicas, de acordo com os níveis de energia e número máximo de elétrons por camada.

NÍVEL DE ENERGIA	CAMADA	NÚMERO MÁXIMO DE ELÉTRONS
1 <sup>a</sup>	K	2
2 <sup>a</sup>	L	8
3 <sup>a</sup>	M	18
4 <sup>a</sup>	N	32
5 <sup>a</sup>	O	32
6 <sup>a</sup>	P	18
7 <sup>a</sup>	Q	8



**Figura 1.2:** Representação esquemática das camadas eletrônicas para distribuição dos elétrons (eletrosfera).

Em cada camada ou nível de energia, os elétrons se distribuem em subcamadas ou subníveis de energia, representados pelas letras s, p, d, f, g, h e i, em ordem crescente de energia. Na literatura básica, são apresentados apenas os subníveis s, p, d e f.

SUBNÍVEL	s	p	d	f
Número máximo de elétrons	2	6	10	14

A distribuição dos elétrons em camadas (níveis eletrônicos) e subníveis não é um simples preenchimento de lacunas na eletrosfera, mas representa a característica de cada átomo de poder perder ou ganhar elétrons e assim promover interações químicas.

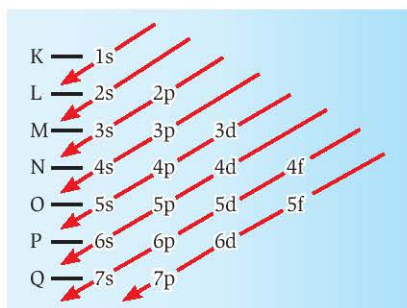
É importante lembrar que cada camada possui uma quantidade fixa de elétrons, porém, como cada átomo possui seu número próprio de elétrons, nem sempre ela estará totalmente ocupada. A camada mais próxima do núcleo (K) comporta somente dois elétrons; a camada L, imediatamente posterior, comporta oito, e assim sucessivamente.

O resumo das informações sobre a distribuição eletrônica está representado na Tabela 1.5:

**Tabela 1.5:** Demonstração do nível de energia, camadas eletrônicas, número máximo de elétrons em cada camada e distribuição eletrônica nos subníveis de energia (s, p, d e f).

NÍVEL	CAMADA	Nº MÁXIMO DE ELÉTRONS	SUBNÍVEIS			
			s <sup>2</sup>	p <sup>6</sup>	d <sup>10</sup>	f <sup>14</sup>
1ª	K	2	1s			
2ª	L	8	2s	2p		
3ª	M	18	3s	3p	3d	
4ª	N	32	4s	4p	4d	4f
5ª	O	32	5s	5p	5d	5f
6ª	P	18	6s	6p	6d	
7ª	Q	2 (8)	7s	7p		

Para facilitar a distribuição eletrônica dos diferentes elementos químicos, Linus Carl Pauling criou um sistema prático que permite demonstrar os subníveis em ordem crescente de energia (Figura 1.3). Os elétrons se distribuem segundo o nível de energia de cada subnível, numa sequência crescente em que ocupam primeiro os subníveis de menor energia e, por último, os de maior. Este sistema distribui os elétrons em diagonal e é denominado **Diagrama de Pauling**, representado a seguir.



**Figura 1.3:** Diagrama de Linus Pauling demonstrando a distribuição eletrônica nas diferentes camadas da eletrosfera e nos subníveis de energia (note que a distribuição é feita na diagonal).

As setas indicam a ordem crescente dos níveis de energia:  $1s^2$   $2s^2$   $2p^6$   $3s^2$   $3p^6$   $4s^2$   $3d^{10}$   $4p^6$   $5s^2$   $4d^{10}$   $5p^6$   $6s^2$   $4f^{14}$   $5d^{10}$   $6p^6$   $7s^2$   $5f^{14}$   $6d^{10}$   $7p^6$ .

Cabe ressaltar que os elétrons da última camada (mais afastados do núcleo) são responsáveis pelo comportamento químico do elemento, por isso são denominados elétrons de valência. Assim, a camada de valência de um átomo é a última camada eletrônica ocupada por seus respectivos elétrons.

## 1.2 TABELA PERIÓDICA

A tabela periódica foi criada para organizar os elementos químicos. A primeira versão, de formato retangular, foi inventada pelo russo Dimitri Mendeleiev, em 1869. Atualmente, a tabela periódica apresenta novos dados, como as descobertas de novos elementos e o número de massa atômica mais preciso.

Sem dúvida, a tabela periódica apresenta, de modo organizado, todos os detalhes sobre os elementos químicos, que estão dispostos por ordem crescente de **número atômico (Z)**. É constituída por 7 períodos e 18 colunas. Os elementos da mesma linha pertencem ao mesmo **período** e os que estão na mesma coluna fazem parte do mesmo **grupo (família)**.

Essa organização obedece à seguinte lei periódica:

**“As propriedades físicas e químicas dos elementos são funções periódicas de seus números atômicos”.**

### 1.2.1 PERÍODOS

As filas horizontais da tabela periódica são chamadas períodos e estão numeradas de um a sete, segundo a International Union for Pure and Applied Chemistry (Iupac – Associação Internacional de Química Pura e Aplicada). Os períodos possuem quantidades diferentes de elementos químicos. O período 1, por exemplo, é representado apenas por 2 elementos: hidrogênio e hélio. Já o período 4 começa com o potássio e termina com o criptônio, totalizando 18 elementos químicos. No período 6, ao contar-se a série dos lantanídeos, o total de elementos químicos é de 32 (Figura 1.4).

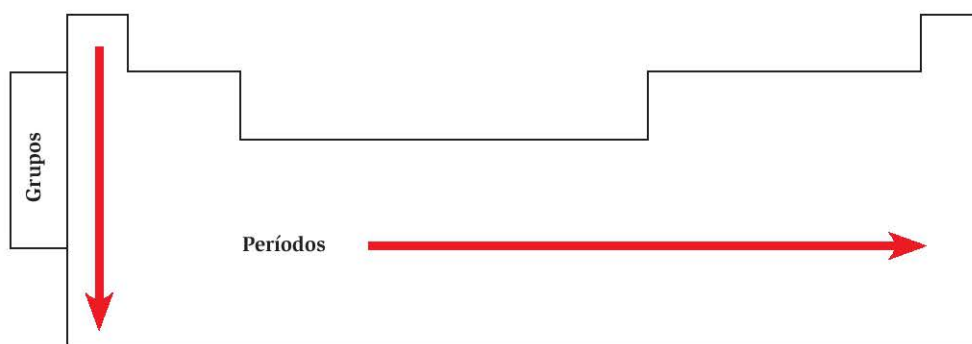


Figura 1.4: Representação da localização dos períodos e grupos na tabela periódica.

### 1.2.2 GRUPOS OU FAMÍLIAS

A tabela periódica possui 18 colunas. Cada uma recebe o nome de grupo (antigamente chamado de família) e contém elementos com propriedades químicas semelhantes (Figura 1.5). Os grupos são numerados em algarismos romanos na seguinte ordem: IA, IIA, IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIIIB (que possui três colunas), IB, IIB, IIIA, IVA, VA, VIA, VIIA e o grupo 0.

Os grupos maiores possuem cinco ou seis elementos e são chamados **grupos representativos**, principais ou grupos A. São enumerados de IA até VIIA mais o grupo 0 (o grupo 0 é representado pelos gases nobres). Os grupos menores, encontrados na região



Os elementos da tabela periódica também são classificados, de acordo com suas características, em:

**Metais:** representam a maioria dos elementos da tabela. São bons condutores de eletricidade e calor, maleáveis e dúcteis, possuem brilho metálico característico e são sólidos, com exceção do mercúrio. Na sua forma iônica, apresentam carga positiva (cátions).

**Não metais ou ametais:** estão entre os mais abundantes na natureza, fazem parte dos compostos orgânicos e, ao contrário dos metais, não são bons condutores de calor e eletricidade, não são maleáveis e dúcteis e não possuem brilho. Na sua forma iônica, apresentam carga negativa (ânions).

**Semimetais:** os semimetais estão localizados em uma faixa diagonal que percorre a tabela periódica do boro ao telúrio. São semicondutores elétricos e térmicos. Todavia, a Sociedade Brasileira de Química (SBQ), desde o ano de 2001, desconsidera a classificação dos semimetais em suas tabelas periódicas, classificando os elementos germânio, antimônio e polônio como metais e os elementos boro, silício, arsênio e telúrio como ametais.

**Gases nobres** (grupo 18): são no total 6 elementos e sua característica mais importante é a inércia química (estabilidade elétrica).

**Hidrogênio:** o hidrogênio é um elemento considerado à parte por ter comportamento único.

Conforme mencionado anteriormente, na tabela periódica os elementos também estão distribuídos de acordo com suas características químicas (Figura 1.7).

Diagrama da Tabela Periódica organizado em grupos:

- Metais alcalinos:** Grupo 1 (exceto H).
- Metais alcalinoterrosos:** Grupo 2.
- Metais de transição:** Grupos 3 a 10.
- Metais de transição interna:** Lanthanides (La) e Actinides (Ac).
- Semimetais:** Elementos na diagonal (B, Si, Ge, As, Sb, Te).
- Não metais:** Elementos no canto superior direito (C, N, O, F, Ne, P, S, Cl, Ar, Br, I, Xe, At, Rn).
- Gases nobres:** Grupo 18.

Figura 1.7: Organização da tabela periódica em metais, não metais e semimetais.

Como demonstrado anteriormente, os elementos químicos estão agrupados na tabela periódica de acordo com suas características comuns, contudo, cada elemento apresenta seu número atômico, massa e distribuição eletrônica.

Na tabela periódica, os átomos (elementos químicos) apresentam o **número de prótons** (cargas positivas) **igual ao número de elétrons** (cargas negativas), representando um sistema eletricamente neutro (carga elétrica total igual a zero).

A tendência de perder, ganhar e/ou compartilhar elétrons em sua camada de valência torna os elementos químicos capazes de interagir formando compostos iônicos e/ou moléculas.

### 1.3 REGRA DO OCTETO E IONIZAÇÃO

Chamada de *teoria do octeto*, a regra do octeto corresponde a uma regra química segundo a qual átomos tendem a combinar-se de modo a ter, cada um, 8 elétrons na sua camada de valência, ficando com a mesma configuração eletrônica de um gás nobre.

Figura 1.5: Tabela periódica dos elementos químicos.

1	Novo Original																18	
1A																	VIIIA	
1																	2	
H																	He	
Hidrogênio																	Hélio	
1.00794																	4.002602	
3	4															10		
Li	Be															Ne		
Lítio	Berílio															Neônio		
6.941	9.012182															20.1797		
11	12															18		
Na	Mg															Ar		
Sódio	Magnésio															Argônio		
22.989770	24.3050															39.948		
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Potássio	Cálcio	Escândio	Títânio	Vanádio	Cromo	Manganês	Ferro	Cobalto	Níquel	Cobre	Zinco	Gálio	Germanínio	Arsênio	Selênio	Bromo	Criptônio	
39.0983	40.078	44.955910	47.867	50.9415	51.9961	54.938049	55.8457	58.933200	58.6934	63.546	65.409	69.723	72.64	74.92160	78.96	79.904	83.798	
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Rubídio	Estrôncio	Ítrio	Zircônio	Níbio	Molibdênio	Técnelio	Rútenio	Ródio	Paládio	Prata	Cádmio	Índio	Estanho	Antimônio	Telúrio	Iodo	Xenônio	
85.4678	87.62	88.90585	91.224	92.90638	95.94	(98)	101.07	102.90550	106.42	107.8682	112.411	114.818	118.710	121.760	127.60	126.90447	131.293	
55	56	57 a 71		72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
Cs	Ba			Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Césio	Bário			Háfnio	Tântalo	Tungstênio	Rênio	Osmio	Írrio	Platina	Ouro	Mercurio	Talco	Chumbo	Bismuto	Polônio	Astato	Radônio
132.90545	137.327			178.49	180.9479	183.84	186.207	190.23	192.217	195.078	196.96655	200.59	204.3833	207.2	208.98038	(209)	(210)	(222)
87	88	89 a 103		104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118
Fr	Ra			Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Uub	Uut	Uuq	Uup	Uuh	Uus	Uuo
Frâncio	Rádio			Rúterfórdio	Dubnio	Seabórgio	Bohrio	Háscio	Meitnério	Darmstádio	Roentgênio	Ununbium	Ununtrium	Ununquádio	Ununpentium	Ununhexium	Ununseptium	Ununoctium
(223)	(226)			(261)	(262)	(266)	(264)	(269)	(271)	(271)	(272)	(285)	(284)	(289)	(288)	(292)		

Nota: os números de subgrupo 1-18 foram adotados em 1984 pela International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada). Os nomes dos elementos 112-118 são os equivalentes latinos desses números.

Lantanídeos		57 La Lantânio 138.9055	58 Ce Céio 140.116	59 Pr Praseodímio 140.90765	60 Nd Neodímio 144.24	61 Pm Promécio (140)	62 Sm Samário 150.36	63 Eu Európio 151.964	64 Gd Gadolínio 157.25	65 Tb Térbio 158.92534	66 Dy Disprósio 162.500	67 Ho Hólmio 164.93032	68 Er Érbio 167.259	69 Tm Tulio 168.93421	70 Yb Ítério 173.04	71 Lu Lutécio 174.967
Actinídeos		89 Ac Actínio (227)	90 Th Tório 232.0381	91 Pa Protactínio 231.03688	92 U Urânio 238.02891	93 Np Netúnio (237)	94 Pu Plutônio (244)	95 Am Americio (243)	96 Cm Cúrio (247)	97 Bk Berquélio (247)	98 Cf Califórnio (251)	99 Es Eisstênio (252)	100 Fm Férmio (257)	101 Md Mendelevio (258)	102 No Nobelio (259)	103 Lr Laurêncio (262)

Massas atômicas entre parênteses são aquelas do isótopo mais estável ou comum.

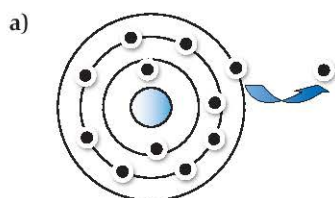
SÉRGIO A. PEREIRA

Átomos que não possuem 8 elétrons na sua última camada podem perder, ganhar ou compartilhar com outros átomos, de maneira a alcançar uma estrutura de maior estabilidade. Esse processo de rearranjo dos elétrons de valência (última camada) é responsável pela ocorrência de ligações químicas entre os elementos.

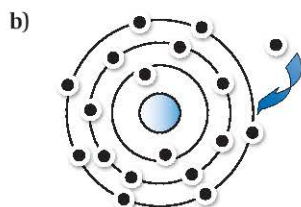
Esse comportamento em busca da estabilidade permite que os átomos, no organismo, existam em formas com cargas elétricas chamadas de **íons**. Ainda pela atração entre as cargas elétricas é possível formar as diferentes moléculas que constituem o ser humano.

**Íons** são átomos com números desiguais entre prótons e elétrons, apresentando cargas positivas ou negativas. O processo de perda ou ganho de elétrons é chamado de ionização. Assim, se um átomo perde um elétron, estará com mais cargas elétricas positivas do que negativas e será chamado de **cátion**. Por outro lado, se um átomo ganha um elétron, estará agora com mais cargas negativas do que positivas e será chamado de **ânion**. A forma de simbolizar o íon de um átomo é escrevendo seu símbolo químico seguido pelo número de cargas positivas (+) ou negativas (-).  $Mg^{+2}$ , por exemplo, simboliza um íon magnésio, com duas cargas positivas, por ter perdido dois elétrons.  $Cl^{-1}$  simboliza um cloro com um elétron a mais.

Exemplos da formação de íons (Figura 1.8):



O esquema (a) representa o elemento sódio (Na), o qual possui  $Z = 11$ , ou seja, 11 cargas positivas e 11 negativas. Ao perder um elétron (●) da última camada, passa a ser chamado de íon  $Na^{+}$ , portanto, um cátion.



O esquema (b) representa o elemento cloro (Cl), o qual possui  $Z = 17$ , ou seja, 17 cargas positivas e 17 negativas. Ao ganhar um elétron (●) na última camada, passa a ser chamado de íon  $Cl^{-}$ , portanto, um ânion.

**Figuras 1.8a e 1.8b:** Representação esquemática dos elementos sódio (a) e cloro (b), demonstrando a formação de íons. No esquema (a), o elemento sódio possui número atômico igual a 11 (distribuição eletrônica = 2 elétrons na camada K, 8 na camada L e 1 na camada M) e, para se tornar estável, deverá perder o elétron da camada M, assim se tornará um cátion com mais cargas positivas do que negativas. No esquema (b), o elemento cloro possui  $Z = 17$  (2 elétrons na camada K, 8 na camada L e 7 na camada M), segundo a regra do octeto, deverá ganhar mais um elétron para se tornar estável, dessa forma, se torna um ânion com mais cargas negativas do que positivas.

## 1.4 OXIDAÇÃO/REDUÇÃO E RADICAIS LIVRES

A oxidação é a perda de elétrons por um elemento químico ou molécula, o que resulta em redução da energia de potencial. A redução é o oposto da oxidação e representa ganho de elétrons.

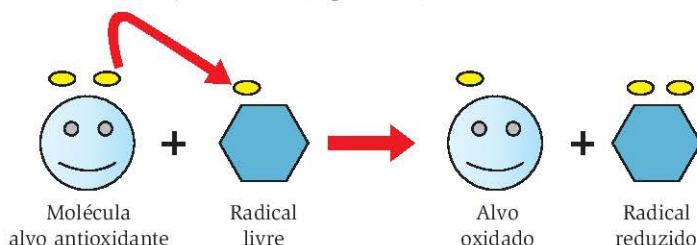
Os fenômenos de oxidação e redução ocorrem conjuntamente, pois sempre que uma substância perde elétrons, outra substância os ganha. As reações de oxirredução são

muito comuns, ocorrendo nas pilhas e no organismo durante o processo de metabolização dos alimentos. Essas reações são extremamente importantes para a manutenção do equilíbrio corpóreo, chamado de homeostasia. Quando não ocorrem adequadamente ou quando estão ocorrendo em excesso no organismo, átomos ou grupos de átomos podem apresentar-se como átomos com elétrons não pareados ou **radicais livres**.

Quando este tipo de reação ocorre, os reagentes envolvidos são chamados de agentes oxidantes — aqueles que adquirem elétrons e se tornam reduzidos no organismo —, e os agentes redutores perdem elétrons e se tornam oxidados.

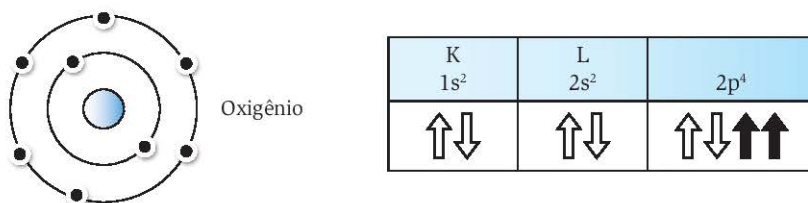
### 1.4.1 RADICAIS LIVRES

Os radicais livres são instáveis, muito reativos e destrutivos para as moléculas vizinhas, atingindo a estabilidade quando ganham ou perdem seu elétron não pareado para outra molécula. Se esta molécula for um antioxidante, o radical livre será “neutralizado”; caso seja uma molécula importante para o funcionamento ideal de uma célula, este radical pode promover destruição celular (Figura 1.9).



**Figura 1.9:** Representação esquemática da ação de uma molécula antioxidante impedindo que o radical livre permaneça com um elétron não pareado.

Nesse contexto, o átomo de oxigênio e sua molécula  $O_2$ , fundamental para a sobrevivência dos seres humanos, possuem particular participação na formação dos radicais livres. O oxigênio possui  $Z = 8$  e, com a distribuição eletrônica como na Figura 1.10, os elétrons estão nas camadas K (2) e L (6), com relação aos subníveis 2 elétrons em  $1s^2$ , 2 elétrons no  $2s^2$  e 4 elétrons no  $2p^4$  e, neste último, 2 não estão pareados.



**Figura 1.10:** Representação esquemática da distribuição eletrônica do elemento oxigênio. Na camada K este elemento possui dois elétrons pareados, já na camada L, no subnível s, os elétrons estão pareados, porém, no subnível p, dois estão pareados e dois não estão pareados (setinhas para cima e em preto), estes elétrons tornam a molécula de oxigênio muito reativa, o que lhe dá a característica de radical livre.

Esta distribuição eletrônica torna o oxigênio altamente reativo, buscando atingir a estabilidade ao completar seus orbitais, podendo promover ligações do tipo covalente para compartilhar elétrons e se tornar uma molécula estável como, por exemplo, a molécula de  $O_2$ .

Durante os processos metabólicos dos organismos que consomem oxigênio (aeróbicos), são formadas grandes quantidades de radicais livres ou espécies reativas do oxigênio (ERO), incluindo o radical peróxido  $O_2^-$ , o radical hidroxila  $OH^-$  e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Os radicais livres e a ação de antioxidantes estão detalhados no quadro ao final deste capítulo.

## 1.5 LIGAÇÕES QUÍMICAS

As ligações químicas ocorrem devido à tendência dos elementos químicos de buscar a estabilidade e podem ser de dois tipos: iônica e covalente.

### 1.5.1 LIGAÇÃO IÔNICA

Este tipo de ligação ocorre sempre entre **metais** (Tabela 1.7) e **não metais** (Tabela 1.8) e **metais e hidrogênio**, com transferência de elétrons do elemento que tem 1, 2 ou até 3 elétrons na última camada para o outro que tem número maior de elétrons, sempre com o objetivo de que todos os átomos envolvidos fiquem com 8 elétrons na última camada e, dessa forma, se tornem estáveis.

**Tabelas 1.7 e 1.8:** A Tabela 1.7 (esq.) representa alguns dos metais da tabela periódica e a estrutura de Lewis (quantos elétrons estão na última camada). A Tabela 1.8 (dir.) representa alguns dos ametais e gases nobres da tabela periódica e a estrutura de Lewis para estes.

METAIS	
Elemento	Camada de valência
Sódio	Na•
Potássio	K•
Magnésio	Mg••
Cálcio	Ca••
Bário	Ba••
Alumínio	Al•••
Prata	Ag•
Ferro	Fe••
Zinco	Zn••
Ouro	Au•
Cobre	Cu•

AMETAIS E GASES NOBRES	
Elemento	Camada de valência
Carbono	•C•
Fósforo	••P••
Nitrogênio	••N••
Oxigênio	••O••
Enxofre	•S•
Flúor	•F•
Cloro	••Cl••
Bromo	••Br••
Iodo	••I••
Hélio	He••
Neônio	••Ne••

Exemplo de ligação iônica:

O NaCl, cloreto de sódio, famoso cristal de sal de cozinha, é formado pela atração entre as cargas positivas do íon  $\text{Na}^+$  e negativas do  $\text{Cl}^-$  (Figura 1.11). O Na tem em sua camada de valência apenas 1 elétron e, ao perdê-lo, fica com 8 na última camada e passa a ser um cátion (carga +). O Cl possui 7 elétrons em sua camada de valência e, ao ganhar um elétron, completa 8 e se torna um ânion (carga -), recebendo o nome de cloreto (Figura 1.12).



Figura 1.11: Cristais formados por cloreto de sódio a partir de ligação iônica.

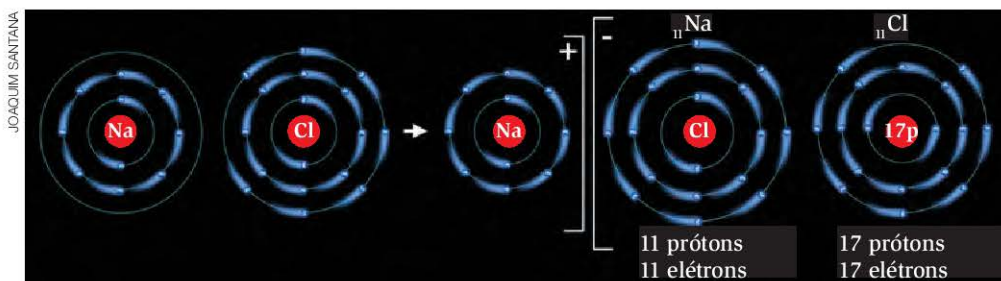


Figura 1.12: Demonstração esquemática de uma ligação iônica.

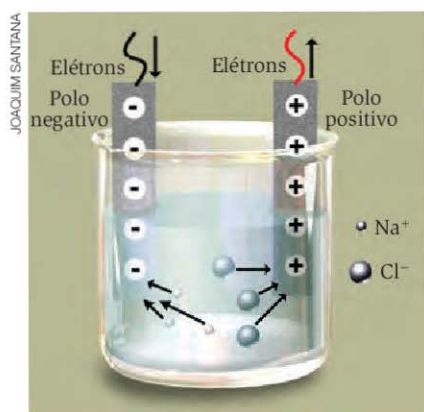
Seguindo a regra química de que cargas iguais se repelem e cargas opostas se atraem, estes dois íons podem se atrair, mantendo-se unidos. Essa força de atração é chamada de **ligação iônica**. O composto formado é chamado de **composto iônico**, no qual a carga elétrica efetiva é zero (cargas positivas e negativas se anulam).

PROPRIEDADES DOS COMPOSTOS IÔNICOS
Alto ponto de fusão (PF) e ponto de ebulição (PE).
Sólidos à temperatura ambiente (formam cristais – Figura 1.11).
Quando em meio aquoso, conduzem corrente elétrica.
Cristais duros e quebradiços.

Os compostos iônicos sofrem dissociação em meio aquoso, ou seja, são capazes de se separar por afinidade eletrônica com o solvente (Figura 1.13). No organismo humano, a maior parte dos compostos iônicos está na forma dissociada nos líquidos corpóreos, sendo chamados de **eletrólitos**, e a solução que os contém é chamada de **solução eletrolítica**. Esse nome se deve à capacidade de condução de corrente elétrica dessa solução (Figura 1.14).

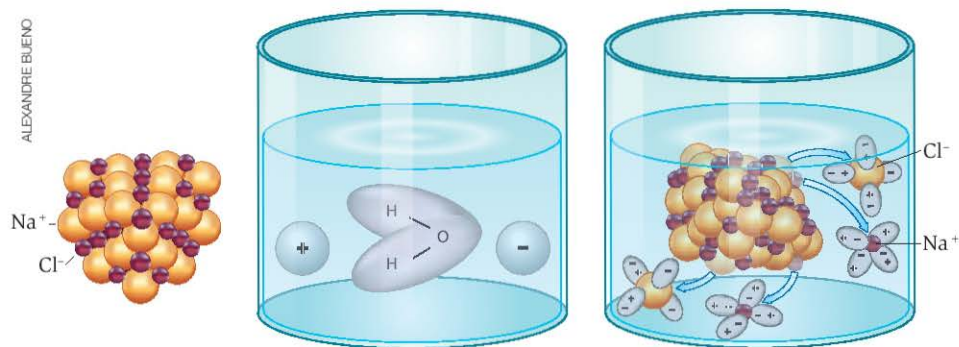


**Figura 1.13:** O composto iônico na forma de cristal não conduz corrente elétrica, mas pode se dissociar em solvente (água).



**Figura 1.14:** Após a dissociação, ao se colocar um eletrodo na solução obtida entre água e o composto iônico haverá condução de corrente elétrica.

O melhor exemplo de uma solução eletrolítica é o soro fisiológico 0,9%, usado nos hospitais, composto por cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% em água destilada. O composto iônico se dissocia na água e os eletrólitos Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> são usados pelas células do organismo. A água funciona como solvente e veículo para o composto e os eletrólitos, respectivamente (Figura 1.15).



**Figura 1.15:** Solução eletrolítica formada por um solvente polar (água) e um composto iônico (no caso, cloreto de sódio). O composto na forma de cristal é depositado no solvente e, por afinidade eletrônica, os polos positivos do solvente atraem os íons negativos (cloreto) e os polos negativos atraem os íons positivos (sódio), ocorrendo, assim, a dissociação.

Vale ressaltar que os íons e os compostos iônicos fazem parte da constituição dos líquidos corpóreos, sendo fundamentais para o bom funcionamento do organismo.

## 1.5.2 LIGAÇÃO COVALENTE

É aquela formada por compartilhamento de elétrons entre seus átomos. Não há perda ou ganho de elétrons, mas uma “sociedade” entre os átomos. Nessa situação, existe um par de elétrons que está sendo compartilhado entre os dois átomos. Este par de elétrons não pertence unicamente a nenhum dos dois átomos, e sim está sendo utilizado igualmente por ambos.

Este tipo de ligação ocorre **entre os ametais** e também entre **ametais e hidrogênio**. Cabe aqui uma observação importante: o hidrogênio possui somente um próton e, conseqüentemente, um elétron na sua única camada (K). Este elemento não poderá ter 8 elétrons na sua última camada, porém atinge a configuração estável quando compartilha elétrons, ficando com a estrutura eletrônica semelhante ao gás hélio (2 elétrons na camada de valência).

A melhor forma de visualizar uma ligação covalente é utilizando a notação de Lewis, chamada de **estrutura eletrônica de pontos**.

Para a representação abreviada da quantidade de elétrons de um átomo, a estrutura eletrônica de pontos irá representar apenas os elétrons da camada de valência, que serão responsáveis pelas ligações químicas. Cada elétron é representado por um ponto. O potássio (símbolo K, número atômico 19), por exemplo, tem o seu núcleo rodeado por 19 elétrons, 2 no primeiro nível, 8 no segundo nível, 8 no terceiro e 1 no quarto e último nível (distribuição eletrônica feita de acordo com Linus Pauling). A estrutura de pontos nesse caso é **K•**, com o ponto representando o único elétron da última camada.

Conforme já abordado anteriormente, os elementos químicos representativos de um mesmo grupo da tabela periódica possuem a notação de Lewis (Quadro 1.1) semelhante, mudando-se apenas o símbolo do elemento, pois apresentam o mesmo número de elétrons na última camada. Nos elementos de transição, será necessária prévia distribuição eletrônica pelo Diagrama de Pauling para identificar a quantidade de elétrons na sua camada de valência.

**Quadro 1.1:** Representação da estrutura de Lewis com elétrons na camada de valência.

HIDROGÊNIO	GRUPO DO CARBONO	GRUPO DO NITROGÊNIO	CALCOCÊNIOS	HALOCÊNIOS
H•	•C•	•N•	•O•	•F•

Levando-se em consideração a regra do octeto, os elementos de cada grupo apresentarão o seguinte comportamento para completar a última camada por meio de ligações covalentes:

- o hidrogênio deve compartilhar um elétron;
- o grupo do carbono deve compartilhar 4 elétrons;
- o grupo do nitrogênio deve compartilhar 3 elétrons;
- os calcocênios devem compartilhar 2 elétrons;
- os halocênios devem compartilhar 1 elétron.



O centro da carga negativa fica mais próximo do elemento mais eletronegativo ( $\delta^-$ ), enquanto o elemento menos eletronegativo possui carga parcial positiva ( $\delta^+$ ), assim:



#### RESUMINDO:

As ligações químicas importantes para a constituição dos elementos corpóreos são de dois tipos principais: iônicas e covalentes.

As ligações iônicas ocorrem entre metal + ametal e metal + hidrogênio, devido à atração entre cargas positivas e negativas dos átomos envolvidos, formando compostos iônicos que se dissociam em solução aquosa.


As ligações covalentes ocorrem por compartilhamento de elétrons entre ametal + ametal e ametal + hidrogênio, formando moléculas que não se dissociam em solução aquosa.

As ligações covalentes podem ser do tipo apolar (entre elementos idênticos) e polar (entre elementos químicos diferentes). No caso da ligação polar, são formadas moléculas com polaridade (polos positivos e negativos).

Na explicação anterior, foi introduzido o termo **eletronegatividade**, que pode ser conceituado da seguinte forma: é a atração que um átomo exerce sobre os elétrons em uma ligação química.

Voltando aos exemplos anteriores, quando dois átomos idênticos se combinam, como, por exemplo, na molécula de  $\text{H}_2$ , ambos possuem a mesma eletronegatividade. Já se a ligação ocorre entre átomos diferentes, como, por exemplo, no HCl, o par de elétrons compartilhado terá preferência em permanecer mais próximo do elemento mais eletronegativo. Dessa forma, a molécula formada apresentará um dipolo (uma região positiva e uma região negativa), como demonstrado anteriormente.

Os elementos químicos mais eletronegativos estão listados na Figura 1.16:



ELEMENTOS	
	F
	O
	Cl
	N
	I
	C, S
	H
	Ca
	Na

**Figura 1.16:** Elementos da tabela periódica de acordo com seu comportamento eletronegativo.

É importante salientar que os elementos com maior eletronegatividade (alta energia de ionização — dificuldade em perder elétrons) são os não metais da tabela periódica, destacando-se o flúor, o oxigênio e o nitrogênio. Os elementos mais eletropositivos, ou seja, com menor eletronegatividade, são os metais, particularmente os que se encontram na parte inferior esquerda da tabela periódica (Figura 1.17).



Figura 1.17: Localização dos elementos eletronegativos e eletropositivos na tabela periódica.

## 1.6 LIGAÇÕES INTERMOLECULARES

Como as moléculas se mantêm unidas? Como são formadas as diferentes estruturas de uma célula?

A resposta a essas perguntas é simples: as estruturas que compõem o organismo são formadas por moléculas unidas por ligações intermoleculares. Quanto maior a força de atração, maior será a coesão entre as moléculas. Estas ligações podem ser do tipo dipolo-dipolo e pontes de hidrogênio.

### 1.6.1 LIGAÇÕES INTERMOLECULARES DO TIPO DIPOLO-DIPOLO

Como discutido anteriormente, moléculas formadas por ligação covalente polar apresentam polaridade, ou seja, uma região positiva e uma região negativa. Nesse caso, as ligações entre elas ocorrem por interação (ação mútua entre duas moléculas ou partículas), chamada de força elétrica, na qual a região positiva de uma molécula se sente atraída pela região negativa de outra molécula (Figura 1.18), o que as mantém unidas.

Exemplo:

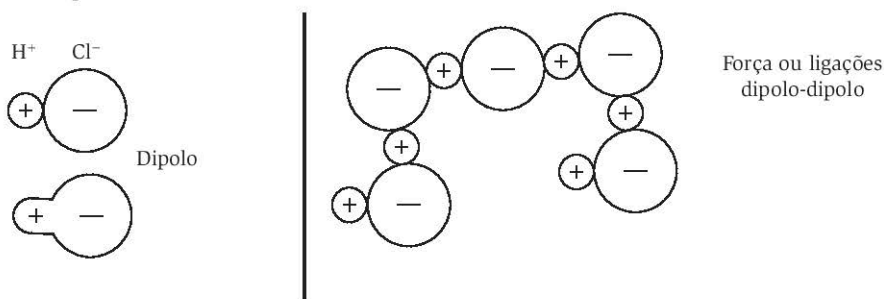


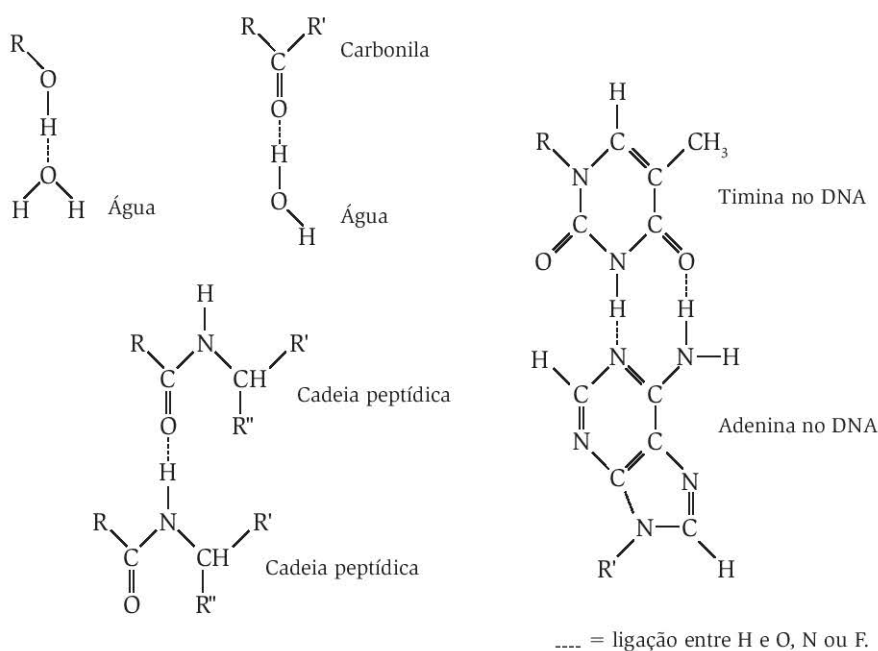
Figura 1.18: Representação esquemática das forças de atração por cargas opostas - ligação dipolo-dipolo.

Com relação às moléculas formadas por ligação covalente apolar (não apresentam polos positivo e negativo), estas podem interagir mediante ações eletrostáticas entre dipolos momentâneos. Sobre determinada pressão, a atração entre as moléculas apolares pode superar o valor de sua repulsão de forma a se atraírem mutuamente; esse processo é chamado de Forças de Van der Waals (dipolo induzido).

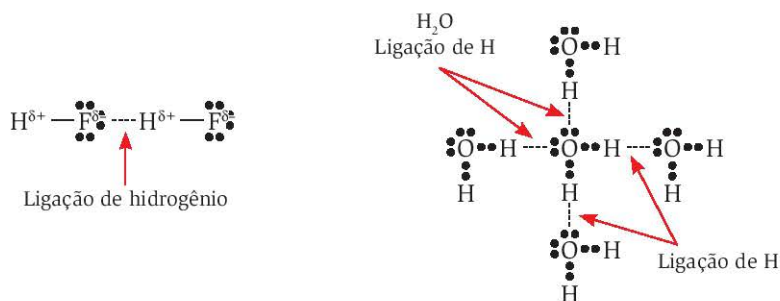
### 1.6.2 LIGAÇÕES INTERMOLECULARES DO TIPO PONTES DE HIDROGÊNIO

Este tipo de ligação ocorre por uma atração especial entre dipolos permanentes e é de extrema importância para a manutenção de estruturas químicas, como, por exemplo, da água. Quando o hidrogênio apresenta uma ligação covalente com um átomo eletronegativo (flúor, oxigênio ou nitrogênio) (Figuras 1.19a e 1.19b), este apresenta uma carga parcial positiva, podendo interagir com um par de elétrons não compartilhados. Devido às pequenas dimensões dos elementos químicos H, F, O e N e também à grande diferença de eletronegatividade nas ligações destes elementos com o hidrogênio, ocorrem polos intensos em volumes muito pequenos.

a)

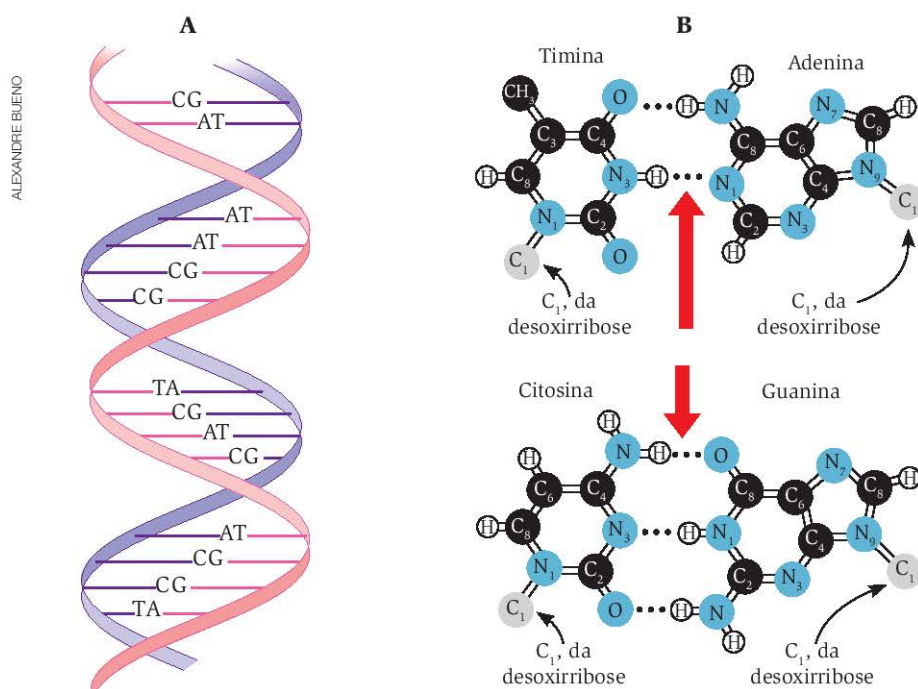


b)



**Figuras 1.19a e 1.19b:** A figura (a) demonstra as principais estruturas do organismo mantidas por pontes de hidrogênio. A figura (b) demonstra as pontes de hidrogênio formadas pela ligação de um H a um F ou, no caso das moléculas de água, a ligação de H com o oxigênio.

As pontes de hidrogênio são ligações importantes para o organismo, pois ajudam a determinar a forma estrutural de várias proteínas que podem estar localizadas em regiões intracadeia (intramolecular — entre moléculas dentro de uma macromolécula biológica) ou intercadeia (intermolecular — altamente seletiva entre duas moléculas). Estas também são importantes na transmissão das informações genéticas, visto que a dupla hélice do DNA humano é mantida por esse tipo de ligação química (Figuras 1.20a e 1.20b). O DNA é composto por interações intermoleculares específicas (ligações de hidrogênio) entre os pares de bases. As bases de uma fita são pareadas com as bases da segunda fita, de modo que uma adenina é sempre pareada com uma timina, enquanto a citosina é sempre pareada com a guanina (mais detalhes sobre DNA estão no capítulo 2).



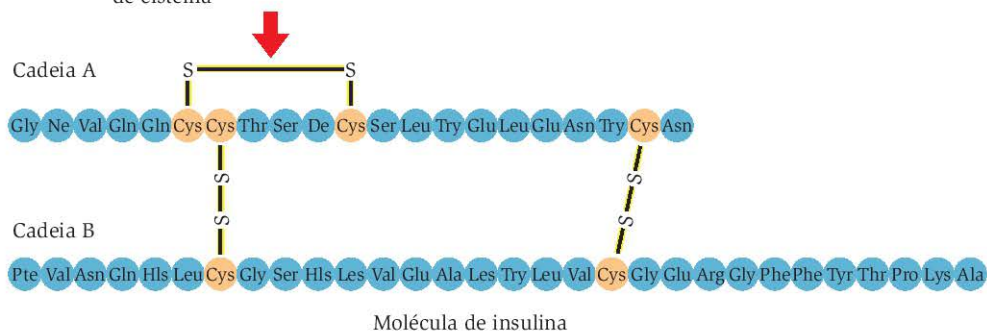
**Figuras 1.20a e 1.20b:** Em (a) está representada a dupla hélice do DNA mantida pelas pontes de hidrogênio, já em (b) está demonstrado o local de ocorrência das pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas timina com adenina e citosina com guanina. É importante notar que, nesse caso, a ligação do tipo ponte de hidrogênio se dá por hidrogênio ligado a nitrogênio e hidrogênio ligado a oxigênio.

### 1.6.3 LIGAÇÕES INTERMOLECULARES DO TIPO PONTES DISSULFETO

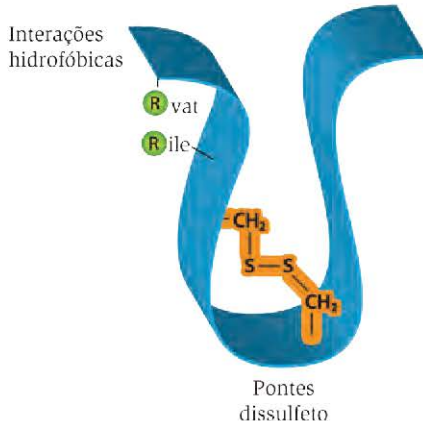
Este tipo de ligação ocorre, principalmente, entre aminoácidos (cisteína, por exemplo) que possuam enxofre (S) em sua molécula, favorecendo a configuração ideal de proteínas importantes para o organismo, como, por exemplo, a insulina.

O enxofre possui  $Z = 16$  e distribuição eletrônica ( $1s^2$ ,  $2s^2$ ,  $2p^6$ ,  $3s^2$ ,  $3p^6$ ), ou seja, 2 elétrons na camada K, 8 elétrons na camada L e 6 elétrons na camada M, precisando assim compartilhar 2 elétrons para atingir a estabilidade. Quando dois átomos de enxofre compartilham elétrons, ambos tendem a permanecer unidos por ligação covalente. Esta ligação é chamada de pontes dissulfeto, como demonstrado nas Figuras 1.21a e 1.21b:

- a) Pontes dissulfeto ligando resíduos de cisteína



- b) ALEXANDRE BUENO



**Figuras 1.21a e 1.21b:** Em (a) são demonstradas as pontes dissulfeto na molécula de insulina. Esse tipo de ligação ocorre pela atração elétrica entre dois enxofres; no caso, entre os enxofres da molécula do aminoácido cisteína. Em (b) estão as interações hidrofóbicas e as pontes dissulfeto. É importante notar a ligação entre os dois enxofres (S-S).

A seguir estão relacionados os principais ânions e cátions, para facilitar o entendimento sobre ligações químicas.

ÂNIONS MONOVALENTES			
Aluminato	$\text{AlO}_2^-$	Hidrogenossulfito	$\text{HSO}_3^-$
Brometo	$\text{Br}^-$	Hidróxido	$\text{OH}^-$
Cianato	$\text{OCN}^-$	Hipoclorito	$\text{ClO}^-$
Cianeto	$\text{CN}^-$	Hipofosfito	$\text{H}_2\text{PO}_2^-$
Clorato	$\text{ClO}_3^-$	Iodeto	$\text{I}^-$
Cloreto	$\text{Cl}^-$	Metafosfato	$\text{PO}_3^-$
Clorito	$\text{ClO}_2^-$	Nitrato	$\text{NO}_3^-$
Fluoreto	$\text{F}^-$	Nitrito	$\text{NO}_2^-$
Hidreto	$\text{H}^-$	Perciorato	$\text{ClO}_4^-$
Hidrogenocarbonato	$\text{HCO}_3^-$	Permanganato	$\text{MnO}_4^-$
Hidrogenossulfato	$\text{HSO}_4^-$	Tiocianato	$\text{SCN}^-$
Hidrogenossulfeto	$\text{HS}^-$		

Continua...

**ÂNIOS BIVALENTES**

Carbonato	$\text{CO}_3^{2-}$	Oxalato	$\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$
Cromato	$\text{CrO}_4^{2-}$	Óxido	$\text{O}^{2-}$
Dicromato	$\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$	Peróxido	$\text{O}_2^{2-}$
Estanato	$\text{SnO}_3^{2-}$	Pirossulfato	$\text{S}_2\text{O}_7^{2-}$
Estanito	$\text{SnO}_2^{2-}$	Plumbato	$\text{PbO}_3^{2-}$
Fluorsilicato	$\text{SiF}_6^{2-}$	Plumbito	$\text{PbO}_2^{2-}$
Fosfito	$\text{HPO}_3^{2-}$	Sulfato	$\text{SO}_4^{2-}$
Hipossulfato	$\text{S}_2\text{O}_6^{2-}$	Sulfeto	$\text{S}^{2-}$
Manganato	$\text{MnO}_4^{2-}$	Sulfito	$\text{SO}_3^{2-}$
Manganito	$\text{MnO}_3^{2-}$	Tiossulfato	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$
Metassilicato	$\text{SiO}_3^{2-}$	Zincato	$\text{ZnO}_2^{2-}$

**ÂNIOS TRIVALENTES**

Antioniato	$\text{SbO}_4^{3-}$
Antimonito	$\text{SbO}_3^{3-}$
Arseniato	$\text{AsO}_4^{3-}$
Arsenito	$\text{AsO}_3^{3-}$
Borato	$\text{BO}_3^{3-}$
Ferricianeto	$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$
Fosfato	$\text{PO}_4^{3-}$

**ÂNIOS TETRAVALENTES**

Ferrocianeto	$\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$
Hipofosfato	$\text{P}_2\text{O}_6^{4-}$
Piroantimoniato	$\text{Sb}_2\text{O}_7^{4-}$
Piroarseniato	$\text{As}_2\text{O}_7^{4-}$
Pirofosfato	$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$
Silicato	$\text{SiO}_4^{4-}$

**CÁTIONS DE METAIS COM NOX FIXO**

Metais alcalinos (Nox = +1)	Metais alcalinoterrosos (Nox = +2)	Outros metais	Cátions de não metais
Lítio $\text{Li}^+$	Cálcio $\text{Ca}^{2+}$	Prata $\text{Ag}^+$	Hidrogênio $\text{H}^+$
Sódio $\text{Na}^+$	Estrôncio $\text{Sr}^{2+}$	Zinco $\text{Zn}^{2+}$	Hidrônio ou Hidroxônio $\text{H}_3\text{O}^+$
Potássio $\text{K}^+$	Bário $\text{Ba}^{2+}$	Cádmio $\text{Cd}^{2+}$	Amônio $\text{NH}_4^+$
Rubídio $\text{Rb}^+$	Rádio $\text{Ra}^{2+}$	Alumínio $\text{Al}^{3+}$	
Césio $\text{Cs}^+$	Magnésio $\text{Mg}^{2+}$	Bismuto $\text{Bi}^{3+}$	
Frâncio $\text{Fr}^+$			

Continua...

CÁTIONS DE METAIS COM NOX VARIÁVEL		
Nox	Metal	Cátions
+1 e +2	Cobre	Cobre I (cuproso) $\text{Cu}^+$
		Cobre II (cúprico) $\text{Cu}^{2+}$
	Mercúrio	Mercúrio I (mercuroso) $(\text{Hg}_2)^{2+}$
		Mercúrio II (mercúrico) $\text{Hg}^{2+}$
+1 e +3	Ouro	Ouro I (auroso) $\text{Au}^+$
		Ouro III (áurico) $\text{Au}^{3+}$
+2 e +3	Ferro	Ferro II (ferroso) $\text{Fe}^{2+}$
		Ferro III (férico) $\text{Fe}^{3+}$
	Crômio	Crômio II (cromoso) $\text{Cr}^{2+}$
		Crômio III (crômico) $\text{Cr}^{3+}$
	Níquel	Níquel II (níqueloso) $\text{Ni}^{2+}$
		Níquel III (níquelico) $\text{Ni}^{3+}$
	Cobalto	Cobalto II (cobaltoso) $\text{Co}^{2+}$
		Cobalto III (cobáltico) $\text{Co}^{3+}$
+2 e +4	Chumbo	Chumbo II (plumboso) $\text{Pb}^{2+}$
		Chumbo IV (plúmbico) $\text{Pb}^{4+}$
	Estanho	Estanho II (estanoso) $\text{Sn}^{2+}$
		Estanho IV (estânico) $\text{Sn}^{4+}$
+2 +3 e +4	Manganês	Manganês II (manganoso) $\text{Mn}^{2+}$
		Manganês III $\text{Mn}^{3+}$
		Manganês IV (mangânico) $\text{Mn}^{4+}$

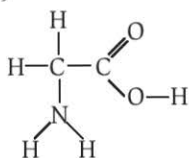
## 1.7 COMPOSTOS ORGÂNICOS

Os compostos orgânicos apresentam sempre o elemento químico **carbono**, possuindo também hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. A união desses elementos químicos dá origem às macromoléculas ou biomoléculas orgânicas como: proteínas (aminoácidos) (Figuras 1.22a e 1.22b), carboidratos (Figuras 1.23a-1.23g), lipídios (Figuras 1.24a e 1.24b), vitaminas (Figuras 1.25a-1.25c) e ácidos nucleicos.

Exemplos:

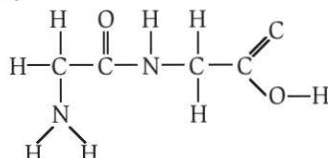
Os aminoácidos são a menor fração das proteínas.

a)



Glicina

b)

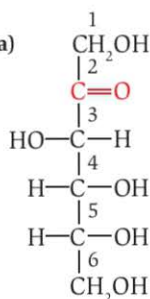


Aminoácidos ligados

**Figuras 1.22a e 1.22b:** Em (a) está demonstrado o aminoácido glicina e, em (b), uma estrutura padrão de aminoácidos ligados.

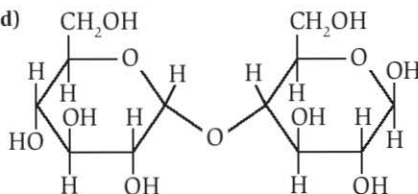
Os carboidratos são os glicídios, ou açúcares, responsáveis pela energia no organismo. São encontrados na forma de monossacarídeos: frutose (a), glicose (c) e galactose (e); dissacarídeos: sacarose (b), maltose (d) e lactose (f); e polissacarídeos, como a celulose (g).

a)



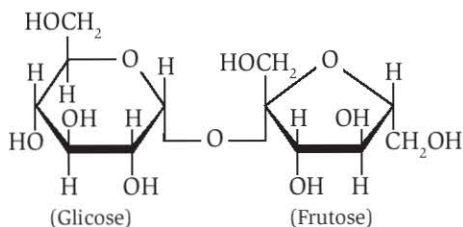
D-Frutose

d)



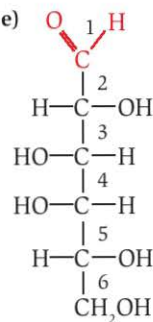
Maltose

b)



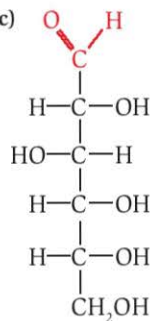
Sacarose

e)



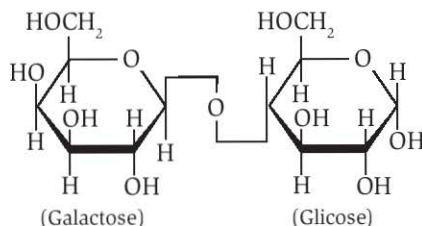
D-Galactose

c)

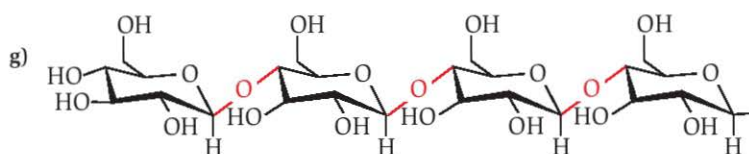


D-Glucose

f)



Lactose

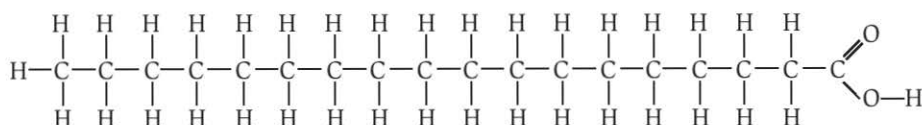


Celulose

**Figuras 1.23:** (a) molécula de frutose; (b) frutose ligada a uma glicose formando a sacarose; (c) molécula de glicose; (d) dissacarídeo, maltose formada pela ligação de duas moléculas de glicose; (e) molécula de galactose; (f) dissacarídeo, lactose formada pela união de uma glicose e uma galactose; (g) estrutura da celulose, um polissacarídeo formado pela ligação de várias moléculas de glicose.

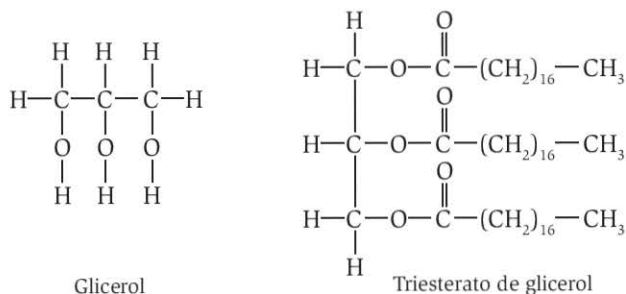
Os lipídios são compostos apolares responsáveis por estruturas e energia no organismo.

a)



Ácido esteárico

b)

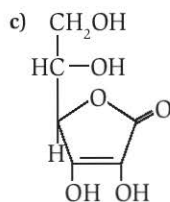
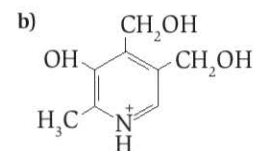
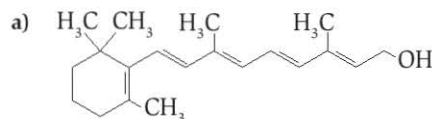


Glicerol

Triesterato de glicerol

**Figuras 1.24a e 1.24b:** A figura (a) representa um ácido graxo saturado, e a (b), um triglicéride (triesterato de glicerol) formado por um glicerol (ao lado) e três ácidos graxos.

As vitaminas são compostos formados por carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio e são fundamentais para o bom funcionamento do organismo.



**Figuras 1.25a, 1.25b e 1.25c:** Em (a) está representada a vitamina A, de característica lipossolúvel e importante para a renovação tecidual; em (b), a vitamina B6, de característica hidrossolúvel e importante para a síntese proteica; e em (c), a vitamina C, um poderoso antioxidante.

Embora os compostos orgânicos possuam os mesmos elementos químicos em suas moléculas, não existe uma única característica que seja peculiar a esses compostos, ou seja, cada biomolécula possui uma função específica da qual o organismo necessita para manter sua integridade. São conhecidos cerca de 9 milhões de compostos orgânicos e os compostos inorgânicos somam aproximadamente 1 milhão.

Com relação às características químicas dos compostos orgânicos, a maioria decompõe-se acima de 400°C. Na Química Inorgânica, é comum encontrar compostos que não se decompõem sob temperaturas inferiores a 1000°C. Os compostos orgânicos são combustíveis; eles se unem ao gás oxigênio formando gás carbônico e água. Também existem compostos orgânicos que não são solúveis em água, como os hidrocarbonetos que compõem a gasolina. Por outro lado, existem compostos orgânicos, tais como o álcool comum, o acetato de sódio (sal orgânico) e a acetona, que são solúveis em água. A grande maioria consiste em molécula e não ioniza quando dissolvida em água. A solução aquosa desses compostos não conduz eletricidade. Na Tabela 1.9 há uma comparação entre compostos orgânicos e inorgânicos.

**Tabela 1.9:** Principais diferenças entre compostos orgânicos e inorgânicos.

PROPRIEDADES	ORGÂNICOS	INORGÂNICOS
Estado físico à temperatura ambiente	Sólido, líquido e gasoso	Sólido
Combustão	Queimam	Não queimam
PF e PE (P = 1 atm)	Baixos	Altos
Solubilidade	Insolúveis em água (maioria)	Solúveis em água (maioria)
	Solúveis em solventes orgânicos (maioria)	Insolúveis em solventes orgânicos (maioria)
Condutividade elétrica	Não conduzem	Conduzem quando fundidos ou dissolvidos em água
Reações	Lentas	Rápidas

A presença de carbono nos compostos orgânicos se deve à sua capacidade de formar moléculas de cadeias extensas. Esses compostos podem sofrer reações químicas, porém lentamente, e sempre preservando uma parte de sua molécula.

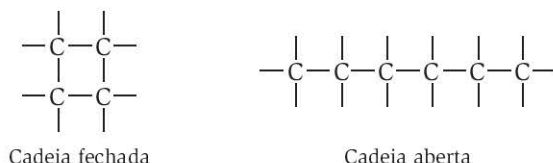
O átomo de carbono possui quatro elétrons em sua camada de valência; dessa forma, espera-se que forme quatro ligações covalentes para se tornar estável. Essas ligações podem ser feitas indiferentemente com outros átomos de carbono ou com o hidrogênio, pois tais elementos se atraem quimicamente, formando cadeias chamadas de carbônicas. O oxigênio e o nitrogênio também podem se ligar ao carbono; nesse caso, participarão da cadeia de um composto orgânico formando seu grupo funcional específico.

**Cadeia carbônica** – série de carbonos ligados por ligação covalente.

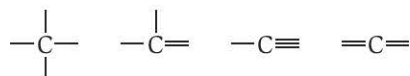
**Grupo funcional** – átomo ou grupo de átomos característico de certa classe funcional.

**Classe funcional ou função química** – conjunto de substâncias que apresentam semelhanças na fórmula química estrutural e, por consequência, possuem propriedades químicas semelhantes.

Os átomos de carbono ligam-se formando cadeias carbônicas que podem ser abertas ou fechadas:



Os átomos de carbono podem se ligar por uma, duas ou até três valências.



A nomenclatura de compostos orgânicos segue a regra elaborada pela Iupac e o nome de um composto é formado por três partes: prefixo, infixo e sufixo.

O prefixo indica o número de carbonos presentes na cadeia, apresentado no Quadro 1.2.

**Quadro 1.2:** Prefixos utilizados na denominação das cadeias carbônicas.

PREFIXO	NÚMERO DE CARBONOS
Met	1
Et	2
Prop	3
But	4
Pent	5

PREFIXO	NÚMERO DE CARBONOS
Hex	6
Hept	7
Oct	8
Non	9
Dec	10

O infixo se refere à quantidade de ligações covalentes entre os átomos de carbono, conforme o Quadro 1.3.

**Quadro 1.3:** Infixos utilizados na denominação de compostos orgânicos.

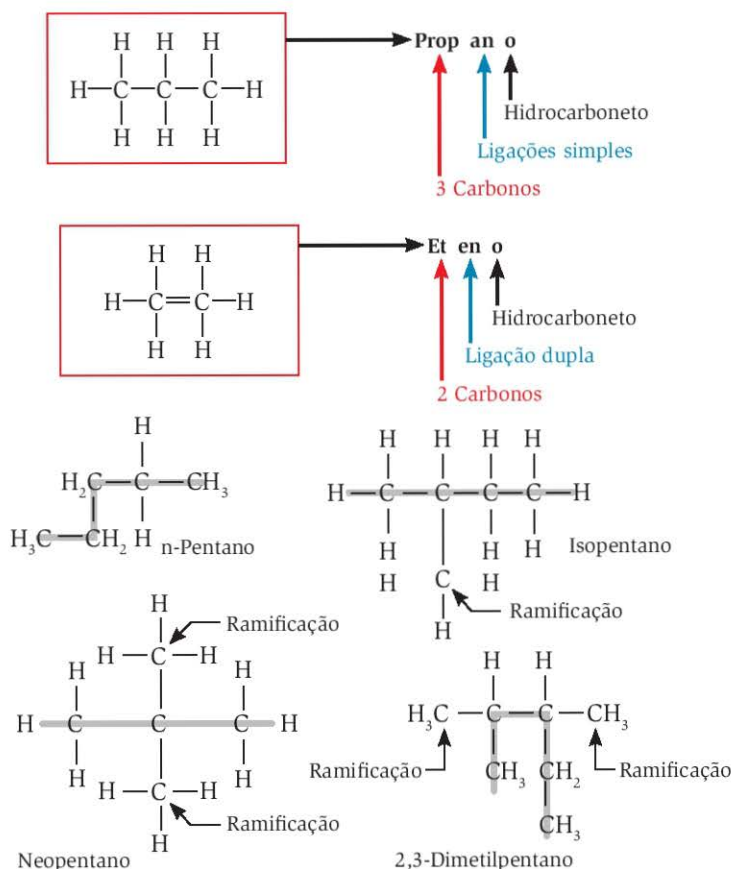
INTERMEDIÁRIO OU INFIXO	TIPO DE LIGAÇÃO
an	Simples
en	Dupla
in	Tripla

O sufixo indica a função química à qual pertence o composto, conforme o Quadro 1.4.

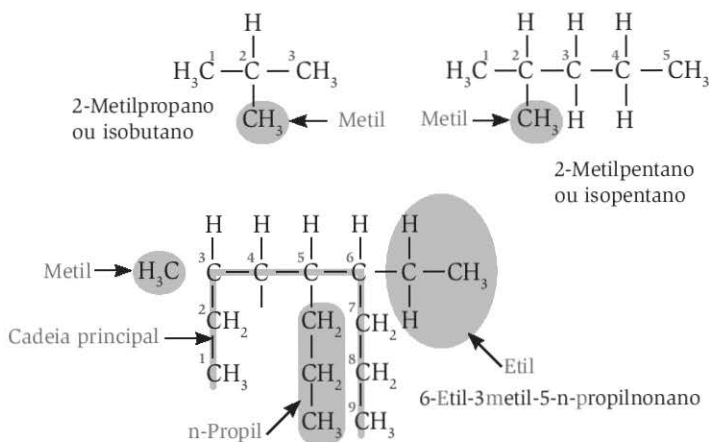
**Quadro 1.4:** Sufixos utilizados na denominação de compostos orgânicos.

FUNÇÃO QUÍMICA	SUFIXO
Hidrocarboneto	o
Álcool	ol
Aldeído	al
Cetona	ona
Éter	ílico

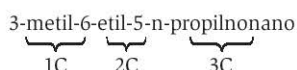
Dessa forma, temos:



Se o composto não possui ramificações, os átomos de carbono são geralmente representados em uma mesma linha reta. Todo carbono excluído da cadeia principal ou mais longa é considerado ramificação.



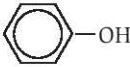
Repare que os grupos aparecem em ordem alfabética, mas a ordem de complexidade também pode ser considerada correta. Assim:



Os prefixos **iso**, **sec**, **terc** não são considerados na ordem alfabética dos grupos.

O Quadro 1.5 representa o resumo dos principais grupos funcionais dos compostos orgânicos.

**Quadro 1.5:** Principais grupos funcionais dos compostos orgânicos.

CONTENDO	FUNÇÃO	GRUPO FUNCIONAL
só C e H	Hidrocarboneto	
F, Cl, Br e I	Haletos	
—OH Hidroxila	Álcool	$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{OH} \\   \end{array}$
	Fenol	
	Enol	$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{OH} \\   \end{array}$
—O—	Éter	$\text{C}-\text{O}-\text{C}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}- \\ \text{Carbonila} \end{array}$	Aldeído	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{H} \end{array}$
	Cetona	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}-\text{C}-\text{C} \end{array}$
	Ácido	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{OH} \end{array}$
	Éster	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C} \end{array}$
	Anidrido	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{array}$
	Amida	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{N}- \\   \end{array}$

Continua...

CONTENDO	FUNÇÃO	GRUPO FUNCIONAL
N Nitrogênio	Nitrocomposto	$-\text{NO}_2$
	Amina	$-\text{NH}_2 \quad -\text{NH} \quad -\text{N}-$ 
	Nitrila	$-\text{CN}$

Cada grupo funcional confere ao composto orgânico características peculiares, conforme Quadro 1.6:

**Quadro 1.6:** Resumo das principais características dos compostos orgânicos.

COMPOSTO ORGÂNICO	FUNÇÃO
Hidrocarbonetos	Derivados do petróleo (parafinas, olefinas, produtos aromáticos etc.).
Álcool	O principal é o etanol – utilizado em bebidas, produtos de limpeza, perfumes e combustíveis.
Fenol	Ação antisséptica como, por exemplo, a creolina.
Éter	Solvente orgânico usado na extração de lipídios, antigamente utilizado como anestésico.
Aldeído	Usado na fabricação de fôrmica e materiais sintéticos. Um aldeído conhecido é o metanal (formol), utilizado na conservação de tecidos animais e cadáveres. Durante o metabolismo dos carboidratos no organismo, são formados aldeídos que darão origem a outras moléculas fisiologicamente ativas.
Cetona	Solvente orgânico usado na extração de compostos como os lipídios. Um produto conhecido é a acetona, usada para retirar esmalte. Durante o metabolismo, principalmente nos estados de jejum, são formados compostos cetônicos para serem utilizados em substituição à glicose. Um destes produtos é exalado, dando origem ao hálito cetônico.
Ácidos carboxílicos	Possuem o grupo funcional chamado de carboxila e estão presentes nas estruturas de proteínas e ácidos graxos.
Ésteres	Aromatizantes naturais e artificiais (substâncias usadas para imitar o sabor de frutas).
Amida	As amidas fazem parte de vários produtos, como o náilon (sintético) e as proteínas, porém a amida mais conhecida é a ureia, produto de excreta do metabolismo proteico.
Amina	Algumas aminas possuem odor. Por exemplo, o “cheiro” de peixe é característico de produtos de excreta derivados da amônia. As proteínas possuem o grupo amina como parte de sua estrutura. Substâncias como hormônios e neurotransmissores são chamados de compostos aminoderivados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. *Chemistry in the community*. 5. ed. USA: Freeman W. H. and Company, 2006.
- ANDRADE JUNIOR, D. R.; SOUZA, R. B.; SANTOS, S. A.; ANDRADE, D. R. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. In: *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 31(1):60-8, 2005.
- ATKINS, P. W. *The Periodic Kingdom*. HarperCollins Publishers, Inc., 1995.
- ATKINS, P.; JONES, L. *Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2006.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. In: *Sociedade Brasileira de Química*, 29(1): 113-23, 2006.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. In: *Revista de Nutrição*, 112: 123-30, 1999.
- CHANG, R. *Química geral: conceitos essenciais*. 4. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.
- COTTON, F. A.; MURILLO, C. A.; WALTON, R. A. *Multiple bonds between metal atoms*. 3. ed. New York: Springer Science and Business Media, 2005.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. In: *Associação Médica Brasileira*, 43: 61-8, 1997.
- GEWANDSNAJDER, F. *Ciências, matéria e energia*. 2. ed. São Paulo: Ática, 2006.
- HALLAVER, E. *Química quântica*. Rio de Janeiro: LTC, 2008.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. *Free radicals in biology and medicine*. 3. ed. New York: Oxford, 2000.
- MAAR, J. H. *História da química: primeira parte dos primórdios a Lavoisier*. 2. ed. Florianópolis: Conceito, 2008.
- MANAHAN, S. E. *Environmental chemistry*. 8. ed. USA: CRC Press, 2005.
- NAVARRO, D. M. A. F.; NAVARRO, M. Hidrogenação de compostos orgânicos utilizando método eletroquímico para geração de hidrogênio *in situ*: hidrogenação eletrocatalítica. In: *Química nova* [online], v. 27, n. 2, p. 301-307, 2004.
- PETRUCCI, R. H.; HARWOOD, W. S.; HERRING, F. G.; MADURA, J. D. *General chemistry: principles and modern applications*. 9. ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2007.
- POLITI, Elie. *Química: curso completo*. 2. ed. São Paulo: Moderna, 1992.
- ROCHA-FILHO, R. C.; CHAGAS, A. P. Sobre os nomes dos elementos químicos, inclusive dos trans-férmios. In: *Química nova*, São Paulo, v. 22, n. 5, 1999.
- SOHAL, R. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. In: *Free Radical Biology and Medicine*, 33:37-44, 2002.
- WELCH, K. D.; DAVIS, T. Z.; VAN EDEN, M. E.; AUST, S. D. Deleterious ironmediated oxidation of biomolecules. In: *Free Radical Biology and Medicine*, 32:577-83, 2002.

## RADICAIS LIVRES

Um radical livre é uma estrutura química que possui um elétron desemparelhado, ou seja, ocupando um orbital atômico ou molecular sozinho. Isso o torna muito instável, reativo e com capacidade para combinar-se inespecificamente com as diversas moléculas integrantes da estrutura celular e derivados de uma delas.

Os radicais livres são formados por absorção de radiação (ultravioleta ou visível), reações de oxidorredução e processo de catálise enzimática. Essas reações ocorrem continuamente durante os processos metabólicos, e os radicais livres gerados atuam como mediadores para a transferência de elétrons em várias reações bioquímicas, desempenhando funções relevantes no metabolismo. As principais fontes

Continua...

de radicais livres são as organelas citoplasmáticas que metabolizam o oxigênio, o nitrogênio e o cloro, gerando grande quantidade de metabólitos.

Um birradical é uma molécula com dois elétrons desemparelhados. O oxigênio molecular ( $O_2$ ) é fundamentalmente um birradical. Já que apresenta dois elétrons não pareados nos orbitais p, somente poderá reagir com moléculas com configuração eletrônica semelhante. Como a maioria das moléculas não é birradical, o oxigênio fica restrito a poucas reações químicas e, com isso, não causa lesão celular. Contudo, o processo de transferência de elétrons ou a absorção de energia pode levar o oxigênio a gerar as chamadas EROs (Espécies Reativas do Oxigênio).

O organismo humano sofre a ação constante de EROs e ERNs (Espécies Reativas do Nitrogênio), gerada em processos inflamatórios por algumas disfunções biológicas ou ocasionada por alimentos. As principais EROs são:

**Radical superóxido ( $O_2^-$ ):** Produzido por quase todas as células aeróbias na cadeia respiratória e também por células de defesa chamadas fagócitos, como os neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos.

**Peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ):** Não é um radical segundo a definição, mas promove a formação de outros radicais. Além disso, é bastante oxidativo, podendo reagir com a membrana plasmática do eritrócito e com proteínas ligadas ao  $Fe^{2+}$ . É formado nas mitocôndrias no processo de respiração celular.

**Radical hidroxila ( $OH^-$ ):** É o radical mais reativo. Assim, pode reagir com o DNA da célula, causando mutações; com a membrana plasmática, causando lise celular; e com proteínas, desativando-as.

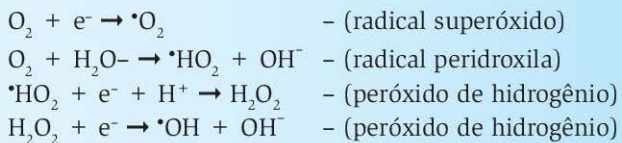
Como o organismo é composto por muita água, a sua exposição à radiação ionizante, como os Raios X e Gama, resulta na formação do radical hidroxila. Ainda, sua formação a partir do peróxido de hidrogênio pode ser aumentada pela presença de íons de metais de transição, como o ferro e o cobre, que estão presentes no organismo e são capazes de perder ou ganhar elétrons à medida que mudam de um estado de valência para outro.

**Oxigênio singlet:** Forma excitada do oxigênio molecular, diferindo deste por não apresentar restrição na transferência de elétrons, porém é muito reativo. Esta ERO é capaz de modificar o DNA, causar danos às proteínas e iniciar a peroxidação de lipídios.

**Hipoclorito ( $OCl^-$ ):** Possui importância na fagocitose.

**Radicais peroxil e alcoxil:** Presentes na peroxidação lipídica.

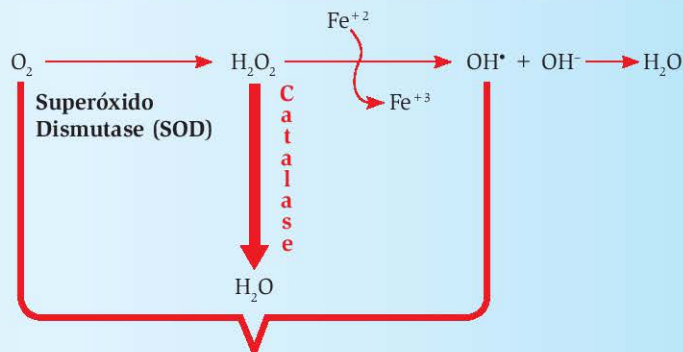
Algumas reações de formação de EROs estão demonstradas a seguir:



Fonte: adaptado de Andrade Jr. et. al, 2005.

No processo evolutivo, as células tornaram-se aptas para produzir enzimas antioxidantes com capacidade de neutralizar as EROs. Essas enzimas são chamadas de SOD (superóxido dismutase) e apresentam-se sob duas formas: citoplasmática

(SOD1) — Cu(cobre)/Zn(zinco) — e mitocondrial (SOD2) — Mn(mangânês). A enzima SOD catalisa a dismutação do ânion superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, que pode ser posteriormente degradado pela catalase ou peroxidase.



EROs = Lesão celular

Com relação às ERNs, o óxido nítrico (NO•) é uma molécula que possui um elétron não pareado. Quando esse elétron é removido por oxidação, forma-se o cátion nitro-sônio (NO<sup>+</sup>) e, quando há redução de um elétron, o ânion nitroxila (NO<sup>-</sup>) é formado. Este último é muito reativo, podendo gerar óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) e radicais hidroxila.

**Estresse oxidativo** é definido como um acúmulo de EROs que causam danos à estrutura das biomoléculas de DNA, lipídios, carboidratos e proteínas, além de outros componentes celulares. Essa forma de estresse pode ser provocada por elementos externos, como o consumo de cigarros, ou por fatores celulares, como o excesso metabólico.

#### MECANISMOS QUE PODEM LEVAR AO ESTRESSE OXIDATIVO

Excesso de exercício físico

Ingestão excessiva de gorduras, frituras e carne vermelha

Tabagismo

Exposição aos raios ionizantes (X e Gama)

Estresse físico e mental

Intoxicações metabólicas

#### Defesas contra os radicais livres:

A defesa contra os radicais livres é feita por qualquer substância que retarde ou previna a deterioração, o dano ou a destruição provocados pela oxidação. Pode ser:

- enzimática (endógena);
- não enzimática (vitaminas – exógena).

No organismo, são encontradas três enzimas antioxidantes: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GP). Essas enzimas promovem uma reação de oxidorredução, com a finalidade de tornar o radical livre pareado ou transformá-lo em água.

Continua...

SOD	CAT	GP
Localiza-se no citosol e nas mitocôndrias, catalisando a desmutação do radical superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio.	É uma enzima heme contendo ferro, presente predominantemente nos peroxissomos, responsável pelo metabolismo do peróxido de hidrogênio da água e do oxigênio.	É uma enzima dependente de selênio, sendo que este atua como cossustrato na conversão da glutathiona reduzida (GSH), a glutathiona oxidada, enquanto converte o peróxido de hidrogênio em água.

Os sistemas não enzimáticos são os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonoides e carotenoides.

As ações das vitaminas serão discutidas no capítulo 9, mas os alimentos ricos em vitaminas antioxidantes estão listados abaixo:

- Vitamina C: frutas cítricas como laranja, limão e morango e vegetais como brócolis, repolho, couve-flor e pimentão verde.
- Vitamina E: gérmen de trigo, abacate, manteiga, sementes, brócolis, beterraba, folhas verdes e cereais integrais.
- Vitamina A: encontrada em alimentos de origem animal (leite, ovos, fígado). Os vegetais folhosos verde-escuros, vegetais e frutas amarelo-alaranjadas possuem carotenoides que são convertidos em vitamina A pelo organismo.
- Carotenoides: cenoura, batata-doce, abóbora, papaia, manga, carambola, nectarina, pêssego, espinafre, brócolis, couve, agrião, nabo, mostarda, aspargo, ervilha e ameixa.
- Flavonoides: frutas cítricas, como o limão e a laranja, e frutas como cereja, uva, ameixa, pera, maçã e mamão, sendo encontrados em maior quantidade na polpa do que no suco. Também encontrados em pimenta-verde, brócolis, repolho-roxo, cebola, tomate, grãos, sementes, castanhas, condimentos, ervas e em bebidas como vinho e chás (preto e verde).

## EXERCÍCIOS

1. Defina átomo, íon, molécula, partículas subatômicas e dê exemplos de cada um.
2. Explique como os elétrons estão dispostos ao redor do núcleo atômico.
3. O que é número atômico? O que é número de massa?

4. Assinale a alternativa em que se encontra o elemento químico cuja configuração eletrônica, na ordem crescente de energia, finda em  $4s^2$ .
- a) Grupo 3B e 2º período.      c) Grupo 4A e 5º período.      e) Grupo 5A e 3º período.  
b) Grupo 4A e 2º período.      d) Grupo 2A e 4º período.
5. Os elementos representados pelos símbolos Mg, Cl, Li e Ar classificam-se, dentro dos grupos da tabela periódica, respectivamente, como:
- a) alcalinoterrosos, halogênios, calcogênios e alcalinos.  
b) halogênios, alcalinoterrosos, alcalinos e gases nobres.  
c) gases nobres, halogênios, calcogênios e gases nobres.  
d) alcalinoterrosos, halogênios, gases nobres e alcalinos.  
e) alcalinoterrosos, halogênios, alcalinos e gases nobres.
6. A representação  $2p^3$  deve ser interpretada da seguinte maneira:
- a) o nível p do segundo subnível apresenta 3 elétrons.  
b) o segundo nível do subnível p apresenta 3 elétrons.  
c) o subnível p do segundo nível apresenta 3 elétrons.  
d) o terceiro subnível do segundo nível apresenta p elétrons.  
e) o subnível p do terceiro nível apresenta 2 elétrons.
7. Diga o nome e o símbolo dos elementos cuja localização na tabela periódica é:
- a) grupo 1A período 4.      c) grupo 6A período 2.  
b) grupo 3A período 3.      d) grupo 2A período 6.
8. Indique o tipo de ligação química que está unindo os elementos abaixo:
- a) NaCl      c)  $CH_4$       e)  $O_2$   
b) HCl      d)  $H_2O$       f) Várias moléculas de água formando uma gota.
9. Considere as seguintes afirmações sobre as moléculas.
- I. São formadas pela ligação de prótons.  
II. Representam a menor porção do átomo.  
III. São formadas por ligações iônicas entre os átomos.  
IV. São formadas por ligações covalentes entre os átomos.
- Está(ão) correta(s):
- a) apenas I.      c) apenas II e III.      e) apenas I e IV.  
b) apenas II.      d) apenas IV.
10. Combater os radicais livres, moléculas que causam danos às células saudáveis, é fundamental para diminuir o envelhecimento e a lesão celular. Apesar de inúmeros suplementos recomendados quando necessário, os alimentos também são ricos em vitaminas, das quais são considerados a principal fonte. As afirmativas a seguir estão relacionadas a esse assunto. Analise-as e assinale a alternativa correta.
- a) O uso de betacaroteno pode potencializar o efeito desses radicais.  
b) Os radicais livres podem ser gerados no nosso organismo a partir da respiração.  
c) Os radicais só atacam elétrons de moléculas de superfície celular.  
d) A vitamina C protege as células contra esses radicais, pois é um antioxidante.  
e) As vitaminas do complexo B são antioxidantes.

A horizontal band with a blue, wavy, textured background, resembling water or a microscopic view of a surface.

## CAPÍTULO 2

# **BASES MOLECULARES DA VIDA**

A célula é a unidade básica estrutural e funcional de todos os seres vivos. Ela foi descoberta em 1665 por Robert Hooke, ao examinar lâminas de cortiça num microscópio rudimentar. Hooke observou cavidades poliédricas, às quais chamou células (do latim *cella*, pequena cavidade).

As células executam diversos tipos básicos de trabalho como, por exemplo, regular a entrada e a saída de substâncias para garantir que condições ótimas sejam mantidas em seu interior. As células também possuem a sua informação genética (DNA) para orientar a síntese da maioria dos componentes e manter suas atividades químicas. Entre essas atividades estão a síntese de trifosfato de adenosina (ATP) a partir da decomposição dos nutrientes, a síntese de moléculas, o transporte e a remoção de excretas e o movimento celular.

## 2.1 PRINCIPAIS COMPONENTES QUÍMICOS QUE COMPÕEM A CÉLULA

As células são formadas por biomoléculas, ou seja, macromoléculas distintas, como as proteínas, os ácidos nucleicos, os lipídios e os carboidratos. Essas macromoléculas são compostas basicamente de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. A água e os eletrólitos formam os componentes inorgânicos da célula, assim como as vitaminas (compostos orgânicos), que desempenham papéis importantes na manutenção de suas funções.

### 2.1.1 PROTEÍNAS

As proteínas são macromoléculas compostas por aminoácidos ligados entre si formando cadeias polipeptídicas. São as biomoléculas mais abundantes nas células, constituindo 50% ou mais de seu peso seco.

Os aminoácidos presentes nas proteínas possuem:

- grupo  $\text{NH}_2$  (amino) – ligado ao carbono alfa;
- grupo  $\text{COOH}$  (carboxila) – ligado ao carbono alfa.

Ambos caracterizam as cargas elétricas do composto. São grupamentos ionizáveis e dependem do pH do meio.

Nas células, as proteínas podem ser:

- simples: apresentam somente aminoácidos em sua estrutura;
- conjugadas: apresentam uma parte proteica e uma não proteica, chamada de grupo prostético.

PROTEÍNAS COMPOSTAS	GRUPO PROSTÉTICO
Nucleoproteínas	Ácidos nucleicos
Glicoproteínas	Polissacarídeos
Lipoproteínas	Lipídios
Fosfoproteínas	Fósforo

### PAPEL BIOLÓGICO DAS PROTEÍNAS

As proteínas são encontradas em todas as partes das células, uma vez que são peças importantes na estrutura e função celular. Cada tipo de molécula proteica possui sua função biológica específica, como, por exemplo, as estruturais na membrana, as transportadoras, os fatores de crescimento e diferenciação, os hormônios e as enzimas.

As enzimas são proteínas especiais com ação catalisadora (biocatalisadores orgânicos), participando na aceleração das reações químicas, as quais dificilmente se realizariam sem elas. São produzidas pela própria célula e podem estar na forma ativa ou inativa, dependendo do processo bioquímico do qual façam parte. As enzimas participam das reações químicas sem serem consumidas no processo, porém, podem ser inibidas ou induzidas, o que altera uma função biológica específica.

## 2.1.2 ÁCIDOS NUCLEICOS

Os ácidos nucleicos estão sempre associados a proteínas e correspondem à base química da herança genética. São de dois tipos: o **ácido desoxirribonucleico** (DNA) e o **ácido ribonucleico** (RNA). A base para a estrutura dos ácidos nucleicos está demonstrada na Figura 2.1.

São formados por:

- 1 molécula de ácido fosfórico (fosfato);
- 1 pentose;
- 1 base púrica/pirimídica.

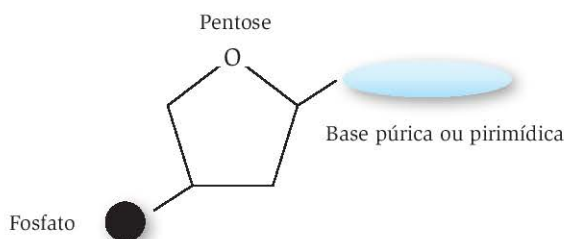


Figura 2.1: Esquema mostrando a estrutura base de um ácido nucleico.

As bases púricas são a adenina (A) e a guanina (G), já as bases pirimídicas são a timina (T), a citosina (C) e a uracila (U).

- DNA – é formado pela desoxirribose + adenina/guanina/citosina/timina. Possui duas cadeias de nucleotídeos em forma de hélice.

As bases púricas estão localizadas no interior da hélice e dispostas paralelamente.

- adenina-timina – formam duas pontes de hidrogênio;
- guanina-citosina – formam três pontes de hidrogênio.

- RNA – é formado pela ribose e pelas demais bases nitrogenadas + uracila (substitui a timina). Molécula de filamento único. Tipos: RNA de transferência, mensageiro e ribossômico.

**OBS.:** A descrição detalhada dessas moléculas se encontra na figura da página 52.

## 2.1.3 LIPÍDIOS

Os lipídios celulares são compostos à base de carbono; na célula, podem tanto constituir sua estrutura como estar na forma de reserva nutritiva. São moléculas de cadeias carbônicas longas e possuem uma extremidade polar e uma apolar. Os principais lipídios encontrados nas células são os ácidos graxos, que fazem parte das moléculas de

triglicerídeos e fosfolipídios, além do colesterol, que faz parte da membrana e é a base para a formação de hormônios.

### LIPÍDIOS ESTRUTURAIS

- Componentes estruturais de todas as membranas celulares;
- Membrana plasmática;
- Envoltório nuclear;
- Envoltório de organelas;
- Moléculas longas com extremidade polar e cadeia apolar.

Ácidos graxos:

*Saturados*: possuem apenas ligações simples entre os átomos de carbono, o que significa que não têm disponibilidade para receber mais átomos de hidrogênio.

*Insaturados*: possuem uma ou mais ligações duplas entre os átomos de carbono, o que lhes permite receber átomos de hidrogênio na molécula.

Colesterol:

- abundante na membrana plasmática de células animais;
- esterol;
- reduz a fluidez das membranas;
- não está presente nos vegetais.

Os lipídios são compostos energéticos. Na falta de glicose, a célula muda seu metabolismo, promovendo a oxidação dos lipídios para a liberação de energia. Uma molécula lipídica fornece o dobro das calorias quando comparada a uma molécula de glicose, porém o processo para sua utilização é lento e a célula tem preferência por metabolizar os carboidratos.

## 2.1.4 CARBOIDRATOS

Os carboidratos são cadeias carbônicas ricas em hidrogênio e oxigênio, sendo a relação entre hidrogênio e oxigênio igual a 2 para 1. Constituem a principal fonte de energia para a célula e participam estruturalmente da composição do DNA e do RNA, bem como de estruturas como o glicocálix da membrana. Durante os processos metabólicos, podem ser convertidos em lipídios.

Os principais tipos de carboidratos são:

- *Polissacarídeos*: formados por várias moléculas de monossacarídeos (principalmente moléculas de glicose) ligadas entre si formando as estruturas de reserva energética das células (glicogênio na célula animal e amido na célula vegetal).
- *Dissacarídeos*: formados pela combinação de dois monossacarídeos. Os principais são:
  - Maltose (glicose + glicose): é produto da hidrólise do amido.
  - Sacarose (glicose + frutose): é o açúcar da cana e da beterraba.
  - Lactose (glicose + galactose): é o açúcar do leite.

- *Monossacarídeos* correspondem à menor porção dos carboidratos com valor biológico. São as hexoses, que recebem este nome por possuírem seis carbonos ( $C_6H_{12}O_6$ : glicose, frutose e galactose), e as pentoses, que possuem cinco carbonos: ribose ( $C_5H_{10}O_5$ ) e desoxirribose ( $C_5H_{10}O_4$ ).

Com relação à água, esta é considerada o solvente universal e sua quantidade nas células corresponde ao grau de atividade por ela executada. Assim, quanto maior a atividade celular, maior será o conteúdo de água. As células musculares e nervosas, por exemplo, possuem aproximadamente 70 % de água em sua constituição, enquanto as células ósseas possuem apenas 25 %.

A relação entre a água e os eletrólitos é fundamental para o equilíbrio osmótico da célula e também para a manutenção de seu conteúdo intracelular, processos metabólicos, reações enzimáticas, transporte, respiração celular, movimento celular e síntese de energia. Mais detalhes sobre água e eletrólitos são abordados no capítulo 4.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DA CÉLULA

### 2.2.1 TAMANHO E FORMA CELULAR

As células em geral podem continuar a funcionar apesar dos vários estímulos exercidos sobre elas. As características particulares de uma célula são:

- *10 – 30  $\mu$  de diâmetro* (vistas apenas com microscopia óptica e eletrônica)
- *Restrição ao tamanho celular:*
  - *A célula possui a capacidade de se adaptar mudando seu volume ou tamanho antes de sofrer uma lesão, assim pode manter-se íntegra frente a diferentes mudanças diárias exercidas pelos diversos estímulos que chegam até ela:*
    - *Volume  $\times$  área de superfície:* a célula possui a capacidade de se adaptar dependendo dos estímulos exercidos sobre ela. Por exemplo, quando sua integridade está ameaçada, a célula pode se adaptar mudando seu tamanho ou usando reservas para manter suas funções, como ocorre na célula muscular durante exercício extremo. Essa adaptação preserva a célula; porém, caso não consiga mais se adaptar, sofrerá lesão ou morte.
    - *Troca de materiais com o meio:* a célula compartilha e troca substâncias com o meio para manter seu equilíbrio, utilizando para isso os mecanismos de transporte através da membrana. Em casos em que não há controle entre as substâncias que entram e saem da célula poderá ocorrer lise (quebra) da membrana, ou desidratação, ou, ainda, depósitos intracelulares, como, calcificações, depósitos de ferro e outros metais.
- *Metabolicamente ativas:*
  - *As células possuem um sistema organizado de obtenção de energia para manter funções como divisão celular, produção de mediadores, defesa, entre outras.*
    - Como exemplo cabe citar a célula-ovo com capacidade de divisão após a fecundação (desde a fecundação o zigoto formado já possui a capacidade de divisão e multiplicação, utilizando nutrientes como fontes de energia).

■ **Núcleo:**

■ *Organela bem individualizada e separada das demais por uma membrana. É o centro de comando da célula, pois contém o código genético que determina tamanho, função e tempo de vida de cada tipo celular.*

– Uma célula grande, como uma fibra muscular, pode apresentar um ou mais núcleos.

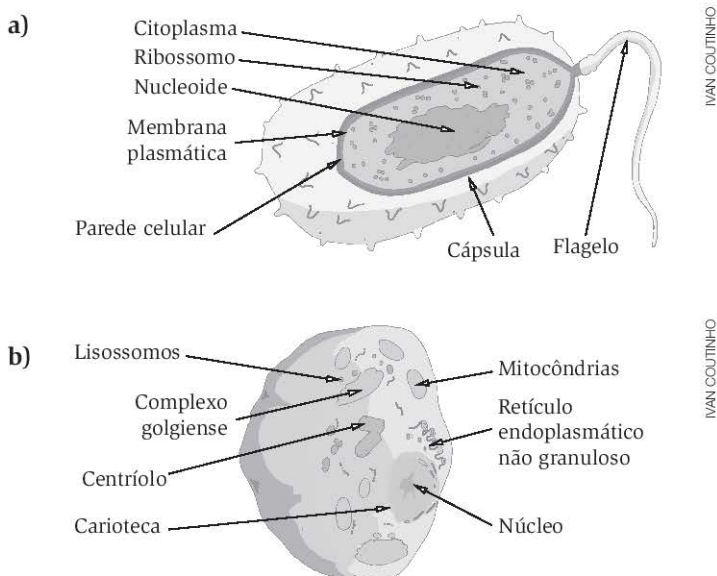
## 2.2.2 ORGANIZAÇÃO CELULAR

Existem vários tipos de células; as vegetais são diferentes das células animais e estas são diferentes das células de insetos.

As células podem ser:

**Procariotas:** não possuem uma membrana envolvendo o núcleo, o qual, então indistinto, possui um cromossomo. No citoplasma as organelas também não estão delimitadas por membranas (Figura 2.2a). Exemplo de seres vivos procarióticos: bactérias, algas azuis e microplasmas.

**Eucariotas:** possuem uma membrana nuclear ou carioteca e são maiores e mais complexas, apresentando organelas (Figura 2.2b). Exemplos de seres vivos eucarióticos: protozoários, fungos, vegetais e todos os vertebrados.



**Figuras 2.2a e 2.2b:** A figura (a) representa um esquema de uma célula procariota, demonstrando a presença de parede celular e ausência de núcleo. A figura (b) representa um esquema de uma célula eucariota. É importante notar que há uma estrutura núcleo envolvida pela carioteca.

São consideradas unidades completas e autossuficientes (possuem estruturas intracelulares que as mantêm em equilíbrio com o meio externo).

As células apresentam três partes fundamentais:

1. **Núcleo** – separado do citoplasma pela membrana nuclear;
2. **Membrana plasmática (celular)** – delimita a célula, selecionando o que nela entra e o que sai dela;
3. **Citoplasma** – separado dos líquidos circundantes pela membrana, contém diversas substâncias essenciais à sua manutenção, além das organelas.

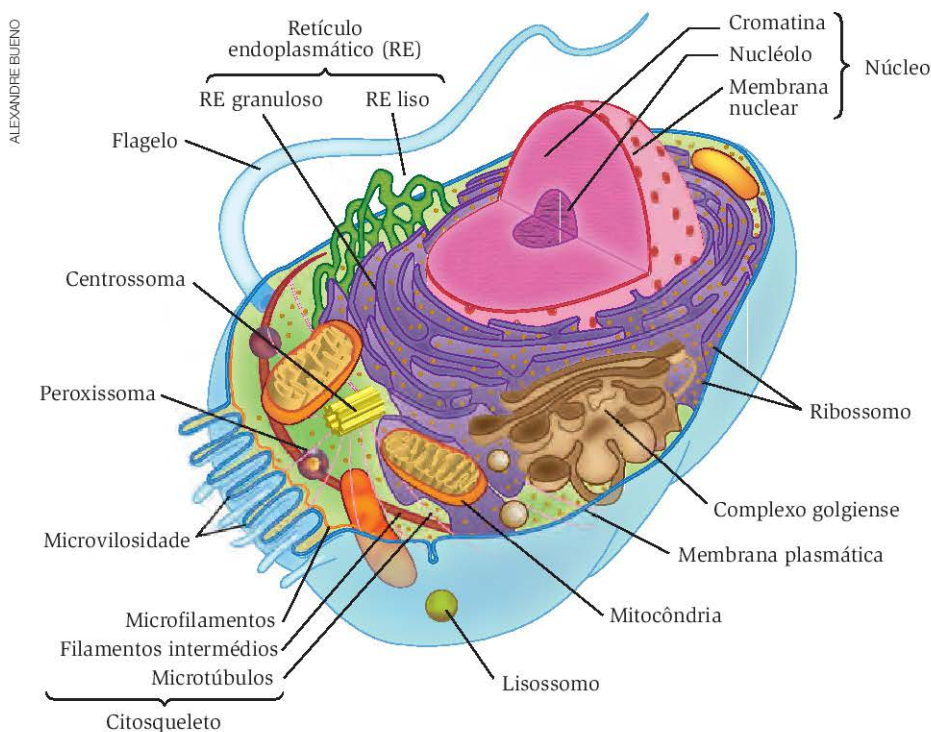
Os seres eucarióticos possuem núcleo esférico ou oval, localizado próximo ao centro da célula, que exerce o controle do desenvolvimento e das funções celulares (Figura 2.3). É envolto por uma dupla membrana, possuindo a função de envoltório nuclear que se funde a intervalos regulares formando poros nucleares.

No interior do núcleo estão os cromossomos que representam a forma condensada da cromatina, uma estrutura composta de ácido desoxirribonucleico (DNA), histonas e outras proteínas. As células humanas possuem 46 cromossomos, ou 23 pares, responsáveis pela codificação genética (Figura 2.4). Veja a estrutura e a função do DNA no quadro ao final deste capítulo.

Outra estrutura presente no núcleo é o nucléolo, que corresponde a uma região em que o ácido ribonucleico (RNA) é armazenado antes de atravessar os poros na membrana nuclear e migrar para o citoplasma levando a codificação genética responsável pela síntese de proteínas.

Funções do núcleo:

- transporte de informação hereditária de uma célula;
- controle da atividade celular.



**Figura 2.3:** Esquema de uma célula eucariótica com todas as suas organelas citoplasmáticas, membrana, citoesqueleto e núcleo.

### NÚCLEO

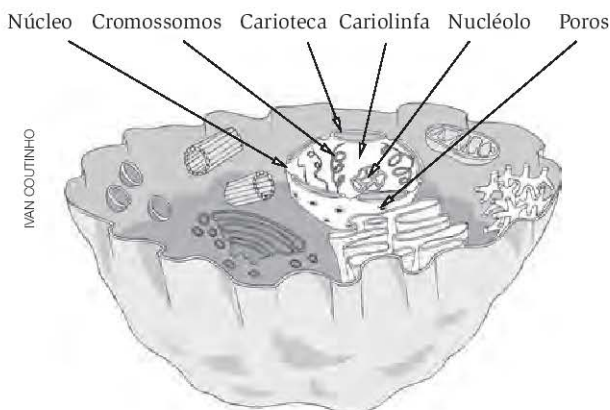


Figura 2.4: Esquema do núcleo celular em que estão identificados os cromossomos, a carioteca, o nucléolo e os poros na membrana.

### MEMBRANA CELULAR

As membranas celulares são essenciais para a manutenção da célula e de algumas organelas (estruturas intracelulares). Também chamadas de **membranas plasmáticas**, delimitam a célula, separam o conteúdo intracelular do meio extracelular ou do lúmen da organela, selecionam as moléculas polares que podem entrar na célula ou na organela e, por possuir permeabilidade seletiva, permitem a modificação da forma e do tamanho da célula ou das organelas, garantindo sua flexibilidade.

Algumas organelas, como o retículo endoplasmático, o complexo golgiense e as mitocôndrias, são envoltas por membrana, sendo chamadas de estruturas endomembranas, o que permite que cada uma exerça a sua função e conserve seu conteúdo interno bem delimitado.

A composição da membrana é lipoproteica, sendo formada por uma bicamada lipídica composta por fosfolipídios e por proteínas inseridas nessa bicamada e mantidas por interações não covalentes (Figura 2.5). Na célula eucariótica humana, o colesterol também faz parte de sua composição. Na face externa da membrana plasmática, também são encontradas as glicoproteínas e os glicolipídios, que auxiliam o contato intercelular. Possuem a espessura de 6 a 9  $\mu\text{m}$ , o que as torna invisíveis a olho nu, podendo ser observadas como uma dupla linha contínua em microscopia eletrônica.

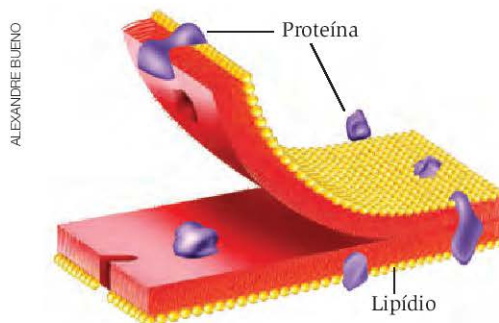


Figura 2.5: Esquema da organização da membrana celular demonstrando a bicamada lipídica e as proteínas.

## CITOPLASMA

O citoplasma é formado pelo citosol, um líquido com aspecto gelatinoso semitransparente composto de 70% a 90% de água e demais biomoléculas. Contém substâncias funcionais para a manutenção da célula como eletrólitos, enzimas, ATP e transportadores de elétrons.

Mergulhadas no citosol estão as organelas, pequenas estruturas especializadas, com formas características, responsáveis pelos processos de crescimento, manutenção e divisão celular. O número e o tipo de organelas podem variar de acordo com o tipo celular e a função exercida pela célula.

Existem dois tipos estruturais de organelas:

- as revestidas por membranas chamadas de endomembranas ou membranas, como o retículo endoplasmático, o complexo golgiense, as mitocôndrias, os lisossomos e os peroxissomos;
- as que não possuem membranas e estão em contato direto com o citosol, como o citoesqueleto, a centrossoma e os ribossomos.

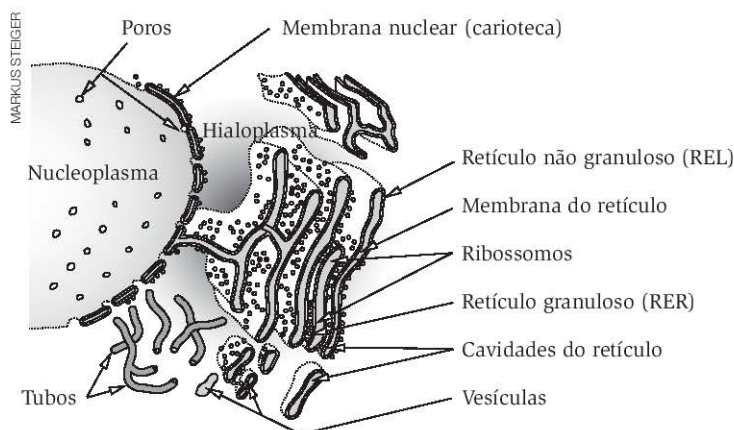
## 2.2.3 ORGANELAS MEMBRANOSAS

### RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO (RE)

O RE é uma rede de membranas no citoplasma que compõem um sistema de canalículos que se abrem em bolsas achatadas ou cisternas, formando uma emaranhada rede que ocupa a maior parte do citoplasma.

As células apresentam duas formas distintas de RE: rugoso (RER) ou granuloso e liso (REL), também chamado não granuloso (Figura 2.6).

O RER possui em suas membranas inúmeros ribossomos e tem a função de sintetizar proteínas. Já o REL não apresenta ribossomos, porém contém enzimas responsáveis pela síntese de lipídios, como os fosfolipídios e os esteroides.



**Figura 2.6:** Representação esquemática do retículo endoplasmático. É importante notar que o chamado retículo endoplasmático rugoso encontra-se recoberto de pequenos grânulos denominados ribossomos. O retículo endoplasmático liso (ou não granular) apenas apresenta a estrutura de endomembranas.

### COMPLEXO GOLGIENSE

Corresponde a um centro aglomerativo e está presente na maioria das células eucarióticas (Figura 2.7).

- Células animais: um único aparelho golgiense.
- Células vegetais: vários aparelhos golgienses.

O complexo golgiense é formado por uma estrutura de sacos membranosos, achatados/empilhados frouxamente, e tem como função formar vesículas transportadoras de substâncias intracelulares. As vesículas podem ser secretoras, com a função de eliminação de substâncias para o meio extracelular, ou armazenadoras, as quais armazenam enzimas específicas originando as organelas chamadas lisossomos e ribossomos.

A participação desta organela na reprodução humana é fundamental. Durante a formação e diferenciação do espermatozoide, o complexo golgiense é responsável pela formação do acrossoma, uma bolsa que contém enzimas capazes de perfurar a membrana do óvulo para que possa haver a penetração do gameta masculino durante o processo de fecundação.

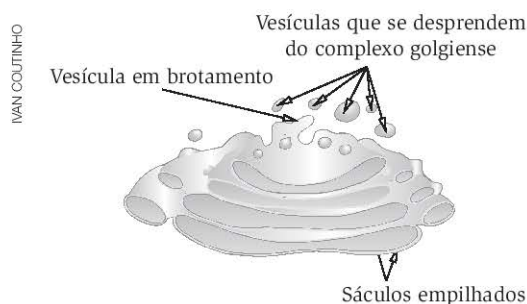


Figura 2.7: Esquema do complexo golgiense com sua estrutura de endomembranas e a formação de vesículas.

### MITOCÔNDRIAS

As mitocôndrias são estruturas em forma de bastões, delimitadas por uma membrana externa e por uma membrana interna que se dobra formando cristas (Figura 2.8). As dobras membranares das cristas formam uma extensa área para reações químicas responsáveis pela produção de energia e respiração celular. Elas dispõem de moléculas de DNA e RNA e ribossomos, sintetizam suas próprias proteínas e se autorreproduzem.

As mitocôndrias são chamadas de “usinas” de energia e, quanto maior a atividade celular, maior será o número destas organelas em seu citoplasma. É no seu interior que ocorrem as reações do Ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa.

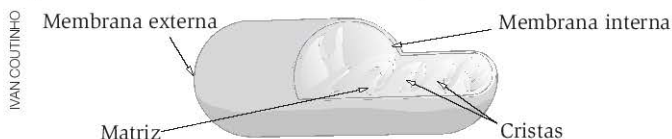


Figura 2.8: Representação esquemática de uma mitocôndria, demonstrando as cristas internas (feitas de membranas) e a porção de membrana interna e externa.

### LISOSSOMOS

Os lisossomos são considerados o sistema digestório intracelular. São sacos de enzimas hidrolíticas contidas em membranas e formadas a partir do complexo golgiense.

No interior dos lisossomos, existem 40 tipos diferentes de enzimas hidrolíticas capazes de agir sobre diferentes moléculas. Essas enzimas atuam melhor em pH ácido e sua membrana possui transportadores de prótons  $H^+$ , mantendo o pH interno da organela em torno de 5 (Figura 2.9). Tais enzimas têm a função de digerir nutrientes trazidos para o interior da célula por endocitose e também atuam na digestão de partículas estranhas ingeridas por células de defesa (Figura 2.10).

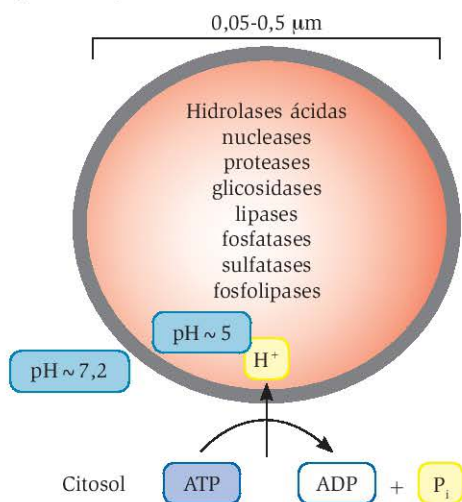


Figura 2.9: Representação do conteúdo lisossômico e da diferença de pH entre o interior do lisossomo e o citoplasma.

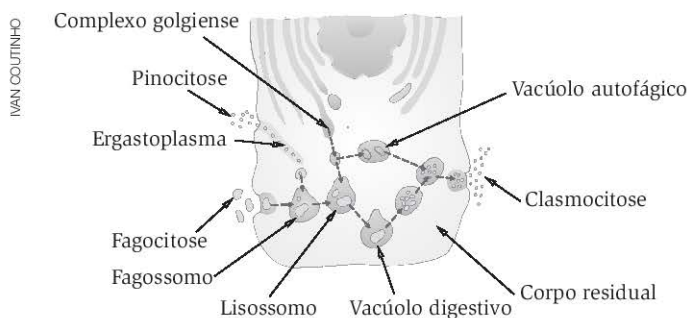


Figura 2.10: Representação da formação do lisossomo a partir do complexo golgiense e de sua função como sistema digestório intracelular.

### PEROXISSOMOS

Os peroxissomos são pequenas vesículas, limitadas por membrana lipoproteica, que contêm enzimas oxidantes capazes de reduzir o oxigênio em peróxido de hidrogênio. São os desintoxicadores celulares, que auxiliam na eliminação de substâncias tóxicas presentes na célula.

Entre as enzimas existentes, a catalase é a responsável por oxidar a água oxigenada ou peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), decompondo-a em água comum e oxigênio. A água oxigenada se forma nas células como produto final de certas reações e tem efeito altamente lesivo, considerada precursora de radicais livres.

## 2.2.4 ORGANELAS NÃO MEMBRANOSAS

### CITOESQUELETO

O citoesqueleto é uma malha formada por diversos tipos de filamentos proteicos que ocupa parte do citoplasma. Corresponde ao arcabouço celular, ou seja, o molde que dá forma à célula. Ainda possui a função de promover o movimento de alguns tipos celulares, divisão celular, transporte interno de substâncias e emissão de pseudópodes no processo de fagocitose.

É composto por três tipos de filamentos proteicos: microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos, descritos no Quadro 2.1.

**Quadro 2.1:** Descrição dos componentes do citoesqueleto celular.

MICROFILAMENTOS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibras finas</li><li>• Compostos por actina</li><li>• Responsáveis por movimento (contração muscular, divisão e locomoção celular) e sustentação mecânica (extensões celulares, como a microvilosidade das células intestinais)</li></ul>
FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mais grossos que os microfilamentos, porém mais finos que os microtúbulos</li><li>• Encontrados em células que estão sujeitas ao estresse mecânico</li><li>• Sistema de ancoragem de organelas</li></ul>
MICROTÚBULOS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tubos ocos, longos e não ramificados</li><li>• Compostos por tubulina</li><li>• Aparelho mitótico – divisão celular</li><li>• Constitui cílios e flagelos</li></ul>

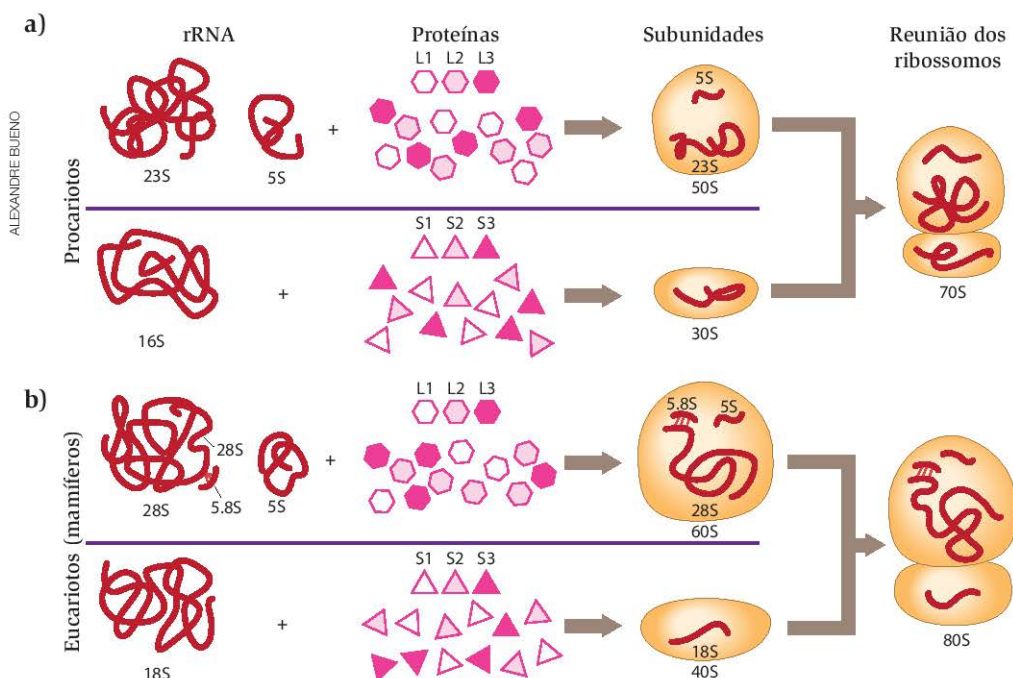
### CENTROSSOMA OU CENTRÍOLOS

- Formado por dois pequenos cilindros ou grânulos, cada um composto por nove conjuntos de três microtúbulos fundidos;
- Relacionado com o movimento dos cromossomos — divisão celular;
- Atividade contrátil de cílios e flagelos.

### RIBOSSOMOS

Os ribossomos são grânulos bipartidos soltos no citoplasma ou aderidos ao retículo endoplasmático granuloso. São constituídos de duas subunidades denominadas 40S e 60S em células eucariotas e 30S e 50S em células procariotas. O nome ribossomo significa que esta organela possui alto teor de ácido ribonucleico (RNA) (Figuras 2.11a e 2.11b).

Esta organela representa o local de síntese proteica.



**Figuras 2.11a e 2.11b:** A figura (a) demonstra o esquema de um ribossomo de células procariotas. A figura (b) compara o ribossomo de células eucariotas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

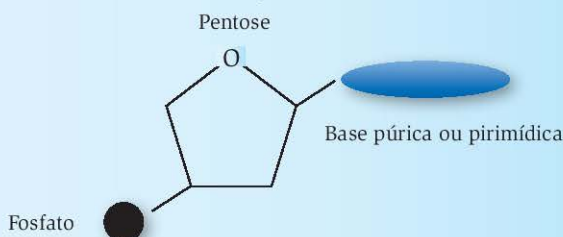
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M. *Biologia molecular da célula*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- AZEVEDO, M. O. et al. *Técnicas básicas em biologia molecular*. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2003.
- CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. *A célula*. São Paulo: Manole, 2001.
- COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. *A célula: uma abordagem molecular*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- DE ROBERTIS, E. M. F.; HIB, J. *Bases da biologia celular e molecular*. Guanabara Koogan, 2006.
- GENESER, F. *Histologia com base bionucleares*. 3. ed. Rio de Janeiro: Editorial Médica Panamericana / Guanabara Koogan, 2003.
- GRIFFITHS, A. J. F. et al. *Introdução à genética*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- JOBLING, M.; HURLES, M.; TYLER-SMITH, C. *Human evolutionary genetics: origins, peoples & disease*. New York: Garland Science, 2004.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- KAUFFMAN, S. A. *The origins of order: self-organization and selection in evolution*. New York: Oxford University Press, 1993.
- KLUG, W. S.; CUMMINGS, M. R.; SPENCER, C. A.; PALLADINO, M. A. *Conceitos de genética*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 4. ed. Sarvier, 2006.  
 LEWIN, B. *Genes VII*. (Trad. Henrique Ferreira et al). Porto Alegre: Artmed, 2001.  
 LI, W. H.; GRAUR, D. *Fundamentals of molecular evolution*. Sunderland: Sinauer Assoc. Inc. Publ, 1991.  
 SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. *Fundamentos de genética*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.  
 UZUNIAN, A.; BIRNER, E. *Biologia*. 2. ed. São Paulo: Habra, 2001.  
 ZAHA, A.; SCHRANK, A.; LORETO, E. L. S. *Biologia molecular básica*. Porto Alegre: Mercado de Letras, 2000.

## DNA

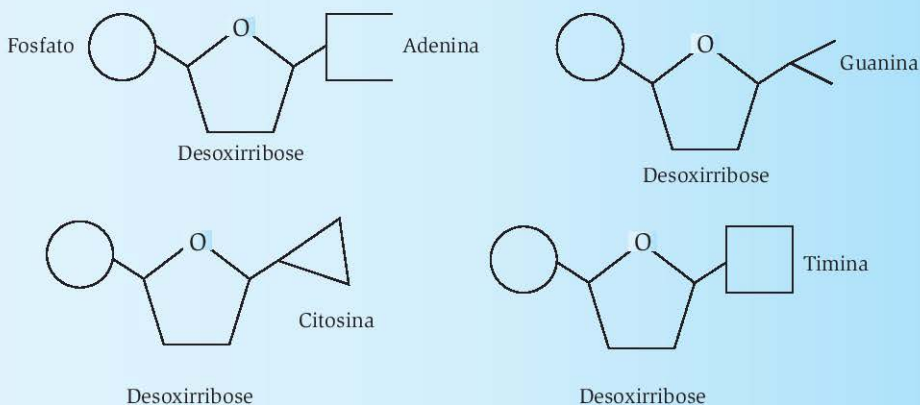
Watson e Crick, em 1953, publicaram a descoberta de três componentes que poderiam fazer parte do DNA e, a partir desta descoberta, criou-se o modelo de dupla-hélice, no qual o DNA é representado como uma escada em espiral. O corrimão dessa escada é formado por fosfatos e pentoses (desoxirribose) e bases nitrogenadas pareadas formam os degraus (Figura 2.12). O RNA apresenta somente uma fita; a pentose é a ribose e uma das bases nitrogenadas é a uracila.

Os ácidos nucleicos DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico) são formados pela união de pequenas unidades chamadas nucleotídeos. Esses nucleotídeos são compostos por uma base nitrogenada, fosfato e uma pentose (desoxirribose no DNA e ribose no RNA).



**Figura 2.12:** Estrutura básica de um ácido nucleico.

As bases nitrogenadas são de cinco tipos diferentes: adenina (A), timina (T), guanina (G), citosina (C) e uracila (U) (Figura 2.13). As quatro primeiras são encontradas no DNA, sendo a timina substituída pela uracila no RNA.



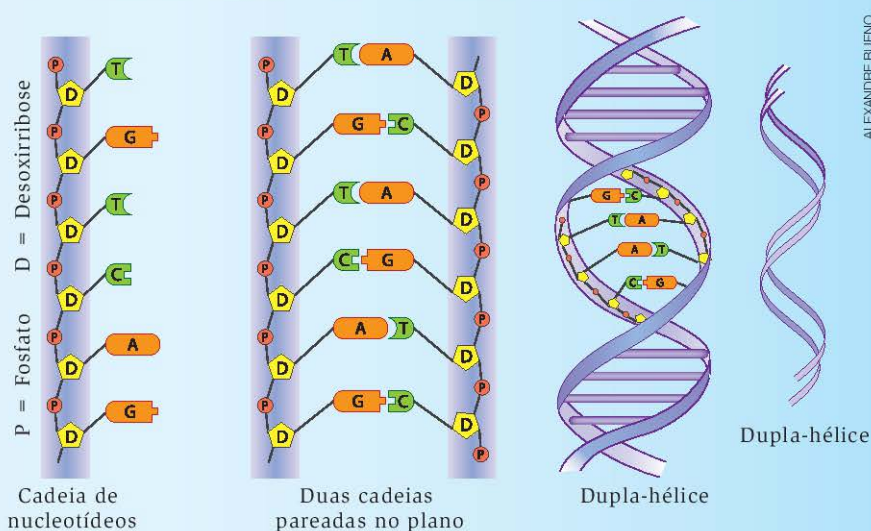
**Figura 2.13:** Demonstração esquemática das bases nitrogenadas que compõem o DNA e o RNA.

Continua...

As diferenças entre essas bases estão na estrutura química. Enquanto a adenina e a guanina são bases com dois anéis e, por isso, denominadas purinas, a citosina e a timina são bases com um único anel e são chamadas de pirimidinas.

O radical fosfato e as pentoses ordenadamente combinadas formam o arcabouço da fita de DNA.

O DNA é o portador do código genético responsável pela síntese proteica e pelo controle das funções celulares. O DNA de uma célula humana apresenta um comprimento de quase dois metros. Para facilitar a organização dentro do núcleo celular, o DNA é dividido em elementos chamados cromossomos (Figura 2.14).



**Figura 2.14:** Representação esquemática e retorcida da molécula de DNA.

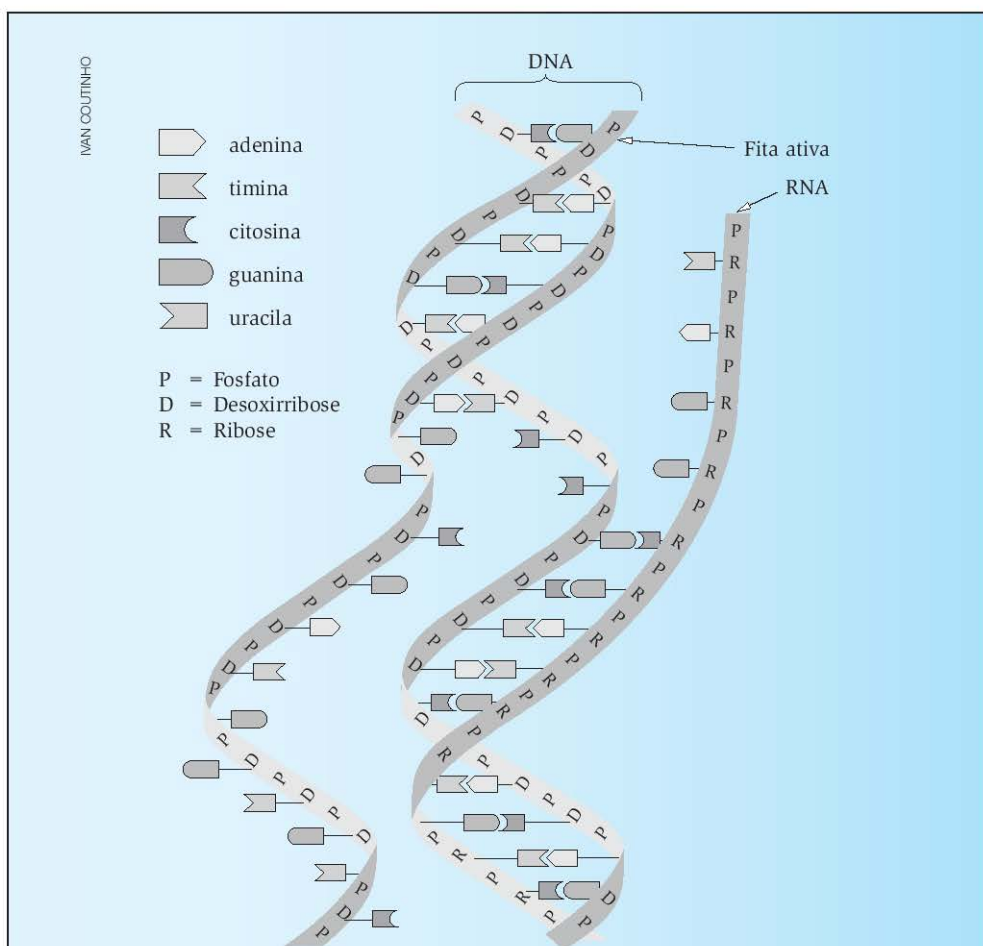
De acordo com a lei do pareamento de bases complementares, a adenina se liga à timina e a guanina se liga à citosina. Pareando as quatro bases, as combinações podem ser A-T, T-A, G-C e C-G. A ligação entre as bases é feita por pontes de hidrogênio.

Segundo a lei de pareamento,  
se uma cadeia for:

A T C G C T G T A C A T

A cadeia complementar será:

T A G C G A C A T G T A



**Figura 2.15:** Representação esquemática da molécula de RNA.

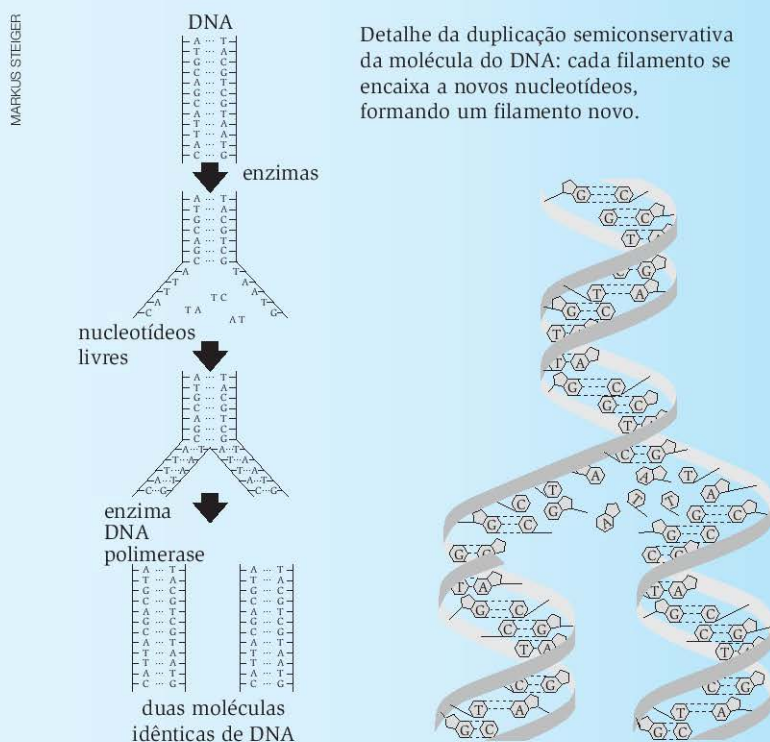
Com relação ao RNA (Figura 2.15), este pode ser de três tipos: RNA mensageiro (RNAm), ribossômico (RNAr) e transportador (RNAt). Todos participam dos processos de síntese proteica, cada um apresentando diferentes funções.

RNA-MENSAGEIRO (RNAm)	RNA-TRANSPORTADOR (RNAt)	RNA-RIBOSSÔMICO (RNAr)
Transporta as informações do código genético do DNA para o citoplasma, ou seja, determina as sequências dos aminoácidos na construção das proteínas.	Encaminha os aminoácidos dispersos no citoplasma ao local onde ocorrerá a síntese das proteínas.	Faz parte da estrutura dos ribossomos (organelas citoplasmáticas) onde a síntese de proteínas ocorrerá.

Cabe comentar que o DNA não fabrica propriamente as proteínas; isso é feito por intermédio do RNA. Uma célula, ao se dividir, deve originar células-filhas idênticas a ela, carregando em seu núcleo as moléculas de DNA e o seu código genético.

Continua...

Durante a divisão celular, ocorre a replicação do DNA, quando dois filamentos da dupla-hélice se separam após haver rompimento das pontes de hidrogênio que ligam os nucleotídeos. Nucleotídeos complementares são responsáveis pela união dos novos filamentos à estrutura em fita única original; dessa forma, ocorre a replicação do DNA, ou seja, a duplicação semiconservativa, que irá garantir a mesma mensagem genética às células-filhas (Figura 2.16). Esse fenômeno se torna crucial para a manutenção da renovação celular.



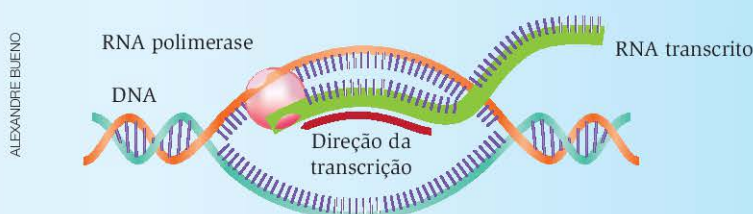
**Figura 2.16:** Esquema da duplicação semiconservativa do DNA, que produz réplicas da molécula de DNA. Neste processo, ocorre o rompimento de pontes de hidrogênio separando a dupla fita em filamentos, os quais sofrem a ação da enzima DNA polimerase dando origem a duas moléculas idênticas à original.

### Síntese proteica

Para dar início à síntese proteica, o DNA deverá ter suas duas cadeias separadas e isso ocorre pela ação da enzima **RNA polimerase**, formando o chamado RNA mensageiro (RNAm), que se desprende da cadeia de DNA, o qual é usado como molde, e migra para o citoplasma. Esse processo é chamado de **transcrição**.

Os moldes de DNA contêm regiões chamadas de sítios promotores que ligam especificamente a RNA polimerase e determinam onde começa a transcrição. A RNA polimerase percorre o molde de DNA e transcreve um de seus filamentos até atingir um terminador. Os sinais de início e término da transcrição são codificados no molde de DNA (Figura 2.17).

Continua...

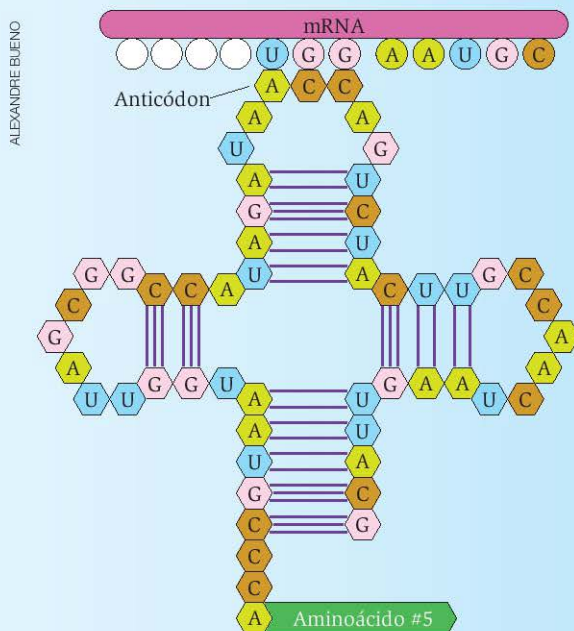


**Figura 2.17:** A dupla fita de DNA, ao ser separada, sofre a ação da RNA polimerase, transcrevendo a fita de RNA.

A etapa seguinte da síntese proteica ocorre no citoplasma das células, na qual o RNAm, formado durante a transcrição, acopla-se aos ribossomos, que são constituídos por RNAr associado a proteínas.

Após a entrada da fita de RNAm no ribossomo e o reconhecimento pelo RNAr, o terceiro tipo de RNA entra em ação, o RNA transportador (RNAt), que recebe esse nome em virtude de transportar com ele os aminoácidos. No RNAt, há uma trinca de bases nitrogenadas denominadas **anticódon**, por meio da qual ele se liga temporariamente ao RNAm no ribossomo, pelas bases complementares (códon), que também são trincas de bases e representam o **código genético** (Figura 2.18).

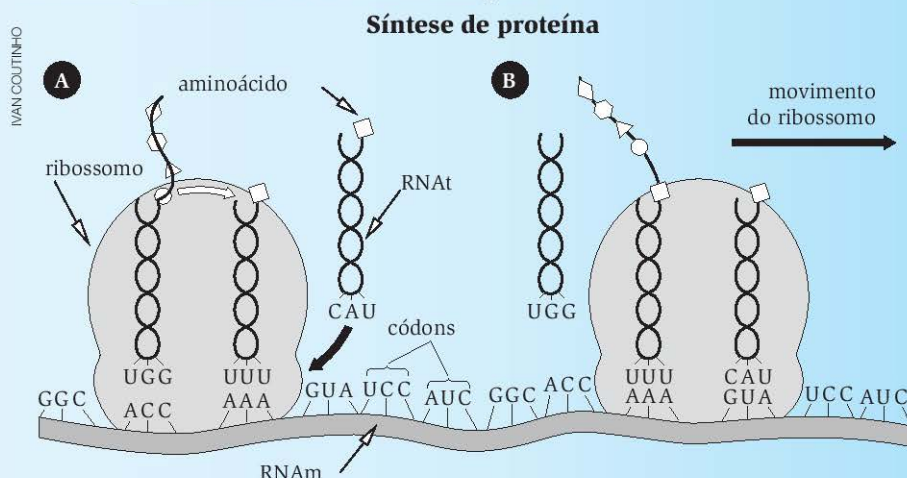
O RNAt é uma fita pequena (75 a 85 nucleotídeos de comprimento), com bases pareadas, formando alças durante o processo de síntese proteica e assumindo a forma de um trevo. Apresenta sítios específicos para se ligar aos aminoácidos e transportá-los aos ribossomos e forma uma sequência de três bases, a trinca (**anticódon**), que corresponde ao **códon** (trinca) do RNAm.



**Figura 2.18:** Esquema de codificação no qual se observa o RNA mensageiro pareando sua trinca de bases com o RNA transportador, o que resultará na síntese proteica.

Assim, durante a síntese proteica, o RNAm traz a mensagem genética do DNA, o RNAr originado no núcleo celular migra para o citoplasma e organiza os ribossomos para dar início à síntese, e, por fim, o RNAt transporta os aminoácidos, que se unem por meio de uma ligação química conhecida por ligação peptídica. As quatro bases nitrogenadas do RNAm combinam-se, três a três, formando 64 códons que correspondem a apenas 20 aminoácidos.

Cabe ressaltar que cada RNAt identifica, através de seu anticódon, a trinca correspondente na molécula de RNAm e deposita o seu aminoácido na sequência proteica correta; isso ocorre sucessivamente até que a proteína codificada para síntese esteja pronta (Figura 2.19). Cabe ao ribossomo fazer o reconhecimento dos códons do RNAm pelos anticódons do RNAt carregado.



**Figura 2.19:** Esquema representativo da síntese proteica.

O código genético começou a ser esclarecido em 1960 por Uchoa e Niremberg e, na atualidade, é traduzido por uma tabela na qual são demonstrados o 1º, o 2º e o 3º nucleotídeos, referentes à trinca do RNAm, que se completa com o RNAt (Tabela 2.1).

Os símbolos utilizados na tabela representam os 20 tipos diferentes de aminoácidos, conforme identificados abaixo, com os quais são montadas todas as proteínas necessárias para a manutenção da vida.

<b>Ala</b> – alanina	<b>Leu</b> – leucina
<b>Arg</b> – arginina	<b>Lys</b> – lisina
<b>Asn</b> – asparagina	<b>Met</b> – metionina
<b>Asp</b> – ácido aspártico	<b>Phe</b> – fenilalanina
<b>Cys</b> – cisteína	<b>Pro</b> – prolina
<b>Gln</b> – glutamina	<b>Ser</b> – serina
<b>Glu</b> – ácido glutâmico	<b>Thr</b> – treonina
<b>Gly</b> – glicina	<b>Trp</b> – triptofano
<b>His</b> – histidina	<b>Tyr</b> – tirosina
<b>Ile</b> – isoleucina	<b>Val</b> – valina
	<b>Stop</b> – terminal

**Tabela 2.1:** Representa as 64 combinações possíveis entre as bases nitrogenadas, originando trincas de bases que codificam os 20 tipos de aminoácidos.

O CÓDIGO GENÉTICO					
Primeira base	Segunda base				Terceira base
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr Stop Stop	Cys Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

## EXERCÍCIOS

- O núcleo apresenta estruturas específicas para coordenar todas as funções celulares. Com relação às estruturas e funções, identifique as frases corretas.
  - Ao observarmos o núcleo em microscópio óptico, verificamos que a compactação da cromatina recebe o nome de cromossomo.
  - A membrana nuclear apresenta “poros”, responsáveis por trocas de macromoléculas entre núcleo e citoplasma.
  - A carioteca corresponde ao fluido onde estão mergulhados os cromossomos e as estruturas que formam o nucléolo.
  - O nucléolo, mergulhado no nucleoplasma, está sempre presente nas células eucarióticas.
  - O nucléolo é uma região de intensa síntese de RNA ribossômico (RNAr).
  - A cromatina é formada por uma única e longa molécula de RNA, associada a várias moléculas de glicoproteínas.
  - O RNA mensageiro é sintetizado no citoplasma.
  - Quando há replicação semiconservativa do DNA, ocorrem perdas de genes.

2. Ao se observar uma célula eucariótica, é correto afirmar:
- a) a membrana plasmática de constituição glicoproteica controla a entrada e saída de substâncias.
  - b) o principal componente do núcleo das células animais é o ribossomo, estrutura responsável pela síntese de material genético (DNA).
  - c) no complexo golgiense, são formadas as vesículas que darão origem aos lisossomos e peroxissomos.
  - d) nas células eucarióticas, o material genético encontra-se disperso no citoplasma.
  - e) a célula eucariótica de animais necessita de luz para fotossíntese.
3. Um segmento de uma molécula de DNA tem a seguinte sequência de bases nitrogenadas numa de suas cadeias: ACGGCAC.  
Qual a cadeia complementar?
- a) ACGGCAC
  - b) CACGGCA
  - c) CATTACA
  - d) UUGCCTA
  - e) TGCCGTG
4. Escreva três funções principais para as seguintes organelas: complexo golgiense, mitocôndrias, peroxissomos e lisossomos.
5. Faça um esquema mostrando as estruturas moleculares do DNA e do RNA. Relacione as diferenças e semelhanças entre essas estruturas.
6. As bases nitrogenadas do DNA estão unidas por:
- a) ligações peptídicas.
  - b) ligações iônicas.
  - c) ligações covalentes.
  - d) pontes dissulfeto.
  - e) pontes de hidrogênio.
7. Relacione as estruturas à suas funções.
- |                        |                                  |
|------------------------|----------------------------------|
| a) Núcleo              | ( ) Centro de controle da célula |
| b) Ribossomos          | ( ) “Eliminadores” celulares     |
| c) Membrana plasmática | ( ) Síntese proteica             |
| d) Complexo golgiense  | ( ) Transporte de substâncias    |
| e) Lisossomos          | ( ) Formados de vesículas        |
8. Indique se as frases abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F).
- ( ) As bases nitrogenadas do DNA são as mesmas do RNA.
  - ( ) A célula é constituída de 80% de lipídios.
  - ( ) Os carboidratos fazem parte da constituição das membranas na forma de glicoproteínas.
  - ( ) O citoesqueleto é formado por actina, miosina e microtúbulos.
  - ( ) As mitocôndrias são o “pulmão” celular.
  - ( ) Em células eucarióticas, o DNA está dentro do núcleo e protegido pela membrana nuclear.
  - ( ) Os ribossomos ficam aderidos ao retículo endoplasmático liso.

A blue textured background, possibly representing a liquid or fabric surface, with a dark blue horizontal band at the top.

## CAPÍTULO 3

A blurred white background with faint, out-of-focus plant-like shapes, possibly leaves or stems, creating a soft, naturalistic feel.

# MEMBRANAS CELULARES

### 3.1 INTRODUÇÃO

A membrana celular, também chamada de membrana plasmática, possui a função de limitar a célula e preservar seu conteúdo interno. As substâncias entram e saem pela membrana da célula de modo seletivo, ou seja, cada substância possui uma forma de transporte através da membrana, utilizando sua porção lipídica ou proteica (Figura 3.4).

A estrutura da membrana foi definida como um mosaico fluido por Singer e Nicholson em 1972. Essa característica deve-se à fluidez da membrana e de seus elementos (Figura 3.1).

De acordo com esse modelo, a membrana é constituída por:

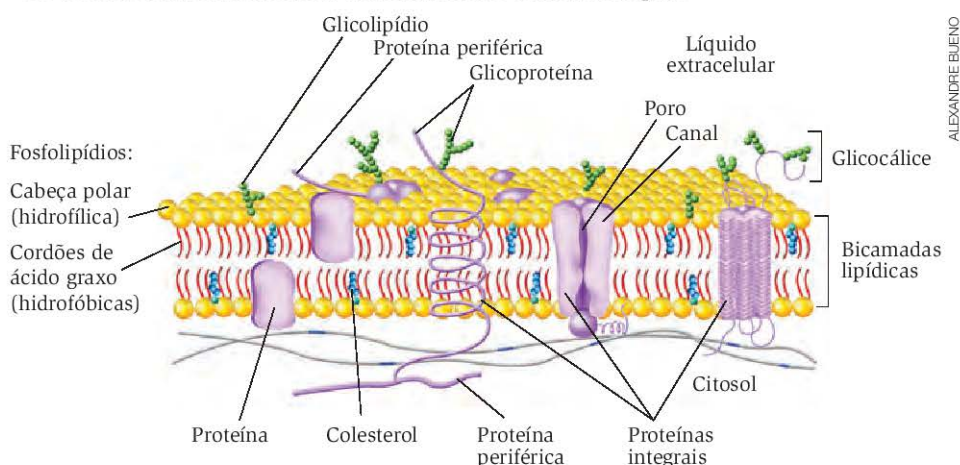


Figura 3.1: Mosaico fluido – Esquema da membrana plasmática demonstrando sua constituição.

- **Bicamada fosfolipídica** (fosfato associado a lipídios): forma o molde da membrana; 75 % dos lipídios da membrana são fosfolípídios, com as extremidades hidrofílicas das moléculas formando as faces interna e externa da membrana e as hidrofóbicas no seu interior. A figura abaixo representa o esquema da bicamada lipídica (Figura 3.2):

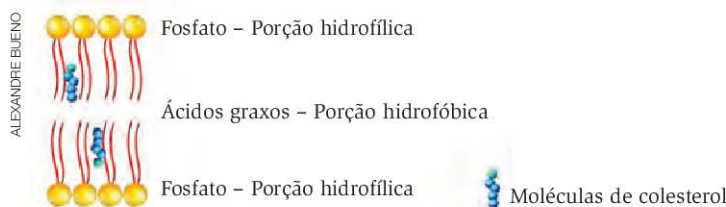
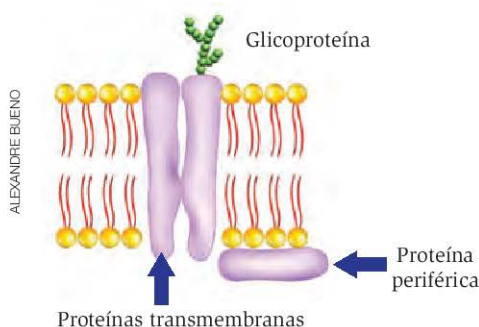


Figura 3.2: Representação esquemática da bicamada lipídica, composta por fosfolípídios que apresentam uma porção polar (hidrofílica) e a região de ácido graxo com características apolares (hidrofóbica). Inseridas entre os ácidos graxos estão as moléculas de colesterol.

- **Proteínas:** são denominadas de acordo com a sua posição na bicamada (Figura 3.3):
  - *proteínas transmembranas* intrínsecas ou integradas: encontram-se inseridas na dupla camada, estão fortemente unidas às extremidades hidrofóbicas das camadas de fosfolípídios e têm capacidade de atravessar a membrana de um lado ao outro;

- *proteínas periféricas* ou *extrínsecas*: encontram-se na superfície da membrana e estão fracamente unidas às zonas hidrofílicas dos fosfolipídios ou de proteínas integradas.



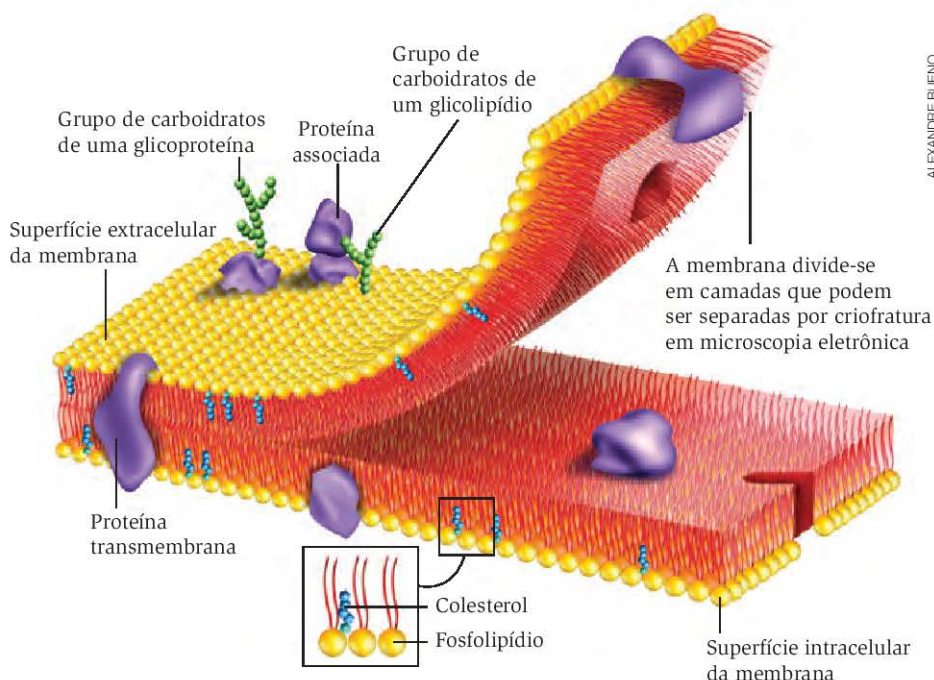
**Figura 3.3:** Representação esquemática das proteínas transmembranas, periféricas e glicoproteínas. As proteínas transmembranas comunicam o meio interno com o externo, as periféricas encontram-se em apenas um dos lados da membrana, preferencialmente do lado interno, e as glicoproteínas estão voltadas para o meio externo.

Outros constituintes:

- **Glicoproteínas:** são associações de proteína com glicídios com a função de proteger a célula de possíveis agressões. Retêm enzimas e constituem o glicocálice, o qual está voltado para o meio extracelular. O **glicocálice** é responsável pelo reconhecimento celular, está diretamente relacionado ao reconhecimento celular nas respostas imunes, além de manter as células unidas e impedir a ação de enzimas que possam degradar a membrana.
- **Glicolipídios:** são associações de proteína com lipídios e representam 5% dos lipídios da membrana. A porção glicídica forma uma extremidade polar, já que os lipídios são apolares, estão sempre voltados para o meio extracelular e também compõem o glicocálice.

GLICOCÁLICE	
Camada externa da membrana celular	
Formada por carboidratos e proteínas	
Carboidratos + proteínas – integrais de membranas	
Carboidratos + proteínas – aderência celular	
Porção glicídica – moléculas de glicolipídios de membrana celular	
Proteoglicanas	
– Associação de moléculas proteicas + carboidratos	
– Glicosaminoglicanas – polímero linear de dissacarídeos	
– Adsorvidas pela superfície celular	
Glicoproteínas integrais	
– Variam de acordo com o tipo de célula	
– Podem variar na mesma célula	

- **Colesterol:** corresponde a 20% dos lipídios de membrana e está disperso entre os fosfolipídios. É uma molécula fracamente anfipática, possui apenas o radical  $-OH$  com caráter polar, porém confere resistência à estrutura da membrana.



**Figura 3.4:** Representação esquemática da membrana plasmática demonstrando a bicamada lipídica composta por fosfolipídios e seu interior hidrofóbico, as proteínas e as glicoproteínas.

#### RESUMINDO:

##### Modelo do mosaico fluido

- Formato de um mosaico de proteínas dispostas em uma camada fluida de lipídios
- Aplicado a todas as membranas celulares
- Possui uma cadeia polar/hidrofílica – meio extracelular e citoplasma
- Possui uma cadeia hidrofóbica – interior da membrana
- Camadas lipídicas ligadas fracamente – hidrofóbica

## 3.2 FUNÇÕES DAS MEMBRANAS CELULARES

- Define os limites da célula ou organela celular;
- Separa o conteúdo intracelular do meio extracelular ou do lúmen da organela;
- Seleciona as moléculas polares que podem entrar na célula ou organela: permeabilidade seletiva;
- Permite a modificação da forma e do tamanho da célula ou organela: flexibilidade.

### 3.3 FACES DAS MEMBRANAS CELULARES

- *Face citosólica*: voltada para o citoplasma.
- *Face exoplásmica*: voltada para o lúmen da organela ou, no caso da membrana plasmática, para o espaço extracelular.

As membranas nuclear e mitocondrial são duplas, sendo a face exoplásmica voltada, portanto, para o espaço entre membranas.

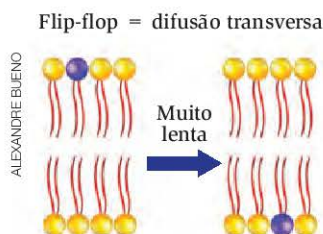
A membrana apresenta duas regiões distintas: uma polar (carregada eletricamente) e uma apolar (não apresenta nenhuma carga elétrica).

### 3.4 A MEMBRANA CELULAR É ASSIMÉTRICA

- Existe uma assimetria entre as duas faces da membrana celular.
- A composição de lipídios e proteínas é assimétrica.
- Há proteína periférica na parte intracelular.
- Parte externa com extremidades de proteínas intrínsecas e presença de glicoproteínas e glicolipídios.

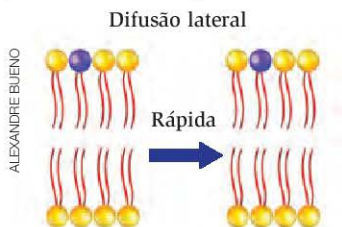
As duas camadas de fosfolipídios não apresentam uma composição idêntica. Os esfingolipídios, por exemplo, característicos das membranas de neurônios, apresentam glicídios em grupamentos externos. As características desses grupamentos indicam qual porção fica voltada para o meio externo e qual se volta para o meio interno. Assim, os grupamentos polares com fosfatidilcolina ficam voltados para o meio externo, e aqueles com fosfatidilserina, para o meio interno.

Essa diferença é preservada pela velocidade baixa com que a maioria dos lipídios de membrana sofre difusão transversa ou flip-flop, isto é, movimento de uma camada para outra (Figura 3.5).



**Figura 3.5:** Esquema representando o movimento de fosfolipídios lateralmente na membrana.

O movimento transversa não é favorável devido ao centro hidrofóbico da bicamada, mas as membranas têm a capacidade de mover os lipídios entre as camadas por auxílio de enzimas chamadas translocases. As moléculas de lipídios fazem uma difusão lateral rápida, em um movimento dentro da própria camada. Dessa forma, em uma bicamada de membrana, um lipídeo pode trocar de lugar com moléculas vizinhas em alta velocidade (Figura 3.6).



**Figura 3.6:** Representação esquemática da translocação de fosfolipídios na bicamada lipídica.

Essa capacidade de difusão dos fosfolipídios demonstra a fluidez da membrana e sua capacidade de adaptação frente a vários estímulos lesivos.

### 3.5 COMPARTIMENTOS OU ESTRUTURAS CELULARES QUE POSSUEM MEMBRANA

Algumas organelas são envolvidas por membrana ou são compostas por membranas dobradas, sendo elas:

- núcleo – membrana nuclear;
- peroxissomos;
- retículo endoplasmático liso (REL);
- retículo endoplasmático rugoso (RER);
- complexo golgiense;
- lisossomos.

### 3.6 FUNÇÃO DAS PROTEÍNAS DE MEMBRANA

A bicamada lipídica é a estrutura básica da membrana, porém as proteínas são responsáveis pela maioria das funções membranares, atuando como receptores específicos, enzimas, proteínas transportadoras, além de funcionar na interação célula-célula e na adesão celular.

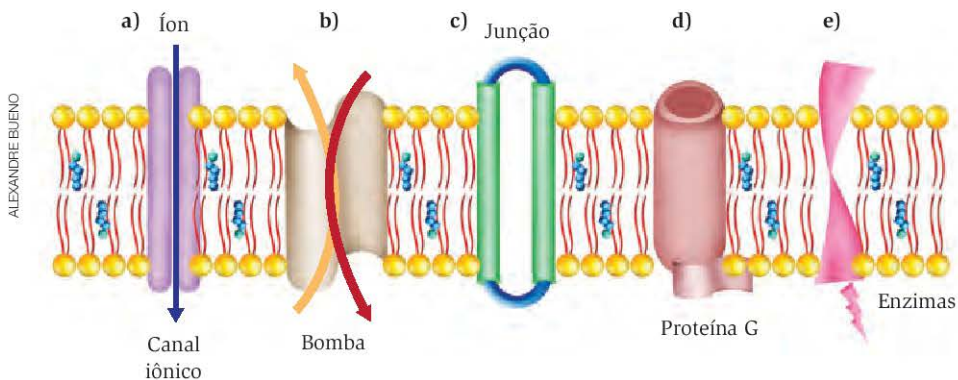
Muitas proteínas de membrana atravessam a bicamada lipídica, sendo chamadas de transmembranas ou integrais. Em algumas dessas proteínas transmembranas, a cadeia polipeptídica cruza a bicamada uma única vez (proteínas unipasso); em outras, inclusive aquelas responsáveis pelo transporte da transmembrana de íons e pequenas moléculas hidrossolúveis, a cadeia polipeptídica cruza a bicamada múltiplas vezes, formando canais iônicos ou ainda bombas de transporte de mais de uma substância ao mesmo tempo. As proteínas transmembranas também possuem sítios de ligação para moléculas específicas, como: neurotransmissores, hormônios, produtos da resposta imune e medicamentos. Esse tipo de proteína é chamado de receptor, promovendo ativação ou inibição celular mediante o estímulo da substância que ligou em seu sítio (Figura 3.7).

As proteínas transmembranas ou integrais interagem com os lipídios membranares por ligações hidrófobas e só detergentes potentes ou solventes orgânicos as removem. Os seus domínios hidrófobos estão em contato com os lipídios e os domínios hidrofílicos estendem-se para o citoplasma ou para o fluido extracelular. Assim como os lipídios, muitas proteínas podem difundir-se rapidamente no plano da membrana.

### 3.7 TIPOS DE PROTEÍNAS TRANSMEMBRANAS

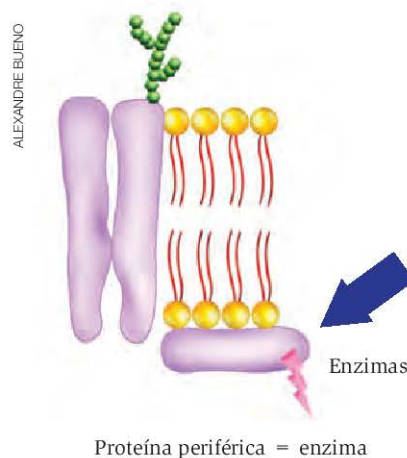
- *Receptores*: estão envolvidos na conversão de sinais químicos extracelulares em respostas intracelulares, como, por exemplo, as proteínas G, que recebem uma substância química como ligante no meio extracelular e desencadeiam a formação de segundos mensageiros bioquímicos, promovendo uma resposta celular.
- *Proteínas de reconhecimento*: funcionam como marcadores, permitindo que o sistema imune distinga as células normais das células cancerígenas e células do próprio organismo de células estranhas (exemplo: antígenos de histocompatibilidade MHC).
- *Proteínas de transporte*: conferem permeabilidade a solutos polares específicos e de íons, sendo chamadas de canais iônicos ou bombas (exemplos: bomba de sódio e potássio, canal de sódio).

- *Proteínas de junção*: permitem a adesão entre células adjacentes ou à matriz extracelular (exemplo: integrinas). A ancoragem ao citoesqueleto permite que este altere a forma da célula e que certas proteínas fiquem restritas a determinados locais (exemplo: anquirina).
- *Enzimas*: catalisam reações químicas específicas de substratos nos fluidos intra e extracelular.



**Figura 3.7:** Esquema representativo dos diferentes tipos de proteínas transmembranas. Em (a) está representado um canal iônico; em (b), uma bomba (proteína que transporta mais de uma substância ao mesmo tempo); em (c), as proteínas de membrana que servem como ancoragem ou aderência entre as células; em (d), uma proteína G com capacidade de ativar mecanismos intracelulares; e em (e), proteína com característica enzimática.

Outras proteínas associadas à membrana não cruzam a bicamada, mas, ao contrário, são presas a um ou outro lado da membrana. Quando estão voltadas para o meio interno, possuem ação enzimática (Figura 3.8). Muitas dessas proteínas são ligadas por interações não covalentes à proteína transmembrana, enquanto outras são ligadas através de grupos lipídicos de forma covalente.



**Figura 3.8:** Representação esquemática de uma proteína periférica.

**RESUMINDO:****Características da membrana plasmática**

- Mantém moléculas pequenas como o ATP, mas também excreta pequenas moléculas residuais.
- É uma barreira seletiva, relativamente impermeável para a maioria das moléculas, como íons, açúcares, aminoácidos — moléculas que as células precisam absorver.
- Contém proteínas que são usadas na absorção e excreção de pequenas moléculas.
- Contém diversas proteínas diferentes — algumas são chamadas de receptores (ligam-se a moléculas, como os hormônios) e outras são chamadas de proteínas de transporte (transportam as moléculas para dentro/fora das células).
- As proteínas nas membranas ajudam a ligar as células — moléculas adesivas que unem as células umas às outras para formar os tecidos.
- As células contêm um número diferente de organelas — muitas das quais são envoltas por membranas (bicamada lipídica).
- Cada organela é um órgão especializado, determinado principalmente pelos tipos de proteínas encontradas no seu interior, assim como pelo tipo de proteína encontrada na membrana celular.

### 3.8 TRANSPORTE ATRAVÉS DA MEMBRANA

A membrana plasmática é uma estrutura dinâmica que separa o meio extracelular do meio intracelular. Uma de suas propriedades é ser **seletivamente permeável**, ou seja, permitir e/ou facilitar a passagem de certas substâncias e dificultar ou impedir a passagem de outras.

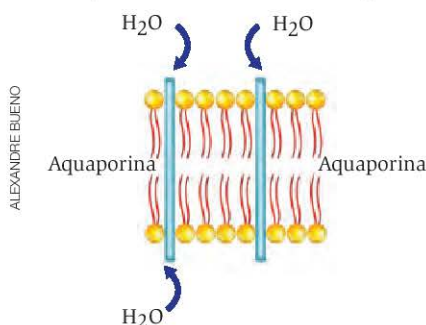
A passagem de substâncias ou de partículas através das membranas ocorre por movimentos transmembranares ou por transporte através da membrana. Esse transporte depende das características da partícula ou do composto a ser transportado.

- Compostos hidrofóbicos (apolares) solúveis em lipídios atravessam facilmente a membrana.
- Compostos hidrofílicos (polares) penetram na célula com o auxílio das proteínas transmembranais.

#### 3.8.1 PERMEABILIDADE DA MEMBRANA CELULAR À ÁGUA

A membrana celular é permeável à água e o processo pelo qual a água transpõe a membrana é chamado de **osmose** — a água se move espontaneamente através de uma membrana semipermeável, utilizando os poros da membrana específicos para seu movimento, chamados de aquaporinas (Figura 3.9). Esse movimento ocorre das regiões de maior concentração de água para as de menor concentração. As diferenças na concentração de água se devem aos solutos nela dissolvidos.

Quando se adiciona um soluto a uma solução rica em água, a quantidade desta se torna inferior à de soluto, se comparada à concentração da água pura, uma vez que cada molécula de soluto ocupa um espaço previamente preenchido por uma molécula de água. Desse modo, quanto maior a concentração de soluto, menor a concentração de água. Como a água é o solvente universal e é atraída pela maior concentração de soluto, ela tende a se movimentar a fim de diluir o soluto e igualar as concentrações em ambos os lados da membrana (ver mais detalhes no capítulo 4).



**Figura 3.9:** Representação esquemática das aquaporinas, poros por onde há movimento livre de água (osmose).

### 3.8.2 PERMEABILIDADE DA MEMBRANA CELULAR AOS SOLUTOS

A movimentação de solutos de um lado para outro da membrana depende das características do soluto e da existência ou não de transportadores. Existem processos em que a substância que deve transpor a membrana não encontra dificuldade em sua passagem ou apresenta característica lipossolúvel; assim, tal substância irá se difundir pela bicamada lipídica de modo passivo, sem gasto de energia, sendo a passagem favorecida pelo gradiente de concentração (de onde há mais para onde há menos). Esse transporte é chamado de **difusão passiva ou simples**.

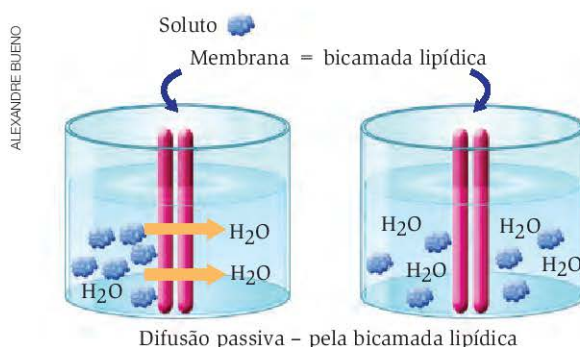
#### DIFUSÃO PASSIVA OU SIMPLES

**Difusão** corresponde ao movimento espacial e aleatório (**movimento browniano**) de átomos, moléculas ou partículas determinado pela energia térmica da própria partícula.

A liberdade de movimentos é máxima em meio gasoso, diminui em meio líquido e é mínima em meio sólido. Nesse contexto, cabe mencionar que as moléculas de água e as de soluto possuem movimentos aleatórios e colidem umas nas outras formando trajetórias imprevisíveis. Quanto mais improvável a trajetória, mais espontâneo se torna o processo; assim, as moléculas de soluto tendem a transpor a membrana de modo orientado e seguindo um gradiente de atração para o lado da membrana em que há pouca concentração de soluto. O movimento continua até que as concentrações se igualem em ambos os lados da membrana (Figura 3.10).

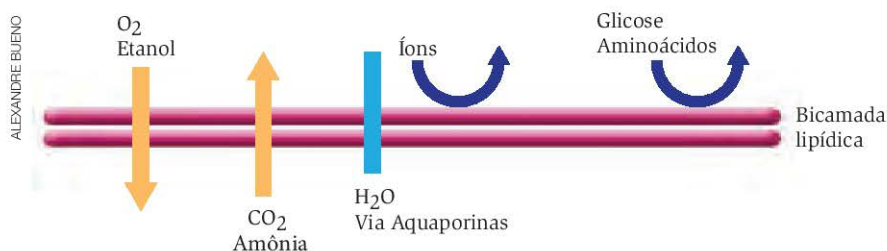
Dessa forma:

- ocorre sem o consumo de energia;
- o soluto tende a ser uniforme em todos os pontos do solvente.



**Figura 3.10:** Difusão simples ou passiva, na qual substâncias sólidas com características lipossolúveis cruzam a bicamada lipídica devido a um gradiente de concentração.

As substâncias que atravessam a bicamada lipídica possuem características lipossolúveis, já as substâncias hidrossolúveis serão transportadas pelas proteínas transmembranas por difusão facilitada (Figura 3.11).



**Figura 3.11:** Difusão simples ou passiva, na qual substâncias sólidas com características lipossolúveis cruzam a bicamada lipídica, enquanto substâncias com características hidrossolúveis não conseguem atravessá-la.

### DIFUSÃO FACILITADA

Processo de passagem de um soluto (como íons, glicose, aminoácidos), a favor do gradiente de concentração, de um lado para outro da membrana plasmática, utilizando-se das proteínas integrais (transmembranas) como caminho (Figura 3.12). No caso dos íons, as proteínas são específicas e chamadas de canais iônicos. Cada íon utiliza apenas o seu canal, não transpondo a membrana se este não estiver disponível.

Quando o soluto é uma molécula como a glicose ou os aminoácidos, as proteínas transportadoras se moldam às moléculas, facilitando a passagem destas de um lado a outro da membrana.

Dessa forma:

- acontece sempre a favor de um gradiente de concentração;
- ocorre sem o gasto de energia;
- realiza-se com o auxílio de uma molécula transportadora – permease.

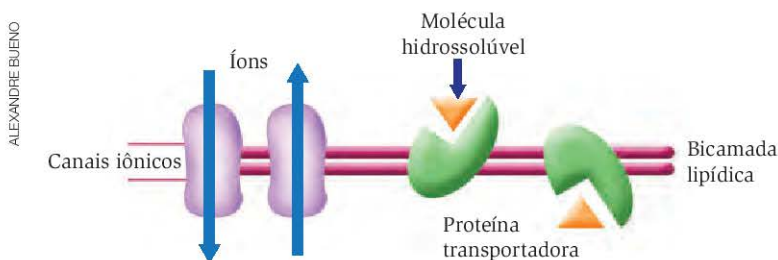


Figura 3.12: Representa a difusão facilitada pelas proteínas transmembranais. Esse movimento pode ocorrer por canais iônicos ou por proteínas transportadoras.

### 3.8.3 TRANSPORTE ATIVO

O transporte ativo é o processo pelo qual enzimas e sistemas transportadores carregam as substâncias através da membrana. A membrana celular, por exemplo, transfere moléculas ou íons contra um gradiente de concentração, ou contra um gradiente elétrico ou de pressão. Esse processo absorve energia (ATP) e, ao contrário da difusão, as substâncias podem ser conduzidas de uma região de baixa concentração para outra de concentração maior.

Entre as diversas substâncias que são transportadas ativamente através das membranas celulares, encontram-se os íons sódio, potássio, cálcio, ferro, hidrogênio, cloreto, iodeto, urato, diversos açúcares e grande parte dos aminoácidos.

Existem dois tipos de transporte ativo: primário e secundário.

#### TRANSPORTE ATIVO PRIMÁRIO

No transporte primário, a energia para o processo é derivada diretamente da degradação do ATP (trifosfato de adenosina) ou outro composto rico em energia. A proteína transportadora (proteína transmembrana) possui uma ação ATP/ase, que possibilita a quebra da molécula de ATP gerando energia para o transporte. Um exemplo deste transporte é a bomba de sódio e potássio ATP/ase.

A **bomba de sódio e potássio** transporta constantemente, através da membrana, íon sódio de dentro para fora e íon potássio de fora para dentro da célula; porém, como é gerado um gradiente energético, o transporte não ocorre simplesmente com íons em quantidades iguais. A particularidade da bomba de sódio e potássio é justamente a manutenção de um gradiente elétrico na membrana pelo transporte de três íons sódio para fora da célula e dois íons potássio para seu interior. Ambos os íons são transportados contra um gradiente de concentração, isto é, de um meio menos concentrado para um mais concentrado do mesmo íon (sobre eletricidade da membrana, veja quadro ao final deste capítulo) (Figura 3.13).

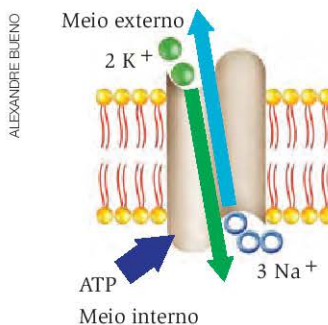


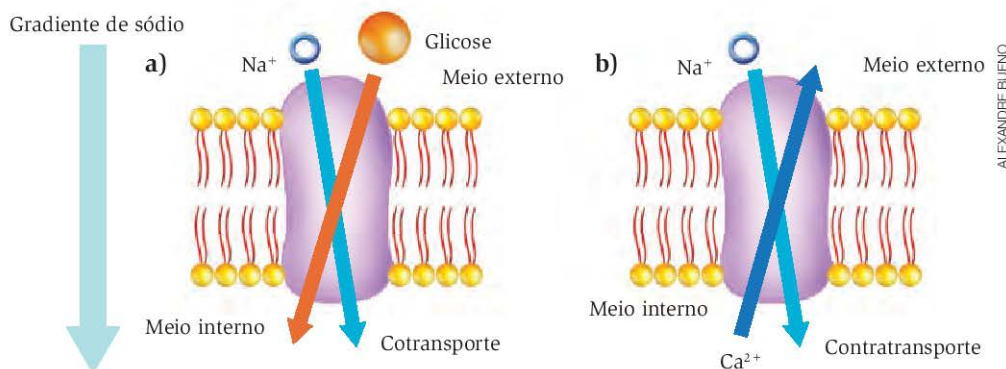
Figura 3.13: Modelo esquemático da bomba de sódio e potássio ATP-ase.

### TRANSPORTE ATIVO SECUNDÁRIO

A energia é derivada, secundariamente, de gradientes iônicos que foram criados, primariamente, por transporte ativo primário. As proteínas de transporte secundário têm um local de ligação para um soluto a ser transportado ativamente e também um local de ligação alostérica para um íon. O íon é geralmente o sódio, mas, em alguns casos, pode ser o bicarbonato, o cloreto ou o potássio. Como já mencionado, a energia para o transporte ativo secundário provém do ATP, que é utilizado pela bomba de sódio e potássio.

Existem dois tipos de transporte ativo secundário: o **cotransporte (simporte)**, quando íons e moléculas são transportados juntos para o mesmo lado da membrana, ou seja, o íon estará facilitando a entrada da molécula para a célula, ou sua saída (Figura 3.14a); e o **contratransporte (antiporte)**, que ocorre quando há uma troca, isto é, um íon entra e outro sai utilizando a mesma proteína transportadora (Figura 3.14b).

Exemplos: cotransportador de  $\text{Na}^+$ /glicose (forma de absorção intestinal da glicose), cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (importante na reabsorção de solutos nos túbulos renais); contratransporte de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (entrada de sódio e saída de cálcio).



**Figuras 3.14a e 3.14b:** Esquemas de transporte ativo secundário: (a) cotransporte: duas substâncias seguindo o gradiente de sódio atravessam juntas a membrana utilizando a mesma proteína; e (b) contratransporte: duas substâncias atravessam juntas, porém em movimento contrário pela proteína de membrana.

Em ambos os casos, o transporte depende de proteínas transportadoras, que atravessam a membrana de modo semelhante à difusão facilitada. No entanto, no transporte ativo, a proteína transportadora funciona de modo distinto, pois ela é capaz de transferir energia para a substância transportada, com o objetivo de que possa mover-se contra o gradiente eletroquímico.

Dessa forma:

- ocorre com o gasto de energia;
- a substância vai de uma região de baixa concentração para uma região de alta concentração;
- ocorre sempre contra um gradiente de concentração.

### 3.8.4 TRANSPORTE EM QUANTIDADE

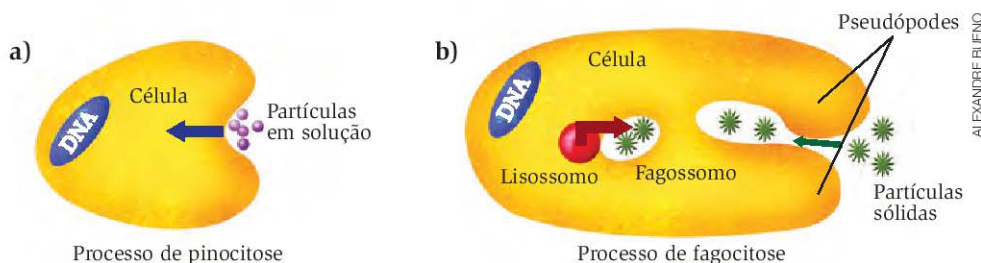
Quando se diz que a célula possui a capacidade de englobar substâncias, o processo é dado por alteração conformacional na membrana, auxiliada pelo citoesqueleto. Partículas

e macromoléculas, por exemplo, em razão de seu tamanho, não conseguem atravessar a membrana plasmática; a sua inclusão, ou libertação da célula, só é possível por deformação da membrana plasmática ou formação de vesículas.

As células com capacidade de englobar partículas (ingestão) realizam o processo chamado de **endocitose**, que inclui a pinocitose, a fagocitose e endocitose com receptores.

Na **pinocitose**, as substâncias ingeridas estão em solução (célula “bebendo”) e possuem pequenas dimensões; neste processo, apenas uma pequena zona da membrana plasmática se invagina até formar uma vesícula com cerca de  $0,1\ \mu\text{m}$  de diâmetro (vesícula de endocitose), que ficará incluída no citoplasma; posteriormente, essa vesícula irá se deslocar para o interior da célula. É um processo não específico, sem qualquer reconhecimento prévio da substância a incluir. Na pinocitose, pequenas gotas de fluido são captadas em invaginações da membrana plasmática (Figura 3.15a).

Na **fagocitose** (célula “comendo”), ocorre a emissão de pseudópodes (movimento do citoesqueleto na forma de falsos pés) por células especializadas, como os macrófagos e os granulócitos; há a inclusão de partículas de dimensões relativamente grandes e sua digestão (exemplo: vírus, bactérias, detritos celulares e material particulado grande) (Figura 3.15b).



**Figuras 3.15a e 3.15b:** Representação esquemática dos mecanismos de endocitose. Em (a) está representada a pinocitose, pela qual a célula engloba partículas em solução; em (b) a célula emite pseudópodes e engloba partículas sólidas.

Já a **endocitose com receptores** é um processo específico, com reconhecimento prévio da molécula a ser incluída por receptores da membrana. É um tipo particular de endocitose, que envolve regiões membranares com a proteína **clatrina**, que permite a formação de vesículas.

#### RESUMINDO:

##### Pinocitose

- Englobamento de partículas em forma líquida;
- Processo de expansão do citoplasma;
- Forma vacúolos que penetram no citoplasma celular — micropinocitose;
- Visível ao microscópio óptico.

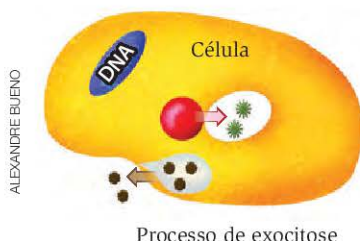
##### Fagocitose

- Célula apresenta pseudópodos em forma de cálice;
- Funciona englobando partículas sólidas no citoplasma;

Continua...

- Visível ao microscópio óptico;
- Partícula se fixa a receptores específicos da membrana celular;
- Pode ser um processo de alimentação/defesa;
- Forma o fagossomo — vacúolo penetra no citoplasma;
- União do fagossomo + lisossomo — digestão do material fagocitado;
- Processo seletivo;
- Fixação de partículas;
- Mamíferos — macrófagos.

O processo de **exocitose** é o reverso da endocitose. Vesículas, vacúolos ou grânulos de secreção fundem-se com a membrana plasmática e rompem-se, liberando seu conteúdo para o exterior (Figura 3.16). Dessa forma, são liberados no organismo vários produtos celulares como, por exemplo, os hormônios e os neurotransmissores.



**Figura 3.16:** Representação esquemática do processo de exocitose. Conteúdos intracelulares empacotados em vesículas são eliminados após a vesícula se fundir à membrana, liberando seu conteúdo para o meio extracelular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

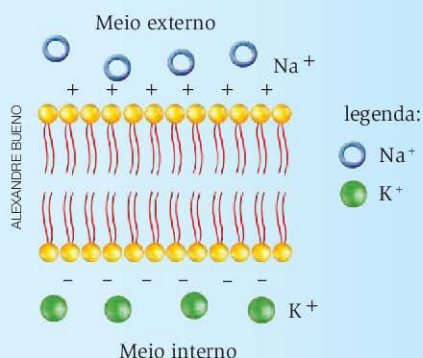
- ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- \_\_\_\_\_. *Fundamentos da biologia celular*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. *Bioquímica médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- CAMPBELL, M. K. *Bioquímica*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- CARVALHO, H. S.; COLLARES-BUZATO, C. B. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. São Paulo: Manole, 2005.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- DEVLIN, T. M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 4. ed. Edgard Blucher Ltda., 1998.
- DOUGLAS, C. R. *Fisiologia aplicada à nutrição*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.
- GANONG, W. F. *Fisiologia médica*. 18. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- LEHNINGER, A.; NELSON, D.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. Sarvier, 2006.
- MARZZOCCO, A.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- OLIVEIRA, Ó.; RIBEIRO, E.; SILVA, J. C. *Biologia*. 2. ed. Porto: Editora ASA, 2007. (Desafios)
- PELLEY, J. W. *Bioquímica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004.
- STRYER, L.; BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L. *Bioquímica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

### POTENCIAL DE AÇÃO DA MEMBRANA

#### Eletricidade da membrana (potencial de membrana)

Uma vez que as membranas celulares são seletivamente permeáveis, há um equilíbrio entre as substâncias que devem ficar dentro ou fora da célula. A diferença entre as concentrações de um composto químico nos dois lados da membrana é denominada gradiente de concentração. O que gera esse gradiente é a quantidade de alguns íons e moléculas, concentrados no citosol ou no líquido extracelular.

Com relação aos íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ), os compartimentos extra e intracelulares apresentam concentrações diferentes desses íons. O sódio predomina no meio externo e o potássio, no meio interno da célula. Além dessa diferença, a membrana, ao transportar seletivamente esses íons, também estabelece uma distribuição de íons com cargas negativas e positivas entre suas faces interna e externa. Essa diferença na distribuição de cargas elétricas é denominada **gradiente elétrico** ou **potencial de membrana**. Sendo assim, a face interna da membrana apresenta mais cargas negativas que a externa, onde predominam as cargas positivas (Figura 3.17).



**Figura 3.17:** Representação esquemática da bicamada lipídica da membrana que delimita os meios interno e externo da célula. É importante notar que o íon sódio predomina no meio externo e o potássio no meio interno; nesta condição a célula está polarizada.

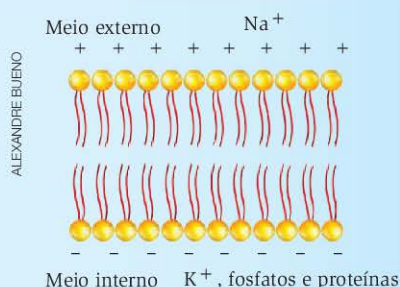
A manutenção desse gradiente elétrico é fundamental para a vida celular e a homeostasia corpórea, pois tal gradiente colabora com o transporte através da membrana. Ainda, em células especializadas na transmissão de impulsos elétricos, como os neurônios, a troca entre o sódio e o potássio ao longo da membrana gera um gradiente elétrico que possibilita a comunicação entre as células, bem como a captação e a interpretação das respostas geradas pelo sistema nervoso.

Neste caso, as proteínas que participam do transporte de íons são chamadas de canais iônicos. Esses canais abrem-se ou fecham-se em resposta a algum estímulo. Dessa forma, a presença de canais iônicos nas membranas de células como os neurônios e as fibras musculares confere a essas células a propriedade de excitabilidade elétrica. O potencial de membrana é dividido em três etapas:

1. *Potencial de repouso:* este se deve ao pequeno acúmulo de íons com cargas negativas (fosfatos orgânicos e proteínas) no meio intracelular, o que confere negatividade à face interna da membrana (Figura 3.18), ao passo que há um acúmulo de cátions, principalmente o sódio, junto à face externa da membrana.

A membrana então se comporta como uma pilha com um polo positivo (face externa) e um polo negativo (face interna), sendo chamada de polarizada.

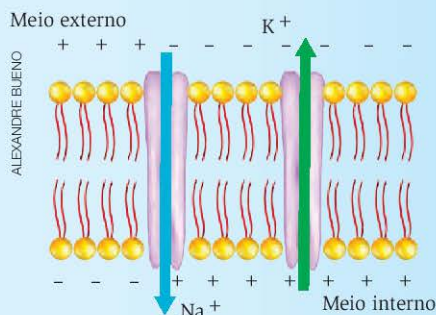
Continua...



**Figura 3.18:** Demonstra o estado polarizado ou de repouso da célula com o sódio no meio externo (cargas positivas) e potássio, fosfato e proteínas (cargas negativas) no meio interno.

2. **Despolarização:** corresponde ao impulso elétrico ou potencial de ação, que se deve à abertura de canais iônicos (voltagem-dependente), permitindo a entrada de sódio na célula e a saída de potássio para o meio extracelular. Há aqui uma inversão de lugar entre esses íons, o que muda a eletricidade da membrana (Figura 3.19).

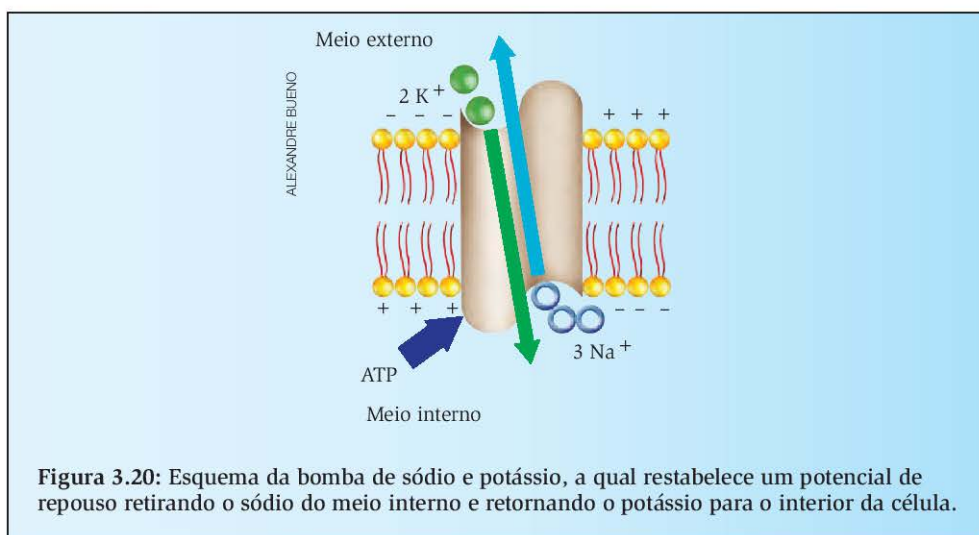
A membrana então se apresenta positiva em sua face interna e negativa em sua face externa, sendo chamada de despolarizada.



**Figura 3.19:** Após um estímulo, ocorre a abertura de canais de sódio, que passam do meio externo para o interno acompanhados pela saída de potássio por canais específicos. Este processo é chamado de despolarização.

3. **Repolarização:** após a abertura de canais de sódio e potássio, a célula apresentará uma inversão de suas cargas elétricas e responderá a um estímulo gerado; contudo, somente poderá executar uma nova resposta quando estabelecer sua polaridade inicial; dessa forma, os canais serão fechados e um mecanismo de bombeamento contra um gradiente de concentração será ativado. A bomba de sódio e potássio será ativada para reverter o estado despolarizado e estabelecer novo estado de repouso (Figura 3.20).

A membrana então volta a apresentar a face interna negativa e a externa positiva, após a ativação da bomba de sódio e potássio ATP/ase. O gradiente negativo se deve, além dos ânions intracelulares, à diferença entre o transporte eletrônico da bomba, pois são levados para o meio extracelular três íons sódio e recolhidos para o meio intracelular apenas dois íons potássio.



## EXERCÍCIOS

1. Todas as células possuem uma membrana plasmática, que separa o conteúdo do meio intracelular do meio ambiente. A integridade da membrana é importante para a manutenção do equilíbrio celular. De acordo com os tipos de transporte através da membrana, assinale a alternativa incorreta.
  - a) As trocas entre a célula e o meio acontecem somente pela passagem de moléculas de fora para dentro da célula, impedindo a passagem em sentido inverso.
  - b) A seletividade no transporte através da membrana permite manter a composição intracelular.
  - c) A membrana por transporte passivo (simples) impede a penetração de substâncias polares.
  - d) O transporte ativo depende de energia para ativar a bomba de sódio e potássio.
  - e) O mecanismo de osmose é responsável pela passagem de água, e não de solutos.
2. Sobre o mecanismo de transporte ativo, através da membrana celular, analise as seguintes frases:
  - I. Para que moléculas sejam transportadas a partir de uma solução mais concentrada para uma menos concentrada, através da membrana celular, a célula deve depender energia, e isso é denominado transporte ativo.
  - II. As proteínas e a glicose são conduzidas por transporte ativo primário.
  - III. O transporte ativo secundário pode ser do tipo cotransporte e contratransporte.

Escreveu-se corretamente em:

- a) I e II apenas.
- b) I e III apenas.
- c) II e III apenas.
- d) I, II e III.
- e) nenhuma delas.

3. Descreva as três fases do potencial de ação.
4. Para que ocorra osmose:
  - a) a célula deve conter uma parede celulósica envolvendo-a, o que evita sua ruptura.
  - b) as concentrações de soluto dentro e fora da célula devem ser diferentes.
  - c) a célula deve ter energia para “bombear” a água.
  - d) o lado interno da membrana deve possuir vesículas para que o excesso de água fique acumulado.
  - e) as concentrações de soluto dentro e fora da célula devem ser iguais.
5. Singer e Nicholson, no início da década de 1970, apresentaram o modelo denominado *mosaico fluido*. Nesse modelo, todas as membranas presentes nas células animais e vegetais são constituídas basicamente pelos seguintes componentes:
  - a) colesterol e fosfolípidios.
  - b) glicose e proteínas.
  - c) lípidios e enzimas.
  - d) enzimas e glicídios.
  - e) lípidios e proteínas.
6. A membrana plasmática é semipermeável, não havendo condições, normalmente, para o extravasamento do conteúdo citoplasmático para fora da célula. Considerando os diferentes processos de passagem através da membrana plasmática, assinale verdadeiro (V) ou falso (F):
  - ( ) A fagocitose é um tipo de endocitose em que ocorre o englobamento de partículas sólidas.
  - ( ) Na difusão facilitada participam moléculas especiais, de natureza lipídica, e há gasto de energia.
  - ( ) No transporte ativo, enzimas agem como transportadoras de moléculas, tais como o açúcar, ou íons.
  - ( ) Substâncias lipossolúveis são hidrofílicas e passam pelas proteínas.
  - ( ) A pinocitose é outro tipo de endocitose, ocorrendo, neste caso, o englobamento de pequenas porções de substâncias líquidas.
7. Com relação à membrana plasmática, defina:
  - a) Transporte ativo.
  - b) Transporte passivo.
8. Com relação ao potencial de ação, ou potencial de membrana, quando a célula está em repouso, há grande quantidade de íons sódio no meio externo e de potássio no meio interno. Assim que é estimulada, ocorre abertura de canais de sódio e discreta saída de  $K^+$ , o que leva o meio interno a ficar “positivo” e o meio externo a ficar “negativo”. A última fase é dada pela ativação da bomba de sódio/potássio ATP-ase. Assinale a alternativa correta com relação ao mecanismo acima descrito.
  - a) O potencial de ação não depende de consumo de ATP (energia) para se realizar.
  - b) A fase de despolarização depende do processo de respiração celular para se realizar.
  - c) Nesse mecanismo, está envolvido movimento de entrada e de saída de íons da célula, por canais específicos.
  - d) Na repolarização, há o transporte ativo secundário por contratransporte.
  - e) No estado de repouso, a membrana fica positiva fora e dentro da célula.

## **CAPÍTULO 4**

# **ÁGUA: SOLVENTES DAS REAÇÕES BIOQUÍMICAS, ELETRÓLITOS E OSMOLALIDADE**

A água está envolvida em quase todas as reações bioquímicas. É a substância mais abundante da matéria viva e, no ser humano, corresponde a cerca de 70% de sua constituição, índice que pode sofrer variações de acordo com a idade do indivíduo. Em um recém-nascido, por exemplo, pode ser maior que 75% e, com o passar dos anos, pode ser inferior a 50%, como nas pessoas idosas. Cabe comentar que a quantidade de água é maior em alguns tecidos, como o cerebral (90%), e menor em outros, como o adiposo (10%).

O perfil geométrico da molécula de água e as suas propriedades como solvente desempenham papel importante na caracterização dos seres humanos. Cada molécula é formada por um átomo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio, unidos por ligações covalentes. Em sua distribuição no organismo, pode-se dizer que a água livre pode ser definida como água de trânsito, a qual pode entrar e sair de uma célula utilizando as aquaporinas (poros na membrana) como caminho.

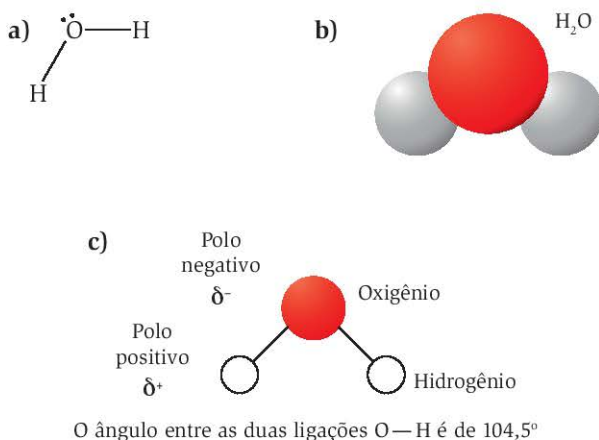
Dessa forma, no organismo humano, as membranas podem delimitar os compartimentos hídricos em intra e extracelulares, compondo os líquidos intra e extracelulares (LIC, LEC). Esses líquidos possuem quantidades específicas de eletrólitos e proteínas, os quais fornecem um gradiente de difusão, favorecendo o fenômeno de osmose.

Em resumo, a água no organismo desempenha as seguintes funções:

- solvente de cristais e dispersante de coloides;
- reagente em transformações metabólicas (hidrólise, hidratação);
- importante para a função das proteínas e processos metabólicos;
- transporte e excreção de substâncias;
- regulação térmica do organismo;
- manutenção da pressão osmótica e do pH tecidual.

#### 4.1 ESTRUTURA QUÍMICA DA ÁGUA

Por meio de estudos de difração por Raios X, constatou-se que a molécula de água apresenta uma forma geométrica de triângulo isósceles, no qual os átomos de hidrogênio formam um ângulo de  $104,5^\circ$  com o átomo de oxigênio (Figura 4.1).



**Figura 4.1:** Representação da forma molecular da água: (a) estrutura de Kekulé, b) modelo molecular e (c) esquema demonstrando o ângulo da molécula e seus polos.

Quando existe um compartilhamento de elétrons em uma ligação química, estes nem sempre são compartilhados de maneira equilibrada, dando origem a uma estrutura polar, na qual ocorre um quadro cuja diferença de eletronegatividade é elevada.

Na ligação O-H na molécula de água, o oxigênio apresenta-se mais eletronegativo do que o hidrogênio, isto é, os elétrons compartilhados nessa ligação ficam mais próximos do oxigênio, resultando em uma carga parcial positiva ( $\delta^+$  - H) e negativa ( $\delta^-$  - O), sendo esta uma ligação polar.

Devido a essa característica, a molécula de água pode ser considerada um solvente universal, pois várias substâncias podem interagir com ela, como compostos iônicos, moléculas com caráter polar e os principais eletrólitos do organismo. Compostos polares tendem a ser dissolvidos na água devido à atração eletrostática entre as cargas opostas, na qual a parte negativa da molécula de água (O) atrai os íons positivos, e a extremidade positiva (H) atrai a porção negativa de outra molécula. Além dessa característica, a molécula de água apresenta-se altamente polar, podendo até mesmo atrair outras quatro moléculas de água, ligação que se mantém por pontes de hidrogênio. Essa ligação apresenta uma velocidade de degradação variável de acordo com a temperatura. Cada molécula de água líquida se reorienta aproximadamente uma vez a cada 10-12 segundos.

Propriedades físico-químicas comprovam a existência de intensas forças de interação entre as moléculas de água em solução:

COMPOSTO	PESO MOLECULAR	PONTO DE FUSÃO (°C)	PONTO DE EBULIÇÃO (°C)
Água (H <sub>2</sub> O)	18	0	100

#### 4.1.1 PONTES DE HIDROGÊNIO

As pontes de hidrogênio são de extrema importância para a manutenção de estruturas químicas, não somente de água. Quando o hidrogênio apresenta uma ligação covalente com um átomo eletronegativo (flúor, oxigênio ou nitrogênio), este apresenta uma carga parcial positiva, podendo interagir com um par de elétrons não compartilhados. No caso das moléculas de água, existe uma diferença entre as pontes de hidrogênio da forma líquida e da sólida; as primeiras podem ser constantemente desfeitas e refeitas, e nos cristais de gelo esse fato não acontece (Figura 4.2).

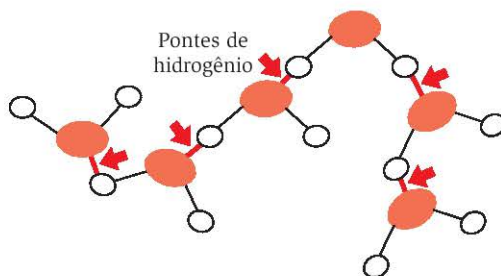


Figura 4.2: Esquema mostrando pontes de hidrogênio.

As pontes de hidrogênio são ligações fracas quando comparadas a ligações covalentes normais. Esse tipo de ligação é importante para o organismo, pois ajuda a determinar a forma estrutural de várias proteínas que podem estar localizadas em regiões intracadeia ou intercadeia.

Já a ponte de hidrogênio tem a capacidade de mudar a densidade da água no estado sólido, sendo menor que no estado líquido, devido a uma mudança na configuração estrutural da molécula de água. Como característica especial da água, temos que esta, em estado sólido, possui a capacidade de expansão, ao contrário da grande maioria das demais substâncias, que, ao serem congeladas se contraem.

É importante lembrar que quando a diferença de eletronegatividade é pequena em uma ligação química, na qual o compartilhamento é praticamente igual entre os compostos, a ligação é chamada de **apolar** (ver Capítulo 1).

Com relação à solubilidade das moléculas em água:

- substâncias hidrofílicas têm afinidade pelas moléculas de água;
- substâncias hidrofóbicas não têm afinidade pelas moléculas de água.

Existem casos em que uma molécula apresenta porções polares e apolares, as quais são denominadas **anfipáticas**, como, por exemplo, a membrana celular, que apresenta a parte externa hidrofílica e a parte interna hidrofóbica.

#### IMPORTANTE:

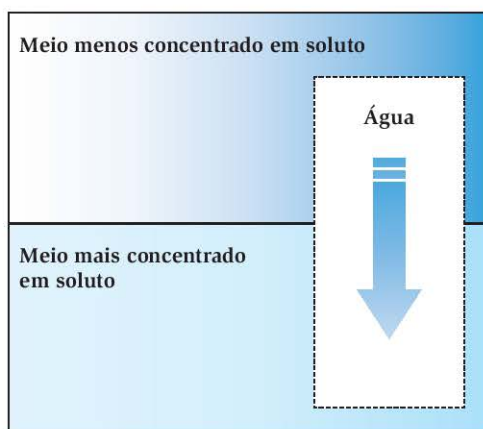
- A água participa ativamente de muitas reações químicas que dão suporte à vida. Com frequência, os componentes iônicos da água, os íons  $H^+$  e  $OH^-$ , são os principais catalisadores químicos em reações bioquímicas. A reatividade de muitos grupos funcionais nas moléculas biológicas depende, de fato, das concentrações relativas de  $H^+$  e  $OH^-$  no meio circundante.
- A oxidação da água para produzir oxigênio molecular é uma reação fundamental da fotossíntese, processo que converte a energia solar em uma forma química utilizável. A utilização dessa energia acaba por levar à redução de  $O_2$  novamente a  $H_2O$ .

## 4.2 PERMEABILIDADE À ÁGUA E TIPOS DE SOLUÇÕES

Com já mencionado anteriormente (Capítulo 3), o mecanismo de passagem da água pela membrana é chamado de osmose, e este ocorre pelas aquaporinas da membrana. As aquaporinas (AQPs) são uma família de pequenas ( $\sim 30$  KDa/monômeros) e hidrofóbicas proteínas integrais de membrana, que formam poros para a passagem de água através da membrana celular.

Sabe-se, hoje, que há 13 tipos diferentes de aquaporinas que aumentam de 10 a 100 vezes a permeabilidade da membrana à água, as quais pertencem à família de proteínas MIP (*major intrinsic protein*) e encontram-se presentes em todas as formas de vida.

Dessa forma, o fluxo osmótico ocorre no sentido do local menos concentrado (**hipotônico**) para o mais concentrado (**hipertônico**) em solutos (veja quadro no final deste capítulo).



### 4.3 ELETRÓLITOS E EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO

A água se distribui no organismo humano em dois compartimentos: intra e extracelular, compondo os líquidos intra e extracelulares (LIC e LEC). Com relação à distribuição da água corpórea total (ACT) entre LIC e LEC, sabe-se que 2/3 estão no LIC e 1/3 está no LEC.

O LEC pode ser dividido em LIV (líquido intravascular), que se distribui no interior dos vasos sanguíneos, e LI (líquido intersticial), que está no espaço intersticial, entre as células e constituindo os líquidos transcelulares (LTC), como líquido sinovial, serosas, sêmen, humores aquoso e vítreo, água óssea inacessível, saliva, suco pancreático, bile e secreções intestinais.

De forma geral, o LEC consiste no **líquido intersticial** e na **linfa**, o que corresponde aproximadamente a 15% do peso corpóreo, no **plasma** (3% do peso corpóreo) e nos **líquidos transcelulares**, que constituem cerca de 2% do total dos líquidos corporais e estão em constante movimento de um compartimento para outro.

O LIC e o LEC são separados pela membrana plasmática e as concentrações de eletrólitos em cada compartimento devem permanecer constantes. Uma mudança na concentração de íons osmoticamente ativos em qualquer um dos lados da membrana pode induzir a movimentação da água entre esses compartimentos. Esses íons são denominados eletrólitos, pois estão dissolvidos em solução aquosa e são atraídos pelas moléculas de água, por seus polos positivos ou negativos. Dessa forma, quando existem íons em solução aquosa, esta passa a ser chamada de solução eletrolítica e, por possuir cargas elétricas positivas e negativas dispersas, é capaz de conduzir corrente elétrica.

O meio extracelular possui como principal cátion o sódio ( $\text{Na}^+$ ), também possui cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ) em menor quantidade que no LIC. Já os ânions associados a eles são o cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) e o bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), além de ácidos orgânicos, fosfato e sulfato, os quais são fundamentais para a distribuição de água nesse compartimento. Já o meio intracelular possui como principal cátion o potássio ( $\text{K}^+$ ); também contém magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) e sódio ( $\text{Na}^+$ ) em pequena concentração se comparado ao LEC. Já os ânions do LIC são o fosfato, as proteínas, os sulfatos e o bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1:** Principais constituintes dos líquidos: intracelular (LIC) e extracelular (LEC).

mEq/l	LÍQUIDO INTRACELULAR	LÍQUIDO EXTRACELULAR
Na <sup>+</sup>	10-15	135-145
K <sup>+</sup>	120-150	3,5-5,5
Mg <sup>2+</sup>	25-30	1,5-2,0
Cl <sup>-</sup>	1-4	100-106
Fosfato = PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	60-100	1-2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10	22-28
Ca <sup>2+</sup>	0-1	2,5
Aminoácidos	60-70	5-16
Ácidos orgânicos	-	6-7
Glicose (mg/dl)	0-20	90

Fonte: adaptado de Douglas, 2006.

O íon sódio (Na<sup>+</sup>) possui função especial na manutenção do volume dos líquidos corpóreos, além de ser essencial para a absorção da glicose e para o transporte de várias substâncias através das membranas biológicas. Não é produzido pelo organismo, sendo adquirido na dieta e, devido a padrões culturais, sua ingestão é variada, geralmente podendo ser isolada ou associada com temperos para adequar os sabores dos alimentos. Ainda, participa nos sistemas tampões, regula a pressão arterial e favorece o peristaltismo e o esvaziamento gástrico. Junto com o potássio, é o responsável pelo potencial elétrico das células nervosas. Ao entrar nas células por canais específicos, leva à despolarização (ativação celular) e, ao sair das células pela bomba de sódio e potássio, faz a membrana celular retornar ao seu estado de repouso (polarizada).

A principal fonte de sódio para o organismo é o cloreto de sódio (NaCl), o sal de cozinha. Caso sua concentração no plasma (135-145 mEq/l) esteja acima ou abaixo do valor padrão, irá trazer consequências ao funcionamento do organismo (ver capítulo 25).

A alta ingestão de sódio pode levar a processos hipertensivos, edemas e hemorragias cerebrais. Cabe comentar que existem indivíduos não sensíveis ao sal e indivíduos sensíveis; quanto mais estes últimos ingerem sal, mais sua pressão arterial aumenta. Essa sensibilidade é evidente em indivíduos com doenças renais, com histórico familiar de hipertensão, em afrodescendentes e em pessoas acima de 50 anos.

As concentrações de sódio no plasma são controladas por filtração glomerular e produção de urina, sistema renina-angiotensina-aldosterona e peptídio natriurético atrial.

É importante lembrar que o sódio é carregado positivamente, está no meio extracelular, atrai água (“onde o sódio vai, a água vai atrás”) e pode gerar edema, bem como aumento da volemia e da pressão arterial.

O íon potássio (K<sup>+</sup>) é o principal eletrólito no líquido intracelular do organismo. É responsável por várias reações orgânicas: transporte de O<sub>2</sub>, facilitação da conversão da glicose em glicogênio pelo fígado e também dos processos de glicogenólise, auxílio à contração muscular, controle da pressão arterial e do equilíbrio hídrico, sistema tampão e

potencial de repouso (repolarização). Também não é produzido no organismo e deve ser adquirido por meio da dieta.

Os alimentos ricos em potássio são: leite, batata, feijão, carnes, peixe, banana, melão e água de coco. Os alimentos frescos são as melhores fontes de potássio. Caso sua concentração no plasma (3,5-5,5 mEq/l) esteja acima ou abaixo do valor padrão, irá trazer consequências ao funcionamento do organismo, sendo uma dessas consequências a parada cardiocirculatória (ver capítulo 25).

O uso de diuréticos pode levar à depleção desse íon e trazer sérias consequências ao organismo.

Os demais íons importantes no LIC e LEC estão no Quadro 4.1:

**Quadro 4.1:** Outros íons presentes no LIC e no LEC.

ÍON	FUNÇÃO	FONTES
Cloro — ânion cloreto $\text{Cl}^-$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção do equilíbrio iônico junto com o sódio no meio extracelular.</li> <li>• Formação de ácido clorídrico = digestão.</li> <li>• Participa do sistema tampão do sangue em contratransporte com o bicarbonato.</li> </ul>	Sal de cozinha, molho de soja, alimentos não processados, cereais etc.
Magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cofator enzimático em reações bioquímicas metabólicas (metabolismo da glicose, outros hidratos de carbono e das proteínas).</li> <li>• Participa nos processos de contração e transmissão neuromuscular.</li> </ul>	Leite de soja, iogurte, espinafre, cereais, ostra, feijão, abacate, nozes, verduras verdes-escuras, cacau, frutos do mar etc.
Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essencial à formação de dentes, ossos e diversos tecidos.</li> <li>• Fator importante na coagulação do sangue.</li> <li>• Participa do potencial de ação cardíaco.</li> <li>• Participa da contração muscular.</li> </ul>	Leite, queijo, brócolis, carnes, sardinha, feijão, soja, verdura, legumes etc.

Cada compartimento líquido do corpo obedece à regra da eletroneutralidade, ou seja, cada compartimento tem a mesma quantidade de cátions e ânions. Mesmo que haja uma diferença de potencial, os balanços entre as cargas se mantêm constantes.

## 4.4 OSMOLALIDADE

Como já descrito anteriormente, os volumes relativos do LEC e LIC dependem da quantidade de substâncias osmoticamente ativas em cada um desses compartimentos. Dessa forma, todas as moléculas que estão diluídas nos líquidos corpóreos contribuem para a pressão osmótica, ou seja, a osmolalidade de cada compartimento.

Assim, a concentração osmolar de uma solução é denominada osmolalidade quando expressa em osmoles por quilograma de água, e é denominada osmolaridade quando expressa

em osmoles por litro de solução. A osmose de moléculas de água através de uma membrana seletivamente permeável pode ser impedida pela aplicação de uma pressão em sentido oposto ao da osmose. A quantidade precisa de pressão necessária para impedir a osmose é denominada pressão osmótica. Um milimol de uma substância diluída em um quilo de água a 37°C exerce uma pressão osmótica de 19 mmHg. Em condições fisiológicas normais, a concentração de todas as substâncias osmoticamente ativas no LEC é de 290 mmol/kg de água, estando em equilíbrio com o LIC.

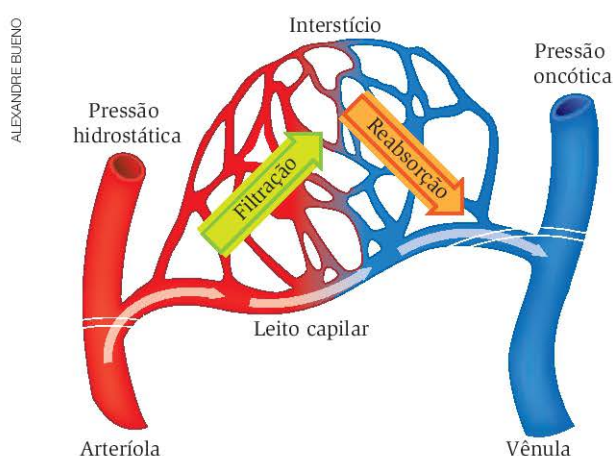
Assim, a pressão osmótica corresponde à pressão exercida pelas partículas ou íons de soluto em uma determinada solução. A pressão osmótica é medida em osmol ou miliosmol (mOsm). Uma molécula de cloreto de sódio, por exemplo, se dissocia em dois íons,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , e, portanto, a solução de uma molécula de cloreto de sódio exercerá uma pressão osmótica de 2 osmol/litro de água ou por kg de água (1 litro de água = 1 kg).

Como o plasma e o líquido intersticial fazem parte do LEC e são separados apenas pelas membranas altamente permeáveis dos capilares, suas composições iônicas são semelhantes, com exceção das proteínas, cuja concentração é maior no plasma. Todavia, não há mudança na osmolalidade em condições normais e os valores plasmáticos são os mesmos do líquido intersticial (285 a 295 mmol/kg de água). O líquido intracelular é separado do líquido extracelular pela membrana plasmática, que é seletiva e altamente permeável à água, mas não à maioria dos eletrólitos existentes no organismo. A membrana celular mantém uma composição líquida no interior das células que é semelhante para as diferentes células do organismo.

As concentrações iônicas de cada compartimento funcionam como um gradiente atrativo para o movimento da água, que passa pelas aquaporinas e possui a função de veículo transportador de nutrientes e excretas entre as subdivisões do LEC (líquidos intravascular e intersticial) e do LIC.

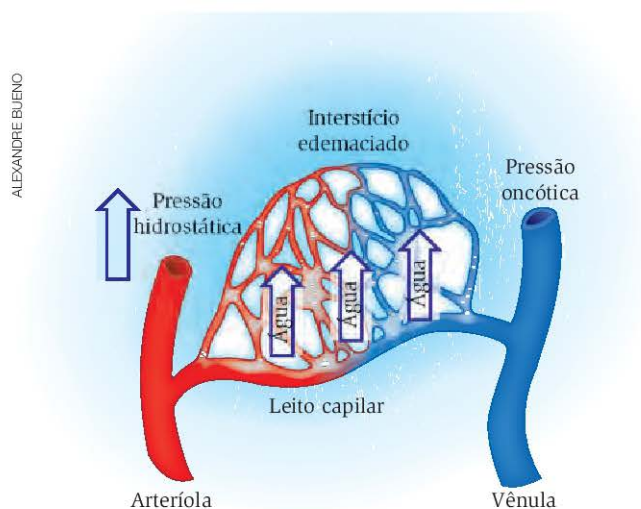
Com relação aos compartimentos do LEC, cabe ressaltar que as quantidades relativas de líquido extracelular distribuídas entre o plasma e os espaços intersticiais são determinadas principalmente pelas forças hidrostática e coloidosmótica através da membrana capilar. Por outro lado, a distribuição de líquido entre os compartimentos intracelular e extracelular é determinada principalmente pelo efeito osmótico dos solutos que atuam através da membrana celular.

A pressão coloidosmótica ou oncótica corresponde à força de atração exercida pelas proteínas plasmáticas, particularmente a albumina, que atrai a água para dentro do vaso, impedindo seu escape para o tecido. Por outro lado, há a pressão hidrostática do sangue, ou seja, a pressão do fluxo sanguíneo, que tende a forçar o líquido a sair do vaso sanguíneo. Na região capilar dos vasos sanguíneos, a pressão hidrostática é maior que a oncótica, o que leva à saída de água e substâncias de baixo peso molecular para o tecido. Já na extremidade venosa capilar, a pressão oncótica é maior que a hidrostática; o líquido, que por vezes pode ter extravasado, retorna ao vaso sanguíneo (Figura 4.3). Essas pressões propiciam as trocas entre sangue e tecidos e entre tecidos e células, mantendo a homeostasia e, assim, a quantidade total de líquidos de cada compartimento do organismo, apesar de toda sua dinamicidade, permanece estável.



**Figura 4.3:** Representação esquemática do fluxo sanguíneo na microcirculação e a localização das pressões hidrostática e oncótica.

A redução da pressão oncótica plasmática por baixa concentração de albumina, por exemplo, resulta em extravasamento de líquido para o tecido, o que ocasiona um edema (Figura 4.4).



**Figura 4.4:** Esquema representando a baixa de albumina plasmática, o que propicia a saída de água do interior da circulação para o meio intersticial, resultando em edema.

A pressão osmótica controla o movimento de água entre os diferentes compartimentos; assim, um aumento na osmolalidade do LEC leva à saída de água das células e, conseqüentemente, à sua desidratação. Por outro lado, quando a osmolalidade do LEC diminui, a água se move para o interior das células, tornando-as túrgidas. Com seu volume aumentado, levando ao rompimento de sua membrana, ocorre o que se denomina lise.

## 4.5 EQUILÍBRIO HÍDRICO

Fisiologicamente, o equilíbrio entre o ganho e a perda diária de água é regulado pelos processos de ingestão, metabolismo, diurese e suor e pelas perdas imperceptíveis. Qualquer interferência nos mecanismos normais da regulação pode gerar distúrbios do equilíbrio dos líquidos e de eletrólitos. Sendo assim, a ingestão de água deve ser igual à perda. Os mecanismos de ganho de água pelo organismo são:

- *Ingestão de água na forma líquida* (em torno de 1200 ml/dia); a água ingerida é rapidamente absorvida. É um dos nutrientes que mais fácil e rapidamente penetram no organismo. É de alta digestibilidade, chegando ao intestino vinte minutos após penetrar no estômago; no intestino é absorvida em decorrência de diferenças da pressão osmótica entre o plasma e o conteúdo intestinal.
- *Constituição dos alimentos* (em torno de 700 ml/dia); é a água que faz parte dos alimentos sólidos, volume que pode variar de acordo com a dieta.
- *Oxidação* (em torno de 300 ml/dia); é a água obtida durante os processos metabólicos.
- *TOTAL* = 2200 ml/dia.

Por outro lado, os mecanismos de perda são:

- *Diurese* (em torno de 1200 ml/dia); a urina representa o principal mecanismo de eliminação de água do organismo; porém, a água nunca é eliminada sozinha. Na urina também são eliminados eletrólitos. Durante sua formação nos rins, a urina pode apresentar-se mais concentrada (pouco volume) ou menos concentrada (grande volume), dependendo das substâncias que devem ou não ser eliminadas e também do estado hídrico do indivíduo.
- *Respiração* (em torno de 400 ml/dia); durante o processo de respiração, há perda de água pura.
- *Pele* (em torno de 400 ml/dia); na pele, a água é perdida durante os processos de perspiração e sudorese.
- *Fezes* (em torno de 200 ml/dia).
- *TOTAL* = 2200 ml/dia.

Dessa forma, o equilíbrio hídrico é estabelecido pelo ganho e pela perda de água, os quais devem apresentar o mesmo volume.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M. *Biologia molecular da célula*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK. *Bioquímica médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- CAMPBELL, M. K. *Bioquímica*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- DEVLIN, T. M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 4. ed. Edgard Blucher Ltda., 1998.
- DOUGLAS, C. R. *Fisiologia aplicada à nutrição*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.
- GANONG, W. F. *Fisiologia médica*. 18. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
- GUYTON, A. C.; HALL, I. E. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- HENEIKE, I. F. *Biofísica básica*. São Paulo: Atheneu, 2000.
- HORTA, L. *Nutrição no desporto*. 3. ed. Editorial Caminho, 2006.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 4. ed. Sarvier, 2006.

- M. HARA-CHIKUMA; A. S. VERKMAN. Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin. *Biology of the cell* 97, 479-486: 2005.
- MANZ, F.; WENTZ, A. 24h hydration status: parameters, epidemiology and recommendations. *European Journal of Clinical Nutrition* 57, Suppl 2, S10-S18; 2003.
- MARZZOCCO, A.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MASTERTON, W. L.; SLOWINSKI E. L.; STANITSKI, C. L. *Princípios de química*. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1990.
- PELLEY, J. W. *Bioquímica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- REECE, O. William. *Dukes – Fisiologia dos animais domésticos*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SIENER, R.; HESSE, A. Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *European Journal of Clinical Nutrition* 57, Suppl 2, S47-S51: 2003.
- SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004.
- STRYER, L.; BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L. *Bioquímica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- TORTORA, G. J. *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- VERKMAN, S. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *Journal of Cell Science* 118, 3225-3232, 2005.

## SOLUÇÕES

Soluções são misturas homogêneas, sendo impossível seu fracionamento por meio de centrifugação ou filtros. As partículas não sedimentam e não são visíveis nem com o auxílio dos ultramicroscópios.

Pode haver soluções com mais ou menos solutos, como, por exemplo, água e sal ou água e açúcar, ou mesmo água, sal e açúcar.

- **Soluto** é a substância que é dissolvida (organicamente pode-se dizer que são os eletrólitos, por exemplo).
- **Solvente** é a substância que dissolve (organicamente a água).

O solvente é o que existe em maior proporção, por isso não se visualiza o soluto. É importante lembrar que, no organismo, as soluções são chamadas de iônicas ou eletrolíticas.

Uma das propriedades mais importantes da água líquida é a sua capacidade de dissolver substâncias polares ou iônicas para formar **soluções aquosas**. Dessa forma, a água é a substância mais abundante dentro e fora das células e é o principal solvente onde estão dissolvidos os solutos.

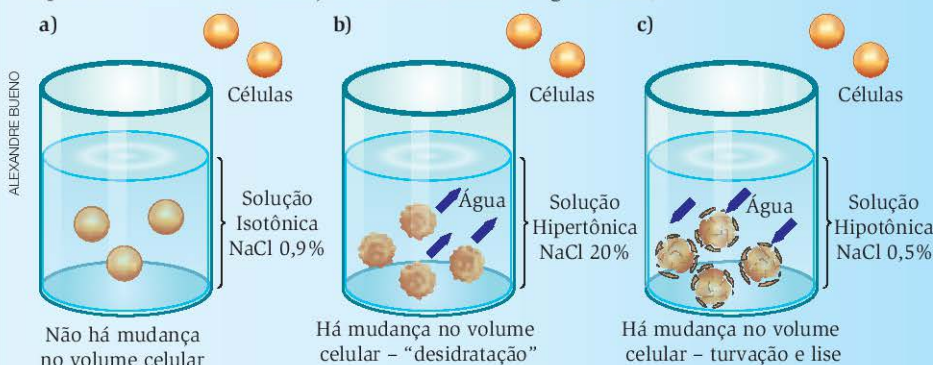
A molécula de água consegue atravessar as camadas da membrana plasmática por osmose, que ocorrerá quando duas soluções de concentrações diferentes forem separadas por uma membrana semipermeável que permita apenas a passagem do solvente. Caso isso ocorra e a célula não mude sua forma, é porque a concentração dessa solução é igual à do conteúdo celular, sendo denominada solução isotônica em relação ao conteúdo celular.

O termo **tonicidade** está relacionado à comparação entre diferentes soluções em termos da pressão osmótica que exercem. Duas soluções com o mesmo número de partículas dissolvidas por unidade de volume têm a **mesma pressão osmótica** e são chamadas **soluções isotônicas**. E, como mencionado anteriormente, não mudam o volume celular, pois possuem osmolalidade semelhante à das células, como, por exemplo, uma solução de NaCl 0,9% possui a osmolalidade de 290 mmol/kg de água (ou 290 mOsm/kg de água), o que é semelhante ao plasma, não modificando dessa forma as células quando em contato com esse tipo de solução (Figura 4.5a).

Continua...

Por outro lado, quando uma solução possui um número maior de partículas, é chamada **hipertônica** em relação à outra, o que leva ao deslocamento de água através da membrana. Por exemplo, uma solução NaCl 20% possui a osmolalidade maior que a do plasma e, caso seja administrada, pode causar deslocamento da água da célula para a solução, o que leva à desidratação celular. Quando a célula em questão é a hemácia, diz-se que esta sofreu crenação (Figura 4.5b).

Finalmente, se o número de partículas de uma solução é menor que a solução de comparação, diz-se que ela é **hipotônica**. Neste caso, a célula estará mais concentrada que a solução e a água tende a se descolar para dentro da célula, o que causará “inchaço” celular e consequente lise da membrana. Um exemplo de solução hipotônica seria uma solução de NaCl 0,5% (Figura 4.5c).



**Figuras 4.5a, 4.5b e 4.5c:** Representação esquemática de soluções com concentrações semelhantes ou diferentes em relação às de uma célula. Em (a), a solução é isotônica, não alterando a forma celular; em (b), a solução é hipertônica, levando à desidratação celular; e em (c), a solução é hipotônica, levando à entrada de água na célula.

## EXERCÍCIOS

1. Uma solução aquosa contendo 0,9% de NaCl (chamada de soro fisiológico) ou uma solução de glicose a 5,5% são isotônicas (apresentam a mesma pressão osmótica) com o fluido do interior das células vermelhas do sangue e são usadas no tratamento de crianças desidratadas ou na administração de injeções endovenosas. O que ocorre se houver um aumento na concentração dessas soluções?
2. Células foram colocadas em uma solução de concentração desconhecida e, após alguns minutos, ao se observar essas células ao microscópio, notou-se que sua membrana havia rompido. Em função desse resultado, é possível dizer que a solução em questão apresenta-se:
  - a) hipertônica em relação às células.
  - b) com alta concentração de células.
  - c) atônica em relação às células.
  - d) isotônica em relação às células.
  - e) hipotônica em relação às células.

3. Com relação à molécula de água, podemos afirmar que:
- a) apresenta somente um elemento químico em sua composição.
  - b) não apresenta importância para os seres vivos.
  - c) os seres vivos não apresentam em sua constituição esse tipo de molécula.
  - d) é a união de um ou mais elementos químicos iguais ou não.
  - e) não é considerada uma molécula química.
4. Complete o quadro com os principais íons que fazem parte da constituição do LIC e do LEC.

LIC	LEC

5. Quando temperamos uma salada com vinagre e sal e não a consumimos em alguns minutos, podemos observar que as folhas começam a murchar. Isso acontece:
- a) porque o meio é mais concentrado que as células do vegetal.
  - b) porque o meio é menos concentrado que as células do vegetal.
  - c) porque o meio apresenta concentração igual à das células do vegetal.
  - d) porque as células do vegetal ficam túrgidas quando colocadas em meio hipertônico.
  - e) por ocorrer transporte ativo do sal para a célula do vegetal.
6. Osmose é:
- a) passagem do soluto sem a participação do solvente.
  - b) passagem do solvente e do soluto.
  - c) passagem somente do soluto.
  - d) passagem do solvente sem a participação do soluto.
  - e) passagem dos íons.
7. Defina osmolalidade.

## **CAPÍTULO 5**

# **EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO: O CONCEITO DE pH E OS SISTEMAS TAMPÕES**

O equilíbrio ácido-base tem como objetivo a manutenção da homeostasia, isto é, manter constantes as concentrações de íons hidrogênio e hidroxila. Esses íons são produzidos durante o processo de respiração celular.

Na Química Básica, de acordo com os conceitos de Arrhenius (1884), uma substância ácida pode ser definida como uma doadora de prótons ( $H^+$ ), e as bases, como receptoras de prótons ou doadoras de hidroxila ( $OH^-$ ), ambas em solução aquosa. Por outro lado, quando esses conceitos foram observados em meio não aquoso, tal preceito foi restabelecido com base nas estruturas moleculares e eletrônicas das substâncias.

Dessa forma, cabe manter as definições de J. N. Brønsted e T. M. Lowry, que propuseram, independentemente:

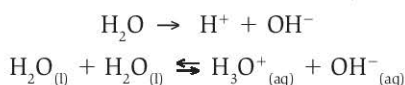
- *Ácido*: é toda espécie química capaz de ceder prótons (íons  $H^+$ ).
- *Base*: é toda espécie química capaz de receber prótons (íons  $H^+$ ).

## 5.1 HIDROGÊNIO

O átomo de hidrogênio está localizado na família dos alcalinos na tabela periódica e possui número atômico igual a 1. Em seu estado fundamental é neutro, possui apenas um próton no núcleo e um elétron na eletrosfera. Ao perder esse elétron, o hidrogênio adquire uma carga positiva ( $H^+$ ), e, restando somente uma carga positiva, essa espécie  $H^+$  também pode receber a denominação de “próton”.

Como o hidrogênio faz parte da molécula de água, cabe ressaltar que, de acordo com o conceito anteriormente exposto, a água (e muitas outras substâncias) poderá ser um ácido ou base, dependendo do outro reagente. No organismo, a água comporta-se como solvente e possui características acidobásicas, o que a torna de extrema importância nas funções biológicas.

Em função do seu produto iônico, acredita-se que, na água destilada, uma em cada 10 milhões de moléculas se encontra dissociada ( $0,0000001\text{ M}$  ou  $10^{-7}\text{ mol/l}$ ), ou seja, a fração de dissociação de íons hidrogênio das moléculas de água em  $H^+$  e  $OH^-$  é muito leve, liberando prótons para o meio; o pH da água pura é, portanto, 7. O íon  $H_3O^+$  é chamado de íon hidrônio.



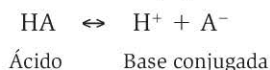
Assim, a concentração de íons hidrogênio em uma solução é indicada pelo termo pH, o qual é o  $\log_{10}$  negativo da concentração de íons hidrogênio expresso em mol/l.

## 5.2 ÁCIDOS E BASES: MEDIDA DE pH

Com relação aos ácidos, estes podem ser:

- *Ácidos fortes*: são aqueles que apresentam um grau de dissociação elevado, isto é, tendem a se dissociar completamente.
- *Ácidos fracos*: são aqueles que apresentam um grau de dissociação baixo, isto é, dissociam-se muito pouco.

Os ácidos sempre apresentam uma base conjugada, como no exemplo abaixo:



Quando um ácido HA se dissocia,  $HA \rightarrow H^+ + A^-$ , essa reação libera o próton  $H^+$  e o ânion  $A^-$ .

Essa reação pode ocorrer também de modo inverso:  $H^+ + A^- \rightarrow HA$ .

De acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, a tendência de um ácido (HA) de se dissociar e doar íon hidrogênio para a solução é representada por  $K_a$ , a constante de equilíbrio para a dissociação de um ácido fraco. Dessa forma, quanto maior o  $K_a$ , maior será a tendência de dissociar um próton. Na equação, a constante de dissociação de um ácido fraco é convertida em equação logarítmica. O logaritmo negativo de  $K_a$  é representado por  $pK_a$ .

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Na reação inversa, o ânion  $A^-$  se associa com o próton. De acordo com as definições,  $A^-$  é uma base, pois recebeu o próton. Nesse caso,  $A^-$  é a **base conjugada** do ácido HA.

Sabe-se que ambas as reações ocorrem ao mesmo tempo. Assim, todo ácido possui sua base conjugada e, da mesma forma, toda base possui seu **ácido conjugado**.

$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$ . O íon  $NH_4^+$  é o ácido conjugado da base  $NH_3$ .

### 5.3 ESCALA DE pH

O significado do pH (potencial hidrogeniônico) refere-se à concentração de prótons de uma solução, que pode ser expressa de dois modos:

- direto: como concentração de prótons ( $[H^+]$ ), expresso em mEq/l ou mM/l;
- indireto: pelo pH.

$$pH = -\log [H^+]$$

Assim, baseado na escala de pH, se a  $[H^+] = 10^{-4}$ , o pH será igual a 4.

Para determinar se uma solução é ácida ou básica, existe uma escala que é denominada escala de pH, a qual mede a concentração de íon hidrogênio (Figura 5.1). Essa escala pode variar entre os valores de zero a 14, da seguinte forma:

		Neutro		
	Ácido	7	Base	
pH	0			14

A escala de pH varia de zero até 14, uma vez que qualquer  $[H^+]$  está compreendida na faixa de  $10^0$  a  $10^{-14}$ .

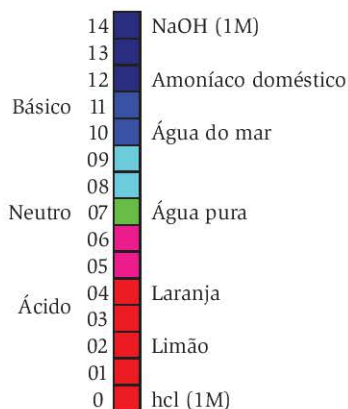
Quanto maior for a concentração de íon hidrogênio, maior será a acidez e menor o pH. Dessa forma, quando existe uma situação na qual a concentração de  $[H^+] > [OH^-]$ , a solução é ácida; quando existe uma situação na qual a concentração de  $[H^+] < [OH^-]$ , a solução é básica; e, quando existe uma situação na qual a concentração de  $[H^+] = [OH^-]$ , a solução é neutra.

	pH	$[H^+]$ (mols/litro)	$[OH^-]$
	0	$10^0$	$10^{-14}$
	1	$10^{-1}$	$10^{-13}$
Acidez crescente	2	$10^{-2}$	$10^{-12}$
	3	$10^{-3}$	$10^{-11}$
	4	$10^{-4}$	$10^{-10}$
	5	$10^{-5}$	$10^{-9}$
	6	$10^{-6}$	$10^{-8}$
Neutro	7	$10^{-7}$	$10^{-7}$
	8	$10^{-8}$	$10^{-6}$
	9	$10^{-9}$	$10^{-5}$
Basicidade (alcalinidade) crescente	10	$10^{-10}$	$10^{-4}$
	11	$10^{-11}$	$10^{-3}$
	12	$10^{-12}$	$10^{-2}$
	13	$10^{-13}$	$10^{-1}$
	14	$10^{-14}$	$10^0$

**Figura 5.1:** Representação da escala de pH. É importante notar que o pH é indicado numericamente de 0 a 14, sendo o pH7 considerado neutro; abaixo de 7, ácido; e acima de 7, básico. Há uma correspondência com a concentração de hidrogênio indicada por 10 elevado a um número que simboliza o logaritmo.

Como métodos para determinação do pH de uma determinada solução, baseados na escala descrita acima, tem-se:

- **Método colorimétrico/indicadores:** utiliza um papel indicador universal que, de acordo com a substância analisada, tem coloração variável de acordo com o valor do pH encontrado obedecendo à escala de 0 a 14 (Figura 5.2).



Os tons de verde para o azul revelam soluções básicas (alcalinas), já os tons de rosa para vermelho revelam soluções ácidas. Uma mudança de uma unidade na escala de pH representa uma mudança de 10 vezes da concentração anterior.

**Figura 5.2:** Escala colorimétrica de indicação de pH, sendo o pH neutro indicado em tom verde; o pH ácido tende a ser rosado; e o básico vai do verde para os tons de azul.

- **Método potenciométrico/pHmétrico:** este método se utiliza de um equipamento conhecido como potenciômetro ou pHmetro, o qual deve ser aferido e calibrado com tampões padronizados. Da mesma maneira que o papel indicador, este método obedece à escala de 0 a 14, que é indicada por dois eletrodos colocados na solução a ser quantificada.

Muitas reações químicas necessitam de um pH ideal para que possam ocorrer, como, por exemplo, a ação das enzimas presentes em um sistema biológico. Caso o valor de pH não seja adequado, processos digestivos, catabólicos ou anabólicos não ocorrerão da maneira ideal. O pH em um sistema biológico pode apresentar algumas variações, como,

por exemplo, o pH do sangue, que oscila em torno de 7,4, e o pH do estômago, que, dependendo de fatores como a alimentação, pode ir de 1,5 a 8 na escala.

No Quadro 5.1 estão representados os valores de pH de alguns compartimentos corpóreos e de algumas substâncias utilizadas pelo ser humano.

Cabe relatar que os íons hidrogênio podem ser adquiridos ou retirados do corpo de várias formas, como:

- *fonte alimentar*: é o mecanismo de menor influência, dependendo, porém, do tipo de alimentação do indivíduo, como uma refeição rica em proteínas (ácida) ou vegetariana (básica);
- *quantidade de ácidos metabolicamente produzidos pelo organismo*: o  $\text{CO}_2$  pode ser considerado ácido fraco, assim como os ácidos láctico e fosfórico, entre outros;
- *controle via sistema digestório*:
  - em crises de vômito, ocorre perda de íons  $\text{H}^+$ ,
  - em quadros de diarreia, ocorre perda de íons  $\text{HCO}_3^-$  (bicarbonato).
- *sistemas tampões*: importante para o controle do pH sanguíneo em torno de 7,4, que é de extrema importância para o bom funcionamento do organismo (maior parte dos tecidos).

**Quadro 5.1:** Demonstra os diferentes valores de pH de líquidos corpóreos e/ou substâncias ingeridas pelo ser humano.

COMPARTIMENTO OU SUBSTÂNCIA	VALOR DE pH
Sangue	7,35 – 7,45
Água pura	7,0
Suco gástrico	1,2 – 3,0
Suco de limão	2,2 – 2,4
Refrigerante (bebida carbonatada)	3,0 – 3,5
Mucosa vaginal	3,5 – 4,5
Urina	4,0 – 8,0
Saliva	6,35 – 6,85
Sêmen	7,2 – 7,6
Leite	6,6 – 6,9
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	7,4
Suco pancreático	7,1 – 8,2
Água do mar	10
Amoníaco	14
Ovo	7,6 – 8,0
Suco de laranja ou suco de abacaxi	3,5
Bile	7,6 – 8,6
HCl puro	0,8 – 2,0
Café	5,0

Fonte: adaptado de Tortora, 2005.

**RESUMINDO:**

- A escala de pH é baseada no número de  $H^+$  em uma solução (expressa mols por litro).
- Uma solução com valor 0 na escala de pH tem muitos  $H^+$  e poucos  $OH^-$ .
- Uma solução com pH 14, em contraste, tem muitos  $OH^-$  e poucos  $H^+$ .
- O ponto central é 7, no qual as concentrações de  $H^+$  e  $OH^-$  são iguais.
- Uma solução com pH 7 (a água pura, por exemplo) é neutra.
- Uma solução com mais  $H^+$  que  $OH^-$  é ácida e tem pH abaixo de 7.
- Uma solução com mais  $OH^-$  que  $H^+$  é básica (alcalina) e tem um pH acima de 7.
- A mudança de uma unidade inteira na escala de pH representa mudança de 10 vezes em relação à concentração anterior. Isso significa que um pH 2 é 10 vezes mais ácido que um pH 3, e que um pH 1 é 100 vezes mais ácido que um pH 3.
- Os fluidos corporais devem manter um equilíbrio constante de ácidos e bases.
- Qualquer modificação nas concentrações normais de  $H^+$  e  $OH^-$  pode afetar seriamente as funções de uma célula.

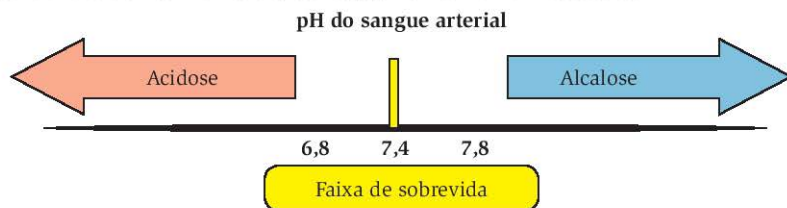
Fonte: adaptado de Tortora; Grabowski, 2002.

FORÇAS RELATIVAS DE ÁCIDOS E BASES
Quanto mais forte é o ácido, mais fraca é a base conjugada.
O $H^+$ é o ácido mais forte que pode existir no equilíbrio em solução aquosa.
O $OH^-$ é a base mais forte que pode existir no equilíbrio em solução aquosa.

### 5.4 MANUTENÇÃO DO pH SANGÜÍNEO: SISTEMA TAMPÃO

A manutenção do pH dos líquidos corpóreos, principalmente do sangue, é fundamental à vida. Por isso, deve haver um equilíbrio entre a entrada ou produção de íons hidrogênio e a livre remoção desses íons do organismo. Embora o pH dos vários fluidos corporais possa ser diferente, os limites normais de cada um são bastante específicos e estreitos.

O organismo dispõe de mecanismos para manter a  $[H^+]$  e, consequentemente, o pH sanguíneo dentro da normalidade, ou seja, manter a homeostasia.



Pode-se dizer que um tampão é qualquer substância que pode se ligar reversivelmente aos íons hidrogênio. O sistema tampão é formado por um ácido fraco e sua base conjugada ou por um hidróxido fraco e seu ácido conjugado.





Um tampão resiste às variações no pH porque contém tanto espécies ácidas para neutralizar os íons  $\text{OH}^-$  quanto espécies básicas para neutralizar os íons  $\text{H}^+$ .

## 5.5 EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE NO ORGANISMO

Com relação aos valores de pH, como mencionado anteriormente, a concentração de íons hidrogênio no sangue, particularmente no plasma, deve permanecer na faixa de 7,35 – 7,45, o que corresponde a 36-43 nmol.L<sup>-1</sup>.

Os principais sistemas tampões presentes no organismo, que permitem a manutenção da homeostasia, são:

- *Tampão proteínas*: estas macromoléculas podem participar do processo de controle do pH, pois apresentam porções reativas capazes de sofrer processos de ionização. Os aminoácidos ácidos ou básicos apresentam a capacidade de tamponamento em uma proteína, sendo um sistema tampão intracelular e plasmático.
  - Neste sistema, o ácido é representado por proteína +  $\text{H}^+$ , e a base é chamada de proteinato = proteína<sup>-</sup>;
  - O meio intracelular possui alta concentração de proteínas que contêm histidina e outros aminoácidos que podem aceitar prótons de modo semelhante à hemoglobina (para mais detalhes sobre aminoácidos, ver Capítulo 7).
- *Tampão fosfato*: representa um sistema tampão intracelular muito eficiente, mantendo o pH do líquido intracelular (LIC) em 6,8 – 7,0, o qual é ideal para as reações bioquímicas. Pode, também, participar no controle do pH plasmático.
  - Neste sistema, o ânion fosfato inorgânico ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) se dissocia; o ácido é representado por  $\text{H}^+$  e a base conjugada é representada por  $\text{HPO}_4^{2-}$ ;
  - Ânions fosfato inorgânicos possuem papel importante como tampões intracelulares nos eritrócitos e em outros tipos celulares;
  - Ânions fosfato orgânicos, como a glicose-6-fosfato e as moléculas de ATP, também podem participar como tampões.
- *Tampão hemoglobina*: proteína quaternária, presente nos eritrócitos, responsável pelo transporte de  $\text{O}_2$  para os tecidos. Desempenha um papel de grande importância no tamponamento do hidrogênio liberado pela reação da enzima anidrase carbônica. A hemoglobina transporta  $\text{O}_2$ , captado durante a respiração, que é levado para as células que, em troca, liberam o  $\text{CO}_2$  produzido durante a respiração celular (metabolismo = Ciclo de Krebs). Apenas 20% desse  $\text{CO}_2$  é transportado pela hemoglobina, a qual passa a ser chamada de desoxi-hemoglobina. O restante do  $\text{CO}_2$  é transportado de forma que 5% ficam livres no plasma e o restante apresenta-se na forma de bicarbonato  $\text{HCO}_3^-$ .

O oxigênio captado na respiração não se dissolve facilmente na água; dessa forma, apenas 1% é transportado dissolvido no plasma, o restante é carregado pelas moléculas de hemoglobina (Hb), que se encontram no interior dos eritrócitos (hemácias). Cabe ressaltar que cada 100 ml de sangue arterial equivale a 20 ml de oxigênio (0,3 ml dissolvido e 19,7 ml ligados à hemoglobina).

Durante o processo de transporte do oxigênio após ser captado nos alvéolos, o fator que determina sua afinidade pela hemoglobina é a pressão de oxigênio, ou  $\text{pO}_2$  – quanto

maior a  $pO_2$ , maior a afinidade do  $O_2$  pela Hb. Essa afinidade determinará a quantidade de  $O_2$  liberada para as células posteriormente.



- A medida da saturação de oxigênio pode ser usada para avaliar a capacidade do sangue de carregar oxigênio para os tecidos. Essa medida é realizada em unidades de terapia intensiva;
- Os valores normais de  $pO_2$  no sangue arterial são 10,5 – 13,5 kPa (80 a 100 mmHg), e no sangue venoso, 4,0 – 6,7 kPa.

Com relação ao  $CO_2$ , este é pouco transportado pela Hb, sendo encontrado no plasma na forma livre e grande parte na forma de bicarbonato. Quando a Hb está conduzindo o  $CO_2$ , esta se encontra na circulação venosa e é denominada de desoxi-hemoglobina. A verificação da pressão de  $CO_2$  ( $pCO_2$ ) é muito importante para se determinar a quantidade de  $CO_2$  dissolvida no plasma.

- Os valores normais de  $pCO_2$  no sangue arterial são 4,6 – 6,0 kPa (35 – 45 mmHg), e no sangue venoso, 4,8 – 6,7 kPa.
- *Processo de hematose*: a difusão dos gases para dentro e para fora do plasma deve-se à diferença de pressão gerada pelo gradiente entre o ar alveolar e o sangue arterial. Assim, o oxigênio, com elevada pressão no interior dos alvéolos, movimenta-se para os capilares, onde a sua pressão é mais baixa. O dióxido de carbono desloca-se em sentido contrário, uma vez que a sua pressão é maior nos capilares do que nos alvéolos (Figura 5.3). Cabe ressaltar que todo o processo de difusão dos gases depende da velocidade e fluidez do sangue na região capilar pulmonar e da ventilação alveolar. O  $CO_2$  é mais solúvel na água que o  $O_2$  e, por isso, se difunde mais rápido para o sangue.

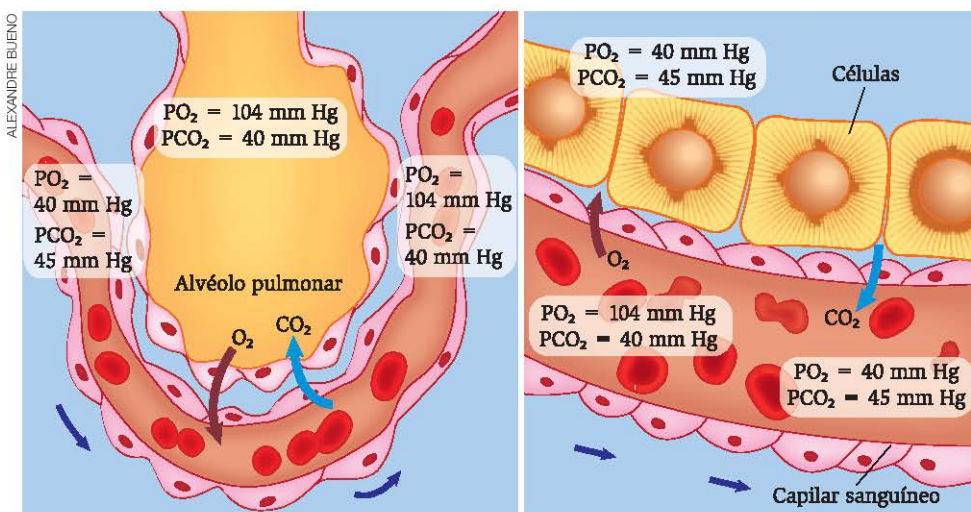


Figura 5.3: Representação do processo de hematose e das respectivas pressões de oxigênio e dióxido de carbono.

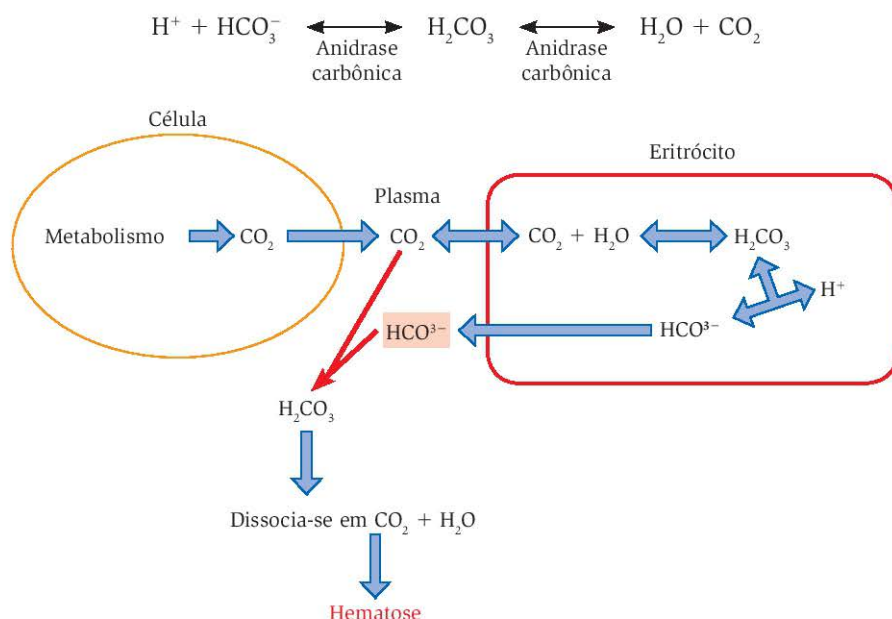
- *Tampão bicarbonato*: diariamente, o metabolismo gera  $CO_2$ , que se dissolve em  $H_2O$  para formar o ácido carbônico  $H_2CO_3$ , o qual, por sua vez, dissocia-se liberando o íon hidrogênio  $H^+$ .

Explicando melhor: durante as reações químicas, as células produzem  $\text{CO}_2$ , o qual será trocado pelo  $\text{O}_2$  no processo de hematose. Porém, como já mencionado, o  $\text{CO}_2$  é transportado no sangue em grande quantidade na forma de bicarbonato.

Essa conversão se deve à enzima anidrase carbônica, que, embora não seja encontrada livre no plasma, está presente nos eritrócitos e propicia a conversão de  $\text{CO}_2$  em ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Este ácido se dissocia liberando  $\text{H}^+$ , o qual é tamponado pelo sistema tampão fosfato presente na célula, ou este  $\text{H}^+$  é captado pela histidina presente na molécula de hemoglobina, o que representa o sistema tampão proteína. O ânion bicarbonato formado é transportado para fora do eritrócito (transporte através da membrana por co-transporte com o cloreto) e se difunde no plasma.

Para que ocorra a liberação do  $\text{CO}_2$  nos pulmões, a reação ocorre ao contrário, ou seja, a partir de bicarbonato e  $\text{H}^+$ , forma-se o ácido carbônico e, por fim, libera-se  $\text{CO}_2$  + água. O  $\text{CO}_2$  se difunde pelas membranas dos alvéolos para fora do organismo, enquanto o  $\text{O}_2$  é captado do ar para o sangue (Figura 5.4).

A reação principal está representada a seguir:



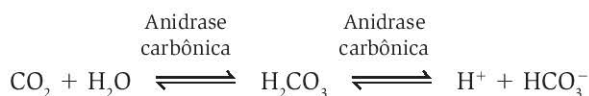
**Figura 5.4:** Representação esquemática da reação do sistema tampão e da forma de transporte do  $\text{CO}_2$  no sangue, que predomina na forma de bicarbonato.

Dessa forma, o pH do plasma é mantido dentro dos limites normais ( $\text{pH} = 7,35 - 7,45$ ), com uma pressão parcial de  $\text{CO}_2$  e concentração de bicarbonato dentro dos valores considerados normais.

Esse sistema tem por função compensar as flutuações na concentração de hidrogênio quando bases ou ácidos são adicionados ao sangue por dieta, medicamentos ou produtos do metabolismo celular. Tanto no caso da produção aumentada de  $\text{H}^+$  ou de bicarbonato, as células tubulares renais são acionadas para aumentar a excreção ou não desses elementos, a fim de manter o pH fisiologicamente normal. O sistema renal exerce importante papel no controle do equilíbrio acidobásico, pois todo íon

hidrogênio que é tamponado deve ser excretado via urina; o bicarbonato é regenerado após o processo de filtração glomerular de tal forma que não seja eliminado na urina. Essa eliminação somente ocorrerá em casos em que ocorra um excesso de bicarbonato plasmático.

Lembrar que a reação é:



Analizando-se a reação, cabe ressaltar que o sistema tampão bicarbonato está diretamente vinculado ao processo de oxigenação tecidual. Todo excesso de  $\text{CO}_2$  será convertido em bicarbonato; assim, o aumento da concentração de  $\text{CO}_2$  desloca a reação para a direita, enquanto sua redução a desloca para a esquerda. Dessa forma, o aumento da concentração de  $\text{CO}_2$  no sangue provoca aumento de íons  $\text{H}^+$  e o plasma tende ao pH ácido. Se a concentração de  $\text{CO}_2$  diminui, o pH do plasma sanguíneo tende a se tornar mais básico.

Por outro lado, quando as concentrações de  $\text{CO}_2$  estão alteradas, os quimiorreceptores centrais e periféricos, sensíveis às alterações na concentração de  $\text{CO}_2$ , são acionados e ocorre a ativação do centro respiratório que está localizado na formação reticular, no tronco encefálico. Após essa ativação, a frequência respiratória será adequada à quantidade de gás carbônico presente no plasma. Se o pH plasmático estiver inferior aos parâmetros normais, a frequência respiratória irá aumentar para que ocorra expiração do  $\text{CO}_2$ . Todavia, se o pH estiver acima dos parâmetros normais, ocorrerá uma diminuição da frequência respiratória, que se tornará mais superficial, sendo mantido o  $\text{CO}_2$  para que a reação acima se desloque para a esquerda.

Em suma, os principais componentes do sistema tampão bicarbonato são os sistemas respiratório e o renal, pois o pH sanguíneo é proporcional à razão entre a concentração sanguínea de bicarbonato e a pressão de dióxido de carbono no sangue (Figura 5.5).

Os valores normais de bicarbonato no sangue são: 22 – 28 mmol/l (ou mEq/l).

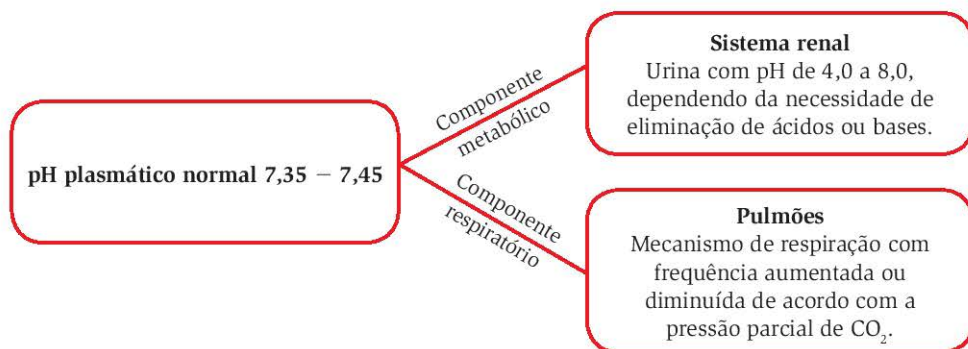


Figura 5.5: pH plasmático normal e os componentes metabólico e respiratório de controle.

Ultrapassado o limite de ajuste do pH plasmático, a variação de pH ocorre como se não existisse mais um sistema tampão e, nestes casos, ocorrem patologias relacionadas aos distúrbios ácido-base.

## 5.6 DISTÚRBIOS DE EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO

Como discutido até o momento, o perfeito equilíbrio entre ácidos e bases depende de uma série de reações que procuram corrigir as flutuações na produção de elementos com caráter ácido ou básico pelas células a fim de manter a homeostasia. A manutenção da concentração de hidrogênio nos líquidos corpóreos dentro da estreita faixa de normalidade é essencial para o desenvolvimento das funções biológicas, uma vez que o rendimento das reações bioquímicas depende do pH.

A ação conjunta dos sistemas descritos mantém o equilíbrio; porém, quando não há como promover tais ajustes, podem ser desencadeados quadros patológicos denominados distúrbios acidobásicos. A avaliação do pH sanguíneo é um método de rotina em hospitais, principalmente em unidades de terapia intensiva e enfermarias. Pacientes debilitados ou com patologias respiratórias (falhas nos componentes respiratórios de controle) e/ou renais (falhas nos componentes metabólicos de controle) podem desenvolver esse tipo de distúrbio, o qual deve ser tratado rapidamente, evitando-se o risco de óbito.

Cabe lembrar que os distúrbios se estabelecem após o organismo não conseguir mais compensar as alterações de pH. Sabe-se que os sistemas tampões bicarbonato, fosfato, proteínas e Hb são ativados imediatamente quando há alteração do pH plasmático. Com relação às respostas por meio de componentes respiratórios (como ajuste da frequência via quimiorreceptores), elas iniciam-se minutos após a alteração do pH.

Os distúrbios podem ocorrer por acúmulo de ácidos ou perda de bases, que levam a um processo de **acidose**, ou por acúmulo de bases e perda de ácidos, que levam a um processo de **alcalose** (Figura 5.6).

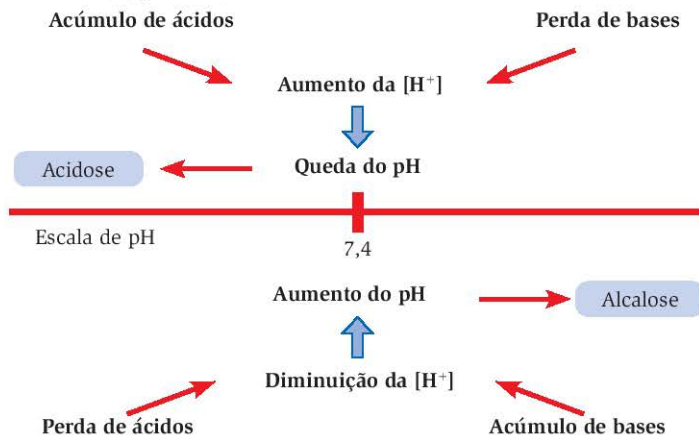


Figura 5.6: Alterações que levam ao desenvolvimento de acidose ou alcalose.

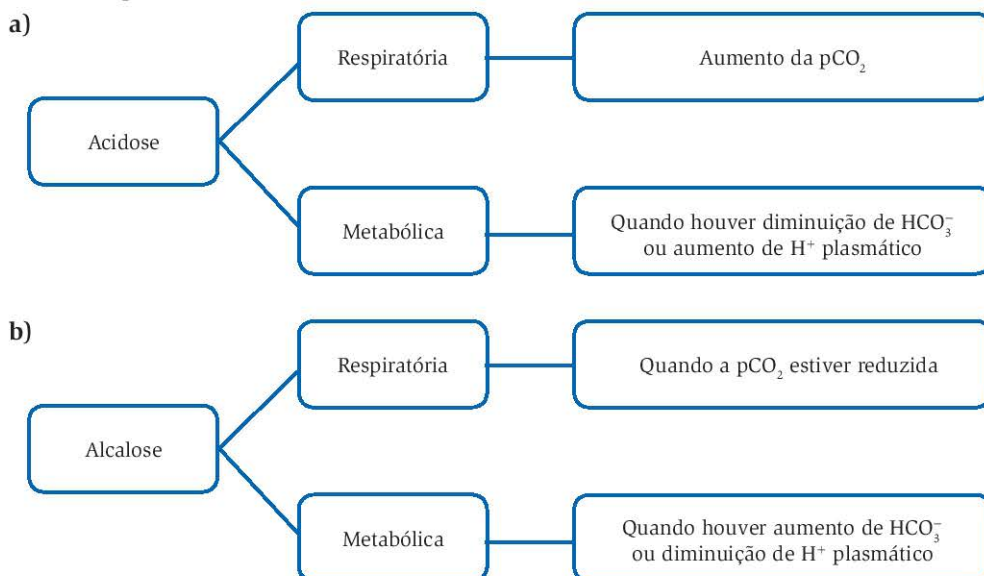
Lembrar que:

- A faixa de tolerância de variação de pH da corrente sanguínea é estreita, sendo de 7,35 – 7,45.

Morte	Acidose	7,35 – 7,45	Alcalose	Morte
6,8		Normal		7,8

- Na alcalose, o pH varia para um valor acima de 7,45.
- Na acidose, o pH varia para um valor abaixo de 7,35.

Os distúrbios podem ser de origem respiratória ou metabólica, conforme esquema abaixo (Figuras 5.7a e 5.7b):



**Figuras 5.7a e 5.7b:** Em (a) estão representadas as alterações do tipo acidose metabólica e/ou respiratória; em (b), as alterações denominadas de alcalose metabólica e/ou respiratória.

Os fatores que podem desencadear cada distúrbio podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto, sendo que esses quadros podem ocorrer simultaneamente. Fato relevante é que cada um dos distúrbios leva a um sistema de compensação com parâmetros opostos. Quando há um distúrbio respiratório, ocorrerão variações nas concentrações de bicarbonato a fim de compensar as flutuações na  $p\text{CO}_2$  e vice-versa em casos de distúrbios metabólicos.

A tabela abaixo representa os valores normais dos parâmetros a serem analisados em exame chamado de **gasometria**, utilizado para verificar distúrbios acidobásicos (Tabela 5.1).

**Tabela 5.1:** Valores de referência de uma gasometria arterial.

PARÂMETROS VALORES NORMAIS	SANGUE ARTERIAL
pH	7,35 – 7,45
$p\text{O}_2$	80 – 90 mm Hg
$p\text{CO}_2$	35 – 45 mm Hg
$\text{CO}_2$ total	23 – 27 mm/l
$\text{HCO}_3^-$	22 – 28 mEq/l
$\text{SaO}_2$	95 – 98 %
BE	$0 \pm 2$ mEq/l

- $\text{SaO}_2$  = saturação de oxigênio
- BE = base em excesso

### 5.6.1 ACIDOSE RESPIRATÓRIA

A acidose respiratória pode ser aguda ou crônica. No caso de alterações agudas, estas se desencadeiam de minutos a horas e não são compensadas, pois os mecanismos renais possuem ações tardias (48-72 horas). Neste caso, pode-se supor que há uma hipoventilação alveolar, o que leva a um aumento na  $p\text{CO}_2$ , alteração que deve ser corrigida ou levará o indivíduo à morte.

São exemplos de situações que podem desencadear acidose respiratória aguda: depressão do centro respiratório em casos de intoxicação alcoólica, uso de sedativos, anestésicos gerais, traumas como pneumotórax ou hemotórax, asfixia, pneumonia e crises asmáticas.

Com relação à acidose respiratória crônica, há compensação renal, pois o distúrbio perdura por certo tempo; provavelmente, o que acarreta o distúrbio é uma ventilação alveolar prejudicada, por exemplo, em casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), como bronquite crônica e enfisema, tumores intracranianos, apneia do sono, sedativos e fadiga dos músculos respiratórios em casos de doenças neurodegenerativas.



- Toda retenção de gás carbônico implica hipoxemia; logo, todo paciente com acidose respiratória apresentará, conseqüentemente, insuficiência respiratória.
- O tratamento da acidose respiratória tem por objetivo corrigir a causa precipitante e restaurar a ventilação alveolar.

Reverter o quadro:

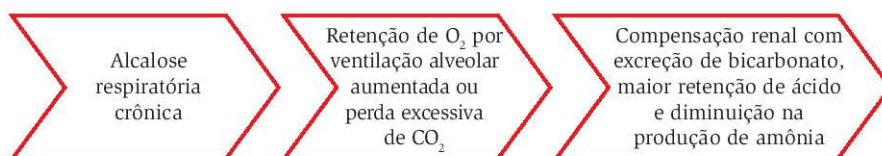
- Entubar e ventilar artificialmente, e de forma precoce, os pacientes com insuficiência respiratória aguda.
- Abordar de modo mais conservador os portadores de insuficiência respiratória crônica (portadores de DPOC, em geral), visto que nestes a retenção de gás carbônico é mais bem tolerada e o desmame do ventilador, mais fácil.
- Não utilizar bicarbonato baseando-se apenas no valor de pH da gasometria.

### 5.6.2 ALCALOSE RESPIRATÓRIA

Este distúrbio não é ocorrência comum, porém pode ser desencadeado quando um processo de respiração for estimulado ou quando os mecanismos de controle da respiração não estiverem respondendo adequadamente.

Os processos agudos possuem como origem uma ativação do centro respiratório levando a uma hiperventilação e podem ser causados por: intoxicação por salicilatos, septicemias, febre, dor, alterações emocionais (crises de hiperventilação) e encefalites.

Os processos crônicos se devem à hiperventilação mantida (excesso de ventilação assistida) ou lesão no SNC nas áreas do tronco encefálico que comandam a respiração, como em um AVE (acidente vascular encefálico), por exemplo.



Reverter o quadro:

- Consiste em inibir ou remover a causa de hiperventilação.
- Em pacientes com hiperventilação emocional (crise histérica), pode-se utilizar tranquilizantes ou providenciar a respiração dentro de um saco de papel para que não ocorra troca gasosa.

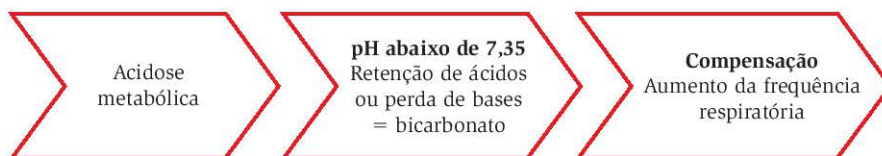
### 5.6.3 ACIDOSE METABÓLICA

Este distúrbio tem como origem primária a diminuição de bicarbonato plasmático. Ocorre um aumento na concentração de ácidos no organismo, como, por exemplo, ingestão de aspirina (ácido acetilsalicílico), acidose láctica, diabética, aumento da produção de hidrogênio, entre outras. Ainda, pode ocorrer em virtude de uma queda acentuada nos níveis de bicarbonato, como em casos de diarreia.

Cabe comentar que este distúrbio é comum em casos de acidose láctica (aumento da produção de ácido láctico em situações em que a oferta de oxigênio tecidual se encontra reduzida), como em choque cardiogênico, hipovolêmico ou séptico, neoplasias, doenças hepáticas, *diabetes mellitus*, entre outras.

Casos de doença renal podem levar ao quadro de acidose metabólica devido à retenção de hidrogênio juntamente com ânions como o sulfato e o fosfato. Também doses excessivas de medicamentos ácidos como o ácido acetilsalicílico, ou envenenamento por metanol ou etilenoglicol podem diminuir o pH plasmático e levar ao quadro de acidose.

Neste caso há compensação, pois, com o aumento na concentração de íons hidrogênio, ocorrerá ativação do centro respiratório, a fim de eliminar mais gás carbônico.



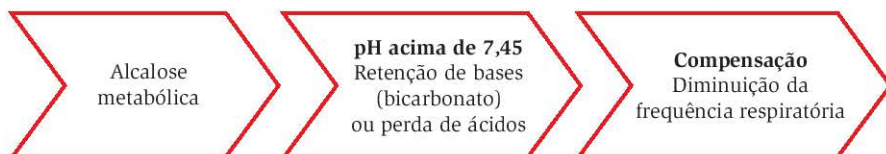
Reverter o quadro:

- Tratar a doença que originou o distúrbio.
- Em casos de acidemia leve e moderada, não há necessidade da administração de bases; porém, em casos de acidemia grave, pode-se administrar bicarbonato de sódio.
- O carbonato de sódio ( $Na_2CO_3$ ) é uma base muito forte que, ao reagir com ácido carbônico, consome gás carbônico, evitando acúmulo de  $CO_2$ , o que poderia contribuir para um estado de acidemia.

*Observação:* em casos de acidose metabólica, o controle dos níveis plasmáticos de potássio se faz necessário, pois, caso ocorra hipercalemia, pode-se desencadear parada cardíaca e morte.

### 5.6.4 ALCALOSE METABÓLICA

A alcalose metabólica é mais rara que a acidose e pode ser desencadeada por perda de íons hidrogênio do suco gástrico durante vômitos seguidos (estenose pilórica, bulimia, drenagem gástrica por sonda, entre outros), ou ainda por ingestão de antiácidos como o bicarbonato de sódio e perdas excessivas de potássio em casos de terapias com diuréticos.



Reverter o quadro:

- Quando o fator é a perda gástrica, deve-se corrigir a hipovolemia. Pode-se também usar inibidores da bomba de prótons e suspender os diuréticos.

A Tabela 5.2 foi adaptada do trabalho de Furoni et al. (2010) e demonstra os parâmetros sanguíneos observados em cada distúrbio:

**Tabela 5.2:** Perfil acidobásico do sangue arterial resultante de distúrbios metabólicos e respiratórios.

DISTÚRBIOS	pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	BICARBONATO PLASMÁTICO (mEq/L)	BASE TAMPÃO TOTAL	EXCESSO DE BASE (BE)
Valores normais	7,35-7,45	35-45	22-26	44-48 mEq/l	-2a +2 mEq/l
Acidose respiratória	↓	↑	↑	Normal	Normal
Alcalose respiratória	↑	↓	↓	Normal	Normal
Acidose metabólica	↓	Normal	↓	↓	Negativo
Alcalose metabólica	↑	Normal	↑	↑	Positivo

Cabe ressaltar que, conforme o artigo de Rocco (2003), vários estados clínicos podem desencadear distúrbios do equilíbrio ácido-base. Esses estados estão demonstrados no Quadro 5.2, o qual foi adaptado do autor em questão.

**Quadro 5.2:** Estados clínicos que podem afetar o equilíbrio ácido-base.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA	ACIDOSE RESPIRATÓRIA	ALCALOSE METABÓLICA	ACIDOSE METABÓLICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Embolia pulmonar</li> <li>Cirrose hepática</li> <li>Seps</li> <li>Gravidez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vômitos e uso de cateter nasogástrico</li> <li>Uso de diuréticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensão e choque hipovolêmico</li> <li>Insuficiência renal</li> <li>Seps</li> </ul>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONIATTI, M. M.; CARDOSO, P. R. C.; MORAES, R. B. Distúrbios acidobásicos em pacientes críticos: método de Stewart. *Science and medicine*, 16(2): 68-72, 2006.
- CHAGAS, A. P. O ensino de aspectos históricos e filosóficos da química e as teorias ácido-base do século XX. *Química nova*. v. 23, n. 1, p. 126-133, 2000.
- DELVIN, T. M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. Tradução da 4. ed. americana. São Paulo: Edgard Blücher, 2002.
- D'INCAO, R. B.; AZEVEDO, V. C.; KALIL, M. Distúrbios do equilíbrio acidobásico na prática clínica/ Disorders of basic acid balance in clinical practice. *Acta Médica*. Porto Alegre: 29:360-369, 2008.
- ÉVORA, P. R. B.; GARCIA, L. V. Equilíbrio ácido-base. *Medicina* (Ribeirão Preto); 41(3):301-331, 2008.
- ÉVORA, P. R. B.; REIS, C. L.; FEREZ, M. A.; CONTE, D. A.; GARCIA, L. V. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico e do equilíbrio acidobásico — uma revisão prática. *Medicina* (Ribeirão Preto); 32:451-469, 1999.
- FURONI, R. M.; PINTO NETO, S. M.; GIORGI, R. B.; GUERRA, E. M. M. Distúrbios do equilíbrio acidobásico. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 12, n. 1, p. 5-12, 2010.
- HUBBLE, S. M. A. Acid-base and blood gas analysis. *Anaesthesia Intensive Care*, 7(11):427-431, 2004.
- KELLUM, J. A. Disorders of acid-base balance. *Critical Care Medicine*, 35(11):2630-6, 2007.
- LEAL, V. O.; LEITE JÚNIOR, M.; MAFRA, D. Acidose metabólica na doença renal crônica: abordagem nutricional. *Revista de Nutrição*, Campinas, 21(1):93-103, 2008.
- PARK, R.; WILLIAM, J. L.; ALLEN, I. A. Determination of liver intracellular pH in vivo and its homeostasis in acute acidosis and alkalosis. *American Journal of Physiology*, 236(3): F240-245, 1979.
- PICCIONI, M. A.; AULER JUNIOR, J. O. C. Equilíbrio ácido-base durante hipotermia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, vol. 42(4), p. 297-302, 1992.
- RHODES, A.; CUSACK, R. J. Arterial blood gas analysis and lactate. *Current Opinion in Critical Care*; 6:227-231, 2000.
- ROCCO, J. R. Diagnóstico dos distúrbios do metabolismo ácido-base. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 15(4):184-192, 2003.
- SCANLAN, C.; WILKINS, R. L.; STOLLER, J. K. Fundamentos da terapia respiratória de Egan. São Paulo: Manole, 2000.
- SIRKER, A. A.; RHODES, A.; GROUNDS, R. M. et al. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia*. 2002; 57:348-356.
- TERCI, D. B. L.; ROSSI, A. V. Indicadores naturais de pH: usar papel ou solução? *Química nova*, vol. 25, n. 4, p. 684-688. 2002.
- TORTORA, G. J. *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

## EXERCÍCIOS

- Indique o distúrbio acidobásico referente aos resultados das seguintes gasometrias:

GASOMETRIA	DISTÚRBO
pH = 7,22; pCO <sub>2</sub> = 55 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 24 mEq/l	
pH = 7,5; pCO <sub>2</sub> = 25 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 15 mEq/l	
pH = 7,48; pCO <sub>2</sub> = 48 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 36 mEq/l	
pH = 7,3; pCO <sub>2</sub> = 60 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 30 mEq/l	
pH = 7,4; pCO <sub>2</sub> = 30 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 24 mEq/l	

2. Sabe-se que o pH plasmático, em condições normais, varia de 7,35 a 7,45 e é mantido pelos sistemas tampões fisiológicos mediante a eliminação de bicarbonato ou dióxido de carbono, conforme a reação a seguir:



Em determinadas circunstâncias, o pH do plasma pode sair dessa faixa. Analise as frases e indique a alternativa correta.

- a) A histeria, a ansiedade e o choro prolongado, que provocam respiração rápida e profunda, não alteram o pH plasmático.
  - b) O aprisionamento de um indivíduo em local pequeno e fechado produz alcalose respiratória.
  - c) Processos de vômitos constantes podem levar à alcalose metabólica.
  - d) Quando um indivíduo tem diarreia, perdem-se ácidos e ele apresentará alcalose metabólica.
  - e) A administração endovenosa de bicarbonato não modifica o pH plasmático.
3. Com relação à alcalose respiratória, podemos dizer que:
- a) existe uma retenção excessiva de gás carbônico.
  - b) está ocorrendo uma retenção em excesso de bicarbonato.
  - c) o paciente está apresentando um quadro fisiológico de hiperventilação.
  - d) o órgão responsável por esta “patologia” é o sistema renal.
  - e) a fim de reverter este quadro, devemos hiperventilar o paciente.
4. Considere um lactente de 6 meses de idade que foi internado com diarreia aguda há 36 horas. Na última avaliação do pediatra, há 2 horas, foi notada irritabilidade e dor abdominal e foram relatados dois episódios de evacuações com sangue vivo. No momento, a criança se encontra prostrada após, segundo a mãe, ter gritado de dor. Com relação aos distúrbios acidobásicos, o que esta criança pode estar apresentando?
- a) Alcalose respiratória.
  - b) Alcalose metabólica.
  - c) Acidose metabólica.
  - d) Acidose respiratória.
  - e) Nenhum distúrbio, apenas anemia.
5. Assinale a alternativa incorreta.
- a) Uma solução com valor 0 na escala de pH tem muitos  $\text{H}^+$  e poucos  $\text{OH}^-$ .
  - b) Uma solução com pH 14, em contraste, tem muitos  $\text{OH}^-$  e poucos  $\text{H}^+$ .
  - c) O ponto central é 7, no qual as concentrações de  $\text{H}^+$  e  $\text{OH}^-$  são iguais.
  - d) Uma solução com mais  $\text{H}^+$  que  $\text{OH}^-$  é ácida e tem pH acima de 7.
  - e) Uma solução com mais  $\text{OH}^-$  que  $\text{H}^+$  é básica (alcalina) e tem um pH acima de 7.

A blue textured background, possibly representing water or a fabric, with a dark blue horizontal band at the top.

## **CAPÍTULO 6**

A blurred background image showing a person's legs and feet, possibly walking or running, in a light-colored environment.

# **HEMOGLOBINA E TRANSPORTE DE OXIGÊNIO**

Para que ocorra o processo metabólico em organismos como os nossos, há uma necessidade vital de um “combustível” que, em nosso caso, é representado pelo oxigênio ( $O_2$ ), necessário para que ocorra a oxidação de nutrientes. Como em todo processo metabólico ocorre a formação de resíduos, este não poderia ser diferente, e, no caso, o resíduo principal pela utilização do oxigênio é o gás carbônico ( $CO_2$ ), que deve ser retirado de forma contínua do organismo através das células sanguíneas.

A célula responsável pelo transporte de oxigênio em nosso organismo é a hemácia, que transporta essa substância do pulmão até os tecidos. O gás carbônico que é produzido pelos tecidos pelo uso do oxigênio é convertido em ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ), o qual se ioniza em bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e  $H^+$ , sendo o bicarbonato transportado pela corrente sanguínea e eliminado nos pulmões como gás carbônico. Os íons  $H^+$  são capturados pelas hemoglobinas, mantendo o pH do sangue em constante equilíbrio. A reação do sistema tampão está representada adiante e já foi discutida no capítulo 5.

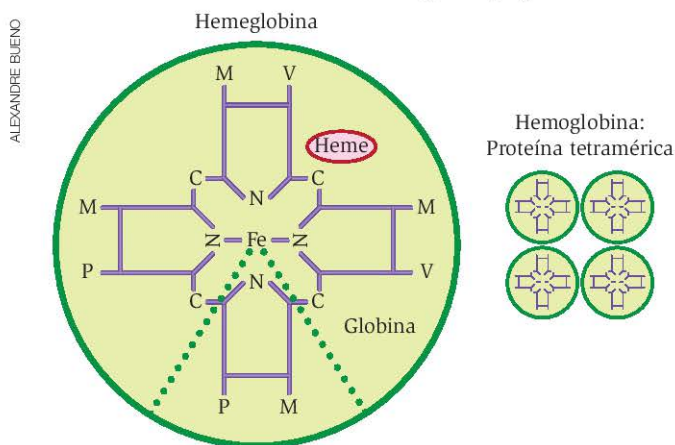
## 6.1 ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina é composta basicamente de duas porções: a porção proteica, denominada de **globina**, e a porção que carrega uma estrutura pigmentar ligada ao ferro, chamada de grupo **heme**.

A hemoglobina dos seres humanos adultos (Hb A) é composta por quatro cadeias polipeptídicas, sendo duas  $\alpha$  (cada uma contendo 141 aminoácidos) e duas  $\beta$  (cada uma contendo 146 aminoácidos) (Figura 6.3). A molécula de hemoglobina contém quatro grupos heme, os quais podem se combinar cada um com uma molécula de oxigênio de maneira reversível, formando a estrutura denominada oxi-hemoglobina.

A estrutura quaternária da hemoglobina é mantida através de ligações não covalentes entre subunidades diferentes das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  (Figuras 6.1 e 6.2).

O grupo prostético heme é o lugar de ligação do oxigênio chamado de porfirina, ao qual se prende um átomo de ferro. O grupo heme em cada subunidade encontra-se dentro da porção hidrofóbica delimitada por aminoácidos apolares, sendo essa condição importante para que ocorra uma ligação reversível do oxigênio ao ferro. O átomo de ferro fica no centro do grupo heme, ligando-se a quatro átomos de nitrogênio, à histidina proximal (His 87) e reversivelmente a uma molécula de oxigênio (Figuras 6.1 e 6.4).



**Figura 6.1:** Demonstração da estrutura da globina tendo no centro o íon ferro e ao lado as quatro globinas ligadas como uma proteína tetramérica denominada hemoglobina.

ALEXANDRE BUENO

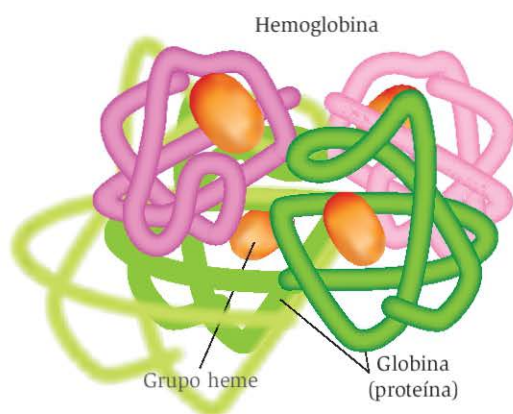


Figura 6.2: Estrutura de uma hemoglobina.

ALEXANDRE BUENO

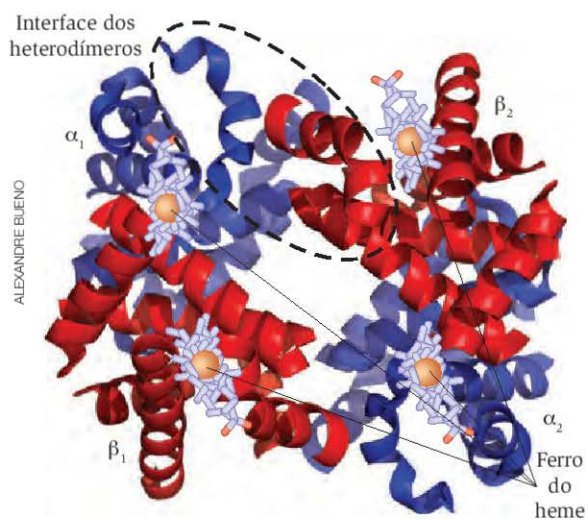


Figura 6.3: Estrutura da hemoglobina demonstrando as duas cadeias alfa, as duas cadeias beta e os quatro grupos heme responsáveis pelo transporte de oxigênio.

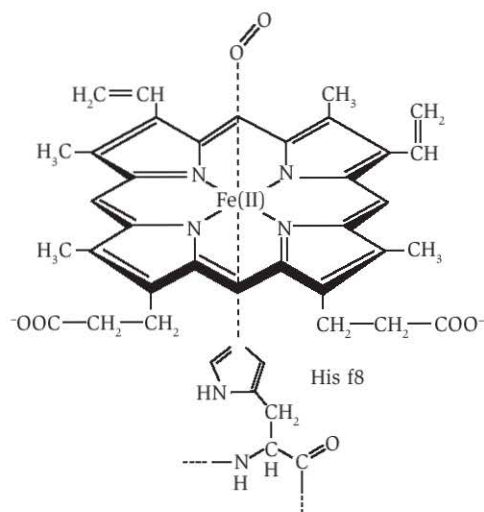


Figura 6.4: Demonstração da estrutura do grupo heme da hemoglobina e as ligações do átomo de ferro com oxigênio e o radical His.

Fonte: Marzzoco, 1999.

Uma molécula de hemoglobina completamente oxigenada contém quatro moléculas de oxigênio (oxi-hemoglobina). A ligação do oxigênio ao grupo heme muda a cor da hemoglobina de azulada (sangue venoso) a vermelha (sangue arterial).

Quando a hemoglobina se combina com o oxigênio, esta acaba alterando a sua forma estrutural (quaternária), deslocando o grupo heme de sua posição original. Como dito anteriormente, cada molécula de hemoglobina possui 4 grupos heme e, consequentemente, pode se ligar a 4 moléculas de oxigênio, e, após ocorrer a primeira ligação, as outras ocorrem com maior facilidade devido à alteração da estrutura molecular.

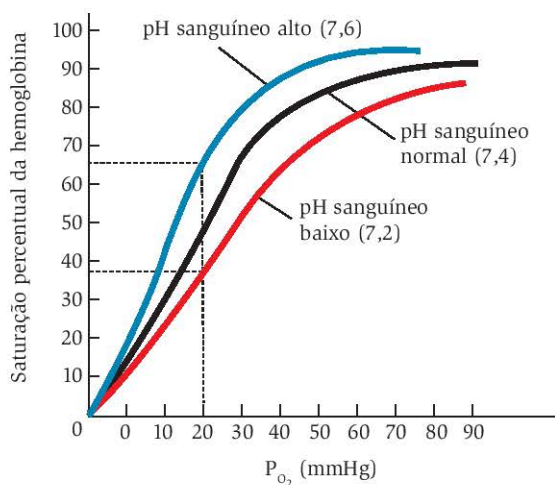
Quando o sangue arterial sai dos pulmões, a pressão de oxigênio é alta (100 mmHg), sendo que a hemoglobina fica 98% saturada com oxigênio e, nos tecidos extrapulmonares, local onde a pressão é baixa (sangue venoso), em média a pressão do oxigênio é de 20 mmHg, de modo que 33% da hemoglobina permanece na forma saturada.

## 6.2 FATORES QUE CONTROLAM A AFINIDADE DA HEMOGLOBINA PELO OXIGÊNIO

Este tipo de interferência ou variação na pressão de oxigênio mostra como o organismo controla a homeostasia de acordo com as necessidades celulares. Como fatores importantes, podemos citar:

### 6.2.1 ACIDEZ [pH]

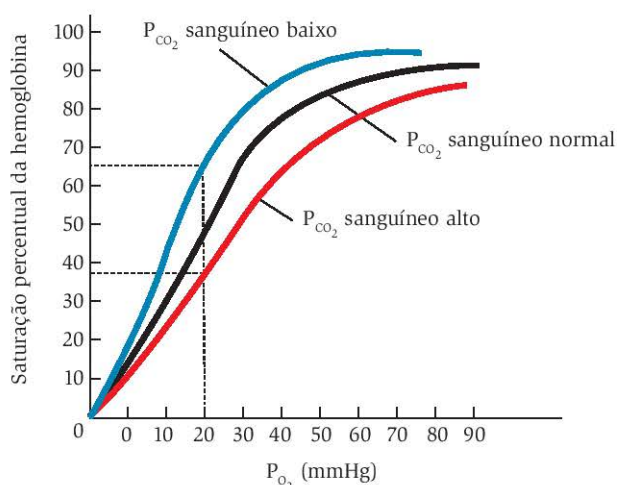
Com a diminuição do pH, ocorre uma queda na afinidade do oxigênio com a hemoglobina; assim, essas substâncias se separam mais facilmente, sendo esse efeito denominado *efeito Bohr* (maior dissociação de oxigênio e hemoglobina) (Figura 6.5).



**Figura 6.5:** Demonstração da saturação da hemoglobina com o oxigênio em diferentes faixas de pH.  
Fonte: Campbell, 2000.

### 6.2.2 PRESSÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO ( $PCO_2$ )

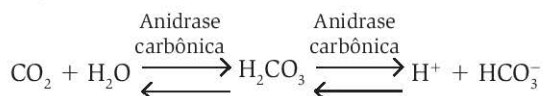
O dióxido de carbono também pode se ligar à hemoglobina, favorecendo a liberação de oxigênio por essa estrutura. Existe uma ligação entre pH e  $PCO_2$ , pois a diminuição do pH pode ser consequência de uma alta pressão de dióxido de carbono (Figura 6.6).



**Figura 6.6:** Demonstração da saturação percentual da hemoglobina com o oxigênio sobre a influência do dióxido de carbono.

Fonte: adaptado de Bioquímica, Campbell, 2000.

Grande parte do  $\text{CO}_2$  que entra no sangue é convertida em ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), sendo essa reação catalisada pela enzima anidrase carbônica (AC), como demonstra a Figura 6.7.



**Figura 6.7:** Esquema da reação padrão envolvendo o dióxido de carbono e sua dissociação em bicarbonato e próton hidrogênio.

## 6.2.3 TEMPERATURA

Com o aumento da temperatura, ocorre uma diminuição na quantidade de oxigênio transportado pela hemoglobina. Há importância fisiológica quando a necessidade energética é alta, devido ao aumento do metabolismo celular, o que acarreta um aumento de temperatura corpórea (febre e atividade muscular), gera maior acidez e, consequentemente, maior liberação de oxigênio.

## 6.2.4 2,3-BIFOSFOGLICERATO (BPG)

Esta substância é encontrada em células sanguíneas vermelhas (hemácias) e tem a capacidade de diminuir a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Este composto é um subproduto da glicólise.

## 6.4 HEMOGLOBINA FETAL (Hb-F) E ADULTA (Hb-A)

A hemoglobina do feto humano é diferente da de um adulto, sendo a hemoglobina fetal constituída por quatro cadeias polipeptídicas, mas as cadeias  $\beta$  encontram-se substituídas pelas cadeias polipeptídicas  $\gamma$ , ambas contendo 146 aminoácidos dispostos em sequência semelhante. No adulto, ainda há a Hb-F, a qual é produzida pelos genes da globina  $\gamma$  e está restrita a um pequeno contingente de eritrócitos, as células F, cujo número é determinado geneticamente.

A Hb-F possui maior afinidade pelo oxigênio do que a Hb-A, devido a uma mudança de carga na cadeia, a qual não favorece a ligação do BPG à hemoglobina, mudança esta realizada por uma troca de uma histidina (Hb-A) por uma serina (Hb-F).

### 6.3 TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO

Em condições fisiológicas normais (repouso), a cada 100 ml de sangue desoxigenado, existem 53 ml de  $\text{CO}_2$  gasoso, que pode ser transportado por:

- $\text{CO}_2$  dissolvido – cerca de 5% dissolvido no plasma que vai em direção aos alvéolos.
- compostos carbamino – 20% se ligam ao grupo amino dos aminoácidos do sangue (composto carbamino), sendo a principal fonte a hemoglobina, formando a carbaminoemoglobina ( $\text{Hb CO}_2$ ). Esta formação é influenciada pela  $\text{PCO}_2$ .
- íons bicarbonato – o  $\text{CO}_2$  pode ser transportado na forma de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), a partir da combinação reversível de  $\text{CO}_2$  com a água no interior das hemácias sobre a ação da enzima *anidrase carbônica*. Cerca de 60 a 90% do  $\text{CO}_2$  transportado dos tecidos para os pulmões passam por essa etapa, sendo um dos mais eficientes meios de transporte de  $\text{CO}_2$ .

No interior das hemácias, a *anidrase carbônica* catalisa a reação entre o  $\text{CO}_2$  e a água, tornando-a muito mais rápida. Isso permite que grandes quantidades de  $\text{CO}_2$  dos tecidos reajam com a água das hemácias antes mesmo que o sangue deixe os capilares teciduais.

O ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) formado nas hemácias dissocia-se em íons de hidrogênio ( $\text{H}^+$ ) e bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), conforme a Figura 6.7.

A maior parte dos íons de hidrogênio formados reage rapidamente com a hemoglobina, formando um poderoso tampão ácido-base.

O bicarbonato formado difunde-se para o plasma, enquanto os íons de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) se difundem para o interior das hemácias. Esse movimento do  $\text{Cl}^-$  para equilibrar o movimento do bicarbonato é denominado “fuga de cloreto”. Ele impede o acúmulo de  $\text{HCO}_3^-$  dentro das hemácias, e, se não fosse por isso, impediria a dissociação de mais  $\text{CO}_2$ .

### 6.4 DOENÇAS RELACIONADAS À HEMOGLOBINA

As hemoglobinas podem sofrer alterações transitórias devido a problemas endógenos (glicosilação) ou até mesmo à ação de drogas.

Quando as alterações não são transitórias, temos casos de anomalias hereditárias na formação de hemoglobinas, que são denominadas **hemoglobinopatias** e podem ter origem na mudança de apenas um aminoácido presente na cadeia polipeptídica. As hemoglobinopatias representam a doença genética mais comum (5%) e morbidade significativa. Atualmente, nascem 350.000 homozigotos por ano.

No Brasil, desde a década de 1940, esse tipo de patologia tem se tornado prevalente, constituindo um problema de saúde pública.

#### 6.4.1 ANEMIA FALCIFORME (Hb-S)

Foi a primeira hemoglobinopatia a ser identificada, na qual ocorre a alteração de apenas um dos 146 aminoácidos da cadeia da betaglobina, gerando uma substituição do ácido glutâmico por uma valina, o que acarreta uma doença homozigótica grave. Este tipo de hemoglobinopatia é uma das alterações hematopatológicas de maior incidência no Brasil. Os genes da alfa globina estão arranjados no cromossomo 16, e os genes da betaglobina, no cromossomo 11.

É importante lembrar que, na anemia falciforme, a hemoglobina S é formada pela substituição de um aminoácido na cadeia beta, na posição número seis. O ácido glutâmico é substituído por uma valina. Ambos os genes responsáveis pela produção da cadeia beta codificam HbS. Neste caso, a HbA não está presente em todas as hemácias devido à falta de alelo normal de cadeias (ZAMARO et al., 2002).

A maior incidência desta anomalia ocorre na África equatorial, gerando um distúrbio hemolítico intenso, que consiste na formação de hemácias com formato anormal sob baixa tensão de oxigênio. Esta modificação resulta em atraso no crescimento, infecções repetidas, tumefação dolorosa dos pés ou das mãos (oclusão de vasos), infartos dolorosos em vários tecidos e até mesmo perda da função imune devido a uma reabsorção do baço na infância.

Quando esta característica se dá em heterozigose, os portadores possuem o caráter falcêmico, que irá se manifestar quando existir uma pressão muito baixa de oxigênio (*in vitro*). Infelizmente ainda não existe tratamento para a reversão deste quadro patológico. Assim, o traço falciforme – heterozigose para o gene da hemoglobina S – constitui uma condição relativamente comum e clinicamente benigna em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para a hemoglobina A e, do outro, o gene para a hemoglobina S. Os portadores do traço falciforme são geralmente assintomáticos, não apresentam nenhuma anormalidade física e sua expectativa de vida é semelhante à da população geral (MURAO; FERRAZ, 2007).

Medicamentos como a 5-azacitidina e a hidroxiureia estimulam a expressão dos genes  $\gamma$  que codificam a hemoglobina fetal, auxiliando na melhora do quadro clínico do portador de anemia falciforme.

É importante lembrar que a alteração ocorre na hemoglobina, o que impede o transporte de oxigênio e, por consequência, a forma da hemácia é alterada, apresentando o formato de meia-lua (foice). Os sintomas apresentados devem-se à falta de oxigenação tecidual.

A hemólise é a quebra da hemácia, ou seja, a degradação da hemácia e da hemoglobina, o que leva à falta de carregador do oxigênio e excesso da liberação de pigmentos característicos do grupo heme, gerando amarelamento da pele e olhos, denominado icterícia.

### 6.4.2 HEMOGLOBINA C

Neste tipo de patologia, ocorre a substituição na cadeia de aminoácidos da sexta posição na cadeia beta, gerando a substituição de um ácido glutâmico por *lisina*. Devido a esta alteração, a cadeia modificada tende a cristalizar-se na hemácia. Este pode ser considerado um distúrbio hemolítico mais leve quando comparado à anemia falciforme.

### 6.4.3 METEMOGLOBINEMIAS (HbM)

Nesta patologia, o íon ferro do grupo heme sofre redução ( $\text{Fe}^{3+}$ ), oxidando-se espontaneamente, gerando uma hemoglobina incapaz de realizar o transporte de oxigênio. Essa mudança pode gerar o quadro de cianose e o indivíduo não sobrevive quando apresenta a característica homozigótica.

### 6.4.4 TALASSEMIA

Esta patologia é causada por uma deficiência na síntese de hemoglobina, devido a uma redução no processo de síntese das cadeias alfa ou beta. Quando ocorre um erro na síntese de uma das cadeias, esta acaba por precipitar no interior da hemácia, o que promove um rompimento na membrana celular, que é a estrutura que delimita e protege

a célula, levando à morte celular. Os tipos existentes de talassemia são: alfafalassemia e betatalemia.

Estes tipos possuem uma alta frequência em diversas populações. Um fato relevante sobre esta patologia é que pessoas com essa anormalidade mostram-se protegidas contra a malária.

### 6.4.5 ALFATALASSEMIA

Como o próprio nome já sugere, este é um tipo de anormalidade genética que afeta a cadeia alfa da globina tanto fetal como adulta, podendo ser caracterizada como uma doença intrauterina e pós-natal. Esta alteração se dá por meio de deleção genética.

### 6.4.6 BETATALASSEMIA

Assim como na alfafalassemia ocorre um defeito na cadeia alfa, no quadro conhecido como betatalemia ocorre uma produção reduzida da cadeia beta. Este tipo de alteração pode ser observado no período pós-natal, tornando-se evidente alguns meses após o nascimento.

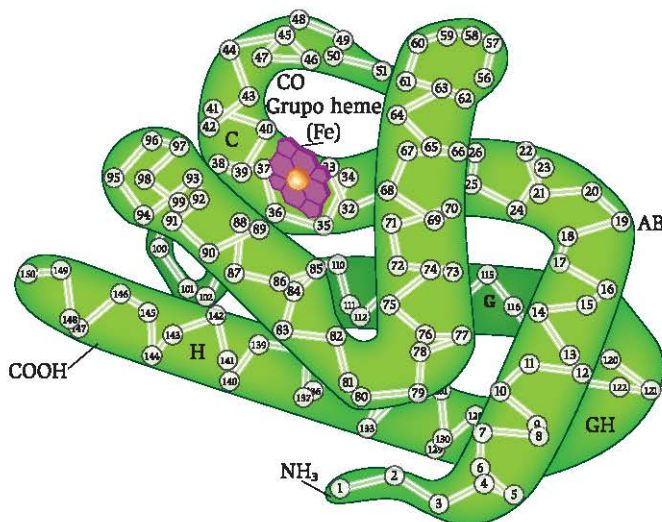
Neste quadro patológico, ocorre uma substituição em pares de genes, que acaba gerando um desenvolvimento de anemia, sendo caracterizado por um quadro de anemia hemolítica intensa, retardo no crescimento e alterações na estrutura esquelética.

Um possível meio de tratamento pode ser feito com a transfusão sanguínea ou o transplante de medula ao ser identificada e anteriormente ao desenvolvimento da doença.

## 6.5 MIOGLOBINA [Mb]

A mioglobina é formada por uma cadeia polipeptídica de 153 aminoácidos, cuja sequência é conhecida, e um único grupo heme. A cadeia peptídica é mantida por ligações peptídicas — ligações covalentes entre as moléculas de aminoácidos, formadas entre o grupo carboxílico alfa de um aminoácido e o grupo amina alfa do aminoácido seguinte (Figura 6.8).

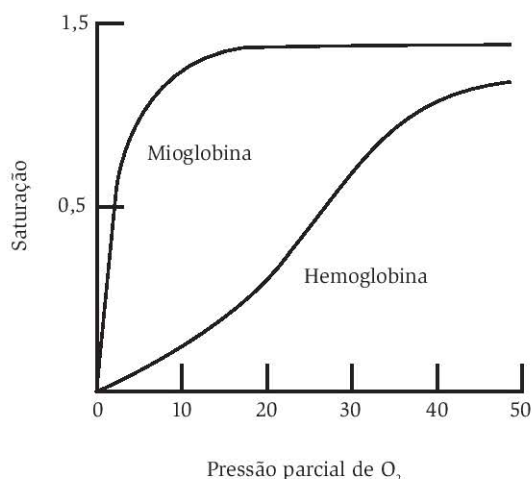
ALEXANDRE BUENO



**Figura 6.8:** Estrutura da mioglobina, que apresenta apenas um grupo heme e uma cadeia peptídica com 153 aminoácidos.

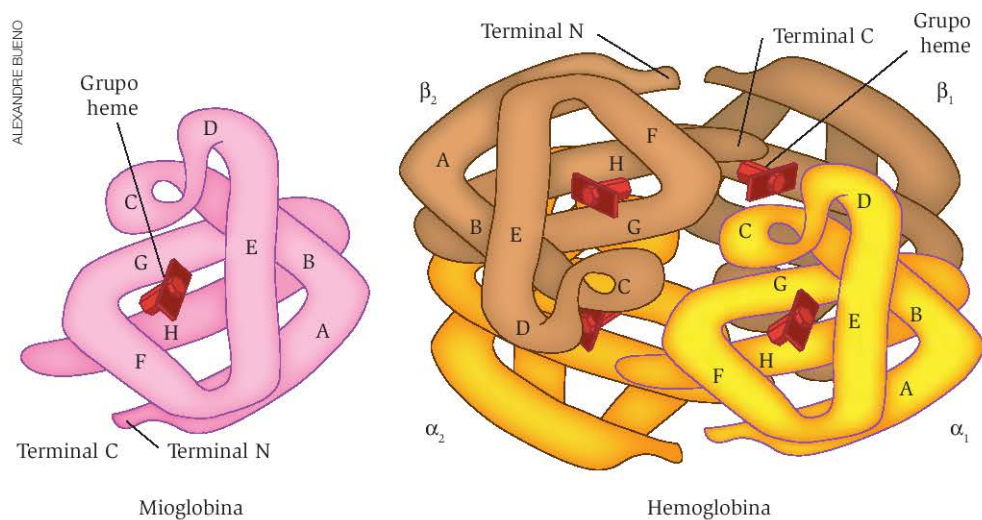
As suas funções principais são armazenar oxigênio e facilitar a difusão desse elemento na contração muscular. Essas funções são possíveis devido à reversibilidade da ligação entre a proteína (grupo heme) e a molécula de oxigênio. Quando a concentração de oxigênio diminui nas células musculares, este se dissocia da mioglobina, suprimindo assim a sua falta.

Com relação à afinidade ao oxigênio, a mioglobina apresenta maior afinidade, conforme demonstrado no gráfico abaixo (Figura 6.9):



**Figura 6.9:** Saturação da hemoglobina e mioglobina com relação ao oxigênio. É importante notar que a mioglobina possui maior afinidade pelo oxigênio.

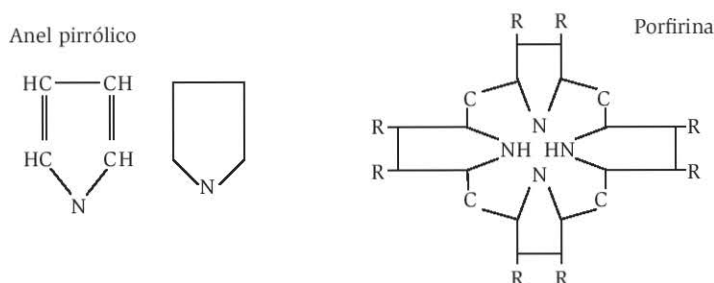
A mioglobina possui uma única cadeia de aminoácido e um grupo heme; a hemoglobina possui quatro cadeias peptídicas (duas alfa e duas beta) e quatro grupos heme.



**Figura 6.10:** Comparação entre mioglobina e hemoglobina.

## 6.6 PORFIRINAS – FORMAÇÃO DO GRUPO HEME

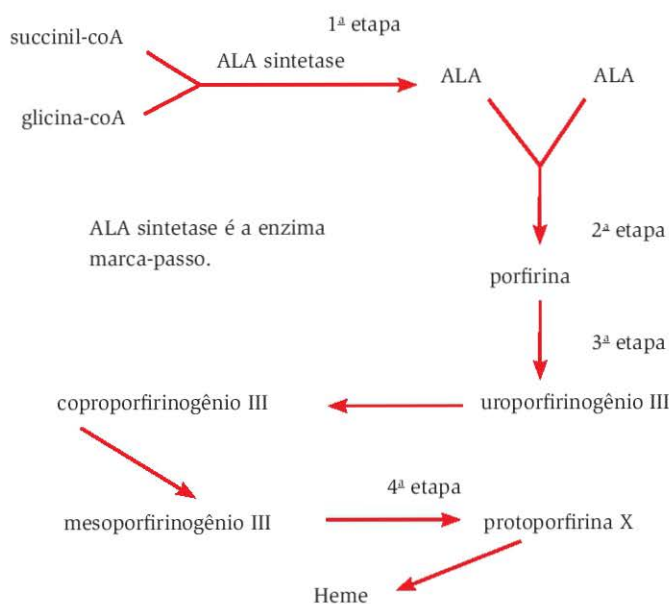
As porfirinas são substâncias orgânicas cíclicas e nitrogenadas, formadas por quatro anéis pirrólicos ligados por ligação de metileno (Figura 6.11).



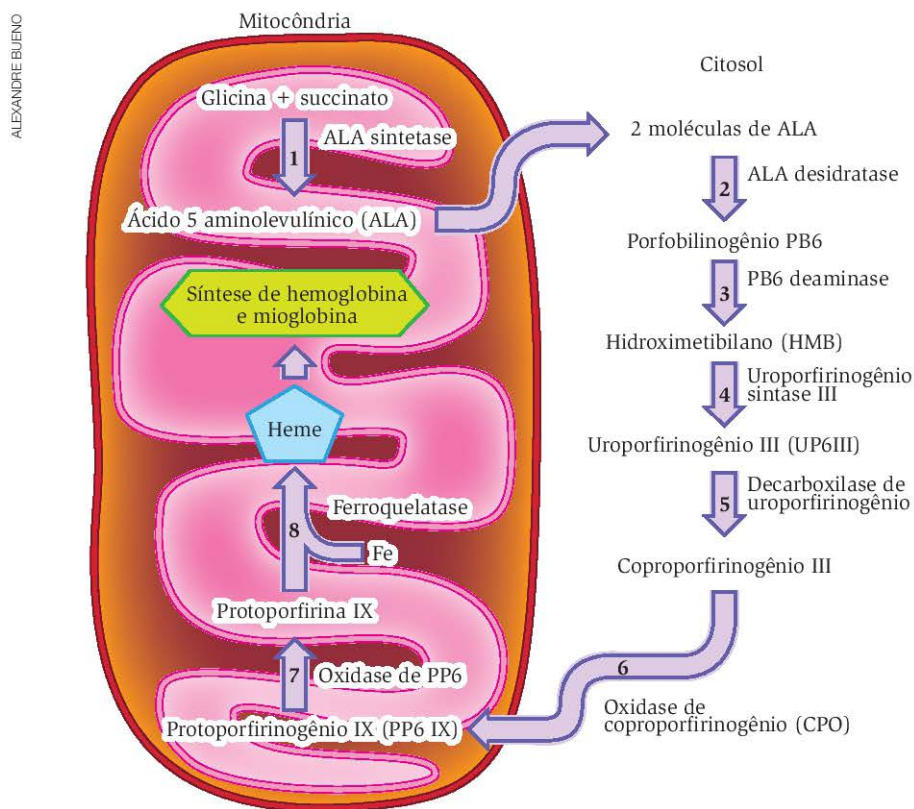
**Figura 6.11:** Demonstração do anel pirrólico individual e os quatro anéis pirrólicos ligados formando a estrutura da porfirina.

Estas estruturas facilmente se associam a íons metálicos como o ferro, sendo sua principal função o transporte de elétrons e gases como o  $O_2$ . A principal porfirina é a heme, que forma a hemoglobina e os citocromos presentes na cadeia respiratória, com a função de transportadores de  $O_2$ ,  $CO_2$  e elétrons, e também faz parte do citocromo P-450, principal enzima de metabolização hepática.

A síntese da porfirina (heme) da hemoglobina ocorre no eritroblasto (precursor do eritrócito = hemácias) na medula óssea (Figuras 6.12 e 6.13).



**Figura 6.12:** Esquema da síntese do grupo heme.



**Figura 6.13:** Esquema detalhado da biossíntese do grupo heme.

A primeira reação para a síntese do grupo heme ocorre na mitocôndria pela união de uma molécula de succinil-CoA e uma molécula de glicina, através da reação catalisada pela enzima aminolevulinato sintetase (ALA sintetase).

Na segunda etapa, o ácido aminolevulínico (ALA) é transportado para o citosol, havendo dimerização catalisada pela enzima ALA desidratase (também chamada porfobilinogênio sintetase), para produzir porfobilinogênio (porfirina).

Após reações enzimáticas que levam à produção de isômeros, somente o isômero uroporfirinogênio é descarboxilado pela enzima uroporfirinogênio descarboxilase e, no produto resultante, há substituição de grupos acetil por grupos metil, passando a ser chamado de coproporfirinogênio. O coproporfirinogênio III é o intermediário mais comum na síntese do grupo heme.

Dessa forma, o coproporfirinogênio III é transportado novamente para o interior da mitocôndria, onde dois grupos propiônicos são descarboxilados. O produto dessa reação é o protoporfirinogênio IX, um composto incolor. Logo, este é convertido em protoporfirina IX pela protoporfirinogênio IX oxidase. A etapa final da síntese do grupo heme envolve a inserção de um átomo de ferro no anel tetrapirrólico catalisada pela enzima ferroquelatase.

A concentração de  $\text{Fe}^{2+}$ , por outro lado, atua como estimuladora na transcrição da primeira enzima da via, a ALA sintetase.

Cabe ressaltar que a biossíntese das porfirinas é controlada geneticamente, e alterações nesse processo podem levar ao acúmulo de intermediários na via, causando uma série de doenças conhecidas como porfirias.

### 6.6.1 PORFIRIAS

Defeitos genéticos que causam um aumento da atividade da ALA sintetase ou uma diminuição na atividade da uroporfirinogênio I sintetase dão origem à mais comum das porfirias, a porfria aguda intermitente, que é diagnosticada pela excreção em excesso de porfobilinogênio (não sendo detectado apenas na coloração da urina, pois trata-se de um produto incolor, necessitando assim de exames específicos). Outro exemplo é a protoporfiria eritropoiética; neste caso, a uroporfirinogênio III sintetase está presente na medula óssea em apenas 30% do seu nível normal. O resultado é que enormes quantidades de uroporfirinogênio I e dos seus produtos de oxidação são encontradas na urina e depositadas numa grande variedade de tecidos, incluindo dentes e ossos.

## 6.7 METABOLISMO DO GRUPO HEME

Como o grupo heme faz parte da hemoglobina que está contida nas hemácias (eritrócitos), ao cumprir seu tempo de vida, as células em questão sofrerão degradação enzimática. Toda hemácia normal possui 120 dias de vida. Já as alteradas, como no caso de hemoglobinopatias, podem ter de 2 a 12 dias de vida. As hemácias que já executaram sua função serão retidas por fagocitose pelo sistema retículo endotelial (fígado e baço), para sofrerem degradação enzimática. No organismo humano, cerca de 1 a 2 milhões de hemácias são destruídas por hora, gerando 6 gramas de hemoglobina para degradação e posterior formação de 300 miligramas de bilirrubina por dia.

Considerando que a molécula de hemoglobina é formada por 4 globinas e 4 grupos heme, ela será degradada em globina (porção proteica), que será quebrada e originará aminoácidos livres, os quais serão reutilizados pelo organismo. Já a porção heme sofrerá um processo metabólico cujo primeiro passo é a separação do ferro da porfirina; o átomo de ferro é carregado pela ferritina na circulação sanguínea e reutilizado para formação de outros grupos heme (veja quadro ao final deste capítulo).

### 6.7.1 DEGRADAÇÃO DO HEME PELO COMPLEXO ENZIMÁTICO HEME OXIGENASE (HO)

A degradação do grupo heme ocorre com a abertura do anel de tetrapirrol da porfirina pela ação da enzima heme oxygenase, em que há quebra da ponte metenil entre os pirróis I e II. Nessa reação, ocorrem duas oxigenações e o NADPH, com seu poder redutor, libera  $\text{Fe}^{+2}$ , CO e biliverdina, um pigmento verde. Estima-se que mais de 86% do monóxido de carbono endógeno é derivado da quebra enzimática do grupo heme, e a quantidade de monóxido de carbono respiratório tem sido usada como um mensurador indireto da produção de bilirrubina (Figura 6.14).

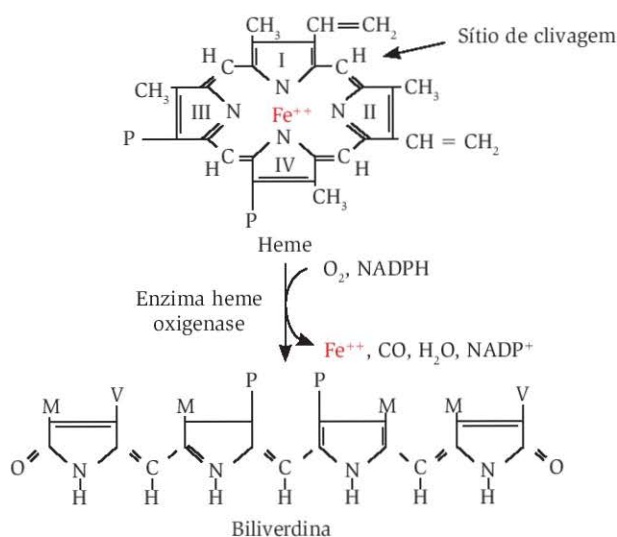


Figura 6.14: Esquema de quebra da hemoglobina, separação do grupo heme e formação da biliverdina.

### 6.7.2 REDUÇÃO DA BILIRRUBINA PELA ENZIMA BILIVERDINA REDUTASE

Esta enzima catalisa a adição de um hidrogênio fornecido pelo NADPH para reduzir a ligação dupla entre os pirróis III e IV, formando-se a bilirrubina, um pigmento amarelo, ou seja, a biliverdina é reduzida a bilirrubina, a qual será encaminhada para o fígado via complexo com a albumina sérica; no fígado será conjugada com ácido glicurônico e excretada via bile e urina (Figura 6.15).

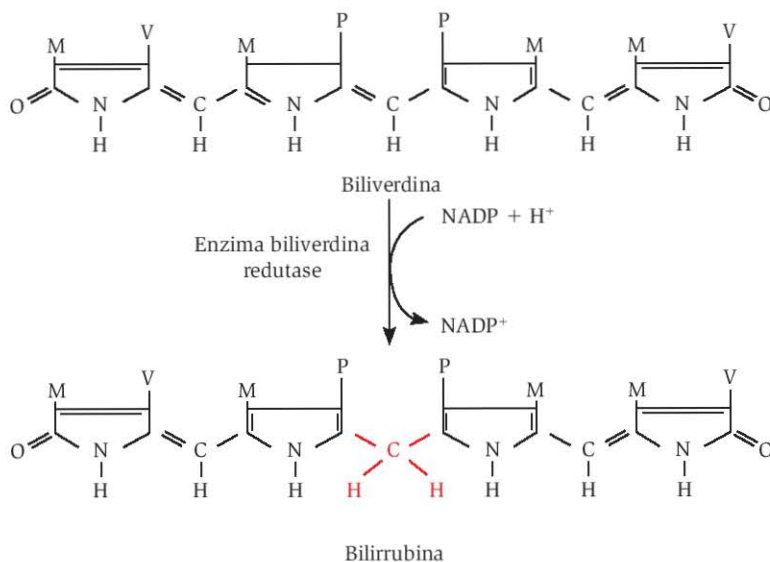


Figura 6.15: Conversão de biliverdina em bilirrubina.

## 6.8 BILIRRUBINA

A bilirrubina é uma molécula apolar e insolúvel no plasma sanguíneo, chamada de bilirrubina livre (Figura 6.16). Para que possa ser transportada até o fígado, deve aumentar sua solubilidade e, para tal, se liga à albumina sérica. A albumina possui dois locais de ligação para a bilirrubina, um de alta e um de baixa afinidade. Quando há excesso de bilirrubina, a proteína plasmática não consegue transportar todas essas moléculas e então se difunde nos tecidos.

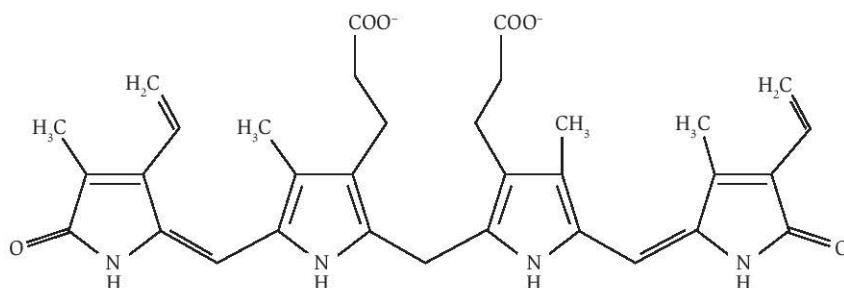


Figura 6.16: Representação da bilirrubina livre.

A bilirrubina entra pela face sinusoidal dos hepatócitos por difusão facilitada, ligando-se à ligandina, que aumenta a sua solubilidade no citosol. A seguir, conjugam-se com ácido glicurônico no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, formando a bilirrubina diglicuronídeo, uma molécula polar e solúvel no plasma. As enzimas que catalisam essa conjugação são as glicuronosil transferases. Por fim, a bilirrubina conjugada sai dos hepatócitos para os canalículos biliares por transporte ativo primário (envolve gasto de ATP). Esses canalículos terminam no ducto biliar, sendo a bilirrubina diglicuronídeo (Figura 6.17) o principal componente da bile que é excretada para o duodeno.

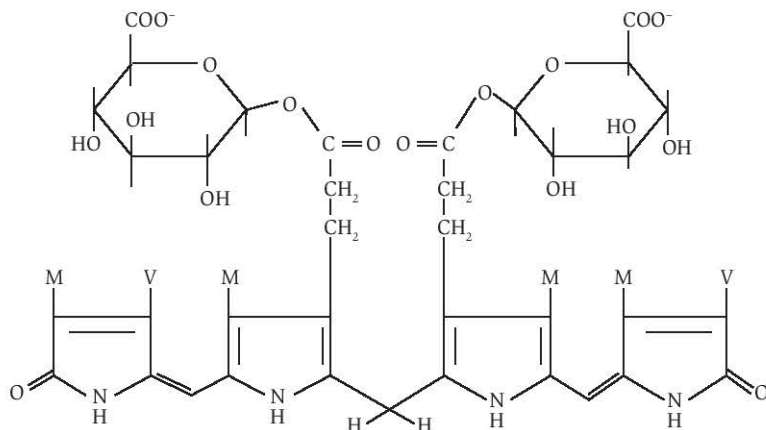


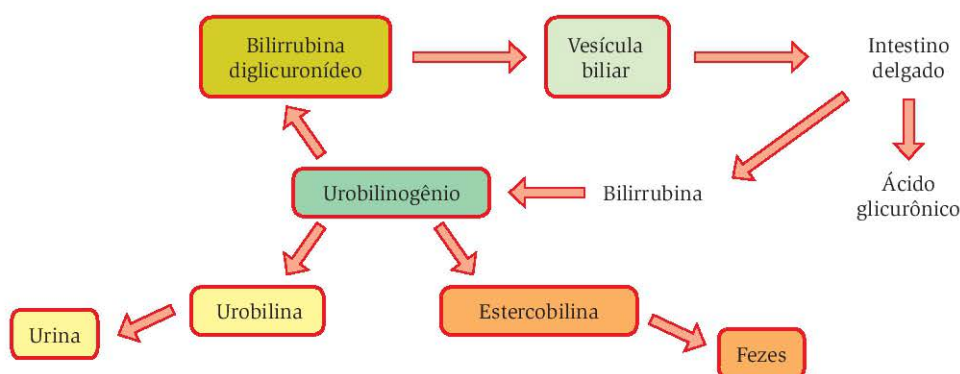
Figura 6.17: Bilirrubina conjugada com diglicuronídeo para eliminação.

A bile fica armazenada na vesícula biliar, sendo liberada para o processo de absorção de lipídios. Assim, quando há liberação do conteúdo vesical, a bilirrubina diglicuronídeo atinge o duodeno e, após a ação digestiva, atinge a porção terminal do íleo e o intestino

grosso. Nessa porção intestinal, a microbiota produz betaglicuronosidases, que removem os grupos glicurônicos e reduzem a bilirrubina a vários compostos, sendo o principal produto o urobilinogênio.

Esse urobilinogênio pode seguir três vias (Figura 6.18):

- entrar na circulação sanguínea e ser reconvertido no fígado em bilirrubina conjugada a ser excretada de novo na bile; este processo é denominado ciclo enterohepático do urobilinogênio;
- entrar na circulação sanguínea e ser encaminhado para os rins, onde é convertido em urobilina, um pigmento amarelo que dá cor à urina;
- continuar a ser degradado pela flora intestinal, sendo oxidado a estercobilina, um pigmento castanho-avermelhado que dá cor às fezes.



**Figura 6.18:** Vias de eliminação da bilirrubina conjugada na forma de urobilina e estercobilina. No intestino delgado, a bilirrubina é eliminada na forma de bile e é transformada em urobilinogênio.

As fezes normais de um indivíduo adulto contêm uma mistura de urobilinogênio e seu produto de oxidação correspondente, de cor laranja, a urobilina. A diminuição ou ausência de excreção de bilirrubina na luz intestinal provoca alterações na cor das fezes, tornando-as mais claras (hipocolia fecal) ou esbranquiçadas (acolia fecal). Processos que impeçam a eliminação dos pigmentos originados na metabolização do grupo heme podem levar à icterícia (veja quadro ao final deste capítulo).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANG, D.; CHOPRA, N.; KENT, S. B. Total chemical synthesis of Crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 126:1377-1383, 2004.
- BAYNES, J. W. M. *Bioquímica médica*. 2. ed. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Resolução RDC n. 344, de 13 de dezembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 730/GM, de 13 de maio de 2005. Programa Nacional de Suplementação de Ferro. Brasília, 2005.
- BRODERSEN, R. Bilirubin solubility and interaction with albumin and phospholipid. *Journal of Biological Chemistry*, v. 254, n. 7, p. 2364-2369, 1979.
- CAMPBELL, M. K. *Bioquímica*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.

- COOPER, G. M. *A Célula*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FIGUEIREDO M. S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(3):313-315, 2007.
- GARRETT, R. H.; GRISHAM, C. M. *Biochemistry*. New York: Saunders College Publishing, 1995.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(3):223-225, 2007.
- MURRAY, R. K. Porphyrins & Bile Pigments. In: MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; MAYES, P. A.; RODWELL, V. W. *Harper's illustrated biochemistry*. London: Prentice-Hall International Inc., Cap. 32, p. 270-275. 2003.
- OSTROW, J. D.; TIRIBELLI, C. Bilirubin, a curse and a boon. *GUT International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 52, p. 1668-1670, 2003.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SILVA FILHO, I. L.; GONÇALVES, M. S.; ADÔRNO, E. V.; CAMPOS, D. P.; FLEURY, M. K. Triagem de hemoglobinopatias e avaliação da degeneração oxidativa da hemoglobina em trabalhadores portadores do traço falciforme (HbAS) expostos a riscos ocupacionais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 27(3):183-187, 2005.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control – A guide for programme managers*. Geneva, 2001.
- ZAMARO, P. J. A.; CANALLI, A. A.; SILVA JÚNIOR, W. A.; DOMINGOS, C. R. B. *Diagnóstico laboratorial de hemoglobinas semelhantes à HbS*. Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 261-266, 2002.

## TRANSPORTE DE FERRO E ANEMIAS NUTRICIONAIS

### Anemia ferropriva

O íon ferro é fundamental para o transporte de oxigênio pela hemoglobina. A maior fonte desse elemento químico é a dieta e, segundo a Recommended Dietary Allowances (RDA), as quantidades diárias são de 10 mg para homens e mulheres em pós-menopausa e 15 mg para mulheres em ciclo menstrual normal.

Mesmo seguindo a recomendação diária, a absorção do ferro pelas células intestinais é complexa e de todo o ferro normalmente ingerido sabe-se que apenas 10 a 15% são absorvidos. Ainda, sua absorção depende da vitamina C, a qual também é obtida via alimentação. Assim, são comuns as patologias por deficiência de ferro, sendo a *anemia ferropriva* uma dessas alterações. A anemia não é uma doença, mas sim um sinal/sintoma de que há uma deficiência no transporte de oxigênio para os tecidos, visto que o ferro é o constituinte do grupo heme que tem por finalidade transportar o oxigênio. O indivíduo com anemia apresenta fadiga, fraqueza e apatia.

O ferro presente nas carnes está na forma heme, ou seja, é prontamente absorvido pelo intestino. O ferro não heme, que está nos alimentos de origem vegetal, não é facilmente absorvido, em parte porque os vegetais contêm oxalatos, fitatos e taninos, que se ligam ao ferro (formando quelatos) impedindo sua absorção, entrando aqui o auxílio da vitamina C.

Continua...

O ferro absorvido se encontra no estado ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ), mas, para ser transportado pelo organismo, é oxidado, passando para o estado férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ), e quem promove essa oxidação é uma enzima chamada ceruloplasmina (ferroxidase), dependente de cobre. Como o ferro livre é tóxico, ele é transportado ligado a proteínas; assim, o ferro no estado férrico é carregado no plasma pela proteína apotransferrina, formando o complexo chamado transferrina (corresponde a 300 microgramas/dl). Esse ferro pode ficar estocado na maioria das células, mas em especial fica armazenado no fígado, no baço e na medula óssea. Assim, a proteína de estoque que forma um complexo ferro no estado férrico é chamada de ferritina e, como é proteína de estoque, há pouca ferritina no plasma, sendo aumentada quando os estoques aumentam, tornando-se um indicador dos estoques de ferro no organismo (Figura 6.19).

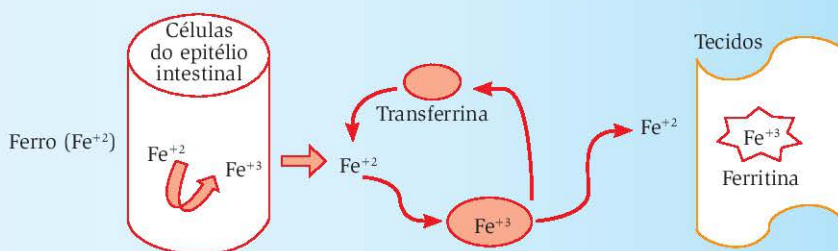


Figura 6.19: Formas de transporte do ferro: transferrina e ferritina.

Assim, quando houver necessidade da utilização desse íon, ele será retirado do estoque (ferritina), transportado pelo plasma pela transferrina e captado por endocitose mediada por receptor pelas células que dele necessitam, como, por exemplo, na síntese da hemoglobina, durante a formação das hemácias na medula óssea.

Os cuidados com a quantidade de ferro em excesso também são importantes, pois, quando um excesso é absorvido da dieta, passa a ser estocado como hemossiderina, uma forma de ferritina complexa que não libera facilmente o ferro para sua utilização, causando uma patologia chamada de hemossiderose.

Assim, a anemia por carência de ferro é chamada de ferropriva e pode ser revertida mediante análise bioquímica de sua carência, ingestão adequada de ferro, exercícios e, se necessário, suplementação na forma de sulfato ferroso.

### Anemia megaloblástica

Outros fatores que levam ao desenvolvimento de quadro anêmico são as deficiências de vitaminas do complexo B, como a  $\text{B}_{12}$  (cobalamina) e a  $\text{B}_9$  (ácido fólico). Quando essas vitaminas estão em falta no organismo, a formação de hemácias fica prejudicada, visto que são fatores para produção de hemácias pela medula óssea. O tipo de anemia é denominado megaloblástica (hemácia maior que o normal, destruída antes dos 120 dias) e, como há uma destruição maciça de hemácias, há prejuízo na oxigenação tecidual.

A anemia por deficiência de vitamina  $\text{B}_{12}$ , também chamada de perniciosa, pode ocorrer por deficiência na produção ou atuação do fator intrínseco. Esse fator é produzido pelas células estomacais e se liga à vitamina  $\text{B}_{12}$ , promovendo sua absorção. O primeiro caso, ou seja, a deficiência da produção de fator intrínseco, pode ocorrer em casos de úlceras, gastrites ou cirurgias bariátricas; já no caso de não atuação do fator intrínseco, o fator envolvido é por doença autoimune, que leva à produção de anticorpos antifator intrínseco, o que impede sua atuação.

A deficiência de ácido fólico se deve a doenças do intestino delgado, especialmente a doença de Crohn e a doença celíaca, que podem levar à diminuição de absorção do ácido fólico. O uso de anticonvulsivantes como a fenitoína também leva a uma diminuição dessa vitamina no organismo.

### Anemia microcítica e hircômica

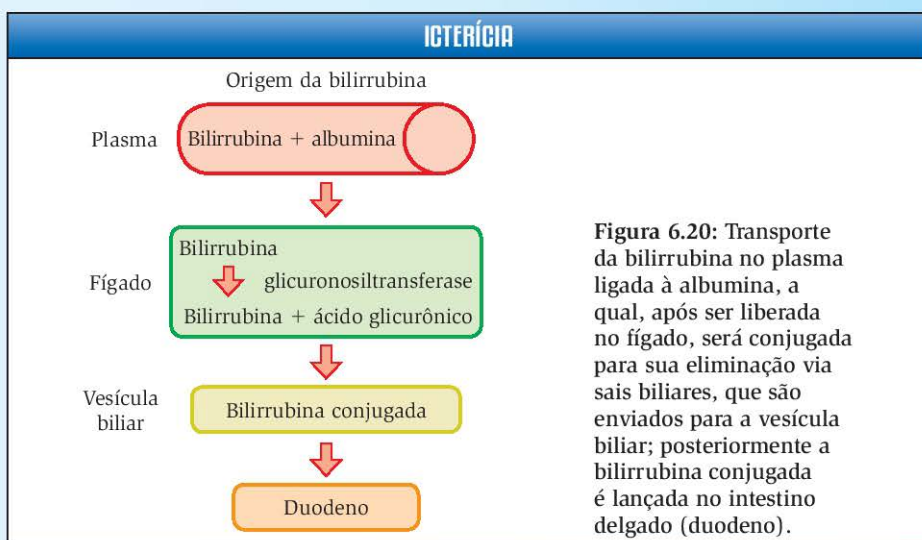
Este tipo de anemia ocorre por deficiência de vitamina B<sub>6</sub> ou de vitamina C, o que faz com que as hemácias sejam formadas de tamanho inferior ao normal e não apresentem quantidades suficientes de hemoglobina.

Com relação à vitamina B<sub>6</sub>, esta é uma coenzima importante na primeira etapa da formação do grupo heme da hemoglobina. Sem a B<sub>6</sub>, a velocidade dessa reação se torna lenta, diminuindo a síntese do grupo heme, o que torna as hemácias pequenas e pouco coradas. Uma observação importante é que, nos casos de anemia por carência de ferro, as hemácias também se tornam microcíticas e hipocoradas, mas a distinção se dá por exame laboratorial. No caso da anemia ferropriva, haverá quadro anêmico e baixa de ferritina. Já no caso de anemia por carência de B<sub>6</sub>, haverá quadro anêmico, mas com estoque de ferro (ferritina) elevado.

A vitamina C, por sua vez, está relacionada à facilitação da absorção e utilização do ferro.

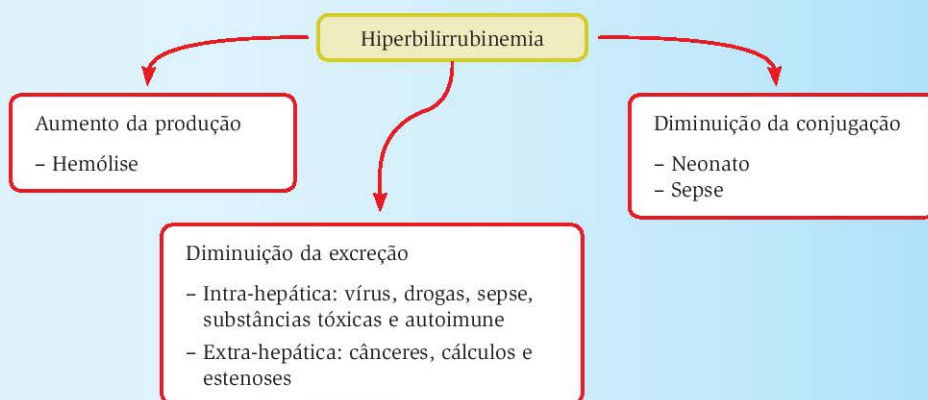
O excesso de bilirrubina no plasma sanguíneo é denominado de hiperbilirrubinemia. Sob condições normais, a taxa de produção sistêmica de bilirrubina é equivalente à taxa de captação hepática, conjugação e excreção biliar. Quando ultrapassa a concentração de 2,5 mg/dl (25 micromol/l) de plasma, a bilirrubina difunde-se nos tecidos, causando icterícia.

A icterícia é o aparecimento do pigmento amarelo nos tecidos e caracteriza-se por coloração amarelada da pele e dos olhos (Figura 6.20). Essa anormalidade pode ter várias causas, dividindo-se basicamente em pré-hepática (excesso de produção de bilirrubina para excreção pelo fígado, como pode ocorrer na anemia hemolítica), hepática (hepatite, câncer, cirrose) ou pós-hepática (obstrução do ducto biliar, câncer do pâncreas, cálculos na vesícula biliar).



A icterícia pós-hepática ocorre quando há excesso de bilirrubina conjugada e pode ser detectada também pela sua presença na urina (Figura 6.21).

**Causas de aumento de bilirrubina no sangue**



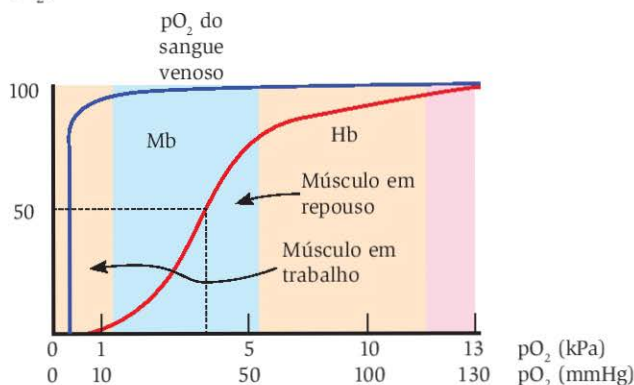
**Figura 6.21:** Principais causas de aumento de bilirrubina no sangue, o que leva à icterícia.

Em recém-nascidos, essa situação é comum porque o sistema de conjugação da bilirrubina hepático está imaturo, levando ao acúmulo dessa substância no sangue. Nesse caso, a hiperbilirrubinemia é dada pelo acúmulo de bilirrubina não conjugada. Tal aumento deve ser monitorado cuidadosamente e, se os valores plasmáticos ultrapassarem 200 micromol/l, o problema pode ser resolvido com exposição à luz polarizada, que converte fotoquimicamente a bilirrubina em compostos mais solúveis e fáceis de degradar. Se os valores ultrapassarem 300 micromol/l, pode ser necessária a transfusão sanguínea.

Cabe ressaltar que nos adultos a causa mais comum de icterícia é a obstrução do ducto biliar parcial ou total (extra-hepática). Se o bloqueio for total, tanto a bilirrubina quanto a enzima fosfatase alcalina (enzima hepática) estarão elevadas, o que ocasiona ausência de urobilinogênio na urina e fezes pálidas. Lesões hepáticas por infecções ou toxinas (medicamentos ou álcool) podem causar icterícia aguda, sendo o paracetamol um dos medicamentos causadores desse tipo de alteração.

## EXERCÍCIOS

1. O gráfico abaixo mostra as curvas de saturação de duas proteínas que se ligam ao oxigênio ( $O_2$ ).



Esses dados permitem concluir que a:

- hemoglobina possui maior afinidade pelo  $O_2$  do que a mioglobina.
  - hemoglobina atinge o ponto de saturação nas menores pressões parciais de  $O_2$ .
  - mioglobina somente se liga ao  $O_2$  nas maiores pressões parciais desse gás.
  - mioglobina possui maior afinidade pelo  $O_2$  do que a hemoglobina.
  - mioglobina impede a absorção de  $O_2$  pela hemoglobina.
2. Com relação às anemias, indique a frase incorreta.
- As anemias são condições nas quais o número de eritrócitos ou a quantidade de hemoglobina (a proteína que transporta o oxigênio) presente nessas células encontra-se abaixo do normal.
  - A deficiência de ferro é uma das causas mais comuns de anemia.
  - A absorção inadequada de vitamina  $B_{12}$  (cobalamina) causa a anemia ferropriva.
  - A doença da célula falciforme é uma doença congênita caracterizada por eritrócitos em forma de foice e anemia hemolítica crônica.
  - As talassemias são um grupo de doenças congênitas resultantes de um desequilíbrio da produção de uma das quatro cadeias de aminoácidos que constituem a hemoglobina.
3. A estrutura quaternária da hemoglobina:
- não é importante para o funcionamento da proteína.
  - é rígida e não é afetada pela ligação ao  $O_2$ .
  - é mantida por ligações hidrofóbicas, iônicas e pontes de hidrogênio.
  - é estabilizada por ligações glicosídicas.
  - é semelhante à da mioglobina.
4. Na anemia falciforme, as hemácias apresentam-se:
- inalteradas e íntegras.
  - bem coradas e com tendência a hemólise.
  - ricas em hemoglobina.
  - capazes de transportar  $O_2$  mesmo em meios ácidos.
  - em forma de foice e com dois dias de vida.

5. Com relação à anemia chamada talassemia, podemos afirmar que:
- a) não altera o transporte de  $O_2$  pelas hemácias.
  - b) mesmo em pH ácido a hemácia continua íntegra.
  - c) ocorre por uma alteração “hereditária” na porção globina da hemoglobina.
  - d) é uma patologia típica da raça negra.
  - e) ocorre por uma alteração “hereditária” na porção heme da hemoglobina
6. Um paciente com 20 anos de idade foi internado com queixa de dor lombar grave e recebeu o diagnóstico de anemia falciforme. Nos pacientes portadores de anemia falciforme, observa-se uma hemoglobina anormal, chamada de hemoglobina S (Hb-S), sendo que a hemoglobina consiste em duas cadeias alfa e duas cadeias beta. Com relação a essa patologia, analise as afirmativas abaixo e assinale a correta.
- a) A mutação falciforme provoca a substituição da valina na sexta posição da hemoglobina normal (Hb-A) na cadeia beta pelo ácido glutâmico.
  - b) A mutação falciforme provoca a substituição da valina na sexta posição da hemoglobina normal (Hb-A) na cadeia beta pelo ácido aspártico.
  - c) A mutação falciforme provoca a substituição da lisina na sexta posição da hemoglobina normal (Hb-A) na cadeia beta pelo ácido glutâmico.
  - d) A mutação falciforme provoca a substituição da valina na décima posição da hemoglobina normal (Hb-A) na cadeia beta pelo ácido glutâmico.
  - e) Todas as afirmativas estão incorretas.
7. Ao compararmos a hemoglobina com a mioglobina, podemos afirmar que:
- a) o pH baixo diminui a afinidade pelo oxigênio.
  - b) o átomo de ferro do grupo prostético heme se liga através de 5 dos seus 10 sítios de coordenação aos átomos de nitrogênio.
  - c) a pressão de  $CO_2$  não interfere na afinidade de ambas as moléculas pelo oxigênio ( $O_2$ ).
  - d) a ligação do  $O_2$  ocorre na reentrância onde os polipeptídeos fazem contato.
  - e) nenhuma das afirmativas anteriores se aplica a ambas as moléculas.
8. Com relação aos fatores que controlam a afinidade da hemoglobina pela molécula de oxigênio, podemos afirmar que:
- a) com a diminuição do pH, isto é, quando o pH se encontra ácido, ocorre um aumento na afinidade do oxigênio com a hemoglobina.
  - b) o dióxido de carbono também pode se ligar à hemoglobina, favorecendo a liberação de oxigênio por essa estrutura.
  - c) com o aumento da temperatura, ocorre um aumento na quantidade de oxigênio transportado pela hemoglobina.
  - d) a hemoglobina, presente em eritrócitos, tem sua afinidade por  $O_2$  aumentada pela presença de BPG (2,3 bifosfoglicerato).
  - e) com a elevação do pH, isto é, quando o pH se encontra básico, ocorre uma diminuição na afinidade do oxigênio com a hemoglobina.

9. A hemoglobina, presente em eritrócitos, tem sua afinidade por  $O_2$  diminuída pela presença de BPG (2,3 bifosfoglicerato). Eritrócitos estocados por mais de uma semana em meio com anticoagulante tornam-se deficientes em BPG. Com base nessas informações, podemos afirmar que:
- a) no caso de sangue estocado por mais de uma semana, ocorre uma diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.
  - b) no caso de sangue estocado por mais de uma semana, ocorre um aumento na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.
  - c) não existe diferença na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio quando comparamos o sangue “fresco” com o estocado por uma semana.
  - d) a hemoglobina presente em sangue “fresco” apresenta uma afinidade pelo oxigênio maior do que pela hemoglobina estocada por uma semana.
  - e) todas as alternativas estão corretas.
10. Ao analisarmos a estrutura de uma hemoglobina adulta (Hb-A), iremos encontrar:
- a) uma cadeia alfa e uma cadeia beta, ambas com o grupo prostético gama.
  - b) duas cadeias alfa e duas cadeias beta, ambas com o grupo prostético gama.
  - c) duas cadeias alfa e duas cadeias beta, ambas com o grupo prostético heme.
  - d) uma cadeia alfa e duas cadeias beta, ambas com o grupo prostético heme.
  - e) duas cadeias alfa e uma cadeia beta, ambas com o grupo prostético heme.

## CAPÍTULO 7

# AMINOÁCIDOS

## 7.1 INTRODUÇÃO

A menor estrutura da proteína é o aminoácido, o qual é composto pelos elementos químicos: carbono (C), nitrogênio (N), hidrogênio (H) e oxigênio (O). Alguns podem possuir o elemento enxofre (S) (Figura 7.1).

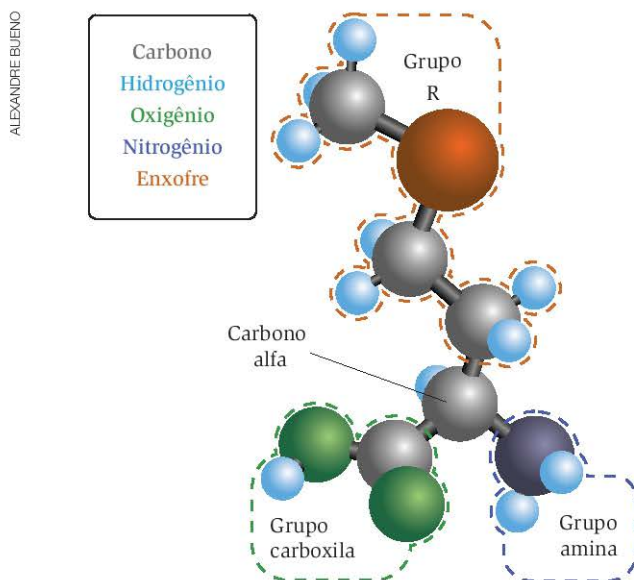


Figura 7.1: Molécula de aminoácido (metionina) e sua composição química.

Os aminoácidos são compostos orgânicos de função mista que fazem parte da constituição de peptídios, proteínas, hormônios e neurotransmissores. Entre todos os aminoácidos possíveis, apenas 20 deles são normalmente encontrados nas proteínas de mamíferos. Estes compostos apresentam uma estrutura característica representada por um grupo amina ( $\text{NH}_3^+$ ) e um grupo carboxila ( $\text{COO}^-$ ), ambos ligados ao carbono alfa ( $\alpha$ ) (Figura 7.2).

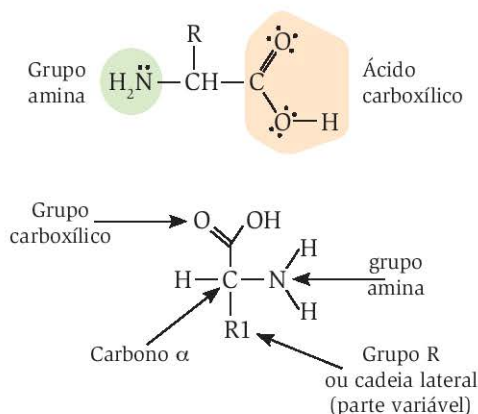


Figura 7.2: Estrutura básica de um aminoácido. Apresenta um carbono alfa ( $\alpha$ ), ao qual está ligado um grupo amina (onde há um nitrogênio), um grupo carboxílico representado pela dupla no oxigênio e uma hidroxila, um hidrogênio e R1, que significa um radical, porção que diferencia os tipos de aminoácidos.

Em quase todos os aminoácidos, exceto a glicina, ao carbono alfa ligam-se quatro grupos diferentes.

O grupo R (cadeia lateral dos aminoácidos) é classificado de acordo com vários critérios, dentre eles, se o composto apresenta-se polar ou apolar, ou se há um grupo funcional ácido na cadeia lateral. Com exceção da glicina, a cadeia lateral dos outros aminoácidos apresenta-se maior do que a do carbono alfa. Os átomos de carbono presentes na cadeia lateral são nomeados de acordo com o alfabeto grego a partir do carbono alfa ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - etc.). A Figura 7.2 apresenta um quadro com todos os aminoácidos existentes.

Os aminoácidos formam dois estereoisômeros: *levorrotatório* (L) e *destrorrotatório* (D). Os aminoácidos presentes nas moléculas proteicas são os do tipo L. Os aminoácidos D foram encontrados apenas em pequenos peptídios de parede celular bacteriana e em alguns peptídios que têm função antibiótica (Figura 7.3).

É importante lembrar que somente a forma L é utilizada pelos seres humanos; assim, pode-se encontrar a letra L antes do nome do aminoácido indicando o isômero. Exemplo: L-tirosina, L-glutamina etc.

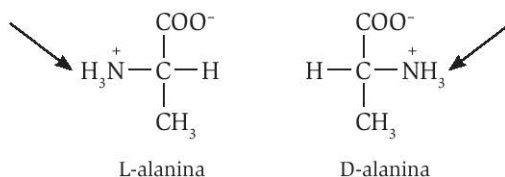


Figura 7.3: Representação dos aminoácidos na forma de isômeros. Observe a localização do grupo amina protonado, que está à direita na estrutura denominada D-alanina e à esquerda na estrutura denominada L-alanina.

## 7.2 CLASSIFICAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS DE ACORDO COM O GRUPO R (CADEIA LATERAL)

### a) Aminoácidos com cadeias apolares

Entre os aminoácidos existentes, há um grupo que apresenta sua cadeia lateral apolar, do qual fazem parte, por exemplo, substâncias como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptofano e metionina.

### b) Aminoácidos com cadeias polares

Outro grupo de aminoácidos existente, com relação à carga elétrica, é o de aminoácidos polares, isto é, que apresentam cadeia lateral polar eletricamente neutra em pH neutro, entre eles estão a serina, a treonina, a tirosina, a cisteína, a glutamina e a asparagina.

### c) Aminoácidos com grupos carboxila em sua cadeia lateral

Existem dois aminoácidos que apresentam em sua cadeia lateral o grupo funcional carboxila, além do presente em todos os aminoácidos, estes são: ácido glutâmico e ácido aspártico. Nesse caso, essa carboxila pode perder um próton e se transforma em glutamato ou ácido glutâmico e aspartato ou ácido aspártico.

### d) Aminoácidos com cadeias laterais básicas

Existem três aminoácidos com essa característica: histidina, lisina e arginina, que apresentam cadeia lateral com carga positiva em pH neutro.

As estruturas dos aminoácidos estão representadas nos Quadros 7.1 e 7.2.

**Quadro 7.1:** Estrutura de aminoácidos.

MONOAMINO, MONOCARBOXÍLICO				
<i>Não substituído</i>				
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{CH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
L-glicina	L-alanina	L-valina	L-leucina	L-isoleucina
<i>Heterocíclico</i>	<i>Aromático</i>		<i>Tioéter</i>	
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CH}_2 \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{N}^+ - \text{C} - \text{COO}^- \\   \quad \quad   \\ \text{H}_2 \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{HC} \quad \text{C}_6\text{H}_4 \\   \quad \quad   \\ \text{HN} \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
L-prolina	L-fenilalanina	L-tirosina	L-triptofano	L-metionina
<i>Hidroxi</i>	<i>Mercapto</i>	<i>Carboxalamida</i>		
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{HC} - \text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} = \text{O} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} = \text{O} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L-serina	L-treonina	L-cisteína	L-asparagina	L-glutamina

MONOAMINO, DICARBOXÍLICO			DIAMINO, MONOCARBOXÍLICO	
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COO}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COO}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{NH} \\   \\ \text{C} = \text{N}^+ \text{H}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{HC} \quad \text{NH} \\   \quad \quad   \\ \text{HN} = \text{CH} \end{array}$
L-aspartato	L-glutamato	L-lisina	L-arginina	L-histidina

Fonte: Devlin, 2007.

Formas carregadas são aquelas presentes em pH 7,0.

**Quadro 7.2:** Classificação dos aminoácidos em polares, apolares, ácidos e básicos.

$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Alanina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Valina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Leucina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{CH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Isoleucina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{HN} - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{HC} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ <p>Prolina</p>
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Metionina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>Fenilalanina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{NH} \end{array}$ <p>Triptofano</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$ <p>Glicina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ <p>Serina</p>
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{HC} - \text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Treonina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{SH} \end{array}$ <p>Cisteína</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Asparagina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Glutamina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ <p>Tirosina</p>
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$ <p>Ácido aspártico</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$ <p>Ácido glutâmico</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$ <p>Lisina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{NH} \\   \\ \text{C} = \text{N}^+ \text{H}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ <p>Arginina</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{HC} \quad \text{NH} \\   \quad \quad   \\ \text{HN} = \text{CH} \end{array}$ <p>Histidina</p>

Aminoácidos apolares

Aminoácidos polares

Aminoácidos ácidos

Aminoácidos básicos

Já se tem conhecimento de vários outros tipos de aminoácidos além dos citados, alguns dos quais podem ser derivados de aminoácidos comuns e sintetizados a partir de alterações destes pelo processo de pós-tradução, como, por exemplo, a hidroxiprolina e hidroxilisina.

De acordo com os parâmetros nutricionais, os aminoácidos podem ser classificados em essenciais, que devem ser adquiridos na dieta, e não essenciais, sintetizados pelo organismo (Tabela 7.1).

**Tabela 7.1:** Classificação dos aminoácidos de acordo com a necessidade nutricional.

AMINOÁCIDOS NUTRICIONALMENTE ESSENCIAIS		AMINOÁCIDOS NUTRICIONALMENTE NÃO ESSENCIAIS	
Nome	Símbolo	Nome	Símbolo
Arginina*	Arg	Alanina	Ala
Histidina**	His	Asparagina	Asn
Fenilalanina	Phe	Aspartato/ Ácido Aspártico	Asp
Isoleucina	Ile	Cisteína	Cys
Leucina	Leu	Glutamato/ Ácido Glutâmico	Glu
Lisina	Lys	Glutamina	Gln
Metionina	Met	Glicina	Gly
Treonina	Thr	Prolina	Pro
Triptofano	Trp	Serina	Ser
Valina	Val	Tirosina	Tyr

\* Mamíferos sintetizam arginina, mas hidrolizam a maior parte para formar ureia.

\*\* Essencial para crianças, mas não essencial para adultos.

As unidades constituintes das proteínas são os L  $\alpha$ -aminoácidos. Como o próprio nome indica, esses compostos apresentam pelo menos um grupo amina ( $-\text{NH}_2$ ) e um grupo carboxílico ( $-\text{COOH}$ ). Em consequência desse fato, quando em solução aquosa, os aminoácidos apresentam caráter anfotérico, ou seja, comportam-se como ácido e como base. Os grupos amina e carboxila podem sofrer protonações e desprotonações reversíveis, comportando-se como eletrólitos fracos. Se os considerarmos em suas formas de ácidos conjugados,  $-\text{NH}_3^+$  e  $-\text{COOH}$ , apresentam um valor específico de constante de dissociação ( $\text{pK}_a$ ) de acordo com o pH no qual se encontram, conforme a Tabela 7.2.

Assim, um aminoácido apresenta pelo menos dois valores de  $\text{pK}_a$  e, dependendo da natureza ionizável ou não do grupo R (radical) ligado ao carbono  $\alpha$ , pode ocorrer ou não um terceiro valor de  $\text{pK}_a$ . Em pH 7,0 e no estado sólido, o grupo amina apresenta-se protonado (forma ácida) e o grupo carboxila desprotonado (forma básica) (Figura 7.4). Com base nos  $\text{pK}_a$  dos grupos ionizáveis dos aminoácidos, podemos determinar o ponto isoelétrico (pI) de cada um deles (Tabela 7.2), este sendo determinado de acordo com o pH no qual o aminoácido se encontra. Quando o aminoácido se encontra no seu pI, este apresenta característica molecular neutra, isto é, não sofre influência de cargas elétricas.

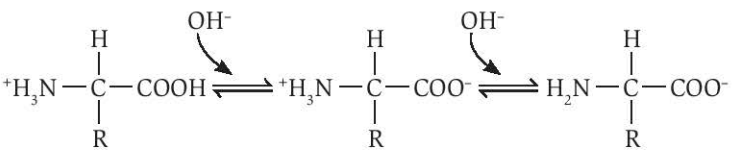


Figura 7.4: Forma iônica (protonada) de um aminoácido.

Tabela 7.2: Valores de pK<sub>a</sub> e pI dos aminoácidos.

CLASSIFICAÇÃO	AMINOÁCIDO	pKa α-COO <sup>-</sup>	pKa α-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	pKa R	pI
Apolares	Glicina	2,35	9,78	—	6,065
	Alanina	2,35	9,87	—	6,11
	Valina	2,29	9,74	—	6,015
	Leucina	2,33	9,74	—	6,035
	Isoleucina	2,32	9,76	—	6,055
	Metionina	2,13	9,28	—	5,705
	Prolina	1,95	10,64	—	6,295
	Fenilalanina	2,20	9,31	—	5,755
	Triptofano	2,46	9,41	—	5,935
Polares	Serina	2,19	9,21	—	5,7
	Treonina	2,09	9,10	—	5,595
	Cisteína	1,92	10,70	8,37	5,145
	Asparagina	2,14	8,72	—	5,43
	Glutamina	2,17	9,13	—	5,65
	Tirosina	2,20	9,11	10,46	5,655
Ácidos	Aspartato	1,99	9,90	3,90	2,945
	Glutamato	2,10	9,47	4,07	3,085
Básicos	Lisina	2,16	9,06	10,54	9,8
	Arginina	1,82	8,99	12,48	10,735
	Histidina	1,80	9,33	6,04	7,685

### 7.3 IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DOS AMINOÁCIDOS

- **Triptofano** (aminoácido essencial): é o aminoácido necessário para a síntese de serotonina. A serotonina é um neurotransmissor central relacionado à sensação de bem-estar, controle do sono e saciedade, e periféricamente relacionado aos movimentos peristálticos. A serotonina também é encontrada nas plaquetas e auxilia na hemostasia. O triptofano também dá origem à melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal, responsável pelo sono. Assim, o triptofano pode ser considerado um aminoácido que, ao aumentar os níveis de serotonina, leva à redução da ansiedade e da depressão; auxilia o sistema imunológico e atua na terapia da enxaqueca.
- **Lisina** (aminoácido essencial): faz parte dos grupos das proteínas transportadoras, o que assegura a adequada absorção de cálcio; a lisina faz parte da molécula de colágeno, das moléculas de anticorpos, hormônios e enzimas.
- **Metionina** (aminoácido essencial): este aminoácido é a principal fonte de enxofre para o organismo. Faz parte das proteínas que compõem cabelos, pele e unhas, e ainda aumenta a produção de lecitina (reductor de colesterol endógeno e protetor renal).
- **Fenilalanina** (aminoácido essencial): este aminoácido é convertido em tirosina, que é a base para a formação de neurotransmissores como a noradrenalina, a dopamina e a adrenalina. Esses neurotransmissores são excitatórios e correspondem a respostas de luta ou fuga, reações comportamentais e controle motor. A carência deste aminoácido, assim como da tirosina, causa *deficit* mental (ver quadro no final deste capítulo).
- **Treonina** (aminoácido essencial): faz parte da estrutura de fibras do tecido conjuntivo.
- **Valina** (aminoácido essencial): faz parte das fibras musculares.
- **Leucina e isoleucina** (aminoácidos essenciais): são aminoácidos que constituem estruturas musculares, moléculas energéticas e neurotransmissoras excitatórias.
- **Arginina** (aminoácido não essencial): faz parte da estrutura do anticorpo e das moléculas responsáveis pelas respostas imunes, está na estrutura muscular e nas fibras do tecido conjuntivo (cicatrização). Níveis de arginina aumentados levam à liberação de hormônio do crescimento, o que promove a síntese de proteína muscular e cicatricial.
- **Tirosina** (aminoácido não essencial): formada a partir da fenilalanina, é a base para a formação dos neurotransmissores excitatórios já citados e também para a síntese de melanina (pigmento da pele). É importante lembrar que a noradrenalina e a adrenalina também são sintetizadas pela suprarrenal e pelo sistema nervoso autônomo, no caso da noradrenalina. Ainda, a tirosina dá origem à tiroxina, hormônio da tireoide responsável pelo metabolismo.
- **Glicina** (aminoácido não essencial): faz parte da massa muscular e está relacionada ao transporte de oxigênio, pois faz parte da molécula de hemoglobina. Participa das respostas imunológicas e é um dos neurotransmissores inibitórios que auxiliam na homeostasia do sistema nervoso central (SNC).
- **Cisteína** (aminoácido não essencial): faz parte dos sistemas antioxidantes endógenos e é fundamental para a síntese de queratina, que é a principal proteína do cabelo, da pele e das unhas.

- *Cistina* (aminoácido não essencial): funciona como um antioxidante e faz parte dos cabelos e da pele, os quais são feitos com 10-14% de cistina.
- *Histidina* (aminoácido não essencial): está na molécula de hemoglobina e é a base para a formação da histamina, considerada como mediadora das respostas imunes e alérgicas, produção de HCl e pepsina; tem sido usada no tratamento de artrite reumatoide, doenças alérgicas, úlceras e anemia. A histamina também é considerada um neurotransmissor responsável pelo despertar (participando do ciclo sono-vigília), pelo controle das atividades motora e endócrina, pela nocicepção e pelas respostas comportamentais, como a sexual, alimentar e ingestão de água.
- *Prolina* (aminoácido não essencial): faz parte da constituição do colágeno e da massa muscular.
- *Serina* (aminoácido não essencial): faz parte da composição da bainha de mielina, nos estoques de glicogênio e nas moléculas de anticorpos.
- *Alanina* (aminoácido não essencial): importante para o tecido muscular, o sistema nervoso central; participa na formação de anticorpos e no metabolismo dos carboidratos.
- *Ácido glutâmico* (aminoácido não essencial): considerado o “alimento natural do cérebro”, pela promoção da capacidade mental, pois é convertido em glutamato, o principal neurotransmissor excitatório. No SNC, o glutamato dá origem ao ácido gama aminobutírico, chamado de GABA, um neurotransmissor inibitório que atua equilibrando as respostas excitatórias do glutamato.
- *Ácido aspártico* (aminoácido não essencial): participa do ciclo da ureia e posterior eliminação da amônia nociva ao metabolismo. Estudos têm demonstrado que o ácido aspártico pode aumentar a resistência à fadiga, o vigor físico, o consumo de lipídios, o aumento de glicogênio e, conseqüentemente, a resistência periférica à insulina.
- *Glutamina*: é muito eficiente no combate à síndrome do “overtreino”, normalmente presente em atletas submetidos a grande esforço físico. Sendo o músculo um grande armazenador de glutamina, a sua ingestão é importante para esses atletas. É um excelente anticatabólico.

As fontes de aminoácidos essenciais são as proteínas da dieta, principalmente as de origem animal, como leite, ovos e carne. As proteínas de origem vegetal podem não contemplar todos os aminoácidos essenciais; a gliadina do trigo, por exemplo, não contém lisina; já a zeína do milho não contém uma concentração ideal de lisina e triptofano; o feijão não possui quantidades ideais de metionina. Dessa forma, a associação de vegetais na dieta é suficiente para se obter os aminoácidos necessários para o organismo; é isso o que o vegetariano procura fazer em sua dieta.

A partir dos aminoácidos essenciais, glicose (Figura 7.5) e intermediários metabólicos comuns (piruvato, oxaloacetato, alfaetoglutarato e 3-fosfoglicerato), são sintetizados os aminoácidos não essenciais. As reações de síntese de aminoácidos envolvem as transaminações, ou seja, transferências do grupo amina. A alanina, por exemplo, é formada a partir do piruvato.

O Quadro 7.3 demonstra os precursores dos principais aminoácidos.

**Quadro 7.3:** Demonstração de que os aminoácidos podem ser originados de produtos não proteicos, como o oxaloacetato, o piruvato, o ribose-5-fosfato, entre outros.

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

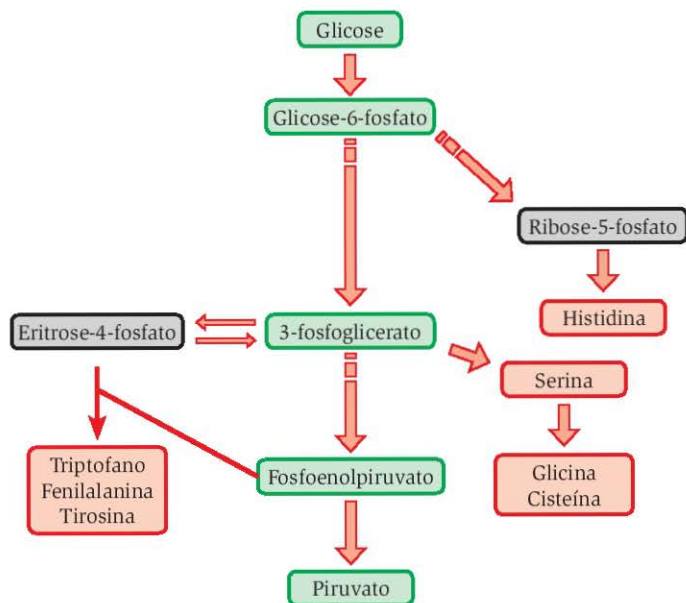
\* Essencial em animais jovens.

\*\* Aminoácidos essenciais.

\*\*\* Derivada da fenilalanina nos mamíferos.

Fonte: adaptado de Lehninger, 2002.

As reações de transaminação serão discutidas no capítulo 22.



**Figura 7.5:** Biossíntese de aminoácidos a partir de produtos não proteicos, como, por exemplo, a glicose. Ao dar início à glicólise, se o organismo necessitar, alguns intermediários dessa via podem originar aminoácidos.

A partir do piruvato, o qual é convertido em acetil-CoA e inicia o Ciclo de Krebs (será discutido no capítulo 18), serão originados outros aminoácidos, conforme demonstrado na Figura 7.6:

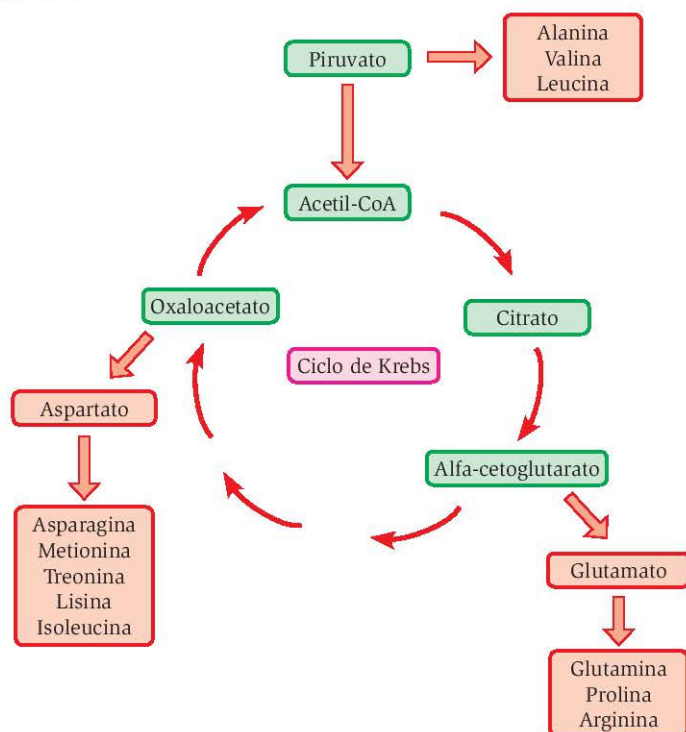


Figura 7.6: A partir do piruvato, que é transformado em Acetil-CoA e inicia o Ciclo de Krebs, alguns intermediários também podem originar aminoácidos.

## 7.4 AMINOÁCIDOS GLICOGÊNICOS E CETOGÊNICOS

Os aminoácidos podem ser classificados em glicogênicos ou cetogênicos de acordo com seus produtos metabólicos finais.

- *Glicogênicos*: são aminoácidos cujo catabolismo origina piruvato ou um dos intermediários do Ciclo de Krebs, servindo de substratos para a gliconeogênese (discutida no capítulo 20), levando à síntese de glicogênio no fígado e músculo.
- *Cetogênicos*: são aminoácidos cujo catabolismo origina acetoacetato ou precursores, como a acetil-CoA ou acetoacetil-CoA. O acetoacetato é conhecidamente chamado de corpo cetônico, produzido a partir do metabolismo de proteínas em momentos nos quais o organismo não está utilizando a glicose como fonte de energia.

Há, ainda, os aminoácidos chamados de glicocetogênicos, pois podem originar tanto o glicogênio como corpos cetônicos.

**RESUMINDO:**

- *Glicogênicos*: podem ser transformados em glicose.
  - Alanina, arginina, metionina, cisteína, histidina, treonina e valina.
- *Glicocetogênicos*: podem se transformar em glicose ou em corpos cetônicos.
  - Fenilalanina, tirosina, triptofano, isoleucina e lisina.
- *Cetogênicos*: podem se transformar em corpos cetônicos.
  - Leucina e lisina.

### 7.4.1 BCAAS (BRANCHED CHAIN AMINO ACIDS) ISOLEUCINA, LEUCINA E VALINA

São aminoácidos de cadeia ramificada, responsáveis pela formação de 35% do tecido muscular. São essencialmente anabólicos e muito indicados para atletas por terem importante valor na síntese das proteínas e por minimizar a quebra destas, ajudando no ganho de massa muscular com qualidade e definição. Devem ser usados por todos os atletas, pois, durante exercícios prolongados, a queda da concentração dos BCAAs no plasma está relacionada com perda de massa muscular.

#### CREATINA

A creatina (ácido  $\alpha$ -metilguanidinoacético) é um composto aminoacídico atípico encontrado naturalmente nos alimentos, principalmente nas carnes e nos peixes. Em humanos, 95% da creatina total é encontrada no músculo esquelético. Os 5% restantes se distribuem entre o encéfalo, o fígado, os rins e os testículos. Sua presença no tecido muscular, principalmente em sua forma fosforilada (creatina-fosfato), representa uma das principais fontes de reserva de energia para nutrir os músculos. A síntese biológica da creatina deriva dos aminoácidos arginina, glicina e metionina.

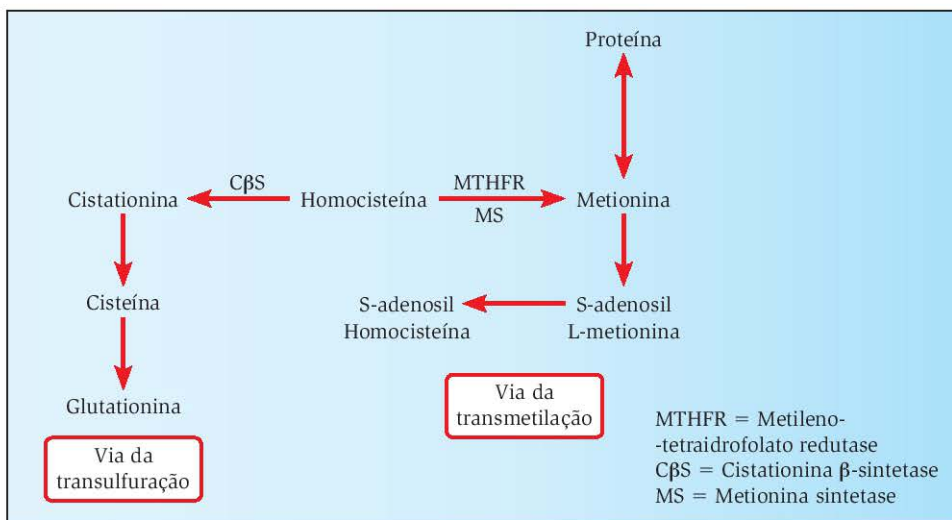
A arginina é metabolizada nos rins, com o auxílio da glicina em guanidinoacetato, que, por sua vez, é metilado no tecido hepático pela ação da metionina, transformando-se em creatina. A suplementação com creatina aumenta a concentração de creatina-fosfato nos músculos, melhorando a performance e capacidade de explosão muscular nos exercícios de alta intensidade por períodos curtos. Isso aumenta de forma significativa a força muscular, o volume e o peso dos músculos. Uma vez que a captação da creatina pelos músculos depende de insulina, preconiza-se sua ingestão com bebidas com açúcar, cromo e vanádio. Para a máxima utilização e eficiência, os aminoácidos devem ser ingeridos pelo menos uma hora antes das refeições ou com estômago vazio. Para aumentar a utilização dos aminoácidos livres, deve-se ingerir um complexo multivitamínico mineral que contenha vitaminas do complexo B, vitamina C e vitamina E.

### 7.4.2 HOMOCISTEÍNA

O aminoácido não essencial homocisteína (Hcy), em nosso organismo, está ligado à albumina e é eliminado através do catabolismo renal. As concentrações plasmáticas de Hcy variam com a idade e o sexo. Valores plasmáticos e urinários de Hcy refletem síntese celular, bem como utilização e integridade dessas vias de metabolismo.

Sua formação se dá exclusivamente a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou do seu catabolismo, e seu destino metabólico é a interação de duas vias metabólicas: remetilação e transulfuração. A primeira ocorre preferencialmente no jejum, e a segunda ocorre quando há sobrecarga de metionina.

Na síntese da homocisteína, considerável proporção de metionina é ativada por ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM) em uma reação catalisada pela enzima S adenosilmetionina sintase. Esta atua primariamente como doadora universal de metila, envolvendo uma série de receptores (Figura 7.7). A S-adenosilhomocisteína (SAH), subproduto dessa reação de metilação, é hidrolisada gerando adenosina e homocisteína.



**Figura 7.7:** Representação esquemática das ações enzimáticas de metilação e transulfuração.

Fonte: adaptado de Neves et al., 2004.

A metabolização da homocisteína é realizada por enzimas dependentes de vitaminas do complexo B. Se este aminoácido for metilado novamente, por exemplo, dará origem à metionina (seu produto originário); para tanto, há a necessidade da ação da enzima metionina sintase, que é dependente de vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina). Ainda, há uma via alternativa cujo produto final do metabolismo da homocisteína será a cisteína; porém, para que esta via ocorra, será necessária a participação da vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), pois as enzimas são dependentes desta coenzima (Figura 7.8).

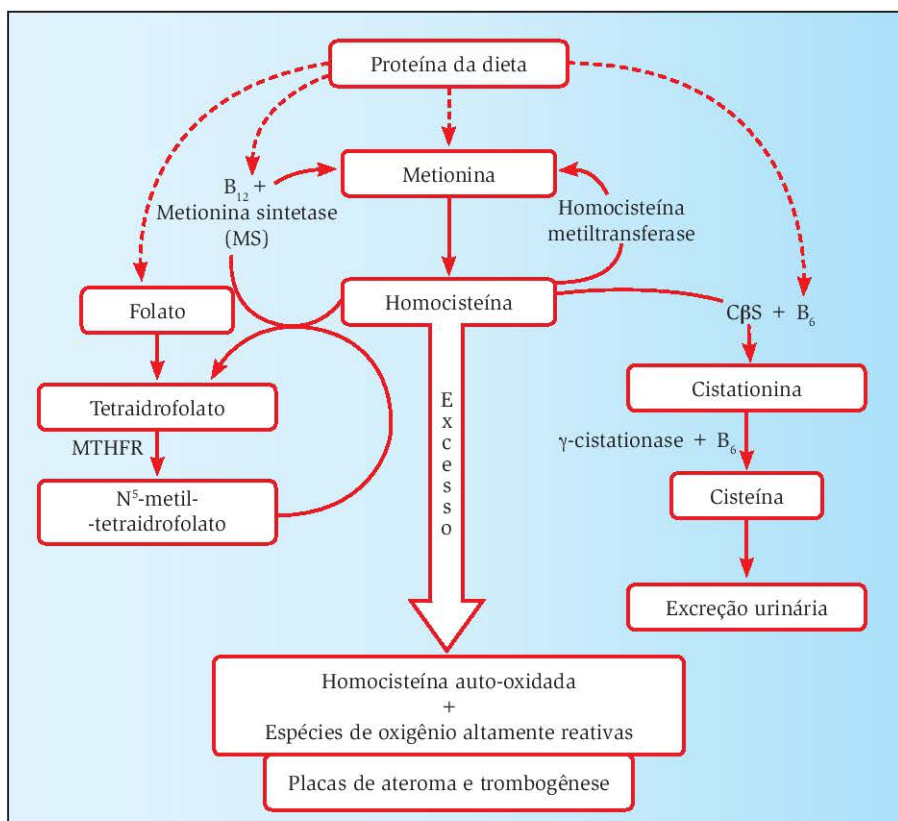
Como mencionado, a homocisteína é metabolizada no organismo com a ajuda das vitaminas: ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> e vitamina B<sub>12</sub>. Assim, quantidades insuficientes dessas vitaminas podem influenciar o metabolismo da homocisteína, levando a um acúmulo dessa substância na corrente sanguínea. Atualmente, sabe-se que a homocisteína em altas concentrações plasmáticas representa um fator de risco para doença cardiovascular. Dessa forma, a detecção precoce de níveis elevados pode constituir um método importante de prevenir eventuais doenças coronarianas. Cabe ressaltar que, além de favorecer a instalação de placas de ateroma, altos níveis de homocisteína também podem acometer vasos de todos os calibres, levando à formação de trombos.

Os valores normais de homocisteína plasmática são:

Homem: 4 a 12 µmol/l

Mulher: 4 a 10 µmol/l

Esses valores podem ser aumentados em resposta ao tabagismo e à deficiência de folatos e vitamina B<sub>12</sub>.



**Figura 7.8:** Representação esquemática das vias de excesso de homocisteína.

Fonte: adaptado de Neves et al., 2004.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANG, D.; CHOPRA, N.; KENT, S. B. Total chemical synthesis of Crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 126:1377-1383, 2004.
- BAYNES, J. W. M. *Bioquímica médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CAMPBELL, M. K. *Bioquímica*, 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- COOPER, G. M. *A célula*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- CRUZ, E. N. et al. Padronização da dosagem de homocisteína plasmática por cromatografia líquida de alta pressão e aplicação em pacientes com doença arterial coronariana. *Jornal Brasileiro de Patologia*, v. 36, n. 3, p. 166-173, 2000.
- CUNLIFFE, A.; OBEID, O. A.; POWELL-TUCK, J. A placebo controlled investigation of the effects of tryptophan or placebo on subjective and objective measures of fatigue. *European Journal of Clinical Nutrition*; 52:425-430, 1998.
- DEVLIN, T. M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 6. ed. São Paulo: Edgar Blucher, 2007.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

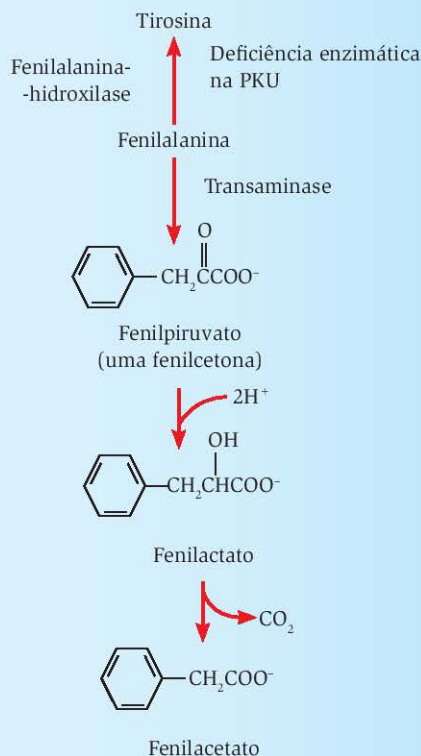
- FERREIRA, L. G.; BURINI, R. C.; MAIA, A. F. Dietas vegetarianas e desempenho esportivo. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 4, p. 469-477, ago. 2006.
- FIORINI, V. C. C. *et al.* Hemostasia: fisiologia e farmacologia. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica*, v. 27, n. 2, p. 71-79, 2001.
- FRENHANI, P. B.; BURINI, R. C. Mecanismos de absorção de aminoácidos e oligopeptídios. Controle e implicações na dietoterapia humana. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 36, n. 4, out.-dez. 1999.
- GARRETT, R. H.; GRISHAM, C. M. *Biochemistry*. New York: Saunders College Publishing, 1995.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HUNKAPILLER, M. W.; HOOD, L. E. Protein sequence analysis: automated microsequencing, *Science*, 219:650-659, 1983.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MAESTÁ, N.; CYRINO, E. S.; ANGELELI, A. Y. O.; BURINI, R. C. Efeito da oferta dietética de proteína sobre o ganho muscular, balanço nitrogenado e cinética da 15N-glicina de atletas em treinamento de musculação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. v. 14, n. 3, mai.-jun. 2008.
- MARZZOCO, A. T.; Torres, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- NEVES, L. B. *et al.* Homocisteína. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 5, p. 311-320, out. 2004.
- PIRES, C. V. *et al.* Qualidade nutricional e escore químico de aminoácidos de diferentes fontes proteicas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 26, p.170-187, 2006.
- PANICO, M. D. B. Hiper-homocisteinemia e doença vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 3, n. 1, 2004.
- PIRES, C. V.; OLIVEIRA, M. G. A.; ROSA, J. C.; COSTA, N. M. B. Qualidade nutricional e escore químico de aminoácidos de diferentes fontes proteicas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, 26(1):179-187, jan.-mar. 2006.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- RIBEIRO, L. B.; ARRUDA, A. M. V. A.; PEREIRA, E. S.; KONIECZNAK, P.; TONELLO, C. L. Técnica de indicador de oxidação de aminoácidos. *Ciências Agrárias*, Londrina, v. 29, n. 4, p. 973-982, out.-dez. 2008.
- ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 44, n. 4, out.-dez. 2008.
- ROSSI, L.; TIRAPEGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 48(2):227-233, 2004.
- SANTOS, M. A. A.; SANTOS, R. P. Uso de suplementos alimentares como forma de melhorar a performance nos programas de atividade física em academias de ginástica. *Revista Paulista de Educação Física*, São Paulo, 16(2):174-185, jul.-dez. 2002.
- SCHWARTZ, I. V. D.; NETO, E. C.; GIUGLIANI, R. Considerações sobre o momento da colheita da triagem neonatal. *Jornal de Pediatria*, 76(6):474-475, 2000.
- SGARBIERI, V. C. Propriedades fisiológicas-funcionais das proteínas do soro de leite. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 4, p. 397-409, 2004.
- SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*; 52(1):59-77, 2006.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SOUZA, C. F. M.; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 7(1):129-137, 2002.
- STRÜDER, H. K.; WEICKER, H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I. *International Journal of Sports Medicine*; 22:467-481, 2001.
- TEIXEIRA, R. C. M. A. *et al.* Estado Nutricional e estilo de vida em vegetarianos e onívoros: Grande Vitória – ES. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 9, n. 1, p. 131-143, mar. 2006.

## DOENÇAS RELACIONADAS COM OS AMINOÁCIDOS

**Fenilcetonúria (PKU)**

Estas estruturas são de vital importância para o organismo, visto que a falta ou até mesmo o excesso de uma delas pode acarretar problemas ou erros metabólicos, como, por exemplo, o caso da *fenilcetonúria*. É sabido que a fenilalanina, o fenilpiruvato, o fenilactato e o fenilacetato podem se acumular na corrente sanguínea, podendo vir a causar danos cerebrais (retardo mental). Essa anomalia pode ser detectada em recém-nascidos através do exame do “pezinho” (teste de Guthrie – ensaio bacteriano para fenilalanina), o qual faz parte da triagem neonatal, que visa a detectar a presença de um distúrbio autossômico recessivo do catabolismo de fenilalanina originado em uma mutação da enzima *fenilalanina-hidroxilase* (Figura 7.9), a qual acarreta um defeito na conversão de fenilalanina em tirosina. Essa patologia é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos, que resulta em uma concentração elevada de fenilalanina nos tecidos, no plasma e na urina. O principal metabólito urinário é o ácido fenilpirúvico.

A incidência de fenilcetonúria na Europa é de 1:10.000 nascidos; já nos Estados Unidos é de 1:15.000 e, segundo estudos realizados na região Sul do Brasil, 1:12.000. Embora seja uma doença de prevalência inferior a outras já estudadas, os dados no Brasil são incompletos, e o paciente com fenilcetonúria requer cuidados especiais e alimentação adequada, como, por exemplo, a retirada de alimentos que contenham fenilalanina.



**Figura 7.9:** A transformação da fenilalanina no organismo (adaptado de Campbell, 2000).

O acúmulo de fenilalanina, assim como de seus metabólitos, nos tecidos corpóreos pode causar lesão no SNC em fase de desenvolvimento no recém-nascido, falha na locomoção ou na linguagem, convulsões, hiperatividade, tremor e microcefalia.

O tratamento é relativamente simples, mantendo-se a fenilalanina em concentrações normais através de uma dieta que restrinja a quantidade de fenilalanina na alimentação, com o uso de suplementos sintéticos à base de aminoácidos e alimentos naturais selecionados de acordo com a tolerância de cada indivíduo. Após a detecção, o tratamento é eficaz e, posteriormente ao desenvolvimento da criança, o acúmulo de fenilalanina não trará malefícios ao organismo (cérebro).

Cabe comentar que a fenilcetonúria faz parte das chamadas hiperfenilalaninemias. Outras formas são: a deficiência na síntese ou na regeneração do cofator para o funcionamento da enzima fenilalanina hidroxilase, a tetra-hidrobiopterina (BH4), que leva a um aumento da fenilalanina circulante, além das causas secundárias da elevação da fenilalanina, que incluem a prematuridade, doença renal ou hepática e o uso de medicações (trimetopim e agentes quimioterápicos).

A detecção de uma hiperfenilalaninemia deve sempre ser confirmada através de métodos quantitativos. Após análise bioquímica e excluída a possibilidade da deficiência de tetra-hidrobiopterina, BH4, valores acima de 10 mg (600  $\mu\text{mol/l}$ ) são compatíveis com fenilcetonúria. Por outro lado, valores entre 6-10 mg (360-600  $\mu\text{mol/l}$ ) são definidos como hiperfenilalaninemia persistente benigna, que não requer tratamento. Neste último caso, as mulheres devem ser monitoradas para, quando na idade fértil, manter os níveis máximos de 6 mg durante a gestação, a fim de evitar danos ao feto.

No caso de uma gestante portadora de PKU que não controla a ingestão de fenilalanina, o feto pode sofrer consequências devido à alta concentração deste aminoácido, como, por exemplo, microcefalia e retardo mental. Portanto, caso exista a intenção de ter um filho, a gestante portadora de PKU deverá realizar um controle na ingestão de fenilalanina antes e após o nascimento da criança.

### **Albinismo**

O albinismo é caracterizado pela falta de enzima que converte a tirosina em melanina (composto responsável pela pigmentação da pele, do cabelo e dos olhos). O albinismo decorre de um bloqueio incurável da síntese de melanina devido à ausência da enzima tirosinase nos melanócitos, os quais estão, entretanto, presentes em número normal, mas são incapazes de produzir o pigmento.

### **Urina de Xarope de bordo**

Esta patologia é caracterizada pela deficiência no processo de descarboxilação oxidativa de aminoácidos ramificados (isoleucina, valina e leucina) devido a uma deficiência enzimática, promovendo um acúmulo desse tipo de aminoácido e cetoácidos, os quais serão eliminados através da urina, que apresenta um odor característico do xarope de bordo.

## EXERCÍCIOS

1. A estrutura primária de uma proteína é determinada:
  - a) por sua forma tridimensional, que dá origem às estruturas secundárias.
  - b) pela sua disposição espacial, originada pela interação da cadeia peptídica.
  - c) pela sequência dos aminoácidos na cadeia peptídica.
  - d) pela divisão das estruturas secundárias.
  - e) pela quantidade de colágeno presente.
2. Após 48 horas do nascimento de uma criança, esta foi submetida ao “teste do pezinho”, o qual indicou a presença da doença fenilcetonúria. A causa da doença é:
  - a) a carência dos aminoácidos fenilalanina e tirosina na dieta.
  - b) a falta da enzima fenilalanina hidroxilase, pois esta transforma a fenilalanina em tirosina.
  - c) a falta do aminoácido fenilalanina.
  - d) o excesso da enzima tirosina hidroxilase.
  - e) o excesso do aminoácido tirosina.
3. Com relação aos aminoácidos, podemos afirmar que:
  - a) são elementos químicos vitais.
  - b) são componentes estruturais de carboidratos.
  - c) podem ser produzidos a partir de ácidos graxos.
  - d) são componentes estruturais de proteínas de grande importância biológica.
  - e) são armazenados no tecido adiposo.
4. O aminoácido precursor da adrenalina, noradrenalina e dopamina é:
  - a) a tirosina.
  - b) a glutamina.
  - c) o glutamato.
  - d) o aspartato.
  - e) a cisteína.
5. O que significa o termo “essencial” em relação aos aminoácidos na dieta humana?
  - a) Necessário para toda a síntese de proteínas.
  - b) Apenas disponível na proteína animal.
  - c) Não pode ser sintetizado por humanos.
  - d) Não pode ser codificado pelo DNA.
  - e) Não pode ser metabolizado no fígado.
6. O aspartame é um adoçante que apresenta em sua composição dois aminoácidos: o ácido aspártico e a fenilalanina. Estudos mostram que esse adoçante, ao ser submetido a temperaturas elevadas, acima de 86°C, dá origem ao produto conhecido como formaldeído, o qual pode causar dores de cabeça. Existem especulações sobre a relação desse produto formado a partir do aspartame com tumores cerebrais, fato este não comprovado cientificamente. Contudo, de maneira preventiva, o órgão americano que normatiza o uso de substâncias para consumo humano (Food and Drug Administration — FDA) restringe o uso do aspartame em casos de portadores de fenilcetonúria. Com base nessas informações, analise as alternativas e assinale a correta.

- a) O aspartame é um dipeptídio unido por ligação peptídica que, quando degradado pelo organismo humano, dá origem à fenilalanina, a qual, em grandes concentrações no sangue de pessoas com fenilcetonúria, pode causar neurotoxicidade.
  - b) O aspartame é um polipeptídio unido por ligação peptídica que, quando degradado pelo organismo humano, dá origem à fenilalanina, a qual pode ser degradada facilmente, mesmo em pessoas com fenilcetonúria.
  - c) O aspartame é um oligopeptídio unido por ligação glicosídica que, quando degradado pelo organismo humano, dá origem à fenilalanina, a qual pode ser degradada facilmente, mesmo em pessoas com fenilcetonúria.
  - d) O aspartame é um dipeptídio unido por ligação peptídica que, quando degradado pelo organismo humano, dá origem ao ácido aspártico (aspartato), o qual, em grandes concentrações no sangue de pessoas com fenilcetonúria, pode causar neurotoxicidade.
  - e) O aspartame é uma proteína que, quando degradada pelo organismo humano, dá origem à fenilalanina, sendo esta degradada pela enzima fenilalanina hidratase.
7. Os aminoácidos são moléculas que apresentam em sua composição pelo menos um ácido carboxílico e um grupo amina, ambos ligados a um carbono. Cada aminoácido apresenta uma importância biológica para o nosso organismo. Com relação aos aminoácidos, analise as frases abaixo e assinale a correta.
- a) Podem ser classificados em importantes e não importantes.
  - b) Podem ser classificados em essenciais e não essenciais.
  - c) Apresentam em sua constituição o ácido clorídrico.
  - d) São componentes estruturais de ácidos graxos.
  - e) Podem ser classificados apenas em polares e apolares.

A blue textured background, possibly representing a liquid or fabric surface, with a dark blue horizontal band at the bottom.

## CAPÍTULO 8

A blurred white background with faint, vertical, plant-like or leaf-like shapes in shades of gray.

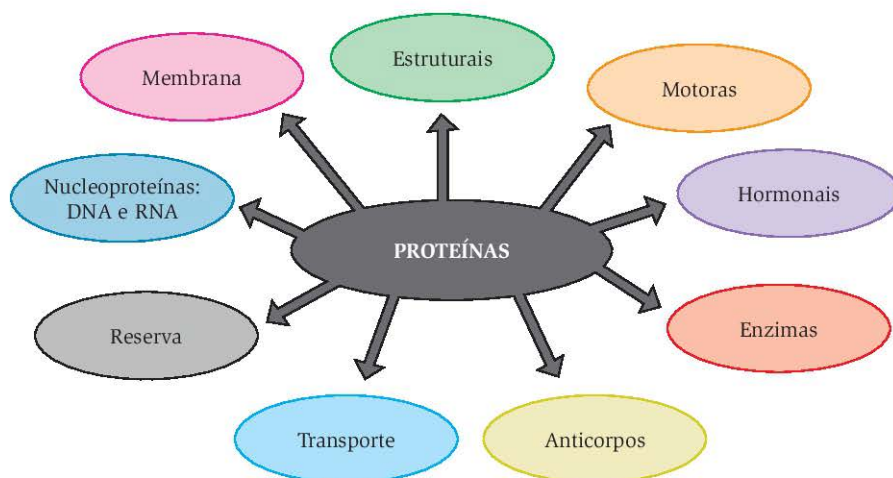
# PROTEÍNAS

A matéria viva é composta por biomoléculas como proteínas, lipídios e carboidratos, sendo as proteínas os maiores constituintes. A palavra proteína vem do grego *protos* (= primeiro), o que demonstra a importância desse composto.

Nos animais, as proteínas correspondem a cerca de 80% do peso dos músculos desidratados, cerca de 70% da pele e 90% do sangue seco. Mesmo nos vegetais, as proteínas estão presentes, e assim contribuem para nossa constituição fisiológica, visto que os vegetarianos não consomem proteínas animais e se mantêm em homeostasia, utilizando os aminoácidos de origem vegetal.

De modo geral, as proteínas são substâncias sólidas, incolores, insolúveis em solventes orgânicos, algumas solúveis em água e outras solúveis em soluções de sais, ácidos ou bases, produzindo coloides (estrutura como uma gelatina).

### 8.1 FUNÇÕES BIOLÓGICAS DAS PROTEÍNAS E DOS PEPTÍDIOS



Resumidamente, as proteínas podem ser divididas em estruturais e reguladoras, conforme o Quadro 8.1.

**Quadro 8.1: Exemplos de proteínas estruturais e reguladoras.**

<b>PROTEÍNAS ESTRUTURAIS OU DE CONSTRUÇÃO: RESPONSÁVEIS PELA CONSTRUÇÃO DOS TECIDOS</b>
Colágeno (ossos, cartilagem, tendões e pele)
Queratina (pelos, cabelo, unha)
Miosina (músculos responsáveis pela contração)
Albumina (plasma sanguíneo)
Hemoglobina (hemácias – transporte de gases)
<b>PROTEÍNAS REGULADORAS: CONTROLAM E REGULAM AS FUNÇÕES ORGÂNICAS</b>
Enzimas (catalisadoras das reações bioquímicas: amilase, maltase, pepsina etc.)
Hormônios e neurotransmissores (regulam as funções orgânicas: insulina, gastrina, glucagon, serotonina etc.)

Obs.: as enzimas são proteínas especializadas em acelerar processos bioquímicos.

Em complemento à informação anterior, as proteínas também podem participar do sistema de defesa do organismo na forma de anticorpos (imunoglobulinas) e de mediadores da resposta imune, como, por exemplo, as proteínas do sistema complementar e as interleucinas.

Outra forma de classificar as proteínas quanto a sua função está relacionada à quantidade de aminoácidos fornecidos ao organismo, ou seja, *proteínas completas* são aquelas que fornecem aminoácidos necessários às células e mantêm os seres vivos. São elas: caseína (leite), ovoalbuminas e ovovitelinhas (ovo), glicinina (soja), edestina e glutenina (cereais), lactoalbuminas (leite e queijo), albumina e miosina (carne) e excelsina (castanha-do-pará). As *proteínas semicompletas* são aquelas que fornecem aminoácidos, mas não mantêm o ser vivo, como: gliardina (trigo), legunina (ervilha), faseolina (feijão) e legumelina (soja).

## 8.2 LIGAÇÃO PEPTÍDICA

Os aminoácidos se unem por meio de ligações peptídicas, dando origem a peptídios e proteínas.

Os aminoácidos são compostos que apresentam uma capacidade muito grande de sofrer o processo de polimerização, dando origem a estruturas de extrema importância biológica. A união entre os aminoácidos é denominada ligação peptídica, a qual é explicada a seguir.

A união entre os aminoácidos pode formar polímeros por meio de uma ligação entre o grupo funcional carboxila ( $\text{COO}^-$ ) de um aminoácido com o grupo amina ( $\text{NH}_3^+$ ) de outro aminoácido. Esse tipo de ligação recebe o nome de *ligação peptídica* (que ocorre entre um carbono e um nitrogênio), sendo formada com a liberação de uma molécula de água. A estrutura agora formada não é mais um aminoácido, mas sim um composto formado por resíduos (radicais) de aminoácidos e que sempre irá apresentar um grupo amina livre na extremidade esquerda (N-terminal) e um grupo carboxila livre na extremidade direita (C-terminal) (Figura 8.1).

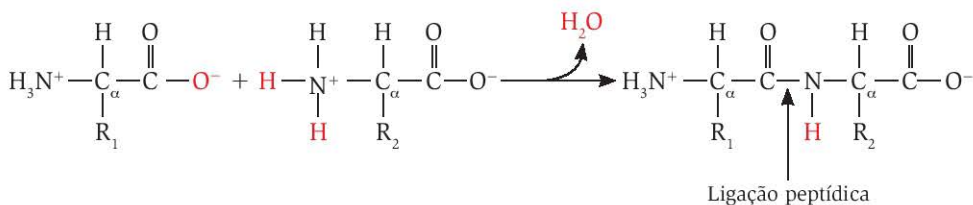


Figura 8.1: Demonstração de como ocorre uma ligação peptídica.

Nos seres humanos, este tipo de reação não ocorre de maneira espontânea, mas sim com a participação direta de estruturas intracelulares, os ribossomos, que se encontram presentes no retículo endoplasmático rugoso (RER) de seres eucariontes. A síntese proteica é um processo metabólico (anabolismo) funcional complexo, que envolve ribossomos, ácidos ribonucleicos, proteínas e enzimas, a partir da qual podem ser formados peptídios e/ou proteínas.

## 8.3 PEPTÍDIOS

Os peptídios desempenham inúmeras funções, como, por exemplo, atuar como hormônios (encefalinas, oxitocina, vasopresina, glucagon), antibióticos (gramicidina), entre outras (ver Tabela 8.1). Um peptídio de amplo uso diário é o aspartame (L-aspartil-L-fenilalanina, Figura 8.2), o qual é utilizado como um adoçante artificial, devendo ser

consumido com cautela por mulheres grávidas, pois contém uma quantidade considerável de fenilalanina, que pode ser prejudicial em caso de indivíduos que possuam a patologia denominada fenilcetonúria (PKU).

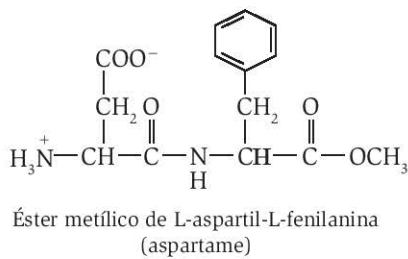


Figura 8.2: Forma estrutural do aspartame.

Quando ocorre a ligação entre os aminoácidos, a nova estrutura pode ser classificada de acordo com o número de resíduos (radicais) de aminoácidos presentes, da seguinte maneira:

- a) *dipeptídio*: estrutura formada por dois resíduos (radicais) de aminoácidos unidos por uma ligação peptídica;
- b) *tripeptídio*: estrutura formada por três resíduos (radicais) de aminoácidos unidos por ligações peptídicas;
- c) *oligopeptídio*: estrutura (polímero) contendo de 4 a 40 resíduos (radicais) de aminoácidos unidos por ligações peptídicas;
- d) *polipeptídio*: estrutura (polímero) contendo acima de 40 resíduos (radicais) de aminoácidos unidos por ligações peptídicas.

Independentemente da quantidade de aminoácidos presentes em uma cadeia, esta sempre irá apresentar em uma das extremidades um grupamento amina livre (N-terminal), e na outra extremidade, um grupo carboxila (C-terminal).

Tabela 8.1: Importância de alguns hormônios.

PEPTÍDIOS DE IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA			
Peptídio	Número de aminoácidos	Local de síntese	Ação fisiológica
Glutationa	3	Muitas células	Proteção contra radicais livres
Encefalina	5	Pituitária anterior e medula adrenal	Analgésica
Oxitocina	9	Pituitária posterior	Contração do músculo uterino e glândulas mamárias
Hormônio antidiurético ADH	9	Pituitária posterior	Aumento da pressão sanguínea e reabsorção de água pelo rim

Fonte: adaptado de Marzzoco; Torres, 2007.

## 8.4 PROTEÍNAS

As proteínas representam a classe de polímeros de grande importância biológica. Existem milhares de proteínas, cada uma delas podendo desempenhar uma função específica, como, por exemplo:

- Atuar como reguladora das funções do organismo, na forma de hormônios.
- Atuar como protetora do organismo, na forma de anticorpos.
- Atuar como transportadora de substâncias (hemoglobina).
- Participar como catalisadora de inúmeras reações do organismo, na forma de enzimas.
- Ser componente estrutural de vários tipos de tecidos corpóreos (cabelo, pele, músculos).

As proteínas, geralmente, apresentam em sua composição mais de 50 aminoácidos (Tabela 8.2), de acordo com as funções biológicas que cada proteína desempenha. Praticamente todas as proteínas apresentam em sua constituição todos os 20 aminoácidos existentes.

**Tabela 8.2: Quantidade de aminoácidos presentes em algumas proteínas.**

COMPOSIÇÃO DAS PROTEÍNAS		
Proteína	Número de aminoácidos	Número de cadeias polipeptídicas
Insulina (bovina)	51	2
Insulina (humana)	51	2
Hemoglobina (humana)	574	4
Apolipoproteína-B (humana)	4.536	1
Ribonuclease bovina	124	1
Mioglobina humana	153	1
Piruvato descarboxilase (levedura)	1.112	2

*Fonte: adaptado de Marzzoco, 2007.*

### 8.4.1 CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS DE ACORDO COM SUA ESTRUTURA

As proteínas estão classificadas em quatro níveis, de acordo com a sua estrutura e complexidade: estrutura primária, secundária, terciária e quaternária.

#### ESTRUTURA PRIMÁRIA

É representada por uma sequência linear de aminoácidos (a.a.) presentes em uma proteína, os quais se mantêm unidos por meio de ligações peptídicas e pontes de dissulfeto (insulina, Figura 8.4). Esse tipo de ordem é determinado pelo código genético, sendo que, para cada proteína, existe um código genético específico (Figura 8.3).

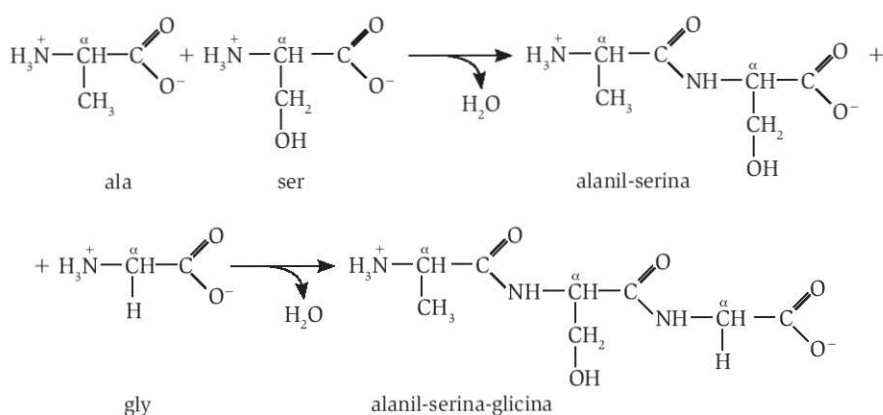


Figura 8.3: Esquema demonstrando a estrutura primária de uma proteína.

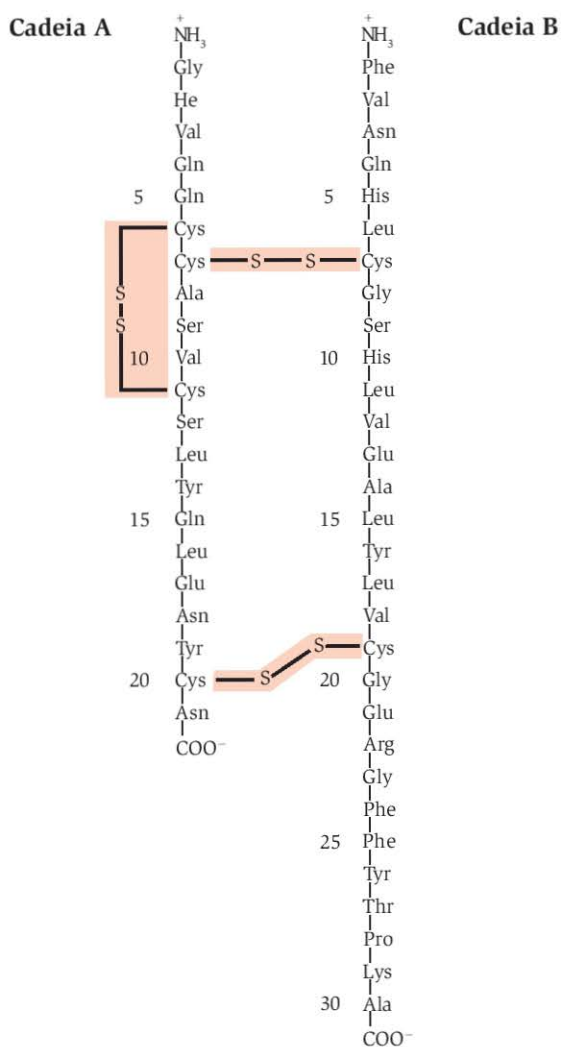


Figura 8.4: Representação da sequência de aminoácidos presentes na insulina bovina. Observe que as duas cadeias polipeptídicas se encontram unidas por pontes de dissulfeto (-S-S-, em rosa).

Por convenção, o primeiro resíduo de aminoácido de uma cadeia de aminoácidos unidos por meio de ligações peptídicas está localizado na extremidade N-terminal; as cadeias que apresentam mais de 50 unidades de aminoácidos constituem as proteínas (insulina); e as cadeias que apresentam em sua composição de duas a até 40 unidades de aminoácidos constituem os peptídeos (glucagon).

### ESTRUTURA SECUNDÁRIA

Nestes tipos de configurações estruturais, encontramos a presença de pontes de hidrogênio as quais mantêm a forma estrutural de um composto proteico, que podem ser encontradas em grandes quantidades entre diferentes aminoácidos. Este fato pode levar à formação de dois tipos de estrutura secundária:  $\alpha$ -hélice e  $\beta$ -pregueada.

#### b) Configuração em $\alpha$ -hélice

Este tipo de configuração está presente em cadeias polipeptídicas de uma proteína que apresenta forma de uma espiral, formato cilíndrico, a qual é mantida por ligações peptídicas e pontes de hidrogênio entre resíduos (radicais) de aminoácidos de uma mesma cadeia polipeptídica, projetando as cadeias laterais dos resíduos (radicais) dos aminoácidos para o lado de fora da espiral (Figura 8.5). Podemos encontrar este tipo de configuração na  $\alpha$ -queratina (presente no cabelo) e no colágeno (pele, osso, tendão).

O colágeno é a proteína corpórea de maior abundância na matriz extracelular, apresentando uma coloração esbranquiçada e uma estrutura em tripla hélice, constituindo por volta de 30% do corpo humano, estando presente em tecido conjuntivo, pele, ossos e dentes. Os principais aminoácidos que a constituem são glicina, prolina e alanina, apresentando um entrelaçamento de três cadeias polipeptídicas, as quais são mantidas ligadas por meio de pontes de hidrogênio.

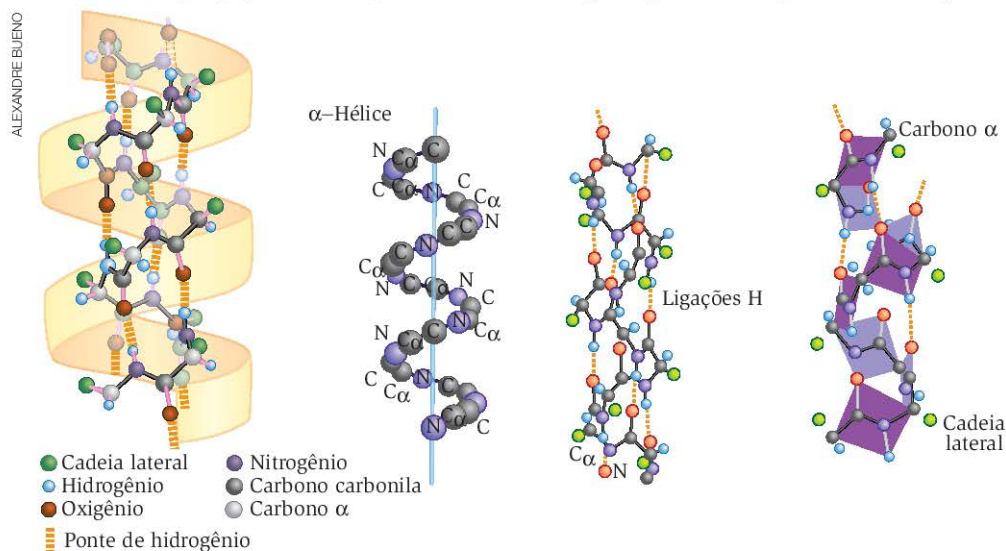
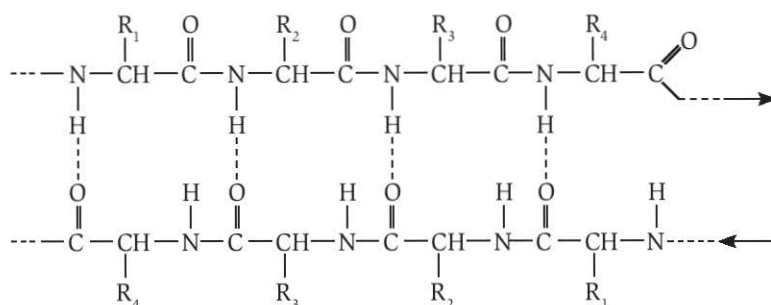


Figura 8.5: Estrutura proteica secundária em  $\alpha$ -hélice.

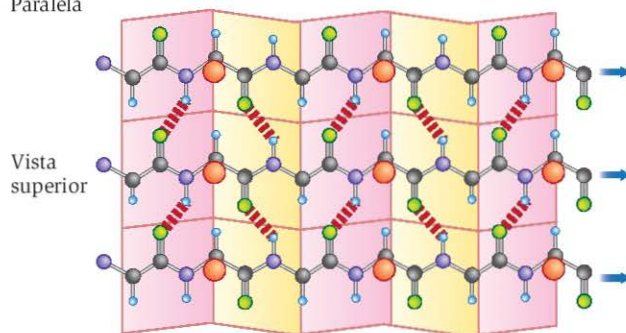
#### b) Configuração em $\beta$ -pregueada

Este tipo de estrutura é resultado de ligações por pontes de hidrogênio entre duas ou mais cadeias polipeptídicas em antiparalelo, estando quase que completamente estendido (Figura 8.6). As pontes de hidrogênio podem ser formadas entre partes de uma mesma cadeia ou entre cadeias distintas.

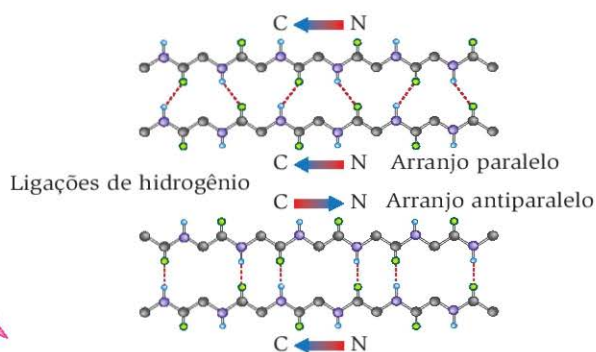
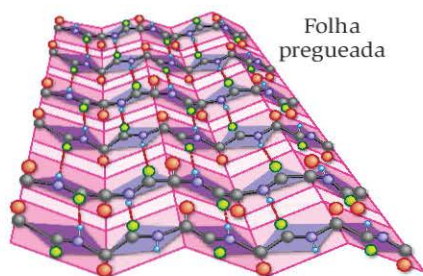
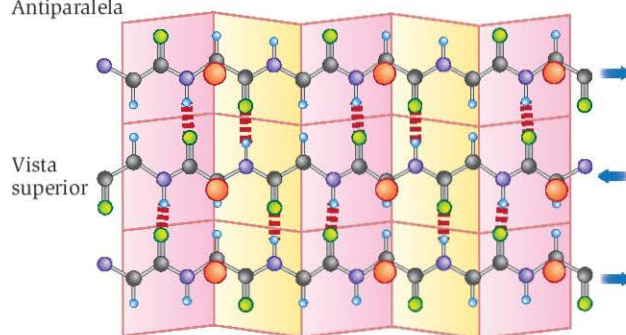
ALEXANDRE BUENO



## Paralela



Antiparalela



**Figura 8.6:** Formação de proteína com estrutura secundária em  $\beta$ -pregueada. Observe que as cadeias se encontram dispostas praticamente estendidas paralelamente.

Existem aminoácidos que favorecem a formação de uma proteína com características de  $\beta$ -pregueada, sendo estes alanina, glicina e serina. Esse tipo de estrutura é nomeado como  $\beta$ -queratinas e encontrado em escamas, conchas e bicos de aves.

As  $\alpha$  e  $\beta$  queratinas e o colágeno se apresentam como proteínas fibrosas, sendo estas as proteínas estruturais, que possuem várias cadeias polipeptídicas formando longos fios espiralados e são, geralmente, insolúveis em água.

### ESTRUTURA TERCIÁRIA

Este tipo de configuração estrutural de proteínas consiste em um “enovelamento” de cadeias polipeptídicas em configuração secundária, que pode se encontrar em  $\alpha$ -hélice ou não, ou seja, por meio do dobramento da cadeia sobre ela mesma em vários pontos da sequência de aminoácidos e em várias direções, isto é, consiste no dobramento final da cadeia polipeptídica por interação de regiões com estrutura regular, dependendo diretamente da sequência de aminoácidos presentes na estrutura primária (cadeia linear). A configuração terciária de uma proteína tem início no seu processo de síntese com a participação das chaperonas, proteínas especializadas no processo de enovelamento.

As ligações que mantêm uma configuração terciária são consideradas fracas devido à formação das pontes de hidrogênio, quando comparadas às ligações covalentes.

Para a manutenção de uma estrutura terciária, esta se utiliza de vários tipos de ligações entre pontos distantes da molécula (Figura 8.7), como, por exemplo:

- ligação por pontes de hidrogênio;
- ligações por pontes de dissulfeto;
- ligações hidrofóbicas;
- interações iônicas.

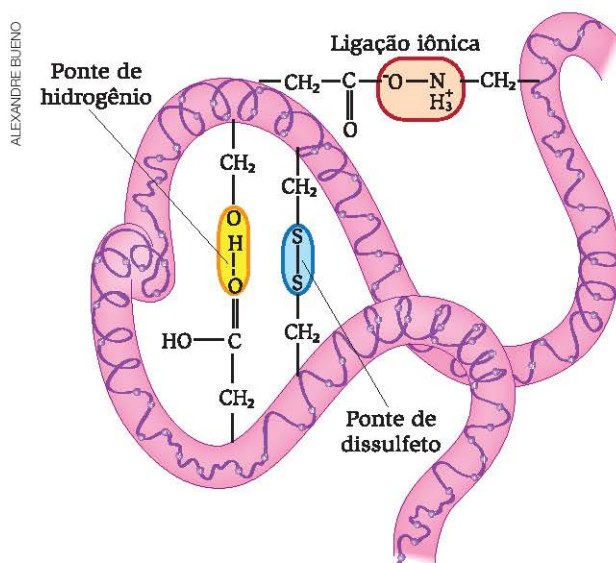
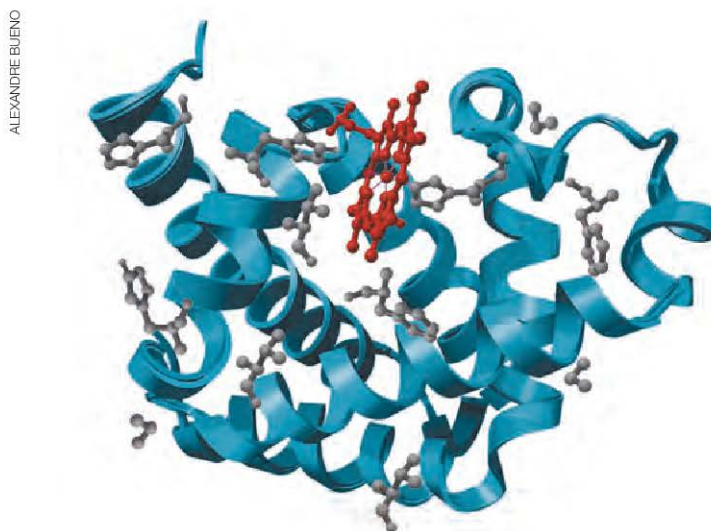


Figura 8.7: Demonstração de uma estrutura terciária com as principais ligações químicas que constituem a estrutura, como: pontes de hidrogênio, dissulfeto e ligação iônica.

As proteínas que possuem este tipo de configuração são estruturas que apresentam um formato globular, e geralmente a função biológica de uma proteína globular está relacionada com um processo bioquímico, como, por exemplo:

- enzimas: substâncias que catalisam reações químicas;
- anticorpos: atuantes no sistema imunológico, isto é, no sistema de defesa do organismo;
- toxinas: podem ser responsáveis por envenenamento alimentar.

A mioglobina (Figura 8.8), proteína responsável pelo transporte de oxigênio muscular, é um exemplo de proteína com configuração terciária.



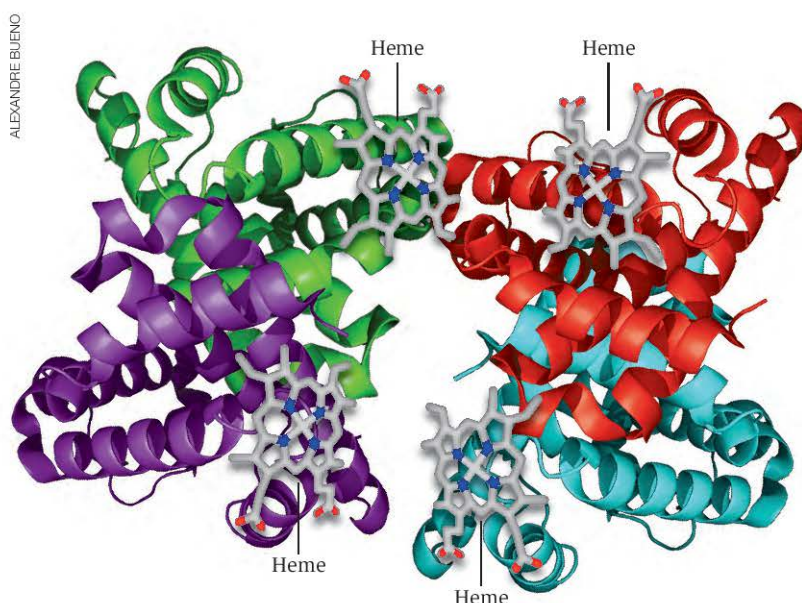
**Figura 8.8:** Representação em fita da mioglobina, na qual se encontram representadas as cadeias laterais.

A porção interna de uma proteína terciária apresenta uma característica apolar, devido à presença dos radicais apolares (hidrofóbica) dos aminoácidos; contudo, a porção externa da proteína apresenta uma característica polar (hidrofílica) devido à exposição dos radicais polares presentes nos aminoácidos. Tal característica anfipática auxilia na manutenção da forma das proteínas com essa configuração.

### ESTRUTURA QUATERNÁRIA

A configuração quaternária consiste na união ou associação de cadeias proteicas terciárias (polipeptídicas — subunidades) com o objetivo de formar uma molécula composta. A união desta estrutura quaternária é mantida por meio de forças iônicas e pontes de hidrogênio. Estas podem ser diméricas (formadas por duas subunidades), triméricas (formadas por três subunidades) e multiméricas (várias subunidades).

Um exemplo de molécula que apresenta uma estrutura proteica quaternária é a *hemoglobina* (Figura 8.9). A hemoglobina é composta por quatro cadeias polipeptídicas terciárias, das quais duas são  $\alpha$  e duas são  $\beta$ , e cada uma dessas cadeias apresenta um grupo heme. A hemácia é a célula responsável pelo transporte de oxigênio e somente poderá exercer essa função se apresentar em seu interior moléculas de hemoglobina.



**Figura 8.9:** Representação da forma espacial de uma molécula de hemoglobina. Encontram-se representados nesta ilustração as quatro cadeias polipeptídicas, representadas pelas cores vermelha, azul, verde e violeta, assim como os quatro grupos heme presentes na molécula de hemoglobina.

### PROTEÍNAS GLOBULARES E FIBROSAS

A classificação das proteínas em globulares ou fibrosas se deve principalmente à sua apresentação estrutural.

As proteínas constituídas por mais de uma cadeia polipeptídica, e que se apresentam em formato esférico, são denominadas de *globulares*. Esse tipo de proteína é geralmente solúvel em água e responsável por várias funções biológicas, como, por exemplo, enzimas, transportadores (hemoglobina, mioglobina), moduladores fisiológicos, anticorpos, toxinas.

As proteínas constituídas por um formato fibroso e alongado são geralmente insolúveis em água e apresentam função estrutural em sistemas biológicos. Esse tipo de proteína é composto pela associação de várias cadeias polipeptídicas longas, podendo apresentar estrutura secundária em  $\alpha$ -hélice nas  $\alpha$ -queratinas (epiderme, cabelo, chifres, unhas, cascos),  $\beta$ -pregueada nas  $\beta$ -queratinas (teias de aranha – fibroína da seda) e colágeno.

As  $\alpha$ -queratinas são constituídas principalmente por  $\alpha$ -hélice de três cadeias polipeptídicas em formato helicoidal com característica de alta resistência.

Outro exemplo de proteína fibrosa é o colágeno (Figura 8.10), o qual apresenta cadeias polipeptídicas com conformação helicoidal típica, contendo grande quantidade de glicina, prolina e hidroxiprolina. A característica do colágeno é seu formato de tripla hélice (união de três cadeias polipeptídicas), que recebe o nome de *tropocolágeno*.

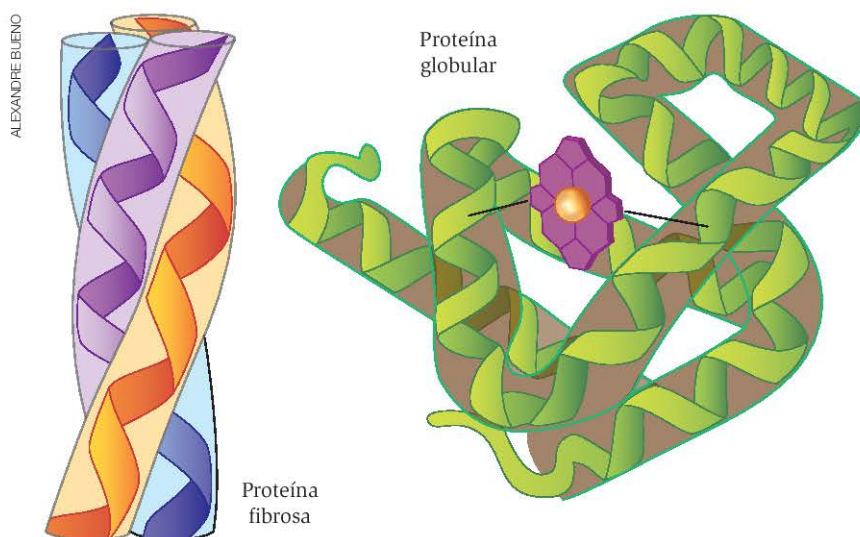


Figura 8.10: Esquema representativo de uma proteína em formato fibroso e em formato globular.

### PROTEÍNAS CONJUGADAS

As proteínas classificadas como *conjugadas* são aquelas que apresentam na cadeia polipeptídica uma molécula orgânica não proteica, sendo esta chamada *grupo prostético*. Um exemplo é a mioglobina, que apresenta o grupo heme (prostético) ligado à cadeia polipeptídica. Também podemos classificar como proteína conjugada aquela que apresenta um aminoácido modificado pela adição de algum grupo funcional durante uma reação química.

O grupo prostético pode ter origem em um carboidrato (glicoproteína) ou lipídio (lipoproteína). Como exemplo, podemos citar a hemoglobina, que apresenta o grupo heme (contendo o íon ferro).

#### LEMBRAR QUE:

- As *proteínas conjugadas* desempenham funções biológicas bem complexas.
- Essas proteínas contêm grupos prostéticos, isto é, grupos não aminoácidos, tais como carboidratos, íons ou pigmentos.
- A hemoglobina é um exemplo de proteína conjugada: contém quatro grupos prostéticos, cada um formado de um íon ferro e a porfirina.
- As lipoproteínas, tais como LDL e HDL, são também exemplos de proteínas conjugadas – nesse caso, com lipídios.

### 8.4.2 CONFIGURAÇÃO NATIVA DE UMA PROTEÍNA

Quando ocorre a síntese de uma proteína no organismo humano, esta se dá de forma espontânea, sendo sua configuração primária, secundária, terciária ou quaternária. Quando essa estrutura proteica está completa, isto é, com todos os aminoácidos presentes em sua cadeia, ela assume a característica chamada de *configuração nativa*, estando pronta para realizar suas funções biológicas.

Esse tipo de configuração é o mais estável que existe entre as configurações de uma molécula proteica.

### 8.4.3 DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNAS

A desnaturação de proteínas consiste no processo de desorganização de sua configuração nativa, gerando uma ruptura nas ligações mais fracas (pontes de hidrogênio e dissulfeto). Com o processo de desnaturação proteica, há *perda da configuração nativa* e, consequentemente, perda de sua função biológica. O processo de desnaturação proteica pode ser ocasionado por:

#### 1. Calor

Promove a ruptura de ligações fracas (pontes de hidrogênio e dissulfeto), que mantêm as configurações estruturais secundárias e terciárias. Esse tipo de procedimento pode ser realizado em uma autoclave, como, por exemplo, a esterilização de materiais de laboratório visando à desnaturação de proteínas presentes em bactérias e, consequentemente, a eliminação desses microrganismos. Cada proteína apresenta uma temperatura crítica, isto é, existe uma faixa ideal de temperatura para o bom funcionamento da proteína.

A elevação da temperatura corpórea pode levar à desnaturação de proteínas presentes em microrganismos nocivos à saúde, caracterizando-se como um mecanismo de defesa. Com relação a esse tópico, cabe mencionar que a febre alta pode causar desnaturação de células neuronais, por isso o interesse na elaboração de antipiréticos pela indústria farmacêutica, ou seja, na produção de medicamentos que baixam a febre.

#### 2. Solventes orgânicos (álcool, éter, clorofórmio, acetona)

A utilização dos alcoóis visa a uma alteração na polaridade do meio aquoso normal, que, por sua vez, favorece o rompimento de ligações fracas (pontes de hidrogênio e dissulfeto). Como exemplo temos o álcool etílico ou isopropílico 70% (álcool 70), que são bons desinfetantes, pois desnaturam proteínas presentes em estruturas bacterianas. Quanto mais polar for o solvente, maior será a sua capacidade de promover a desnaturação.

#### 3. Ácidos e bases

A adição de ácidos ou bases promove a desnaturação devido ao fato de alterarem a distribuição de cargas positivas e negativas (ionização) das proteínas. São raras as proteínas que permanecem íntegras em pH fortemente ácido ou básico.

#### 4. Detergente

Este composto é utilizado em processos de desnaturação de proteínas devido à sua característica anfipática, isto é, apresenta uma parte apolar e outra polar. A parte hidrofóbica penetra no interior da molécula proteica associando-se com radicais apolares, o que leva ao rompimento de ligações hidrofóbicas, que têm a função de manutenção da estrutura de maneira íntegra (configuração nativa). Um dos detergentes mais utilizados é o dodecil sulfato de sódio (SDS), específico para procedimentos de limpeza de materiais de laboratório.

#### 5. Modificação não enzimática de proteínas

Este tipo de modificação da configuração nativa pode ocorrer por meio de reações com compostos diferentes de enzimas, como, por exemplo, a glicosilação de uma hemoglobina, a qual ocorre com maior intensidade em indivíduos que se encontram em estado de hiperglicemia; e tal associação acarreta a perda da função da hemoglobina.

O processo de desnaturação pode ocorrer de forma irreversível (Figura 8.11). Em alguns casos, quando são retirados os fatores que favorecem a desnaturação, este processo é interrompido e a proteína pode voltar à sua estrutura nativa, fenômeno chamado de *renaturação*.

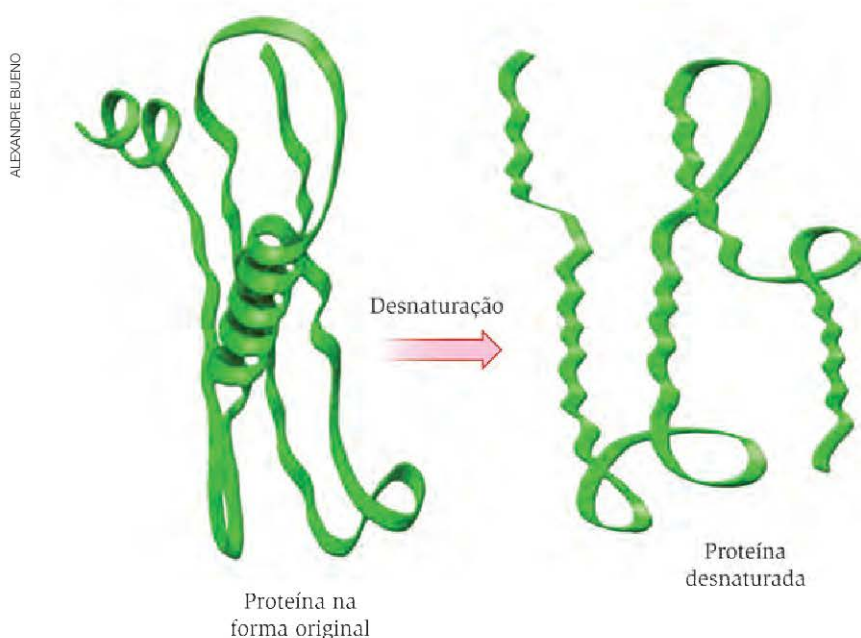


Figura 8.11: Desnaturalização de uma proteína (notar a modificação na estrutura após desnaturalação).

A proteína desnaturada apresenta as seguintes alterações:

- a) físicas: aumento da viscosidade; não podem ser cristalizadas ou auto-organizadas;
- b) químicas: maior reatividade devido à exposição de grupos químicos que estavam encobertos por estruturas; consequente precipitação.
- c) biológicas: perda de suas propriedades enzimáticas, antigênicas e hormonais; facilmente digeridas por enzimas hidrolíticas.

A cadeia polipeptídica que forma uma proteína é única e determina uma função biológica específica, como dito anteriormente. Portanto, se tivermos alteração ou mutação que ocasione substituição e/ou perda de um aminoácido em uma posição crítica na molécula proteica, esta pode levar a resultados desastrosos ao organismo, devido à alteração da funcionalidade biológica dessa estrutura.

Um exemplo clássico de substituição de aminoácidos em uma cadeia polipeptídica é a *anemia falciforme*, patologia na qual ocorre a troca de apenas um aminoácido da cadeia  $\beta$ . A substituição que ocorre é de um glutamato (polar negativo) por uma valina (apolar), a qual acarreta a formação de um precipitado fibroso que acaba por desconfigurar a hemácia, de modo que esta assume um formato de foice (inglês – *sickle*), sendo tal hemoglobina chamada de *hemoglobina S*. Essa alteração na estrutura da hemoglobina acaba por obstruir os capilares e, consequentemente, dificulta uma oxigenação adequada dos tecidos corpóreos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANG, D.; CHOPRA, N.; KENT, S. B. Total chemical synthesis of Crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 126:1377-1383, 2004.
- BAYNES, J. W. M. *Bioquímica médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BORGES, P. F. Z. Produção de concentrados de proteínas de leite bovino: composição e valor nutritivo. *Brazilian Journal of Food Technology*, 4(1):1-8, 2001.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- COOPER, G. M. *A célula*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- GARRETT, R. H.; GRISHAM, C. M. *Biochemistry*. New York: Saunders College Publishing, 1995.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HA, E.; ZEMEL, M. B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 14(5):251-258, 2003.
- HARAGUCHI, F. K.; ABREU, W. C.; DE PAULA, H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Revista de Nutrição*, Campinas, 19(4):479-488, jul.-ago. 2006
- HUNKAPILLER, M. W.; HOOD, L. E. Protein sequence analysis: Automated microsequencing, *Science*, 1983, 219:650-659.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B.B. *Bioquímica básica*, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(1): 26-33, 2004.
- PIRES, C. V. et al. Qualidade nutricional e escore químico de aminoácidos de diferentes fontes proteicas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 26, p. 170-187, 2006.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SGARBIERI, V. C. Propriedades fisiológicas funcionais das proteínas de soro de leite. *Revista de Nutrição*, v. 17, p. 397-409, 2004.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SOUZA, M. L.; MENEZES, H. C. Avaliação sensorial de cereais matinais de castanha-do-brasil com mandioca extrusados. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 26, p. 950-955, 2006.

## COLÁGENO

O colágeno é uma das principais proteínas extracelulares e constitui um dos tipos de fibras do tecido conjuntivo. As fibras de colágeno são de alta resistência e pouco solúveis em água.

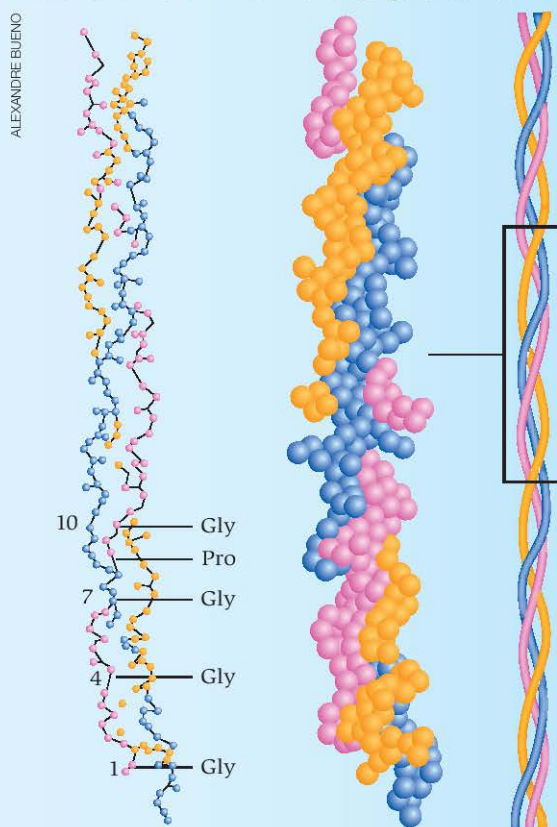
Estruturalmente, o colágeno é composto por três cadeias polipeptídicas, chamadas de cadeias alfa ( $\alpha$ ), enroladas entre si, com cerca de mil aminoácidos cada uma, o que confere uma característica de proteína terciária (tripla hélice). As ligações que mantêm essa estrutura são de pontes de hidrogênio, dissulfeto e ligações iônicas. A forma estrutural básica do colágeno é chamada de tropocolágeno.

Os principais aminoácidos que participam da estrutura do colágeno são: glicina, prolina e hidroxiprolina. O colágeno é, então, um polímero de repetição, sempre

Continua...

com uma glicina mais um aminoácido, que pode ser a prolina ou a hidroxiprolina, mais outro aminoácido comum em sua constituição. Ainda existem resíduos de hidroxilisina os quais ficam ligados a carboidratos simples que estão na molécula de colágeno, formando extremidades glicoproteicas que facilitam a inserção das fibras de colágeno dos músculos aos ossos, formando os tendões.

A síntese de colágeno depende da vitamina C (ácido ascórbico). Na célula, essa proteína começa a ser sintetizada no retículo endoplasmático rugoso, continua no complexo golgiense e finaliza no espaço extracelular. A estrutura inicial é chamada de pré-procolágeno, uma cadeia polipeptídica nascente, a qual sofre modificações, dando origem ao procolágeno. A partir dessa estrutura, várias reações químicas de oxidação, hidroxilação, condensação, redução e glicosilação ocorrem e, no caso da hidroxilação, esta requer a participação da vitamina C com a função de adicionar hidroxilas aos resíduos de prolina e lisina, transformando-os em hidroxiprolina e hidroxilisina (Figura 8.12).



**Figura 8.12:** Estrutura do colágeno e a sequência de aminoácidos fundamentais para a síntese desta proteína.

A carência de vitamina C causa o escorbuto (doença dos navegantes). Neste caso, não há a possibilidade de ligações entre as três cadeias de tropocolágeno que formam a estrutura terciária. Os principais sinais e sintomas dessa patologia são: hemorragia gengival, vasculites e descoloração da pele, podendo levar ao óbito.

Etapas da formação do colágeno:

1. Retículo endoplasmático rugoso (RER): síntese do pré-procolágeno.
2. Lúmen do RER: hidroxilação dos resíduos de prolina e lisina e glicosilação de resíduos de hidroxilisina.
3. Lúmen do RER e complexo golgiense: autoassociação da molécula de tropo-colágeno, formação de pontes dissulfeto, formação da tripla hélice.
4. Vesícula secretora: o pró-colágeno é empacotado e pronto para liberação no meio extracelular.
5. Meio extracelular: clivagem das ligações pró-peptídicas (aminoterminais e carboxiterminais), autoassociação das fibrilas de colágeno e formação das fibras do tecido conjuntivo.

O colágeno pode ser classificado de acordo com suas cadeias alfa e sua localização no organismo, sendo o colágeno tipo I o mais abundante (90% de todo colágeno). Esta estrutura possui duas cadeias polipeptídicas tipo alfa 1 ( $\alpha 1$ ) e uma polipeptídica tipo alfa 2 ( $\alpha 2$ ).

Ao todo, são 19 tipos de colágeno. Abaixo estão descritos alguns tipos importantes para o tecido humano.

Tipos de colágeno e sua localização:

- Tipo I: possui duas cadeias alfa 2 e uma cadeia alfa 1; faz parte da constituição dos vasos sanguíneos, ossos, tendões, pele e córneas.
- Tipo II: possui três cadeias alfa 1; faz parte das cartilagens e discos intervertebrais.
- Tipo III: possui três cadeias alfa 1; faz parte dos órgãos internos, pele fetal e vasos sanguíneos.
- Tipo IV: possui duas cadeias alfa 2 e uma cadeia alfa 1; faz parte da membrana basal.
- Tipo V: possui duas cadeias alfa 2 e uma cadeia alfa 1; faz parte da placenta, da pele e dos demais tecidos.

Como o colágeno é sintetizado em nosso organismo, a dieta influencia muito na oferta de aminoácidos ou cofatores que estimulam a síntese dessa proteína. As carnes e os derivados do leite são fontes primordiais de aminoácidos (iogurte desnatado, queijo cottage, peito de frango ou de peru, ovo, salmão e atum), porém os chamados oligoelementos (minerais e vitaminas) são muito importantes. Abaixo está um quadro com as principais fontes alimentares dos cofatores necessários para a síntese de colágeno.

OLIGOELEMENTO	FONTE
<b>Cobre</b>	aveia, lentilha, cogumelos, avelã, caju e fígado bovino
<b>Silício</b>	banana, trigo, centeio, feijão, avelã, nabo, salsa, cevada e aveia
<b>Selênio</b>	carne, frango, arroz preto, salmão e nozes
<b>Zinco</b>	frutos do mar, ovos, castanha-do-pará, amêndoa e avelã
<b>Vitaminas A e E</b>	cenoura
<b>Vitamina C</b>	pepino, cenoura, laranja, goiaba, acerola, kiwi e caju

## EXERCÍCIOS

1. Em uma estrutura primária de uma proteína, a união entre os aminoácidos é chamada de:  
a) peptídica. d) Van der Waals.  
b) hidrofóbica. e) hidrofílica.  
c) iônica.
2. Qual das estruturas abaixo representa uma proteína com estrutura quaternária?  
a) Alfaquimitripsina. d) Mioglobina.  
b) Hemoglobina. e) Tripsina.  
c) Insulina.
3. A estrutura terciária de uma proteína é mantida por ligações químicas específicas. Analise as alternativas abaixo que contêm as possíveis ligações químicas em uma proteína e assinale a incorreta.  
a) Pontes de hidrogênio entre as cadeias laterais dos aminoácidos.  
b) Pontes de hidrogênio entre os grupos amina e a carbonila do esqueleto peptídico.  
c) Pontes dissulfeto entre os resíduos de cisteína.  
d) Interações hidrofóbicas entre as cadeias laterais dos aminoácidos.  
e) Pontes salinas entre os grupos ionizados das cadeias laterais dos aminoácidos.
4. Com relação à classificação numérica das proteínas e peptídios, assinale a alternativa correta.  
a) Uma proteína pode ser formada por apenas cinco aminoácidos unidos por ligações peptídicas.  
b) Uma estrutura dipeptídica é formada por duas moléculas de carboidratos.  
c) Um polipeptídio é formado por mais de 20 resíduos de aminoácidos unidos por meio de ligações peptídicas.  
d) Um oligopeptídio é formado por mais de 20 resíduos de aminoácidos unidos por meio de ligações peptídicas.  
e) Um tripeptídio é formado por quatro resíduos de aminoácidos unidos por meio de ligações peptídicas.
5. Analise a afirmativa a seguir e assinale a alternativa correta: “A cadeia polipeptídica que forma uma proteína é única e determina uma função biológica específica”.  
a) A configuração nativa é a forma funcional de uma proteína, sendo esta mantida por ligações químicas (ligações peptídicas, pontes de hidrogênio, pontes de dissulfeto, interações iônicas) entre resíduos de ácidos graxos.  
b) A configuração nativa é a forma funcional de uma proteína, sendo esta mantida por ligações químicas (ligações glicosídicas, pontes de hidrogênio, pontes de dissulfeto, interações iônicas) entre resíduos de aminoácidos.  
c) A configuração nativa é a forma funcional de uma proteína, sendo esta mantida por ligações químicas (ligações peptídicas, pontes de hidrogênio, pontes de dissulfeto, interações iônicas) entre resíduos de aminoácidos.  
d) A configuração nativa não interfere na forma funcional de uma proteína, sendo esta mantida por ligações químicas (ligações peptídicas, pontes de hidrogênio, pontes de dissulfeto, interações iônicas) entre resíduos de aminoácidos.  
e) A configuração nativa é a forma funcional de um polissacarídeo, sendo esta mantida por ligações químicas (ligações peptídicas, pontes de hidrogênio, pontes de dissulfeto, interações iônicas) entre resíduos de aminoácidos.

6. Proteínas são moléculas essenciais à vida, as quais podem atuar na forma de enzimas, hormônio, anticorpos, cabelo, na lã e unhas. Em relação às proteínas, assinale a alternativa correta.
- a) São biopolímeros constituídos de aminoácidos, os quais são unidos entre si por meio de ligações peptídicas.
  - b) A produção dessas moléculas se dá sem gasto de energia pelos organismos, já que os aminoácidos provêm da alimentação.
  - c) Todas as proteínas possuem peso molecular idêntico, característica especial dessas moléculas.
  - d) Apesar da diversidade na constituição e estruturação de seus aminoácidos, essas moléculas apresentam, em seu conjunto, a mesma velocidade de degradação no meio ambiente.
  - e) A grande variabilidade biológica dessas moléculas permite sua utilização para fins de identificação pessoal, da mesma forma e com a mesma precisão que os exames de DNA.
7. Com relação ao formato estrutural de uma proteína, podemos afirmar que:
- a) a estrutura secundária em formato betapregueado existe apenas na forma antiparalela.
  - b) a alfa-hélice pode ser composta por apenas uma cadeia polipeptídica.
  - c) os motivos estruturais são classificados como subtipos de uma estrutura secundária.
  - d) a estrutura secundária em formato betapregueado não contém o aminoácido prolina.
  - e) a estrutura secundária em formato de alfa-hélice é estabilizada principalmente por interações iônicas laterais dos aminoácidos.
8. Ao analisarmos uma proteína que apresenta uma estrutura com configuração quaternária, como, por exemplo, a hemoglobina, podemos afirmar que:
- a) a configuração estrutural de uma proteína não é importante para seu funcionamento.
  - b) todas as proteínas com esse tipo e estrutura são rígidas.
  - c) a estrutura quaternária é mantida por ligações hidrofóbicas, iônicas e pontes de hidrogênio.
  - d) a estrutura quaternária é estabilizada por ligações glicosídicas.
  - e) a hemoglobina e a mioglobina são proteínas quaternárias.
9. As proteínas são estruturas ricas em ligações químicas como pontes de hidrogênio, ligações covalentes e interações hidrofóbicas, as quais podem sofrer um processo chamado desnaturação proteica através, por exemplo, da ação de solventes orgânicos. A partir do exposto e de acordo com o processo de desnaturação, analise as afirmativas abaixo e assinale a correta.
- a) A acetona, o álcool e o éter são solventes orgânicos e, quando adicionados a proteínas, podem modificar a estrutura nativa destas com perda da respectiva função biológica.
  - b) A acetona, o álcool e o éter são solventes orgânicos e, quando adicionados a proteínas, mantêm a estrutura nativa destas com perda da respectiva função biológica.
  - c) A acetona, o detergente e a água são solventes polares e, quando adicionados a proteínas, podem modificar a estrutura nativa destas com perda da respectiva função biológica.
  - d) O calor, o ácido acético e o pH são fatores desnaturantes e, quando entram em contato com as proteínas, mantêm a estrutura nativa destas com perda da respectiva função biológica.
  - e) O detergente, o ácido acético e o éter são solventes biológicos e, quando adicionados a proteínas, mantêm a estrutura nativa destas com perda da respectiva função biológica.

## CAPÍTULO 9

# ENZIMAS

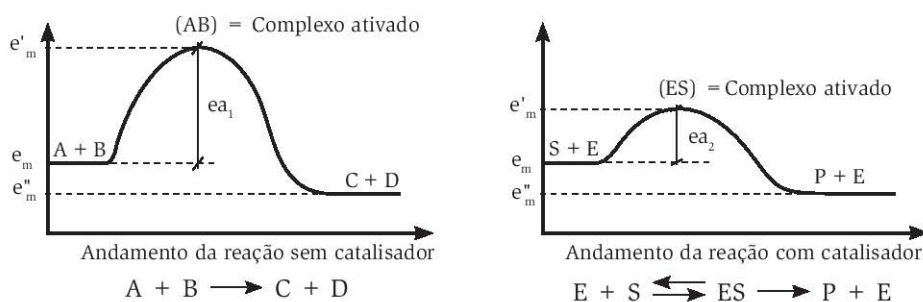
## 9.1 PROTEÍNAS CATALÍTICAS: ENZIMAS

As enzimas são proteínas sintetizadas pelo próprio organismo, tendo por função catalisar as reações biológicas. A manutenção da vida de uma célula depende diretamente da ocorrência de reações químicas, que devem ser específicas, formando produtos próprios e acontecendo em velocidades adequadas.

Os catalisadores são substâncias que têm por função acelerar a velocidade das reações químicas, mas sem serem consumidas nesse processo, isto é, atuam durante a transformação do reagente (conhecido como substrato) em produtos e, logo após o término da reação, regeneram-se, motivo pelo qual são produzidas em pequenas quantidades.

A ação catalítica das enzimas, bem como dos demais catalisadores, consiste na diminuição da *energia de ativação*.

A *energia de ativação* é a quantidade de energia necessária para que as partículas, ao se colidirem, formem o complexo ativado (Figura 9.1).



$e_m$  = energia média dos reagentes ou substrato

$e'_m$  = energia média do complexo ativado

$e''_m$  = energia média dos produtos

$ea_1$  = energia de ativação sem catalisador

$ea_2$  = energia de ativação com catalisador

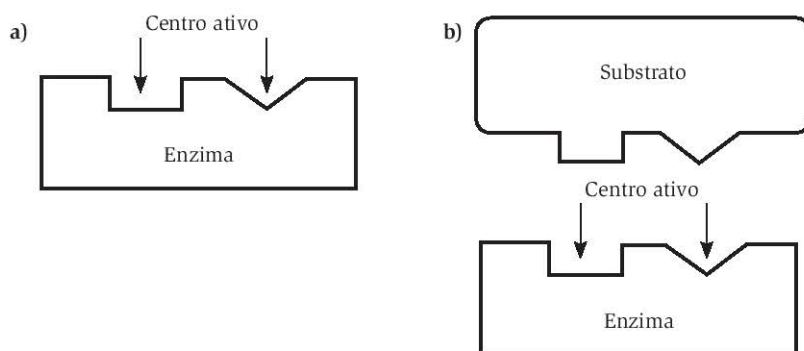
Fala-se em energia média porque num sistema nem todas as partículas apresentam a mesma energia.

**Figura 9.1:** Reações com e sem a presença de catalisador.

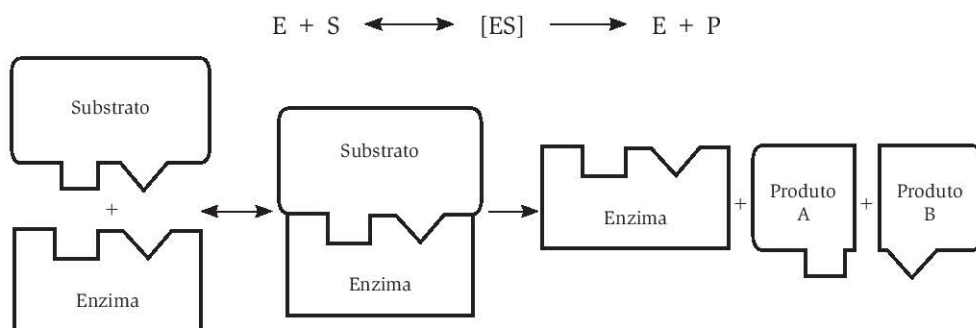
Existe uma região na enzima que participa diretamente da conversão do substrato em produto, sendo esta denominada *centro/sítio ativo da enzima* (C.A.).

Estruturalmente, o C.A. (Figuras 9.2a e 9.2b) pode ser uma fenda ou uma cova profunda, onde se localizam os resíduos de aminoácidos, as coenzimas e os íons ativadores.

O substrato se acomoda no C.A. da enzima na posição em que os grupos químicos do centro ativo atuam sobre as ligações do substrato, acarretando a formação do complexo enzima-substrato, e, logo após, ocorre a formação de um produto e a regeneração da enzima (Figura 9.3).



**Figura 9.2:** (a) Demonstração do centro ativo; (b) Demonstração do “encaixe” do substrato ao centro ativo.



**Figura 9.3:** Demonstração da interação enzima-substrato resultando em enzima e produto.

O grau de *especificidade* de uma enzima depende da natureza da proteína e da estrutura do C.A.

O espectro de ação de uma enzima pode ser amplo, isto é, age em compostos que apresentam características comuns, como a *fosfatase renal*, que acelera o processo de hidrólise de ésteres do ácido fosfórico. Ao passo que existem outros grupos de enzimas que apresentam uma especificidade restrita, como a *aspartase*, a qual participa somente da adição de amônia ao ácido fumárico.

As enzimas são nomeadas de acordo com o tipo de substrato sobre o qual atuam como catalisadoras, sempre recebendo o sufixo (terminal) ASE, como, por exemplo: desidrogenase (remoção de hidrogênio), metil-transferase (transferência de grupo metila), lipase (hidrólise de lipídios), descarboxilase (remoção de  $\text{CO}_2$ ), carboxilase (formação da ligação C-C), entre outras.

As reações ocorrem quando as partículas colidem entre si, com energia suficiente e em posições corretas. Muitas enzimas, além da parte proteica, em geral representada por uma proteína terciária denominada de *apoenzima*, apresentam também uma parte não proteica, que recebe o nome de *cofator*. Os cofatores são classificados como: grupos prostéticos, coenzimas e íons ativadores.

### 9.1.1 GRUPO PROSTÉTICO

São substâncias de baixo peso molecular (P.M.), fortemente ligadas à proteína.

### 9.1.2 COENZIMAS

Apresentam-se como substâncias orgânicas, geralmente derivadas de vitaminas, e são fracamente ligadas à proteína.

### 9.1.3 COFATORES (ÍONS ATIVADORES)

Podem ser metais, como  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ .

Podem ser não metais, como  $Cl^-$ ,  $Br^-$ .

## 9.2 FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NA VELOCIDADE DE REAÇÕES ENZIMÁTICAS

1. Concentração molar de enzima [E] presente: é diretamente proporcional à velocidade da reação.
2. Concentração molar do substrato [S]: determina a velocidade da reação, pois a existência de baixa concentração de substrato implica uma velocidade da reação que será diretamente proporcional a esta quantidade.
3. pH: toda enzima é funcional em uma determinada faixa (restrita) de pH, na maioria das vezes apresentando um pH ótimo de funcionalidade, que para a grande parte é de 6 a 8 no organismo humano.
4. Temperatura (Figura 9.4): para a maioria das enzimas do organismo humano, a faixa de temperatura ideal está em torno de  $37^{\circ}C$ . Quando se tem início uma reação enzimática, levando-se em conta a temperatura, esta aumenta no início, mas, com a continuidade de aumento de temperatura, ocorre uma diminuição da velocidade de reação.

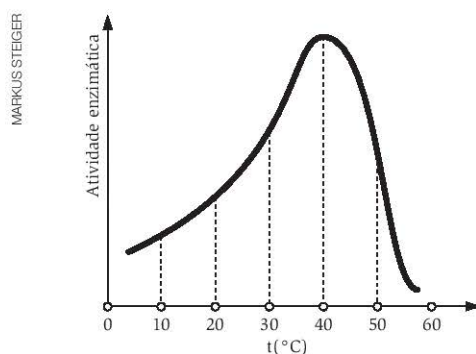


Figura 9.4: Variação de temperatura da atividade enzimática.

Na maioria das vezes existe uma diferença considerável entre o tamanho da enzima e do substrato, sendo a enzima macromolécula proteica (no mínimo com 100 aminoácidos) geralmente maior do que o substrato.

## 9.3 INIBIDORES ENZIMÁTICOS

Este tipo de substância tem a função de se ligar a algumas enzimas com a finalidade de bloquear ou retardar sua ação catalítica, para controlar uma atividade biológica (celular). Exemplos destas substâncias são os antibióticos e as penicilinas,

que são inibidores da atividade catalítica de enzimas metabólicas de bactérias e levam ao seu extermínio.

Os inibidores podem ser reversíveis de maneira competitiva ou não competitiva e podem ser inibidores irreversíveis.

Um inibidor reversível se caracteriza por apresentar um grau de dissociação muito rápido quando ligado a uma enzima, já o inibidor irreversível não apresenta esse tipo de característica, permanecendo ligado à enzima por um tempo maior.

### 9.3.1 INIBIÇÃO REVERSÍVEL COMPETITIVA

Esta se dá quando o inibidor e o substrato apresentam estruturas semelhantes (Figura 9.5). Neste caso, o inibidor tem por função se ligar ao sítio ativo da enzima, evitando a ligação desta com o substrato.

Se houver um aumento na concentração do substrato, ele irá competir com o inibidor pelo sítio ativo da enzima, acelerando a reação.

Esse tipo de inibidor apresenta uma importante função, sendo utilizado em medicamentos, como, por exemplo: anti-inflamatórios, antibióticos, antidepressivos (IMAO), entre outros.

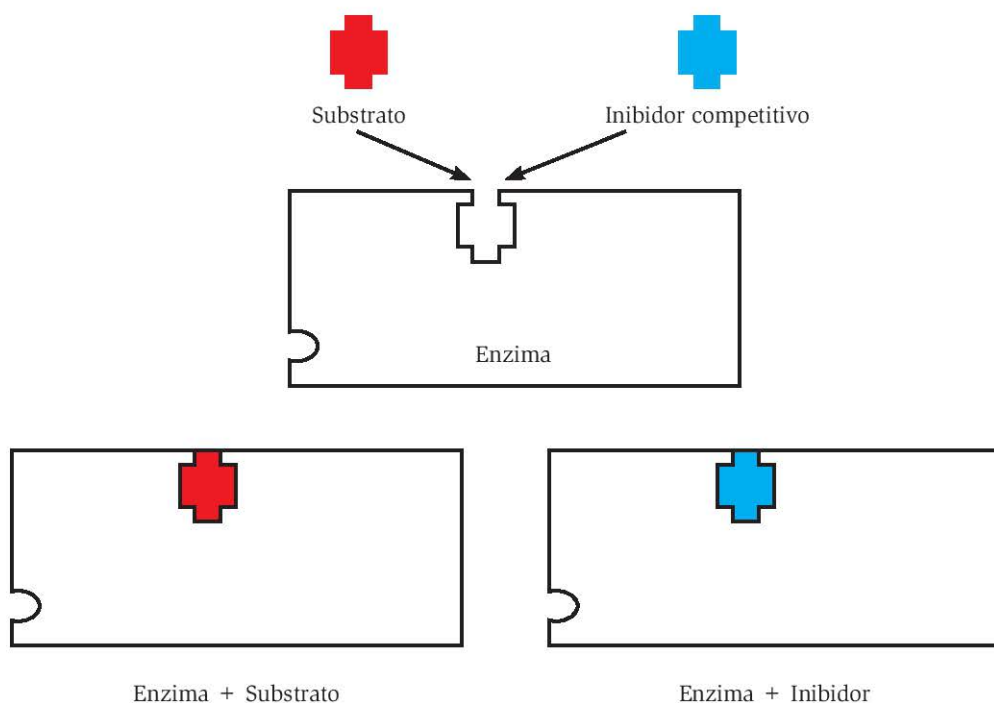


Figura 9.5: Interação de um inibidor competitivo bloqueando a ação enzimática.

### 9.3.2 INIBIÇÃO REVERSÍVEL NÃO COMPETITIVA

Neste caso, o inibidor se liga a um local diferente do sítio ativo da enzima (Figura 9.6), o que irá gerar uma alteração na configuração estrutural desta. Com tal mudança, a enzima não consegue se ligar ao seu substrato. Neste caso, podemos citar os cátions Hg, Ag e As.

O envenenamento por chumbo é um exemplo deste tipo de inibição, afetando o bom funcionamento de várias enzimas em nosso organismo.

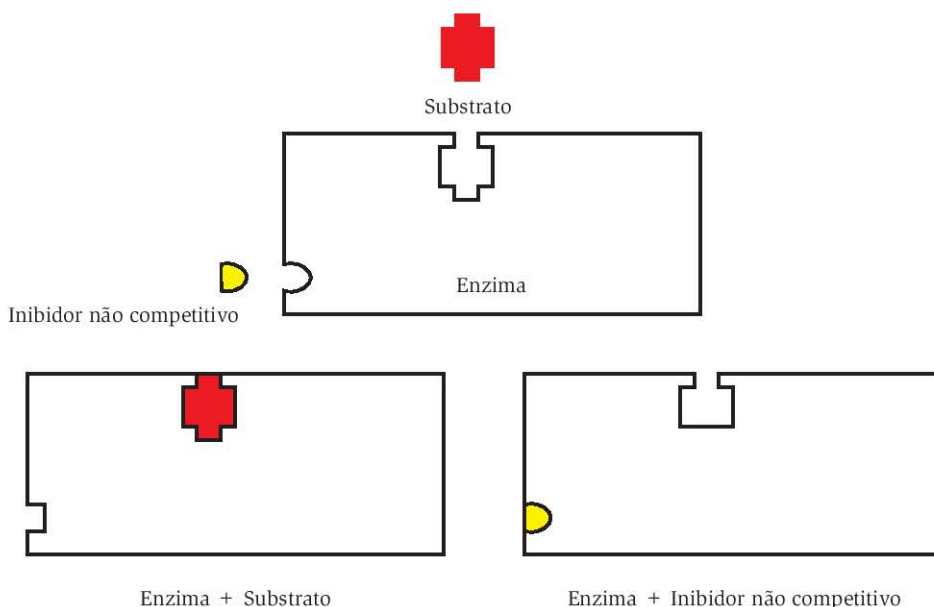


Figura 9.6: Interação de um inibidor não competitivo bloqueando a ação enzimática.

### 9.3.3 INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL

Neste caso, o inibidor tem por função se ligar ao sítio ativo da enzima ou até mesmo a regiões próximas a este, o que irá gerar uma alteração irreversível na configuração estrutural da enzima, levando à sua inativação permanente, isto é, a enzima fica impossibilitada de exercer a sua função biológica. Como exemplo, podemos citar alguns inseticidas, por exemplo, o malation e o paration, que se ligam à enzima acetilcolinesterase (enzima que degrada a acetilcolina na fenda sináptica), diminuindo a ação desta e consequentemente aumentando a concentração e a ação fisiológica de acetilcolina (neurotransmissor) na fenda sináptica.

Classificação das enzimas de acordo com sua ação (Quadro 9.1):

Quadro 9.1: Tipos de enzimas e suas principais ações.

CLASSIFICAÇÃO DAS ENZIMAS		
Classe	Tipo de reação	Subclasse
Oxidoredutases	Transferência de elétrons ou remoção de hidrogênio	Hidrogenases, oxidases, peroxidases etc.
Transferases	Reações de transferência de grupos	Transaldolases, transcetolases etc.
Hidrolases	Reações de hidrólise	Esterases, lipases, peptidases, fosfatases etc.

CLASSIFICAÇÃO DAS ENZIMAS		
Classe	Tipo de reação	Subclasse
Liasas	Reações de adição de grupos a dupla ligação ou formação de duplas ligações por remoção de grupos	Descarboxilases, cetoacidoliasas, hidrolases, fumarase
Isomerases	Transferência de grupos dentro da molécula para produzir isômeros	Racemases, epimerases, fosfoglicoisomerase, mutase etc.
Ligases	Formação e clivagem de ligações C-O, C-S, C-C e C-N e ésteres de fostato	Piruvato carboxilase

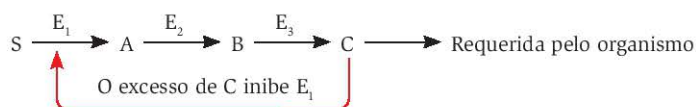
### 9.3.4 REGULAÇÃO ENZIMÁTICA

A ação das enzimas só ocorre quando há uma necessidade, por parte do organismo, de determinados produtos (resultantes de uma reação enzimática). Dessa maneira, o organismo deve ter a capacidade de regulação das atividades das enzimas, determinando a sua ativação ou desativação.

O procedimento de controle da atividade enzimática pode ser por:

1. controle da síntese da enzima por hormônios;
2. controle da quantidade de substrato transportado através de membranas;
3. inibição enzimática pelo produto final da reação.

Em muitas reações enzimáticas, o produto da reação anterior é o substrato da reação seguinte.



A característica de uma reação enzimática ser controlada por um produto resultante do próprio processo enzimático configura um quadro de *alosteria*, isto é, quando dizemos que uma enzima é *alostérica*, queremos dizer que a reação enzimática é controlada por um produto proveniente de sua própria ação.

A enzima reguladora ou alostérica pode ser ativada ou inibida de acordo com as necessidades do organismo, a falta ou o excesso de um produto.

À medida que o organismo consome o produto C, ocorre uma diminuição em sua concentração, o que regula a  $E_1$  e, conseqüentemente, as reações enzimáticas começam novamente.

### 9.4 COENZIMAS

As coenzimas têm por função atuar em reações enzimáticas, realizando o papel de transportadoras de elétrons, prótons ou até mesmo grupos químicos de um substrato para outro, por exemplo:



As coenzimas, assim como as enzimas, sofrem regeneração, por isso precisamos de uma quantidade pequena delas, o que é suficiente para promover as reações necessárias.

As coenzimas apresentam composição química bastante variável, sendo representadas principalmente pelas vitaminas e pelos íons metálicos.

## 9.5 VITAMINAS

Estas substâncias apresentam um grau de complexidade variável, não são sintetizadas pelo organismo, mas são de extrema importância para o crescimento e o desenvolvimento dos seres vivos, devendo, por isso, fazer parte de nossa dieta alimentar. Elas podem ser classificadas em lipossolúveis e hidrossolúveis. Os principais alimentos que fornecem as vitaminas ao organismo estão descritos no quadro ao final deste capítulo.

- *Vitaminas lipossolúveis:*
  - apresentam moléculas apolares;
  - sofrem absorção no intestino;
  - podem ser as vitaminas A, D, E e K.
- *Vitaminas hidrossolúveis* (Quadro 9.2):
  - apresentam moléculas polares;
  - apresentam a função de coenzima;
  - podem ser tiamina (B<sub>1</sub>), riboflavina (B<sub>2</sub>), nicotinamida, ácido pantotênico (B<sub>5</sub>), ácido fólico, piridoxina (B<sub>6</sub>), cobalamina (B<sub>12</sub>), ácido ascórbico (C) e biotina (H).

**Quadro 9.2:** Vitaminas hidrossolúveis, suas principais coenzimas e forma de ação.

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS		
Vitaminas	Coenzimas	Funções biológicas
Nicotinamida (B <sub>3</sub> )	NAD <sup>+</sup>	Transfere H <sup>+</sup> e elétrons
Tiamina (B <sub>1</sub> )	TPP (tiaminapirifosfato)	Promove a descarboxilação de α-cetoácidos
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	FAD/FMN	Transfere H <sup>+</sup> e elétrons
Ácido Pantotênico (B <sub>5</sub> )	Coenzima A	Participa da síntese de ácidos graxos complexos
Piridoxona (B <sub>6</sub> )	Piridoxalfosfato	Atua no metabolismo de proteínas e afeta o SNC
Biotina (H)	N-carboxibiotinilisina	Transfere CO <sub>2</sub> nas reações catalisadas por carboxilases
Cobalamina (B <sub>12</sub> )	Metilcobalamina	Converte metilmalonil-CoA em succinil-CoA
Ácido fólico	Derivada do ácido tetra-hidrofólico	Transferência de 1 átomo de C (síntese de purina nucleotídeo)
Ácido ascórbico (vitamina C)	(Desconhecida)	Antioxidante, biossíntese de colágeno e catabolismo de tirosina

## 9.6 COFADORES (ÍONS METÁLICOS)

Os íons metálicos se unem aos radicais de aminoácidos da cadeia proteica ou encontram-se presentes em grupos prostéticos como o heme. São de vital importância no processo de catálise, participando da reação química. Exemplos:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , Fe, Cu, Ni, Co, Zn, entre outros.

Os metais com cargas positivas contribuem nas reações por atrair elétrons, auxiliando na ligação do substrato ou estabilizando cargas negativas formadas nas reações. Um exemplo é a formação do complexo  $\text{ATP-Mg}^{2+}$ , o qual participa da reação catalizada por enzimas da classe das quinases. Na ausência do íon em questão, a molécula de ATP não se liga a enzima, não ocorrendo ativação desta.

Observação importante sobre as coenzimas: existem duas coenzimas transportadoras de hidrogênio:

- flavina adenina dinucleotídeo (FAD), que sempre está presente como grupo prostético das enzimas.
- nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que se apresenta geralmente livre, podendo atuar como coenzima de uma série de enzimas.

Essas coenzimas são denominadas coenzimas de oxirredução, pois participam de reações que envolvem perda ou ganho de elétrons, uma vez que em sua estrutura há um grupo funcional único e específico que aceita ou doa elétrons.

Outro tipo de coenzima é a chamado coenzima de ativação e transferência, a qual participa das reações pela formação de uma ligação covalente com uma porção do substrato, ocorrendo assim transferência de grupos funcionais, adição de água ou outro tipo de reação. Esse tipo de coenzima é representado por: tiamina-pirofosfato, piridoxal-fosfato, biotina e coenzima A.

A coenzima de ativação e transferência apresenta três características estruturais específicas: a) local específico para a ligação com a enzima; b) um grupo funcional que participa diretamente da reação enzimática; e c) resposta efetiva somente com a participação da enzima.

A estrutura das coenzimas é extremamente variável, visto que são derivadas das diferentes vitaminas do complexo B.

Vale ressaltar que deficiências de vitaminas podem interferir em processos bioquímicos, já que as coenzimas são originadas das vitaminas. Uma ingesta deficiente ou o uso de medicamentos ou produtos tóxicos que diminuam os níveis de vitaminas absorvidas pelo organismo podem levar a uma redução da atividade de algumas enzimas. Um bom exemplo é o uso de álcool etílico, o qual leva a uma diminuição de quase todas as vitaminas do complexo B, inclusive a tiamina, que origina a coenzima tiamina-pirofosfato (TPP), importante nas reações de descarboxilação de alfacetoácidos como o piruvato. Sem a tiamina, o processo de descarboxilação não ocorre, levando a disfunções nas respostas do sistema nervoso central e periférico e do sistema cardiovascular.

Por outro lado, algumas coenzimas podem ser sintetizadas pelas células, como, por exemplo, o ATP e o GTP, que, além de fornecerem energia, também participam de reações bioquímicas, formando complexos com enzimas específicas; porém não participam de todas as reações do organismo, necessitando assim da ingesta de fatores orgânicos, como as vitaminas.

Em suma, as coenzimas atuam como aceptores de átomos ou grupos funcionais, que são retirados do substrato em uma reação, e ao mesmo tempo como doadores das estruturas que foram ligadas a eles.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BEITUNE, P. E. L.; DUARTE, G.; QUINTANA, S. M.; VANUCCHI, H. Deficiência da vitamina A. *Revista Brasileira de Medicina*; 61(1/2):53-58, jan.-fev. 2004.
- BERESFORD, N. J.; SAVILLE, C.; BENNETT, H. J.; ROBERTS, I. S.; TABERNERO, L. A new family of phosphoinositide phosphatases in microorganisms: identification and biochemical analysis. *BMC Genomics*. 11:457, 2 ago. 2010.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição*, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.
- CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas/Hypolipemic statins and new therapeutical trends. *Química Nova* 30(2):425-430, abr. 2007.
- CÁRDENAS, O.; SILVA, E.; ORTIZ, J. E. The use of acetylcholinesterase inhibitors pesticides in eleven local health institutions, Colombia, 2002-2005. *Biomedica*, 30(1):95-106, jan. 2010.
- CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.
- CHAGAS, M. H. C. *et al.* Teratogenia da vitamina A. *Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil*, v. 3, n. 3, p. 247-252, 2003.
- CHAMPION, C.; GUIANVARC'H, D.; SÉNAMAUD-BEAUFORT, C.; JURKOWSKA, R. Z.; JELTSCH, A.; PONGER, L.; ARIMONDO, P. B.; GUIEYSSE-PEUGEOT, A. L. Mechanistic insights on the inhibition of c5 DNA methyltransferases by zebularine. *PLoS One*, 5(8), 24 ago. 2010.
- CHAUDHURY, S.; IGOSHIN, O. A. Dynamic disorder in quasi-equilibrium enzymatic systems. *PLoS One*, 5(8), 24 ago. 2010.
- DORES, S. M. C.; PAIVA, S. A. R.; CAMPANA, A. O. Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Revista de Nutrição*, v. 14, n. 3, p. 207-218, 2001.
- HUDSON, M.; BARON, M.; LO, E.; WEINFELD, J.; FURST, D. E.; KHANNA, D. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes-methodology and preliminary results. *International Journal of Rheumatology*, 14 set. 2010.
- ITO, Y.; HARADA, T.; FUSHIMI, K.; KAGAWA, Y.; OKA, H.; NAKAZAWA, H.; HOMMA, R.; KATO, Y.; YAMADA, S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of acetylcholinesterase inhibition by distigmine bromide in rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 25(3):254-261, 2010.
- MAIO, R.; DICI, J. B.; BURINI, R. C. Implicações do alcoolismo e da doença hepática crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 37, n. 2, p. 120-124, 2000.
- MARTINS, M. C.; OLIVEIRA, Y. P.; COITINHO, D. C.; SANTOS, L. M. P. Panorama das ações de controle da deficiência de vitamina A no Brasil. *Revista de Nutrição*, v. 20, n. 1, p. 5-18, 2007.
- MOURAO, D. M.; SALES, N. S.; COELHO, S. B.; PINHEIRO-SANTANA, H. M. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Revista de Nutrição*, v. 18, n. 4, p. 529-539, 2005.
- OLIVEIRA, R. B.; ZANI, C. L.; FERREIRA, R. S.; LEITE, R. S.; ALVES, T. M. A.; SILVA, T. H. A.; ROMANHA, A. J. Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de arilfuranos como inibidores da enzima tripanotona redutase/Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of arylfurans as potential trypanothione reductase inhibitors. *Química Nova*. 31(2):261-267, 2008.
- SANTOS, K. M. O.; BARROS FILHO, A. A. Consumo de produtos vitamínicos entre universitários de São Paulo, SP. *Revista de Saúde Pública*, v. 36, n. 2, p. 250-253, 2002.
- SARAIVA, G. L. *et al.* Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 3, p. 437-442, 2007.
- SILVA, F. A. *et al.* Efeitos do ácido L-glutâmico e da vitamina D3 no desempenho e nas anomalias ósseas de pintos de corte. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 30, n. 6, supl., p. 2059-2066, 2001.

- SOUZA, W. A.; VILAS BOAS, O. M. G. C. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. *Revista Panamericana de Salud Publica*, v. 12, n. 3, p. 173-179, 2002.
- TALHAOU, I.; BUI, C.; ORIOL, R.; MULLIERT, G.; GULBERTI, S.; NETTER, P.; COUGHTRIE, M. W.; OUZZINE, M.; FOURNEL-GIGLEUX, S. Identification of key functional residues in the active site of human  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 7: A major enzyme in the glycosaminoglycan synthesis pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 14 set. 2010.
- TODI, S. V.; SCAGLIONE, K. M.; BLOUNT, J. R.; BASRUR, V.; CONLON, K. P.; PASTORE, A.; ELENITOBIA-JOHNSON, K.; PAULSON, H. L. Activity and cellular functions of the deubiquitinating enzyme and polyglutamine disease protein ataxin-3 are regulated by ubiquitination at lysine 117. *Journal of Biological Chemistry*, 13 out. 2010.
- YU, Q.; HAN, H.; VILA-AIUB, M. M.; POWLES, S. B. AHAS herbicide resistance endowing mutations: effect on AHAS functionality and plant growth. *Journal of Experimental Botany* 61(14):3925-3934, set. 2010.
- ZI, J.; LIU, D.; MA, P.; HUANG, H.; ZHU, J.; WEI, D.; YANG, J.; CHEN, C. Effects of CYP2C9\*3 and CYP2C9\*13 on diclofenac metabolism and inhibition-based drug-drug interactions. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 25(4):343-350, 2010.

## VITAMINAS

### Vitaminas

As vitaminas (vitais) são compostos orgânicos requeridos pelo corpo em quantidades mínimas para realizar funções celulares específicas. São indispensáveis, consideradas nutrientes essenciais não calóricos e não podem ser sintetizadas por seres humanos, devendo, portanto, ser adquiridas exogenamente, principalmente pela dieta.

As vitaminas são fundamentais para que algumas reações químicas ocorram, pois intervêm como catalisadores, provocando a liberação de energia. Ao agir como coenzimas, facilitam a transformação dos substratos por meio das diferentes reações bioquímicas das vias metabólicas.

Como já mencionado anteriormente, as vitaminas podem ser divididas em hidrossolúveis e lipossolúveis, devido a sua solubilidade, distribuição e funções metabólicas no organismo.

#### *Vitaminas hidrossolúveis:*

- pertencem às vitaminas do complexo B (Figura 9.7), com exceção da vitamina C;
- dissolvem na água;
- são facilmente absorvidas e excretadas;
- não se acumulam no organismo (poucas reservas);
- raramente atingem níveis tóxicos (hipervitaminoses);
- são as principais coenzimas nas reações bioquímicas orgânicas, com exceção da vitamina C.

Continua...

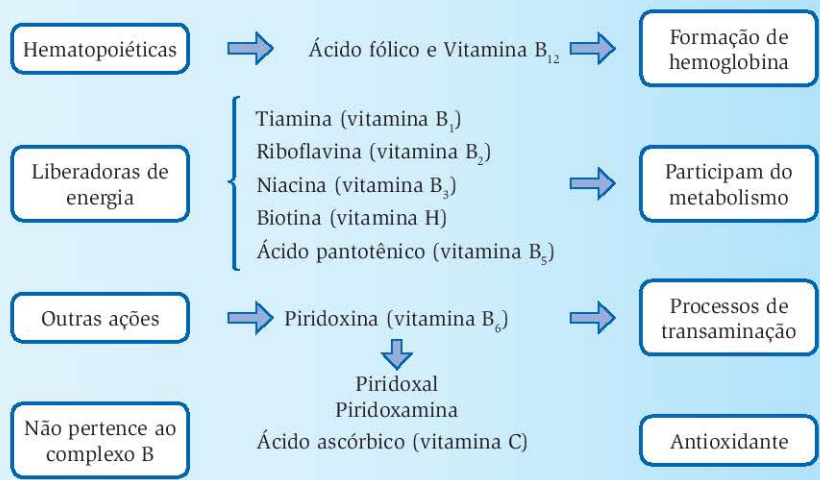


Figura 9.7: Vitaminas do complexo B hidrossolúveis.

Os principais nutrientes fornecedores dessas vitaminas, suas ações e carências estão listados no Quadro 9.3.

Quadro 9.3: Principais vitaminas hidrossolúveis, suas fontes, funções e carências.

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS	FONTES	FUNÇÃO E CARÊNCIA
Tiamina (B <sub>1</sub> )	Carnes, gema de ovo, ervilhas feijão-preto, batata, melancia semente de girassol, cereais integrais, frutas secas	A tiamina é considerada neuroprotetora; dessa forma, todo o funcionamento do tecido nervoso e muscular depende dela. A carência causa: <i>Beribéri</i> – no lactente leva à morte, pois desencadeia taquicardia, vômitos e convulsões; no adulto provoca pele seca, irritabilidade, pensamento alterado e paralisia progressiva. <i>Síndrome de Wernicke-Korsacoff</i> – está associada ao excesso de álcool, que reduz a absorção de tiamina, e é caracterizada por: confusão mental, desorientação, movimentos oculares e motores descoordenados e perda da memória.
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	Carnes e laticínios, fígado, cereais, cogumelos e vegetais verdes	Coenzima transportadora de elétrons nos processos metabólicos; quando há deficiência de tiamina, também há de riboflavina. A sua deficiência não está associada a nenhuma doença específica, mas quando há diminuição de sua ingesta, podem aparecer: dermatite, queilose (fissuras nos cantos da boca) e glossite (língua com aspecto liso e avermelhado).

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS	FONTES	FUNÇÃO E CARÊNCIA
<b>Niacina (B<sub>3</sub>)</b> <b>Ácido nicotínico</b>	Carnes, fígado e rins, frango, laticínios, ovos, cereais integrais, cogumelos, batata e atum	<p>Coenzima transportadora de elétrons nos processos metabólicos. A deficiência de niacina causa <i>pelagra</i>, patologia que acomete a pele, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Os sintomas de pelagra progridem por meio dos três Ds: dermatite, diarreia e demência; se não tratada, pode levar à morte.</p> <p>Obs. 1: Suplementos com quantidades excessivas de niacina podem causar “rubor da niacina” = dilatação de capilares cutâneos, com formigamento e dor nas extremidades.</p> <p>Obs. 2: A niacina pode ser obtida também por meio do triptofano (aminoácido essencial).</p> <p>Obs. 3: A niacina na forma de ácido nicotínico tem sido usada no tratamento da aterosclerose, pois diminui triglicérides e VLDL.</p>
<b>Biotina (H)</b>	Fígado, leite e gema de ovo; é bem distribuída nos alimentos	<p>A biotina é uma coenzima nas reações de carboxilação, nas quais serve como transportador de dióxido de carbono ativado. Atua como coenzima em processos metabólicos que envolvem lipídios, proteínas e carboidratos. Estimula o crescimento.</p> <p>Obs.: A adição de clara de ovo crua à dieta como fonte de proteína induz sintomas de deficiência de biotina, precisamente dermatite, glossite, perda de apetite e náuseas.</p>
<b>Ácido pantotênico (B<sub>5</sub>)</b>	Fígado, ovos e verduras; é bem distribuída nos alimentos	<p>O ácido pantotênico é um componente da coenzima A, o qual funciona na transferência de grupos acila. A deficiência de ácido pantotênico não está bem caracterizada, e as necessidades dietéticas recomendadas (NDR) não foram estabelecidas.</p>
<b>Piridoxina (complexo B<sub>6</sub>)</b>	Gema de ovo, carnes, fígado, rins, peixes, laticínios, grãos integrais, milho, banana e frutas secas	<p>A vitamina B<sub>6</sub> é um termo coletivo para piridoxina, piridoxal e piridoxamina; estes três compostos podem servir como precursores da coenzima biologicamente ativa, piridoxal fosfato. Esta coenzima atua nas reações que catalisam aminoácidos.</p> <p>As deficiências dietéticas de piridoxina são raras, mas têm sido observadas em recém-nascidos alimentados com leite em pó pobre em vitamina B<sub>6</sub>, em mulheres ingerindo contraceptivos orais e em etilistas. Manifestam-se por fraqueza, irritabilidade, insônia, dermatite (pele gordurosa e descamada), anemia, convulsões, doenças cardíacas e baixa resposta imune.</p> <p>Obs.: Grandes doses de piridoxina podem ser perigosas, causando dormência de membros.</p>

Continua...

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS	FONTES	FUNÇÃO E CARÊNCIA
<b>Ácido fólico</b>	Feijão, trigo integral, lentilha, espinafre, aspargos, beterraba, melão, banana, abacate, carne e vísceras (fígado e rins)	<p>O ácido fólico (ou folato) é importante no metabolismo dos compostos de um carbono, sendo essencial para a biossíntese de purinas e da pirimidina timina (DNA). As coenzimas do ácido fólico são responsáveis pela síntese de alguns aminoácidos, como a glicina e a serina, e pela formação da hemoglobina. A deficiência de ácido fólico é provavelmente a deficiência de vitaminas mais comum em gestantes e etilistas, sendo: anemia macrocítica associada à eritropoiese megaloblástica: glossite, estomatite e lesões do trato gastrointestinal.</p> <p>Obs.: No início do desenvolvimento fetal, quando da formação do tubo neural, é extremamente necessária a concentração ideal de ácido fólico. Todas as mulheres em idade fértil devem consumir 0,4 mg de ácido fólico por dia, para reduzir o risco de ter a gestação afetada por espinha bífida ou outros defeitos do tubo neural.</p>
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b>	Não aparece em vegetais, e sim em carnes (frango, porco, fígado e carne bovina), peixes como a sardinha e o atum, e laticínios	<p>A vitamina B<sub>12</sub> é necessária em seres humanos para duas reações enzimáticas essenciais: a síntese de metionina e a isomerização do metilmalonil CoA, que se origina dos ácidos graxos com número ímpar de carbonos. Também pode ser utilizada sob a forma de hidroxicobalamina.</p> <p>É o antianêmico mais eficiente, por atuar na formação e na maturação das hemácias; participa no metabolismo do SNC, corrigindo distúrbios neurológicos. Sua carência desencadeia <i>anemia perniciosa (megaloblástica)</i>, fraqueza, anorexia, glossite, distúrbios neurológicos, gastrintestinais e cardiovasculares.</p> <p>Obs.: A absorção da cobalamina se dá pela porção terminal do intestino delgado e está condicionada à participação de uma enzima mucoproteica secretada pelas glândulas do fundo e da cárdia: o <i>fator intrínseco</i>, originando o <i>complexo fator-intrínseco-vitamina B<sub>12</sub></i>. Este complexo se adere à superfície mucosa do íleo, tornando mais fácil a absorção da vitamina B<sub>12</sub> e sua transferência para a circulação.</p>

Continua...

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS	FONTES	FUNÇÃO E CARÊNCIA
<b>Vitamina C</b>	Frutas: caju, goiaba, uva, laranja, limão, tangerina, manga, abacaxi, acerola, morango, cambuci e açaí; Verduras e hortaliças: brócolis, tomate, agrião, acelga, pimentão, espinafre e couve	Atua na síntese do colágeno; na respiração celular; no metabolismo de aminoácidos; na ativação de enzimas; na absorção do ferro; na defesa do organismo contra microrganismos e na síntese de hormônios corticosteroides. Atua na conversão do ácido fólico em folínico; no metabolismo da vitamina B <sub>12</sub> ; no mecanismo de produção das hemoglobinas (Hb) e maturação dos glóbulos vermelhos (hemácias). Antioxidante, elimina radicais livres. A deficiência de ácido ascórbico resulta em escorbuto, uma doença caracterizada por gengivas doloridas e esponjosas, dentes frouxos, vasos sanguíneos frágeis, articulações edemaciadas e anemia. Muitos dos sintomas dessa carência podem ser explicados por uma deficiência na hidroxilação do colágeno, resultando em tecido conjuntivo defeituoso.

*Vitaminas lipossolúveis (Quadro 9.4):*

- são solúveis em lipídios;
- necessitam da bile para sua absorção;
- são armazenadas nos tecidos;
- a vitamina K depende da flora intestinal;
- em excesso podem ser tóxicas.

Lipossolúveis

Vitamina A (retinol,  $\beta$ -carotenos)  
 Vitamina D (colecalférol)  
 Vitamina E (tocoferóis)  
 Vitamina K (filoquinonas, menaquinonas)

Continua...

Quadro 9.4: Principais vitaminas lipossolúveis, suas fontes, funções, carências e hipervitaminas.

VITAMINA A – RETINOL, RETINAL, ÁCIDO RETINOICO, BETACAROTENO	
Fontes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vitamina A<sub>1</sub></b> (retinol): <i>pré-formada</i> é encontrada somente em animais. As fontes mais importantes são: peixes e fígado; leite e derivados; ovos.</li> <li>• A forma de <i>pró-vitamina</i> é encontrada nos vegetais: frutas, legumes e verduras de cor verde ou amarela: manga, mamão, pêssego, caqui, cenoura, tomate, alface, agrião, espinafre, azeite de dendê e de buriti.</li> <li>• <b>Vitamina A<sub>2</sub></b> (deidrorretinol): ocorre exclusivamente em peixes de água doce e nas aves que deles se alimentam.</li> <li>• <b>Betacaroteno</b>: os alimentos vegetais contêm betacaroteno, o qual pode ser clivado oxidativamente no intestino, originando duas moléculas de retinal. Nos seres humanos, a conversão é ineficiente, sendo que a atividade de vitamina A do betacaroteno é somente um sexto do retinol.</li> </ul>
Função	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crescimento e desenvolvimento da criança;</li> <li>• Renovação e manutenção da integridade do tecido epitelial;</li> <li>• Formação de ossos e dentes;</li> <li>• Essencial para o mecanismo da visão;</li> <li>• Facilitador da resposta imunológica.</li> </ul>
Carência	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nictalopia (cegueira noturna): o indivíduo é incapaz de enxergar à meia-luz;</li> <li>• Evolução para xerofthalmia (espessamento e enrugamento da conjuntiva ocular), perfuração da córnea e cegueira;</li> <li>• Pele: secura, descamação, erupções cutâneas, queratose e enrugamento – “pele de sapo” (frinoderma).</li> </ul>
Hipervitaminose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose: 300.000 UI em crianças e 2.000.000 UI em adultos.</li> <li>• Crianças: protuberância das fontanelas, pseudotumor cerebral, aumento da pressão do LCR, letargia, zumbidos, pruridos; dermatite esfoliativa, estomatite, diplopia (visão dupla); atrofia óptica e cegueira.</li> <li>• Adultos: vômitos, alterações cutâneas, irritabilidade e cefalgia; alopecia, anorexia, unhas quebradiças, mialgias, osteoalgias, artralgias, dor abdominal, esplenomegalia (aumento do baço). Em altas doses, é <i>teratogênica</i>.</li> </ul>

Obs. 1: as ações protetoras do caroteno podem ser devidas às suas propriedades antioxidantes ou a outras ações, como o aumento da função imune.

Os benefícios à saúde do betacaroteno são independentes de seu papel como precursor da vitamina A.

Ao contrário da vitamina A, o betacaroteno não é tóxico mesmo em doses elevadas por períodos longos.

Continua...

**VITAMINA D: ERGOCALCIFEROL – VITAMINA D<sub>2</sub> E COLECALCIFEROL – VITAMINA D<sub>3</sub>**

<b>Fontes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molécula ativa, 1,25-diidroxicolecalciferol (1,25-diOH D<sub>3</sub>)</li> <li>Fontes de origem animal: ovos, leite, fígado de vitela, vaca e porco; óleos de fígado de bacalhau, atum e cação.</li> <li>• Pró-vitaminas: reino vegetal.</li> </ul>
<b>Função</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilita a absorção de cálcio e fósforo;</li> <li>• Favorece a correta mineralização da matriz óssea durante o crescimento.</li> </ul>
<b>Carência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raquitismo: distúrbio da mineralização da matriz óssea;             <ul style="list-style-type: none"> <li>– resulta da exposição insuficiente aos raios solares, impedindo a produção endógena da vitamina D;</li> <li>– acomete principalmente crianças de 4 meses aos 2-3 anos, mais raramente em idade escolar;</li> <li>– privação da luz solar por longos períodos de tempo: raquitismo juvenil e raquitismo do adulto (osteomalácia).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Hipervitaminose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É a mais tóxica das vitaminas.</li> <li>• Dose: 10.000 a 20.000 UI para crianças, 100.000 UI para adultos</li> <li>• Sintomas: anorexia, náuseas, vômitos, dores abdominais; constipação na fase inicial e, depois, diarreia; polidipsia, poliúria e desidratação.</li> <li>• Hipercalcemia: depósitos de sais de cálcio podem ocorrer no coração, nos grandes vasos, nos túbulos renais e em outros tecidos moles.</li> <li>• Calcificação do tecido renal: afeta a filtração glomerular, provocando <i>azotemia</i> (excesso de compostos nitrogenados).</li> <li>• Retardamento físico e mental, deficiência renal e morte em crianças.</li> </ul>

Obs. 2: o ergocalciferol resulta da exposição do ergosterol (pró-vitamina D<sub>2</sub>) à irradiação ultravioleta (UV); o colecalciferol resulta da exposição do 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D<sub>3</sub>) da pele humana à irradiação UV dos raios solares.

Obs. 3: os sintomas são reversíveis mediante: suspensão da administração de vitamina D, ingestão de grande quantidade de líquidos para baixar os níveis sanguíneos de cálcio e administração de sulfato de sódio para diminuir a absorção intestinal de cálcio.

**VITAMINA E [α-, β-, γ- e δ-TOCOFEROL]**

<b>Fontes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plantas verdes e óleos de várias sementes, tais como: cereais, soja, algodão e amendoim.</li> <li>• O óleo de trigo é a fonte mais rica.</li> </ul>
<b>Função</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibe a oxidação da vitamina A, dos carotenoides (pró-vitamina A) e dos ácidos graxos poli-insaturados (ácidos linoleico, linolênico e araquidônico), protegendo-os contra peroxidação; a peroxidação (auto-oxidação) dá origem a radicais livres tóxicos e a pigmentos de cor castanha;</li> <li>• Influencia a síntese do grupo heme e das porfirinas, e, indiretamente, de várias hemoproteínas; em crianças com anemia macrocítica, associada à vitamina B<sub>12</sub> e ao ácido fólico, é importante, pois participa da síntese das hemácias.</li> </ul>

Continua...

<b>Carência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Atrofia</i> dos músculos estriados e cardíaco;</li> <li>• Aumento da permeabilidade e fragilidade capilar;</li> <li>• Aumento dos processos oxidativos nos tecidos gordurosos;</li> <li>• Perturbações no sistema reprodutor, tais como degeneração dos testículos e supressão da fertilidade.</li> </ul>
<b>Hipervitaminose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose: 400 a 800 UI/dia, por períodos prolongados.</li> <li>• Sintomas: náuseas, fraqueza muscular, fadiga, visão turva.</li> <li>• Doses extremamente excessivas: 2.000 a 12.000 UI/dia;</li> <li>• Sintomas: disfunção gonadal, creatinúria, perturbações do trato gastrointestinal.</li> </ul>

Obs. 4: as vitaminas E consistem em oito tocoferóis de ocorrência natural, dos quais o alfa tocoferol é o mais ativo.

VITAMINAS K NATURAIS: VITAMINA K <sub>1</sub> (FILOQUINONA); VITAMINA K <sub>2</sub> (FARNOQUINONA) E VITAMINA K <sub>3</sub> (MENADIONA)	
<b>Fontes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alface, couve-flor, espinafre, gema de ovo e fígado.</li> </ul>
<b>Função</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É essencial à biossíntese de <i>protrombina</i>, indispensável à coagulação do sangue.</li> </ul>
<b>Carência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A carência da vitamina K deixa o indivíduo suscetível a desenvolver hemorragias.</li> </ul>
<b>Hipervitaminose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A administração prolongada de grandes doses de vitamina K pode produzir anemia hemolítica e icterícia no lactente, devido a efeitos tóxicos sobre a membrana das hemácias.</li> </ul>

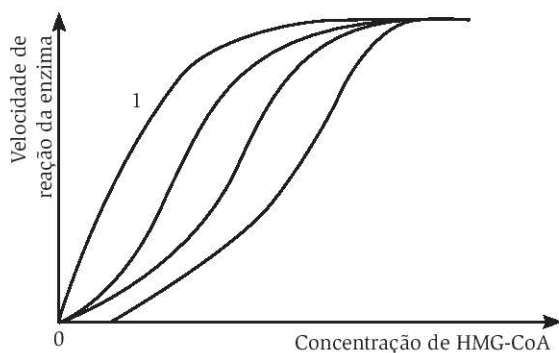
Obs. 5: existe também uma síntese significativa da vitamina pelas bactérias intestinais (*Escherichia coli*).

## EXERCÍCIOS

- Em relação à atividade enzimática, analise as frases e indique as verdadeiras (V) ou falsas (F).
  - ( ) Quando a temperatura e a concentração da enzima são constantes, aumenta-se gradativamente a concentração do substrato.
  - ( ) Um aumento da concentração do substrato causa uma diminuição da velocidade da reação, pois o substrato passa a inibir a ação da enzima.
  - ( ) O aumento da temperatura provoca um aumento na velocidade da reação enzimática até uma temperatura crítica, quando ocorre uma queda na atividade da enzima em consequência de sua desnaturação.
  - ( ) A velocidade de uma determinada reação enzimática está associada ao pH, sendo que cada enzima tem um pH ótimo de atuação.
  - ( ) A atividade de uma determinada enzima é inibida irreversivelmente por um mecanismo chamado de inibição competitiva, na qual o inibidor tem a forma semelhante à do substrato.

2. Sabe-se hoje que as dietas erradas e a baixa atividade física podem provocar acúmulo de lipídios circulantes, desencadeando a formação de placas de ateroma. Ainda, a obesidade já assusta como uma epidemia. Várias são as dietas que prometem emagrecimento rápido e sem riscos ou a diminuição de lipídios circulantes por uso de chás e ervas. Como os lipídios são altamente energéticos, as pessoas em regime costumam usar medicamentos que impeçam sua absorção. Todavia, a não absorção de lipídios provoca diarreias, as quais aumentam o trânsito intestinal e a perda de nutrientes importantes, como as vitaminas lipossolúveis. Nesse contexto, analise as frases e marque a que estiver correta.
- a) Essas vitaminas lipossolúveis, por aumentarem o peso corpóreo, devem ser eliminadas da dieta.
  - b) A ausência dos lipídios na dieta torna a absorção dessas vitaminas desnecessária.
  - c) Essas vitaminas reagem com os medicamentos, transformando-se em outras vitaminas.
  - d) Por serem lipossolúveis, são absorvidas pelas proteínas de membrana.
  - e) Essas vitaminas se dissolvem nos lipídios e são absorvidas junto com eles.
3. Considere as seguintes afirmativas:
- I. Enzimas são proteínas que atuam como catalisadores de reações químicas.
  - II. Cada reação química que ocorre em um ser vivo, geralmente, é catalisada pelo mesmo tipo de enzima.
  - III. A velocidade de uma reação enzimática depende de fatores como temperatura e pH do meio.
  - IV. As enzimas sofrem um enorme processo de desgaste durante a reação química da qual participam.
- São verdadeiras as afirmativas:
- a) I e III, apenas.
  - b) III e IV, apenas.
  - c) I e II, apenas.
  - d) I, II e IV, apenas.
  - e) I, II, III e IV.
4. Explique o que se entende por sítio ativo de uma enzima e qual o papel de uma coenzima em uma reação química.
5. O que significa o termo “essencial” em relação às vitaminas na dieta humana?
- a) Necessário para toda a síntese de proteínas.
  - b) Apenas disponível em fontes animais.
  - c) Não pode ser sintetizado por humanos.
  - d) Não pode ser codificado pelo DNA.
  - e) Não pode ser fabricado no fígado.
6. Para que haja o reconhecimento entre o substrato e a enzima, há necessidade de que ocorra um “encaixe” entre ambas, o qual se dá por meio do centro ou sítio ativo da enzima. Com relação ao centro ativo de uma enzima, escolha a alternativa verdadeira.
- a) Quase todos os aminoácidos da proteína participam diretamente na reação catalítica de uma enzima.
  - b) Todos os aminoácidos envolvidos na catálise se encontram distantes uns dos outros por serem adjacentes na sequência primária da proteína.
  - c) A conformação do centro ativo não existe antes de o substrato se ligar à enzima.

- d) Os aminoácidos envolvidos na catálise encontram-se bastante próximos devido à conformação específica da proteína.
- e) O centro ativo só inclui um aminoácido.
7. “Cerca de 27 milhões de brasileiros têm intolerância ao leite por deficiência na produção de uma enzima do intestino”. Sobre a enzima citada no artigo, e as enzimas em geral, podemos afirmar que:
- a) aumentam a energia de ativação necessária para as reações.
  - b) atuam de forma inversamente proporcional ao aumento da temperatura.
  - c) são altamente específicas em função de seu perfil característico.
  - d) são estimuladas pela variação do grau de acidez do meio.
  - e) são consumidas durante o processo, não podendo realizar nova reação do mesmo tipo.
8. Toda enzima, ao iniciar a sua ação catalítica, começa a atuar sobre o seu substrato específico, dando origem a produtos. Contudo, a ação de uma enzima não deve ocorrer de maneira ininterrupta; por esse motivo, para se inibir a ação de uma enzima, podemos fornecer à célula uma substância que ocupe o sítio ativo dessa enzima. Portanto, a substância que irá diminuir a ação de uma enzima específica deve:
- a) apresentar a mesma concentração que a enzima.
  - b) ter a mesma estrutura espacial do substrato da enzima.
  - c) destruir o substrato reconhecido pela enzima.
  - d) apresentar a mesma função biológica do substrato em questão.
  - e) promover a desnaturação dessa enzima.
9. As estatinas, por seu grande êxito na prevenção da doença coronariana, estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo. Essas substâncias atuam sobre a enzima que regula a síntese de colesterol pelo fígado, denominada, simplificada, de HMG-CoA redutase. Para testar a eficiência de vários derivados de estatinas, utilizou-se uma preparação de HMG-CoA redutase isolada de tecido hepático. A velocidade de reação dessa preparação enzimática foi medida em função de concentrações crescentes de seu substrato HMG-CoA, na ausência e na presença de uma concentração fixa de três derivados de estatina. Nesses experimentos, o pH, a temperatura, a concentração da enzima e a concentração dos cofatores necessários foram mantidos constantes. O gráfico a seguir representa os resultados encontrados: a curva 1 foi obtida na ausência de estatinas.



Analise as afirmativas a seguir e assinale a correta.

- a) A velocidade de uma enzima é aumentada com a presença de um inibidor enzimático.
  - b) Fatores como pH, temperatura, concentração da enzima e cofatores não influenciam diretamente na ação catalítica de uma enzima.
  - c) As estatinas realizaram o papel de inibidor enzimático por apresentar uma porção em sua estrutura, a qual foi reconhecida pelo centro ativo da enzima HMG-CoA redutase.
  - d) As estatinas realizaram o papel de inibidor enzimático por apresentar uma porção em sua estrutura, a qual foi reconhecida pelo substrato.
  - e) Quanto menor a concentração de inibidor presente em uma reação, maior será o processo de inibição da ação catalítica de uma enzima.
10. Ao analisarmos a função biológica de uma enzima, não podemos afirmar que:
- a) enzimas são moléculas que atuam como catalisadores.
  - b) as enzimas são específicas.
  - c) as enzimas fornecem energia para aumentar a velocidade das reações.
  - d) a atividade enzimática pode ser regulada.
  - e) as enzimas são auxiliadas pela presença de cofatores.

A blue textured background, possibly representing water or a fabric, with a dark blue horizontal band at the bottom.

## CAPÍTULO 10

A blurred white background with faint, vertical, plant-like shapes, possibly reeds or grass, creating a soft, out-of-focus effect.

# CARBOIDRATOS

Conforme já foi mencionado, os alimentos que ingerimos podem ser classificados como proteínas, carboidratos ou lipídios, sendo esses compostos a base dos seres vivos, úteis para a manutenção de estruturas do organismo, assim como para fornecer energia para as suas funções.

Os carboidratos, também chamados de açúcares ou glicídios, são considerados fonte primordial de energia para os seres vivos, e também apresentam grande importância biológica do ponto de vista estrutural e metabólico.

A fórmula geral de um carboidrato é representada por  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , isto é, apresenta em sua composição *carbono, hidrogênio e oxigênio*.

## 10.1 CLASSIFICAÇÃO

Os carboidratos podem ser classificados de acordo com a sua estrutura em:

- Poli-hidroxialdeídos – liberam aldeído quando sofrem hidrólise (Figura 10.1).

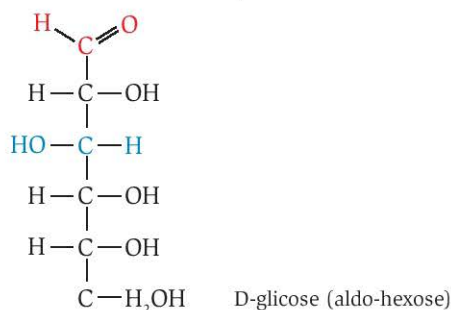


Figura 10.1: Representação da forma estrutural de um poli-hidroxialdeído (D-glicose; aldo-hexose)

- Poli-hidroxicetonas – liberam cetona quando sofrem hidrólise (Figura 10.2).

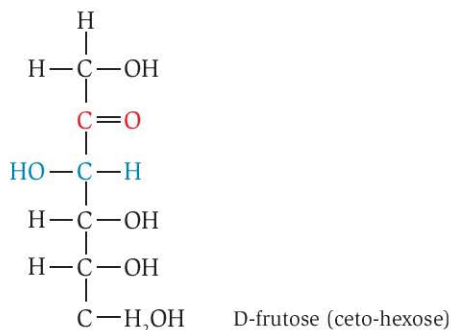


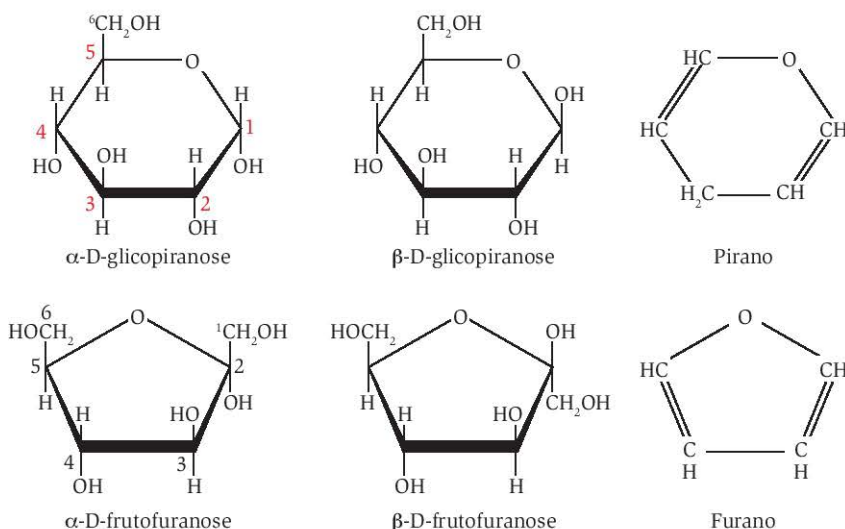
Figura 10.2: Representação da forma estrutural de uma poli-hidroxicetona (D-frutose; ceto-hexose)

São denominados açúcares, pois os carboidratos presentes na alimentação, como glicose, sacarose e frutose, dão a característica doce aos alimentos.

O tipo mais comum de carboidrato é representado pelos *monossacarídeos*. Dois desses monossacarídeos ocorrem em forma livre na natureza e em quantidades significantes, sendo eles a *glicose* e a *frutose*, ambos com seis átomos de carbono ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) – Figuras 10.1 e 10.2.

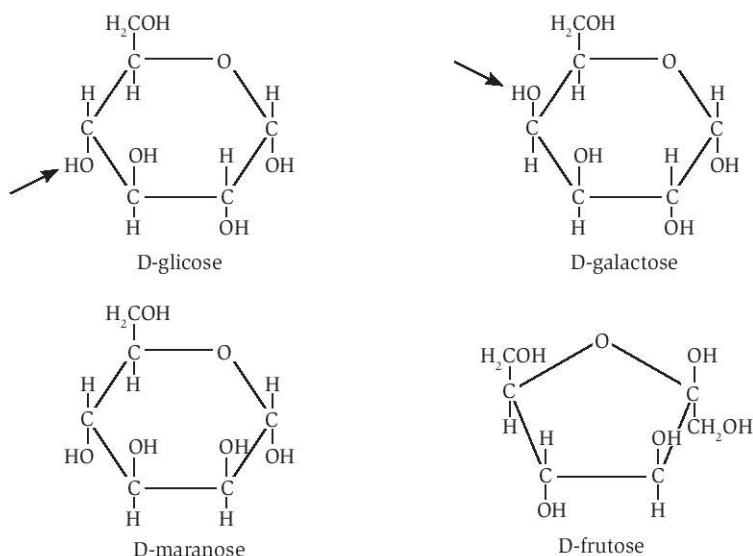
Um fato curioso que deve ser notado é que, nos carboidratos com seis carbonos, como a glicose, os anéis podem apresentar seis lados (piranose), com o oxigênio fazendo parte destes,

e um carbono fora do anel. Na frutose, o anel é composto por cinco lados (furanose), com o oxigênio fazendo parte deste e dois dos átomos de carbono localizados fora do anel (Figura 10.3).



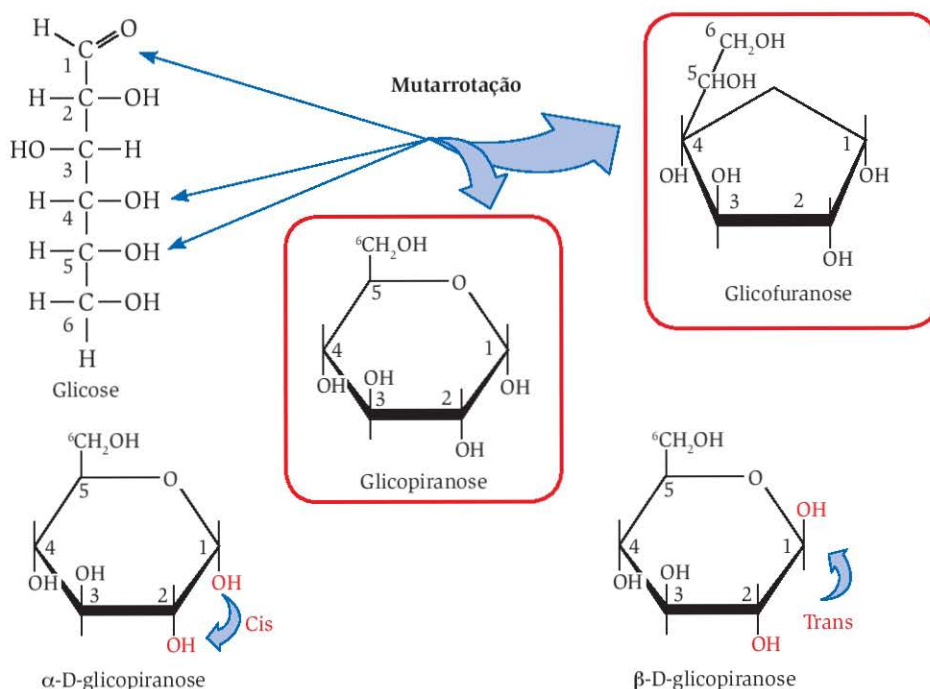
**Figura 10.3:** Representação das estruturas de carboidratos com seis carbonos. Os anéis que contêm seis lados são denominados piranose, com o oxigênio fazendo parte deste e um carbono localizado fora do anel. Os carboidratos com anel composto por cinco lados são denominados de furanose, com o oxigênio fazendo parte deste e dois dos átomos de carbono presentes fora do anel. O principal exemplo é a frutose.

Todas as quatro formas da Figura 10.4 são assimétricas, isto é, se colocarmos uma de frente para um espelho, a imagem não será idêntica à original.



**Figura 10.4:** Fórmula dos açúcares de ocorrência natural. Notar que a única diferença entre a D-glicose e D-galactose é a posição da hidroxila no carbono-4 (como indicam as setas).

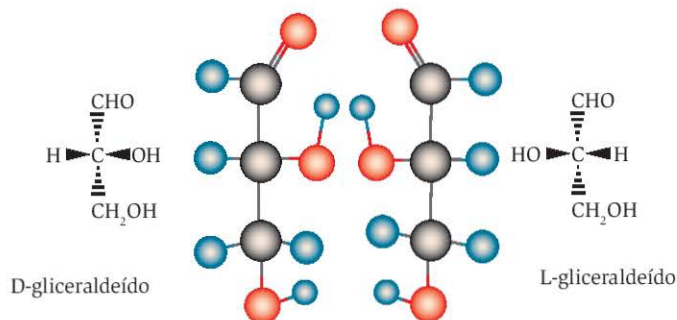
Outra curiosidade em relação aos monossacarídeos é que o grupo OH ligado ao carbono da extrema direita (carbono-1) pode vir a ocupar duas posições distintas, como demonstrado na Figura 10.5, de uma molécula de glicose, podendo esta molécula ser denominada  $\alpha$ -D-glicopirranose ou  $\beta$ -D-glicopirranose.



**Figura 10.5:** Representação do processo de ciclização de uma cadeia de carbonos, dando origem às moléculas de  $\alpha$ -D-glicopirranose ou  $\beta$ -D-glicopirranose.

Isomeria, de acordo com a convenção proposta por Fisher (Figura 10.6):

- D-monossacarídeo: é aquele que, quando escrito como projeção de Fisher, tem o -OH no seu penúltimo carbono alfa à direita;
- L-monossacarídeo: é aquele que tem -OH no seu penúltimo carbono alfa à esquerda.

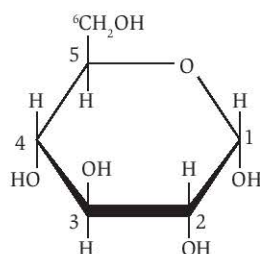


**Figura 10.6:** Estruturas do gliceraldeído na forma L e D (isômeros).

## 10.2 MONOSSACARÍDEOS

### 10.2.1 GLICOSE

A glicose (Figura 10.7) também é conhecida como *dextrose*, sendo o principal açúcar do sangue (0,1%). Quando não existe a ingestão de glicose, esta pode ser administrada endovenosamente em solução salina. A glicose está amplamente distribuída em frutas.



$\alpha$ -D-glicopiranoose

Figura 10.7: Representação de uma molécula de  $\alpha$ -D-glicopiranoose.

A glicose é o carboidrato de maior importância para o organismo, e a digestão do amido libera várias moléculas de glicose, que são distribuídas para as células pela corrente sanguínea.

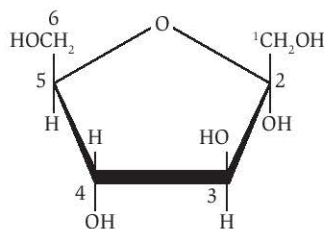
Como a glicose não precisa passar pelo processo de digestão, esta pode ser administrada por via endovenosa em pacientes que apresentam incapacidade de ingestão de alimentos.

### 10.2.2 GALACTOSE

A galactose é um isômero óptico da glicose (conforme mostrado na Figura 10.4), sendo formada nas glândulas mamárias a partir da glicose. A união de uma molécula de galactose e uma de glicose dá origem ao dissacarídeo conhecido como *lactose* (açúcar do leite materno).

### 10.2.3 FRUTOSE

A frutose (Figura 10.8) também se encontra distribuída amplamente em frutas e mel.



$\alpha$ -D-frutofuranose

Figura 10.8: Representação de uma molécula de  $\alpha$ -D-frutofuranose.

Além das hexoses citadas anteriormente (glicose, galactose e frutose), existem duas pentoses de elevado peso molecular e de vital importância para o organismo, que são a D-ribose e a D-desoxirribose, mostradas na Figura 10.9.

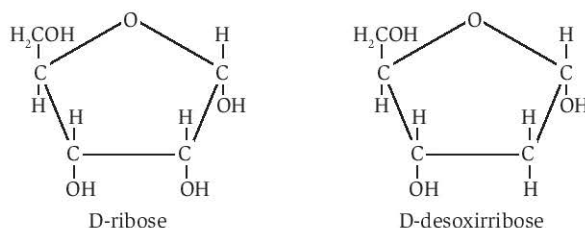


Figura 10.9: Estrutura de duas pentoses (D-ribose e D-desoxirribose).

### 10.3 DISSACARÍDEOS

Os compostos formados por duas moléculas de monossacarídeos por meio de ligações glicosídicas (Figura 10.10) recebem o nome de dissacarídeo. Estes podem ser classificados como: sacarose, maltose e lactose.

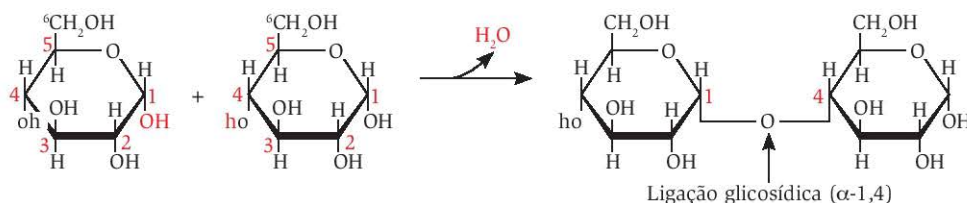


Figura 10.10: Demonstração de uma ligação glicosídica (entre duas moléculas de glicose). Note que nesse tipo de ligação sempre ocorre a liberação de uma molécula de água.

#### 10.3.1 SACAROSE

A sacarose (Figura 10.11) é formada pela ligação entre uma molécula de glicose e uma de frutose.

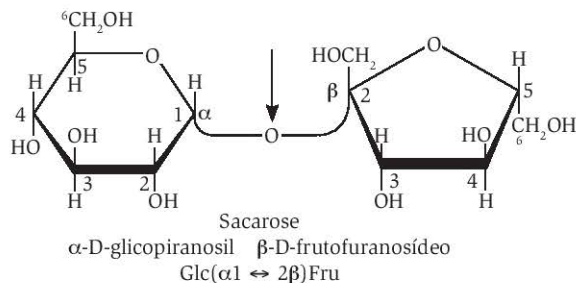
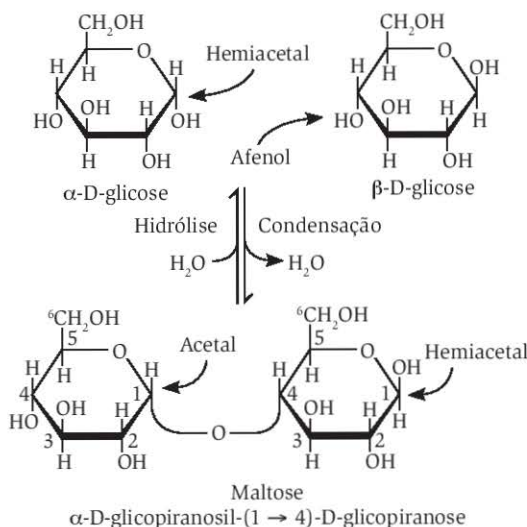


Figura 10.11: Representação de uma molécula de sacarose, a qual é formada por uma molécula α-D-glicopiranoase e uma de β-D-frutofuranose, unidas por meio de uma ligação glicosídica α-1/β-2 (demonstrada pela seta).

- Pode ser encontrada na cana-de-açúcar, na beterraba, e também em frutas e vegetais.
- É considerado o dissacarídeo de maior importância para o ser humano, por ser o açúcar de maior incidência na natureza.
- Possui alta solubilidade em água.

### 10.3.2 MALTOSE

A maltose (Figura 10.12) é composta pela união entre duas moléculas de glicose.

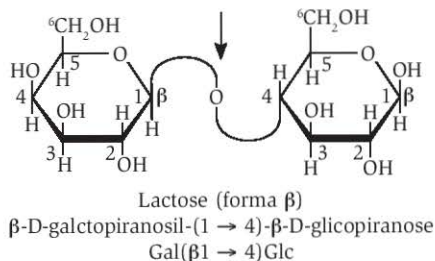


**Figura 10.12:** Representação da forma estrutural de uma molécula de maltose, a qual é formada pela união de duas moléculas de α-D-glicopiranosose, por ligação glicosídica do tipo α-1,4.

- É o açúcar do malte.
- Não se apresenta na forma livre na natureza, mas é o produto final do processo de hidrólise do amido.
- Apresenta-se menos doce do que a sacarose.
- Apresenta alta solubilidade em água.
- É utilizada em fórmulas nutricionais para a alimentação infantil.

### 10.3.3 LACTOSE

A lactose (Figura 10.13) é formada pela união de uma molécula de glicose com uma de galactose.



**Figura 10.13:** Representação da forma estrutural de uma molécula de lactose, a qual é formada pela união de uma molécula de β-D-galactose com uma molécula de β-D-glicopiranosose, por uma ligação glicosídica do tipo β-1,4 (demonstrada pela seta).

- A lactose é conhecida como o açúcar presente no leite.
- Não apresenta boa solubilidade em água.
- Apresenta-se menos doce do que a sacarose.
- É formada apenas em glândulas mamárias da mãe em períodos de lactação.

## 10.4 OLIGOSSACARÍDEO

Quando existem poucos monossacarídeos (de três a nove moléculas) unidos por ligações glicosídicas, dizemos que este composto é um *oligosacarídeo*, e a ligação é formada entre as hidroxilas (OH) presentes em duas moléculas de monossacarídeos, ocorrendo a eliminação de uma molécula de água (Figura 10.9).

Entre os oligossacarídeos, os mais comuns são os dissacarídeos, que englobam a sacarose (uma molécula de glicose unida a uma molécula de frutose) e a lactose (uma molécula de glicose unida a uma molécula de galactose), conforme mostrado na Figura 10.14.

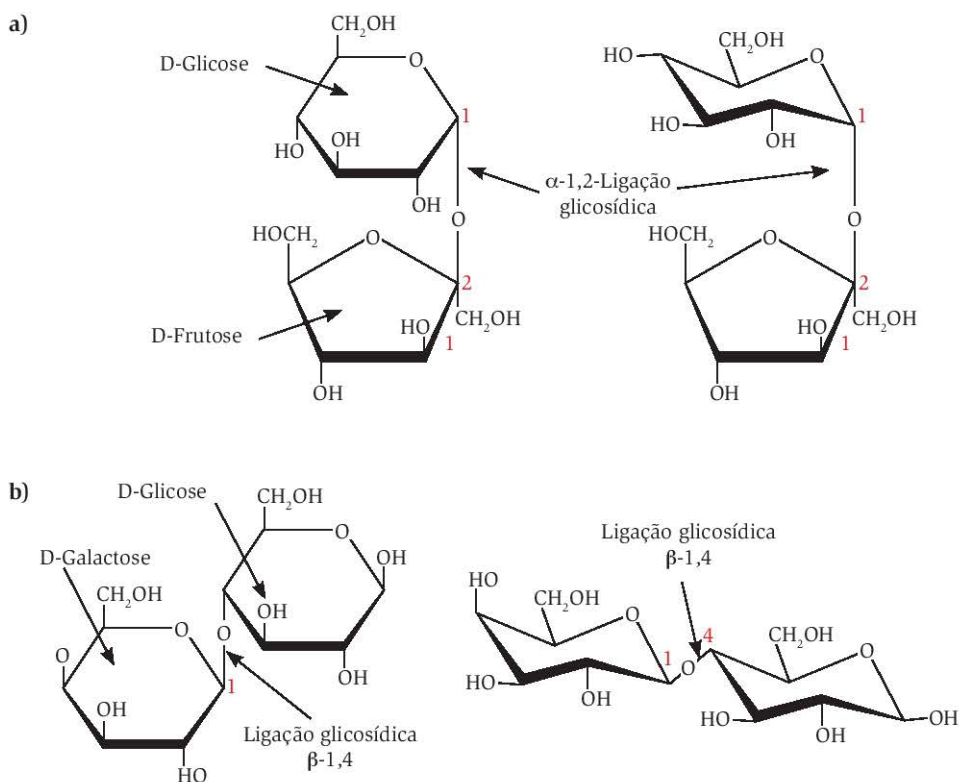


Figura 10.14: Representação de dois dissacarídeos, a sacarose (a) e a lactose (b).

As fontes naturais de maior importância para a sacarose são a cana-de-açúcar e a beterraba. O suprimento mundial de açúcar difere com relação à região de produção. No Brasil, a principal fonte é a cana-de-açúcar, o qual também pode ser exportado, porém a União Europeia é considerada a segunda maior produtora de açúcar extraído de beterraba.

A lactose, outro dissacarídeo de grande importância, representa 5% do leite.

Nas ligações glicosídicas dos dissacarídeos, sacarose e lactose apresentam uma diferença em sua disposição relacionada com os anéis, sendo que a sacarose apresenta a ligação glicosídica em um plano abaixo dos anéis, e a lactose apresenta a ligação glicosídica acima dos anéis. Convencionalmente, a ligação da sacarose é denominada alfa ( $\alpha$ ) e a da lactose é denominada beta ( $\beta$ ) (Figura 10.14).

## 10.5 POLISSACARÍDEO

Como os monossacarídeos possuem a capacidade de união para formar os dissacarídeos, existe a possibilidade inerente de tais compostos se ligarem a vários outros monossacarídeos. Os polímeros podem ser formados por centenas e até milhares de unidades de monossacarídeos, os quais geralmente são formados por monossacarídeos de glicose.

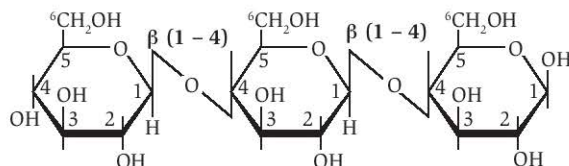
Os polissacarídeos são os carboidratos que, por processo de hidrólise, produzem muitos monossacarídeos, sendo o polissacarídeo de maior importância aquele formado por unidades repetidas de glicose.

Os principais polissacarídeos são: amido, glicogênio e celulose.

### 10.5.1 CELULOSE

A união dos monossacarídeos de glicose em uma cadeia linear dá origem à celulose. As unidades de glicose presentes na celulose são mantidas unidas por meio de ligações glicosídicas entre o carbono-1 e o carbono-4 em uma configuração  $\beta$ , formando a ligação  $\beta$ -1,4 (Figura 10.15).

A celulose não pode ser digerida pelo homem por apresentar ligações do tipo  $\beta$ -1,4, que caracterizam uma cadeia linear e extremamente rígida, e pelo fato de não possuímos enzimas específicas para esse tipo de composto.



**Figura 10.15:** Apresentação de parte de uma molécula de glicose. É importante notar que a celulose é formada pela junção de monossacarídeos do tipo  $\beta$ -D-glicose, unidos por ligações glicosídicas do tipo  $\beta$ -1,4.

### 10.5.2 GLICOGÊNIO E AMIDO

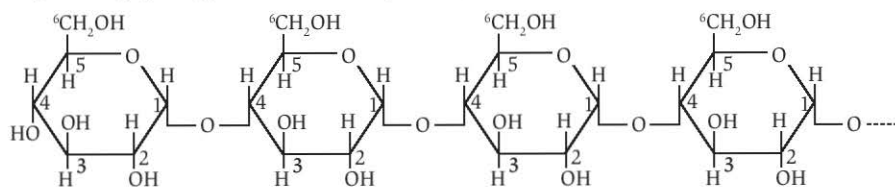
Quando ocorre a formação de uma cadeia de monossacarídeos de glicose ramificada, esta recebe o nome de glicogênio (animal) ou amido (vegetal) e é altamente ramificada. Os resíduos de glicose na parte da cadeia que se apresenta linear, os monossacarídeos, são mantidos unidos por ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4. No ponto da cadeia ocorre ramificação, esta apresenta uma ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,6 (Figuras 10.16a e 10.16b).

O glicogênio é o principal estoque de energia animal de utilização rápida, o qual corresponde a 1 a 2% das reservas energéticas do organismo, distribuído entre tecido muscular e hepático:

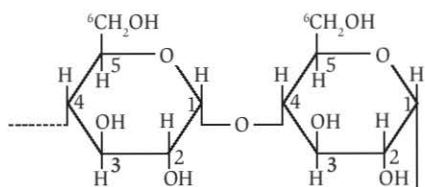
- 300 a 400 gramas no músculo;
- 80 a 90 gramas no fígado.

Assim, o amido corresponde a polímeros de unidades de  $\alpha$ -D-glicose, sendo formado por duas estruturas:

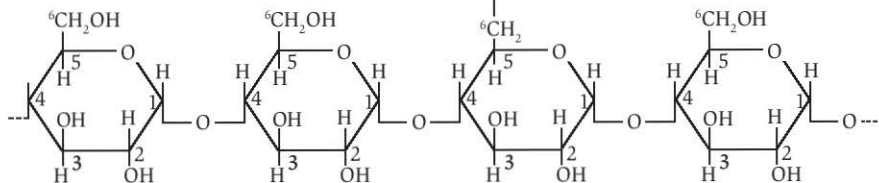
1. *amilose*: cadeias contínuas não ramificadas com mais de 4.000 unidades  $\alpha$ -D-glicose unidas pelas ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4;
2. *amilopectina*: polímero muito ramificado consistindo de 24-30 unidades de D-glicose unidas pelas ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4 e ramificações criadas pelas ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,6.



(a) Amilose com ligação  $\alpha$ -1,4



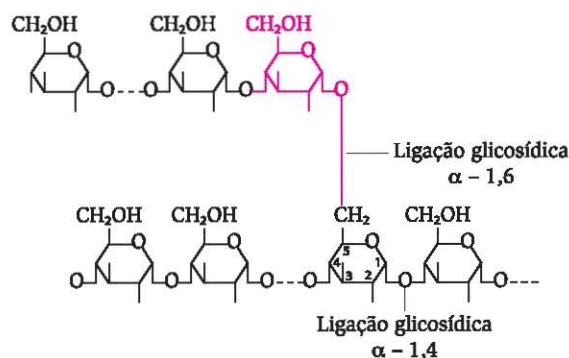
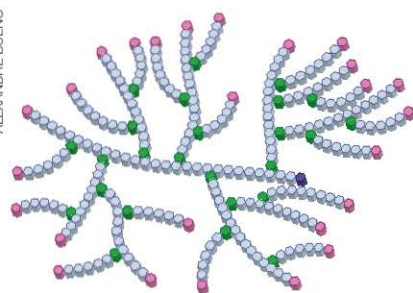
(b) Amilopectina e/ou glicogênio, com ligação  $\alpha$ -1,6 (ponto de ramificação)



Amilopectina e/ou glicogênio, com ligação  $\alpha$ -1,4

**Figura 10.16a:** A amilose apresenta uma cadeia linear formada por moléculas de glicose unidas por ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4; b) amilopectina e/ou glicogênio apresenta ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4 na cadeia linear e, nos pontos de ramificação, apresenta ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,6.

ALEXANDRE BUENO



**Figura 10.16b:** Esquema estrutural do glicogênio (à esquerda) e representação de moléculas de glicose unidas por ligações  $\alpha$ -1,4 e  $\alpha$ -1,6 (à direita).

**RESUMINDO:**

Os carboidratos mais abundantes na dieta alimentar de um ser humano são: amido, sacarose, lactose e fibras. As fibras não podem ser digeridas por seres humanos (celulose). O monossacarídeo de maior importância na alimentação do homem é a glicose, seguida por frutose e lactose.

Assim, os carboidratos são compostos importantes em muitas funções biológicas, como:

- reserva energética dos vegetais (amido) e de animais (glicogênio);
- fonte de energia para o organismo, por meio da oxidação no interior das células (metabolismo celular);
- fonte de átomos de carbono para a síntese de outros compostos celulares;
- componentes estruturais de células e tecidos.

## 10.6 GLICOCONJUGADOS

Os glicoconjugados são compostos de grande importância, pois fazem parte de estruturas como a membrana celular e a matriz extracelular. Funcionam também como portadores de informações, podendo fornecer o endereçamento de proteínas, para o reconhecimento célula-célula. Os glicoconjugados são formados pela associação de carboidratos, sejam eles oligossacarídeos ou polissacarídeos, com lipídios ou proteínas.

As glicoproteínas são formadas pela associação de carboidratos, e a ligação com a proteína ocorre pela ligação do carboidrato com a hidroxila do resíduo de serina ou treonina (O-ligados), por meio do carbono anomérico. A ligação glicosídica pode também ser do tipo N-ligada, quando a ligação se dá com o nitrogênio da função amida do aminoácido Asn.

A associação do carboidrato à proteína pode alterar a solubilidade desta ou ainda intervir na sequência de eventos que se processam em seu enovelamento (estrutura terciária), no caso de proteínas recém-sintetizadas.

Os glicolipídios ou lipopolissacarídeos são formados pela associação dos açúcares com os lipídios. Podemos citar como exemplo desta classe os gangliosídios, os quais se encontram em membranas celulares de eucariotos e podem determinar, no caso das hemácias, os tipos de grupos sanguíneos. Outro exemplo é o lipopolissacarídeo, o qual se encontra nas membranas externas de bactérias gram-negativas, o que ajuda o sistema imune do organismo infectado a reconhecer a presença de algo que não lhe é próprio e combatê-lo.

## 10.7 FIBRAS

As fibras constituem um dos principais componentes das paredes celulares das plantas e são resistentes às enzimas que digerem os alimentos. Assim, fibras podem ser consideradas um conjunto de substâncias derivadas de vegetais resistentes à ação das enzimas digestivas humanas.

Podem ser classificadas em fibras solúveis (FS) e fibras insolúveis (FI), de acordo com a solubilidade de seus componentes em água. A maior parte das pectinas, gomas e certas hemiceluloses são FS, enquanto a celulose, algumas pectinas, grande parte das hemiceluloses e a lignina são FI.

A ingestão de fibras hidrossolúveis (provenientes de farelo de aveia, legumes, cevada, arroz integral, ervilhas, cenouras e outras frutas) diminui o colesterol sérico e tem sido cada vez mais prescrita como componente de uma dieta equilibrada. Porém, o excesso de ingestão de fibras reduz a absorção intestinal de minerais, como ferro, cálcio e fósforo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, T. M.; NEVES, M. F.; MORAES, M. A. D. Cadeias produtivas do açúcar do Estado de São Paulo e da França: comparação dos sistemas produtivos, organização, estratégias e ambiente institucional. *Agricultura em São Paulo*, 50(2):65-80, 2003.
- AOKI, Marcelo Saldanha et al. Suplementação de carboidrato não reverte o efeito deletério do exercício de *endurance* sobre o subsequente desempenho de força. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 9, n. 5, p. 282-287, 2003.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BLACK, M.; CORBINEAU, F.; GRZESIK, M.; GUY, P.; CÔME, D. Carbohydrate metabolism in the developing and maturing wheat embryo in relation to its desiccation tolerance. *Journal of Experimental Botany*, v. 47, n. 295, p. 161-169, 1996.
- BUCHS, A. E.; SASSON, S.; JOOST, H. G.; CERASI, E. Characterization of GLUT5 domains responsible for fructose transport. *Endocrinology*, 139(3):827-831, 1998.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HERRERA, V. E.; ABREU, A.; STOCO, M. C. M.; LOPES, L. O.; BARBOSA, D. H. *A competitividade da agroindústria sucroalcooleira do Brasil e o mercado internacional: barreiras e oportunidades*. Sociedade Brasileira de Economia e Sociologia Rural, Ribeirão Preto, 24 e 27 de Julho de 2005.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MOLIS, C. et al. Digestion, excretion, and energy value of fructooligosaccharides in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 64, n. 3, p. 324-328, 1996.
- PASSOS, L. M. L.; PARK, Y. K. Fruto-oligosacarídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural*, v. 33, n. 2, p. 385-390, 2003.
- PEREIRA, Karla Dellanoce. Amido resistente, a última geração no controle de energia e digestão saudável. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 27, supl.1, p. 88-92, 2007.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- PRETTO, F. M.; SILVEIRA, T. R.; MENEGAZ, V.; OLIVEIRA, J. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes: diagnóstico através do teste do hidrogênio expirado com o leite de vaca como substrato. *Jornal de Pediatria*, v. 78, n. 3, p. 213-218, 2002.
- RAMOS, P. Os mercados mundiais de açúcar e a evolução da agroindústria canavieira do Brasil entre 1930 e 1980: do açúcar ao álcool para o mercado interno. *Economia Aplicada*, v. 11, n. 4, p. 559-585, out.-dez. 2007.
- SEGAL, S.; BERRY, G. T. Disorders of galactose metabolism. In: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. J.; VALLE, D. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7. ed. New York: McGraw Hill; p. 967-1000, 1995.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- TYFIELD, L. A. Galactosaemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype. *European Journal of Pediatrics* 159 [suppl. 3]: S204-S207, 2000.
- VASQUEZ, A. B. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa. In: SANJURJO, P.; VASQUEZ, A. B. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2. ed. Madrid: Ediciones Ergon, p. 282-291, 2007.

**INTOLERÂNCIA À LACTOSE, GALACTOSEMIA E FRUTOSEMIA**

Intolerância aos carboidratos é uma denominação utilizada para caracterizar manifestações clínicas que ocorrem devido a alterações da digestão e/ou da absorção desses alimentos. As alterações primárias ocorrem por deficiências congênitas de transportadores de monossacarídeos ou de enzimas que hidrolisam os açúcares mais complexos; portanto, essas alterações podem ocorrer por meio da ausência completa ou por deficiência de atividade dos diversos complexos enzimáticos envolvidos na digestão dos carboidratos.

Classificação das intolerâncias aos carboidratos:

1. *Intolerância aos polissacarídeos*

- ⇒ Intolerância ao amido

2. *Intolerância aos dissacarídeos*

- ⇒ Intolerância à lactose
  - Deficiência congênita da enzima lactase;
  - Deficiência ontogenética da enzima lactase ou hipolactasia tipo adulto;
  - Deficiência da enzima lactase adquirida ou intolerância secundária à lactose;
  - Alactasia congênita.
- ⇒ Intolerância à sacarose-isomaltose
  - Deficiência congênita da enzima sacarase-isomaltase.

3. *Intolerância a monossacarídeos*

- ⇒ Má absorção primária de glicose-galactose
- ⇒ Intolerância hereditária à frutose

**Intolerância à lactose**

Dentre as alterações citadas, a intolerância à lactose é uma das mais importantes e de ocorrência comum em nossa população.

Durante o processo de digestão, a lactose deve ser hidrolisada no intestino delgado nos dois monossacarídeos que a compõem: glicose e galactose. Esses produtos serão absorvidos através de transporte ativo dependente de sódio e mediados por carreador. A hidrólise da lactose é realizada por uma betagalactosidase, conhecida como *lactase*.

O ser humano, apesar de classificado como mamífero, não sobrevive apenas de leite, assim, após o desmame, há um declínio gradual na atividade da lactase. Esse fenômeno é denominado hipolactasia primária do tipo adulto, sendo a forma mais comum de deficiência de dissacaridase determinada geneticamente.

Como é uma característica genética, a atividade enzimática mantida na vida adulta tem herança autossômica dominante, enquanto a hipolactasia é uma forma de herança autossômica recessiva. O gene que controla sua produção está localizado no braço longo do cromossomo 2 (2q21).

A lactase está localizada nas microvilosidades dos enterócitos maduros em todo o intestino delgado e sua atividade não sofre influência da quantidade de lactose ingerida, nem de outros açúcares da dieta. A diminuição da atividade enzimática começa aos cinco anos em crianças brancas, e aos três anos em negras, ou pode ocorrer só na vida adulta em alguns casos. É rara a ausência total de atividade enzimática, a qual persiste em aproximadamente 10% do seu valor máximo. Quando a lactose não é digerida, esta continua dentro do intestino e chega ao intestino grosso,

onde é fermentada por bactérias, produzindo ácido láctico e gases (gás carbônico e hidrogênio, que é usado nos testes de determinação de intolerância à lactose). A presença de lactose e desses compostos no intestino grosso aumenta a pressão osmótica no lúmen intestinal, atraindo água e causando a diarreia ácida e gasosa.

Os principais sintomas da intolerância à lactose são: distensão abdominal, flatulência e dor abdominal recorrente, em cólica espástica, periumbilical ou difusa no abdome, de intensidade variável, sendo maior com o aumento da ingestão de leite e/ou derivados.

O principal tratamento consiste na retirada do dissacarídeo da dieta, uma vez que o fenômeno de indução de atividade da enzima pela dieta não existe.

O método de diagnóstico para intolerância à lactose mais aceito na atualidade é o teste do hidrogênio no ar expirado. Ele é realizado da seguinte forma: uma mistura de lactose e água é dada ao indivíduo, e pede-se que ele expire em uma bolsa coletora a cada meia hora; um aparelho específico analisa as amostras em busca de hidrogênio, um dos gases produzidos no intestino grosso. O indivíduo é considerado intolerante à lactose quando há um aumento significativo de hidrogênio no ar expirado.

Outros dois métodos de diagnóstico são:

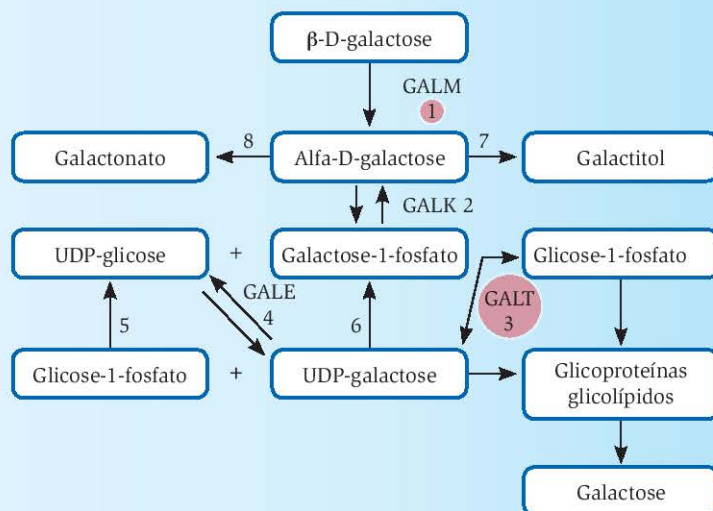
- o teste de tolerância, que consiste em fornecer lactose pura ao paciente, monitorando-se por duas horas a concentração de glicose no sangue. Se a pessoa for tolerante à lactose, a concentração de glicose no sangue aumenta, e se for intolerante, ela aumenta muito pouco ou não aumenta. Esse teste não é usado em crianças, pois a grande carga de lactose pode causar diarreia e desidratação, acarretando problemas sérios.
- o teste da acidez das fezes, realizado para determinar se a lactose chegou ao intestino grosso, o que produz ácido láctico e outros ácidos que acidificam as fezes. Esse teste é útil em crianças e pode indicar se há intolerância à lactose.

### **Galactosemia**

A galactosemia tipo 1 ou clássica é uma doença metabólica hereditária que afeta cerca de 1:30.000 a 1:60.000 recém-nascidos, caracterizada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT). O gene GALT encontra-se no cromossoma 9 (9p13). No caso desta patologia, os recém-nascidos, após ingestão de leite, apresentam uma deterioração neurológica progressiva, catarata e alterações nos sistemas digestório e renal.

A galactose é um monossacarídeo, constituinte importante da dieta desde o nascimento, tendo como fonte mais importante a lactose do leite. Após a ingestão, a lactose deve ser hidrolisada por uma galactosidase, a lactase, nas microvilosidades intestinais, o que leva à formação de glicose e galactose, sendo ambas absorvidas no intestino e encaminhadas para o fígado.

No fígado, a galactose é rapidamente metabolizada a glicose-1-fosfato pela ação de quatro enzimas que constituem a “via de Leloir”: galactose mutarotase (GALM), galactocinase (GALK), galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) e UDP galactose-4-epimerase (GALE), de acordo com o esquema apresentado a seguir (Figura 10.17).



**Figura 10.17:** Reações do metabolismo da galactose responsáveis pela interconversão galactose-glicose na via de Leloir e vias acessórias [adaptado de Segal et al, 1995].

As reações para a conversão de galactose em glicose são complexas. Primeiramente a  $\beta$ -D-galactose é epimerizada a  $\alpha$ -D-galactose pela enzima GALM (reação 1); a seguir, esta deve ser fosforilada por uma quinase hepática específica, a GALK, formando galactose-1-fosfato (reação 2); a galactose-1-fosfato reage com a UDP-glicose, por ação da GALT, produzindo glicose-1-fosfato e UDP-galactose (reação 3). É justamente esta reação que não ocorre em indivíduos com galactosemia, devido à ausência da enzima GALT.

Em um indivíduo normal, a reação 4 ocorre quando a glicose-1-fosfato formada se converte em glicose-6-fosfato pela ação da enzima fosfoglicomutase, e então é encaminhada à glicólise.

Ainda, na reação 5, a enzima pirofosforilase converte glicose-1-fosfato a UDP-glicose, que, por sua vez, é convertida em UDP-galactose pela enzima GALE. A UDP-galactose formada também pode ser fonte da galactose-1-fosfato celular por clivagem de pirofosfato (reação 6).

A alfa-D-galactose pode ser também catalisada pela aldose redutase, que reduz a galactose a *galactitol* pela via do poliál (reação 7). O acúmulo deste produto provoca catarata por se acumular no cristalino e resulta em alteração da osmolalidade deste. Ainda, por ação de uma desidrogenase, dá origem ao *galactonato* (reação 8). Estes dois produtos participam na neurodegeneração causada no indivíduo com galactosemia.

O início da doença pode se manifestar na vida intrauterina, uma vez que as vias metabólicas da galactose se desenvolvem por volta da 10ª semana de gestação. Normalmente, só após a ingestão de leite é que a doença aparece de forma aguda e fulminante associada à sepsis neonatal.

Na forma mais frequente, classificada como subaguda, o portador apresenta como sintomas vômito, diarreia, icterícia, hepatomegalia, ascite, aumento plasmático de fenilalanina e tirosina, galactosúria, aumento de galactose-1-fosfato plasmática, além de alterações do sistema nervoso (sob a forma de diminuição do QI, dispraxia verbal e tremores), disfunção ovariana, atraso no crescimento, osteoporose, catarata (resultante do acúmulo de galactitol).

*Galactosemia tipo II:* causada pela deficiência da enzima galactokinase (GALK), a qual é codificada pelo cromossomo 17q24. Existem cerca de 20 mutações conhecidas que levam ao aparecimento da galactosemia tipo II, incluindo substituição de bases, deleção de bases e grandes deleções. O quadro clínico é menos agressivo quando comparado aos tipos I e III, sendo que a catarata bilateral precoce é a principal manifestação clínica, surgindo antes da quarta semana de vida.

*Galactosemia tipo III:* causada pela deficiência de uridil-difosfato galactose-4-epimerase (GALE), é uma doença autossômica recessiva localizada no gene 1p36.

### Frutosemia

A sacarose na dieta contribui de forma quantitativa para o fornecimento de monossacarídeos. A frutose é predominante em várias frutas, incluindo maçãs, laranjas e melões. Os vegetais podem conter de 1% a 2% de seu peso na forma de frutose livre e mais 3% de frutose sob a forma de sacarose.

A sacarose, após sofrer a ação da enzima sacarase no intestino delgado, libera uma molécula de glicose e uma de frutose, que são absorvidas e enviadas para o fígado. A frutose é primariamente metabolizada no fígado, apesar de o intestino e os rins possuírem enzimas necessárias para o seu catabolismo. Sua rápida entrada no hepatócito é mediada também pela GLUT 2, não havendo gasto de energia ou necessidade do estímulo pela insulina.

A frutose deve ser convertida a compostos *intermediários da glicólise* para que possa ser utilizada pelo organismo na obtenção de energia (Figura 10.18). As reações de conversão da frutose no fígado estão esquematizadas abaixo:

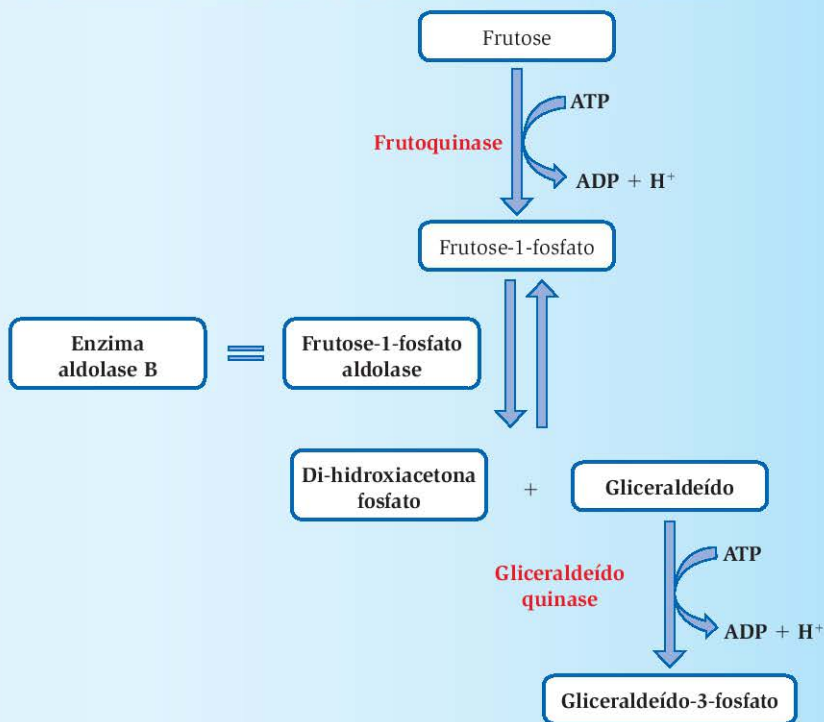
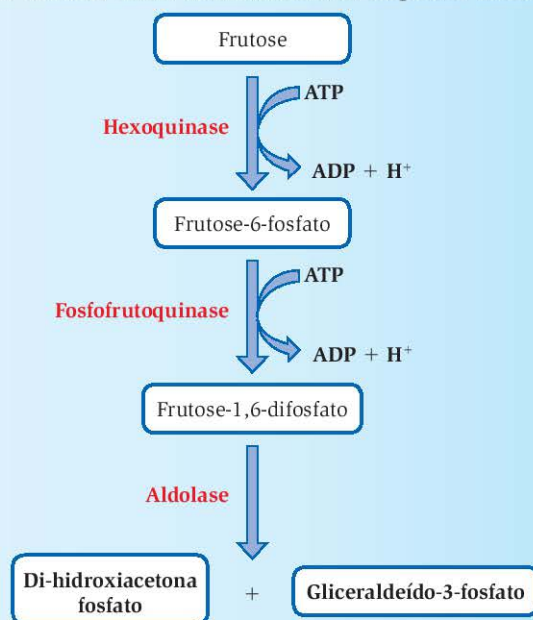


Figura 10.18: Reações de conversão da frutose, no fígado, em intermediários da glicólise.

Continua...

Já na conversão da frutose a intermediários da glicólise em tecidos como o adiposo e o muscular, que possuem a enzima hexoquinase, primeiro a frutose será convertida a frutose-6-fosfato, como demonstrado no esquema abaixo (Figura 10.19):



**Figura 10.19:** Reações de conversão da frutose, no músculo e tecido adiposo, em intermediários da glicólise.

Quando não ocorre a conversão de frutose em glicose, podem ocorrer quadros patológicos denominados frutosemias. Existem seis condições causadoras de deficiência no metabolismo da frutose: deficiência de frutoquinase, deficiência de aldolase A e B, deficiência de frutose 1,6 difosfatase, deficiência de gliceroquinase, e má absorção de frutose.

Uma das alterações mais comuns é a intolerância hereditária à frutose, uma doença metabólica autossômica recessiva (cromossomo 9q22.3) causada pela deficiência da frutose difosfato aldolase ou aldolase B. Esta enzima é essencial para o metabolismo da frutose no fígado, rins e intestino, e sua ausência leva ao acúmulo da frutose-1-fosfato e da frutose 1,6 bifosfato aldolase (aldolase B) no fígado, no rim e no intestino delgado.

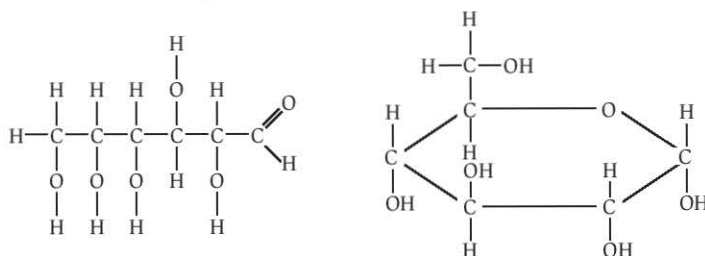
Sua incidência é de 1:20.000 a 1:30.000 nos nascidos vivos em certas partes da Europa, e parece ser muito menos comum na América do Norte.

Após a ingestão de frutose, sorbitol ou sucrose ocorrem as chamadas manifestações clínicas agudas, como: irritabilidade, letargia, recusa alimentar, vômito, dor abdominal, hipoglicemia, convulsão e coma.

Já as manifestações clínicas da síndrome da toxicidade crônica são caracterizadas por: falha no crescimento, hipoglicemia sintomática – tremores e crises convulsivas, icterícia, coagulopatia, doença hepática progressiva – cirrose, acidose metabólica, tubulopatia renal proximal e insuficiência renal crônica.

## EXERCÍCIOS

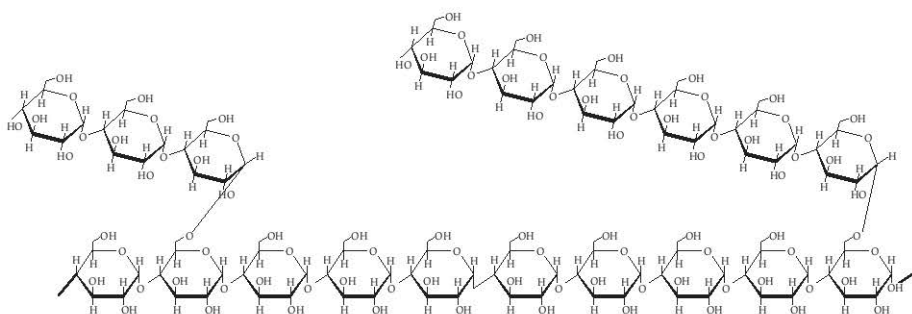
- Com relação aos carboidratos, podemos afirmar que:
  - são gorduras básicas dos seres vivos.
  - são fonte de peptídios para os seres vivos.
  - não servem para refazer a estrutura do organismo.
  - são fonte energética para os organismos.
  - o tipo de carboidrato mais comum é representado pelo triglicéride.
- A sacarose é um dissacarídeo composto formado por:
  - galactose e glicose.
  - glicose e glicose.
  - galactose e frutose.
  - frutose e frutose.
  - glicose e frutose.
- Quanto ao tipo de material de reserva energética dos vegetais e dos animais, temos respectivamente:
  - amido e lipídios.
  - glicogênio e amido.
  - amido e glicogênio.
  - lipídios e amido.
  - amido e proteínas.
- O amido é um polímero de glicoses unidas por ligações:
  - $\alpha$ -1-4.
  - $\alpha$ -1-4 e  $\alpha$ -1-6.
  - $\alpha$ -1-2.
  - $\alpha$ -1-2 e  $\alpha$ -1-6.
  - $\alpha$ -1-3 e  $\alpha$ -1-6.
- Observe a estrutura e responda:



Glicose

- Qual a utilidade da glicose para o organismo?
- Qual o nome da ligação entre duas moléculas de glicose e como ela ocorre?
- A soma de duas moléculas de glicose forma qual dissacarídeo?

6. Os carboidratos representam uma classe de biomoléculas de grande importância biológica para os seres vivos, podendo ser classificados de acordo com a sua estrutura em:
- poli-hidroxifenóis e poli-hidroxicetonas.
  - poli-hidroxialdeídos e poli-hidroxialcanos.
  - poli-hidroxifenóis e poli-hidroxialcanos.
  - poli-hidroxialdeídos e poli-hidroxicetonas.
  - poli-hidroxialdeídos e poli-hidroxialcenos.
7. Os monossacarídeos são formados por apenas uma unidade de carboidrato. A partir da união entre monossacarídeos, por meio de ligações glicosídicas, ocorre a síntese de dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos como:
- proteína, sacarose, amido e celulose.
  - lactose, amido e glicogênio.
  - triacilglicerol, maltose e glicoproteína.
  - lactose, amido e proteína.
  - lactose, amido e hemoglobina.
8. Por definição, um polissacarídeo apresenta em sua constituição mais de 12 unidades de monossacarídeos, unidos através de ligações glicosídicas, e que, por hidrólise, liberam suas unidades de monossacarídeos. Estes compostos acabam por apresentar duas funções biológicas principais, que são: armazenamento de energia e elemento estrutural. Analise a estrutura abaixo e indique qual polissacarídeo está sendo representado.

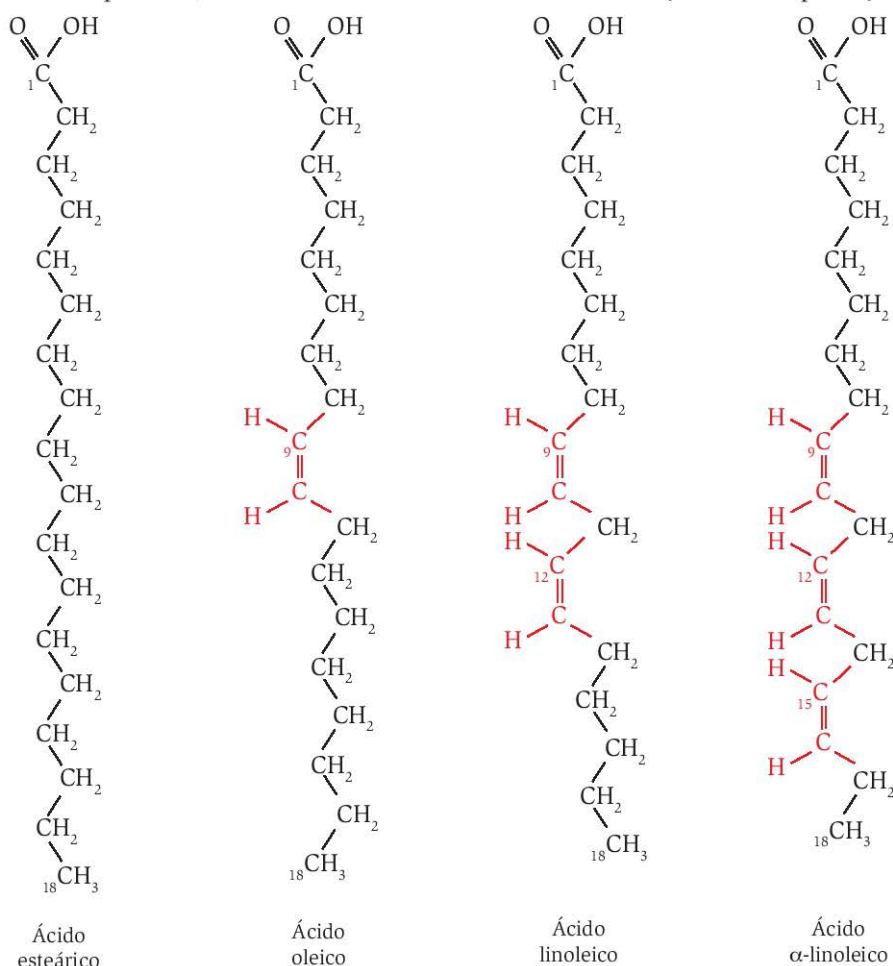


- Celulose.
  - Amilose.
  - Maltose.
  - Glicogênio.
  - Lactose.
9. A celulose é o polissacarídeo mais abundante na natureza, formado por milhares de resíduos de monossacarídeos. É encontrada na parede celular protetora das plantas (hastes, caules, troncos e em todas as partes lenhosas dos tecidos vegetais). Neste tipo de polissacarídeo, podemos encontrar ligações glicosídicas do tipo:
- $\alpha$ -1,4.
  - $\alpha$ -1,6.
  - $\alpha$ -1,4 e  $\alpha$ -1,6.
  - $\beta$ -1,4.
  - $\beta$ -1,6.

## CAPÍTULO 11

# LIPÍDIOS

Os lipídios são compostos formados por uma cadeia linear de carbonos (Figura 11.1), geralmente com número par e um grupo de ácido carboxílico em uma de suas extremidades. Este tipo de estrutura, devido à sua cadeia linear de carbonos, geralmente apresenta uma baixa solubilidade em água, fato que coloca os lipídios em uma posição biológica delicada e importante, sendo constituinte da membrana celular (bicamada lipídica).



**Figura 11.1:** Estruturas representando ácidos graxos com 18 carbonos. É importante notar que o ácido esteárico é um ácido graxo saturado, isto é, apresenta apenas ligações simples entre os carbonos; o ácido oleico apresenta uma dupla ligação no carbono 9; o ácido linoleico apresenta duas ligações duplas entre os carbonos nas posições 9 e 12; e o ácido  $\alpha$ -linolênico apresenta três ligações duplas entre os carbonos, nas posições 9, 12 e 15.

Os lipídios são responsáveis por várias funções biológicas, como, por exemplo:

- reserva de energia (tecido adiposo);
- isolante elétrico (bainha de mielina);
- isolante térmico (tecido adiposo);
- absorção de impactos (tecido adiposo);

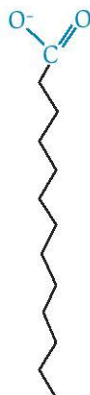
- base para hormônios (sexuais masculino e feminino);
- processos digestivos (saís biliares);
- composição da membrana celular (fosfolipídio);
- resposta inflamatória e imunológica (corticosteroides).

Assim como as proteínas, os ácidos nucleicos e os carboidratos, as estruturas lipídicas se apresentam como componentes essenciais da constituição celular, visto que são distribuídas por todos os tipos de células, como constituinte principal da membrana celular (bicamada lipídica).

## 11.1 CLASSIFICAÇÃO DOS LIPÍDIOS

### 11.1.1 ÁCIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos são compostos formados por uma longa cadeia linear de carbonos (cadeia hidrocarbonada), geralmente com número par, apresentando um ácido carboxílico em sua extremidade (Figura 11.2).



**Figura 11.2:** Estrutura representativa de ácido graxo saturado.

Os ácidos graxos representam a unidade estrutural dos lipídios, sendo que ocorrem na natureza como substâncias livres ou esterificadas. A maior parte encontra-se esterificada com o glicerol, dando origem aos triacilgliceróis. Os óleos e as gorduras são misturas relativamente complexas de triacilgliceróis. As propriedades físicas, químicas e nutricionais de óleos e gorduras dependem, fundamentalmente, da natureza, do número de átomos de carbono e da posição dos grupos acila presentes nas moléculas dos triacilgliceróis.

Os ácidos graxos mais abundantes na natureza apresentam em sua constituição 16 ou 18 átomos de carbono. Estão incluídos entre eles os ácidos palmítico, esteárico, linoleico e oleico. Estes ácidos aparecem como os principais constituintes dos triacilgliceróis, dos óleos de soja, dendê, girassol, caroço de algodão, oliva, amendoim, que representam 84% da produção mundial de óleos vegetais.

De acordo com a cadeia de carbonos que constituem os ácidos graxos, estes podem ser classificados em: ácido graxo saturado e ácido graxo insaturado.

### ÁCIDO GRAXO SATURADO

Este tipo de estrutura apresenta entre os átomos de carbono apenas ligações químicas simples, sendo representado pela gordura (animal). Em temperatura ambiente, este tipo de estrutura molecular sempre se encontra no estado sólido (Figura 11.2).

### ÁCIDO GRAXO INSATURADO

Este tipo de estrutura apresenta pelo menos uma ligação dupla entre os átomos de carbono, sendo representado pelo óleo. Em temperatura ambiente, este tipo de estrutura sempre se encontra no estado líquido, característica dos vegetais (Figura 11.3).

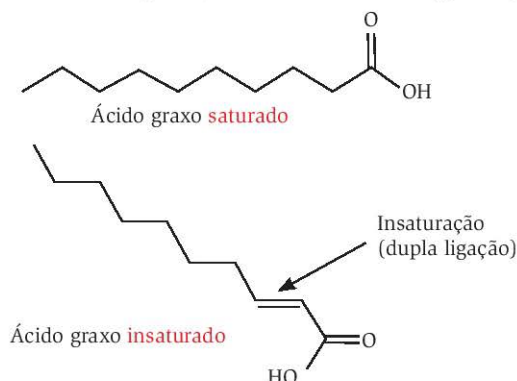


Figura 11.3: Estrutura representativa de ácido graxo saturado e ácido graxo insaturado.

Devido à presença de insaturações entre os átomos de carbono, existe a possibilidade da ocorrência de isômeros do tipo *cis* ou do tipo *trans*. As ligações duplas dos ácidos insaturados estão localizadas na cadeia de forma não conjugada, podendo se apresentar na configuração de ácido insaturado *cis*. No processo de rancidez auto-oxidativa ou nos processos de hidrogenação catalítica catalisada por níquel ou aquecimento prolongado a temperaturas elevadas, a configuração *cis* pode ser convertida no isômero *trans* (Figura 11.4).

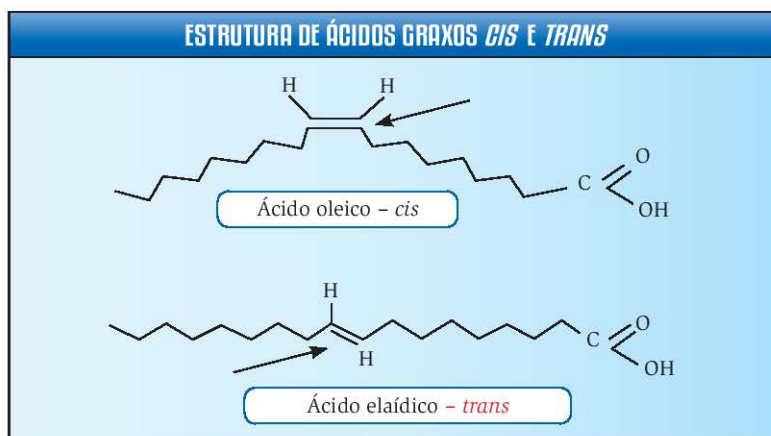
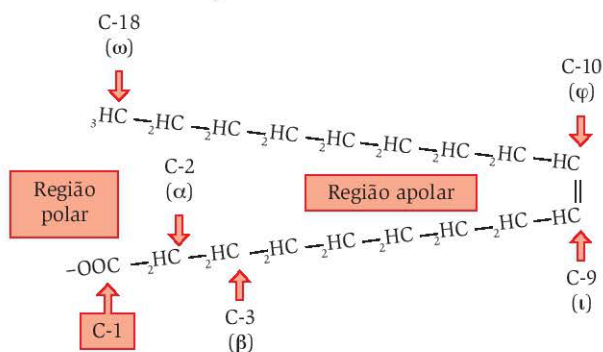


Figura 11.4: Estrutura representativa de ácido graxo *cis* e *trans*.

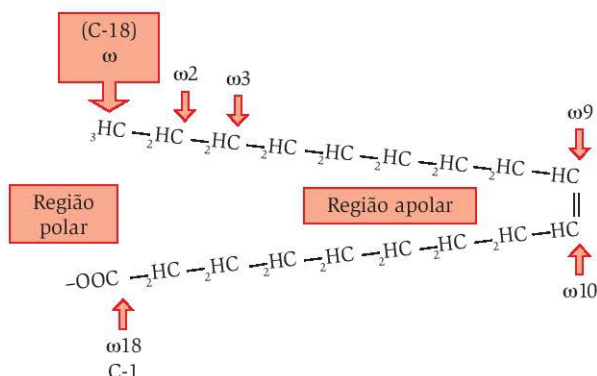
Os ácidos graxos *trans* sempre estiveram presentes em nossa alimentação, mas, a partir da descoberta do processo de hidrogenação, estes apresentaram um aumento significativo em nossa dieta, influenciando diretamente na concentração de lipoproteína de densidade alta (HDL) no organismo, pois indivíduos que se alimentam com ácidos graxos *cis* e ácido graxo saturado não apresentam uma alteração na concentração de HDL, fato que não ocorre em indivíduos que consomem ácidos graxos *trans*, pois estas pessoas apresentam uma elevação na taxa de HDL. O mesmo fato ocorreu com a taxa de lipoproteína de densidade baixa (LDL). A elevação na concentração endógena de LDL pode auxiliar no aparecimento de problemas cardiovasculares. Além de alterar a concentração de LDL, os ácidos graxos *trans* podem ainda afetar o processo de crescimento e desenvolvimento de uma criança por inibir enzimas que promovem o processo de dessaturação, isto é, participam no processo de desidrogenação de ácidos graxos essenciais. Cabe ressaltar que o processo de dessaturação de um ácido graxo saturado ocorre no retículo endoplasmático com a participação de oxigênio molecular, sendo esta reação mediada pela enzima *acil-CoA dessaturase*, tendo por resultado a formação de um ácido graxo insaturado e, consequentemente, água. Nesse processo, ocorre a oxidação tanto do ácido graxo como da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH). E, como já foi mencionado, alterações nesta reação podem causar má formação, afetando o desenvolvimento infantil.

## SISTEMA ÔMEGA

a) Numeração dos carbonos a partir de C-1



## b) Numeração dos carbonos a partir do último carbonô

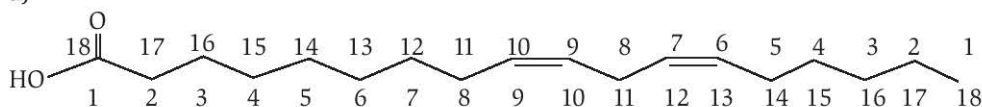


**Figuras 11.5a e 11.5b:** Em (a) está demonstrado um ácido graxo e a numeração da cadeia a partir do carbono 1; em (b), a numeração dos carbonos a partir do último, o que denomina o sistema ômega.

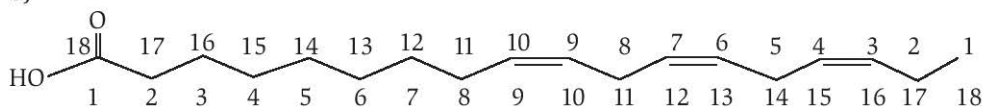
Além do sistema delta de numeração dos ácidos graxos, existe o sistema ômega ( $\omega$ ), o qual começa a ser numerado a partir do grupo metil terminal, sendo utilizado para a nomenclatura de ácidos graxos poli-insaturados, os quais podem estar relacionados com uma proteção cardiovascular. Esse tipo de ácido graxo pode ser denominado  $\omega$ -3 (ácido linolênico) e  $\omega$ -6 (ácido linoleico), sendo classificado como ácido graxo essencial, pois não pode ser sintetizado pelo homem, apenas por vegetais, devendo ser obtido por meio da dieta. Essas estruturas podem ser utilizadas como precursores de biomoléculas de extrema importância. Em seres humanos, os ácidos linoleico ( $18:2n-6$ , AL) e alfa-linolênico ( $18:3n-3$ , AAL) (Figura 11.6) são biologicamente necessários, pois auxiliam na manutenção e no bom funcionamento das membranas celulares e das funções cerebrais e na transmissão de impulsos nervosos.

Os ácidos linoleico e alfa-linolênico são encontrados em vegetais e animais, como, por exemplo, hortaliças. O ácido alfa-linolênico é encontrado em maior quantidade em espécies com folhas de coloração verde-escura, por ser componente da fração lipídica dos cloroplastos. Também pode ser encontrado em cereais e leguminosas, nos quais a sua concentração pode variar de acordo com fatores climáticos e com a espécie de cereal. No reino vegetal, os ácidos graxos poli-insaturados podem ser encontrados em plantas inferiores, dentre as quais aquelas que se desenvolvem principalmente em ambientes marinhos.

a)



b)



**Figura 11.6:** Estruturas representando o ácido linoleico (a), cuja estrutura apresenta uma ligação dupla no carbono 6 e outra no carbono 9; e o ácido linolênico (b), cuja estrutura apresenta uma ligação tripla no carbono 3, uma no carbono 6 e outra no carbono 9. Ambos os ácidos graxos são considerados poli-insaturados.

Os ácidos graxos  $\omega$ -3 são encontrados em peixes de clima frio, como, por exemplo, aqueles encontrados na dieta dos esquimós. Esse tipo de ácido graxo é poli-insaturado, apresentando pelo menos quatro ligações duplas em sua estrutura, conferindo um fator de proteção contra infarto agudo do miocárdio (IAM), pois promove uma diminuição na síntese de compostos como prostaglandinas e tromboxana- $A_2$ , diminuindo o processo de agregação plaquetária e, conseqüentemente, a formação de coágulos sanguíneos (trombose). Esse tipo de ação também é alcançado com o uso de salicilatos (aspirina); entretanto, os ácidos graxos  $\omega$ -3 se mostraram mais efetivos para o organismo, isto é, são mais potentes quando comparados aos salicilatos mais fortes.

Alguns ácidos graxos saturados estão representados na Tabela 11.1, e os ácidos graxos insaturados, na Tabela 11.2.

**Tabela 11.1:** Representação do nome usual, da fórmula e do nome Iupac de alguns ácidos graxos saturados.

NOME USUAL	FÓRMULA	NOME IUPAC
Ácido butírico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Ácido butanoico
Ácido valérico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Ácido pentanoico
Ácido caproico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	Ácido hexanoico
Ácido caprílico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	Ácido octanoico
Ácido cáprico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	Ácido decanoico
Ácido láurico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Ácido dodecanoico
Ácido mirístico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Ácido tetradecanoico
Ácido palmítico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Ácido hexadecanoico
Ácido esteárico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Ácido octadecanoico
Ácido araquídico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Ácido eicosanoico
Ácido linocérico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	Ácido tetracosanoico

**Tabela 11.2:** Representação da fórmula e do nome usual de alguns ácidos graxos insaturados.

NOME USUAL	FÓRMULA
Ácido palmitoleico ( $\text{C}_{16}:1$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Ácido oleico ( $\text{C}_{18}:1$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Ácido linoleico ( $\text{C}_{18}:2$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Ácido linolênico ( $\text{C}_{18}:3$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Ácido araquidônico ( $\text{C}_{20}:4$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

Cabe ressaltar que os ácidos graxos mais abundantes na natureza apresentam em sua constituição 16 ou 18 átomos de carbono, como os ácidos palmítico, esteárico, linoleico e oleico. O que diferencia os ácidos graxos é a sua cadeia de carbonos, pois quanto maior a cadeia de carbono, maior será o seu ponto de fusão, mantendo-se no estado sólido à temperatura ambiente (gordura); quanto menor a cadeia de carbonos e quanto mais insaturada, menor será o seu ponto de fusão, portanto, se mantendo no estado líquido à temperatura ambiente (óleo).

**LEMBRAR QUE:**

Os ácidos graxos insaturados, ômega, são, atualmente, agrupados em famílias conhecidas como  $\omega$  (ômega). A representação é baseada:

- no número de carbonos;
- no número de duplas ligações;
- na posição que a primeira dupla ligação ocupa em sua estrutura, a partir do grupo terminal metila ( $\text{CH}_3$ ).

**ÔMEGA 3**

- $\text{C}_{18:3\text{n}3}$ ;
- Contém 18 carbonos;
- 3 duplas ligações;
- $\text{n}3$  – a primeira insaturação está localizada no carbono 3, a partir do grupo metila terminal (ômega 3 ou  $\omega 3$ ).

**ÔMEGA 6**

Exemplo:  $\text{C}_{18:3\text{n}6}$ , ou seja,

- 18  $\rightarrow$  contém 18 carbonos;
- 3  $\rightarrow$  contém três duplas ligações;
- $\text{n}6$   $\rightarrow$  a primeira ligação está localizada no carbono 6, a partir do grupo metila (ômega 6 ou  $\omega 6$ ).

**Fontes alimentares:***Saturados:*

- Cadeia curta – ( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ ) – babaçu, coco, palmiste, tucum, cufeia e óleo de amêndoas.
- Cadeia longa – ( $\text{C}_{14}$ - $\text{C}_{24}$ ) – cacau, leite, banha, sebo e dendê.

*Monoinsaturados:*

Ômega 9 – oliva, canola, açafrão e girassol.

*Poli-insaturados:*

- Ômega 6 – linoleico, milho, algodão, soja, açafrão e girassol.
- Ômega 3 – linolênico, linhaça, óleo de pescado, atum, macarel, salmão e arenque.

## 11.1.2 TRIACILGLICERÍDEOS

Este tipo de estrutura é considerado um lipídio simples, pois, quando sofre um processo de hidrólise, acaba liberando apenas álcool e ácido graxo (Figura 11.7).

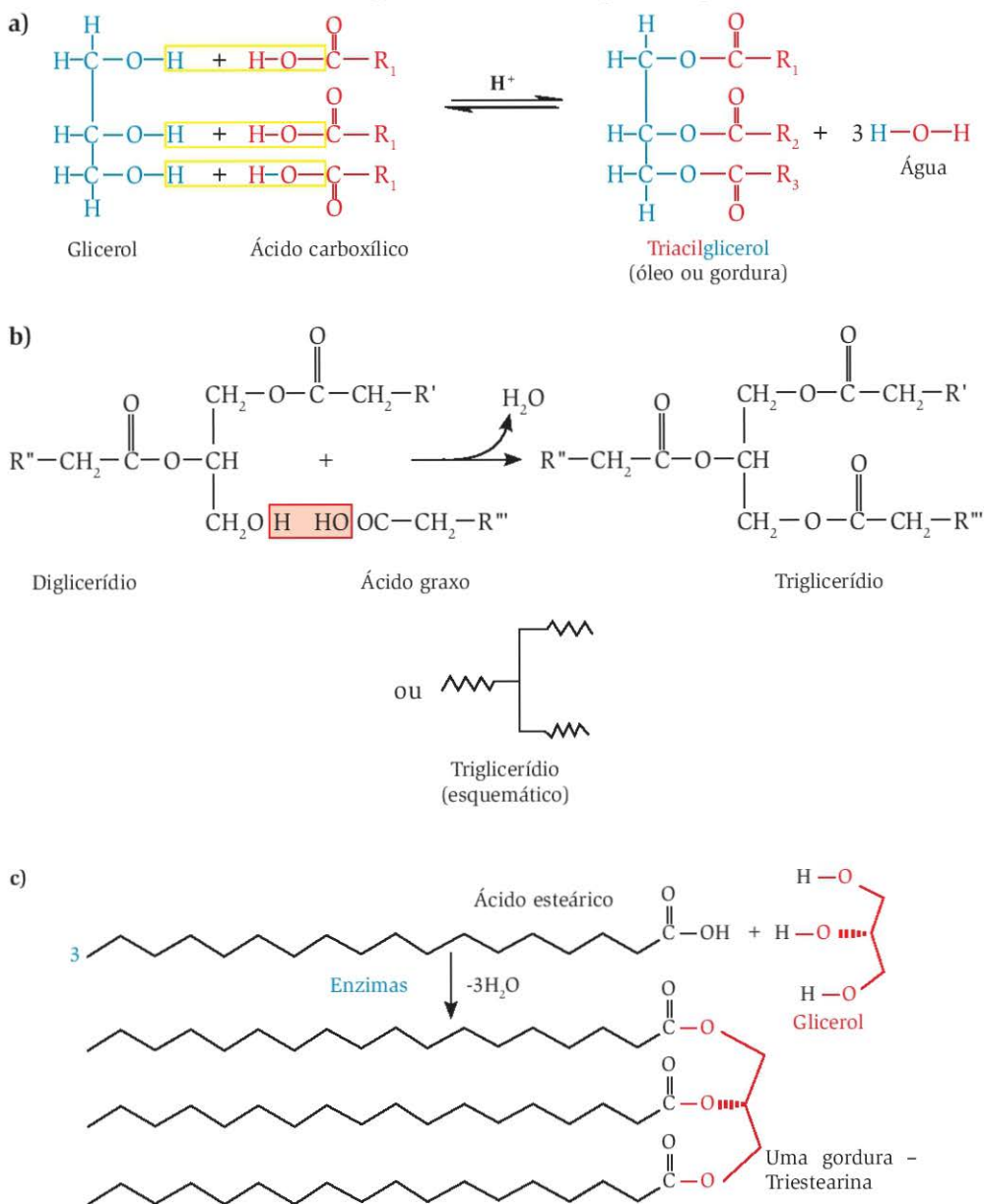


Figura 11.7: Estruturas representando a síntese e composição de um triacilglicerol: (a) ligação de três ácidos graxos a uma molécula de glicerol — notar que há liberação de três moléculas de água; (b) ligação de um diglicerídeo, previamente formado, a mais uma molécula de ácido graxo — observar a representação esquemática; (c) molécula de triestearina formada por um glicerol e três ácidos graxos (ácido esteárico) de cadeia saturada.

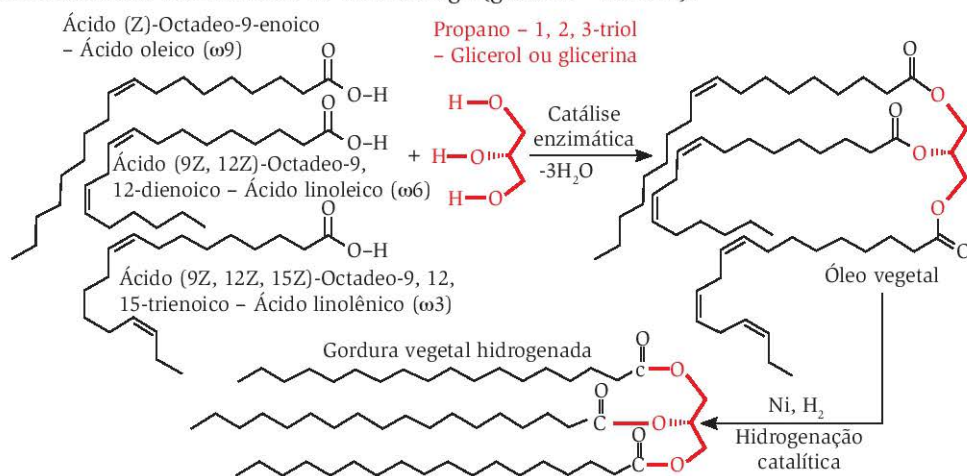
Nos animais, os triacilglicerídeos apresentam a principal função de reserva energética, sendo estocados no tecido adiposo (adipócitos), unilocular (marrom/pardo) ou multilocular (branco), na forma anidra, isto é, sem a presença de água. Por apresentar essa característica, o tecido adiposo pode apresentar um rendimento energético maior quando comparado com o mesmo peso de glicogênio (carboidrato – glicose), visto que o glicogênio é armazenado na forma hidratada (Quadro 11.1).

**Quadro 11.1:** Comparação da forma de armazenamento de lipídio e carboidrato. É importante notar que a forma de estocagem dos lipídios é mais rentável, pois, no mesmo peso, o rendimento energético dos lipídios é maior.

1 g glicogênio (peso seco) = 4 kcal	1 g gordura (peso seco) = 9 kcal
4 g glicogênio (hidratado) = 4 kcal	4 g gordura (anidra) = 36 kcal

### REAÇÃO DE HIDROGENAÇÃO

A hidrogenação é um processo químico que tem como objetivo modificar a composição estrutural de um óleo, o qual apresenta ácido(s) graxo(s) insaturado(s). Para tanto, o ácido graxo insaturado é submetido a reações químicas, que promoverão uma alteração estrutural, forçando-o a se tornar uma estrutura saturada (gordura – sólida), como demonstrado na Figura 11.8. Esse tipo de transformação pode ser realizado com o auxílio de um catalisador, como, por exemplo, o níquel (Ni), com o hidrogênio, a temperaturas acima de 180°C e a pressão atmosférica entre 0,5 e 4 atm. Comercialmente, existem diversos tipos de margarina vegetal ou gordura vegetal hidrogenada de várias fontes, as quais são obtidas por meio de processos de hidrogenação catalítica de óleos, que apresentam características semelhantes às da manteiga (gordura – animal).

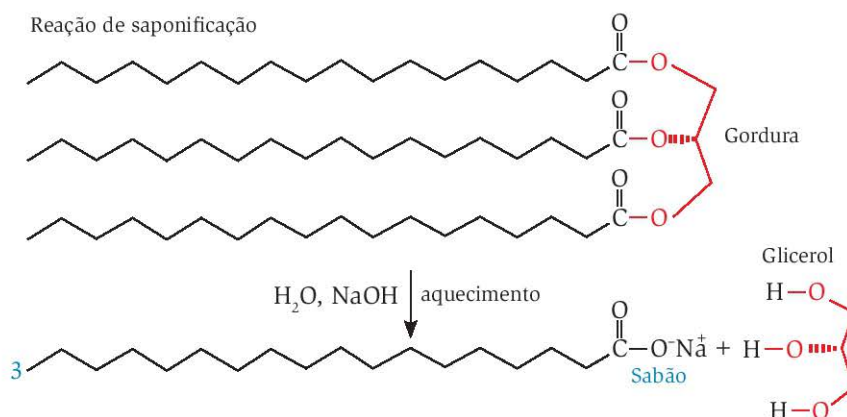


**Figura 11.8:** Representação do processo de hidrogenação, no qual uma estrutura que apresenta ácidos graxos insaturados (ácido oleico – óleo) é transformada em uma estrutura composta por ácidos graxos saturados (gordura vegetal hidrogenada – gordura) com o uso de catalisadores químicos.

Durante o processo de hidrogenação, isto é, transformação química de uma estrutura insaturada em uma estrutura saturada, pode existir a síntese de uma gordura que apresente em sua composição ligações químicas do tipo *trans*, as quais não são benéficas para o nosso organismo, conforme descrito previamente neste capítulo.

### REAÇÃO DE SAPONIFICAÇÃO

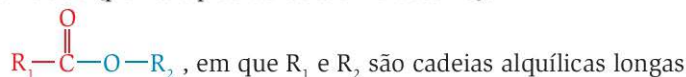
A saponificação nada mais é do que uma reação de hidrólise básica de triacilgliceróis, isto é, reação da gordura ou óleo com água, catalisada por hidróxido de sódio, formando sal de ácido carboxílico de longa cadeia, que é o *sabão* (Figura 11.9).



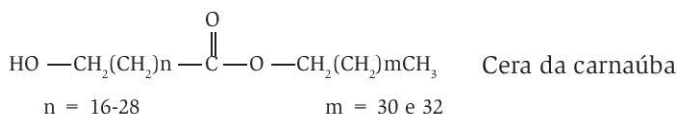
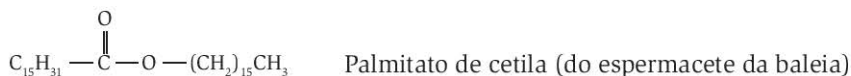
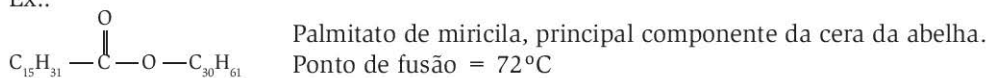
**Figura 11.9:** Representação de um processo de saponificação, no qual um triacilglicerol é submetido a aquecimento com a presença de água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ ), formado-se o “sabão” e, consequentemente, liberando a molécula de glicerol.

### 11.1.3 CERAS

As ceras são ésteres derivados de ácidos carboxílicos e alcoóis de cadeia longa, apresentando apenas uma ligação éster em cada molécula (Figura 11.10). Geralmente são mais duras e quebradiças, mais resistentes à hidrólise e à decomposição, funcionando principalmente como um fator de proteção, presente em folhas e caules de vegetais encontrados em regiões áridas, pois acaba minimizando o processo de evaporação excessiva de água. As ceras são utilizadas em polimentos, cosméticos e velas, como, por exemplo, a cera extraída da carnaúba (planta típica do sertão nordestino).



Ex.:



**Figura 11.10:** Representação estrutural das ceras, demonstrando a longa cadeia de carbonos com uma ligação do tipo éster. Na figura estão representadas a cera de abelha, a cera de carnaúba e o palmitato de cetila.

**Figura 11.12:** Esquema da estrutura de uma molécula de fosfolipídio, a qual apresenta uma molécula de glicerol associada a duas moléculas de ácidos graxos (cadeias de carbonos) e a uma molécula de ácido fosfórico. Na bicamada lipídica da membrana celular, o ácido fosfórico se encontra voltado para os lados externo e interno da membrana celular, e as cadeias de ácidos graxos se encontram dispostas no interior da membrana celular.

A partir do fosfolípido, podem ser formados compostos diferenciados por meio da adição de radicais ao grupo fosfato, como, por exemplo: colina, etanolamina, serina, inositol, entre outros.

### FOSFATIDILCOLINA

Esta estrutura é conhecida como lecitina e encontrada em gema de ovos, fígado e óleos vegetais (Figura 11.13).

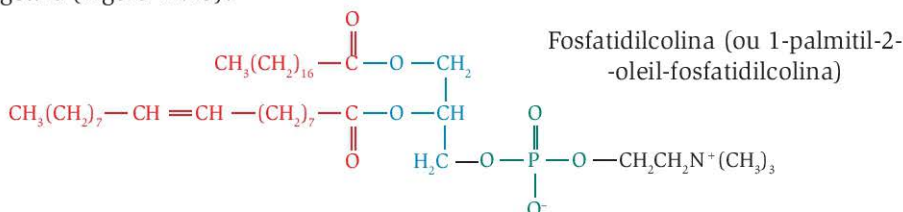


Figura 11.13: Representação estrutural da fosfatidilcolina. Notar a presença da colina ligada ao grupo fosfato.

### FOSFATIDIL ETANOLAMINA

Podemos encontrar esta molécula como componente da região cerebral, do fígado e também em vegetais como a soja (Figura 11.14).

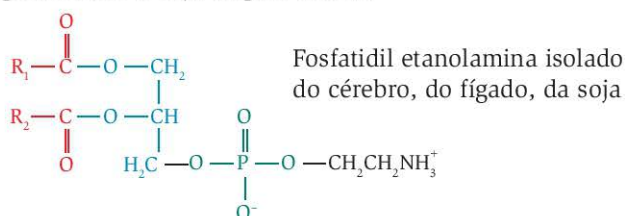


Figura 11.14: Representação estrutural da fosfatidil etanolamina. Notar a presença da etanolamina ligada ao grupo fosfato.

## 11.1.5 ESFINGOLIPÍDIOS

Também classificados como lipídios complexos, por apresentarem em sua composição uma molécula de esfingosina (aminoálcool de cadeia longa), em vez do glicerol, presente no fosfolípido. Os esfingolipídios são encontrados em membranas celulares (Figura 11.15).

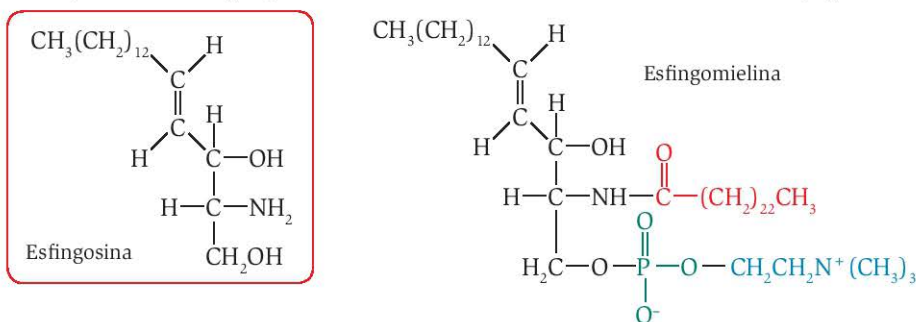
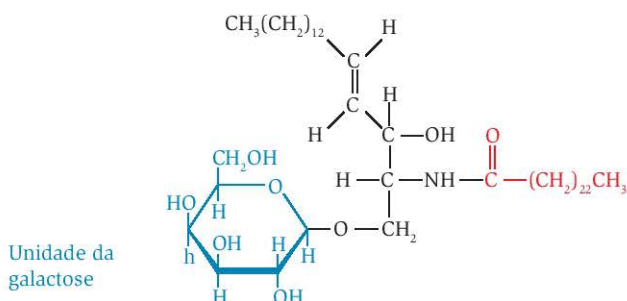


Figura 11.15: Representação da molécula de esfingosina (estrutura da esquerda), a qual pode ser utilizada como base para a forma estrutural da esfingomielina (estrutura da direita), encontrada na bainha de mielina, apresentando em sua composição a esfingosina.

A partir da esfingosina, temos a produção da esfingomielina (mielina), que exerce proteção das fibras nervosas ou axônios, os quais direcionam os impulsos elétricos dos nervos, funcionando de modo semelhante a um isolante elétrico (iônico), isto é, facilitando a passagem do impulso elétrico através do axônio, visto que esta célula entra em contato com a água corpórea.

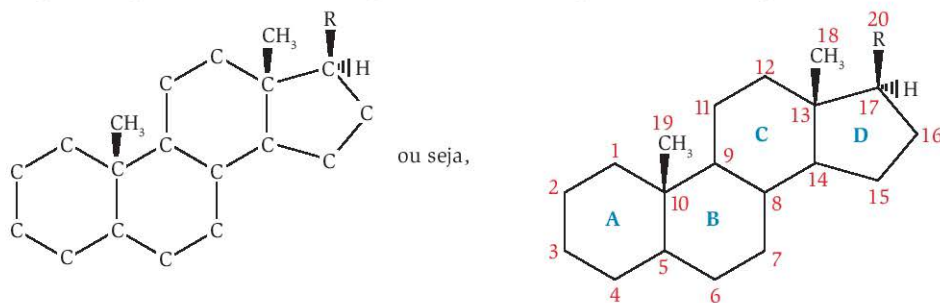
Os glicolípídios se diferem da esfingomielina por apresentarem em sua composição um monossacarídeo. O glicolípídio mais simples é denominado cerebrosídeo, o qual apresenta apenas um carboidrato (glicose ou galactose) preso à esfingosina, sendo de maior frequência a presença da galactose, recebendo o nome de galactocerebrosídeo (Figura 11.16).



**Figura 11.16:** Representação da forma estrutural do cerebrosídeo, o qual apresenta uma molécula de galactose em sua forma estrutural.

### 11.1.6 ESTEROIDES

Estas estruturas biológicas apresentam uma base em comum, que é a estrutura do ciclopentanoperidrofenantreno, o qual se encontra representado na Figura 11.17.



**Figura 11.17:** Forma estrutural do ciclopentanoperidrofenantreno, componente estrutural básico encontrado na composição dos esteroides.

Existem muitos compostos com o esqueleto esteroidal, como, por exemplo, o colesterol, a vitamina D<sub>3</sub> e os hormônios esteroidais.

O colesterol é o precursor dos hormônios esteroides endógenos, os quais desempenham atividade biológica de extrema importância, como, por exemplo: glicocorticoides, mineralocorticoides, estrógeno, progesterona e testosterona.

### VITAMINA D

A vitamina D pode ser obtida por meio da alimentação (dieta) ou ser produzida (em animais) a partir de um precursor do colesterol, envolvendo a participação de enzimas presentes na pele, no fígado e no intestino.

A vitamina D<sub>3</sub>, coledalciferol (Figuras 11.18a e 11.18b), é sintetizada em animais a partir do composto 7-desidrocolesterol, pela ação de raios ultravioletas, sendo transformado em calcitriol (forma ativa da vitamina D). Esta síntese tem início em células hepáticas, sendo finalizada em células renais.

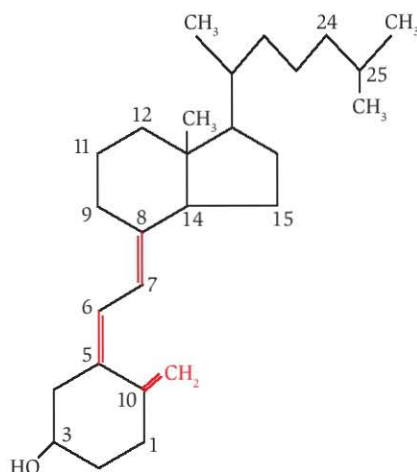


Figura 11.18a: Estrutura química da vitamina D<sub>3</sub>.

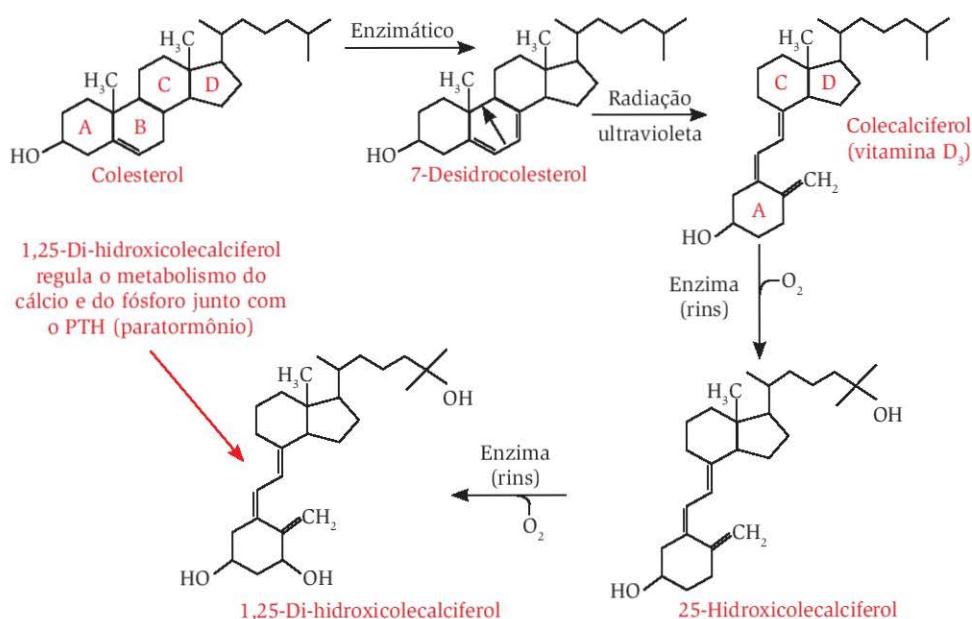
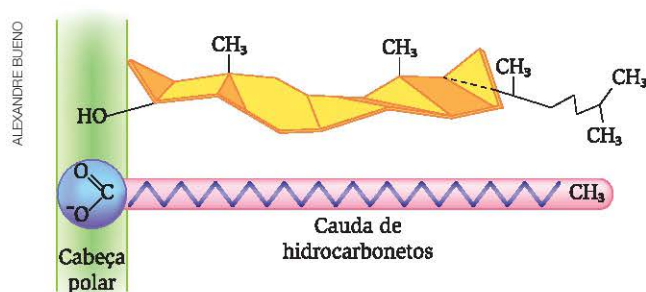


Figura 11.18b: Representação da síntese da vitamina D<sub>3</sub> a partir do colesterol.

### COLESTEROL E SAIS BILIARES

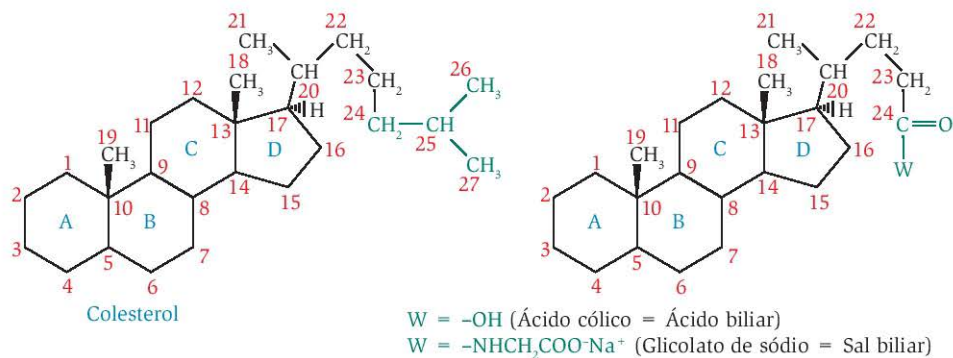
O colesterol representa o esteroide de maior abundância e é característico dos animais, ou seja, não está presente em vegetais. É encontrado em grande quantidade em membranas celulares, auxiliando em seu bom funcionamento, como, por exemplo, na fluidez da membrana celular. Por interações do tipo Van der Waals, estabiliza o arranjo linear dos ácidos graxos saturados na bicamada lipídica da membrana (Figura 11.19).



**Figura 11.19:** Arranjo linear da membrana celular (bicamada lipídica) por interação colesterol e ácido graxo saturado.

A produção de hormônios sexuais masculinos e femininos tem como precursora a molécula de colesterol. Por esse motivo, o colesterol é de suma importância para o bom funcionamento do organismo dos animais.

Os sais biliares são compostos formados a partir do colesterol na vesícula biliar, sendo de extrema importância para o processo de absorção de lipídios no sistema digestório (Figura 11.19).



**Figura 11.20:** Representação da forma estrutural da molécula de colesterol (estrutura da esquerda); o colesterol como se apresenta em nosso organismo na forma esterificada como um ácido graxo ligado (abaixo); ácido biliar e sal biliar (estrutura da direita).

Os sais biliares são obtidos a partir do colesterol, sendo os mais comuns o ácido cólico e o ácido desoxicólico. Os sais biliares exercem a função de detergentes (emulsificadores e anfipáticos) de lipídios presentes na alimentação, favorecendo seu processo de absorção. Esses compostos são previamente produzidos pelo fígado e armazenados na vesícula biliar, local do qual será posteriormente liberado para o sistema digestório (intestino).

Os sais biliares são estruturas que apresentam 24 carbonos em sua composição. Ao serem produzidos no fígado, os ácidos biliares sofrem conjugações com a molécula de glicina ou taurina, originando os sais biliares, como o ácido glicocólico (glicolato) e o ácido taurocólico (taurocolato), entre outros. O glicolato é considerado o principal sal biliar produzido. As formas conjugadas com glicina ou taurina apresentam maior poder de emulsificação; por tal motivo, somente essas formas conjugadas são encontradas como componentes da bile.

Os sais biliares, ao serem lançados no intestino, realizam o seu papel de emulsificadores, favorecendo o processo de absorção dos lipídios, mas também podem ser reabsorvidos e novamente utilizados pelo organismo, sendo esse processo fisiológico denominado entero-hepático.

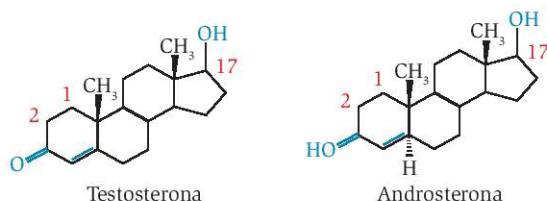
Em situações de adição elevada de colesterol na vesícula biliar, podemos ter casos de precipitação desse composto e, conseqüentemente, a formação de cálculos biliares. Essa patologia recebe o nome de *colelitíase*, a qual pode ser causada por uma obstrução do trato biliar ou por problemas no processo de reabsorção dos sais biliares presentes no intestino. Dependendo do grau de formação de cálculos biliares, torna-se necessária a remoção da vesícula biliar através de procedimento cirúrgico. Já existem tratamentos farmacológicos para alguns casos de formação de cálculo biliar.

O colesterol é produzido pelo organismo (endógeno) e, como já mencionado, adquirido com a dieta (exógeno); por esse motivo, seu consumo excessivo pode ser extremamente prejudicial, podendo levar a um quadro de aterosclerose, o qual pode levar a um infarto agudo do miocárdio (IAM).

### **HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS**

Hormônios são substâncias químicas que controlam funções metabólicas no organismo. Estes compostos podem ser sintetizados no corpo humano por glândulas endócrinas e então descarregados na corrente sanguínea, funcionando como mensageiros químicos e controlando as funções sexuais, o desenvolvimento corpóreo, as atividades metabólicas, a reprodução e muitas outras funções. Os hormônios esteroidais são sintetizados a partir da molécula de colesterol.

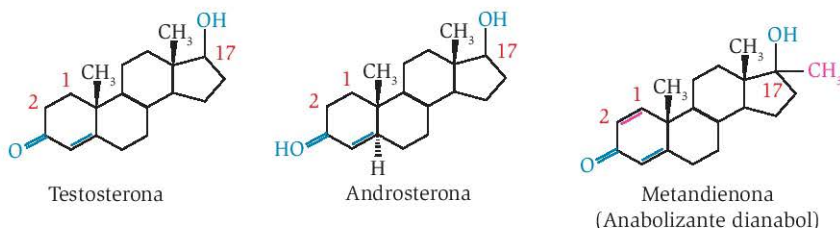
A testosterona (Figura 11.21), hormônio andrógeno, é sintetizada pelas células de Leydig dos testículos e, em menor escala, pelo córtex adrenal e pelos ovários, sendo responsável pelo desenvolvimento das características masculinas secundárias, como crescimento de pelos faciais e do corpo, engrossamento da voz, desenvolvimento muscular, maturação dos órgãos sexuais masculinos etc. A sua forma metabolizada (androsterona) foi isolada pela primeira vez em 1931, com o uso de 15.000 litros de urina para obter 15 mg desse hormônio. A síntese de testosterona é estimulada pela ação do hormônio luteinizante (LH).



**Figura 11.21:** Forma estrutural da testosterona e da androsterona (a forma metabolizada da testosterona).

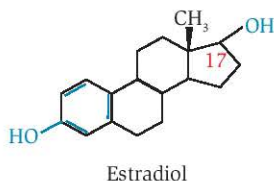
Em homens, a testosterona sofre uma modificação, sendo convertida em di-hidrotestosterona, a qual acaba por estimular a síntese de proteínas do esperma nas células de Sertoli, assim como as características sexuais secundárias masculinas.

Devido ao fato de a testosterona proporcionar um aumento da massa muscular, muitos compostos sintéticos foram desenvolvidos com o intuito de estimular a síntese de proteínas, para aumento de massa muscular, sem afetar as funções sexuais. Tais compostos são utilizados por atletas para a obtenção de uma melhora no desempenho físico, mas o uso incorreto ou excessivo pode causar atrofiamento dos testículos, impotência sexual, acne, doenças hepáticas, edemas, aumento no nível de colesterol, entre outros (Figura 11.22).



**Figura 11.22:** Forma estrutural da testosterona, da androsterona (a forma metabolizada da testosterona) e da metandienona (anabolizante Dianabol – forma sintética da testosterona). Observe que há apenas pequenas diferenças entre as estruturas apresentadas; a androsterona, por exemplo, apresenta um hidrogênio a mais e uma ligação dupla a menos quando comparada à testosterona, enquanto a metandienona apresenta um grupo metil ( $\text{CH}_3$  – no carbono 17) e uma ligação dupla a mais (carbono 1) quando comparada à testosterona.

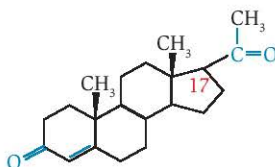
O estradiol é o hormônio feminino (Figura 11.23), sintetizado pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo, responsável pelo desenvolvimento das características femininas secundárias, como o desenvolvimento dos seios, a estimulação das glândulas mamárias durante a gravidez, a menstruação etc. A secreção desse tipo de hormônio é promovida pela ação do hormônio folículo estimulante (FSH).



**Figura 11.23:** Forma estrutural do estradiol, hormônio feminino produzido pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo.

A progesterona (hormônio da gravidez) é o mais importante da classe das progestinas, a qual é produzida nos ovários e no corpo lúteo (Figura 11.24). Esse hormônio prepara a parede do útero para a implantação do óvulo fertilizado, e a produção contínua de progesterona é essencial para a manutenção da gravidez. Sua secreção se dá pela ação do hormônio luteinizante (LH).

A progesterona suprime também a ovulação, isto é, impede que a mulher grávida engravide outra vez. A partir desse tipo de observação e ação, tornou-se possível o desenvolvimento de pílulas anticoncepcionais, as quais também apresentam composição análoga à do estradiol, que tem por função impedir uma possível gravidez, mas sem afetar outras funções do organismo, como o ciclo menstrual.

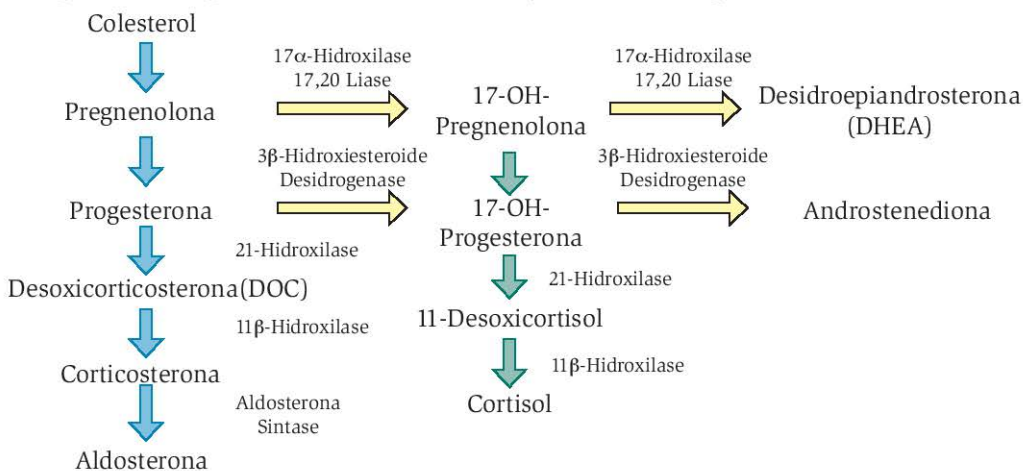


Progesterona

**Figura 11.24:** Representação estrutural da progesterona, hormônio feminino relacionado à inibição do processo de ovulação.

### 11.1.7 GLICOCORTICOIDES E MINERALOCORTICOIDES

Estes compostos endógenos são sintetizados no córtex da adrenal. A síntese e secreção dos glicocorticoides (como, por exemplo, o cortisol) são estimuladas pela ação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Já a síntese e secreção dos mineralocorticoides (aldosterona) são estimuladas pela presença de angiotensina II, hipercalcemia (alta concentração de potássio) e hiponatremia (baixa concentração de sódio) (Figura 11.25).



**Figura 11.25:** Esquema da síntese de hormônios a partir do colesterol. Em azul, a síntese de progesterona (hormônio feminino) e aldosterona (mineralocorticoide responsável pela reabsorção de sódio nos rins); em verde, a síntese do cortisol, que é responsável por várias respostas fisiológicas, inclusive o controle metabólico; e em amarelo, as transformações dos hormônios, dando origem a suas formas ativas.

## METABOLISMO DO COLESTEROL

### BIOSSÍNTESE DO COLESTEROL

O colesterol é derivado de duas fontes: dieta e síntese pelo organismo. Cerca de 2% (aproximadamente 1,5 g) de todo o colesterol do corpo é renovado todos os dias.

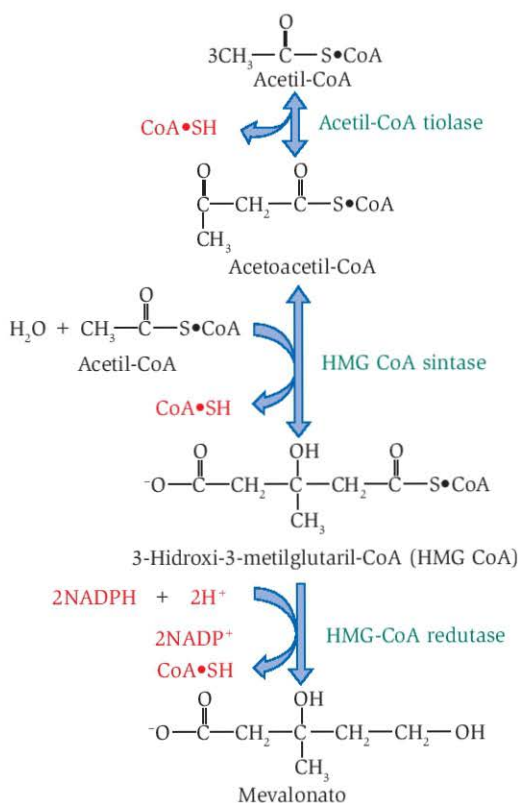
- A dieta corresponde a 150-300 mg/dia.
- O colesterol é sintetizado a partir da acetil-CoA.
- 90% da síntese *in vivo* ocorre no intestino e no fígado (apesar de todas as células terem a capacidade).

A absorção máxima de colesterol da dieta parece ser aproximadamente 1 g/dia. Uma alimentação rica em carboidratos e proteínas pode aumentar a quantidade de acetil-CoA, o que pode ampliar a síntese de colesterol.

O colesterol é produzido quando a dieta não fornece esse tipo de lipídio. Todos os tecidos podem produzir colesterol; porém, a maior parte é sintetizada no fígado em três fases:

#### Primeira fase

Nesta fase ocorre a síntese de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) a partir da acetil-CoA, até a formação do mevalonato (Figura 11.26).



**Figura 11.26:** Representação do início da síntese de colesterol a partir de duas moléculas de acetil-CoA, até dar origem à molécula de mevalonato. Notar a participação das enzimas acetil-CoA tiosintetase, HMG-CoA sintase e HMG-CoA redutase.

Nesta fase, duas moléculas de acetil-CoA, por ação da enzima acetil-CoA tiolase, condensam-se formando acetoacetil-CoA; em seguida, ocorre a condensação de mais uma molécula de acetil-CoA pela ação da enzima HMG-CoA sintase, levando à formação de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, o qual, pela ação da HMG-CoA redutase, dará origem ao mevalonato (um composto com 6 carbonos). Nesta última reação, será necessário que o NADPH atue como um agente redutor (recebendo elétrons), como demonstrado na Figura 11.26.

A enzima HMG-CoA redutase é a enzima limitante, ou seja, a enzima que controla a biossíntese do colesterol. As concentrações de colesterol endógeno ou o que veio da dieta afetam a ação dessa enzima; por exemplo: quando há quantidade suficiente de colesterol por fornecimento via dieta alimentar, essa enzima é inibida. Já em uma situação em que exista a necessidade de síntese de colesterol devido a uma ingesta insuficiente, essa enzima será ativada. Esse processo é controlado pela *proteína de ligação ao elemento de regulação do esterol* (SREBP). Em situações de baixo nível de colesterol, o fator SREBP se liga à sequência de DNA denominada elemento de regulação de esterol (SER), aumentando a síntese de colesterol. No caso de níveis elevados de colesterol, ocorre um bloqueio do fator SREBP.

### Segunda fase

Nesta fase, ocorre a transformação do mevalonato, previamente formado, até a molécula de esqualeno, da seguinte forma (Figura 11.27):

- o mevalonato sofre a ação da enzima *mevalonato quinase* (cinase) sendo convertido em mevalonato 5-fosfato (5-fosfomevalonato ou ácido 5-pirofosfomevalônico) com o gasto de um ATP e a participação do  $Mg^{2+}$  como cofator (Figura 11.27);
- o mevalonato 5-fosfato é convertido em mevalonato 5-pirofosfato, novamente com o gasto de uma molécula de ATP e a participação de  $Mg^{2+}$  (Figura 11.27);
- a molécula de mevalonato 5-pirofosfato sofre a ação da enzima *pirofosfomevalonato descarboxilase*, sendo convertida em *isopentenil pirofosfato* (IPP) com 5 carbonos. Nesta etapa, ocorre a liberação de uma molécula de  $CO_2$ , o consumo de um ATP e a participação de  $Mg^{2+}$  (Figura 11.27);
- a molécula de isopentenil pirofosfato é isomerizada a *dimetilalil pirofosfato*, pela enzima *isopentenil pirofosfato isomerase*. As duas unidades isômeras de 5 carbonos acabam por se condensar, dando origem a um composto com dez carbonos denominado *geranil pirofosfato* (GPP), com a participação da enzima *cis-prenil transferase* e a liberação de  $PP_i$  (Figura 11.27). Nesta etapa, a molécula de *dimetilalil pirofosfato* pode ser direcionada para a síntese de HMG-CoA;
- uma segunda molécula de isopentenil pirofosfato é condensada com a molécula de *geranil pirofosfato*, dando origem à molécula de *farnesil pirofosfato* (FPP), uma molécula de 15 carbonos. Esta etapa é catalisada pela enzima *cis-prenil transferase* e também ocorre a liberação de  $PP_i$  (Figura 11.27);
- a partir da condensação de duas moléculas de *farnesil pirofosfato*, ocorre a síntese da molécula de esqualeno, a qual contém 30 carbonos. Esta reação é catalisada pela enzima *esqualeno sintase*, que necessita da participação de  $NADPH + H^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  e acaba promovendo a liberação de 2  $PP_i$  (Figura 11.28).

### Terceira fase

A fase final da síntese de colesterol consiste no processo de ciclização da molécula de esqualeno, processo este que consiste em mais de 20 reações enzimáticas e na liberação de três átomos de carbono, dando origem ao colesterol, o qual apresenta em sua composição 27 carbonos. A seguir veremos, de forma resumida, o processo de ciclização do esqualeno (Figura 11.29).

- a molécula de esqualeno é convertida em óxido de *esqualeno* (*epóxido de esqualeno*), com a ação da enzima *esqualeno epoxidase*, com o uso de  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  e  $\text{O}_2$  e consequente liberação de uma molécula de  $\text{H}_2\text{O}$  (Figura 11.29);
- a molécula de óxido de esqualeno sofre o processo de ciclização, sendo transformada em *lanosterol*, reação esta catalisada pela enzima *oxidoesqualeno lanosterol ciclase* (óxido esqualeno ciclase) (Figura 11.29);
- a molécula de lanosterol sofre múltiplas reações enzimáticas, 20 reações com enzimas contidas em membranas microsomais, até ser convertido em *colesterol*. Nesta fase do processo, ocorre a liberação de três átomos de carbonos, promovendo uma diminuição da cadeia de carbonos de 30 para 27; uma reorganização da estrutura molecular, como a alteração na posição da dupla ligação presente inicialmente no C-8 para o C-5; e a retirada da dupla ligação presente entre os carbonos 24-25 (Figura 11.29).

### Biossíntese do farnesil pirofosfato

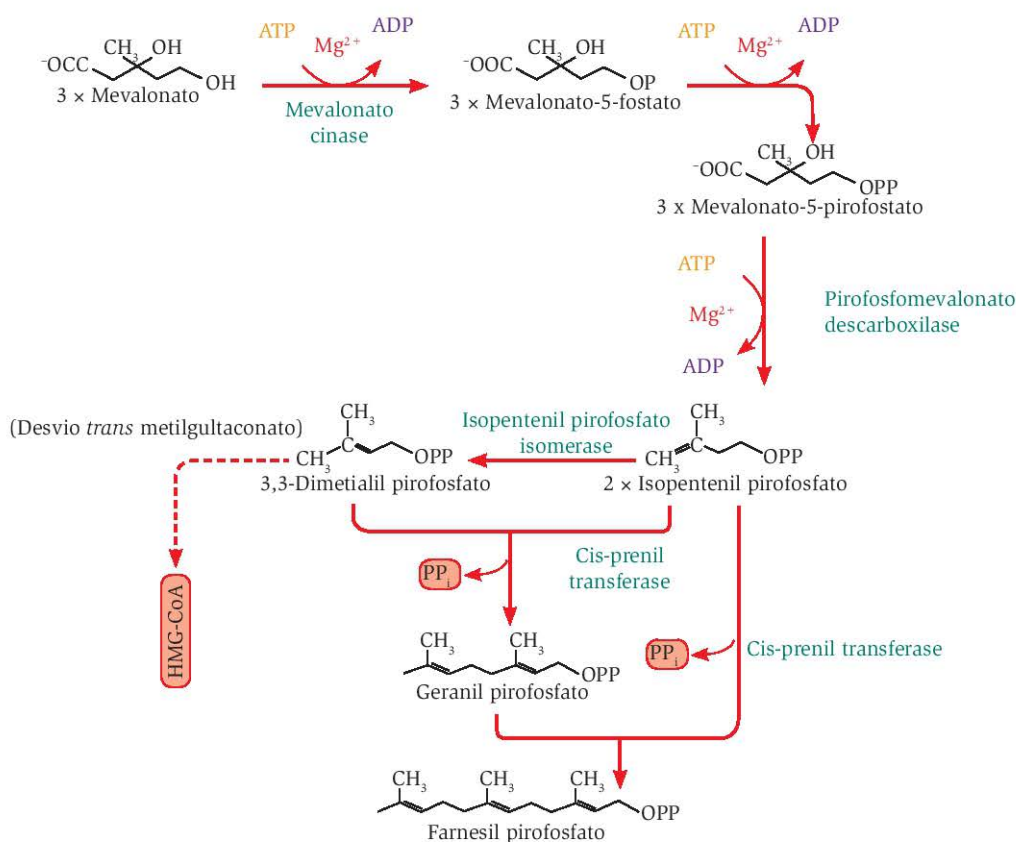
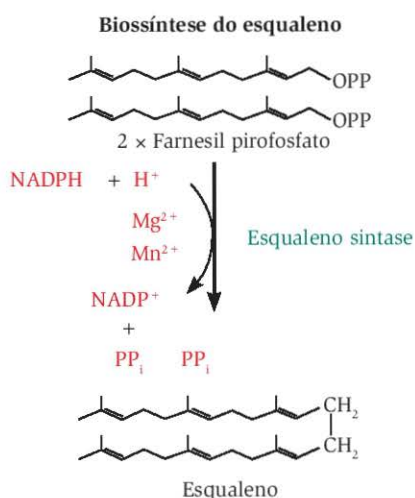
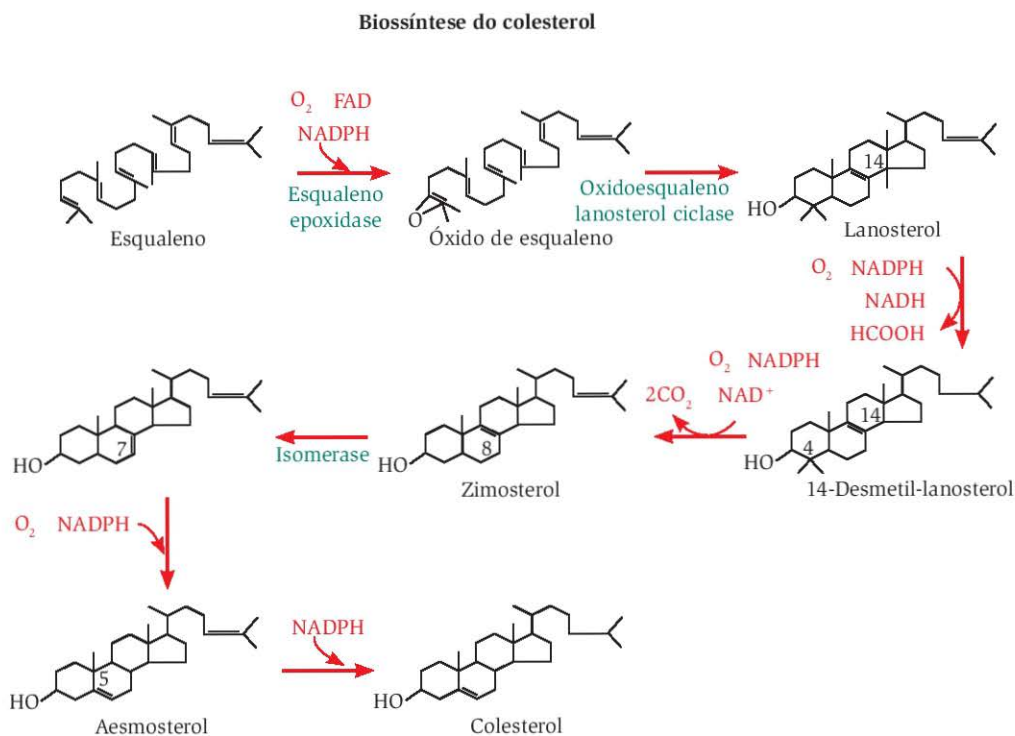


Figura 11.27: Representação das etapas que envolvem a transformação da molécula de mevalonato em farnesil pirofosfato. Notar que algumas reações ocorrem com o consumo de ATP, três no total; existe a participação de cofatores ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) e a liberação de  $\text{PP}_i$ . A molécula de farnesil pirofosfato é composta por 15 carbonos.

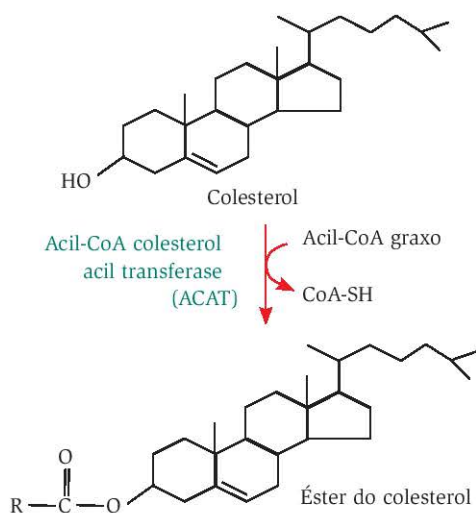


**Figura 11.28:** Processo de formação da molécula de esqualeno (30 carbonos) a partir de duas moléculas de farnesil pirofosfato (15 carbonos em cada uma delas) catalisada pela enzima *esqualeno sintase*. O esqualeno é a molécula precursora do colesterol.



**Figura 11.29:** Processo de ciclização da molécula de esqualeno (30 carbonos) em colesterol (27 carbonos). Esta fase é controlada por diversas enzimas e coenzimas. Com a formação do lanosterol, forma cíclica, este sofre diversas reações enzimáticas, sendo transformado no final em colesterol, com a liberação de três átomos de carbonos durante o processo.

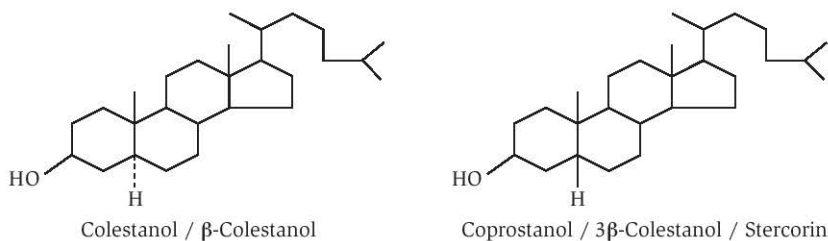
**Observação:** o colesterol produzido no fígado é, em sua maior parte, exportado para os tecidos extra-hepáticos, principalmente na forma de sais biliares e ésteres de colesterol. Tanto os sais biliares (conforme descrito anteriormente) como os ésteres de colesterol são sintetizados no fígado. O éster de colesterol é produzido com a participação da enzima acil-coa-colesterol aciltransferase (ACAT), a qual retira o ácido graxo presente na coenzima A e o transfere para o colesterol, tornando este uma molécula com característica mais hidrofóbica (Figura 11.30).



**Figura 11.30:** Síntese de éster de colesterol a partir da molécula de colesterol. Notar que o produto final apresenta um ácido graxo a mais do que a molécula de colesterol original.

### DEGRADAÇÃO DO COLESTEROL

O organismo humano não possui a capacidade de metabolizar o colesterol de forma degradativa em produtos como  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . Por esse motivo, o colesterol é eliminado do organismo na forma de ácidos biliares (conforme descrito anteriormente), os quais são eliminados em parte por meio das fezes — cerca de 1 g de colesterol/dia é eliminado nas fezes (isso representa somente a metade do que é lançado na forma de bile). Parte do colesterol no intestino é modificada por bactérias que o transformam nos compostos primários coprostanol e colestanol (Figura 11.31)



**Figura 11.31:** Estruturas de eliminação do colesterol nas fezes.

### TRANSPORTADORES DO COLESTEROL

As estruturas denominadas lipoproteínas são associações entre proteínas e lipídios encontradas na corrente sanguínea e que têm como função transportar e regular o metabolismo de lipídios no plasma. A fração proteica das lipoproteínas denomina-se apoproteína e se divide em cinco classes principais – Apo A, B, C, D e E – e várias subclasses.

As lipoproteínas podem ser classificadas em:

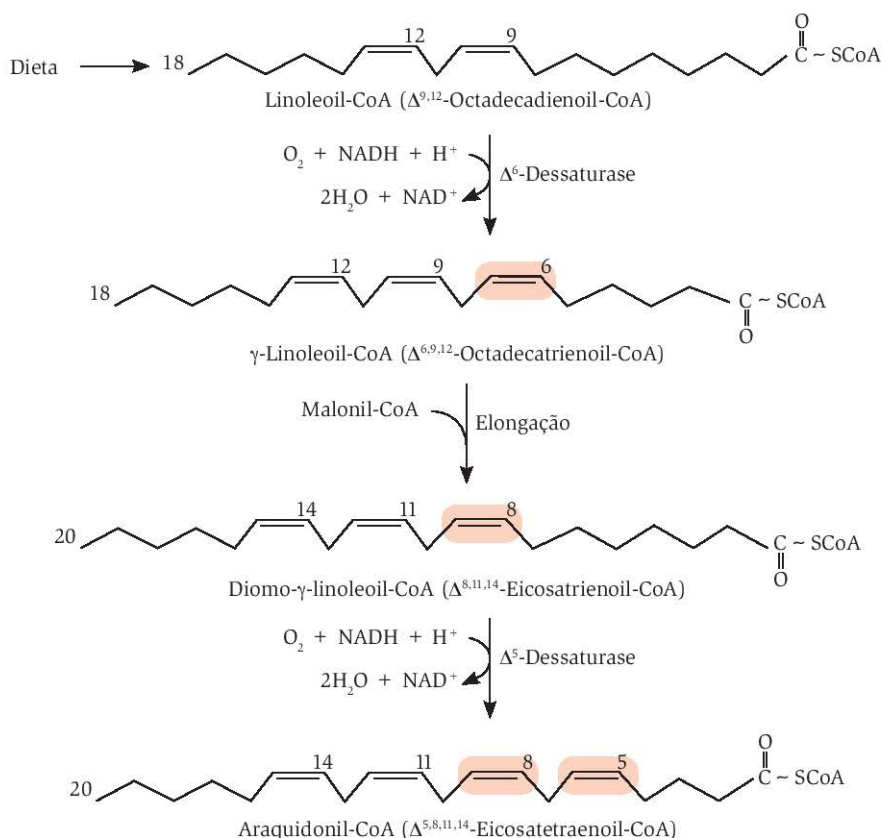
- a) **VLDL** (lipoproteína de densidade muito baixa), que é sintetizada no fígado e transporta triacilglicerol e colesterol endógeno para o organismo. À medida que as VLDLs atravessam a circulação, seu tamanho diminui e, consequentemente, aumenta-se sua densidade, por liberação de colesterol, fosfolipídios e triacilglicerol para os tecidos do organismo.
- b) **IDL** (lipoproteína de densidade intermediária), formada na transformação de VLDL em LDL.
- c) **LDL** (lipoproteína de densidade baixa), a principal transportadora de colesterol. Seus níveis aumentados no sangue ampliam o risco de infarto agudo do miocárdio pelo fato de favorecerem a formação da placa de ateroma na corrente sanguínea (artérias). O LDL é captado pelo fígado ou pelos tecidos periféricos que utilizam o colesterol, entrando em contato com a superfície celular (receptores para ApoB100), que, a partir desse momento, sofre o processo de endocitose, funde-se a vesículas, sendo direcionada para os endossomos. Quando ocorre a separação do LDL do seu receptor, partes remanescentes de LDL sofrem hidrólise, acarretando a liberação de colesterol, ácidos graxos e fosfolipídios.
- d) **HDL** (lipoproteína de densidade alta), atua resgatando o colesterol excedente, o qual se encontra livre na corrente sanguínea. Seus níveis aumentados no sangue estão associados a uma diminuição do risco de infarto agudo do miocárdio.

Quando a molécula de LDL é produzida pelo fígado, esta é lançada na corrente sanguínea em direção aos tecidos. Para que ocorra a captação da molécula de colesterol pelas células, torna-se necessária a presença de receptores de LDL nas células. Em indivíduos que apresentam uma alteração na expressão desses receptores, neste caso para menos, podemos ter o desenvolvimento da patologia denominada *hipercolesterolemia familiar*. Nesse tipo de patologia, o colesterol acaba se depositando em vários tipos de tecidos, promovendo o aparecimento de xantomas (gotas de lipídios distribuídas na pele) e o desenvolvimento de placas de ateroma. Esse tipo de patologia pode ser classificado como homozigota ou heterozigota.

No caso de um indivíduo possuir hipercolesterolemia familiar na forma homozigota, ele apresentará uma expressão de receptores para LDL praticamente nula, o que acarreta um acúmulo de LDL extracelular, levando a quadros de xantelasma (gotas de lipídios na pele ao redor dos olhos), xantomas (eruptivos e do tendão) e placas de ateroma. Em casos de indivíduos com quadro de hipercolesterolemia familiar na forma heterozigota, estes apresentam uma redução na expressão dos receptores de LDL, geralmente apresentando a metade dos receptores que deveriam conter, levando a um quadro de elevação do colesterol mais brando quando comparado aos homozigotos.

### 11.1.8 EICOSANÓIDES

Os eicosanóides são compostos biológicos derivados de ácidos graxos poli-insaturados, como, por exemplo, o ácido araquidônico ( $\omega$ -6), que é formado por 20 carbonos com quatro duplas ligações ( $20:4\Delta^{5,8,11,14}$ ) e está presente na membrana celular, sendo produzido por quase todas as células de nosso organismo. O ácido araquidônico deve ser biossintetizado a partir de um ácido graxo essencial, o ácido linoleico (linoleato – linoleoil-CoA), o qual só pode ser obtido por meio da alimentação (Figura 11.32).

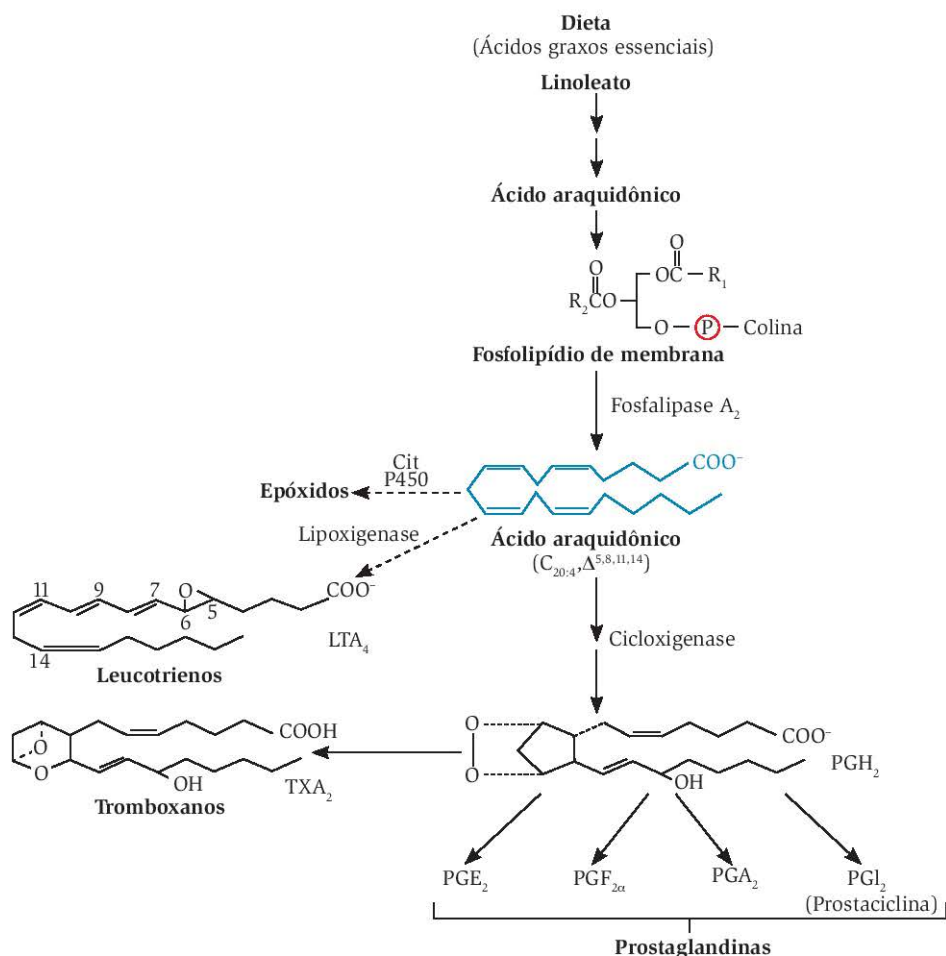


**Figura 11.32:** Processo de síntese de ácido araquidônico a partir do ácido graxo essencial, ácido linoleico, sendo este obtido por meio da dieta alimentar.

Os eicosanóides apresentam estruturas bem variadas que possuem funções de controle fisiológico, como: controle da pressão arterial (regulando a excreção renal de água e sódio), contração muscular (músculo liso), broncoconstrição, broncodilatação e atividade inflamatória.

Quando o organismo necessita de ácido araquidônico, no interior das células é liberada a enzima *fosfolipase A<sub>2</sub>*, a qual promove a retirada do ácido araquidônico presente nos fosfolípidios da membrana celular. Esse processo pode ser controlado por meio de atividade hormonal. A partir do ácido araquidônico livre no organismo, este pode ser convertido em compostos como prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos, sendo que,

para que ocorram essas transformações, torna-se necessária a ação de enzimas específicas como a cicloxigenase e a lipoxigenase (Figura 11.33).



**Figura 11.33:** Representação geral da biossíntese dos eicosanoides. Notar que a síntese se inicia a partir de um ácido graxo obtido por meio da dieta alimentar.

Após a síntese endógena dos eicosanoides, estes começam a exercer a sua função e apresentam um período de meia-vida de alguns minutos, ou até menos, sendo então biologicamente inativados e excretados.

O processo de liberação do ácido araquidônico presente na membrana celular tem início quando ocorre a liberação, por algum motivo, de compostos endógenos, como, por exemplo, histamina, radicais livres, fatores do crescimento, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e citocinas, as quais estimulam a liberação da enzima *fosfolipase*  $A_2$ , que promove a liberação do ácido araquidônico dos fosfolípídios da membrana celular.

### AÇÃO DA CICLOXIGENASE

O ácido araquidônico, ao sofrer a ação enzimática da cicloxigenase, é convertido em prostaglandina  $G_2$  ( $PGG_2$ ), a qual é posteriormente transformada em prostaglandina  $H_2$  ( $PGH_2$ ), na sequência sendo convertida em outras prostaglandinas (PG), como, por exemplo,  $PGE_2$ , prostaciclina ( $PGI_2$ ) e também tromboxanos (TX), sendo o tromboxano  $A_2$  o que apresenta grande ação sobre o organismo (Figura 11.34).

Cabe ressaltar que a enzima cicloxigenase (COX) possui duas isoformas, a cicloxigenase I (COX-1) e a cicloxigenase II (COX-2), bem estudadas, e uma terceira (COX-3), em estudo. Sabe-se que a COX-1 é fisiológica (constitutiva) e, quando ativada, degrada o ácido araquidônico, produzindo prostaglandinas e tromboxanos para ações de manutenção da homeostasia. Já a COX-2 é denominada inflamatória (induzida), sendo ativada quando há um processo inflamatório, promovendo a liberação de prostaglandinas e tromboxanos em concentrações maiores que aquelas necessárias para as respostas fisiológicas e resultando em respostas inflamatórias (atuam como mediadores da inflamação). A COX-3 tem sido relacionada aos estados febris, atuando no termostato hipotalâmico.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (Aines), como o diclofenaco, o piroxicam e o ácido acetilsalicílico, atuam inibindo a COX (1 e 2), impedindo a sua ação sobre o ácido araquidônico e, dessa forma, reduzindo a formação de prostaglandina e, consequentemente, a resposta inflamatória.

### PROSTAGLANDINA $E_2$ ( $PGE_2$ )

Estrutura formada a partir da  $PGH_2$ , pela ação da enzima  $PGE_2$  isomerase liberada, principalmente, de macrófagos e mastócitos. Esta prostaglandina tem por função biológica promover vasodilatação, hiperalgesia, febre, contração da musculatura lisa uterina, diurese, produção de muco no estômago e imunomodulação (Figura 11.34).

A  $PGE_2$  pode ser subdividida em:  $EP_1$ ,  $EP_2$ ,  $EP_3$  e  $EP_4$  (Figura 11.34).

### PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ ( $PGF_{2\alpha}$ )

A  $PGF_{2\alpha}$  também é formada a partir da  $PGH_2$ , pela ação da enzima  $PGF_{2\alpha}$  redutase, presente no útero e no pulmão, sendo responsável pelo processo de contração de músculo liso, o que pode levar a um aborto (no caso de gestante) e broncoconstrição (Figura 11.34).

### TROMBOXANO $A_2$ ( $TXA_2$ )

O  $TXA_2$  também é sintetizado a partir da  $PGH_2$ , por meio da ação enzimática da *tromboxano sintase*, presente em plaquetas. Este composto apresenta a capacidade de promover agregação plaquetária, quimiotaxia e vasoconstrição (Figura 11.34).

### PROSTACICLINA ( $PGI_2$ )

Assim como os compostos descritos acima, a  $PGI_2$  também é formada a partir da  $PGH_2$ , pela ação da enzima *prostaciclina sintase*, presente no endotélio. Esta estrutura é responsável pelo processo de vasodilatação e inibição da agregação plaquetária (Figura 11.34).

**PROSTAGLANDINA D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)**

Formada a partir da PGG<sub>2</sub> pela ação catalítica da enzima *PGD<sub>2</sub> isomerase*, presente em mastócitos e no cérebro. Esta prostaglandina promove a contração de músculo liso e também acaba por diminuir o processo de agregação plaquetária (Figura 11.34).

**AÇÃO DA LIPOXIGENASE**

A partir da ação da enzima lipoxigenase sobre o ácido araquidônico, ocorre a formação de produtos denominados leucotrienos e lipoxinas. O primeiro produto formado a partir do ácido araquidônico nesta etapa é o ácido *hidroperoxieicosatetraenoico* (HPETE), o qual pode ser convertido em ácido *hidroxieicisatetraenoico* (HETE). A estrutura HPETE, ao ser sintetizada, sofre a ação da enzima *5-lipoxigenase*, sendo convertida em *5-HPETE*, a qual servirá como substrato para a síntese dos leucotrienos (Figura 11.35).

**LEUCOTRIENO A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>)**

O LTA<sub>4</sub> formado a partir do HPETE pela ação da enzima *5-lipoxigenase* é a base estrutural de todos os demais leucotrienos presentes no organismo (Figura 11.35).

**LEUCOTRIENO B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)**

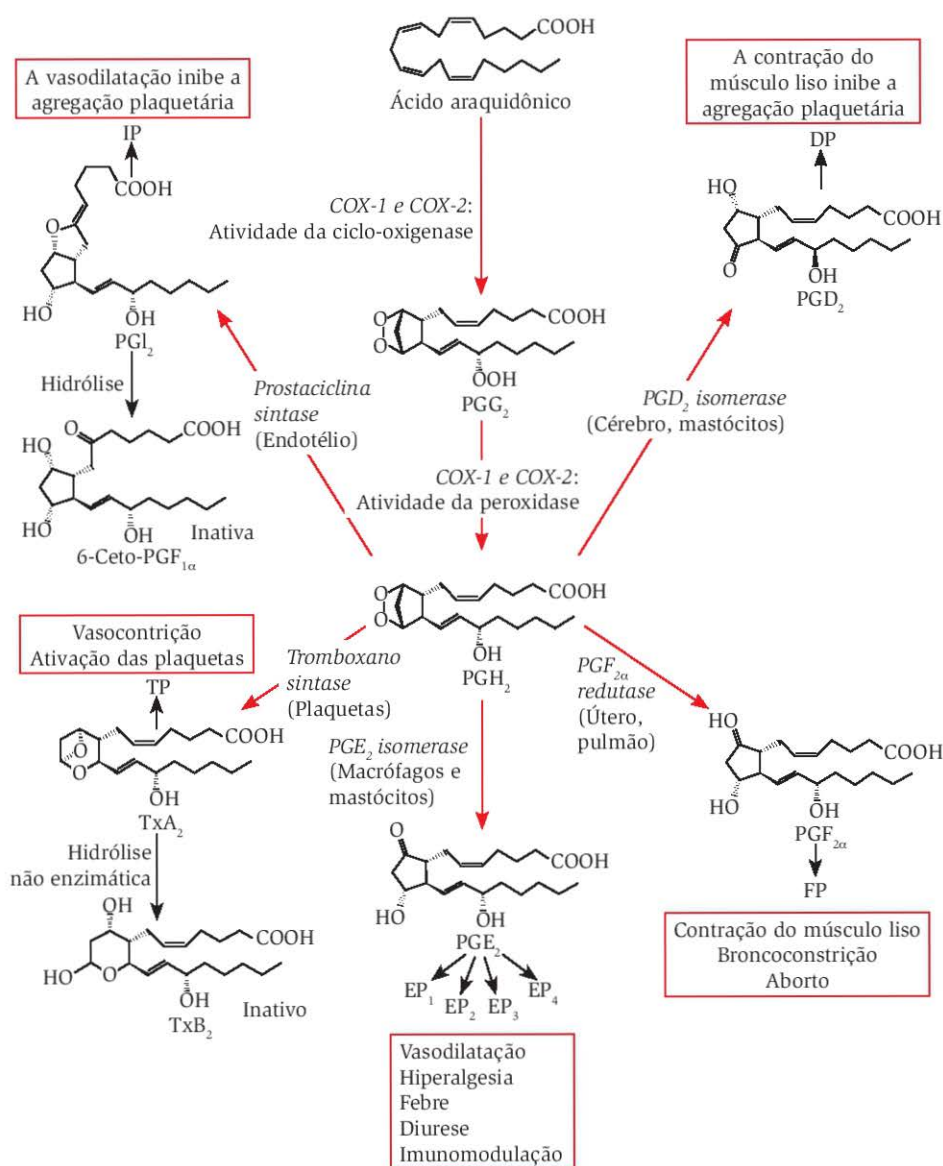
O LTB<sub>4</sub> é o produto da ação da enzima *LTA<sub>4</sub> hidrolase* sobre o LTA<sub>4</sub> e tem como função biológica a ativação de neutrófilos, promovendo os processos de adesão, migração, desgranulação e síntese de eicosanoides; também tem a capacidade de promover o processo de exsudação do plasma. Este tipo de leucotrieno é sintetizado principalmente pelos neutrófilos (Figura 11.35).

**LEUCOTRIENO C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> e F<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> e LTF<sub>4</sub>)**

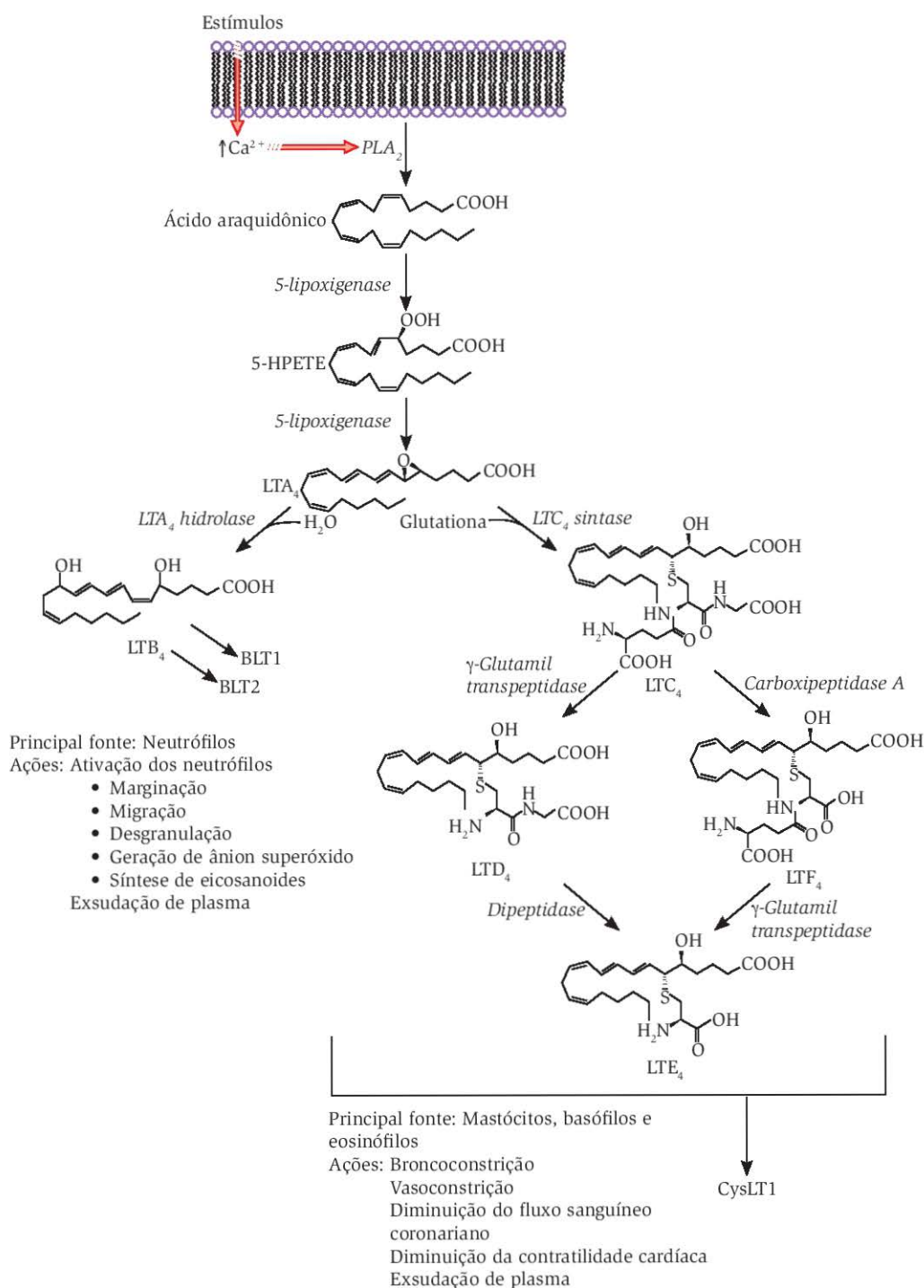
A partir do LTA<sub>4</sub>, ocorre a síntese do LTC<sub>4</sub>, e deste podemos ter a formação do LTD<sub>4</sub> e do LTF<sub>4</sub>. O LTE<sub>4</sub> pode ser sintetizado a partir do LTD<sub>4</sub> ou do LTF<sub>4</sub>. Todas as transformações citadas são mediadas por enzimas específicas (Figura 11.35).

Todos esses leucotrienos podem ser produzidos por células como os mastócitos, basófilos e eosinófilos, desempenhando funções biológicas, como: broncoconstrição, vasodilatação, diminuição da contração do músculo cardíaco e diminuição da perfusão coronariana.

Os eicosanoides apresentam uma importante ação no processo de inflamação, pois, atuando em conjunto, promovem alterações fisiológicas extremamente importantes para o processo de defesa do organismo.



**Figura 11.34:** Processo de síntese das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Notar a participação de enzimas na formação dos diversos produtos e que cada um dos produtos formados apresenta uma função biológica específica.



**Figura 11.35:** Representação da biossíntese de leucotrienos a partir do ácido araquidônico. Observar que cada produto formado apresenta uma função biológica específica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, P. M. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanoides, inflamação e imunidade. *MN metabólica*, 8(3), jul.-set. 2006.
- ANJO, D. F. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*, 3(2), 2004, p. 145-154.
- AUED-PIMENTEL, S.; CARUSO, M. S. F.; CRUZ, J. M. M.; KUMAGI, E. E.; CORRÊA, D. U. O. Ácidos graxos saturados versus ácidos graxos trans em biscoitos. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 62, n. 2, p. 131-137, 2003.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CHIARA, V. L.; SILVA, R.; JORGE, R.; BRASIL, A. P. Ácidos graxos trans: doenças cardiovasculares e saúde materno-infantil. *Revista de Nutrição*, v. 15, n. 3, p. 341-349, 2002.
- CLEMENTE, M.; STOCCHI, C.; MOCELIN, D.; FERNANDES, L. C. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e sua ação sobre o sistema imunitário de indivíduos participantes de atividade física. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo, v. 1, n. 5, p. 18-27, set.-out. 2007.
- COSTA, A. G. V.; BRESSAN, J.; SABARENSE, C. M. Ácidos graxos trans: alimentos e efeitos na saúde. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, v. 56, n. 1, p. 12-21, 2006.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- DOYLE, E. Trans fatty acids. *Journal of Chemical Education*, v. 74, n. 9, p. 1030-1032, 2007.
- FERRERI, C.; PANAGIOTAKI, M.; CHATGILIALOGLU, C. Trans fatty acids in membranes: the free radical path. *Molecular Biotechnology*, v. 37, p. 19-25, 2007.
- FOX, B. G.; LYLE, K. S.; ROGGE, C. E. Reactions of the diiron enzyme stearylacyl carrier protein desaturase. *Accounts of Chemical Research*, v. 37, n. 7, p. 421-429, 2004.
- GAROFALO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição* [online], v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GELEIJNSE, J. M.; DE GOEDE, J.; BROUWER, I. A. Alpha-linolenic acid: is it essential to cardiovascular health? *Current Atherosclerosis Reports*, 12:359-367, 2010.
- GIOIELLI, L. A. Interesterificação de óleos e gorduras. *Engenharia de Alimentos*, 21, 1998.
- GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. *Princípio de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- KRIS-ETHERTON, P. M.; HARRIS, W. S.; APPEL, L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2003, 23:e20-e30.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LOTTENBERG, A. M. P. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2009, 53(5).
- MARTIN, C. TFAs: a fat lot of good? *Chemistry in Britain*, 34, out. 1996.
- MARTIN, C. A.; DE ALMEIDA, V. V.; RUIZ, M. R.; VISENTAINER, J. E. L.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N. E.; VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*, Campinas, 19(6):761-770, nov.-dez. 2006.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MITTAL, A.; RANGANATH, V.; NICHANI, A. Omega fatty acids and resolution of inflammation: a new twist in an old tale. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14(1):3-7, jan. 2010.
- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 3(2), 109-122, 2006.
- MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. *Química orgânica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996.
- MOZAFFARIAN, D.; KATAN, M. B.; ASCHERIO, A.; STAMPER, M. J.; WILLET, W. C. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 15, p. 1601-1613, 2006.

NEMETS, B.; STAHL, Z.; BELMAKER, R. H. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 2002, 159:477-479.

NISHIKAWA, T.; MATSUZAWA, Y.; SUEMATSU, S.; SAITO, J.; OMURA, M.; KINO, T. Effect of atorvastatin on aldosterone production, induced by glucose, LDL or angiotensin II in human renal mesangial cells. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(7):445-451.

OHLSSON, L. Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food & Nutrition Research*, 2010, 54:5124.

OLIVEIRA, T. T.; DA SILVA, R. R.; DORNAS, W. C.; NAGEM, T. J. Flavonoides e aterosclerose. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 42(1):49-54, 2010.

PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SABARENSE, C. M.; MANCINI FILHO, J. Efeito da gordura vegetal parcialmente hidrogenada sobre a incorporação de ácidos graxos trans em tecidos de ratos. *Revista de Nutrição*, v. 16, n. 4, Campinas, oct.-dec. 2003.

SCHERR, C.; RIBEIRO, J. P. O. O que o cardiologista precisa saber sobre gorduras trans? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 90, n. 1, p. e4-e7, 2007.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. *Química orgânica*. v. 1. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

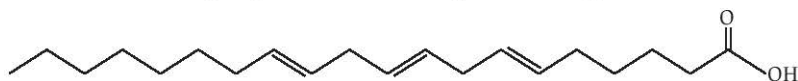
VIANNI, R.; BRAZ-FILHO, R. Ácidos graxos naturais: importância e ocorrência em alimentos. *Química nova*, 19(4):400, 1996.

YODIM, K. A.; MARTIN, A.; JOSEPH, J. A. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2000, 18(4/5):383-399.

WILLET, W. C.; ASCHERIO, A. Health effects of trans fatty acids. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 66, n. 4, p. 1006S-1010S, 1995.

## EXERCÍCIOS

1. De acordo com a composição estrutural da figura abaixo, podemos classificá-la como:



- a) 20:3 (6,9,12).                      c) 20:3 (ômega 4).                      e) 20:3 (ômega 7).  
b) 20:3 (8,11,14).                      d) 20:3 (ômega 2).
2. O ácido linoleico (18:2, com ligações duplas nas posições 9 e 12) é um ácido graxo essencial porque:
- a) não faz parte da composição de triacilglicerídeos.  
b) os mamíferos não conseguem sintetizar ácidos graxos de 18 carbonos com ligações duplas simultaneamente nas posições 9 e 12.  
c) só é possível sintetizar ácidos graxos com 16 carbonos.  
d) as quantidades de ácido linoleico que o organismo consegue sintetizar são insuficientes para as suas necessidades.  
e) nenhuma das alternativas anteriores.
3. Ao analisarmos uma molécula de triacilglicerol, podemos afirmar que:
- a) esses compostos são formados por três ácidos graxos e um colesterol.  
b) não representa a principal fonte energética de animais.  
c) é formada apenas por ácido graxo saturado.  
d) não causa nenhum dano à saúde quando em excesso.  
e) esses compostos são formados por três ácidos graxos e um glicerol.

4. O colesterol é um dos principais formadores das placas de ateroma. Por esse motivo, é considerado nocivo à saúde, mas possui, no entanto, funções fisiológicas importantes, como:
- a) síntese de hormônios esteroides, formação de ácidos biliares, formação de membranas celulares.
  - b) síntese de hormônios esteroides, formação de ácidos biliares, lipogênese.
  - c) síntese de hormônios esteroides, formação de ácidos biliares, lipólise.
  - d) degradação celular, síntese de hormônios esteroides, formação de ácidos biliares.
  - e) síntese de glicogênio, síntese de proteína e fornecimento de energia celular.
5. No processo de síntese de colesterol, torna-se necessária a participação do NADPH, atuando como agente redutor. Esse NADPH é proveniente da reação de conversão de:
- a) acetil-CoA em malonil-CoA.
  - b) citrato em acetil-CoA e oxaloacetato.
  - c) glicose 6-fosfato em 6-fosfogliconato.
  - d) oxaloacetato em malato.
  - e) ribulose 5-fosfato em ribose 5-fosfato.

## **CAPÍTULO 12**

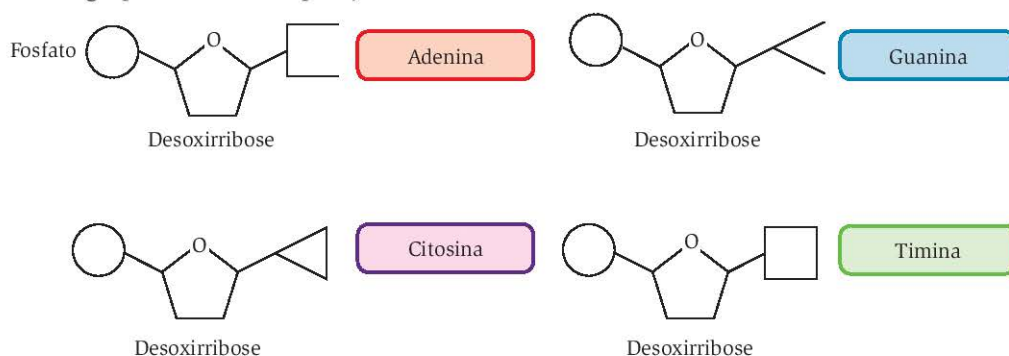
# **BASES NITROGENADAS: PURINAS E PIRIMIDINAS**

## 12.1 COMPONENTES DOS ÁCIDOS NUCLEICOS - PURINAS E PIRIMIDINAS

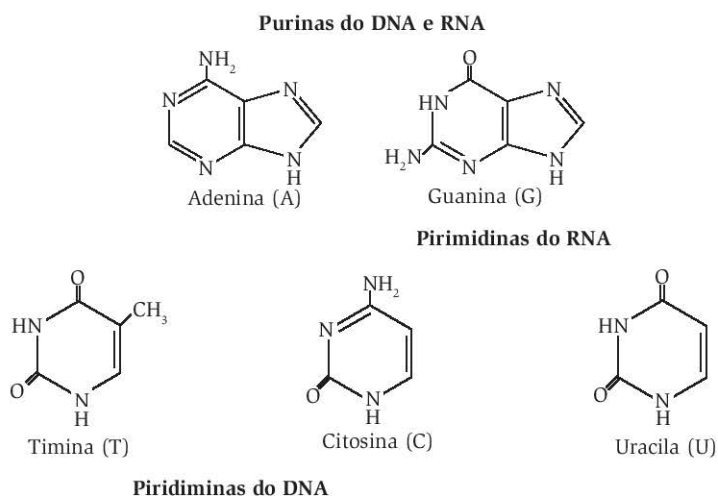
O DNA e o RNA representam os chamados ácidos nucleicos, que são polímeros de nucleotídeos. Dentro das células, exercem as funções mais complexas, como armazenar e carrear a informação genética do ser vivo.

Estes compostos são ácidos nucleicos formados por nucleotídeos, purinas e pirimidinas, que correspondem a uma base nitrogenada (caráter básico), um açúcar de cinco átomos de carbono (pentose) e um grupamento fosfato. Cabe comentar que, na ausência do grupo fosfato, são chamados de nucleosídeos.

A base nitrogenada, juntamente com a pentose, forma compostos heterocíclicos como as *purinas*: adenina (A) e guanina (G), e as *pirimidinas*: citosina (C), uracila (U) e timina (T) (Figuras 12.1a, b e c). A timina apresenta um grupo metil ( $\text{CH}_3$ ) ligado ao carbono 5 e grupos carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ) nas posições C4 e C2. A citosina apresenta um grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) ligado ao carbono 4 e um grupo carbonila na posição C2. A adenina possui um grupo amino ligado ao carbono 6. A guanina possui um grupo amino ligado ao carbono 2 e um grupo carbonila na posição C6.

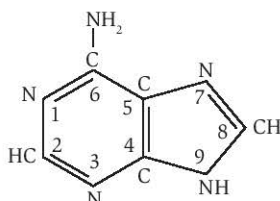
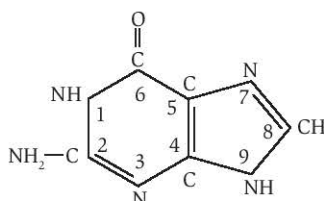


**Figura 12.1a:** Representação esquemática das bases nitrogenadas que formam as purinas e as pirimidinas.

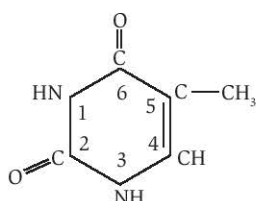
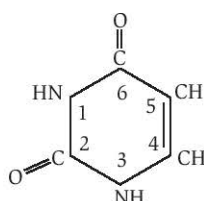
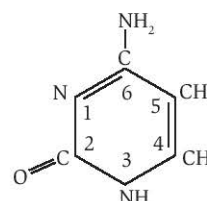


**Figura 12.1b:** Estrutura química das purinas e pirimidinas.

## Bases púricas

Adenina  
6-AminopurinaGuanina  
2-Amino-6-hidroxipurina

## Bases pirimidínicas

Timina  
5-MetiluraciloUracila  
2,6-Di-hidroxipirimidinaCitosina  
2-Hidroxi-6-aminopirimidina

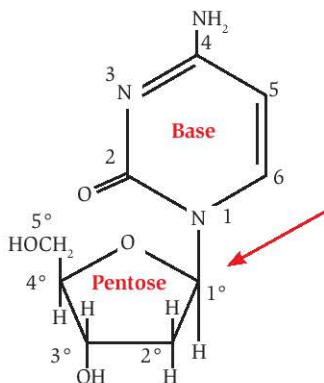
**Figura 12.1c:** Numeração da estrutura de purinas e pirimidinas. Notar que as pirimidinas possuem anéis menores (6 carbonos) e as purinas possuem anéis maiores (9 carbonos). Os átomos são numerados no sentido dos ponteiros do relógio nas pirimidinas e em sentido retrógrado nas purinas.

## 12.2 DIFERENCIANDO NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS

## 12.2.1 NUCLEOSÍDEOS

São constituídos por uma base nitrogenada (citosina, adenina, guanina, timina ou uracila) e por uma pentose, a ribose RNA ou a desoxirribose DNA. Um nucleosídeo equivale a um nucleotídeo sem o grupamento fosfato (Figura 12.2).

*Nucleosídeos* = purina/pirimidina + açúcar cíclico (D-ribose ou 2-desoxi-D-ribose) com ligação  $\beta$ -N-glicosídica entre o N-1 da pirimidina ou o N-9 da purina.

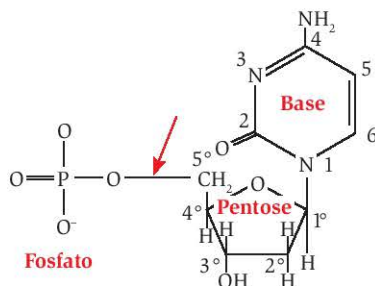


**Figura 12.2:** Notar que há uma ligação entre a base nitrogenada e o açúcar (pentose indicada pela seta), e como é a numeração em ambos. Para a base, a numeração se inicia no nitrogênio que está fazendo a ligação e vai em sentido horário, e na pentose inicia-se no carbono da ligação e também vai em sentido horário.

### 12.2.2 NUCLEOTÍDEOS

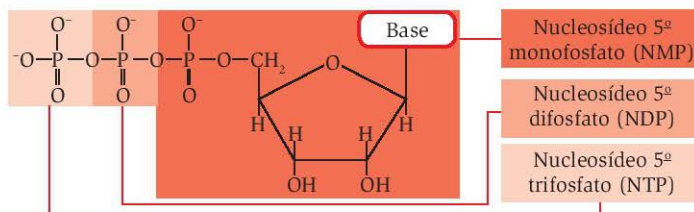
Um nucleotídeo é um composto químico e possui três partes: um grupo fosfato, uma pentose (molécula de açúcar com cinco carbonos) e uma base orgânica (Figura 12.3).

*Nucleotídeos* = nucleosídeos fosforilados (*mono*, *di* ou *tri*).



**Figura 12.3:** Notar que há uma ligação entre a base nitrogenada e o açúcar (pentose), e uma ligação entre a pentose e um grupo fosfato (indicado pela seta). A pentose é o elo entre a base nitrogenada e o grupo fosfato. A ligação entre o grupo fosfato e a pentose é feita por meio de uma ligação fosfoéster, com a hidroxila ligada ao carbono 5 da pentose. Para a base, a numeração se inicia no nitrogênio que está fazendo a ligação e vai em sentido horário, e na pentose inicia-se no carbono da ligação e também vai em sentido horário.

A Figura 12.4 representa a molécula de ATP — trifosfato de adenosina —, a qual é um nucleotídeo importante para a manutenção da vida. Esse composto é responsável por fornecer a energia para as funções celulares; esta energia é presente nas suas ligações químicas entre os grupos fosfato. Sua molécula é constituída por adenosina, um nucleosídeo associado a três radicais fosfato conectados em cadeia.



**Figura 12.4:** Estrutura química da molécula de ATP – nucleotídeo.

A Tabela 12.1 demonstra os derivados nucleosídicos e nucleotídicos de cada base nitrogenada purínica e pirimidínica.

**Tabela 12.1:** Nucleotídeos e nucleosídeos derivados das bases nitrogenadas.

BASE LIVRE	NUCLEOSÍDEO	NUCLEOTÍDEO	ÁCIDO NUCLEICO
<i>Pirimidinas</i>			
Citosina	Citidina	Citidilato	RNA
	Desoxicitidina	Desoxicitidilato	DNA

BASE LIVRE	NUCLEOSÍDEO	NUCLEOTÍDEO	ÁCIDO NUCLEICO
Timina	Timidina	Timidilato	DNA
	Desoxitimidina	Desoxitimidilato	
Uridina	Uracila	Uridilato	RNA
<b>Purinas</b>			
Adenina	Adenosina	Adenilato	RNA
	Desoxiadenosina	Desoxiadenilato	DNA
Guanina	Guanosina	Guanilato	RNA
	Desoxiguanosina	Desoxiguanilato	DNA

As bases nitrogenadas (purínicas e pirimidínicas) são pouco captadas pela dieta; na verdade, o que ocorre é a digestão desses elementos. Na alimentação, há ácidos nucleicos que são digeridos por enzimas pancreáticas, como a desoxirribonuclease e a ribonuclease, liberando nucleotídeos. As células intestinais produzem fosfatase alcalina, que converte nucleotídeos em nucleosídeos, os quais, no interior do enterócito, são utilizados ou transformados em ácido úrico. Apenas 5% dos nucleotídeos ingeridos são absorvidos e chegam à corrente sanguínea. Como a absorção é muito pequena, o organismo tem a necessidade de sintetizar esses produtos em um processo denominado *síntese de novo* de purinas e pirimidinas.

### 12.3 BIOSÍNTESE DE PURINAS

As purinas são sintetizadas a partir da molécula de ribose (açúcar com 5 carbonos), e os demais átomos que formam o anel de purina se originam de fontes como aspartato, glicina e glutamina, além da participação do ácido fólico = folato (Figura 12.5).

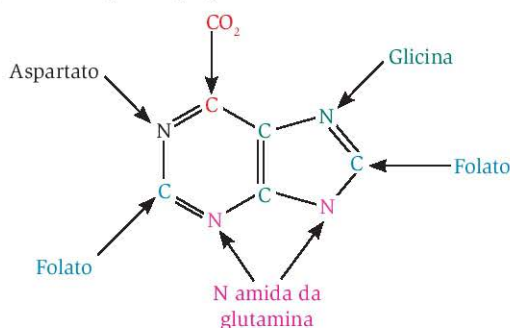


Figura 12.5: Átomos que são doados por outras estruturas para formar o anel purínico.

A partir da formação do anel purínico, ocorrem 11 reações químicas para que o primeiro produto da via = *inosina 5'-monofosfato* (IMP) seja formado. O IMP é precursor de dois mononucleotídeos purínicos: *AMP* (adenosina 5'-monofosfato), o qual dará origem ao ADP e ATP; *GMP* (guanosina 5'-monofosfato), que originará GDP e GTP (guanosina difosfato e guanosina trifosfato, respectivamente). A GDP e a GTP são compostos fosfatados que também fornecem energia, da mesma forma que as moléculas de ATP. A sequência de reações está representada na Figura 12.6 e descrita a seguir.

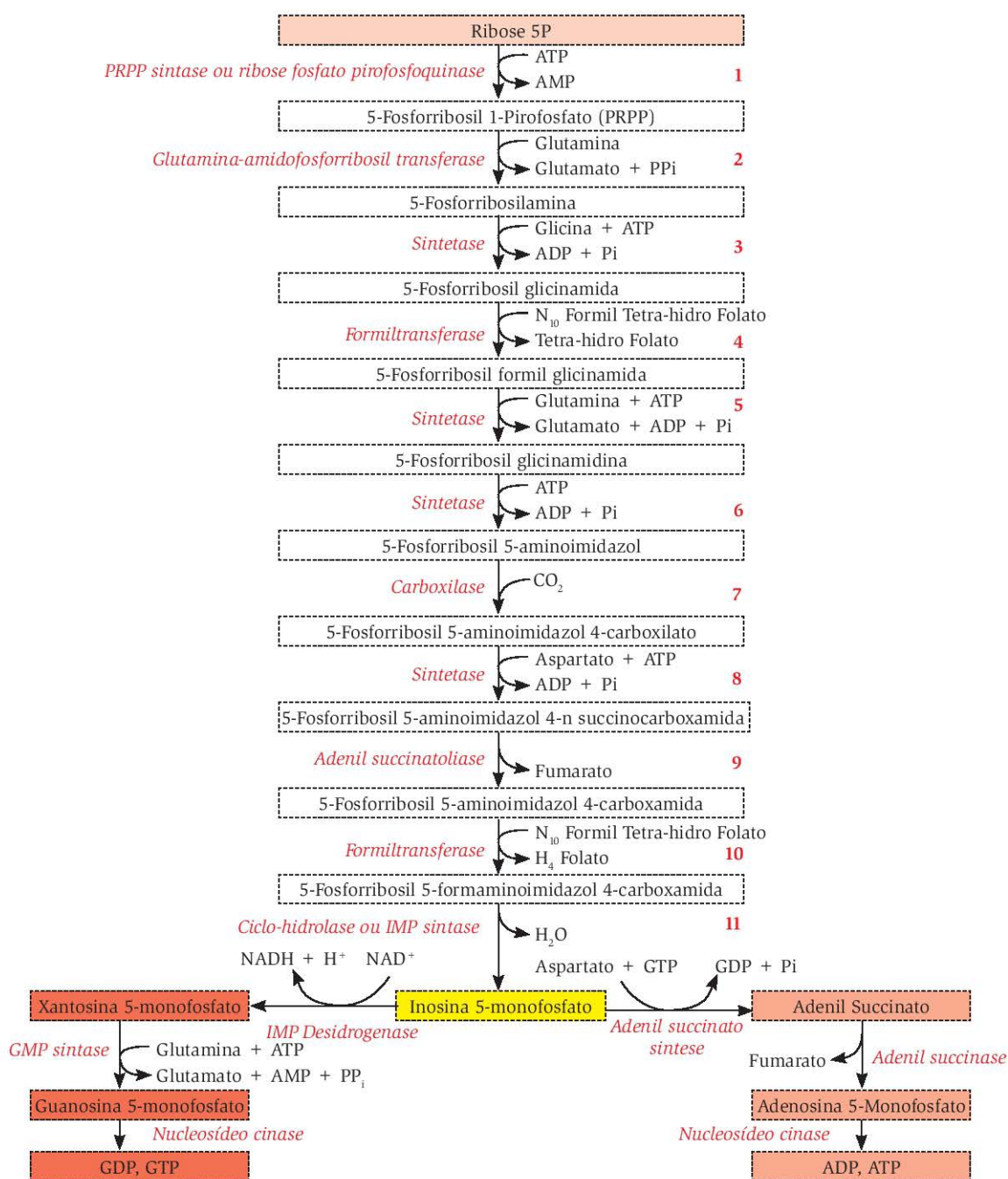


Figura 12.6: Síntese de novo das purinas, demonstrando as 11 primeiras reações que levam à formação de inosina-5-monofosfato (IMP), da qual podem ser formadas a guanosina 5-monofosfato, que originará as moléculas de GDP e GTP, e também a adenosina 5-monofosfato, que originará o ADP e ATP.

As etapas de síntese de novo das purinas são:

1. A partir da molécula de ribose 5-fosfato + ATP será formada a 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) pela ação da enzima *PRPP sintetase*, que utiliza magnésio como cofator. Nesta reação, dois fosfatos do ATP são transferidos para a molécula de ribose. A enzima desta reação é uma enzima regulatória (marca-passo).
2. A PRPP formada reage com a glutamina, formando fosforribosilamina pela ação da enzima *glutamina-amidofosforribosil transferase*, que também necessita do magnésio como cofator e é uma enzima altamente regulada. Nesta reação, é fornecido o nitrogênio 9 para o anel purínico.
3. Será formada a 5-fosforribosil-glicinamida pela incorporação de uma glicina à fosforribosilamina, fornecendo os carbonos 4 e 5 e o nitrogênio 7 do anel purínico. A enzima que comanda esta reação é a *sintetase*, ou *fosforribosil-glicinamida sintetase*, e é utilizada uma molécula de ATP.
4. Em seguida, será formada a 5-fosforribosil-formilglicinamida pela ação da enzima *formiltransferase*, na qual o carbono 8 é fornecido pelo N-10 formil tetra-hidrofolato (ácido fólico).
5. A partir da 5-fosforribosil-formilglicinamida + glutamina + ATP e pela ação da enzima *sintetase* será formada a 5-fosforribosil-formilglicinamidina. Nesta reação, o nitrogênio 3 será fornecido pela glutamina.
6. Na próxima reação, será feito o encerramento do anel imidazol, pela enzima *sintetase*, convertendo a 5-fosforribosil-formilglicinamidina em 5-fosforribosil-5-aminoimidazol. São cofatores nesta reação o magnésio e o potássio.
7. Do composto formado anteriormente, que contém o anel imidazol, será formado o 5-fosforribosil-5-aminoimidazol-4-carboxilato pela ação da enzima *carboxilase*, que fornece o carbono 6 a partir da molécula de  $\text{CO}_2$ .
8. A seguir, será formado o composto 5-fosforribosil 5-aminoimidazol 4-N succinocarboxamida, com a incorporação do nitrogênio 1 a partir do aspartato pela *sintetase*. Nesta reação, é consumida uma molécula de ATP para ADP, e o cofator é o manganês.
9. Pela ação da enzima *adenilsuccinato liase*, será retirada uma molécula de fumarato do composto anterior e será formada a 5-fosforribosil-5-aminoimidazol-4-carboxamida.
10. O composto formado anteriormente reagirá com N10 formil-tetra-hidrofolato e, pela ação da enzima *formiltransferase*, receberá o carbono 2, dando origem ao 5-fosforribosil-5-formaminoimidazol-4-carboxamida.
11. Por fim, será formado o IMP (inosina-5-monofosfato), a partir do composto anterior e pela ação da enzima *ciclo-hidrolase*, ou *IMP sintetase*. Este é o primeiro nucleotídeo púrico e contém a base hipoxantina unida por uma ligação N-glicosídica do nitrogênio 9 do anel púrico com o carbono 1 da ribose (Figura 12.7).

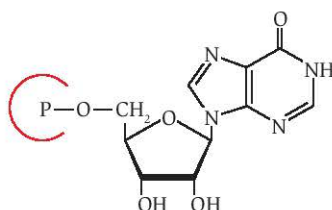


Figura 12.7: Representação da molécula de inosina-5-monofosfato.

## 12.4 SÍNTESE DE AMP

O IMP é o precursor de outros nucleotídeos de purina, como a adenosina e guanosina (AMP e GMP). Para tanto, ocorrem reações enzimáticas que convertem o anel de IMP no anel de AMP, como na reação 8 e 9 de sua síntese. O aspartato será adicionado ao carbono 6, formando o intermediário adenilsuccinato pela ação da enzima adenilsuccinato sintetase; na sequência, o adenilsuccinato será convertido em AMP (Figura 12.8) + fumarato pela ação da enzima adenilsuccinato liase em uma reação de hidrólise. Nessa via, ocorrerá o gasto de um GTP (que equivale a um ATP) na primeira reação.

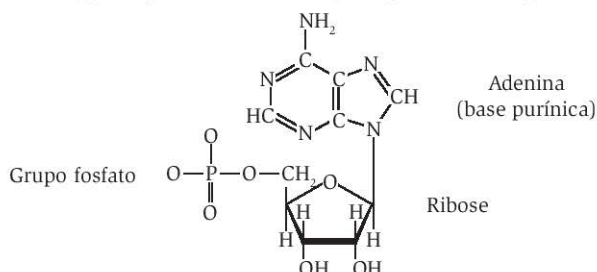


Figura 12.8: Estrutura química do AMP.

No organismo, o AMP participa de inúmeras reações e também pode ser um segundo mensageiro intracelular. Para atuar dessa forma, sua estrutura se modifica e ele passa a ser chamado de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico). O AMPc é formado quando há desfosforilação do ATP com a quebra de suas duas ligações anidrido de alta energia (Figura 12.9).

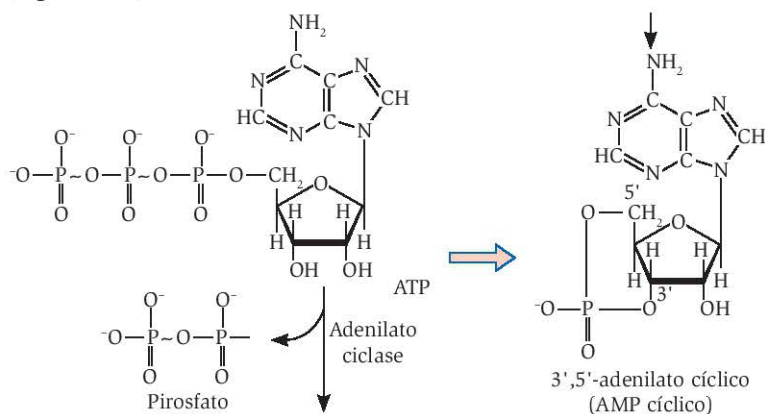


Figura 12.9: Formação do AMPc a partir do ATP. Notar que o grupo fosfato se encontra como cadeia fechada.

## 12.5 SÍNTESE DE GMP

O carbono 2 da molécula de IMP é oxidado pela enzima IMP desidrogenase, produzindo a base xantina e o XMP (nucleotídeo monofosfato de xantina). Na sequência, será incorporada uma glutamina que doará o seu nitrogênio para a molécula de XMP, formando GMP (Figura 12.10) pela ação da enzima GMP sintetase. Nesta reação ocorre gasto de ATP.

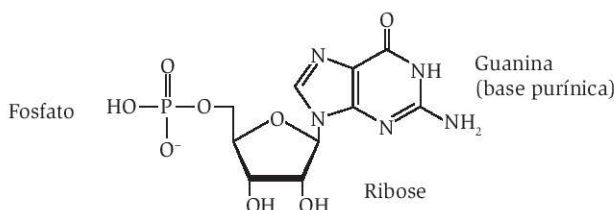


Figura 12.10: Estrutura química do GMP (guanina monofosfato).

Após serem formados os compostos monofosfatados (AMP e GMP), ambos poderão ser fosforilados. A adenilato quinase fosforila o AMP e forma o ADP, a gualinato quinase fosforila o GMP e forma o GDP. Ambos os nucleotídeos difosfatados que sofreram a ação da mesma enzima a nucleotídeo difosfoquinase convertem-se em trifosfonucleotídeos ATP e GMP, respectivamente.

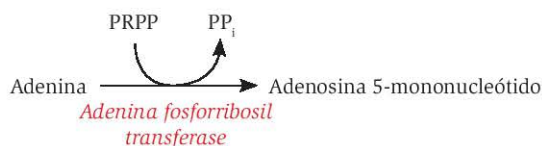
## 12.6 REGULAÇÃO DA BIOSÍNTESE DE PURINAS

As enzimas marca-passo da síntese de novo de purinas são: PRPP sintetase (determinante da velocidade da síntese), glutamina-amidofosforibosil transferase (sensível à inibição competitiva por nucleotídeos purínicos), adenilsuccinato sintetase e IMP desidrogenase. As duas primeiras regulam a síntese de IMP, e as duas últimas, a síntese de GMP e AMP (o AMP e o GMP regulam a sua própria formação a partir do IMP, por retroinibição).

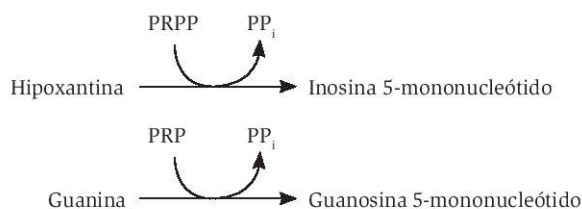
## 12.7 ROTA DE SALVAÇÃO DAS PURINAS

A rota de salvação consiste na reutilização de nucleotídeos pré-formados resultantes da dieta ou da degradação de ácidos nucleicos endógenos. Os mamíferos possuem duas enzimas que atuam na via de recuperação de purinas, que posteriormente sofrerão fosforilação, da seguinte forma:

1. a enzima adenina fosforibosil transferase (PRPP) converte adenina livre em AMP;



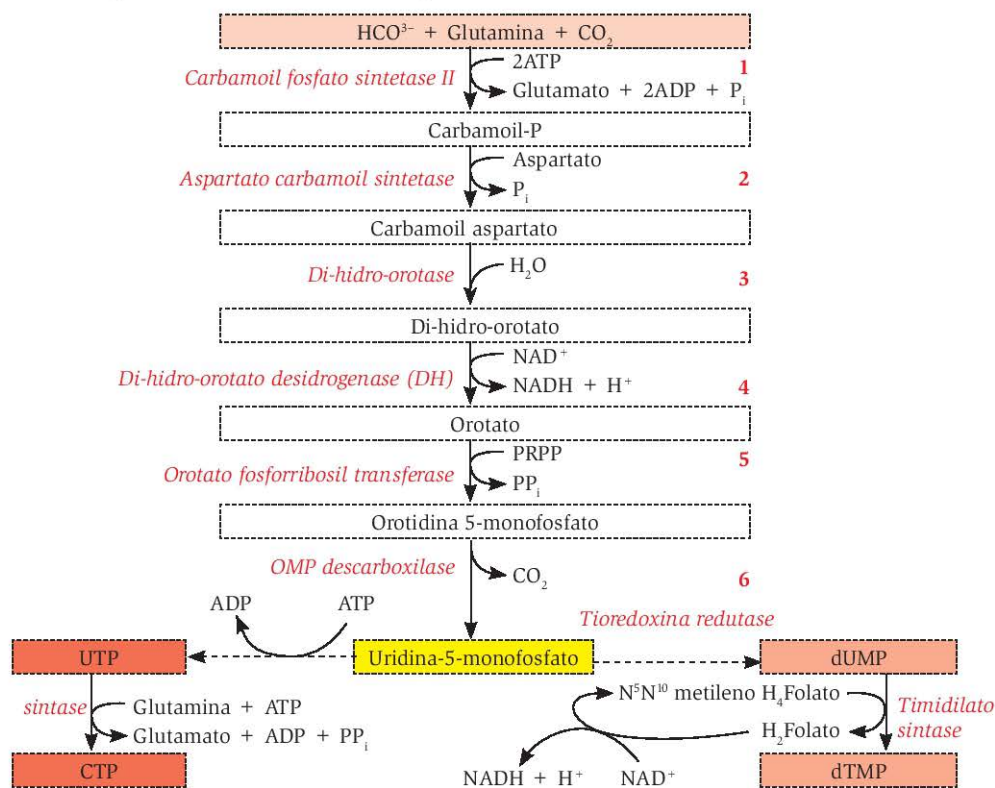
2. a enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HGPRT) converte a hipoxantina em IMP e a guanina em GMP.



*Hipoxantina-guanina fosforribosil transferase*

## 12.8 BIOSÍNTESE DE PIRIMIDINAS

Os compostos pirimidínicos têm como precursor o UMP (uridina 5-monofosfato); dessa forma, a síntese de novo de pirimidinas resulta na formação de UMP, sendo comum em todas as espécies de vida. Sua síntese envolve seis reações químicas que estão demonstradas na Figura 12.11 e descritas na sequência.



**Figura 12.11:** Síntese de novo das pirimidinas, demonstrando as seis primeiras reações que levam à formação de uridina-5-monofosfato (UMP), da qual podem ser formadas a uridina trifosfato, que originará a molécula de CTP (citidina trifosfato), e também a d-uridina-5-monofosfato, que originará o dTMP (d-timidina monofosfato).

As etapas da síntese de novo de pirimidinas são:

1. Como as pirimidinas possuem um anel, primeiramente é sintetizada a base nitrogenada utilizando-se moléculas de aspartato e glutamina +  $\text{CO}_2$ . Na sequência, a glutamina se combina com bicarbonato e ATP para formar o carbamoil fosfato, o que ocorre no citoplasma das células e tem como enzima a *carbamoil fosfato sintetase II*. Nesta reação, há gasto de ATP.  
Obs.: a enzima carbamoil fosfato-sintetase I faz parte do ciclo da ureia com a mesma função de remodelar grupos amino; porém, a enzima tipo I está na mitocôndria, e a tipo II, no citoplasma.
2. O carbamoil-P (fosfato) formado receberá um aspartato, dando origem ao carbamoil aspartato pela ação da enzima *aspartato transcarbamoilase* (aspartato carbamoil sintetase).
3. O carbamoil aspartato formado sofre a ação da enzima *di-hidro-orotase* +  $\text{H}_2\text{O}$ , promovendo o fechamento do anel e produzindo o di-hidro-orotato.
4. Na sequência, ocorre uma reação de oxidorredução, transformando o di-hidro-orotato em orotato pela ação da enzima *di-hidro-orotato desidrogenase*, tendo o NAD como coenzima.
5. O orotato formado sofre fosforribosilação (com PRPP), originando a orotidina-5-monofosfato. Nesta etapa há transferência da ribose-5-fosfato da molécula de PRPP para o orotato, e a enzima atuante aqui é a *orotato fosforribosil transferase*.
6. A orotidina-5-monofosfato sofre uma descarboxilação por *OMP descarboxilase*, originando UMP (uridina-5-monofosfato).

A molécula de UMP (Figura 12.12) formada pode originar UDP e UTP (por fosforilação com ATP) e/ou por aminação do UTP em CTP = citidina trifosfato (Figura 12.13) (com a glutamina e ATP) pela sintetase do CTP. Ainda, pode levar à formação do dUTP pela aceitação de um fosfato do ATP pelo dUMP e transformação do dUMP em TMP (Figura 12.14).

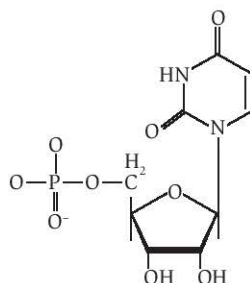


Figura 12.12: Molécula de uridina-5-monofosfato (UMP).

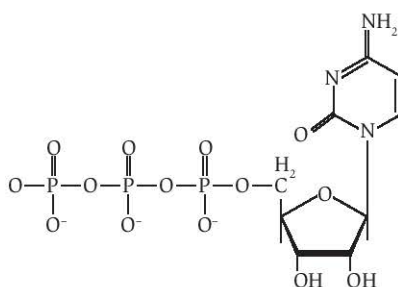


Figura 12.13: Molécula de citidina-5-trifosfato (CTP).

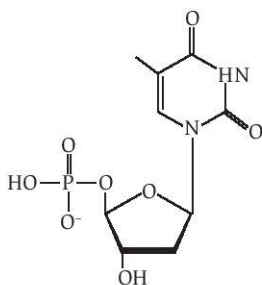


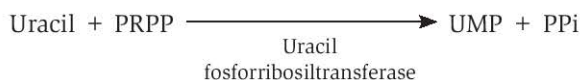
Figura 12.14: Molécula de timidina-5'-monofosfato (TMP).

## 12.9 REGULAÇÃO DE SÍNTESE DE PIRIMIDINAS

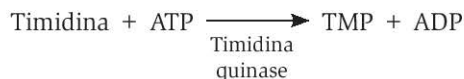
As duas primeiras enzimas do processo biossintético são reguladas alostericamente. A primeira etapa reguladora em humanos é a que envolve a enzima carbamoil fosfato sintetase II, a qual é ativada quando há a necessidade de síntese; mas, quando há UTP suficiente, ela fica inativa. Na segunda etapa, a aspartato transcarbamoilase é inibida por CTP e ativada por ATP.

## 12.10 RECUPERAÇÃO DE PIRIMIDINAS

Assim como as purinas, as pirimidinas também sofrem recuperação, sendo esta realizada por uma via de reações em duas etapas: a fosforribosilação das pirimidinas (por fosforribosiltransferase) e a fosforilação (por cinases). De modo resumido, a recuperação pode ocorrer via uracil, pela ação da enzima uracil fosforribosiltransferase:



Uma segunda reação é catalisada pela timidina quinase, que converte nucleosídeos em nucleotídeos por fosforilação, usando ATP como doador de fosfatos.



## 12.11 DEGRADAÇÃO DE PURINAS E PIRIMIDINAS

### 12.11.1 PURINAS

A degradação das purinas, em particular os nucleotídeos púricos (AMP e GMP), ocorre no fígado por alteração de porções ou remoção, resultando na produção de ácido úrico.

As etapas da degradação das purinas estão demonstradas na Figura 12.15 e são descritas na sequência:

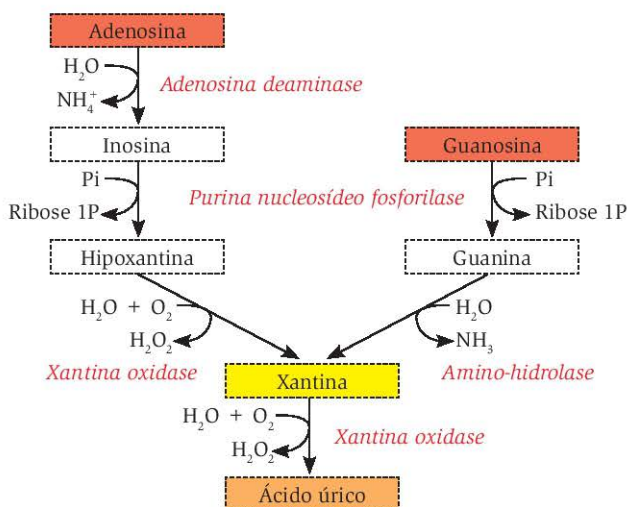
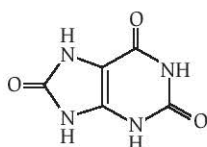


Figura 12.15: Degradação das purinas até a formação de ácido úrico.

As etapas da degradação de purinas com a formação de ácido úrico são:

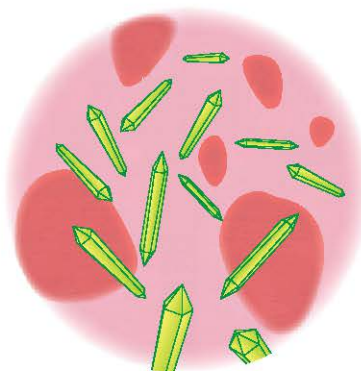
1. A princípio, a adenosina-5'-monofosfato (AMP) = nucleotídeo da base púrica adenina será desfosforilada, dando origem à adenina, a qual é desaminada a inosina, por ação da adenosina desaminase.
2. A inosina sofrerá a ação da purina nucleosídeo fosforilase, separando a ribose e restando a base púrica hipoxantina. Já a guanosina sofrerá a ação da mesma enzima, produzindo guanina.
3. A base hipoxantina sofrerá ação da enzima xantina oxidase e se transformará em outra base púrica, a xantina. A guanina sofrerá a ação da enzima amino-hidrolase, resultando também na formação de xantina.
4. A xantina sofrerá a ação da xantina oxidase, recebendo  $\text{O}_2$  e liberando  $\text{H}_2\text{O}_2$ , transformando-se assim em ácido úrico, o qual será eliminado na urina.

O ácido úrico (Figura 12.16) é um ácido fraco; logo, as proporções não dissociadas e a sua base conjugada (urato) dependem do pH. A dissociação ocorre em  $\text{pH} = 5,8$  (pode-se encontrar urato na urina e ácido úrico, pois o pH urinário propicia a dissociação, porém a eliminação urinária ocorre por meio de ácido úrico). Sabe-se que são pouco hidrossolúveis e o acúmulo excessivo de uratos produz a precipitação de cristais de urato de sódio na forma de agulhas. A formação de cálculos pode ser reduzida por meio da alcalinização da urina.



**Figura 12.16:** Estrutura química do ácido úrico.

A concentração normal de ácido úrico no sangue é de até 2,5-8,0 mg/dl; um valor acima desse indica hiperuricemia e poderá haver formação de cristais de urato de sódio. Esses cristais podem se depositar em tecidos moles, causando lesões. Os tecidos nos quais há depósitos de cristais de urato de sódio (Figura 12.17) são os rins e as articulações, causando crises de gota.



ALEXANDRE BUENO

**Figura 12.17:** Os cristais de urato de sódio são como vidros partidos ou agulhas que se depositam nas articulações.

### HIPERURICEMIA E GOTA ÚRICA

A hiperuricemia pode ocorrer por produção aumentada de urato ou excreção diminuída. Pode ser classificada em primária ou secundária: a primária por produção aumentada, se deve à deficiência genética de enzimas, como no caso da deficiência de hipoxantina guanina fosforribosiltransferase, denominada síndrome de Lesch-Nyhan, ou deficiência de glicose-6-fosfatase, na doença tipo 1 do metabolismo do glicogênio; a secundária, por produção aumentada, pode ser por ingesta aumentada, degradação de ATP e ácidos nucleicos em excesso. Já a hiperuricemia por excreção diminuída primária é idiopática, e a secundária pode decorrer de insuficiência renal, reabsorção tubular aumentada ou aumento de ácido lático.

A gota úrica é caracterizada por hiperuricemia e artrite aguda recorrente, pois os depósitos de urato causam resposta inflamatória nas articulações. Normalmente inicia-se no dedão do pé (aproximadamente em 75 % dos casos), porém também pode afetar outras articulações, como tornozelo, calcanhar, joelho, ombro, dedos das mãos e coluna vertebral.

Os sintomas da crise de gota são dor intensa, que impossibilita o toque na região inflamada, não sendo tolerado nem o tecido das roupas, acompanhada por calafrios e febre. Ainda, pode apresentar insônia, incapacidade de encontrar uma posição confortável e desenvolvimento de sinais semelhantes aos de infecção aguda (edema, rigidez, rubor e contagem elevada de leucócitos).

Sabe-se que a ingesta de álcool etílico pode desencadear o acúmulo de ácidos orgânicos, como o ácido úrico, e, conseqüentemente, os cristais de urato, pelo que não se recomenda sua ingesta por pacientes propensos a hiperuricemia.

Os pacientes com gota, ou excesso de ácido úrico, podem evoluir para um quadro de insuficiência renal devido à formação de cálculos de urato, prejudicando a função renal.

Um dos fármacos utilizados no tratamento da gota é o alopurinol, que inibe a enzima xantina oxidase, diminuindo a formação de ácido úrico e aumentando a formação de xantina e hipoxantina, as quais são hidrossolúveis e facilmente eliminadas.

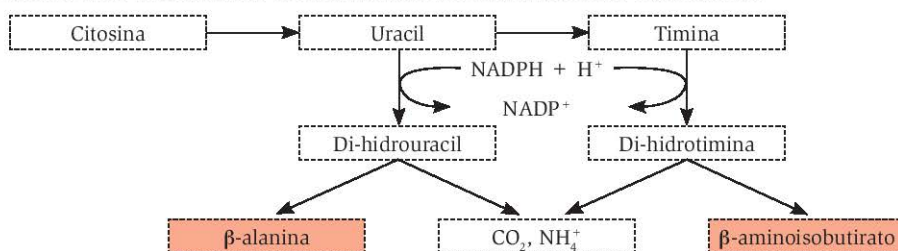
Visto que a gota úrica é uma patologia inflamatória derivada do metabolismo de compostos purínicos, a alimentação é de suma importância em seu controle. A dieta de um paciente com gota é muito restrita, e alguns alimentos são praticamente proibidos durante as crises; os alimentos que contêm xantinas (café, chocolate, guaraná, entre outros) podem aumentar a produção de ácido úrico. Estes alimentos estão no Quadro 12.1:

**Quadro 12.1:** Relação de alimentos que devem ser evitados por pacientes com gota úrica.

ALIMENTOS COM RESTRIÇÃO PARA PACIENTES COM GOTA ÚRICA
Miúdos em geral (miolo, fígado, rins, coração e moela)
Alguns peixes e frutos do mar: sardinha, mexilhão, anchova, bacalhau, salmão, truta, atum, arenque, camarão, lagosta, ostra e caranguejo
Aves: pombo, ganso, peru, galinha e galetto
Carne de porco, embutidos, toucinho defumado e bacon
Caldo de carne e molhos prontos
Feijão, lentilha, grão-de-bico, ervilha e trigo
Frutas oleaginosas, como coco, nozes, castanhas, amêndoas, amendoim, pistache e avelã
Presunto, banha, extrato de tomate, chocolate, café e pão de centeio
Alho-poró, aspargo, brócolis, cogumelo e espinafre
Cuidado com a ingestão de grãos e sementes

### 12.11.2 PIRIMIDINAS

Ao contrário dos produtos da degradação das purinas, os produtos do metabolismo das pirimidinas não causam patologias. As pirimidinas têm seu anel clivado e degradado em estruturas menores e altamente solúveis, como a beta-alanina e a beta-aminoisobutirato (Figura 12.18), que serão precursores de acetil CoA e succinil CoA, sendo utilizados em outras vias metabólicas ou transformados em moléculas excretáveis.



**Figura 12.18:** Esquema de degradação das pirimidinas formando beta-alanina e beta-aminoisobutirato — compostos hidrossolúveis.

As alterações nesta via são de fundo genético por carência de enzimas. Veja mais sobre patologias no quadro a seguir.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTIMARI, L. R.; MORAES, A. C.; TIRAPEGUI, J.; MOREAU, R. L. M. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 1, p. 17-27, 2006.
- ATHAYDE, M. L.; COELHO, J. C.; SCHENKEL, E. P. Caffeine and theobromine in epicuticular wax of *Ilex paraguariensis* A. St.-Hill, *Phytochemistry*, Oxford, v. 55, p. 853-857, 2000.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BRENELLI, E. C. S. A extração de cafeína em bebidas estimulantes: uma nova abordagem para um experimento clássico em química orgânica. *Química Nova*, v. 26, n. 1, p. 136-138, 2003.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.

- DEVLIN, T. M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 6. ed. Edgard Blucher Ltda., 2007.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- DOUGLAS, C. R. *Patofisiologia geral: mecanismo da doença*. São Paulo: Robe, 2000.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GUYTON, A. C.; HALL, I. E. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- PORTH, C. M. *Fisiopatologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

### PATOLOGIAS RELACIONADAS ÀS BASES PURÍNICAS E PIRIMIDÍNICAS

#### Bases purínicas

Como já foi relatado anteriormente, a hiperuricemia pode levar à gota úrica, uma das patologias mais comuns com relação ao metabolismo das purinas. A gota úrica, na maioria dos casos, se deve à produção aumentada de urato ou à sua excreção diminuída.

Todavia, a hiperuricemia depende de fatores genéticos, tendo fatores comportamentais como principais desencadeadores. Estes incluem dietas hiperproteicas, alta ingestão de bebidas alcoólicas e obesidade.

Geneticamente, nos casos de gota, há deficiência total ou parcial das enzimas PRPP sintetase ou hipoxantina guanina fosforribosil transferase; o padrão de herança é recessivo e ligado ao X.

Outra patologia já comentada no texto principal é a síndrome de Lesch-Nyhan, que corresponde a um distúrbio hereditário (padrão de herança recessivo ligado ao X) com deficiência completa da enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferase, tornando o indivíduo incapaz de converter hipoxantina em IMP e guanina em GMP, levando ao aumento da síntese de novo de purinas, ao aumento de ácido úrico e a alterações neurológicas, como: retardo mental, paralisia cerebral, automutilação e movimentos involuntários.

Outras patologias que podem ocorrer estão descritas na Tabela 12.2:

**Tabela 12.2:** Patologias relacionadas ao metabolismo das purinas.

DOENÇA	ENZIMA DEFICIENTE	CARACTERÍSTICAS	PADRÃO DE HERANÇA
Imunodeficiência	Purina nucleosídeo fosforilase	Deficiência das células T, inosinúria, desoxiguanosinúria, hipouricemia	Autossômica recessiva
Litíase renal	Adenina fosforribosil transferase	Litíase renal de 2,8-diidroxiadenina	Autossômica recessiva
Xantinúria	Xantina oxidase	Litíase renal da xantina, hipouricemia	Autossômica recessiva

Continua...

Ainda cabe relatar o quadro patológico denominado doença de imunodeficiência combinada (SCID), alteração caracterizada pela deficiência da enzima adenosina desaminase (ADA), que possui a função de converter adenosina em inosina durante a degradação de nucleotídeos púricos. Em sua forma grave, há uma deficiência da resposta imunológica por disfunção das células T e B. Crianças que nascem com esse distúrbio autossômico recessivo não possuem timo e ficam expostas a infecções oportunistas, sendo necessário mantê-las em ambiente estéril. Crianças com essa deficiência normalmente morrem antes de completar dois anos de idade.

### Bases pirimidínicas

Com relação aos defeitos metabólicos da via das pirimidinas, a patologia mais comum é a acidúria orótica, que pode ser:

- *acidúria orótica I*: deficiência na orotato fosforribosil transferase e orotidilato descarboxilase;
- *acidúria orótica II*: deficiência na orotidilato descarboxilase.

A baixa atividade das enzimas acima citadas leva a crescimento anormal, anemia megaloblástica e excreção aumentada de orotato na urina.

Cabe ressaltar que, na síndrome de Reye (infiltração gordurosa no fígado = esteatose), ocorre acidúria orótica, devido à incapacidade da mitocôndria, severamente danificada, de utilizar o carbamoil fosfato, que fica disponível para a superprodução de orotato no citosol.

## XANTINAS

As xantinas são produtos do metabolismo de purinas no organismo humano; porém, as plantas também produzem este composto na forma de metilxantinas. Estas são alcaloides purínicos (bases nitrogenadas) que estão presentes em diversos produtos naturais, como o guaraná (*Paulinia cupana*), a folha de mate (*Ilex paraguensis*), café, chá-preto, cupuaçu, cacau e outros. As xantinas fornecem três alcaloides que possuem ações sobre o sistema nervoso central (SNC) e, por isso, são utilizadas como estimulantes e também fazem parte da dieta. Esses compostos (Figura 12.19) são a teofilina (1,3-dimetilxantina), a teobromina (3,7-dimetilxantina) e a cafeína (1,3,7-trimetilxantina).

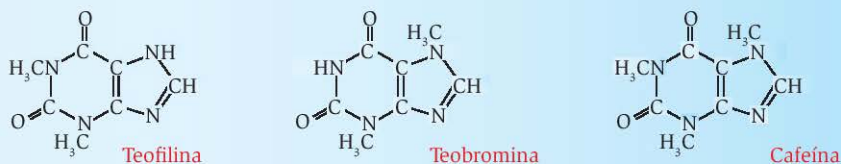
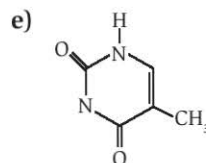
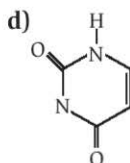
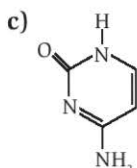
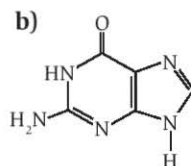
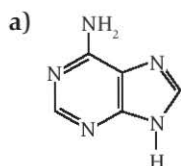


Figura 12.19: Estruturas químicas das xantinas

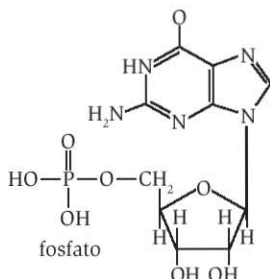
A teofilina está presente no chá e tem como ação relaxar a musculatura lisa brônquica. A teobromina está presente no chocolate e, além de sua ação estimulante, também tem propriedade diurética e vasodilatadora. Por fim, a cafeína é encontrada no chocolate, no chá-mate e no café, entre outros, tendo como ação o estímulo do SNC e o aumento do desempenho nos exercícios físicos.

## EXERCÍCIOS

1. Identifique as estruturas abaixo:



2. Qual a estrutura representada abaixo?



3. A enzima responsável pela conversão de xantina em ácido úrico é a:

- purina deaminase.
- xantina oxidase.
- amino-hidrolase.
- AMP deaminase.
- xantina redutase.

4. A patologia resultante da hiperuricemia é:

- imunodeficiência.
- xantinúria.
- gota úrica.
- Lesch-Nyhan.
- insuficiência renal.

5. A molécula de ATP é derivada de base:

- adenina.
- guanina.
- timina.
- uracila.
- citossina.

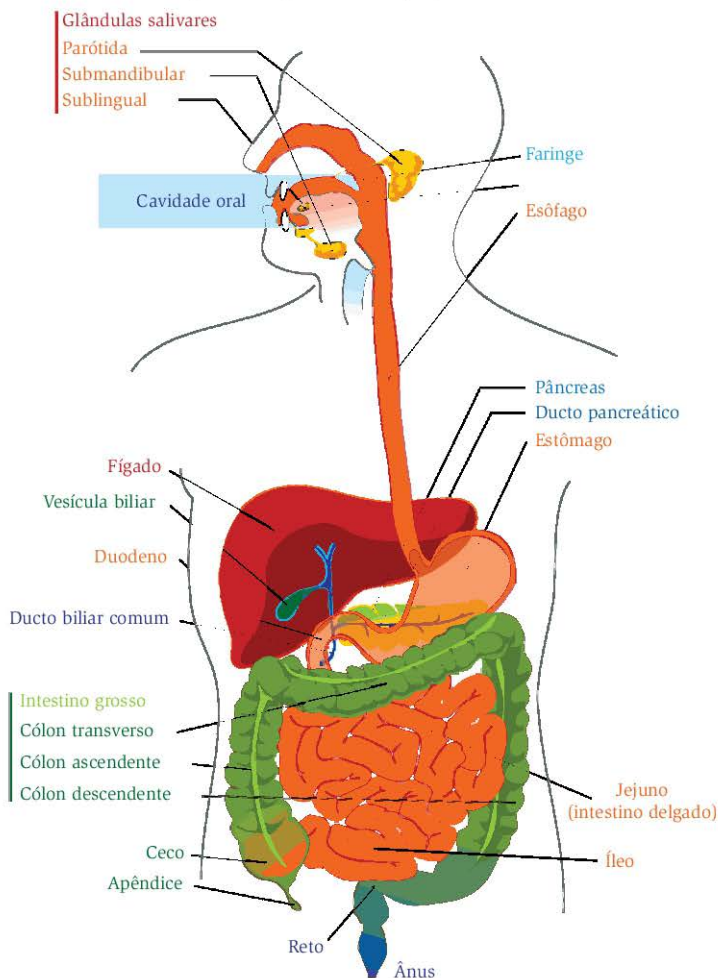
A blue textured background, possibly representing water or a fabric, with a dark blue horizontal band at the top.

## **CAPÍTULO 13**

A blurred, light-colored background image showing hands holding a plant, possibly a corn cob, with a dark blue horizontal band at the bottom.

# **DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE MACRONUTRIENTES**

O processo de digestão ocorre ao longo do trato gastrointestinal (TGI) (Figura 13.1) e visa fragmentar os alimentos para liberação dos nutrientes e micronutrientes necessários à vida, os quais serão absorvidos pelas células intestinais, que contêm microvilosidades (superfícies de membrana específica para absorção).

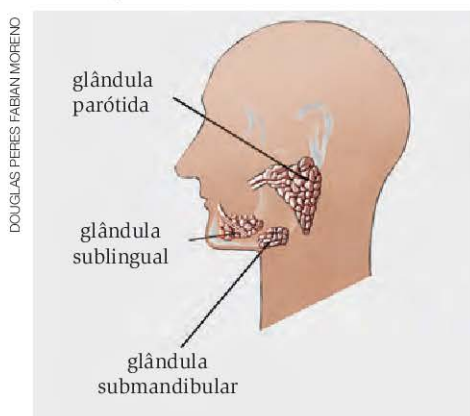


**Figura 13.1:** Principais estruturas do trato digestório.

A digestão envolve um processo mecânico denominado mastigação, o qual começa na boca e tem por função transformar grandes pedaços de alimentos em fragmentos menores, promovendo a sua interação com a saliva e formando o bolo alimentar. Após a formação do bolo alimentar, este é deglutido com o auxílio da saliva. Cabe comentar que a saliva contém enzimas que propiciam o início da digestão de alguns alimentos. O processo de mastigação é muito importante para a liberação de nutrientes que estão no interior de produtos indigeríveis, como as sementes, pois a mastigação rompe e abre os grãos.

A saliva é produzida pelas glândulas salivares (Figura 13.2) e tem por função, além da digestão (possui a amilase salivar, que atua na digestão de carboidratos) e da formação do

bolo alimentar, a proteção dentária, a lubrificação das cordas vocais e a ação bactericida. Ela apresenta um pH em torno de 6,8.



**Figura 13.2:** Glândulas salivares humanas

O processo de deglutição encaminha o alimento da boca para o esôfago, com a função de direcionar este alimento para o estômago. Durante o percurso do bolo alimentar pelo esôfago, não há participação de nenhuma enzima digestiva e, à medida que os músculos circulares e longitudinais esofagianos se contraem e relaxam, o bolo alimentar é conduzido ao estômago.

O estômago é um órgão armazenador de alguns nutrientes, os quais não sofrem a ação do suco gástrico. Ele contém enzimas específicas que atuam em pH ácido, digerindo principalmente as proteínas e facilitando a desnaturação de compostos nitrogenados.

O intestino delgado, particularmente o duodeno, é responsável por finalizar os processos digestivos e absorver os nutrientes. Para tanto, recebe o suco pancreático, rico em enzimas digestivas, e a bile, responsável pela emulsificação dos lipídios, além de produzir enzimas específicas como as dissacaridases. Com relação à absorção dos nutrientes, as células intestinais (enterócitos) possuem em sua superfície prolongamentos de membrana denominados microvilosidades, que aumentam a superfície de absorção. A membrana também possui transportadores específicos para os nutrientes, e esse processo se dá pelos diferentes tipos de transporte através da membrana (veja Capítulo 3).

O pH de cada compartimento do trato digestório é de suma importância para os processos digestivos. As enzimas atuam em pH ótimo e, caso ocorram alterações, sua ação catalítica se torna prejudicada. Na boca, a secreção responsável pelo início da digestão de carboidratos é a saliva, a qual apresenta pH em torno de 6,8-7,0. Já o estômago é extremamente ácido, pela produção de ácido clorídrico, com um pH em torno de 1,5-3,0; o intestino delgado possui pH em torno de 6,0 logo que o quimo é despejado em seu lúmen; porém, passa a apresentar pH em torno de 8,0-9,0 após a produção de bicarbonato intestinal e pancreático. Alimentos, medicamentos e patologias podem alterar esses valores de pH, o que prejudica o aproveitamento dos nutrientes.

Cabe ressaltar que o sistema digestório também é produtor de substâncias com características hormonais, que controlam o processo de digestão e absorção, sendo liberadas a partir do tipo de alimento ingerido e nutriente necessário ao organismo. Também pode liberar substâncias que controlam a ingesta alimentar como, por exemplo, a grelina, que é produzida no estômago e desencadeia a fome.

### 13.1 PROTEÍNAS

As proteínas da dieta se encontram na forma de polipeptídios, dipeptídios e poucos aminoácidos livres, os quais são fornecidos na forma de suplementação. Com relação aos aminoácidos essenciais, 1 g/kg/dia é a quantidade necessária para suprir nosso organismo, ou seja, uma pessoa de 80 kg precisará de 80 g de aminoácidos essenciais por dia.

A função das enzimas digestivas é quebrar as ligações peptídicas, liberando os aminoácidos para posterior absorção. O início da digestão das proteínas se dá no estômago; o ácido clorídrico (HCl), principal substância do suco gástrico (pH 1,5-3,0), ao ser liberado pelas células parietais (oxínticas), acidifica o meio e promove a desnaturação das proteínas ingeridas, ao passo que ativa o pepsinogênio (composto na forma inativa e produzido por células estomacais), que se tornará pepsina, uma enzima com capacidade de clivar ligações peptídicas. Todavia, a pepsina apenas inicia o processo, sendo necessária a atuação de enzimas específicas produzidas pelo intestino e pelo pâncreas.

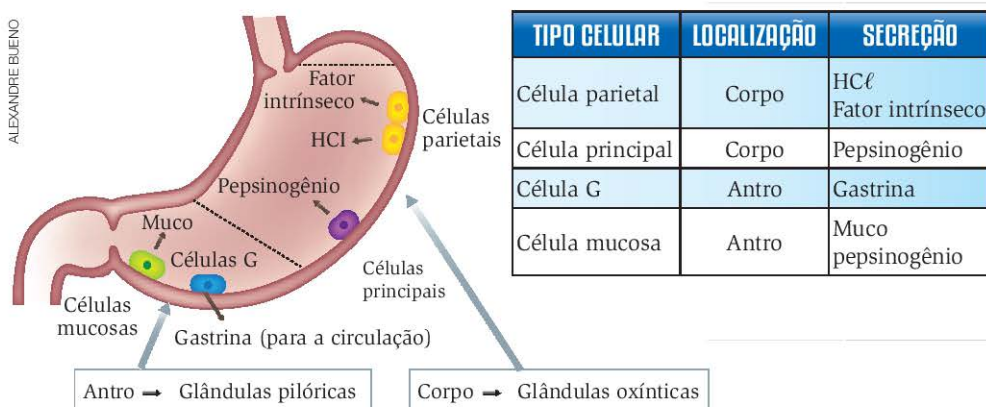
Lembrar que no estômago também são produzidos:

- fator intrínseco: absorção da vitamina B<sub>12</sub> pelo intestino;
- muco: protege a mucosa gástrica e lubrifica o conteúdo gástrico.

#### RESUMINDO:

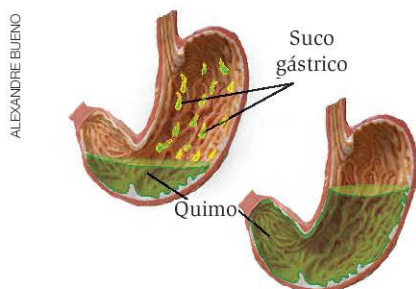
- A pepsina, enzima mais potente do suco gástrico, é secretada na forma de pepsinogênio. Como este é inativo, não digere as células que o produzem.
- Por ação do ácido clorídrico, o pepsinogênio, ao ser lançado na luz do estômago, transforma-se em pepsina, enzima que catalisa a digestão de proteínas.

Cabe comentar que, quando a dieta contém proteínas, as células estomacais produzem um hormônio denominado gastrina, que irá atuar nas células parietais produtoras de HCl, aumentando a sua produção (Figura 13.3). Assim, o mito de tomar leite para tratamento de úlceras e gastrites é incorreto, pois este é um produto proteico, o que leva ao aumento da produção de suco gástrico com acidificação do meio.



**Figura 13.3:** Principais células da mucosa estomacal e principais secreções por elas produzidas. Essas secreções possuem papel fundamental no processo de digestão e também na manutenção do tecido estomacal, como é o caso das células produtoras de muco.

Voltando ao processo de digestão, este é complicado e, a princípio, o estômago apenas atua como um reservatório de alimentos transformados em quimo (pasta ácida), sendo o final da digestão e o processo de absorção realizados pelo intestino delgado, particularmente o duodeno (Figura 13.4).



**Figura 13.4:** Demonstração da produção do quimo.

Quando o quimo chega ao duodeno, automaticamente são liberados os conteúdos da vesícula biliar e o suco pancreático. Este traz enzimas digestivas e bicarbonato para alcalinizar o meio. As células intestinais também passam a liberar bicarbonato, ajustando o pH intestinal para 8,0-9,0, ideal para a ação enzimática.

Lembrar que:

- o suco pancreático, produzido pelo pâncreas, contém água, enzimas e grandes quantidades de bicarbonato de sódio;
- o pH do suco pancreático oscila entre 8,0 e 9,0. Sua secreção digestiva é responsável pela hidrólise da maioria das moléculas dos alimentos, como carboidratos, proteínas, gorduras e ácidos nucleicos.

As proteases (exopeptidases) produzidas pelo intestino e pelo pâncreas retomam a quebra de ligações peptídicas iniciadas pela pepsina. Essa quebra ocorre na adjacência da cadeia peptídica, retirando o último aminoácido da extremidade. Já as endopeptidases, como a pepsina e as enzimas produzidas pelo pâncreas, hidrolisam as ligações peptídicas internas, quebrando as proteínas em fragmentos peptídicos cada vez menores.

O suco pancreático contém substâncias denominadas tripsinogênio e quimiotripsinogênio, formas inativas das enzimas tripsina e quimiotripsina, sendo produzidas na forma inativa para que sua ação proteolítica não leve à digestão de suas células secretoras. Ainda, há a pró-carboxipeptidase, que também é produzida pelo pâncreas na forma inativa, sendo ativada e denominada de carboxipeptidase, porém sua ação é de exopeptidase, diferentemente das duas primeiras, que possuem ação de endopeptidase.

Quando o suco pancreático é liberado no intestino delgado, as células intestinais produzem a enteroquinase com a função de converter o tripsinogênio em tripsina, que, por sua vez, contribui para a conversão do precursor inativo quimiotripsinogênio em quimiotripsina, enzima ativa (Figura 13.5).



**Figura 13.5:** Esquema de ativação das enzimas que são produzidas no pâncreas e que, após ativas, digerem proteínas.

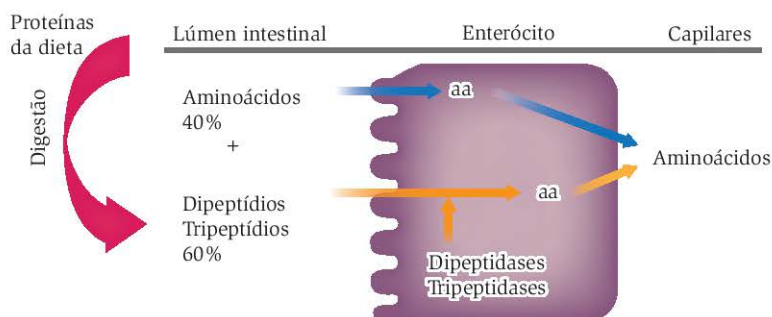
Assim, se não houver a produção de tripsina, não haverá a ativação das demais enzimas, impedindo a digestão de proteínas da dieta.

No intestino, são sintetizadas enzimas na forma ativa, responsáveis também pela digestão de produtos proteicos.

Aminopeptidases (Membrana em borda de escova)	} Sintetizadas na forma ativa
Peptidases intracelulares	
Di e tripeptidases	

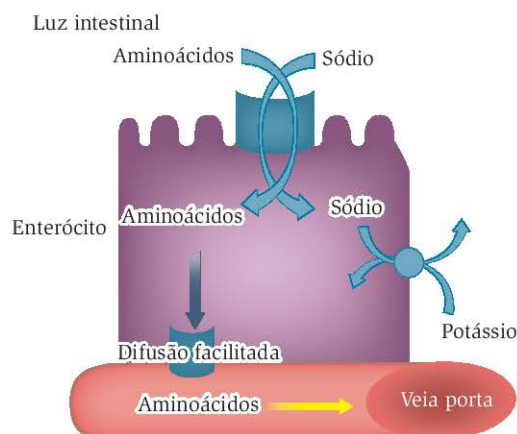
Após a digestão, os produtos proteicos agora são aminoácidos livres, os quais deverão ser absorvidos pelo epitélio intestinal. O processo de absorção se dá por transporte através das membranas dos enterócitos, para que os aminoácidos possam atingir a corrente sanguínea. A princípio, entrarão no sistema porta-hepático e serão levados ao fígado, onde serão utilizados e encaminhados para síntese proteica no organismo. Cabe ressaltar que alguns dipeptídios e tripeptídios podem ser absorvidos sem prévia digestão, mas isso depende da idade e das necessidades do ser humano. Nesse caso, os dipeptídios e/ou tripeptídios são hidrolisados a aminoácidos no citosol do enterócito antes de entrarem no sistema porta-hepático. Note que apenas aminoácidos livres são encontrados na circulação porta após uma dieta rica em proteínas.

O processo de absorção está esquematizado na Figura 13.6:



**Figura 13.6:** Absorção de aminoácidos e de alguns di e/ou tripeptídios.

Os aminoácidos são absorvidos por cotransporte com o sódio e difusão facilitada (Figura 13.7).



**Figura 13.7:** Transporte de aminoácidos por cotransporte da luz intestinal para dentro de enterócito e deste para o sangue, por difusão facilitada.

Uma vez na corrente sanguínea, os aminoácidos são rapidamente transportados para todo o corpo, e um pequeno número deles é utilizado imediatamente. Essa utilização depende das necessidades dos vários tecidos na ocasião. Cabe comentar que, em um intervalo de tempo equivalente a 10 minutos, todos os aminoácidos são usados na síntese de proteína ou são armazenados.

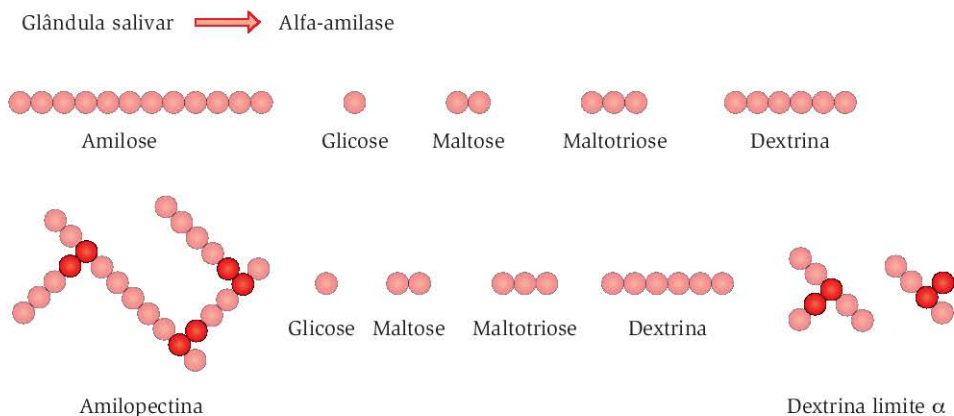
Os aminoácidos são estocados principalmente no fígado, na mucosa intestinal, no sangue ou no interior das células, na forma de proteínas intracelulares.

### 13.2 CARBOIDRATOS

As etapas do processo de digestão estão apontadas na página 262.

Os principais carboidratos da alimentação são o amido (de origem vegetal – composto por amilose e amilopectina), o glicogênio (de origem animal), a sacarose, a maltose e a lactose.

A digestão dos carboidratos tem início na região da boca, pela ação da enzima alfa-amilase salivar, ou ptialina, que tem por função promover a hidrólise (quebra com a presença de água) das ligações  $\alpha$ -1,4 presentes nos carboidratos, formando oligossacarídeos (dextrinas) e dissacarídeos. O amido, um dos polissacarídeos mais ingeridos, é formado por amilose (cadeia linear) e amilopectina (cadeia ramificada) e, ao sofrer a ação da alfa-amilase salivar, tem as ligações  $\alpha$ -1,4 quebradas e libera dissacarídeos e dextrinas (Figura 13.8).



**Figura 13.8:** Esquema da ação da alfa-amilase salivar sobre o amido.

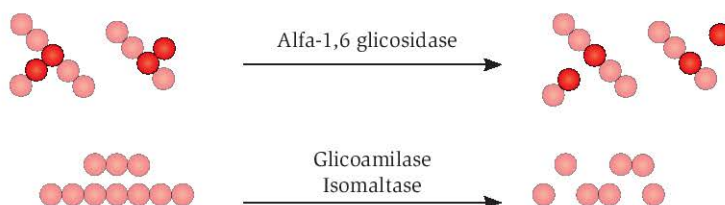
Devido ao pH fortemente ácido, a digestão dos carboidratos praticamente não ocorre no estômago.

No intestino delgado, o pH volta a ser ideal para a atuação enzimática, devido à liberação de bicarbonato pelo intestino e suco pancreático. As frações maiores como as dextrinas sofrerão a ação da alfa-amilase pancreática, e os dissacarídeos são hidrolisados por enzimas específicas intestinais (Figura 13.9), como:

- **Maltase** – enzima que tem por função promover a hidrólise da maltose (glicose + glicose), liberando duas moléculas de glicose.
- **Sacarase** – enzima que tem por função promover a hidrólise da sacarose (glicose + frutose), liberando uma molécula de glicose e uma molécula de frutose.

- *Lactase* (invertase) – enzima que tem por função promover a hidrólise da lactose (glicose + galactose), liberando uma molécula de glicose e uma molécula de galactose.

### Isomaltase intestinal



### Dissacarídeses

Maltase → Maltose → Glicose + Glicose

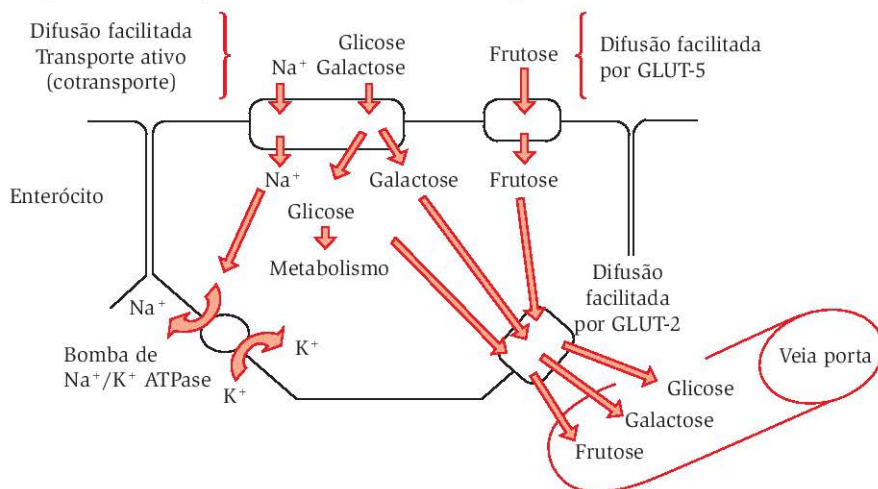
Sacarase → Sacarose → Glicose + Frutose

Lactase → Lactose → Glicose + Galactose

**Figura 13.9:** Ação das enzimas intestinais e pancreáticas promovendo a quebra das ligações alfa-1,6 das dextrinas limite alfa e alfa-1,4 dos dissacarídeos pela ação das enzimas dissacarídeses.

## 13.3 ABSORÇÃO DE MONOSSACARÍDEOS

A glicose e a galactose são absorvidas ativamente (consumindo ATP) pelas células da mucosa intestinal. A frutose é absorvida a uma velocidade menor, em um processo denominado passivo, ou seja, sem consumo de ATP (Figura 13.10).



**Figura 13.10:** Processo de absorção de monossacarídeos: a glicose e a galactose são absorvidas por cotransporte junto com o sódio da luz intestinal para dentro do enterócito; a frutose é absorvida da luz intestinal para o enterócito por difusão facilitada, utilizando um transportador específico (GLUT-5). Do enterócito para o sangue, os três monossacarídeos são transportados por difusão facilitada, utilizando um transportador comum, o GLUT-2.

### 13.4 TRANSPORTADORES DE MONOSSACARÍDEOS (HEXOSES)

A absorção de monossacarídeos independe de insulina; todavia, necessita de transportadores específicos. A glicose e a galactose, por exemplo, são transportadas para o citosol do enterócito, utilizando uma proteína transportadora, a qual depende do sódio, denominada de SGLT, e que realiza um transporte ativo secundário denominado cotransporte, o qual gasta energia. Já a frutose é transportada por difusão facilitada por uma proteína denominada GLUT-5 (transportador de glicose do tipo-5), processo esse que é independente de sódio.

Do interior dos enterócitos, os monossacarídeos são transportados para a circulação porta-hepática pelo GLUT-2, por meio de um transporte por difusão facilitada. Quando os monossacarídeos deixam as células da mucosa intestinal, estes são levados pelo sistema venoso para o fígado e são lançados na corrente sanguínea.

A absorção da frutose aumenta quando ela é ingerida sob a forma de sacarose ou quando misturada com a glicose, pois, durante a absorção da glicose, ocorre a abertura de pequenas junções, com movimento de fluido luminal por meio de vias paracelulares. Por meio desse movimento, pequenos solutos, incluindo a frutose, se movem passivamente, aumentando em 29% a absorção da frutose quando associada a soluções com glicose.

Resumindo, os tipos de transportadores de monossacarídeos são:

#### Transportadores de hexose

– cotransportadores  $\text{Na}^+$ /glicose  $\Rightarrow$  transporte ativo

SGLT1 (intestino delgado) e SGLT2

– transportadores facilitadores  $\text{Na}^+$  – independentes

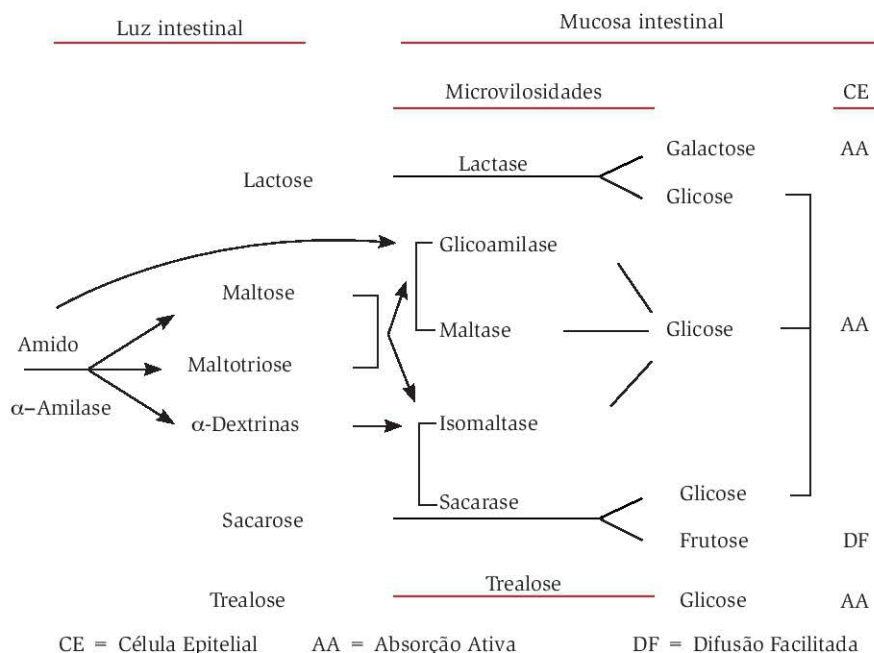
Glut-1, Glut-2, Glut-3, Glut-4 e Glut-5

A especificidade de cada transportador está demonstrada no Quadro 13.1.

**Quadro 13.1:** Tipos de transportadores de monossacarídeos.

ESPECIFICIDADE DOS TRANSPORTADORES DE HEXOSE NOS ENTERÓCITOS			
Transportador	Glicose	Galactose	Frutose
SGLT1	+	+	–
GLUT-1	+	+	–
GLUT-2	+	+	+
GLUT-5	–	–	+

A Figura 13.11 demonstra de forma resumida o processo de digestão de carboidratos:



**Figura 13.11:** Resumo da digestão e absorção de carboidratos.

Caso o processo digestivo não ocorra, haverá prejuízo na utilização de energia pelo organismo.

### 13.5 LIPÍDIOS

Os lipídios fazem parte dos alimentos ingeridos diariamente nas refeições e que, como visto anteriormente, representam um grupo heterogêneo de compostos orgânicos os quais geralmente apresentam baixa solubilidade em água. Dentre os lipídios ingeridos, o triacilglicerol (triglicérides ou triglicerídeo) é o de maior representatividade na dieta humana. Os lipídios que estão presentes na alimentação geralmente se apresentam na forma de macromoléculas, como, por exemplo, os triacilglicerídeos, os ésteres de colesterol e os fosfolipídios, os quais, em suas formas íntegras, não são absorvidos de maneira adequada pelas células intestinais e, por esse motivo, precisam sofrer o processo de digestão para posterior absorção.

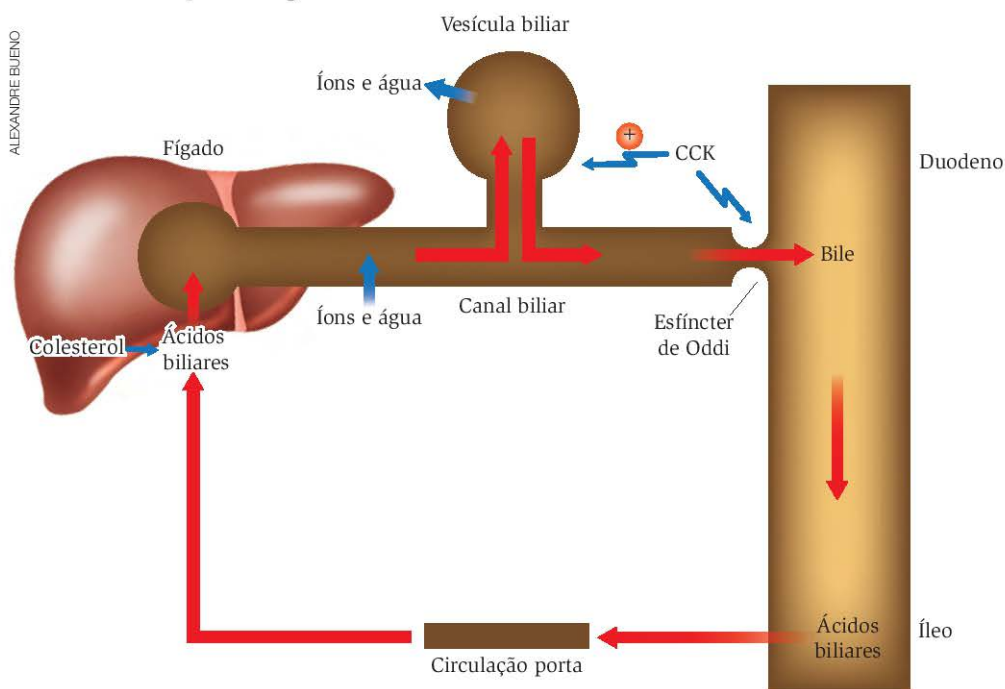
A digestão dos lipídios ocorre principalmente no intestino delgado, particularmente no duodeno, mas na região da boca existe a excreção da enzima *lipase salivar* e, no estômago, a *lipase gástrica*, as quais promovem a hidrólise de ácidos graxos de cadeia curta a média. Essas enzimas precisam de um ambiente favorável à sua ação. A lipase salivar, por exemplo, necessita que o triacilglicerol se encontre emulsificado, isto é, este precisa ter entrado em contato com a água para que a enzima atue na interface lipídio-água; já a lipase gástrica é sensível ao pH, atuando em pH neutro e, por esse motivo, não apresenta uma boa ação no estômago, pois este, no momento da alimentação, tem pH ácido. Sabe-se que a lipase gástrica apresenta maior atividade em crianças, as quais recebem como

principal fonte de alimento o leite, geralmente lactentes, não sendo de grande expressividade em adultos.

Na região do duodeno, ocorre o processo de emulsificação dos lipídios, isto é, o contato destes compostos com a água, o que acaba por aumentar a superfície de contato dos lipídios ingeridos e, consequentemente, facilitando uma ação efetiva das enzimas digestivas específicas. Este processo é intensificado com a participação dos sais biliares, compostos sintetizados no fígado, a partir do colesterol, como visto anteriormente, e estocados na vesícula biliar para serem liberados no intestino no momento da digestão dos lipídios.

A produção de bile pelo fígado é de aproximadamente 500 ml/dia. A bile contém 97% de água, pH em torno de 8,0, sais biliares (ácido cólico conjugado com taurina ou glicina), bilirrubina (pigmento), eletrólitos (sódio, cloreto, potássio, bicarbonato etc.), fosfolipídios (lecitina) e colesterol.

Quando uma alimentação possui lipídios, há liberação de colecistoquinina, que contrai a vesícula biliar. Com essa contração, a bile estocada é liberada para o intestino delgado via ducto colédoco e, ao interagir com os lipídios, passa a emulsificá-los (ação igual a de um detergente). Após sua ação, é reabsorvida em quase sua totalidade no íleo, retornando ao fígado pela circulação entero-hepática (Figura 13.12). Este fato é de suma importância, pois a bile contém colesterol, e este é reabsorvido, voltando para o organismo somado ao que foi ingerido.



**Figura 13.12:** O colesterol é adicionado aos sais biliares no fígado e estes são encaminhados para a vesícula biliar. Após uma alimentação rica em lipídios, ocorre liberação de colecistoquinina (CCK) pelo intestino, a qual provoca a contração da vesícula biliar e a abertura do esfíncter de Oddi, liberando a bile no duodeno. Os sais biliares emulsificam os lipídios, facilitando sua absorção, e são reabsorvidos no íleo, retornando ao fígado pela circulação entero-hepática.

Para cada tipo de lipídio que é ingerido, existe uma enzima específica para atuar no seu processo de digestão. A seguir serão descritas as principais enzimas que atuam sobre os lipídios:

### **Lipase intestinal**

A lipase intestinal é a enzima sintetizada por células intestinas e tem por função promover a hidrólise dos triacilglicerídeos ingeridos, causando a quebra destes em uma molécula de monoacilglicerol e duas moléculas de ácido graxo livre (AGL).

### **Lipase pancreática**

A lipase pancreática é produzida pelo pâncreas, sendo considerada como a principal enzima que participa no processo de digestão e/ou degradação dos triacilglicerídeos provenientes da alimentação. Esta enzima tem a mesma ação da lipase intestinal, isto é, favorece a hidrólise dos triacilglicerídeos ingeridos, promovendo a quebra destes em uma molécula de monoacilglicerol e duas moléculas de ácido graxo livre (AGL).

Para que esta enzima atue de maneira adequada, ocorre a liberação conjunta de bicarbonato, por ação do hormônio secretina, e da enzima *colipase*, também secretada pelo pâncreas e que auxilia na ação da lipase. O bicarbonato tem como função regular o pH do intestino.

### **Esterase intestinal**

A enzima esterase intestinal tem por função promover a quebra de ésteres de colesterol (éster de coleslerila) ingeridos em produtos menores como o colesterol e ácido graxo livre.

### **Colesterol esterase (hidrolase pancreática do éster de coleslerila)**

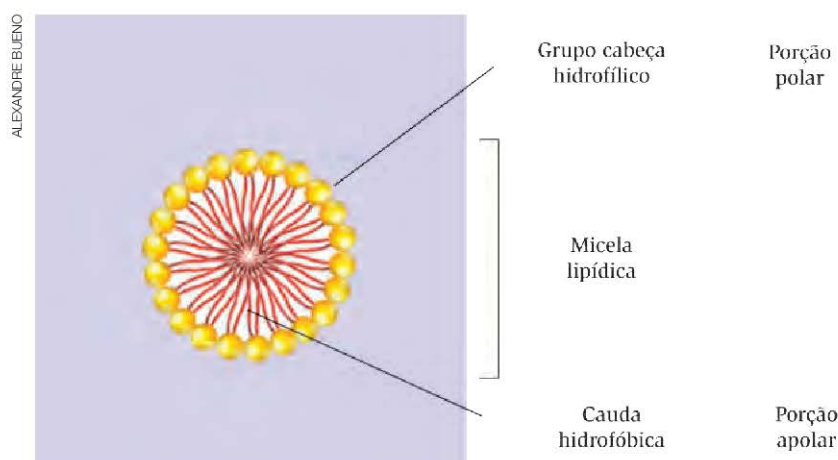
A colesterol esterase é uma enzima produzida pelo pâncreas e que apresenta a mesma função da esterase intestinal, isto é, promove a quebra de ésteres de colesterol (éster de coleslerila) ingeridos em produtos menores como o colesterol e ácidos graxos livres.

### **Fosfolipase**

A fosfolipase é uma enzima presente no suco pancreático. Apresenta uma ação catalítica sobre os fosfolipídios, quebrando-os em produtos menores, como, por exemplo, lisofosfolipídios e ácidos graxos livres.

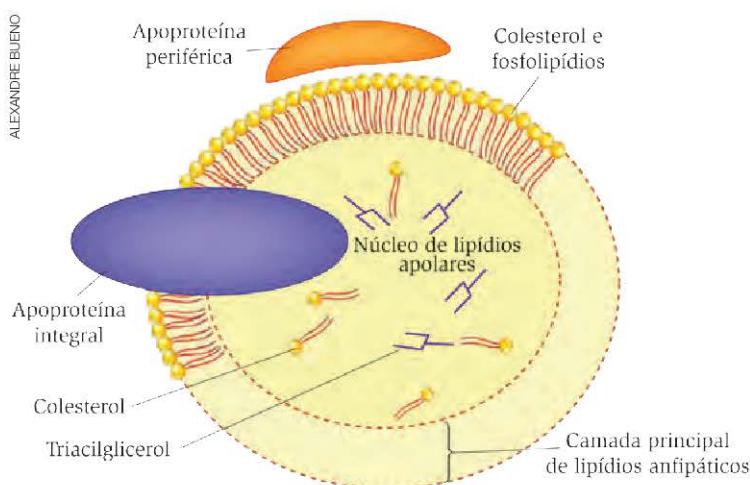
Com a ação das enzimas sobre as macromoléculas, estas são convertidas em produtos menores, os quais são classificados como lipídios, ainda apresentam baixa solubilidade em água e não são absorvidos facilmente. A presença de compostos como monoacilglicerol, colesterol, lisofosfolipídio e ácidos graxos livres no intestino constitui um estímulo para que as células do duodeno possam liberar o hormônio colecistocinina.

A colecistocinina (CCK), ao ser liberada, atuará juntamente com a vesícula biliar, promovendo a contração desta e a consequente liberação dos sais biliares. Com a presença dos sais biliares no duodeno, estes começam a promover a emulsificação dos lipídios, dando origem à estrutura denominada *micela*. Após a organização da micela, o processo de absorção dos lipídios se torna mais efetivo, pois ela apresenta uma região polar (porção externa) e uma região apolar (porção interna) (Figura 13.13).



**Figura 13.13:** Esquema demonstrando uma micela.

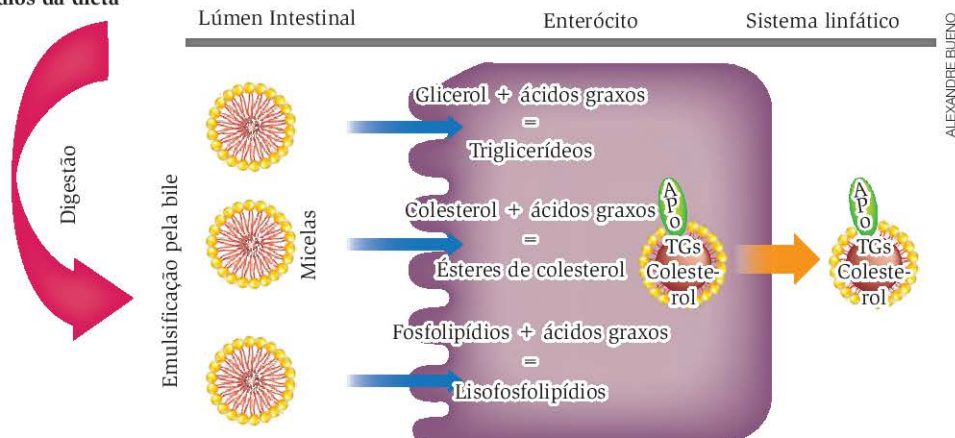
A partir desse momento, os lipídios menores originados pelo processo de digestão passam a ser absorvidos pelos enterócitos, células epiteliais intestinais. As partículas menores, ao serem absorvidas pelos enterócitos, passam a ser remontadas no interior dessas células, formando as macromoléculas, como, por exemplo, triacilglicerol, ésteres de colesterol e fosfolipídio. A partir desse estágio, as macromoléculas passam a ser acumuladas em uma proteína denominada lipoproteína, a qual funciona como transportadora de lipídios dos enterócitos para a corrente sanguínea. Essa lipoproteína é formada por apoproteínas (estruturas proteicas) de vários tipos, como Apo-100, Apo B-48, Apo 111, Apo A, Apo C e Apo E. Essas apoproteínas estão incrustadas em uma camada de fosfolipídios (bolsa transportadora) com característica hidrofílica externa e hidrofóbica em seu interior, local onde os lipídios da dieta são transportados. Quando a lipoproteína se encontra com uma grande quantidade de lipídios, esta passa a ser denominada de quilomícron (Figura 13.14).



**Figura 13.14:** Esquema de uma lipoproteína, no caso um quilomícron, com a porção proteica denominada apoproteína e o envelope de fosfolipídios contendo em seu interior colesterol e triglicerídeos.

O quilomícron apresenta uma estrutura de tamanho considerável (a maior lipoproteína) e, por esse motivo, não tem condições de ser enviado diretamente para a corrente sanguínea. Assim, o quilomícron presente no enterócito é absorvido via sistema linfático (Figura 13.15).

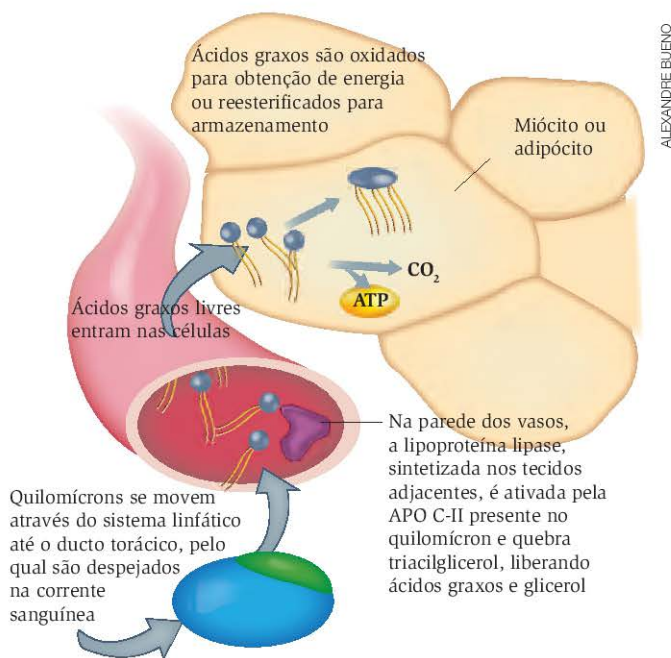
#### Lipídios da dieta



**Figura 13.15:** Esquema de absorção dos lipídios que, primeiramente, sofrem digestão e emulsificação formando micelas. Após atravessar a membrana do enterócito, os lipídios pequenos são remontados e, para que possam adentrar no organismo, serão envelopados por lipoproteínas, neste caso, em quilomícrons, que serão encaminhados para o sistema linfático.

O transportador de lipídios segue em direção à circulação linfática até o ducto linfático, o qual irá se conectar com um vaso sanguíneo de calibre maior na região subclávia. A partir desse momento, o quilomícron sofrerá a ação da enzima lipase lipoproteica, liberando moléculas de ácidos graxos (após quebra dos triglicerídeos), que irão para tecidos como o muscular e o adiposo, sendo utilizados como energia e para estoque, respectivamente (Figura 13.16).

O quilomícron que permanece na corrente sanguínea, agora pobre em triglicerídeos, mas com grande quantidade de colesterol, será direcionado para o fígado, onde, por ligação a receptores específicos, libera seu conteúdo de colesterol.



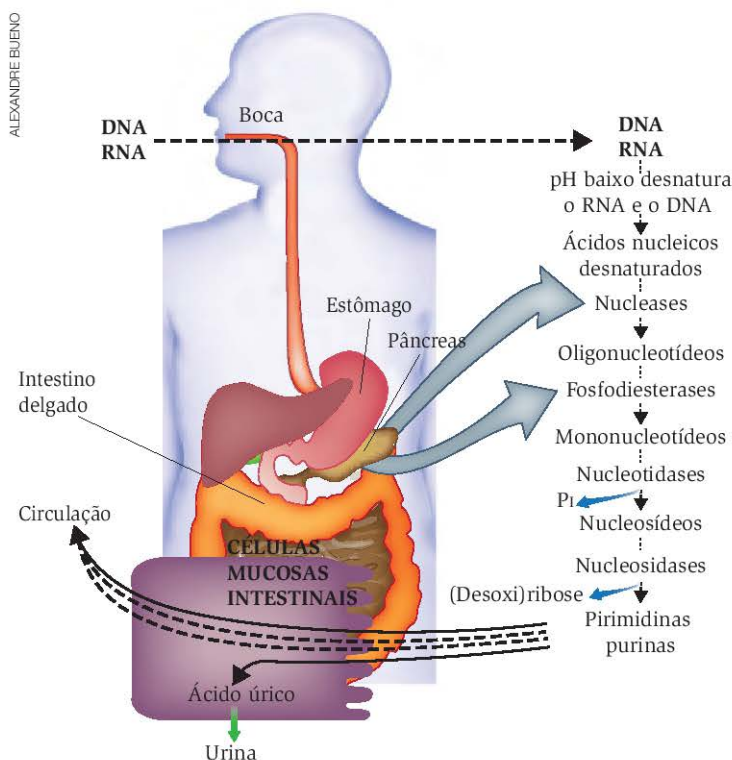
**Figura 13.16:** Demonstração da chegada dos quilomícrons na corrente sanguínea e da ação da enzima lipase lipoproteica liberando ácidos graxos para os tecidos adiposo e muscular.

### 13.6 ÁCIDOS NUCLEICOS

Como qualquer alimento, os ácidos nucleicos são obtidos a partir do momento em que ingerimos células, pois estas contêm seu código genético e, portanto, DNA e RNA. Ao ingerir uma salada, um pedaço de carne bovina ou uma fruta, assimilamos tecidos animais ou vegetais compostos por células.

As moléculas de DNA e de RNA sofrem desnaturação no estômago devido ao pH ácido. Essa desnaturação desorganiza sua estrutura molecular, o que facilita a ação de enzimas. Na forma de quimo, essas estruturas desnaturadas chegarão ao intestino e sofrerão a ação das enzimas desoxirribonuclease e riboxirribonuclease, ambas produzidas pelo pâncreas, originando oligonucleotídeos.

O oligonucleotídeo derivado da digestão do DNA sofrerá a ação da enzima fosfodiesterase pancreática, produzindo monodesoxirribonucleotídeos, enquanto o oligonucleotídeo derivado da digestão do RNA sofrerá a ação da mesma enzima, porém, formará monorribonucleotídeos. A seguir, os produtos formados na reação anterior serão desfosforilados pela enzima mononucleotidase (fosfatase) intestinal, produzindo, respectivamente, desoxirribonucleosídeos e ribonucleosídeos (Figura 13.17). Assim, as purinas e pirimidinas serão absorvidas pelas células intestinais, sendo que a célula intestinal tem a capacidade de metabolizar esses produtos antes que eles cheguem à corrente sanguínea. Porém, as porções que chegam são encaminhadas para a renovação das moléculas de DNA e RNA, além de ATP, GTP, entre outros.



**Figura 13.17:** Esquema da digestão e absorção de ácidos nucleicos adquiridos na dieta.

O que não for utilizado pelo organismo será degradado para eliminação, sendo o caso das purinas o mais detalhado, pois produz ácido úrico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- DOUGLAS, C. R. *Fisiologia aplicada à nutrição*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- GUYTON, A. C.; HALL, I. E. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- TORTORA, G. J. *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

## EXERCÍCIOS

1. Quando uma pessoa ingere um alimento que contém amido, este é digerido pela amilase-salivar e gera qual composto?
  - a) Maltose.
  - b) Lactose.
  - c) Glicogênio.
  - d) Sacarose.
  - e) Ácido graxo.
2. Ao ingerir uma dieta rica em lipídios, ocorrerá a liberação de sais biliares para que possam ser formadas as micelas, que são responsáveis pela absorção dos lipídios da luz intestinal para o enterócito. Contudo, esses lipídios serão “embalados” e liberados para o sistema linfático sob a forma de:
  - a) ácidos graxos livres.
  - b) micelas mistas.
  - c) triacilglicerol livre.
  - d) 2-monoacilglicerol.
  - e) quilomícrons.
3. Se um indivíduo tem preferência por uma dieta rica em proteínas, estas fornecem grandes quantidades de aminoácidos que deverão sofrer digestão e absorção. Analise as afirmativas abaixo e marque a correta.
  - a) A digestão das proteínas inicia-se na boca.
  - b) Os di e tripeptídios são digeridos, formando aminoácidos na bordadura em escova das células da mucosa.
  - c) A pepsina e a tripsina são enzimas responsáveis pela digestão de proteínas no intestino delgado.
  - d) A quimiotripsina e as carboxipeptidases são enzimas que iniciam a digestão das proteínas no estômago.
  - e) As aminopeptidases e as dipeptidases iniciam a digestão das proteínas durante a trituração dos alimentos.

4. Os macronutrientes, como carboidratos, lipídios e proteínas, fazem parte de nossa dieta para fornecer os nutrientes necessários à manutenção do organismo. Considerando que você ingeriu no almoço macarrão ao alho e óleo (azeite) e um bife, assinale a alternativa que indica como se dá a digestão desses alimentos.
- a) A digestão do bife inicia-se na boca, a do macarrão, no estômago, sendo papel do fígado produzir a bile, que facilita a digestão do azeite.
  - b) A digestão do bife inicia-se na boca, a do macarrão, no estômago, sendo papel do fígado produzir a bile, que contém enzimas que digerem gorduras do azeite.
  - c) A digestão do macarrão inicia-se na boca, a do bife, no estômago, sendo papel do fígado produzir a bile, que facilita a digestão das gorduras do azeite.
  - d) A digestão do macarrão inicia-se na boca, a do bife, no estômago, sendo papel do fígado produzir a bile, que contém enzimas que completam a digestão do macarrão, do bife e das gorduras do azeite.
  - e) A digestão do macarrão e do bife inicia no estômago, sendo as gorduras do azeite digeridas pela bile produzida no fígado.
5. Analise o gráfico e responda às questões a seguir.

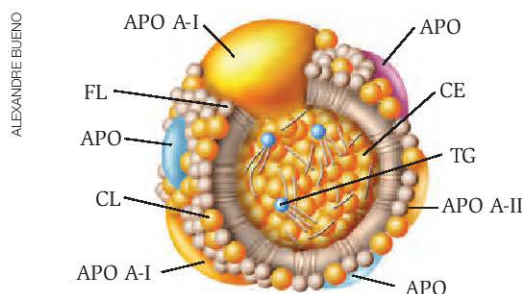


- a) Por que o pH ácido é importante na ação das enzimas no caso da digestão das proteínas?
  - b) O que aconteceria se você tomasse um antiácido logo após a sua refeição rica em proteínas?
6. Analise as afirmativas abaixo e indique se são verdadeiras (V) ou falsas (F).
- ( ) A maior parte da digestão dos carboidratos ocorre no intestino grosso, tanto no lúmen quanto na membrana dos enterócitos.
  - ( ) A utilização preferencial de ácidos graxos como fonte energética ocorre quando não há estoque de carboidratos.
  - ( ) A amilase salivar é produzida e secretada pelo pâncreas já na forma ativa.
  - ( ) A digestão das proteínas começa no estômago, com a pepsina secretada no suco gástrico, seguida pela ação de enzimas provenientes do pâncreas e do intestino delgado, que são secretadas como proenzimas ou zimogênios e, posteriormente, ativadas.
  - ( ) A quantidade e a qualidade da gordura da dieta interferem nos níveis de colesterol plasmático, que, por sua vez, estão fortemente relacionados à doença vascular aterosclerótica, principalmente à doença coronariana.

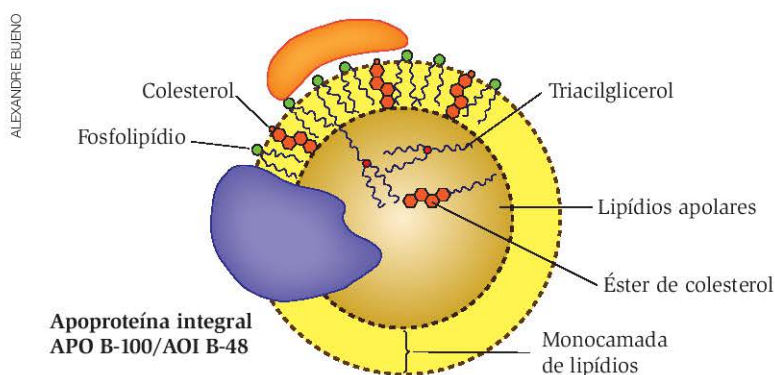


# **LIPOPROTEÍNAS**

As lipoproteínas são macromoléculas constituídas de uma fração lipídica (triglicérides, fosfolípido, colesterol livre e esterificado), e outra porção proteica denominada apolipoproteínas (apoproteína). Essas moléculas se apresentam como associações entre proteínas e lipídios, encontradas na corrente sanguínea, e têm como função transportar e regular o metabolismo de lipídios no plasma (Figuras 14.1 e 14.2). A fração proteica das lipoproteínas denomina-se apoproteína, a qual pode ser dividida em cinco classes principais: APO A, B, C, D e E (Tabela 14.1), e em várias subclasses. Essas estruturas estão em um processo contínuo de síntese, degradação e remoção plasmática.



**Figura 14.1:** Estrutura de uma lipoproteína de alta densidade (HDL), a qual apresenta moléculas de fosfolípidios (FL), apoproteína-A (APO A-I/II), colesterol esterificado (CE), colesterol (CL) e triacilglicerol (TG).



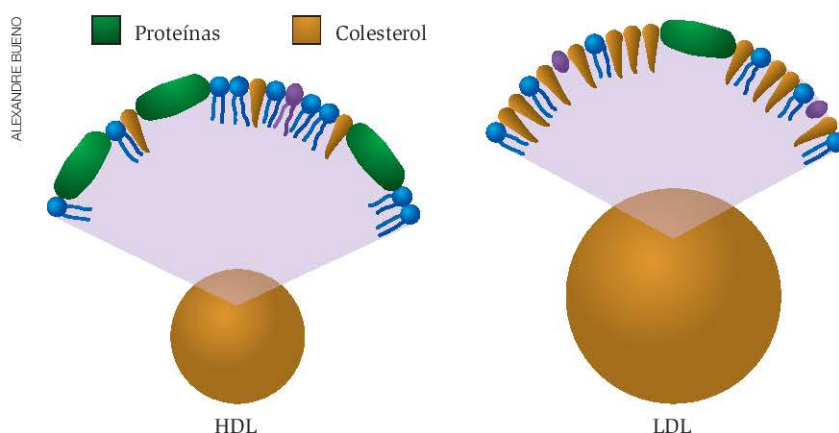
**Figura 14.2:** Representação geral das lipoproteínas, apresentando moléculas de colesterol, ésteres de colesterol, apoproteínas (periférica e integral) e fosfolípidios.

As lipoproteínas são estruturas que apresentam em sua composição lipídios e proteínas, como o próprio nome já sugere. A sua fração lipídica, por ser muito variável, permite a classificação em cinco grupos, de acordo com suas densidades (Figura 14.3) e mobilidade eletrosmótica (Tabela 14.1): 1 – quilomícron, 2 – lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), 3 – lipoproteína de densidade intermediária (IDL), 4 – lipoproteína de densidade baixa (LDL) e 5 – lipoproteína de alta densidade (HDL).

A principal função das lipoproteínas é favorecer a solubilidade dos lipídios na corrente sanguínea, para que ocorra a distribuição adequada dessas macromoléculas pelo organismo, visto que os lipídios, também conhecidos como gordura ou óleo, representam uma classe de compostos orgânicos com baixa hidrossolubilidade e, como visto anteriormente,

existem no organismo sob várias formas, como, por exemplo, triglicérides, fosfolípídios, colesterol, entre outros.

As principais estruturas lipídicas transportadas pelas lipoproteínas plasmáticas são as moléculas de triacilglicerol e de ésteres de colesterol, provenientes tanto da dieta alimentar quanto da biossíntese. As lipoproteínas apresentam um centro com carga neutra, no qual estão concentradas moléculas de triacilglicerol e ésteres de colesterol. Já em sua porção mais externa, são encontradas moléculas de fosfolípídios e colesterol não esterificado, as quais direcionam as suas porções polares para a superfície da lipoproteína, fato que aumenta sua hidrossolubilidade.



**Figura 14.3:** Diferença na composição estrutural de HDL e LDL. Notar que a molécula de HDL apresenta menor quantidade de colesterol quando comparada com o LDL, mas o HDL apresenta maior porção de proteína do que o LDL.

**Tabela 14.1:** Descrição das apoproteínas presentes nas lipoproteínas com relação à sua função e origem.

LIPOPROTEÍNA	APOPROTEÍNAS	FUNÇÃO	ORIGEM
Quilomícron (QM)	B-48, C-II, C-III, E	Transporte de triacilglicérides (TG) exógenos	Intestinal
Quilomícron remanescente (QR)	B-48, E	Transporte de colesterol exógeno	Intravascular
VLDL	B-100, C-II, C-III, E	Transporte de triacilglicérides endógenos	Hepático
IDL	B-100 E	Transporte de colesterol endógeno	Intravascular
LDL	B-100	Transporte de colesterol para os tecidos	Intravascular
HDL	A-I, A-II, C-II, C-III, E	Transporte de colesterol para o fígado	Intestinal – Hepático – Intravascular

O quilomícron é a lipoproteína de menor densidade, sendo responsável pelo transporte de moléculas de triacilglicerol, ésteres de colesterol e fosfolipídios exógenos, provenientes da alimentação, através dos vasos linfáticos até a corrente sanguínea. É uma estrutura relativamente grande. Em contrapartida, as moléculas de VLDL, IDL e LDL apresentam composição inversa, contendo uma quantidade maior de proteína e menor conteúdo de lipídios e, por esse motivo, são mais densas se comparadas ao quilomícron (Figuras 14.4 e 14.5).

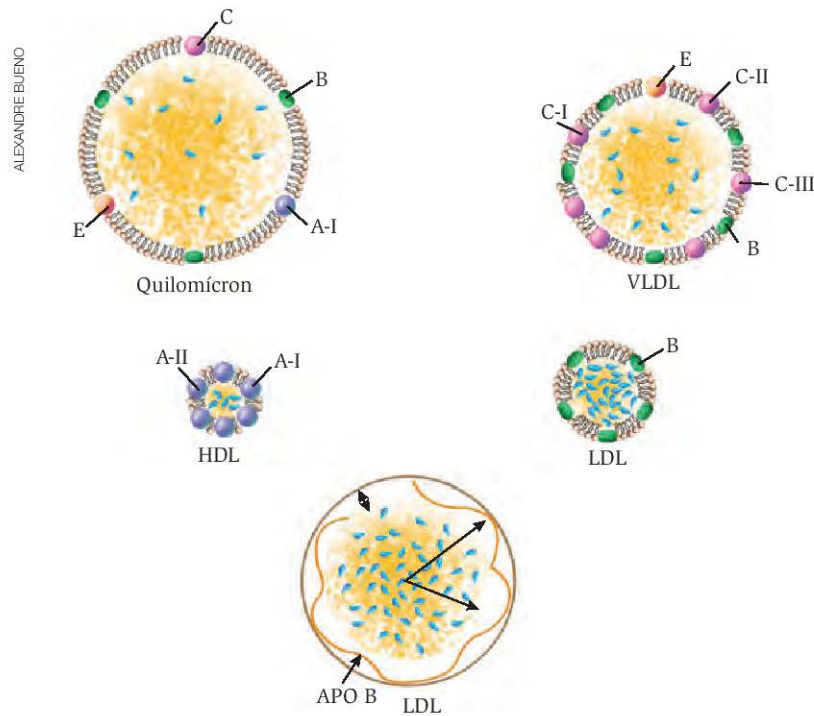


Figura 14.4: Modelo esquemático de cada tipo de lipoproteína demonstrando as apoproteínas que cada uma contém.

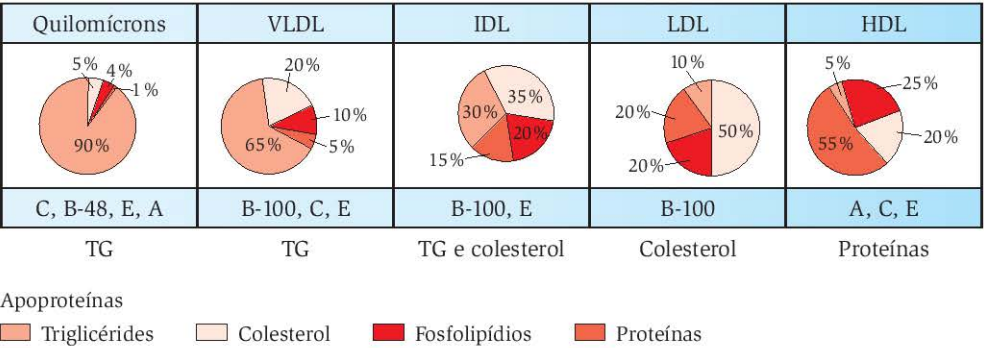


Figura 14.5: Composição das lipoproteínas com relação ao tipo de lipídios e ao tipo de apoproteínas.

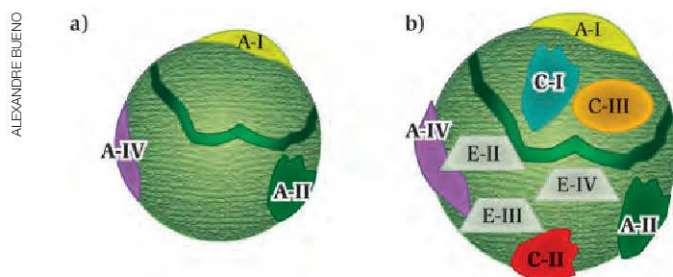
No organismo, quando ocorre a união entre uma apolipoproteína e uma lipoproteína, há o favorecimento de seu reconhecimento pelos receptores presentes na membrana celular, também podendo funcionar como coenzimas para enzimas que atuam no metabolismo de lipoproteínas.

### 14.1 QUILOMÍCRON

As moléculas de quilomícrons são sintetizadas em células epiteliais da mucosa intestinal, com diâmetro que pode variar de 75 a 1.200 nm, com a função de transporte de lipídios, como o triacilglicerol, ésteres de colesterol e fosfolipídios, do sistema digestório para o fígado e tecidos periféricos.

Os quilomícrons apresentam uma composição básica de: 80 a 95% de triglicérides, 2 a 4% de colesterol esterificado (CE), 3 a 6% de fosfolipídios (FL), 1 a 3% de colesterol livre (CL) e 1 a 2% de proteínas, com o seu tamanho variando de acordo com o tipo de estrutura a ser transportada.

O processo de biossíntese de apolipoproteínas tem início no retículo endoplasmático rugoso. Elas sofrem o processo de glicosilação no retículo endoplasmático e no complexo golgiense, sendo posteriormente adicionadas aos quilomícrons que irão rumo ao sistema linfático; a esta estrutura denomina-se *quilomícron nascente*, o qual contém a apolipoproteína B-48 (APO B-48) e as apoproteínas A (A-1, A-2 e A-4). Quando esta molécula chega à corrente sanguínea via ductos linfáticos, acaba modificada pela adição da APO E (E-2, E-3 e E-4) (presente em HDL). A partir desse momento, passa a se ligar e a ser reconhecida por receptores presentes em células hepáticas. Também se liga à APO C (C-1, C-2 e C-3) (presente em HDL), como demonstrado na Figura 14.6, favorecendo a ação da enzima lipase lipoproteica (LLP) (presente em capilares sanguíneos), a qual degrada as moléculas de triacilglicerol presentes no quilomícron, tendo como produto final as moléculas de monoacilglicerol, ácido graxo livre e glicerol.

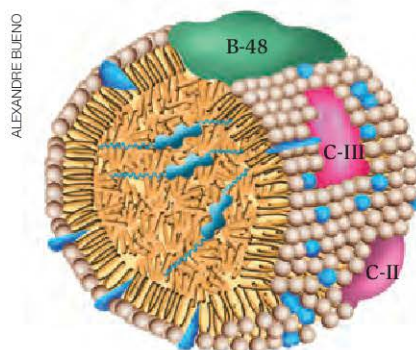


**Figura 14.6:** Modelo esquemático do quilomícron; em (a), o quilomícron nascente, que contém apenas as apoproteínas APO B-48 e APO A-1, 2 e 4; em (b), quilomícron, após chegar à corrente sanguínea acrescido das apoproteínas das famílias C e E.

Observar que: a APO B-48 tem 2.152 resíduos de aminoácidos da porção N-terminal da APO B-100 (48% da proteína). Essa proteína é traduzida a partir de um RNAm com uma substituição de uma única base no resíduo 2.153, o que produz um códon de parada.

A lipase lipoproteica (LLP) é encontrada principalmente no tecido adiposo e nos músculos estriado cardíaco e esquelético, locais em que serão armazenados os lipídios após a sua reesterificação.

À medida que o quilomícron circula pelo organismo, vai “perdendo” moléculas de triacilglicerol ao sofrer a ação catalítica da enzima LLP, presente em tecidos extra-hepáticos (músculo e tecido adiposo), a qual é ativada pela presença da APO C-2 presente na superfície do quilomícron. A partir desse momento, este se torna cada vez mais denso e menor, e transfere apolipoproteínas (APO C) para o HDL (Figura 14.7), recebendo o nome de *quilomícron remanescente*, que é capturado no organismo pelo fígado por meio do processo de endocitose.



**Figura 14.7:** Modelo esquemático do quilomícron remanescente, contendo a APO C.

Durante o processo de catabolismo do quilomícron, este acaba “doando” triacilglicerol para o HDL e deste recebendo colesterol esterificado. Essa troca ocorre com a participação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). A CETP é uma proteína hepática que se encontra na corrente sanguínea associada com lipoproteínas.

O quilomícron remanescente transporta para o fígado o colesterol oriundo da dieta. No fígado, essa estrutura sofre o processo de hidrólise, sendo quebrada em compostos menores, como os aminoácidos, o colesterol e os ácidos graxos, os quais auxiliam na regulação da função hepática, como, por exemplo, na síntese de colesterol, com a inativação da enzima HMG-CoA redutase. Cabe comentar que a HMG-CoA redutase é ativada por insulina (que aumenta a velocidade da síntese) e inibida por glucagon, por colesterol intracelular e pelos sais biliares.

## 14.2 LIPOPROTEÍNA DE DENSIDADE MUITO BAIXA (VLDL)

A molécula de VLDL é sintetizada no fígado, apresentando em sua composição, principalmente, moléculas de triacilglicerol, as quais serão direcionadas aos tecidos periféricos. Ao sair do fígado, essas estruturas são denominadas VLDL nascente, apresentando a apolipoproteína B-100 (APO B-100) e A-2. Ao circularem pelo organismo, via corrente sanguínea, elas sofrem transformações, como o recebimento de APO E e APO C-2 (Figura 14.8) provenientes do HDL, ficando, assim, cada vez menores e mais densas, por sofrerem a ação da enzima lipase lipoproteica, perdendo moléculas de triacilglicerol. As apolipoproteínas adicionais são novamente devolvidas para a molécula de HDL, assim como moléculas de ésteres de colesterol são transferidas do HDL para o VLDL com a participação da enzima proteína de transferência esteril éster. Ao passar por todas essas transformações, a molécula de VLDL é transformada em uma lipoproteína de densidade intermediária (IDL), a qual será convertida em LDL.

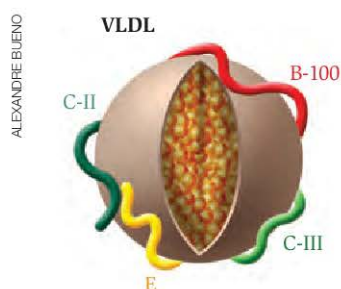


Figura 14.8: Modelo esquemático da lipoproteína VLDL.

### 14.3 LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE (LDL)

Ao chegar a este estágio, as lipoproteínas contêm apenas a APO B-100 fazendo parte de sua constituição, ou seja, apresentando uma quantidade menor de triacilglicerol e uma elevada concentração de colesterol e ésteres de colesterol quando comparadas à molécula de VLDL (Figura 14.9).

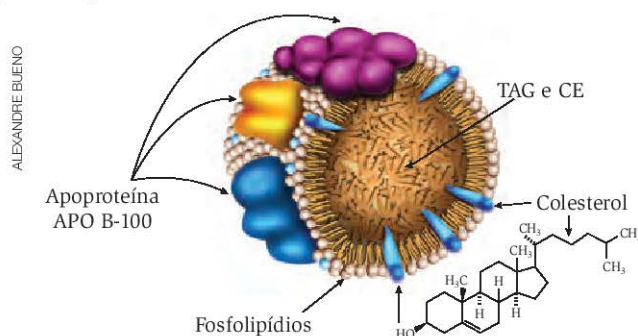
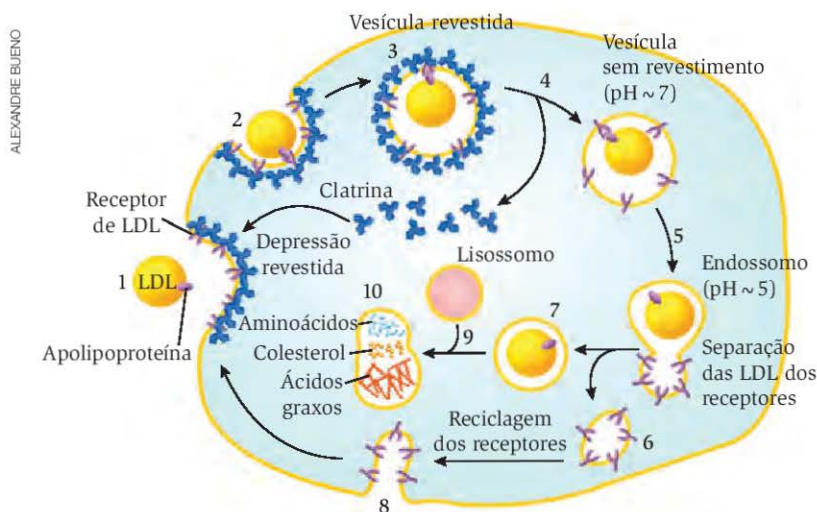
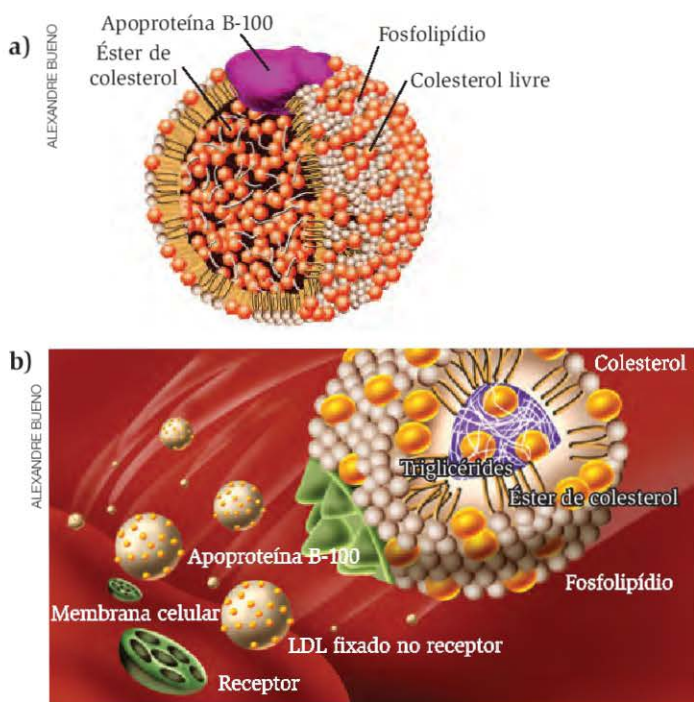


Figura 14.9: Molécula de lipoproteína de baixa densidade (LDL), apresentando em sua constituição a apoproteína APO B-100, fosfolipídios, colesterol esterificado (CE), triacilglicerol (TAG) e colesterol.

Esta molécula apresenta como função principal suprir os tecidos periféricos com colesterol e ésteres de colesterol, com a participação de receptores de LDL presentes nas células. Esses receptores reconhecem a APO B-100 (Figura 14.10) e estão localizados em fendas da membrana celular, as quais apresentam seu lado interno revestido com a proteína clatrina (Figura 14.11). Com a ligação entre o LDL e seu receptor, ocorre a internalização do LDL por processo de endocitose. No interior da célula, a vesícula que contém o LDL perde a molécula de clatrina, unindo-se a outras vesículas e dando origem ao endossomo. Com a mudança do pH no interior do endossomo, ocorre a separação do LDL de seu receptor, o que permite ao receptor voltar para o lado externo da célula, a fim de exercer sua função de se ligar a novas moléculas de LDL. As estruturas que ficaram armazenadas no interior do endossomo sofrem a ação de enzimas lisossômicas, as quais promovem a liberação de colesterol, aminoácidos, fosfolipídios e ácidos graxos livres, estruturas que serão utilizadas pela célula para atividades metabólicas (Figura 14.11). Como dito anteriormente, quando uma célula recebe colesterol do meio extracelular, esta diminui a síntese desse composto por diminuir a ação catalítica da enzima HMG-CoA redutase. Mesmo o colesterol pode ser esterificado pela ação da enzima Acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT), dando origem ao éster de colesterol, o qual será armazenado intracelularmente. A síntese do colesterol também pode ser diminuída quando se reduz a expressão dos receptores de LDL devido a um bloqueio na transcrição genética para essa estrutura.



**Figura 14.11:** Processo de transporte por endocitose de colesterol da partícula de LDL para o espaço intracelular. 1) o LDL se liga com seus receptores na membrana celular, dando início ao processo de invaginação (notar a clatrina revestindo o espaço intracelular); 2) processo adiantado de endocitose; 3) LDL em uma vesícula; 4) perda do revestimento de clatrina; 5) formação do endossomo e desligamento de seus receptores; 6) vesícula com receptores de LDL; 7) vesícula com LDL; 8) receptores direcionados para o lado externo da membrana celular; 9) fusão com lisossomo; e 10) ação de enzimas e liberação de produtos como aminoácidos, colesterol e ácidos graxos.

Caso existam moléculas de LDL circulantes no organismo, estas também podem ser captadas por macrófagos circulantes, células *scavenger*, os quais apresentam receptores com ampla especificidade, podendo endocitar o LDL. Tal tipo de ação biológica pode levar a um quadro inadequado, pois, se ocorrer esse tipo de ação de maneira excessiva, pode haver a formação de placas arterioscleróticas devido a uma modificação estrutural no macrófago (veja no quadro final deste capítulo).

*Revisando os conceitos:*

De modo geral, a biossíntese do LDL se dá a partir da ingestão de lipídios. Após sua digestão e absorção, no intestino é formado o quilomícron, que transporta os lipídios da dieta, do enterócito para o sistema linfático e, posteriormente, para o sangue. Ao penetrar na corrente sanguínea, passa a ser chamado de quilomícron remanescente, sofrendo a ação da enzima lipase lipoproteica e liberando ácidos graxos da dieta (quebra dos triglicerídeos). O colesterol carregado por ele vai para o fígado, onde se junta ao colesterol endógeno e aos triglicerídeos endógenos e forma a lipoproteína VLDL, a qual é lançada na corrente sanguínea e, por ação enzimática, libera ácidos graxos para os tecidos extra-hepáticos, transformando-se em IDL, o qual será convertido, posteriormente, em LDL (Figura 14.12).

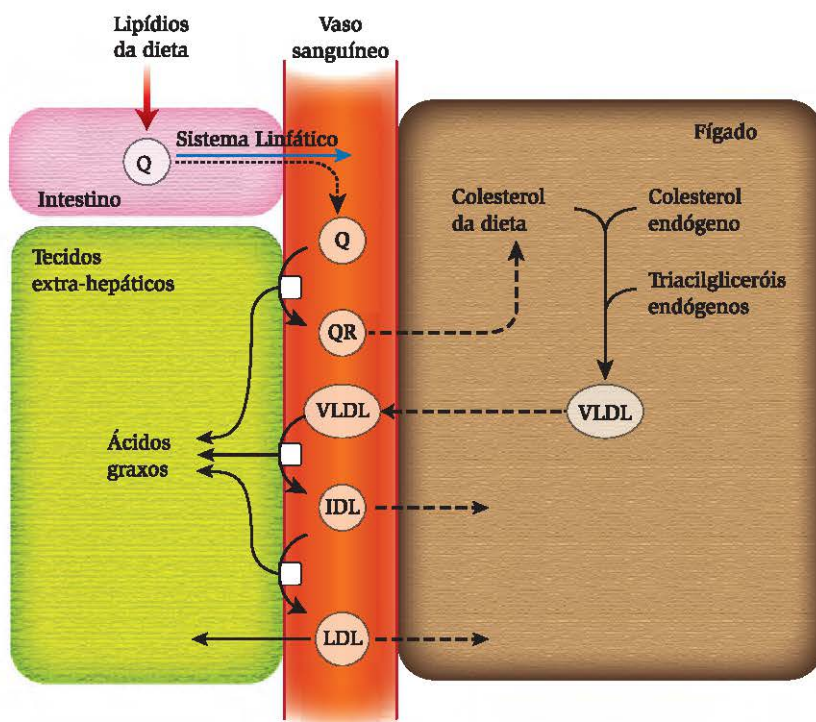


Fig. 14.12: Transporte de lipídios aos tecidos pelas lipoproteínas plasmáticas. Os retângulos voltados para o lúmen do vaso sanguíneo representam a lipase lipoproteica. Q: quilomícron; QR: quilomícron remanescente.

No processo de síntese de LDL, cabe ressaltar que, após a entrada do quilomícron remanescente no fígado, é formado o VLDL, o qual possui as apoproteínas das famílias B-100, C e E. Após sair do fígado e sofrer ação enzimática liberando ácidos graxos para os tecidos

extra-hepáticos, o VLDL se transforma em IDL, que possui APO B-100 e APO E, o qual dará origem ao IDL, que possui apoproteína B-100.

#### 14.4 LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL)

Estas lipoproteínas são sintetizadas no plasma e no espaço extravascular, apresentando meia-vida de aproximadamente seis dias. O fígado secreta as apolipoproteínas A-1 e A-2, o colesterol livre presente no interior celular se liga com receptores nucleares hepáticos (LXR) e retinoides (RXR), os quais também são influenciados pelos receptores ativados do proliferador do peroxissoma (PPARs) alfa e gama, e todas as estruturas citadas controlam a transcrição do gene transportador de colesterol ABCA-1 (presente na superfície de macrófago da parede arterial), o qual provoca a saída de colesterol da célula. Esse colesterol será capturado pela APO A-1 com a participação conjunta da proteína de transferência de fosfolipídio (PLTP).

Ao considerarmos sua composição lipídica e proteica e, consequentemente, seu tamanho, o HDL pode ser dividido em quatro tipos: HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> e HDL<sub>4</sub>.

O HDL pode ser formado por três vias distintas:

- a) O colesterol livre e os fosfolipídios podem ser capturados de células periféricas, originando o pré- $\beta$ -HDL, o qual sofre a ação da enzima *lecitina colesterol aciltransferase* (LCAT), de origem hepática (principalmente), transformando-se em HDL maduro rico em colesterol esterificado. Essa estrutura madura adquire fosfolipídios quando sofre a ação da PLTP.
- b) Partículas discoides que apresentam APO A-1, fosfolipídios e colesterol livre, que podem ser secretadas pelo fígado e pelo intestino, sofrem a ação da enzima LCAT e se transformam em HDL maduros.
- c) Estruturas como quilomícron, IDL e VLDL, sob a ação da enzima lipase lipoproteica (LP), liberam fragmentos que apresentam apoproteínas, fosfolipídios e colesterol livre, os quais serão direcionados para o HDL.

*Para aumentar o conhecimento:*

Quando submetemos o HDL ao processo de eletroforese em sistema de gel de poliacrilamida não desnaturante, o qual se vale do tamanho e da carga da partícula, a fração de HDL previamente obtida por ultracentrifugação pode ser dividida em cinco subfrações distintas, as quais são separadas em ordem decrescente de tamanho: HDL<sub>2b</sub> (diâmetro médio 10,6 nm), HDL<sub>2a</sub> (9,2 nm), HDL<sub>3a</sub> (8,4 nm), HDL<sub>3b</sub> (8 nm) e HDL<sub>3c</sub> (7,6 nm), sendo que encontramos uma maior concentração de HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> na corrente sanguínea.

O HDL captura o excesso de colesterol livre presente em tecidos periféricos e de lipoproteínas ricas em triacilglicerol, dando origem ao HDL<sub>3</sub>. A enzima *lecitina colesterol aciltransferase* sofre ativação da APO A-1 presente em lipoproteínas (HDL), realizando o processo de esterificação do colesterol livre e, a partir desse momento, a partícula de HDL pode realizar uma troca de colesterol e triacilglicerol com outros tipos de lipoproteínas (quilomícron, VLDL, IDL e LDL), sendo esse processo facilitado pela presença da proteína de transferência de ésteres de colesterol. O processo de retirada do colesterol livre ocorre pelo reconhecimento entre a APO A-1 e o seu respectivo receptor celular. Quando o HDL chega ao fígado, este tem a sua APO E ligando-se a seu respectivo receptor hepático, o que favorece a internalização do colesterol esterificado, o qual pode ser reutilizado ou excretado juntamente com a bile.

As estruturas produzidas pelo fígado e lançadas na corrente sanguínea (Figura 14.13) apresentam em sua constituição uma grande quantidade de APO C-2, APO A-1, APO A-2 e

APO E (Tabela 14.2). Além das apoproteínas, encontram-se nessa estrutura moléculas de colesterol esterificado, fosfolipídios e triacilglicerol. A APO C-2 presente nessa estrutura será posteriormente transferida para o VLDL e para o quilomícron.

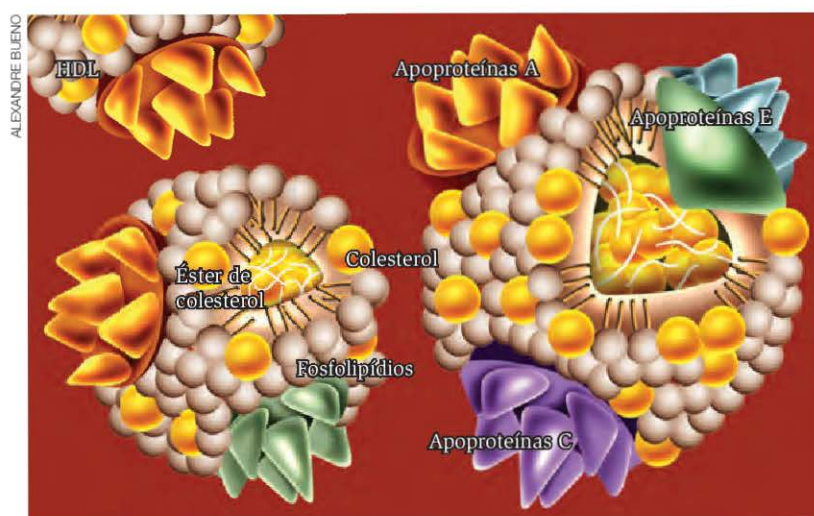
Uma função importante do HDL é a retirada do colesterol livre extra-hepático e a realização do processo de esterificação deste com a ação da enzima plasmática *fosfatidilcolina: colesterol aciltransferase* (PCAT, ativada pela APO A-1 presente no HDL), originando ésteres de colesterol, o quais serão trocados no VLDL e LDL por moléculas de triacilglicerol. Os ésteres de colesterol que ficarem no HDL serão direcionados para o fígado, local em que ocorre o catabolismo do HDL e a consequente liberação do colesterol, o qual pode ser lançado novamente para a corrente sanguínea com o VLDL, ser utilizado pelo fígado de outra maneira ou ser excretado.

Quando ocorre a formação de HDL, este se liga a receptores SRB1 (*scavengers receptors B, class 1*) e receptores para APO E presentes em células hepáticas, removendo o colesterol esterificado oriundo de tecidos extra-hepáticos, os quais podem ser reutilizados ou posteriormente excretados pela bile. Como dito anteriormente, também pode ocorrer a troca de colesterol esterificado do HDL por triacilglicerol presente em VLDL e LDL. Todo esse processo de transporte de colesterol pelo HDL é denominado *transporte reverso do colesterol*.

A principal função do HDL é realizar o transporte reverso do colesterol, mas essa estrutura também possui outras funções biológicas, como: antioxidante, anticoagulante, anti-inflamatório, proteção endotelial, entre outras.

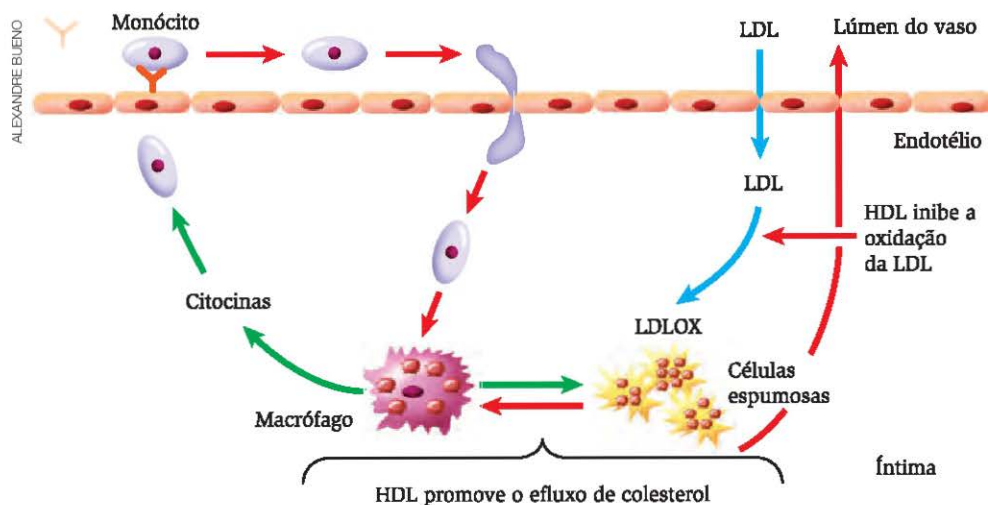
**Tabela 14. 2:** Descrição da composição do HDL.

CONTEÚDO PROTEICO DA HDL		
Proteína/enzima	Sigla	Funções
Apolipoproteína A-I	APO A-I	Lipoproteína estrutural do HDL que representa o maior componente proteico dessa partícula. É responsável por ativação da LCAT, estimulação do efluxo do colesterol e ligação aos receptores da HDL (SRB1, ABCA-1). Pode ser também responsável pela ação antioxidante do HDL.
Apolipoproteína A-II	APO A-II	Modula a atividade de LCAT, CETP e LH. Possui ação antioxidante.
Apolipoproteína A-IV	APO A-IV	Ativação da LCAT, modulação da lipase lipoproteica e estimulação do efluxo de colesterol.
Apolipoproteína E	APO E	Ligante dos receptores de APO E.
Apolipoproteína F	APO F	Inibição da CETP.
Apolipoproteína J	APO J	A clusterina participa da função da PON-1.
Lecitina colesterol aciltransferase	LCAT	Esterificação do colesterol livre e maturação do HDL.
Proteína de transferência de ésteres de colesterol	CETP	Modula a troca de ésteres de colesterol e triglicérides entre HDL e lipoproteínas contendo APO B. Geração de APO A-1 pobre em lipídios.
Proteína de transferência de fosfolipídios	PLTP	Transferência de fosfolipídios de lipoproteínas ricas em triglicérides para HDL e geração de APO A-1 pobre em lipídios.
Paraoxonase	PON-1	Hidrolisa hidroperóxidos fosfolípidos na superfície da partícula de LDL, inibindo assim a oxidação dessa partícula <i>in vivo</i> .



**Figura 14.13:** Estrutura do HDL. Notar a presença de APO A, APO E, APO C, colesterol, fosfolípidios, ésteres de colesterol e fosfolípidios.

Devido à capacidade do HDL de transportar colesterol esterificado em direção ao fígado, a literatura indica que essa partícula apresenta uma capacidade antiaterogênica (Figura 14.14).



**Figura 14.14:** Esquema que demonstra a função do HDL impedindo a oxidação do LDL e promovendo o efluxo de colesterol da camada íntima das artérias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, R. J.; DIAMENT, J.; AMÂNCIO, R. F.; FORTI, N.; MARANHÃO, R. C. Ausência de efeito do captopril no metabolismo de uma emulsão lipídica artificial semelhante aos quilomícrons em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 83, n. 6, dez. 2004.
- BELMONTE, M. A.; AOKI, M. S. Triacilglicerol intramuscular: um importante substrato energético para o exercício de *endurance*. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [online], v. 11, n. 2, p. 135-140, 2005.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CHAN, D. C.; WATTS, G. F.; OOI, E. M. M.; JI, J.; JOHNSON, A. G.; BARRETT, P. H. R. Atorvastatin and fenofibrate have comparable effects on VLDL apolipoprotein C-III kinetics in men with the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 28(10): 1831-1837, oct. 2008.
- COX, R. A.; GARCIA-PALMIERI, M. R. Cholesterol, triglycerides, and associated lipoproteins. In: Walker, H. K.; HALL, W. D.; HURST, J. W. (Eds.). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 2. ed. Boston: Butterworths; 1990. c. 31.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FORTI, N.; DIAMENT, J. Lipoproteínas de alta densidade: aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para os clínicos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online], v. 87, n. 5, p. 671-679, 2006.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- ISSA, J. S.; DIAMENT, J.; FORTI, N. Postprandial lipemia: influence of aging. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online], v. 85, n. 1, p. 15-19, 2005.
- KINOSHITA, M.; MATSUSHIMA, T.; MASHIMO, Y.; KOJIMA, M.; KIGURE, M.; TERAMOTO, T. Determination of immuno-reactive rabbit apolipoprotein B-48 in serum by ELISA. *Experimental Animals*, v. 59, n. 4, 459-467, 2010.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 42, n. 3, p. 169-178, jun. 2006.
- LIMA, L. M.; CARVALHO, M. G.; SOARES, A. L.; LASMAR, M. C.; NOVELLI, B. A.; SOUSA, M. O. Correlação entre os níveis plasmáticos de apolipoproteínas A-I e B e o perfil lipídico em indivíduos com e sem diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 41, n. 6, p. 411-417, dez. 2005.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- PRADO, E. S.; DANTAS, E. H. M. Efeitos dos exercícios físicos aeróbios e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína(a). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online], v. 79, n. 4, p. 429-433, 2002.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SAVORANI, F. C.; KRISTENSEN, M.; LARSEN, F. H.; ASTRUP, A.; ENGELSEN, S. B. High throughput prediction of chylomicron triglycerides in human plasma by nuclear magnetic resonance and chemometrics. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7:43.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- VU-DAC, N.; SCHOONJANS, K.; KOSYKH, V.; DALLONGEVILLE, J.; FRUCHART, J. C.; STAELS, B.; AUWERX, J. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *Journal of Clinical Investigation* v. 96, 741-750, aug. 1995.
- WANG, H.; ECKEL, R. H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 297: E271-E288, 2009.

## PATOLOGIAS RELACIONADAS AO METABOLISMO LIPÍDICO (LIPOPROTEÍNAS)

**Hipolipoproteinemia**

Indivíduos com esta alteração apresentam diminuição de lipídios circulantes (lipoproteínas). Esta alteração pode não causar graves problemas de saúde, mas pode indicar uma patologia associada, como: hipertireoidismo, desnutrição, câncer ou síndrome da má absorção, levando a uma diminuição do colesterol circulante.

Nestes casos, não há necessidade de tratamento, observa-se uma baixa concentração de LDL plasmático e os pacientes são assintomáticos.

**Abetalipoproteinemia**

Os indivíduos que apresentam esta alteração não possuem LDL e não conseguem fabricar quilomícrons. Dessa forma, apresentam diarreias constantes (esteatorreia) por não absorver lipídios da dieta. Não absorvem as vitaminas lipossolúveis e, com isso, têm alterações na cicatrização e coagulação, além de cegueira por carência da vitamina A.

Outra alteração apresentada é a formação de hemácias anormais, o que dificulta a oxigenação tecidual. Esta patologia não tem cura e seu tratamento inclui doses altíssimas de vitaminas A e E. Com relação ao LDL, este se encontra em baixas concentrações, o que pode acarretar retardo mental, hepato e esplenomegalia.

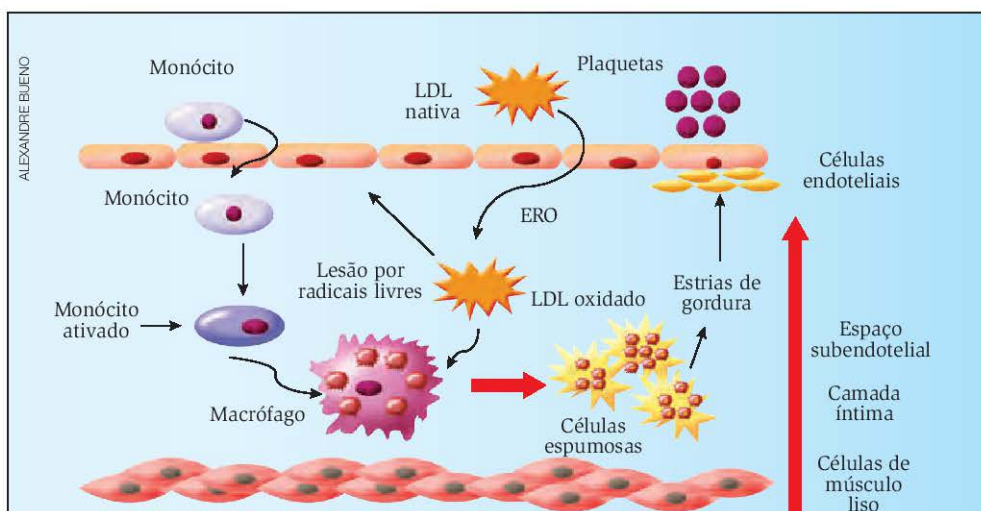
**Aterosclerose/placas de ateroma**

Na década de 1950, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a aterosclerose como uma afecção resultante do acúmulo local de lipídios, hidratos de carbono, produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósito de cálcio em artérias. As chamadas placas de ateroma podem afetar qualquer vaso sanguíneo, mas os principais alvos são as coronárias e os sistemas arterial, cerebral e periférico.

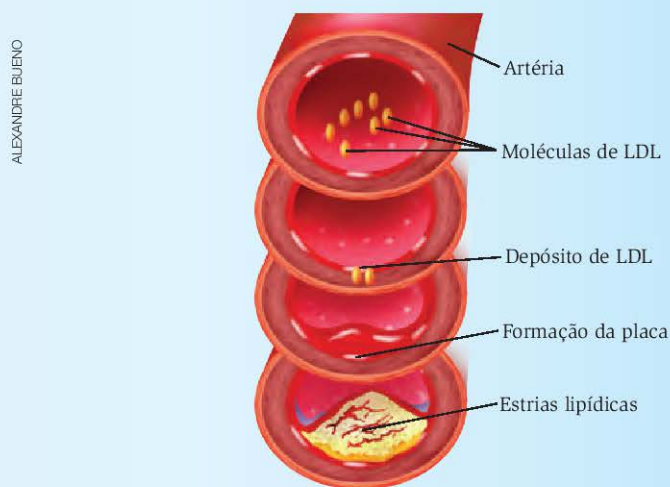
Essas placas apresentam grande conteúdo lipídico, capa delgada e sinais de inflamação com infiltração de leucócitos. Elas podem sofrer ruptura ou erosão, deslocando na corrente sanguínea os chamados trombos, que podem causar infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico, sendo dessa forma classificadas como placas instáveis ou vulneráveis.

A formação de uma placa de ateroma ocorre lentamente e tem início a partir de uma alteração nos lipídios circulantes, ou seja, quando há maior quantidade de LDL e baixas quantidades de HDL; por isso, a dieta é um dos fatores importantes na prevenção e no tratamento da aterosclerose. Outros fatores que predisõem ao desenvolvimento da placa de ateroma incluem avanço da idade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes *mellitus*, obesidade, radioterapia de cabeça e pescoço e doença arterial coronariana. São ainda fatores de risco a herança genética, o sedentarismo e o estresse.

A placa se desenvolve sob a íntima, camada interna dos vasos sanguíneos. As lesões no endotélio e o aumento de lipoproteínas de baixa densidade favorecem o depósito de lipídios sob esta camada. Esses depósitos promovem uma reação inflamatória crônica, formando estrias, ou seja, tecido fibroso e lipídios oxidados, o que leva à liberação de radicais livres (EROs). Com o intuito de combater a agressão, macrófagos migram para a área lesionada e fagocitam os lipídios, porém se tornam células gigantes (células espumosas), que não conseguem digerir as gorduras e contribuem para aumentar a lesão. Há, ainda, depósito de cálcio, tornando as artérias rígidas (Figuras 14.15 e 14.16).



**Figura 14.15:** Mecanismo de desenvolvimento da placa de ateroma.

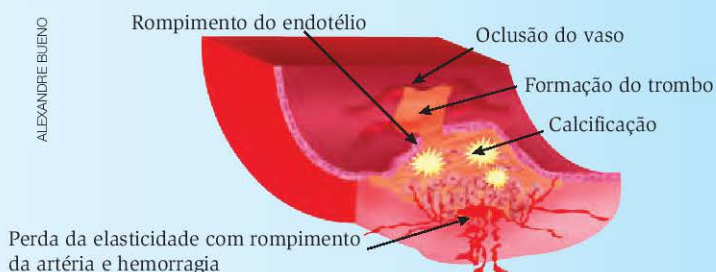


**Figura 14.16:** Desenvolvimento da placa de ateroma.

As lesões endoteliais mantidas favorecem a formação de trombos que, durante as primeiras fases de evolução da placa, quando o seu tamanho é ainda pequeno, não comprometem a luz arterial. Dessa forma, o trombo incorpora-se à placa de ateroma, que cresce sem resultar em graves consequências clínicas. Entretanto, se a luz do vaso já se encontra reduzida inicialmente, um trombo pode alterar o equilíbrio e desencadear a isquemia, levando ao evento clínico agudo (Figura 14.17). Nas coronárias, quando a obstrução que se forma é total e não existe circulação colateral nas proximidades, a consequência é a falta de oxigenação e necrose do miocárdio, levando a um infarto agudo do miocárdio (IAM).

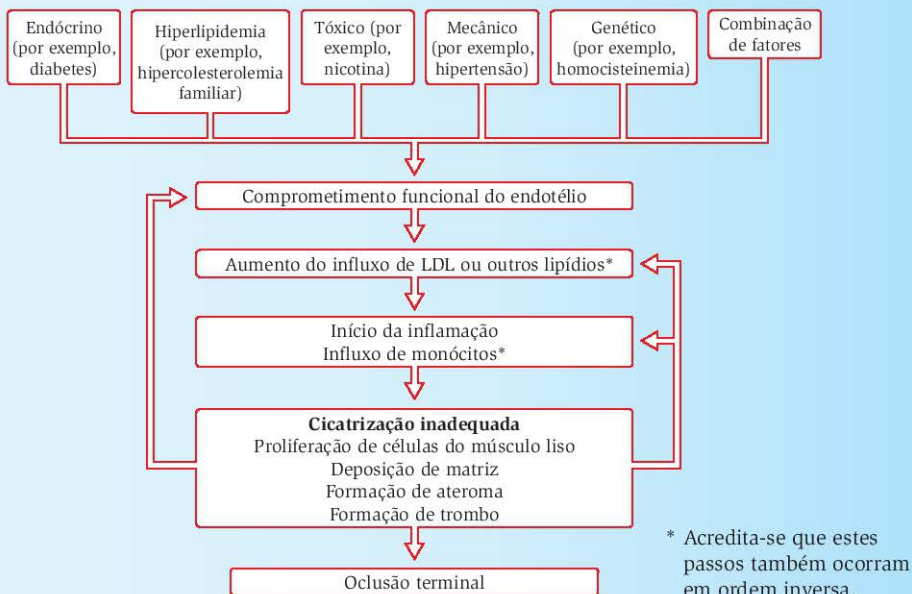
**LEMBRAR QUE:**

- Tipicamente, a placa aterosclerótica consiste de um núcleo rico em lipídios, na porção central.
- No lado do lúmen do núcleo lipídico fica a capa fibrótica, constituída principalmente por tecido conjuntivo.
- Essa capa fibrótica é a única barreira que separa o sangue circulante do forte sistema de coagulação gerador de trombos do núcleo lipídico, que, por sua vez, é rico em fator tecidual, um dos mais potentes pró-coagulantes conhecidos.



**Figura 14.17:** Evolução da placa de ateroma com rompimento e trombose.

De modo geral, o desenvolvimento da placa de ateroma se dá pela má qualidade de vida, estresse, má alimentação e demais patologias circulatórias, com a capacidade de aumentar as concentrações de LDL circulante e desencadear uma inflamação crônica na camada íntima dos vasos sanguíneos. A placa se desenvolve até a ruptura ou oclusão do vaso, o que pode desencadear um infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE), como demonstrado na Figura 14.18.



**Figura 14.18:** Mecanismo de desenvolvimento da lesão.

## EXERCÍCIOS

1. Qual das seguintes afirmativas sobre as lipoproteínas está correta?
  - a) Os quilomícrons são sintetizados principalmente no tecido adiposo e transportam o triacilglicerol ao fígado.
  - b) As partículas de HDL são produzidas a partir das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na circulação pela ação da lipase lipoproteica.
  - c) As partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) são os precursores do LDL na circulação.
  - d) O HDL compete com o LDL na ligação com receptores na superfície das células nos tecidos extra-hepáticos.
  - e) A proteína de transferência dos ésteres de colesterila no HDL é importante para a captação eficiente dos ésteres de colesterila pelo HDL nos tecidos extra-hepáticos.
2. Ao analisarmos a função da lipoproteína de densidade alta (HDL), qual das seguintes afirmativas não é realizada por esse tipo de estrutura?
  - a) O HDL contém apolipoproteína A-1, a qual ativa a fosfatidilcolina: colesterol aciltransferase.
  - b) O HDL contém proteína de transferência dos ésteres de colesterila, a qual transfere os ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas circulantes na troca por triacilglicerol.
  - c) O HDL transporta o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado.
  - d) O HDL é uma importante e única fonte de colesterol para os tecidos extra-hepáticos.
  - e) O HDL doa a apolipoproteína E aos quilomícrons. Essa apolipoproteína, junto com a apolipoproteína B, é reconhecida pelos receptores de quilomícrons nos hepatócitos.
3. Com relação ao quilomícron, assinale a alternativa incorreta.
  - a) É sintetizado em células epiteliais da mucosa intestinal.
  - b) Tem a função de transporte de lipídios, como triacilglicerol, ésteres de colesterol e fosfolipídios, do sistema digestório para o fígado e os tecidos periféricos.
  - c) O quilomícron nascente apresenta a apolipoproteína B-48 (APO B-48).
  - d) À medida que o quilomícron circula pelo organismo, vai “perdendo” moléculas de triacilglicerol ao sofrer a ação catalítica da enzima *lipase lipoproteica* (LLP).
  - e) O quilomícron remanescente transporta, única e exclusivamente, para o tecido adiposo o colesterol oriundo da dieta.
4. Qual das seguintes lipoproteínas plasmáticas é responsável pelo transporte do triacilglicerol proveniente da dieta alimentar?
  - a) LDL.
  - b) Quilomícrons.
  - c) HDL.
  - d) VLDL.
  - e) IDL.
5. Com relação às lipoproteínas de baixa densidade (LDL), assinale a alternativa incorreta.
  - a) Apresentam como função principal suprir os tecidos periféricos com colesterol e ésteres de colesterol.
  - b) Podem ser captadas por macrófagos circulantes.
  - c) Apresentam apenas a APO B-100 fazendo parte de sua constituição e, dessa forma, contendo uma quantidade menor de triacilglicerol e uma elevada concentração de colesterol quando comparadas à molécula de VLDL.
  - d) Têm origem a partir do HDL.
  - e) Ligam-se a receptores de LDL presentes nas células.

A blue textured background, possibly representing water or a biological surface, with a dark blue horizontal band at the top.

## CAPÍTULO 15

A blurred background image showing what appears to be a person's legs and feet, possibly in motion or a specific pose, in a light gray tone.

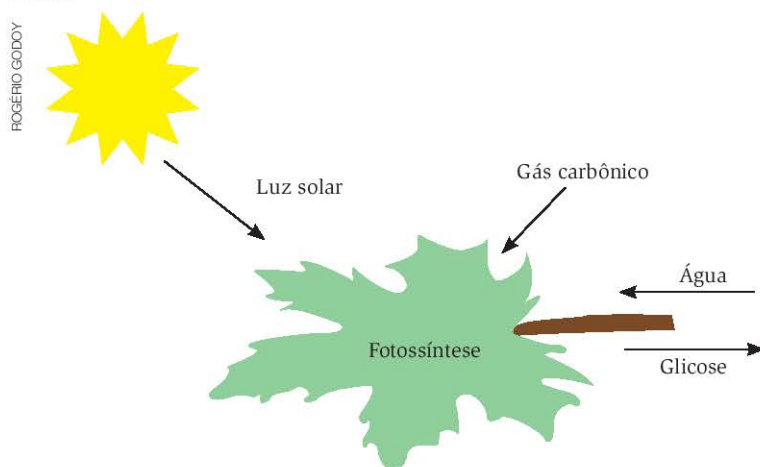
# BIOENERGÉTICA E CONCEITOS DE METABOLISMO

## 15.1 BIOENERGÉTICA

A bioenergética corresponde ao estudo das transformações de energia que ocorrem nas células. Como as células são formadas por compostos de natureza química, cada transformação executada por elas, obedecendo aos princípios físico-químicos, segue as leis da termodinâmica, por exemplo: transformações de energia em átomos (como transferência de elétrons) e ligações químicas que formam compostos mais complexos.

Para estar viva, a célula deve obter energia e manter-se em equilíbrio e, para tanto, *há a necessidade de executar um trabalho*, que pode ser químico, como a síntese proteica, osmótico, como a regulação de seu conteúdo hídrico, e mecânico, como o trabalho de movimentação, característico de alguns tipos celulares.

Para a obtenção de energia e manutenção da vida, os organismos são interdependentes, tendo como origem inicial a obtenção de energia derivada da luz solar. Dessa forma, essa interdependência permite a troca de energia entre os organismos vivos e a matéria através do meio ambiente. A energia pode ser adquirida pelos nutrientes, por exemplo, os quais são alimentos fornecidos pela natureza e, após processados pelo ser humano, podem gerar ATP. Já o ser humano, ao produzir energia, gera calor que é compartilhado com o meio. Outro exemplo seria a necessidade da fotossíntese para a eliminação do excesso de dióxido de carbono produzido durante o metabolismo aeróbico, pois durante a fotossíntese esse  $\text{CO}_2$  é consumido e produz em troca o oxigênio (Figura 15.1).



**Figura 15.1:** Esquema simplificado da fotossíntese mostrando a relação luz solar e transformação de  $\text{CO}_2$  em energia (glicose).

De acordo com a maneira de obtenção de energia, os seres vivos podem ser classificados como:

- *fototróficos*: conseguem retirar a energia de que necessitam diretamente da luz solar;
- *quimiotróficos*: obtêm a sua energia pela oxidação de compostos encontrados no meio ambiente;
- *quimiolitotróficos*: organismos quimiotróficos que conseguem oxidar compostos inorgânicos; e
- *quimiorganotróficos*: seres vivos que conseguem oxidar compostos orgânicos.

As formas de energia utilizadas pelo organismo podem ser classificadas em cinco tipos:

1. *Energia química*, usada para a construção de moléculas para fins estruturais ou funcionais.
2. *Energia elétrica*, usada para a criação de potenciais (de repouso, de ação) ou funcionamento de bombas (como na cadeia respiratória, em que a corrente elétrica alimenta bombas de prótons).
3. *Energia protônica*, na qual a energia contida num gradiente eletroquímico de prótons pode ser usada para gerar ATP (na fosforilação oxidativa).
4. *Energia mecânica*, empregada na execução de movimentos corporais, batimento de cílios ou deslocamento de células (como leucócitos, por exemplo).
5. *Energia térmica*, pela qual é possível manter a temperatura corporal num valor ótimo para os principais sistemas enzimáticos do organismo.

Como já mencionado, a energia é convertida em capacidade de realizar trabalho, sendo este representado por movimento de matéria, secreção, crescimento ou fluxo de elétrons ou íons.

#### LEMBRAR QUE:

- Todas as atividades físicas do dia a dia (caminhar, deslocar objetos etc.) podem ser consideradas trabalho, o que fornece energia ao ambiente.
- Perde-se energia irradiando-a na forma de calor sempre que a temperatura do corpo é maior do que a externa.
- Posteriormente, a energia assim perdida é recuperada por meio dos alimentos e da respiração.

## 15.2 TERMODINÂMICA

A termodinâmica estuda as leis pelas quais os corpos trocam (cedendo e recebendo) trabalho e calor com o ambiente que os circunda. Com base na termodinâmica, fica mais fácil entender a interconversão, ou seja, a interdependência dos seres vivos e da matéria para a obtenção de energia.

As leis da termodinâmica podem ser resumidamente traduzidas como:

- *Primeira lei*: princípio da conservação de energia. Para qualquer transformação física ou química, a quantidade total de energia no universo permanece constante; a energia pode mudar de forma ou ser transportada de uma região para outra (convertida); entretanto, ela não pode ser criada ou destruída. Nos sistemas biológicos, o corpo transforma a energia conforme os sistemas fisiológicos sofrem modificações contínuas.

$$\Delta E = \text{energia final} - \text{energia inicial}$$

$$\Delta G = E_{\text{final}} - E_{\text{inicial}}$$

- **Segunda lei:** toda energia potencial de um sistema é degradada na forma de energia utilizável e calor. A segunda lei da termodinâmica tenta relacionar os organismos vivos, os quais são estruturalmente organizados com a desordem apresentada pelo universo em todos os processos naturais.

**Explicando:** o organismo vivo, ao sofrer um processo físico ou químico, interage com o meio ambiente, que seria o universo da questão. Essa interação é necessária para manter a temperatura corpórea, uma vez que somos isotérmicos (temperatura constante), o que faz com que as reações bioquímicas aconteçam.

As reações em um tubo de ensaio, por exemplo, constituem um ambiente fechado onde as variáveis podem ser detectadas e inibidas; e ainda podem ocorrer sem promover troca com a matéria ou energia com o ambiente. Por outro lado, uma célula, um órgão ou os organismos vivos constituem sistemas abertos, trocando tanto matéria quanto energia com o ambiente, porém, sem atingir um sistema ordenado, ou seja, a desordem impera.

Quando se retira do alimento moléculas de glicose (hexoses = 6C) nos processo metabólicos, por exemplo, ocorre a sua conversão em vários intermediários até a produção da molécula de ATP, que estruturalmente não lembra em nada a molécula da glicose.

Para se entender melhor a segunda lei, será necessário definir alguns termos:

**Entropia (S):** considerações estatísticas e de probabilidade, ou seja, qualitativamente pode ser descrita como “desordem” ou “caos” manifestado de várias maneiras.

- Seres vivos são sistemas abertos que trocam matéria (nutrientes e produtos de excreção) e calor (do metabolismo) com seu meio e nunca estão em equilíbrio.

Organismo + meio = universo

↑ Entropia do universo

- Se os produtos são menos complexos e mais desordenados = ganho de entropia.

**Entalpia (H):** é o conteúdo de calor do sistema reagente. Ela reflete o número e os tipos de ligações químicas nos reagentes e produtos.

- Quando uma reação química libera calor, ela é denominada exotérmica: o conteúdo de calor dos produtos é menor do que o dos reagentes.
- $\Delta H$  apresenta um valor negativo.
- Sistemas reagentes que captam calor de seus ambientes possuem valores de  $\Delta H$  positivos, sendo denominados endotérmicos.
- $H_{\text{reg}} > H_{\text{prod}}$ :  $\Delta H = (-)$  exotérmico
- $H_{\text{reg}} < H_{\text{prod}}$ :  $\Delta H = (+)$  endotérmico

**Gibbs (G) = energia livre:** capaz de realizar trabalho durante uma reação a temperatura e pressão constantes:

- Se a reação libera energia livre,  $\Delta G = (-)$  exergônico.
- Se a reação ganha energia livre,  $\Delta G = (+)$  endergônico.

A energia livre de Gibbs determina a espontaneidade de uma reação. A equação que calcula a variação da energia livre está representada abaixo, onde  $\Delta H$  é a variação de entalpia,  $T$  é a temperatura absoluta e  $\Delta S$  é a variação de entropia.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

De acordo com o resultado da equação tem-se:

$\Delta G < 0$  (negativo): reações espontâneas (reações exergônicas).

$\Delta G > 0$  (positivo): só ocorre por meio de fornecimento de energia (reações endergônicas).

$\Delta G = 0$ : processos em equilíbrio.

Em sistemas onde  $\Delta G > 0$ , houve absorção de energia, por isso a reação não é espontânea; já se  $\Delta G < 0$ , houve liberação de energia, o que representa uma reação espontânea. A energia livre de Gibbs tende sempre a diminuir, ou seja, a reação tende a atingir o estado de equilíbrio,  $\Delta G = 0$ .

A variação de energia livre de uma reação química está relacionada com a sua constante de equilíbrio, por exemplo, para a reação abaixo:



a expressão para a constante de equilíbrio é:

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad \begin{array}{l} \text{[de produtos]} \\ \text{[de substratos]} \end{array}$$

Para o  $\Delta G^\circ$  (variação de energia livre) sob condições padrão (temperatura, pressão e pH) e em que todos os reagentes estejam na mesma concentração (1 mol/l), a expressão em equação considerando-se a constante de equilíbrio  $K_{eq}$  é:

$$\Delta G' = -RTLn[K'_{eq}] \quad \begin{array}{l} \Delta G' = \text{variação-padrão de energia} \\ \text{livre a } 25^\circ\text{C} = 298 \text{ K e pH } 7 \end{array}$$

Sendo R a constante do gás representada por  $R = 8.134 \text{ J/mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  e a temperatura (T) expressa em Kelvin (K), a variação de energia livre será expressa em calorias (cal) ou Joules (J) por mol.

Assim, o  $\Delta G'^{\circ}$  de uma reação define o trabalho disponível quando substratos e produtos estão presentes em concentração de 1 M. Todavia, nas células, essa situação não ocorre, pois as concentrações de substâncias são menores que 1 M. Dessa forma, para que a equação da expressão relacionada com as concentrações intracelulares reais de substratos e produtos possa proporcionar dados sobre o trabalho disponível em uma reação, deve ser adaptada.

A expressão para obter G em outras quantidades de substrato ou produto inclui a variação de energia livre para que uma concentração de 1 M de substrato e de produto possa atingir o equilíbrio ( $\Delta G'^{\circ}$ ):

$$\Delta G = \Delta G' + RTLn \left[ \frac{[C][D]}{[A][B]} \right]$$

Assim, a diferença nas energias das ligações químicas dos substratos e produtos ( $\Delta G'^{\circ}$ ) determina a concentração de cada um no equilíbrio.

Finalizando, o organismo necessita do meio ambiente, de onde retira os alimentos para a produção de energia, e do processo de transformação para, de um composto químico, obter energia para um trabalho mecânico, e, ao mesmo tempo, compartilha com o meio o excesso de calor gerado durante a produção de energia. Todavia, todo o processo dependerá da quantidade de substratos e enzima que irão reagir em temperatura, pH e pressão constantes para a obtenção do produto.

### 15.3 CONCEITO DE METABOLISMO

O metabolismo é considerado uma atividade celular altamente dirigida e coordenada, da qual participam diversos sistemas multienzimáticos, representando a soma de todas as transformações químicas que ocorrem em uma célula ou organismo (Albert Lehninger).

As principais funções do metabolismo são:

- obter energia química do sol ou de nutrientes do ambiente;
- converter as moléculas dos nutrientes e da própria célula em precursores das macromoléculas;
- polimerizar os precursores em macromoléculas;
- sintetizar e degradar as biomoléculas de acordo com a necessidade celular.

O metabolismo é de grande importância, pois auxilia os seres vivos na obtenção da energia necessária para a sua sobrevivência, além de auxiliar na constante renovação de suas estruturas.

### 15.4 DIVISÃO DO METABOLISMO

#### 15.4.1 ANABOLISMO

O anabolismo é considerado uma fase biossintética e consumidora de energia do metabolismo, isto é, nesta fase, ocorre a organização de compostos biológicos mais elaborados como o glicogênio, o colesterol, as enzimas, entre muitos outros, a partir de unidades estruturais. Para tanto, há necessidade de consumo de energia, como, por exemplo, o processo de oxidação das moléculas de glicose (Figura 15.1).

Cabe ressaltar que, nesta etapa, há a participação de hormônios como a insulina, a qual irá proporcionar uma maior distribuição de glicose para células/tecidos a partir da corrente sanguínea.

Com relação à energia livre de Gibbs, este processo é chamado de endergônico, resultando em  $\Delta G > 0$  (positivo), ou seja, com o consumo de energia.

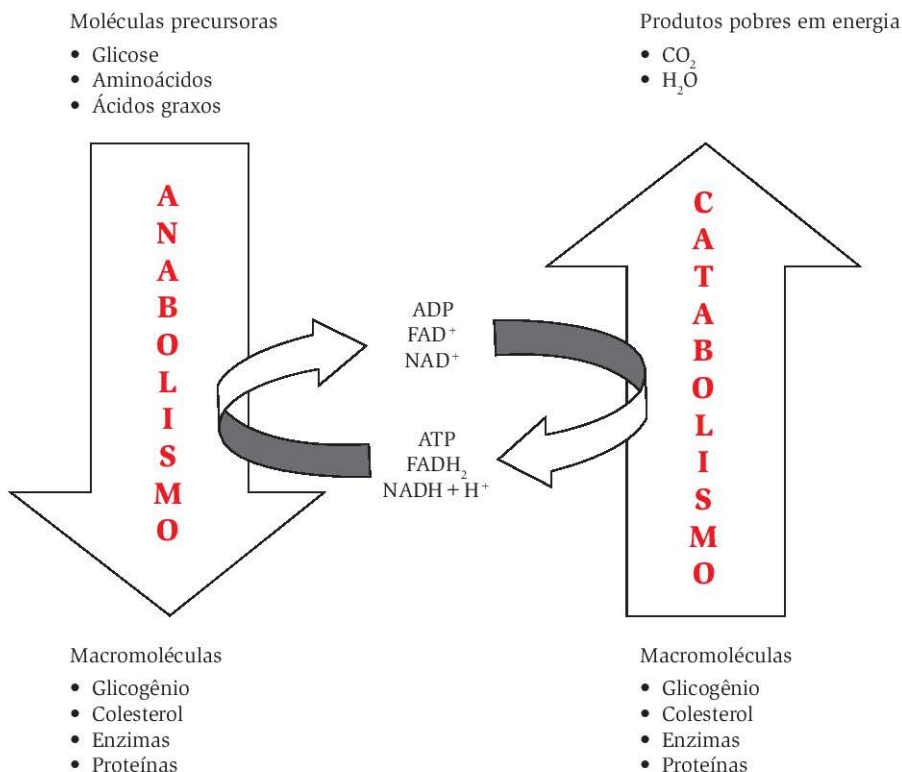
#### 15.4.2 CATÁBOLISMO

O catabolismo é considerado a fase degradativa e liberadora de energia do metabolismo, isto é, nesta fase, ocorre a quebra de macromoléculas em unidades menores, como, por exemplo, a quebra do glicogênio e a consequente liberação de moléculas de glicose, as quais podem ser estimuladas pelo hormônio glucagon ou pelos neurotransmissores adrenérgicos. Quando este tipo de reação ocorre, haverá liberação de energia, a qual é utilizada para realizar o processo de redução de  $\text{NAD}^+$  em  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e de  $\text{FAD}^+$  em  $\text{FADH}_2$  (Figura 15.2).

Com relação à energia livre de Gibbs, este processo é chamado de exergônico, resultando em  $\Delta G < 0$  (negativo), ou seja, com a produção de energia.

### 15.5 CONVERGÊNCIAS E DIVERGÊNCIAS NO METABOLISMO CELULAR

O catabolismo é convergente, o anabolismo é divergente e o Ciclo de Krebs é um processo anfóbico, podendo ser utilizado em ambos os casos (Figura 15.2).



**Figura 15.2:** Representação dos processos de anabolismo e catabolismo, mostrando a conversão de compostos biológicos em produtos pobres em energia (catabolismo), assim como a síntese de macromoléculas (anabolismo). Em ambos os processos, temos a participação de coenzimas como  $\text{NAD}^+$  e  $\text{FAD}^+$ , as quais podem sofrer o processo de oxidação ou redução, dependendo da necessidade celular.

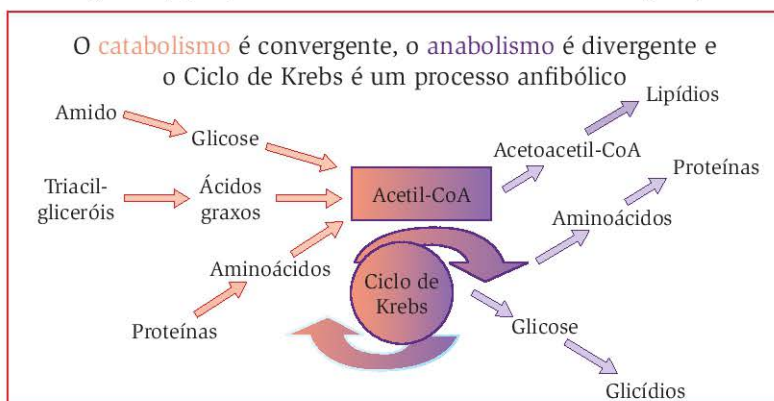
### 15.6 REGULAÇÃO DO METABOLISMO

Para que ocorra um controle eficiente do metabolismo, anabolismo e catabolismo devem ocorrer em compartimentos celulares distintos, pois apenas dessa forma as enzimas que participam de processos biológicos podem atuar de maneira efetiva. Portanto, o anabolismo e o catabolismo podem ocorrer simultaneamente, em velocidades distintas e em compartimentos separados.

Um dos fatores que podem controlar o metabolismo é a presença de enzimas *marca-passo*, as quais têm por função controlar a velocidade das reações bioquímicas de uma determinada via metabólica, pois apresentam a sua atividade regulada por fatores como: modificação covalente, efetores alostéricos, repressão gênica, entre outros.

Os seres humanos têm a capacidade de realizar a oxidação dos nutrientes presentes no meio ambiente, como: carboidratos, proteínas e lipídios (Figura 15.3). Quando ocorre o processo de oxidação dos nutrientes, estes acabam liberando prótons, que serão

utilizados para a síntese de compostos potencialmente energéticos ( $\text{NADH} + \text{H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ ), e moléculas energéticas, que podem ser utilizadas de forma direta (ATP).



**Figura 15.3:** Apresentação do metabolismo, mostrando a utilização de macromoléculas (amido, triacilglicerol e proteínas) para a síntese de compostos endógenos de grande importância. Notar que todos os compostos podem dar origem à molécula de acetil-CoA e são auxiliados pelo Ciclo de Krebs.

Os processos metabólicos podem ser divididos em etapas, as quais dependem da quantidade de nutriente existente, das condições ambientais (aeróbia ou anaeróbia) e do ser vivo em questão. Para a espécie humana, iremos nos prender aos seguintes processos:

#### a) Glicólise

É a via de degradação da molécula de glicose (catabolismo) para obtenção de energia, na forma de ATP (reserva energética) pelo organismo. O produto obtido pela glicólise, o piruvato, pode sofrer o processo químico de descarboxilação e formar o produto acetil-CoA, o qual pode ser utilizado no Ciclo de Krebs.

#### b) Ciclo de Krebs

Nesta etapa do metabolismo, ocorre o consumo do composto acetil-CoA, o qual pode ser obtido por meio da degradação das moléculas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos. Este processo é considerado uma via anfibólica, pois pode ser utilizado em dois sentidos: anabolismo e catabolismo (Figura 15.3).

#### c) Respiração celular

A respiração celular é um processo pelo qual a energia do sol, armazenada nos hidratos de carbono, é transferida e utilizada pelos seres vivos. Esse processo, portanto, retira dos carboidratos a energia armazenada, proveniente do sol, em moléculas de mais fácil acesso, o ATP.

### 15.6.1 ENERGIA NA FORMA DE ADENOSINA TRIFOSFATO (ATP): ALIMENTOS E ESTOQUES

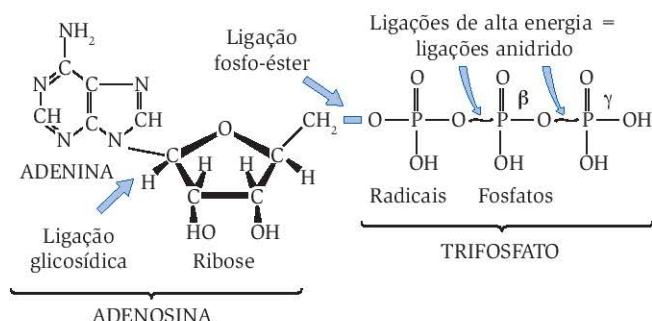
A energia utilizada pelas células eucariontes para realizar suas atividades provém da ruptura gradual de ligações covalentes de moléculas de compostos orgânicos ricos em energia, geralmente hidratos de carbono (glicose – carboidratos).

As células, porém, não usam diretamente energia liberada dos hidratos de carbono e gorduras, mas utilizam a energia derivada de um composto intermediário, a adenosina-trifosfato (ATP), geralmente produzido graças à energia contida nas moléculas de glicose

e de ácidos graxos, energia esta liberada quando ocorre a quebra de uma biomolécula ou mesmo devido a uma alteração em sua estrutura.

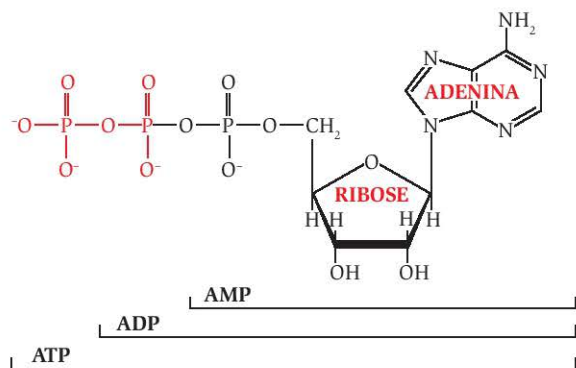
A molécula de ATP é formada de um nucleosídeo chamado adenina, ligado a uma ribose (açúcar) por ligação glicosídica. A ribose é fosforilada, ou seja, pode conter até três resíduos de fosfatos, sendo um deles unido ao açúcar por uma ligação fosfo-éster, e os demais (fosfato beta e gama  $\gamma$ ), unidos por ligação anidrido, chamada de ligação de alta energia (til) (Figura 15.4).

O ATP tem duas ligações ricas em energia (as ligações fosfato que podem ser utilizadas na transferência de energia estão indicadas pelo símbolo til =  $\sim$ ), mas, geralmente, apenas uma ligação é rompida por hidrólise, segundo a equação  $ATP \rightarrow ADP + P_i + \text{energia}$  ( $P_i$  significa fosfato inorgânico e ADP, adenosina-difosfato).



**Figura 15.4:** Molécula de adenosina-trifosfato (ATP) demonstrando a porção adenina unida por ligação glicosídica à ribose, formando a adenosina, e a porção de três fosfatos unidos primeiramente por uma ligação fosfo-éster e os fosfatos beta e gama por ligação anidrido (de alta energia).

A molécula de ATP, como já foi mencionado, pode desfosforilar (perder fosfato) por rompimento das ligações anidridos, liberando, assim, energia =  $ATP \rightarrow ADP + P_i + \text{energia}$ , e subsequentemente  $ADP \rightarrow AMP + P_i + \text{energia}$ . O AMP, ou seja, adenosina monofosfato cíclico ou, na denominação mais usada, monofosfato de adenosina cíclico, recebe a denominação de cíclica, pois é o ponto de partida para a síntese de uma nova molécula de ATP. Nesse caso ocorrerá a fosforilação (adição de fosfatos) até obter-se o ATP novamente (Figura 15.5).



**Figura 15.5:** Demonstração da estrutura da molécula de ATP. Quando há quebra da ligação anidrido liberando um fosfato inorgânico + energia, a molécula é chamada de ADP. Quando há a quebra da última ligação anidrido, a molécula libera fosfato inorgânico + energia e passa a ser denominada AMP.

A respeito da fosfocreatina, veja o quadro ao final deste capítulo.

Nos animais, os ácidos graxos são, do ponto de vista quantitativo, uma fonte energética muito mais importante do que os carboidratos, pois apresentam um rendimento energético final maior do que uma molécula de glicose (enquanto uma molécula de glicose gera 32 *mols* [moléculas-grama] de ATP, uma de ácido palmítico gera 106 *mols* de ATP). Dessa forma, ao considerar que um homem adulto pode gerar, a partir do glicogênio, uma quantidade de energia suficiente apenas para um dia, quando analisamos as gorduras (ácidos graxos), estas podem gerar uma quantidade de energia suficiente para manter as atividades celulares por aproximadamente um mês.

O citoplasma contém energia acumulada, que pode ser representada por moléculas de triacilglicerídeos (gorduras neutras), moléculas de glicogênio e, também, sob o formato dos compostos intermediários (metabólicos) ricos em energia, dos quais o fundamental é o ATP, principal combustível das células.

Os triacilglicerídeos e o glicogênio representam acúmulo de energia sob forma estável e concentrada, mas dificilmente acessível, ao passo que o ATP é um composto instável porque a enzima que rompe a molécula de ATP (ATPase) é muito abundante na célula. Em uma analogia, as reservas energéticas na forma de glicogênio e tecido adiposo (triacilglicerol) são equivalentes ao seu dinheiro depositado no banco, enquanto o ATP equivale a dinheiro no bolso. Dessa forma, podemos considerar que o dinheiro depositado no banco é estável (teoricamente, não sujeito a roubo ou perdas) e pode ser guardado em grandes quantidades, mas o dinheiro do bolso (ATP) é instável, só pode ser guardado em pequenas quantidades, sendo de fácil acesso, sempre que necessário.

#### LEMBRAR QUE:

- As reservas corporais de glicogênio correspondem a aproximadamente 450 g de glicogênio (< 1% do peso corporal), cerca de 1.800 kcal – menos do que um homem adulto gasta por dia para viver.
- As gorduras correspondem a 20% do peso de uma mulher (um pouco menos nos homens) ou cerca de  $0,2 \times 70 \text{ kg} \times 9 \text{ kcal/g} = 136.000 \text{ kcal}$ ! Estoque energético para vários dias de vida.
- A gordura deposita-se principalmente pelo panículo adiposo, um coxim de gordura que se distribui por todo o corpo (nas mulheres em maior quantidade nos seios, coxas e nádegas – modelando-lhes o corpo).
- Não há estoques na forma de ATP, mas sim na forma de precursores, como glicogênio e lipídios.

Na fosforilação oxidativa, o piruvato é oxidado até se formarem água e gás carbônico, com alto rendimento energético. Costuma-se distinguir, na oxidação fosforilativa, três mecanismos distintos, mas que se entrelaçam intimamente: a produção de acetilcoenzima-A (acetil-CoA), o ciclo do ácido cítrico e a cadeia transportadora de elétrons.

As proteínas podem ser hidrolisadas até obter-se seus aminoácidos constituintes e, quando necessário, podem suprir o organismo de energia. Para tanto, os aminoácidos devem sofrer desaminação e, somente a partir daí, podem ser oxidados para obtenção de energia ou por meio da gliconeogênese gerar glicose e/ou glicogênio. Os aminoácidos glicogênicos dão origem a piruvato, oxaloacetato ou malato – precursores da gliconeogênese.

Os aminoácidos cetogênicos geram acetil-CoA (da mesma forma que os ácidos graxos), produzindo corpos cetônicos.

A Tabela 15.1 demonstra os principais compostos armazenados no organismo, os quais poderão contribuir para obtenção de energia em períodos sem alimentação.

**Tabela 15.1:** Demonstra os tecidos capazes de armazenar substâncias precursoras de energia para o organismo.

TECIDO	COMPOSTO ARMAZENADO	QUANTIDADE (KG)	% PESO CORPORAL	ENERGIA (KCAL)
Fígado	Glicogênio	0,070 0,150*	< 1 < 1	280 600
Músculo	Glicogênio	0,300	< 1	1.200
Músculo	Proteína	6 - 12**	9 - 17	24.000 - 48.000
Adiposo	Triacilgliceróis	11 - 15***	16 - 21	100.000 - 135.000
Líquidos corporais	Glicose	0,020	< 1	80

\* Após refeição rica em glicídios

\*\* Em jejum extremo 50% pode ser degradado

\*\*\* Supre calorias por 40 dias de inanição

Veja quadro sobre tipos de tecido adiposo ao final deste capítulo.

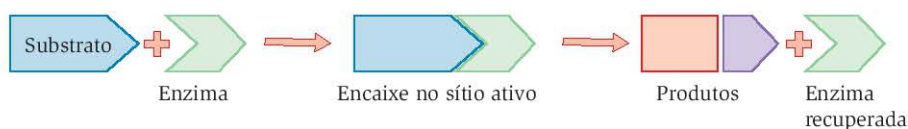
## 15.6.2 ENZIMAS

As enzimas são proteínas sintetizadas pelo próprio organismo e têm por função catalisar as reações biológicas. A manutenção da vida de uma célula depende diretamente da ocorrência de reações químicas que devem ser específicas, formando produtos específicos e ocorrendo em velocidades adequadas.

Os catalisadores são substâncias que têm por função acelerar a velocidade das reações químicas, mas sem serem consumidos nesse processo. Eles atuam durante a transformação do reagente (conhecido como substrato) em produtos e, logo após o término da reação, se regeneram. Graças à sua capacidade regeneradora, não são requeridos em grandes quantidades.

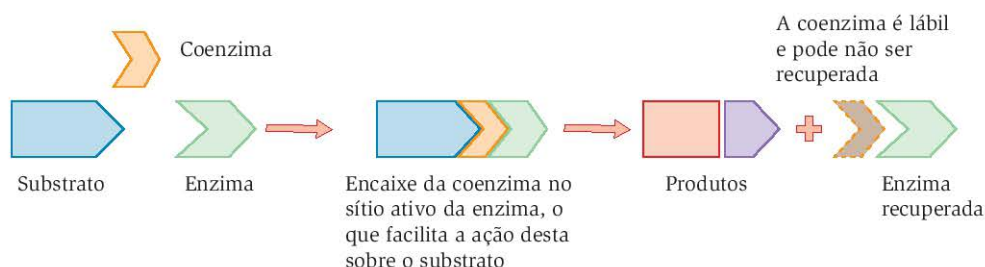
A ação catalítica das enzimas, bem como dos demais catalisadores, consiste na diminuição da *energia de ativação*.

Existe uma região na enzima que participa diretamente da conversão do substrato em produto, sendo denominada *centro/sítio ativo da enzima* (C.A.) (Figura 15.6).



**Figura 15.6:** Ação da enzima sobre um substrato, formação de produtos diferentes do substrato inicial e recuperação da enzima.

Estruturalmente, o C.A. pode ser uma fenda ou uma cova profunda, onde se localizam os resíduos de aminoácidos, as coenzimas e os íons ativadores (Figura 15.7).

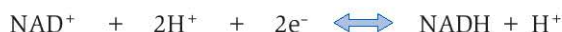


**Figura 15.7:** Demonstração da ação cooperativa da coenzima, permitindo assim a ação enzimática sobre o substrato.

### 15.6.3 COENZIMAS (VITAMINAS DO COMPLEXO B)

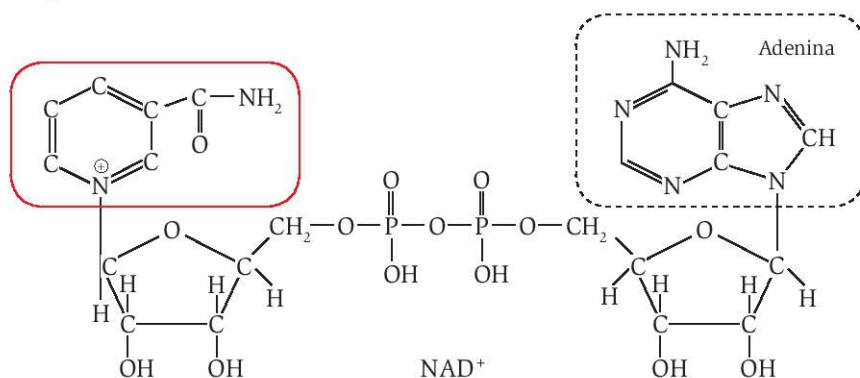
Apresentam-se como substâncias orgânicas, termolábeis, geralmente derivadas de vitaminas e fracamente ligadas à proteína.

As coenzimas têm por função atuar em reações enzimáticas, realizando o papel de transportadoras de elétrons, prótons ou até mesmo grupos químicos de um substrato para outro, como, por exemplo:



### 15.6.4 NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEOTÍDEO (NAD)

É uma coenzima derivada da vitamina B<sub>3</sub> = nicotinamida. Esta coenzima atua em diversas reações químicas do organismo, tanto as catabólicas quanto as anabólicas, como transportadora de elétrons (nas reações de oxidorredução) e prótons hidrogênio (NADH + H<sup>+</sup>). Conforme o próprio nome já diz, este composto possui uma adenina ligada à ribose (Figura 15.8).



**Figura 15.8:** O NAD participa da transferência de elétrons nas reações de oxidorredução e no metabolismo. Além de elétrons, também transporta prótons hidrogênio para a cadeia respiratória.

### 15.6.5 NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEÓTÍDEO FOSFATO (NADP)

A molécula de NADP também deriva da vitamina B<sub>3</sub>, porém participa de reações mais específicas, como as ocorridas por via das pentoses e algumas reações de biossíntese (anabólicas). Funciona como um aceptor de elétrons. Tem forma semelhante ao NAD, mas sua estrutura apresenta apenas um grupo fosfato que a difere da coenzima mencionada anteriormente (Figura 15.9).

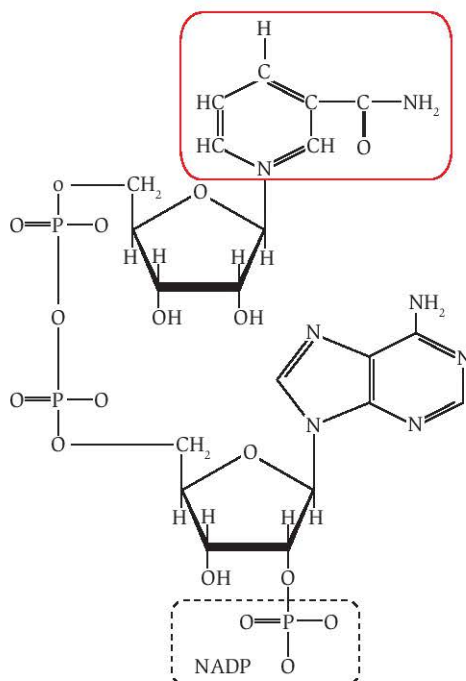


Figura 15.9: Representa a molécula de NADP, a qual apresenta um grupo fosfato, diferindo, assim, do NAD.

### 15.6.6 FLAVINA ADENINA DINUCLEÓTÍDEO (FAD) E FLAVINA ADENINA MONONUCLEÓTÍDEO (FMN)

Estas coenzimas são derivadas da vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina) e participam do transporte de elétrons e prótons hidrogênio (FADH<sub>2</sub>) durante o metabolismo, além de atuarem como grupos prostéticos como parte integrante da molécula enzimática (Figuras 15.10a e 15.10b).

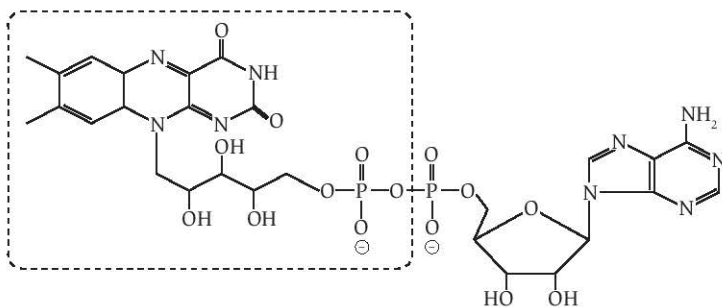
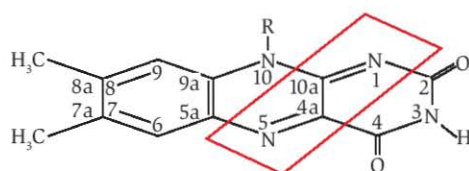
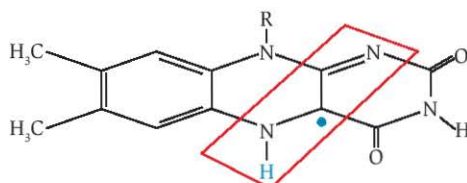


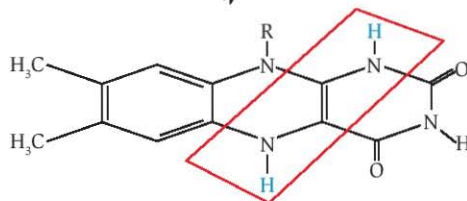
Figura 15.10a: Representa a molécula de flavina adenina dinucleotídeo (FAD). O tracejado representa a molécula de FMN.



Dinucleotídeo de flavina adenina (FAD)  
(forma oxidada ou quinona)



FADH (radical ou forma semiquinona)

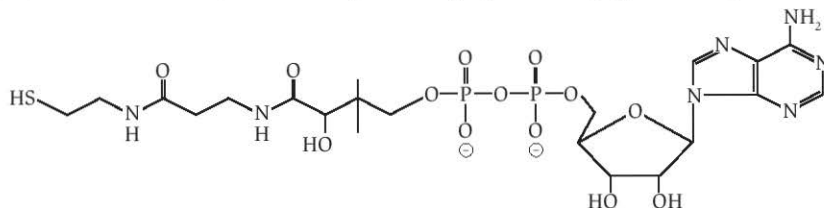


FADH<sub>2</sub> (forma reduzida ou hidroquinona)

**Figura 15.10b:** Demonstra como há transporte de prótons hidrogênio pela molécula de FAD. Para que possa receber um próton hidrogênio incorporado em sua molécula, há uma reorganização de suas ligações químicas, no caso, tanto o nitrogênio 1 como o 5 perdem sua dupla ligação, aceitando um próton hidrogênio cada um, formando primeiramente uma molécula de FADH e posteriormente uma de FADH<sub>2</sub>. (Fonte: VOET, VOET e PRATT, 2000.)

### 15.6.7 COENZIMA A [COA]

A coenzima A é derivada da vitamina B<sub>5</sub> (ácido pantotênico ou biotina), e sua função principal, no metabolismo, é ser a aceptora de grupo acetil (Figura 15.11).



**Figura 15.11:** Estrutura da coenzima A.

As coenzimas, assim como as enzimas, sofrem regeneração. Devido a esse fato, são utilizadas em quantidade pequena, suficiente para promover as reações necessárias; todavia, deve-se considerar que as coenzimas são alteradas pela temperatura e pH.

As coenzimas apresentam composição química bastante variável, sendo representadas principalmente pelas vitaminas, e os chamados cofatores são íons metálicos, como zinco, cobre, magnésio, ferro e selênio.

Cabe ressaltar que o magnésio forma um complexo com a molécula de ATP, ou seja, as reações em que há participação de ATP (até mesmo sua síntese) somente ocorrem se houver quantidade suficiente de magnésio no meio intracelular (lembrar que as concentrações de magnésio são: 30 mEq/l no LIC e 2 mEq/l no LEC). Dessa forma, uma deficiência neste íon pode diminuir os processos metabólicos, uma vez que o ATP não formará complexo com tal íon e não será utilizado ou sintetizado adequadamente.

### 15.7 METABOLISMO BASAL

Um indivíduo em condições metabólicas basais se encontra em condição de repouso físico e psicológico, em um ambiente de conforto térmico, deitado de costas e em jejum absoluto de oito horas; por isso, diz-se que apresenta Taxa de Metabolismo Basal (TMB). Quando se diz ambiente térmico adequado, significa neutralidade térmica, ou seja, uma temperatura ambiente nem quente nem fria demais, que não produza sudorese ou calafrios.

O indivíduo que está em metabolismo basal não realiza trabalho, ou melhor, não libera energia na forma de trabalho, mas sim na forma de calor. O trabalho executado refere-se apenas à manutenção da vida, como batimentos cardíacos, respiração, entre outros. Cabe ressaltar que, nessas condições, o indivíduo está em jejum (considerando as oito horas), e o que é utilizado como fonte de energia é o estoque de precursores energéticos, sendo utilizado então o glicogênio.

A taxa de metabolismo basal costuma ser relacionada ao consumo de oxigênio. A captação de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) normal em repouso corresponde a 250 ml/min. Aumento no consumo de  $\text{O}_2$  representa aumento na TMB; e queda no  $\text{VO}_2$  representa diminuição da taxa metabólica.

O consumo de oxigênio é dependente da intensidade pela qual se dá a cadeia respiratória. A razão P/O indica a quantidade de ATP formada para cada átomo de oxigênio consumido, e é a medida exata do acoplamento entre cadeia respiratória e fosforilação oxidativa. Para  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , P/O vale 2,5, e para o  $\text{FADH}_2$ , vale 1,5. Quando há desacoplamento entre cadeia respiratória e fosforilação oxidativa, esse valor diminui, fazendo com que haja menor produção de ATP para cada átomo de oxigênio consumido na cadeia respiratória.

Cabe mencionar que cerca de 80% da taxa metabólica é determinada geneticamente, enquanto os outros 20% dependem de fatores como:

- massa magra ou tecido muscular: quanto mais músculo, maior o gasto calórico;
- alimentação: carboidratos retardam a digestão de proteínas e lipídios, já os lipídios levam à lentidão do esvaziamento gástrico, e as proteínas, ao aumento da acidez gástrica;
- quantidade de refeições: quando se espaça muito uma refeição da outra, o organismo muda sua fonte de obtenção de energia;
- ingesta hídrica: a água é fundamental para que as reações químicas aconteçam;
- idade e sexo: durante o amadurecimento e o crescimento, há uma maior necessidade metabólica e, a partir dos 30 anos, há uma diminuição no metabolismo; com relação

ao gênero, os homens possuem maior quantidade de massa magra, enquanto as mulheres possuem maior quantidade de tecido adiposo;

- f) temperatura ambiente: no frio, o organismo gasta mais energia para se manter aquecido.

Cabe comentar que o metabolismo também sofre influências da atividade profissional, que pode ser de característica sedentária, atividade leve, moderada ou pesada, ou seja, o metabolismo de um motorista de ônibus não pode ser igualado ao de um cortador de cana ou jogador de futebol. Também há mudanças durante a gestação, quando há um aumento das necessidades metabólicas, o que tende a ser maior ainda durante a lactação.

Nesse contexto, as necessidades diárias de energia para adultos dependem de sua atividade física, então a energia diária será igual a TMB + atividade física.

#### TMB – Taxa Metabólica Basal

$$\text{TMB} = 25 \text{ kcal/kg/dia} = \text{peso (kg)} \times 25 \text{ kcal}$$

Atividade:

- Leve =  $0,3 \times \text{TMB}$
- Moderada =  $0,4 \times \text{TMB}$
- Pesada =  $0,5 \times \text{TMB}$

Considerando que um indivíduo realize uma atividade física moderada e tenha por volta de 70 kg, sua necessidade de energia diária é de 2.450 kcal, pois, conforme demonstrado abaixo, a TMB corresponde a 1.750 kcal, a qual foi multiplicada pela determinação de atividade física moderada ( $\times 0,4$ ), resultando em mais 700 kcal, assim somando  $1750 + 700 = 2.450 \text{ kcal}$ .

$$\text{TMB} \Rightarrow 70 \text{ kg} \times 25 \text{ kcal} = 1.750 \text{ kcal}$$

$$\text{Atividade} \Rightarrow 0,4 \times 1.750 \text{ kcal} = 700 \text{ kcal}$$

Conhecer o modo de vida do indivíduo é fundamental para determinar sua necessidade energética diária.

## 15.8 VALOR CALÓRICO DOS ALIMENTOS

A unidade-padrão utilizada é a caloria, que corresponde à quantidade de energia térmica necessária para se elevar a temperatura de 1 ml de água, em temperatura padrão inicial de  $1^\circ\text{C}$ . A quilocaloria equivale a mil calorias, ou à quantidade de energia calorífica requerida para elevar  $1^\circ\text{C}$  a temperatura de um quilograma de água. Esse termo pode ser abreviado como kcaloria, kcal ou cal.

A energia contida nos alimentos é medida em calorímetros, aparelhos que medem o calor ou energia de combustão até  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ . Nos calorímetros, carboidratos geram 4 kcal/g; proteínas geram igual valor e gorduras geram 9 kcal/g.

No cálculo das calorias ingeridas, têm importância dois fatores:

1. efeito térmico dos alimentos;
2. coeficiente de digestibilidade.

O efeito térmico dos alimentos corresponde ao aumento na taxa de metabolismo induzido pela ingestão de uma refeição e varia conforme o gasto de energia para digerir e

absorver o alimento. Já o coeficiente de digestibilidade corresponde ao percentual do alimento ingerido que efetivamente sofre digestão e é absorvido. Em percentual, os carboidratos apresentam 97% de digestibilidade contra 95% para gorduras e 92% para proteínas.

**LEMBRAR QUE:**

- O peso corporal, a qualquer momento da vida, depende do balanço (equilíbrio) entre a ingesta de calorias e o consumo diário. Quando a ingesta calórica é superior às necessidades calóricas, o indivíduo engorda, pois os excedentes calóricos serão convertidos em gorduras e estocados no reservatório lipídico. Quando a ingesta calórica é inferior ao consumo calórico, a pessoa emagrece.
- A manutenção do peso corporal depende de um estado estacionário energético, no qual há equilíbrio entre ingesta e consumo calórico.

### 15.8.1 RESULTADO ENERGÉTICO

De acordo com o tipo de estrutura apresentada e/ou utilizada pelo organismo, existe uma variação na quantidade de energia liberada para determinada atividade celular. O organismo irá definir qual estrutura ele utilizará conforme determinadas situações fisiológicas e disponibilidade de nutrientes, como, por exemplo:

- uma molécula de glicose, completamente degradada pelo processo de glicólise, Ciclo de Krebs e cadeia transportadora de elétrons, fornece ao organismo um total de 32 ATPs;
- a degradação completa de uma molécula de ácido palmítico C-16 — um ácido graxo presente em triglicérides — pode fornecer uma quantidade total de 106 ATPs.

O processo para obtenção de energia pode ser diferenciado entre indivíduos da mesma espécie, pois, quando existe uma variação na oferta de nutrientes e/ou no estado fisiológico, ocorre uma diferenciação na quantidade de hormônios que induzem ou reprimem a ação enzimática.

### 15.9 CONTROLE HORMONAL DO METABOLISMO

Quando se trata do metabolismo, pode-se comparar esse processo a uma peça de teatro, na qual os nutrientes são as personagens principais que sofrerão transformações ao longo da história. Esses nutrientes serão modificados e moldados de forma a servirem de energia ou estrutura para o organismo.

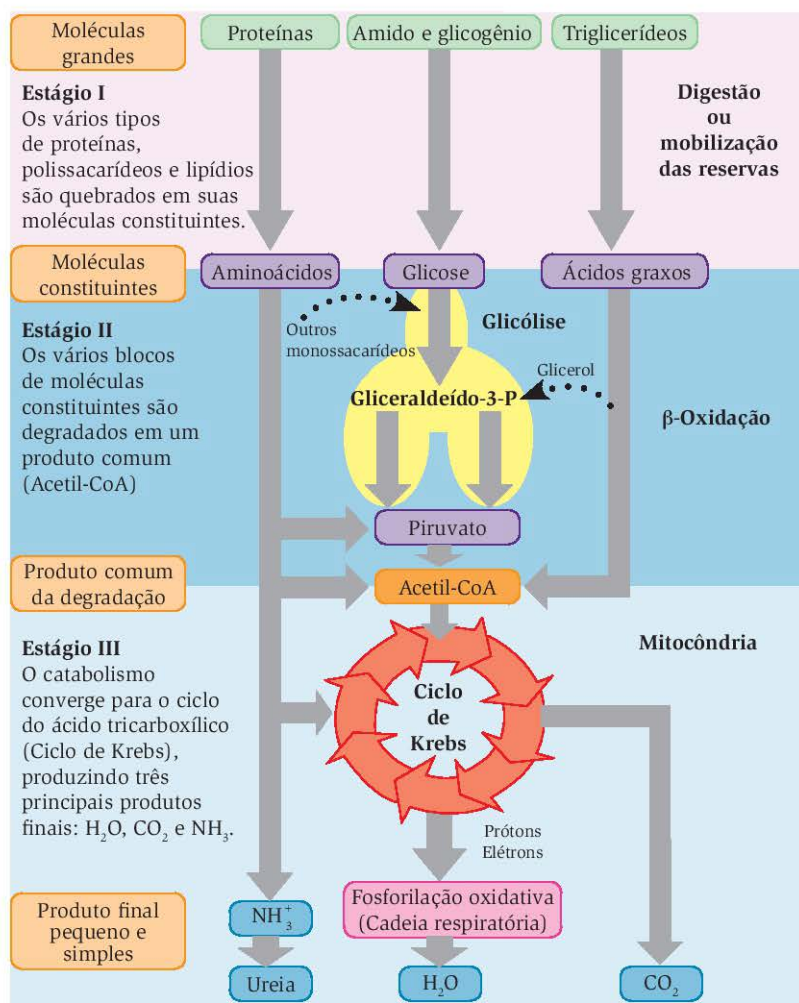
Todavia, uma peça de teatro não existe sem um diretor, o qual orienta cada ato e cada transformação da personagem ao longo do enredo; aqui entram os diretores da peça, os hormônios, substâncias produzidas pelas glândulas endócrinas e lançadas na corrente sanguínea com a função de orientar e controlar o processo metabólico. Para cada tipo de hormônio há um receptor específico, cuja resposta intracelular se desencadeia em resposta bioquímica ou modificação genética e está descrita no capítulo 16 (detalhes sobre as ações hormonais estão descritos no capítulo 24).

De modo sucinto, o metabolismo pode ser definido como uma cascata de reações bioquímicas que ocorrem após a entrada dos nutrientes na corrente sanguínea. Para que um indivíduo forneça os nutrientes necessários às suas células, é necessário que mantenha a ingesta adequada dos principais macronutrientes (carboidratos, lipídios e proteínas), que serão digeridos para facilitar sua absorção intestinal em porções menores (monossacarídeos, ácidos graxos e aminoácidos). Estes serão encaminhados para o fígado, que começará o

processo metabólico e direcionará nutrientes ou energia (ATP) necessária às células. As reações catabólicas fornecerão energia para que as reações anabólicas possam acontecer.

A Figura 15.12 demonstra resumidamente os três estágios do processo metabólico:

- I. os macronutrientes devem ser digeridos para a sua absorção, e os nutrientes devem ser encaminhados para o fígado, que inicia o processo metabólico;
- II. nutrientes como monossacarídeos, ácidos graxos e aminoácidos são convertidos em acetil-CoA, que inicia o Ciclo de Krebs;
- III. a maior parte da energia é obtida por metabolismo aeróbico (depende de oxigênio) e, para tanto, a cadeia respiratória é ativada e o oxigênio é consumido provocando a eliminação de dióxido de carbono; já os aminoácidos não utilizados podem ser direcionados para o ciclo da ureia para posterior eliminação, além da produção de água, que ocorre ao longo das reações metabólicas.



Fonte: adaptado de Garrett, R.H. & Crisham, C.M., 1995.

Figura 15.12: Demonstração, de forma resumida, das etapas de utilização metabólica dos macronutrientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

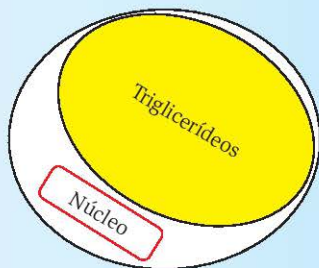
- AMORIM, A. G.; TIRAPGUI, J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. *Revista de Nutrição*, v. 21, n. 5, p. 563-575, 2008.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BLACK, M.; CORBINEAU, F.; GRZESIK, M.; GUY, P.; CÔME, D. Carbohydrate metabolism in the developing and maturing wheat embryo in relation to its desiccation tolerance. *Journal of Experimental Botany*, v. 47, n. 295, p. 161-169, 1996.
- CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FONSECA-ALANIZ, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GUIMARÃES, D. E. D.; SARDINHA, F. L. C.; MIZURINI, D. M.; CARMO, M. G. T. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição*, v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.
- HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 48, n. 6, p. 803-811, 2004.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LIMA, F. B. Tecido adiposo: uma breve perspectiva histórica e o momento atual. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 52, n. 6, p. 927-928, 2008.
- MACHADO, V. G.; NOME, F. Compostos fosfatados ricos em energia. *Química Nova*, v. 22, n. 3, p. 351-357, 1999.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MENDES, R. R.; TIRAPGUI, J. Creatina: o suplemento nutricional para a atividade física – Conceitos atuais. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, v. 52, n. 2, p. 117-127, jun. 2002.
- PARDO ARQUERO, V. P. La importancia de las vitaminas en la nutrición de personas que realizan actividad física deportiva. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte*, 4(16) p. 233-242, 2004.
- PRADO, W. L.; LOFRANO, M. C.; OYAMA, L. M.; DAMASO, A. R. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- REIS, M. A. B.; VELLOSO, L. A.; REYES, F. G. R. Alterações do metabolismo da glicose na deficiência de magnésio. *Revista de Nutrição*, v. 15, n. 3, p. 333-340, 2002.
- SANTOS, M. G. et al. Efecto de suplementación oral ver monohidrato de creatina ver metabolismo energético muscular y ver composición corporal de sujetos que practican actividad física. *Revista Chilena de Nutrición*, v. 30, n. 1, p. 58-63, 2003.
- SCHWARTZ, I. V.; SOUZA, C. F. M.; GIUGLIANI, R. Treatment of inborn errors of metabolism. *Jornal de Pediatria*, v. 84, n. 4, suppl., S8-S19, 2008.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*, 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SOUZA JUNIOR, T. P.; PEREIRA, B. Creatina: auxílio ergogênico com potencial antioxidante? *Revista de Nutrição*, v. 21, n. 3, p. 349-353, 2008.
- SOUZA, A. C. S. et al. Riboflavina: uma vitamina multifuncional. *Química Nova*, v. 28, n. 5, p. 887-891, 2005.
- VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. *Fundamentos de bioquímica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- WAHRLICH, V.; ANJOS, L. A. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 17, n. 4, p. 801-817, 2001.

**TECIDO ADIPOSO**

O tecido adiposo faz parte dos tecidos conjuntivos especiais. Embora não seja muito apreciado, principalmente pelas mulheres, possui várias funções importantes, como:

- reserva energética;
- termorregulação;
- preenchimento de espaços entre os demais tecidos;
- proteção contra impactos, como os coxins plantares (palma das mãos e sola dos pés);
- modelagem do corpo, como a hipoderme (panículo adiposo).

Este tecido tem como célula os adipócitos (células adiposas), os quais possuem um grande vacúolo central de gordura neutra (triglicerídeos) (Figura 15.13), que pode aumentar ou diminuir de acordo com o metabolismo, o que está relacionado com a quantidade de alimentos ingeridos. Se uma pessoa come pouco ou gasta muita energia, a gordura das células adiposas diminui; já se a ingesta supera o gasto energético, a gordura se acumula.



**Figura 15.13:** Representação esquemática de um adipócito com seu vacúolo de gordura no citoplasma (grânulo de gordura intracitoplasmático).

Histologicamente, o tecido adiposo pode ser classificado de acordo com a função exercida, a localização e a forma de organização e pigmentação dos grânulos de gordura intracitoplasmáticos, sendo denominado tecido adiposo branco (amarelo), ou unilocular, e tecido adiposo pardo, ou multilocular.

**Tecido adiposo branco ou unilocular**

O adipócito neste tipo de tecido tem formato esférico ou poliédrico, e o citoplasma é ocupado em cerca de 85-90% de sua totalidade por uma gotícula de gordura, ficando o núcleo deslocado lateralmente. Como há grande quantidade de lipídios e pouca vascularização, apresenta um aspecto amarelado ou esbranquiçado, conforme sua denominação.

Este tipo de tecido se distribui por todo o corpo e seu acúmulo em certos locais depende do sexo e da idade do indivíduo. Forma o panículo adiposo, camada disposta sob a pele, que é chamada de gordura subcutânea. Ainda há sua porção na cavidade abdominal, a qual é chamada de gordura visceral. Este tipo de tecido atua como reserva energética, assim como isolante térmico e mecânico (Figura 15.14).

Continua...

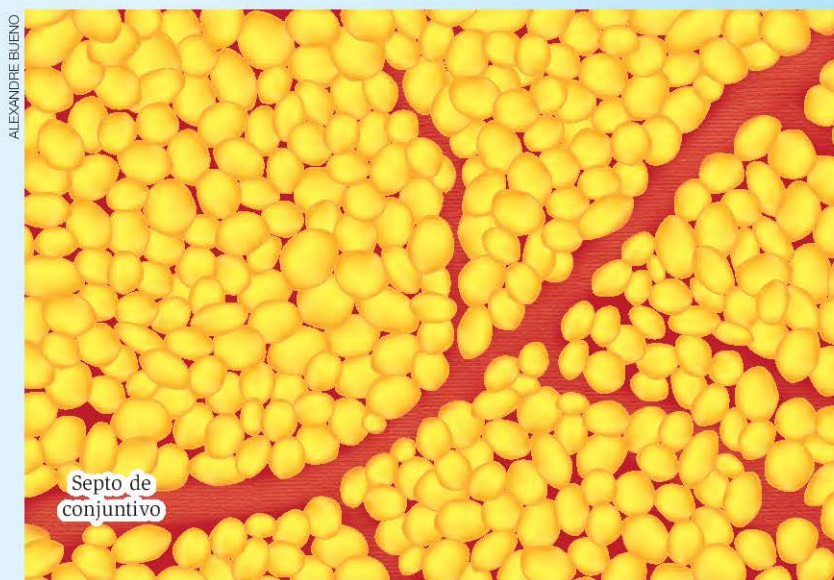


Figura 15.14: Representação esquemática do tecido adiposo amarelo ou unilocular.

**LEMBRAR QUE:**

- O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo.
- Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triglicerídeos em seu citoplasma, sem que isso seja nocivo para sua integridade funcional.

Sabe-se hoje que o tecido adiposo é hormonalmente ativo, ou seja, produz substâncias que agem a distância, denominadas adipocinas. Essas adipocinas possuem funções reguladoras no balanço energético e manutenção do peso corpóreo.

**Secreção de adipocinas**

As células adiposas sintetizam e liberam uma variedade de substâncias peptídicas e não peptídicas, além de depositar e mobilizar triglicerídeos, retinoides e colesterol. Dentre as adipocinas (substâncias com caráter hormonal) produzidas pelo tecido adiposo, destaca-se a leptina (proteína com 167 aminoácidos), um hormônio descoberto em 1994, produto do gene *ob* do camundongo obeso (*ob/ob*), que possui um importante papel na regulação do balanço energético, apresentando duas ações:

1. sobre o núcleo arqueado hipotalâmico, onde estimula a expressão de neuropeptídeos ligados aos mecanismos de inibição da ingestão alimentar, levando a um aumento do consumo energético;
2. sobre o mesmo núcleo arqueado, porém em neurônios diferentes, inibindo a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo *agouti* (AgRP), envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar e na redução do gasto energético.

Continua...

Sabe-se que a quantidade de leptina no plasma é proporcional ao conteúdo de gordura corporal e, dessa forma, por regular a ingestão de alimentos e o gasto energético, está diretamente relacionada à obesidade. Sua ação depende de sua ligação a um receptor monomérico transmembrana da família dos receptores de citocina da classe I. Nesse contexto, cabe relatar que sua descoberta foi feita por meio de modelos experimentais de obesidade. Esses experimentos foram realizados com camundongos pertencentes às cepas *ob/ob* e *db/db*, observando-se que: camundongos obesos mutantes (*ob/ob*) produzem leptina biologicamente não ativa e, portanto, não recebem sinal de saciedade, apresentam hiperfagia e ganham peso exageradamente. Quando a leptina ativa é administrada exogenamente a esses animais, há redução drástica da ingestão alimentar e do peso corporal. Já camundongos mutantes obesos (*db/db*) produzem leptina normal, mas o defeito está no receptor da leptina e, portanto, são resistentes ao seu efeito e não têm sinal de saciedade, apresentam hiperfagia e engordam muito.

Há, ainda, uma relação entre leptina e insulina, ou seja, a insulina atua como um fator relevante na obesidade, regulando a ação da leptina sobre o hipotálamo. Assim, a insulina inicia o sinal de saciedade, que é continuado pela leptina; se há diminuição de insulina, há interferência na ação da leptina.

Além da leptina, outras adipocinas são produzidas pelo tecido adiposo unilocular, por exemplo:

- a) proteína estimulante de acilação (ASP), tem importante efeito na lipogênese e inibe a lipólise;
- b) sistema renina angiotensina (SRA): angiotensinogênio, receptor angiotensina I, enzima conversora de angiotensina e receptor angiotensina II com capacidade de diferenciação celular de pré-adipócitos, lipogênese, papel aterogênico e radicais livres;
- c) adiponectina, também conhecida como ACRP 30 (*adipocyte complement related protein*) ou adipQ, é uma proteína expressa exclusivamente nos adipócitos diferenciados, age como fator protetor para doenças cardiovasculares e aumenta a sensibilidade à insulina;
- d) fator de transcrição ativado por ligantes (PPAR-g) com atividade adipogênica;
- e) MCP-1 (proteína quimioatraente para monócitos 1), favorecendo o recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo.

Ainda há adipocinas com ações inflamatórias, pois, atualmente, a obesidade é considerada uma inflamação sistêmica. Esses fatores são a adiponectina, o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas 6 (IL-6) e 1 (IL-1), *CC-chemokine ligand 2* (CCL2), *visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor* (vaspin), proteína ligante de retinol 4 (RBP4), Proteína C Reativa (PCR) inibidor do fator ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), resistina (proteína pertencente à família de proteínas secretórias ricas em cisteína), entre outras.

O quadro a seguir relaciona as principais adipocinas produzidas pelo tecido adiposo unilocular (branco) e suas ações (Quadro 15.1).

**Quadro 15.1:** Relação das principais adipocinas produzidas pelo tecido adiposo unilocular e suas funções (adaptado de Fonseca-Alaniz et al., 2006).

ADIPOCINA	FUNÇÕES
Leptina	Sinaliza o SNC, na área hipotalâmica, sobre os estoques corporais de energia
Adiponectina	Aumenta a sensibilidade à insulina, é anti-inflamatório e atenua a progressão da aterosclerose
Resistina	Aumenta a resistência à insulina
TNF- $\alpha$	Lipolítico, aumenta o consumo energético e reduz a sensibilidade à insulina
Interleucina 6	Pró-inflamatório, lipolítico, reduz a sensibilidade à insulina
ASP	Estimula a síntese de triacilgliceróis no tecido adiposo unilocular
Angiotensinogênio	Precursor da angiotensina II, envolvido na regulação da pressão arterial
PAI-1	Inibe a ativação do plasminogênio, bloqueando a fibrinólise
TGF $\beta$	Regula a proliferação de pré-adipócitos, diferenciação, desenvolvimento e apoptose de adipócitos

Quanto às adipocinas, novas pesquisas relatam duas outras substâncias produzidas pelo tecido adiposo, cuja ação ainda está em análise, porém, cabe citar sua atuação:

1. *visfatina*: é produzida preferencialmente pelo tecido adiposo localizado na região abdominal com a função de estimular pré-linfócitos B e aumentar a ação da insulina, unindo-se ao seu receptor em local diferente da ligação desse hormônio;
2. *omentina*: o nome se deve a seu local de descoberta, esta adipocina foi clonada de uma biblioteca genômica de tecido adiposo que compõe o omento (local de armazenamento de gordura na cavidade abdominal) e possui a função de aumentar a sensibilidade à insulina, com aumento de captação de glicose da ordem de 30%.

Outras substâncias produzidas pelo tecido adiposo unilocular são as enzimas denominadas, de modo geral, lipases, sendo a *lipase hormônio-sensível* responsável pela hidrólise de triglicerídeos armazenados nos adipócitos, liberando para o plasma ácidos graxos e glicerol; e a *lipase lipoproteica (LPL)*, que hidrolisa triglicerídeos das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), liberando ácidos graxos para a captação do tecido adiposo.

Ainda, há produção de proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), que, além de ser sintetizada por adipócitos, também é fabricada por rins, fígado, coração, baço e macrófagos, e possui a função de facilitar o transporte reverso do colesterol.

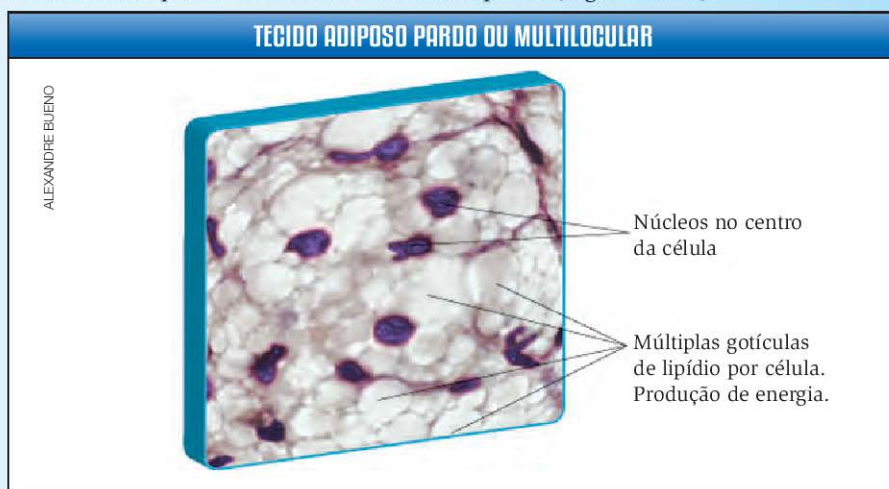
Continua...

### Tecido adiposo pardo ou multilocular

Este segundo tipo de tecido adiposo é particularmente comum e abundante nos roedores e nos animais que hibernam. Localiza-se principalmente nas regiões escapulares, subescapulares, axilares, tecido perirrenal e glândulas suprarrenais. No ser humano, aparece em maior quantidade no feto humano e no recém-nascido; no homem adulto, o tecido multilocular permanece nas regiões designadas acima, porém sua quantidade é menor, pois não ocorre neoformação desse tecido após o nascimento.

Diferente do tecido unilocular, o tecido pardo possui em suas células grande quantidade de mitocôndrias, além de serem inervados pelo sistema nervoso autônomo simpático. A principal função deste tecido é a termogênese em mamíferos, pois é local de grande produção de calor. Esse fato é de grande importância nos primeiros meses de vida, que, pela produção de calor, protege o recém-nascido do frio excessivo.

O formato de suas células é diferente se comparado com o do tecido unilocular, pois são menores e de forma poligonal, com múltiplas gotículas de gordura individuais espalhadas por todo o citoplasma. Há entre as células-matriz extracelular uma rede de fibras de colágeno que formam septos de tecido conjuntivo que dividem o tecido em lóbulos mais bem definidos do que no tecido adiposo unilocular. Como é um tecido cujo metabolismo é mais acelerado que o adiposo unilocular, possui pigmentos citocrômicos, o que confere a cor marrom ou parda (Figura 15.15).



**Figura 15.15:** Modelo esquemático do tecido adiposo pardo de recém-nascido. As células contêm gotículas de gordura de vários tamanhos.

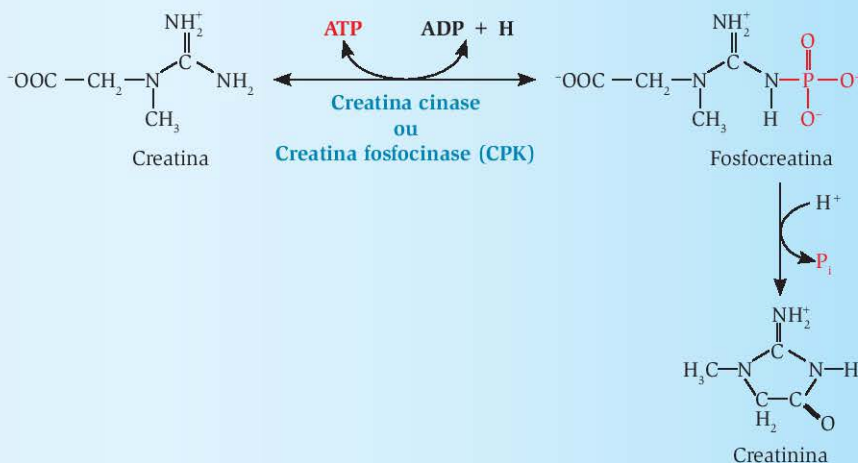
Como este tecido possui inervação do sistema nervoso autônomo simpático, quando há liberação de noradrenalina, ocorre aumento da lipólise e oxidação de ácidos graxos, o que resulta na produção de calor, e não ATP (como acontece em outros tecidos); isso porque suas mitocôndrias apresentam, em suas membranas internas, uma proteína transmembrana chamada termogenina. A termogenina permite que os prótons enviados para o espaço transmembranoso retornem à matriz mitocondrial sem passar pelo complexo ATP sintase. Assim, a energia gerada pelo fluxo de prótons não é utilizada para formar ATP, mas sim na produção de calor. Os detalhes da produção de ATP estão no capítulo 19.

## FOSFOCREATINA

## Fosfocreatina

A fosfocreatina é a forma fosforilada da creatina. Ela foi identificada pelo cientista francês Michel Chevreu, em 1835, como um novo constituinte orgânico nas carnes. Posteriormente à descoberta de Chevreu, uma nova substância foi identificada na urina, a qual foi denominada creatinina, um subproduto da creatina. As pesquisas sobre esses produtos levaram ao entendimento de que nem toda a creatina ingerida era encontrada na urina, indicando que o organismo armazenava uma parte e também era capaz de sintetizá-la. O local de síntese da creatina no organismo são os rins, e sua finalização ocorre no fígado, o qual a libera no plasma para que seja armazenada no músculo estriado esquelético, no músculo cardíaco e no cérebro.

A creatina, um produto nitrogenado não essencial, nos tecidos mencionados, será fosforilada, formando a fosfocreatina, um composto de alta energia. Assim, a fosfocreatina (FC) (Figura 15.16) representa um reservatório adicional de energia para o sistema muscular, fornecendo energia por meio da reposição do ATP gasto no início de um exercício físico de alto impacto (em geral para os quatro primeiros segundos), auxiliando nos primeiros instantes de um exercício físico, isto é, no momento da “explosão do exercício” executado pelo músculo estriado. A molécula de fosfocreatina sofre a ação da enzima *creatina cinase*, sendo transformada em creatina e ATP (Figuras 15.16 e 15.18).



**Figura 15.16:** Esquema representando o metabolismo da fosfocreatina. Notar que a reação química de creatina à fosfocreatina é do tipo reversível e controlada pela presença de ATP e ADP com a participação da enzima *creatina cinase* ou *creatina fosfoquinase* (CK ou CPK). A fosfocreatina pode ser convertida em creatinina e ser excretada pela urina.

Ao ocorrer a quebra da fosfocreatina (um composto instável), há a liberação da creatinina (Figura 15.16), a qual não pode ser metabolizada e chegará à corrente sanguínea e encaminhada para ser excretada por meio da urina, funcionando também como um indicador de função renal.

Continua...



A creatina é produzida fora dos músculos, pois estes tecidos não têm capacidade de sintetizá-la, o que os torna dependentes de creatina plasmática. Para entrar nas células musculares, ela depende de uma via de transporte celular. O transportador é sódio-dependente descrito como taurina e membro de uma subfamília do ácido aminobutírico  $\beta$ -transportadores.

A concentração plasmática de creatina é de 50 a 100 mmol/l, e o termo creatina total (CrT) em humanos refere-se à combinação da quantidade de creatina em sua forma livre e fosforilada. Sabe-se que aproximadamente 95% da creatina corporal está armazenada na musculatura estriada esquelética, sendo 70% desse montante na forma de fosfocreatina e o restante na forma livre. Vale ressaltar que a creatina fosforilada (fosfocreatina) exerce importante papel na contração muscular, pois se comporta como importante reservatório de energia, utilizado em atividades de curta duração e alta intensidade.

A concentração de fosfocreatina chega a ser até cinco vezes maior do que a concentração de ATP no interior celular, sendo produzida em momentos de repouso a partir da fosforilação da creatina. Essa síntese também pode ocorrer em caso de gasto excessivo de ATP, o que implica elevação na concentração de  $P_i$  (fosfato inorgânico), o qual pode ser armazenado com o auxílio da creatina, fosforilação essa que pode ser reversível.

A fosfocreatina promove a regeneração do ATP, a qual é feita pela transferência do grupo fosfato da CrP (fosfocreatina) para a adenosina difosfato (ADP), na reação catalisada pela enzima creatina quinase, resultando na restauração do ATP e liberação de creatina (Figura 15.19).

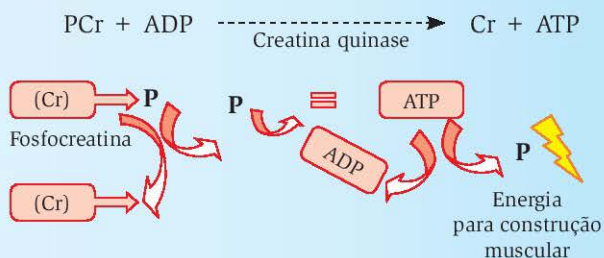


Figura 15.19: Modelo esquemático da regeneração do ATP a partir da fosfocreatina.

Cabe comentar que a fosfocreatina, para ser novamente sintetizada a partir de  $P_i$  (fosfato inorgânico) e C (creatina), depende da energia liberada na quebra do ATP, o que ocorre durante a recuperação após o exercício físico.

Os níveis de fosfocreatina nunca chegam a 0% no organismo, pois até 80% dela é utilizada em atividades de alta intensidade, sendo recuperada em três a cinco minutos.

As reações que envolvem liberação de energia são denominadas exergônicas e resultam em um  $\Delta G$  negativo (energia livre de Gibbs). Ao serem feitas comparações entre os compostos fosfatados em um ambiente de pH neutro (pH 7,0), pode-se afirmar que a fosfocreatina resulta de uma liberação de energia livre maior que a molécula de ATP, o que a identifica como um composto de alta energia.

$$ATP = \Delta G^{\circ'} - 30,5 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$$

$$\rightarrow \text{Fosfocreatina} = \Delta G^{\circ'} - 43,1 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$$

$$\text{Glicerol 3-fosfato} = \Delta G^{\circ'} - 9,2 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$$

## EXERCÍCIOS

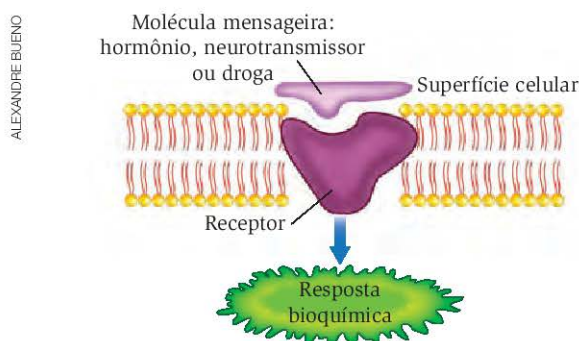
1. Analise as afirmativas a seguir:
  - I. A variação da taxa metabólica é influenciada por vários fatores, como idade (quanto mais velho, mais rápido), gênero (homens têm metabolismo mais lento), questões genéticas, alimentação e prática de exercícios.
  - II. Cerca de 70% da energia produzida por nosso corpo é utilizada no metabolismo basal e 10% é utilizada no processo natural de metabolização dos alimentos.
  - III. As diferenças de metabolismo entre as pessoas explica por que uma pessoa magra que come muito não engorda. O organismo dela tem taxa metabólica diminuída, ou seja, queima calorias mais lentamente que uma pessoa “gordinha” que come a mesma quantidade de calorias diariamente.
  - IV. Os alimentos termogênicos, ou seja, aqueles que produzem mais energia para serem metabolizados do que o número real de calorias que eles possuem (como, por exemplo, a pimenta, o gengibre, o chá-verde, a mostarda, a laranja, a cafeína e até a água gelada), ajudam a aumentar o metabolismo.
  - V. Vários processos fundamentais para a vida se desenvolvem numa rede integrada de reações químicas, conhecidas coletivamente como metabolismo.
  - a) I, II e III estão corretas.
  - b) Somente II está correta.
  - c) II e IV estão incorretas.
  - d) I e III estão incorretas.
  - e) III, IV e V estão corretas.
2. Com relação ao metabolismo, defina:
  - a) reação endergônica.
  - b) reação exergônica.
3. Com relação às características das reações metabólicas, analise as frases e indique a incorreta.
  - a) São capazes de gerar energia.
  - b) Ocorre produção de NADH ou FADH<sub>2</sub>.
  - c) Elas são processos divergentes em que uns poucos precursores formam uma ampla variedade de produtos poliméricos.
  - d) Ocorre hidrólise de macromoléculas.
  - e) O catabolismo leva à produção de ATP.
4. A maior parte do glicogênio está estocada:
  - a) no fígado.
  - b) na pele.
  - c) no músculo esquelético.
  - d) nas unhas.
  - e) no fio de cabelo.
5. A energia liberada da quebra de macromoléculas, mas não utilizada para formar ATP, pode ser detectada sob a forma de:
  - a) H<sub>2</sub>O.
  - b) CO<sub>2</sub>.
  - c) movimento.
  - d) calor.
  - e) luz.

## **CAPÍTULO 16**

# **COMUNICAÇÃO CELULAR: SEGUNDOS MENSAGEIROS**

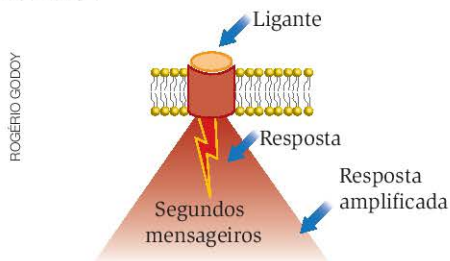
As células se comunicam por mensageiros químicos produzidos no meio intracelular. Esses mensageiros podem ser estocados ou não, e são liberados para o meio extracelular, onde atuarão em outras células. Quando o mensageiro químico atua em células próximas à célula produtora, ou seja, em células vizinhas (ao lado da célula produtora), denomina-se comunicação *parácrina*; se o mensageiro atua sobre a própria célula que o produziu, denomina-se comunicação *autócrina*; já se a sua ação for a distância, após serem lançados na corrente sanguínea, dá-se o nome de comunicação *endócrina*. Ainda, quando a comunicação celular envolve neurônios, seja entre neurônios ou entre neurônios e outro tipo celular, denomina-se comunicação *sináptica* ou *neurócrina*.

Toda substância produzida em uma célula com função de estimular, inibir e modular outras células somente provocará seu efeito após ligar-se a um receptor específico. Esse receptor é uma proteína de membrana do tipo transmembrana, apresentando em sua porção externa um sítio de ligação para uma substância como hormônios, neurotransmissores, medicamentos, entre outras, e na porção interna capacidade enzimática, ativadora enzimática ou ativadora da expressão genética, levando à formação de segundos mensageiros intracelulares e, conseqüentemente, a respostas bioquímicas (Figura 16.1).



**Figura 16.1:** Esquema demonstrando uma proteína transmembrana com função de receptor. Notar que há um sítio de ligação para o ligante ou molécula mensageira e uma porção voltada para o meio interno, que produzirá uma resposta bioquímica.

De modo geral, o processo de comunicação celular visa a permitir que a célula responda aos sinais extracelulares por meio de proteínas (receptores) que reconheçam o ligante, o qual seria o primeiro mensageiro ou sinal para sua resposta, e, através de uma cascata bioquímica, amplifique o sinal e permita uma resposta; esse processo é chamado transdução de sinal (Figura 16.2).



**Figura 16.2:** Esquema representando a resposta amplificada pela formação de segundos mensageiros.

Quando o ligante encaixa no sítio de ligação da proteína de membrana, ocorre uma alteração conformacional que desencadeia a resposta intracelular. Como os ligantes, as respostas são diversas e existem diferentes tipos de proteínas receptoras. A transdução de sinal depende do tipo de proteína acionada pelo ligante. A proteína do tipo *cinase* (*quinase*), por exemplo, denominada tirosina cinase, quando recebe o ligante, promove uma resposta envolvendo a transferência de grupos fosfato e é capaz de autofosforilar. Já as proteínas do tipo G levam à produção de segundos mensageiros como o inositol trifosfato (IP3), o diacilglicerol (DAG) e o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que se difundem pelo meio intracelular desencadeando uma cascata de reações enzimáticas. Caso a proteína receptora se encontre no meio intracelular ou na membrana nuclear após o encaixe do ligante, ocorrerá alteração da expressão gênica, levando ao aumento da síntese de algumas proteínas.

## 16.1 RESPOSTA VIA PROTEÍNAS RECEPTORAS DE SUPERFÍCIE DE MEMBRANA

### 16.1.1 SISTEMA DE SEGUNDO MENSAGEIRO VIA TIROSINA CINASE

Os receptores do tipo tirosina cinase são denominados receptores catalíticos transmembrana, pois possuem atividade enzimática. Nesse caso, a atividade enzimática é uma proteína cinase específica para a tirosina, com a função de adicionar grupos fosfato. Essa fosforilação desencadeia uma cascata de ativação de moléculas com função de segundo mensageiro.

Esses receptores recebem como ligante a insulina e alguns fatores de crescimento, como o EGF (fator de crescimento epidérmico), o PDGF (fator de crescimento dos derivados plaquetários) e os IGFs (fatores de crescimento semelhantes à insulina).

O mecanismo de resposta desencadeado após a ligação do primeiro mensageiro (ligante) nesse tipo de receptor está ilustrado na Figura 16.3 e descrito na sequência.

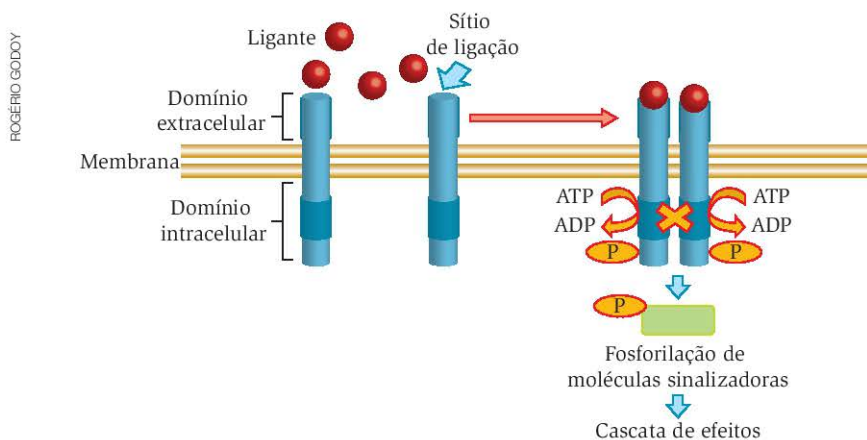


Figura 16.3: Esquema de resposta via receptor tirosina cinase.

Este tipo de receptor se encontra na membrana na forma de monômeros, que, após a ligação do ligante em seu sítio, estimula a dimerização, ou seja, a união de dois monômeros ativando a enzima tirosina cinase. Como visto na Figura 16.3, cada unidade do receptor possui um domínio voltado para o meio extracelular, com um local para o ligante, e um domínio intracelular, com função enzimática; esta função se encontra inativa, sendo

ativada após a união com o ligante. Quando a ligação e a dimerização ocorrem, a enzima é ativada e uma unidade fosforila a outra (autofosforilação), aumentando a atividade da tirosina cinase, a qual passa a fosforilar outras proteínas que atuarão como moléculas sinalizadoras, resultando em uma cascata de eventos intracelulares. Esses eventos resultam na resposta mediada pela insulina regulando o metabolismo ou na resposta via fatores de crescimento em células-alvo. Veja no quadro ao final deste capítulo a descrição sobre a ligação da insulina em seu receptor promovendo a captação de glicose.

### 16.1.2 SISTEMA DE SEGUNDOS MENSAGEIROS VIA PROTEÍNA G

Os receptores do tipo proteína G (metabotrópicos) pertencem a uma família com cerca de mil tipos de proteínas heterotriméricas que se ligam ao GTP (trifosfato de guanosina), possuem sete domínios transmembrana (Figura 16.4) e uma porção que está voltada para o meio extracelular, onde se encontra o sítio de ligação da substância química chamada ligante, e ainda um domínio intracelular com três subunidades: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ) (Figura 16.5).

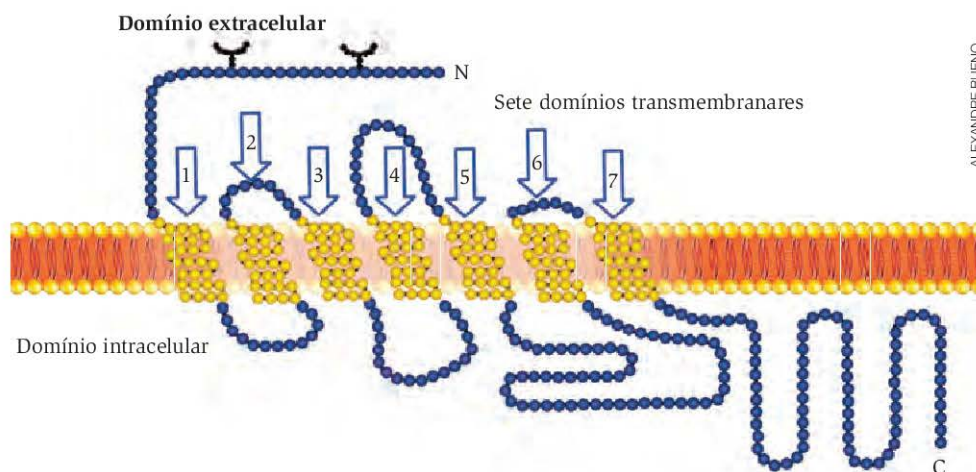


Figura 16.4: Esquema de uma proteína G com seus sete domínios transmembranares.

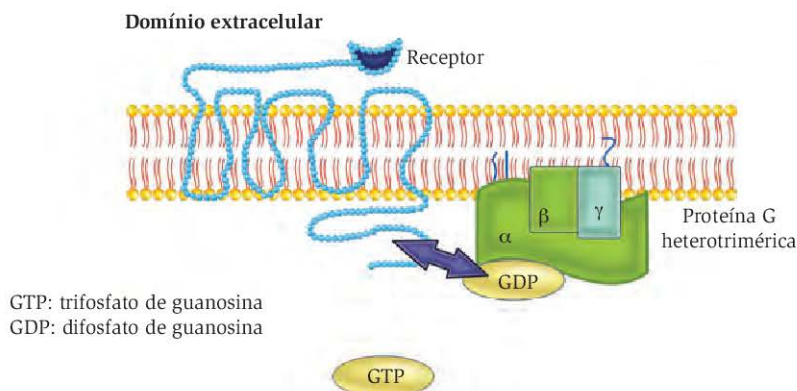
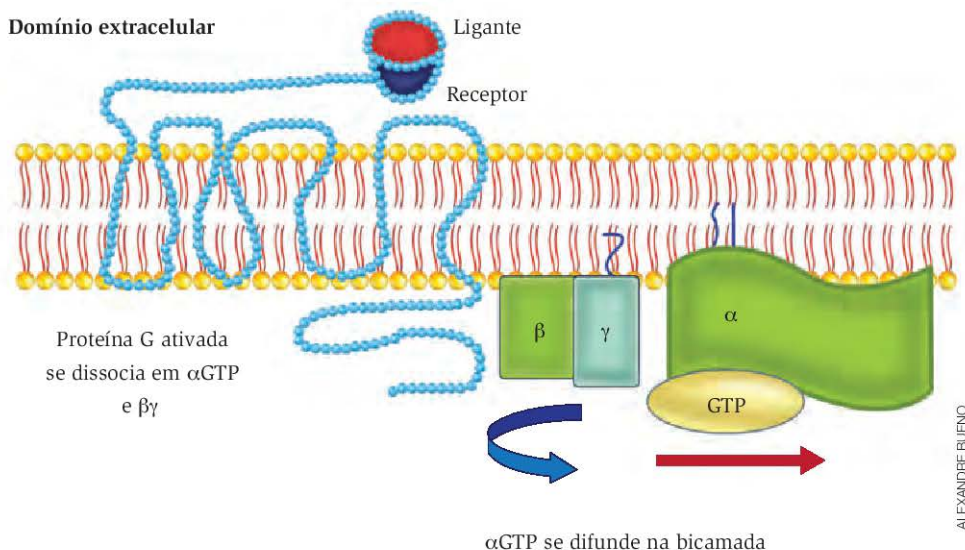


Figura 16.5: Esquema de uma proteína G demonstrando sua porção heterotrimérica com as subunidades alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). Notar que há uma molécula de GDP ligada à subunidade alfa.

A proteína G pode se apresentar tanto no estado inativado como no ativado. No primeiro caso (inativado) apresenta-se na forma heterotrimérica com suas subunidades ligadas  $\alpha\beta\gamma$  e com o GDP (difosfato de guanosina) ligado à subunidade alfa (Figura 16.5). No estado ativado, ou seja, quando um ligante acopla a proteína G, há uma ativação da subunidade alfa, que apresenta alta afinidade por GTP; esta se desacopla das subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  e difunde-se pela bicamada lipídica (Figura 16.6).



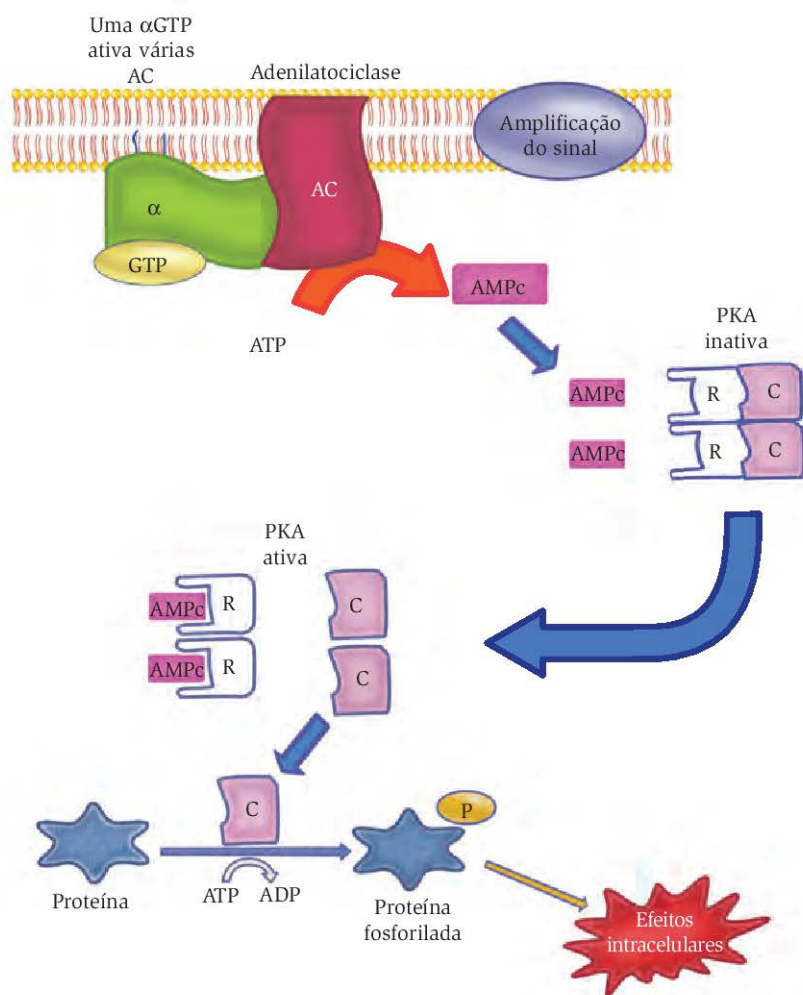
**Figura 16.6:** Esquema demonstrando a ativação da proteína G após a interação do ligante com o sítio do receptor. Notar que há uma ligação da subunidade alfa com uma molécula de GTP e que esta se desacopla das duas outras subunidades para se deslocar pela bicamada lipídica.

Com a difusão da subunidade alfa pela bicamada lipídica poderá ocorrer a formação de dois tipos de segundos mensageiros: AMPc, pela via adenilato ciclase, ou  $IP_3$  (trifosfato de inositol) e DAG (diacilglicerol), pela via fosfolipase C.

#### a) Resposta via proteína G – sistema adenilato ciclase – AMPc

Nesta via, após a subunidade alfa se desacoplar das subunidades beta e gama, ela se difunde pela bicamada lipídica até alcançar a enzima adenilato ciclase, ligada à membrana celular e que tem por função converter ATP em 3', 5'-adenosina monofosfato ou AMPc, sendo este o segundo mensageiro (Figura 16.7). Após a formação do AMPc, este se difunde pelo citoplasma e promove a ativação de uma enzima denominada proteína cinase A (PKA), dependente de AMPc. A PKA possui subunidades (duas R = reguladoras, e duas C = catalíticas) que permanecem juntas quando está em seu estado inativado. O AMPc se liga às duas subunidades regulatórias, liberando as duas subunidades catalíticas que agora se encontram no estado ativado. Essas subunidades ativadas participam de uma reação de transferência de fosfato do ATP para resíduos específicos de serina ou treonina dos substratos proteicos, que ficam agora fosforilados (Figura 16.7).

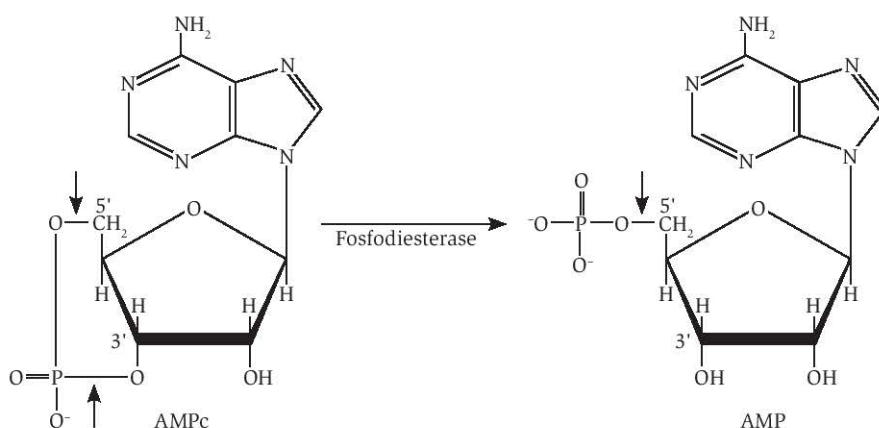
As proteínas fosforiladas podem atuar em células-alvo como ativadoras ou inibidoras enzimáticas, ou ainda agir diretamente sobre canais iônicos.



ALEXANDRE BUENO

**Figura 16.7:** Ligação da subunidade alfa da proteína G à enzima adenilato ciclase (AD), tornando-a ativa e produzindo AMPc. O segundo mensageiro se liga à fração R da enzima proteína cinase A (PKA); a fração C se desloca e participa de reações de fosforilação proteica, levando a efeitos intracelulares que culminarão em respostas das células-alvo.

A partir da formação de AMPc, ocorrerá fosforilação proteica, resultando em efeitos celulares; porém, esse segundo mensageiro deve ser inativado para manter sua ação, sendo formado somente quando for fisiologicamente necessário. Para sua inativação, será necessária a participação da enzima fosfodiesterase, que hidrolisa o AMPc em fragmentos inativos (clivando a ligação cíclica e transformando 3', 5'-adenosina monofosfato cíclico em 5'-AMP) (Figura 16.8), ao passo que a proteína que foi fosforilada sofrerá a ação da enzima proteína fosfatase, que retira o fosfato a ela ligado, liberando-o ao meio na forma de fosfato inorgânico, parando assim a resposta gerada.

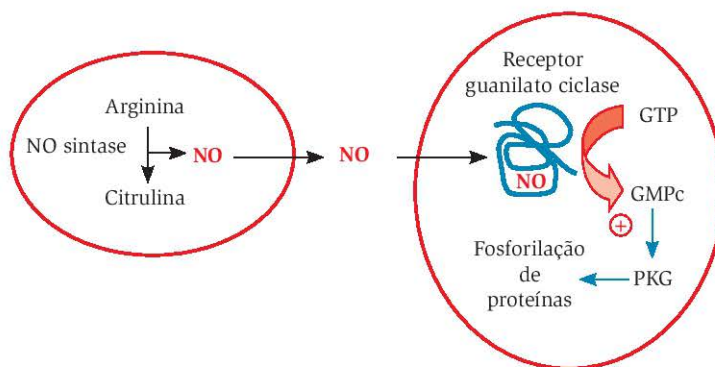


**Figura 16.8:** A ação do AMPc é finalizada a partir da sua degradação em AMP pela hidrolase fosfodiesterase do AMPc.

Com relação às respostas funcionais via proteína G/AMPc, sabe-se que o hormônio glucagon (antagônico à insulina) atua por essa via de segundos mensageiros e, dessa forma, pode estimular a retirada de glicose dos seus estoques, ou seja, promove o metabolismo do glicogênio.

Cabe comentar que, além do AMPc, o GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) também pode ser um segundo mensageiro em respostas específicas como em músculo liso, sendo responsivo ao óxido nítrico (Figura 16.9) e na divisão celular.

O óxido nítrico (NO) é formado a partir da arginina pela ação da enzima NO sintase. Ele se difunde pelo organismo e age no sentido de relaxar o músculo liso, prevenir a agregação plaquetária, funcionar como neurotransmissor e fazer a mediação das ações tumorícidas e bactericidas dos macrófagos. Como mencionado anteriormente, tem como segundo mensageiro o GMPc (Figura 16.10) formado a partir do GTP (trifosfato de guanosina), que, de modo semelhante ao AMPc, ativa uma enzima intracelular da família das proteínas cinases, neste caso a proteína cinase G (PKG), levando à fosforilação de proteínas e respostas celulares (Figura 16.9).



**Figura 16.9:** Células podem sintetizar o óxido nítrico (NO) a partir da arginina pela ação da NO sintase. Ele é liberado e irá agir em células-alvo promovendo a formação de GMPc, o qual ativa a PKG, que provoca a fosforilação de proteínas e respostas de células-alvo.

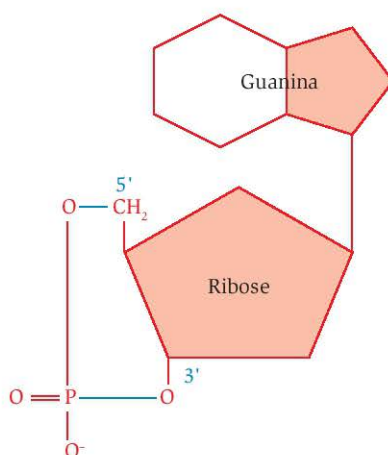


Figura 16.10: Modelo esquemático do GMPC.

#### b) Resposta via proteína G – fosfolipase C e IP<sub>3</sub>/DAG

Da mesma forma que a resposta iniciada pela via do AMPc, nesta via, após a ligação do ligante ao receptor (proteína G), a subunidade alfa se desacopla das subunidades beta e gama e difunde-se pela bicamada lipídica. Todavia, ao se difundir, irá ativar uma fosfodiesterase ligada à membrana denominada de fosfolipase C, que atua em fosfolípidios inositol de membrana, catalisando a hidrólise de uma estrutura ligada à membrana denominada fosfatidilinositol 1,4,5-trifosfato (PIP<sub>2</sub>). Nessa hidrólise, há liberação da parte hidrofílica do fosfolípido e a produção de IP<sub>3</sub>. Já a porção lipídica dará origem ao DAG, que permanece ligado à membrana. Esses dois fragmentos (Figura 16.11) possuem ação de segundos mensageiros:

- *Inositol 1,4,5-trifosfato ou inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>)*: difunde-se no citoplasma e se liga a receptores (IP<sub>3</sub>R) no retículo endoplasmático, promovendo a liberação de íons cálcio de seus depósitos. O aumento de cálcio intracelular leva a um acentuado gradiente de cálcio, que favorece sua difusão para o meio, e no citoplasma liga-se a uma proteína denominada calmodulina, ativando-a. A calmodulina ativada atua sobre a proteína cinase, ativando-a, e esta fosforila outras proteínas e enzimas, o que leva a respostas das células-alvo (Figura 16.12). Cabe ressaltar que o IP<sub>3</sub> é um sinal químico de curta duração, sendo rapidamente desfosforilado em inositol 1,4-difosfato e inositol 1-fosfato, que não possuem atividade de segundo mensageiro.
- *Diacilglicerol (DAG)*: após formado, permanece ligado à membrana e ativa uma enzima denominada proteína cinase C (PKC), que requer cálcio para sua maior atividade, levando à fosforilação de proteína e resposta celular (Figura 16.12).

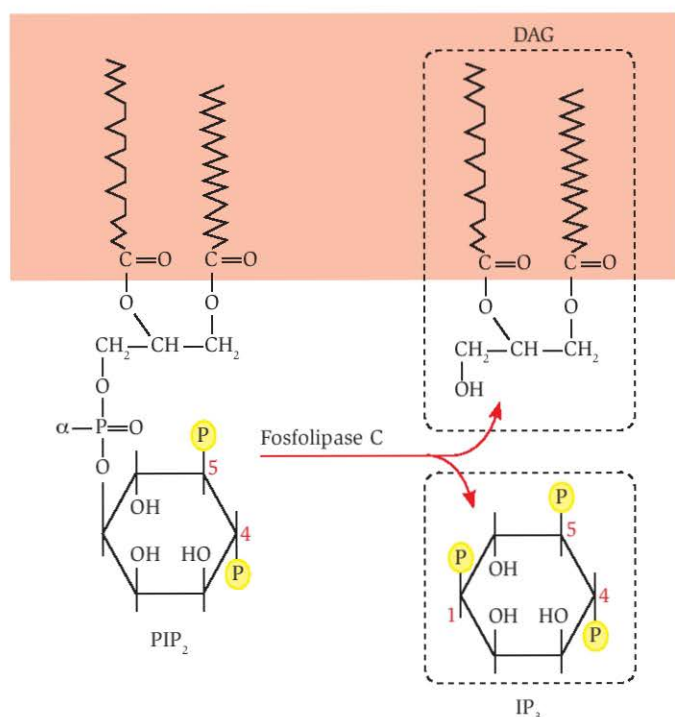


Figura 16.11: Formação de DAG e IP<sub>3</sub> a partir da ação da PLC sobre o PIP<sub>2</sub>.

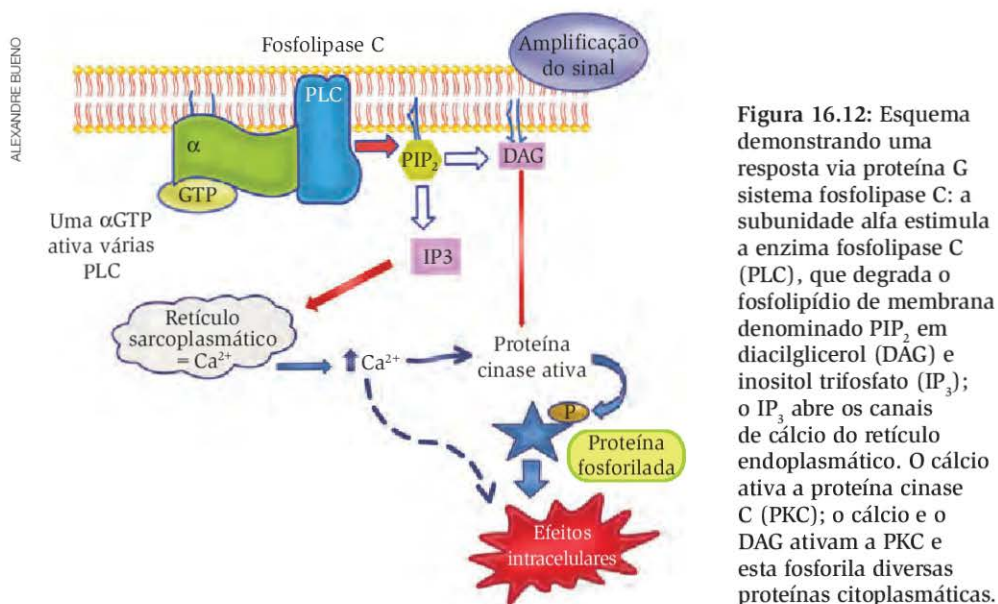


Figura 16.12: Esquema demonstrando uma resposta via proteína G sistema fosfolipase C: a subunidade alfa estimula a enzima fosfolipase C (PLC), que degrada o fosfolípido de membrana denominado PIP<sub>2</sub> em diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>); o IP<sub>3</sub> abre os canais de cálcio do retículo endoplasmático. O cálcio ativa a proteína cinase C (PKC); o cálcio e o DAG ativam a PKC e esta fosforila diversas proteínas citoplasmáticas.

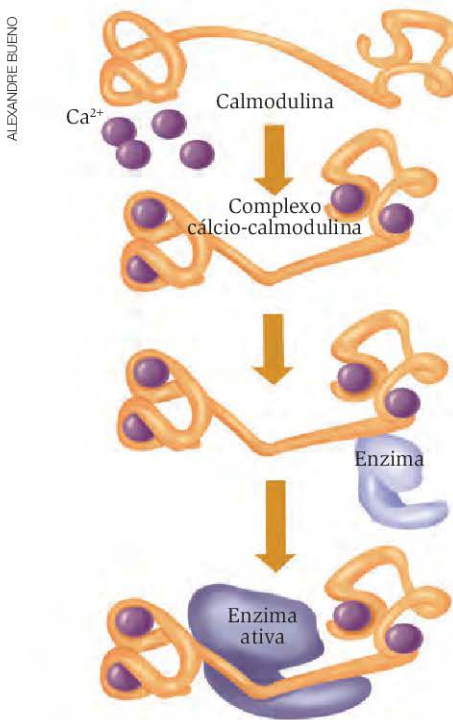
Esses dois segundos mensageiros agem de forma sinérgica, visto que o IP<sub>3</sub> aumenta a concentração de cálcio intracelular e o DAG ativa uma enzima dependente de cálcio.

### c) Respostas mediadas por interação cálcio-calmodulina

De modo geral, o cálcio é um íon extracelular, contudo, o aumento de sua concentração no meio intracelular provoca uma ativação celular. Algumas células, como as musculares, estocam cálcio em uma organela intracelular, o retículo sarcoplasmático, que libera esse íon quando é estimulado pelo  $IP_3$  ou por um potencial de ação. O aumento da concentração intracelular de cálcio leva à ativação celular após a ligação desse íon a uma proteína responsável pela resposta celular.

A calmodulina faz parte de uma família de proteínas ligantes de cálcio e está presente em todos os tipos celulares. Um exemplo de proteína que é ligante de cálcio é a glicogênio fosforilase cinase muscular, que, depois de ativada, propicia a geração de ATP, ao passo que o cálcio se liga à troponina C, promovendo a contração muscular.

A interação do cálcio e da calmodulina ocorre da seguinte forma: quatro moléculas de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) se ligam à proteína calmodulina alterando sua forma conformacional; o complexo formado, ativo, pode se ligar a moléculas proteicas, ativando-as (Figura 16.13). A calmodulina é essencial para a ativação de algumas enzimas, como, por exemplo, a proteína cinase dependente de calmodulina, a adenilato e a guanilato ciclase, a fosfodiesterase, entre outras.



**Figura 16.13:** Interação de quatro íons cálcio aos seus sítios de ligação na molécula de calmodulina, que sofre alteração conformacional e ativa enzimas importantes, incluindo as proteínas cinase dependentes de cálcio-calmodulina (CaMKs).

Cabe citar que o cálcio participa na transdução de processos, como:

- frequência e contração cardíaca;
- secreções de neurotransmissores, hormônios e de glândulas exócrinas;
- citotoxicidade;
- cofator enzimático;
- coagulação sanguínea.

#### d) Resposta via proteína G – fosfolipase $A_2$ e eicosanóides

Quando um ligante se acopla a uma proteína G e sua subunidade alfa se desloca pela membrana e ativa uma enzima denominada fosfolipase  $A_2$  (FLA $_2$ ), ocorre a clivagem de fosfolípidios de membrana, liberando o ácido araquidônico. Esse ácido graxo no citoplasma poderá sofrer a ação de dois tipos de enzimas: as lipoxigenases e as ciclo-oxigenases, levando à formação de leucotrienos e prostaglandinas, respectivamente (Figura 16.14). Esses produtos formados são denominados eicosanóides, que, como segundos mensageiros, possuem funções especiais na homeostasia e no controle de respostas inflamatórias (veja no capítulo 11).

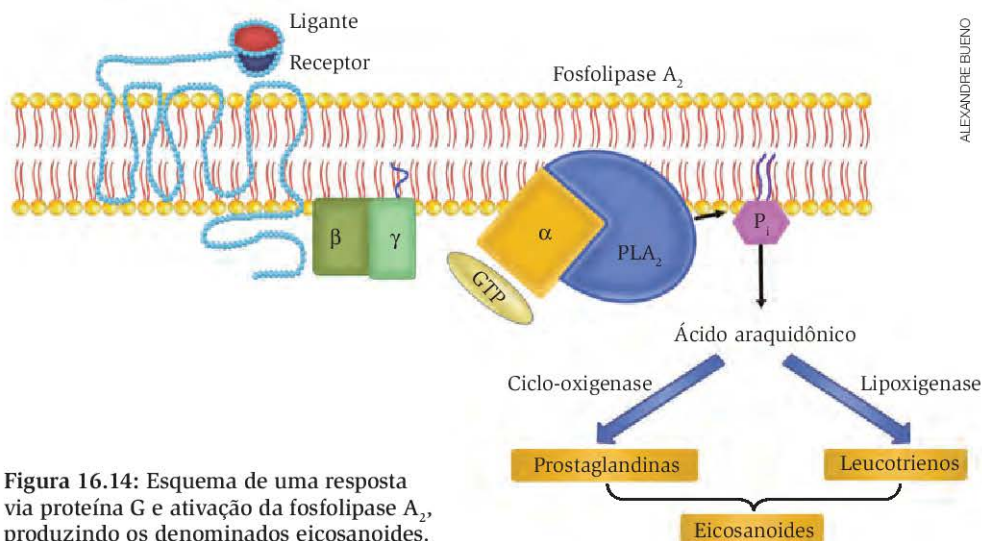


Figura 16.14: Esquema de uma resposta via proteína G e ativação da fosfolipase  $A_2$ , produzindo os denominados eicosanóides.

#### e) Resposta via proteína G – ativação de canais iônicos

Da mesma forma que as demais respostas, após o ligante se acoplar à proteína G, a subunidade alfa se desloca; contudo, neste caso, irá ativar uma proteína associada à membrana que promoverá a abertura de canais iônicos. Por esses canais podem passar íons de dentro da célula para fora e de fora para dentro. São canais regulados pela ativação da adenilato ciclase e pela formação de AMPc (Figura 16.15).

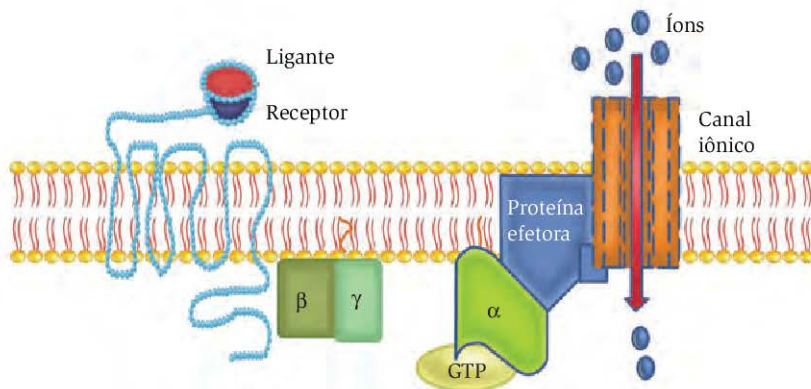
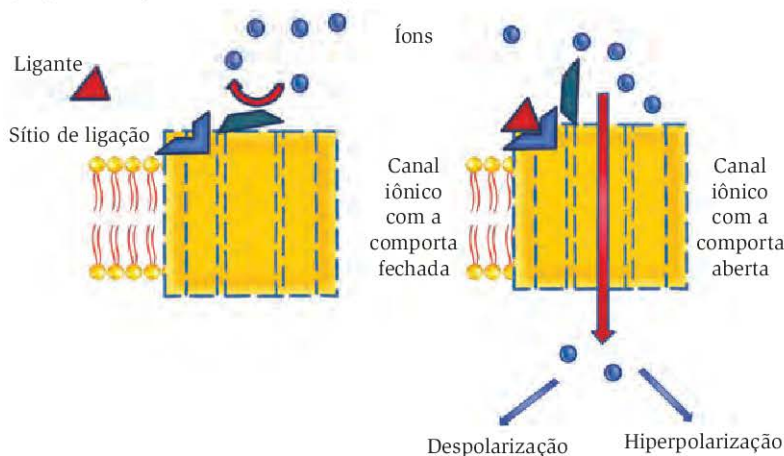


Figura 16.15: Esquema simplificado da resposta via proteína G e canal iônico. A proteína efetora, no caso, é a adenilato ciclase, que foi ativada pela porção alfa e que leva à formação de segundos mensageiros AMPc.

### 16.1.3 RESPOSTA VIA CANAL IÔNICO – RECEPTOR IONOTRÓFICO

A resposta via canal iônico se dá quando um ligante interage com seu sítio ativo na proteína transmembrana que está voltada para o meio externo, a qual possui comportas. Essa ligação propicia a abertura de um canal proteico (as comportas se abrem), por onde passam íons. Esse canal é denominado canal iônico ou canal iônico voltagem-dependente, dependendo do tipo de íon e da resposta causada (Figura 16.16).

O mecanismo de resposta via canal iônico se dá por uma alteração no potencial de membrana, sempre associado a um aumento ou diminuição na permeabilidade de um íon em seu canal. A resposta inicia-se após a passagem de um íon que irá gerar despolarização ou hiperpolarização, sendo uma resposta característica do tecido muscular e nervoso.



**Figura 16.16:** Respostas via canais iônicos; após a interação do ligante com seu sítio ativo, as comportas que estavam fechadas se abrem, permitindo a passagem de íons pela proteína e promovendo respostas de despolarização ou hiperpolarização.

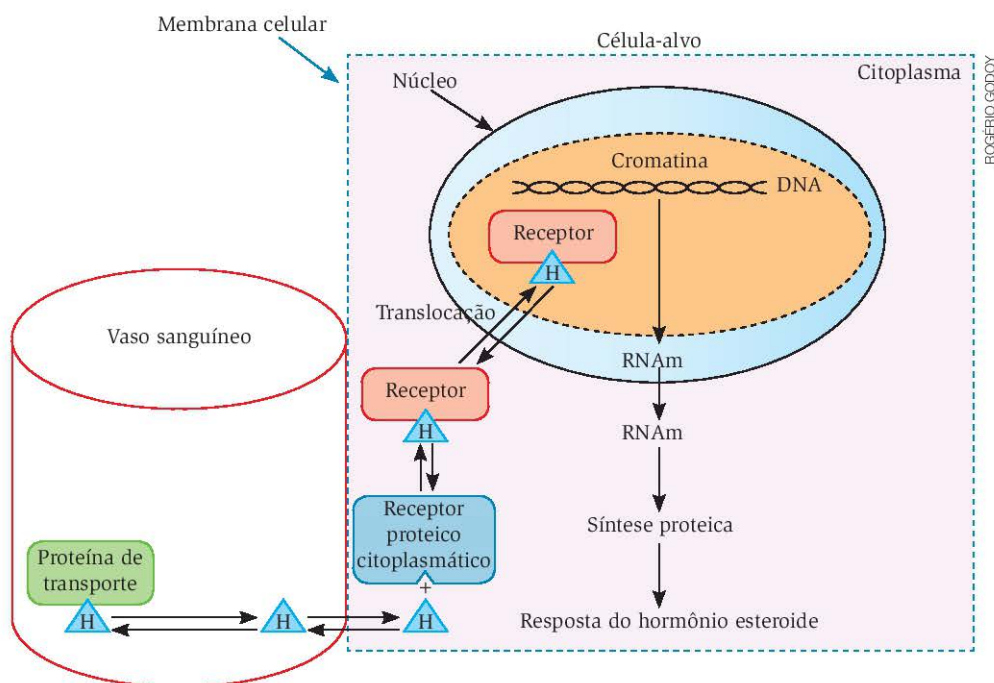
### 16.1.4 RESPOSTA VIA RECEPTOR INTRACELULAR

Este tipo de receptor se encontra no citoplasma ou na membrana nuclear. A resposta por este tipo de via envolve fatores de transcrição de genes específicos, ou seja, proteínas que se ligam ao DNA e regulam o processo de cópia do código genético do DNA para o RNA.

Os ligantes desta via de resposta são, na maioria das vezes, hormônios como aqueles produzidos pela tireoide e os esteroides, pois apresentam características lipossolúveis devido à necessidade de atravessar a membrana para se ligar ao seu receptor.

De modo geral, a resposta se dá após a liberação do hormônio pela glândula e sua difusão pela corrente sanguínea, sempre ligado a uma proteína, pois, como são de característica lipídica, não possuem afinidade por líquido. Assim, a proteína transportadora libera o hormônio próximo à célula-alvo; o hormônio se difunde pela membrana e atinge o citoplasma, sendo que seu receptor pode estar no citoplasma e, ao se ligar a ele, forma um complexo ligante-receptor que se difunde pelo citoplasma até a membrana nuclear e se liga ao DNA; ou o ligante se difunde pelo citoplasma e se liga ao receptor na membrana nuclear.

O ligante ativa o receptor que altera a expressão gênica, ativando ou desativando genes específicos do DNA nuclear. Em seguida, ocorre a transcrição e formação do RNA mensageiro, que sai do núcleo e passa ao citoplasma, onde, nos ribossomos, inicia a síntese proteica (Figura 16.17). As proteínas formadas alteram a atividade celular causando as respostas típicas dos hormônios anteriormente citados.

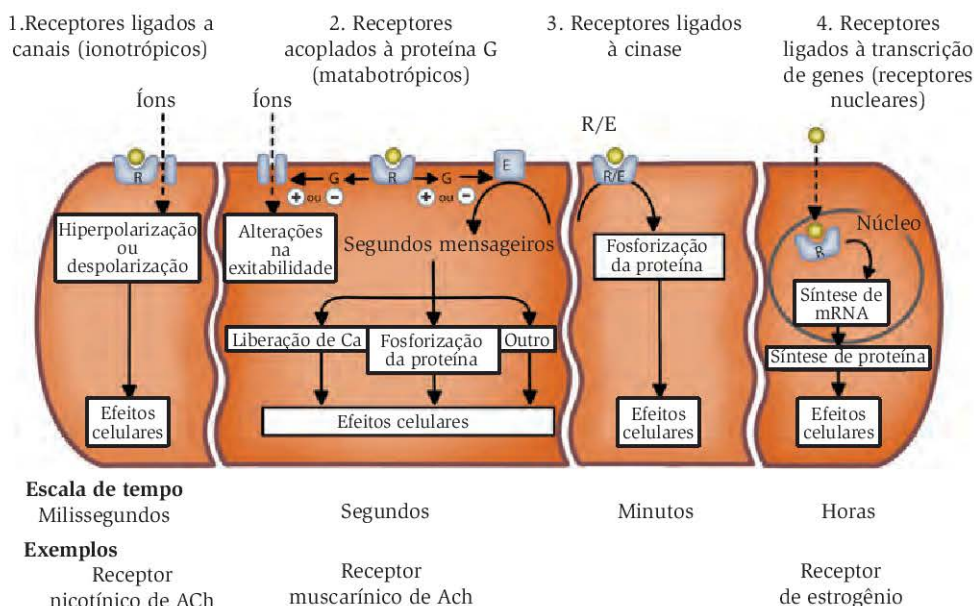


**Figura 16.17:** Esquema da resposta celular via receptor intracelular. Neste caso, o exemplo a ser ilustrado são os hormônios da tireoide e os esteroides, que são transportados ligados a proteínas no sangue e, ao serem liberados pelas proteínas transportadoras, atravessam a membrana pela bicamada lipídica e se ligam ao seu receptor, que está no citoplasma. O complexo formado por receptor e hormônio se liga ao DNA e promove alteração da expressão gênica, gerando um RNAm que, nos ribossomos, inicia a síntese de proteínas que resultam na resposta celular.

## 16.2 TEMPOS DE CADA TIPO DE RESPOSTA

Como foi visto até aqui, para que ocorra uma resposta via segundos mensageiros, são necessários estímulos químicos, como, por exemplo, os ligantes, que, ao se acoplarem aos seus receptores, causam uma resposta intracelular amplificada.

Todavia, o tempo determinado para que a célula responda pode ser de milissegundos a horas, pois para cada tipo de receptor há uma velocidade de transdução de sinal. Os receptores do tipo canal iônico causam uma resposta em milissegundos, pois ocorrerá despolarização ou hiperpolarização da célula. Já as respostas via proteína G demoram de segundos a minutos, enquanto a transdução via receptores catalíticos ocorre em minutos e a via receptores intracelulares precisa de horas para que ocorra a transdução do sinal (Figura 16.18).



**Figura 16.18:** Tempo que pode decorrer até se observar uma resposta em cada tipo de receptor. 1 – A transdução via canal iônico é muito rápida, em milissegundos; 2 – A via proteína G responde em segundos a minutos; 3 – Quando a transdução se dá por receptor catalítico, a resposta ocorre após minutos; 4 – A transdução ligada ao DNA é a mais lenta: a resposta ocorre em horas.

### 16.3 TÉRMINO DAS RESPOSTAS

Todo tipo de resposta gerada pelas células deve ser regulado, pois os sinais que modificam as respostas metabólicas celulares devem ser interrompidos para que um novo sinal promova uma nova resposta.

Dessa forma, quando o ligante se desacopla do receptor, as respostas cessam permitindo que a célula se restabeleça; porém, para cada tipo de receptor há uma forma de interrupção. Assim, por exemplo, quando o receptor é desfosforilado, as proteínas G param de promover resposta quando o GTP é hidrolizado, voltando a ser GDP ligado à porção alfa juntamente com a beta e gama; ou o segundo mensageiro pode ser degradado como, por exemplo, o AMPc pode ser clivado pela fosfodiesterase e originar apenas AMP; ou também a retirada dos grupos fosfato que foram adicionados em receptores do tipo cinase.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BROWN, G. K. Glucose transporter: structure, function and consequences of deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 23, p. 237-246, 2000.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FOSTER, L. J.; KLIP, A. Mechanism and regulation of GLUT4 vesicle fusion in muscle and fat cells. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 279, p. 877-890, 2000.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

KAKUDA, D. K.; MACLEOD, C. An independent transport (uniport) of aminoacids and glucose in mammalian cells. *Journal of Experimental Biology* 196, p. 93-108, 1994.

KIRWAN, J. P.; AGUILA, L. F. Insulin signaling, exercise and cellular integrity. *Biochemical Society Transactions*, v. 31, part 6, 2003.

LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 177-189, 2006.

MACHEDA, M. L.; ROGERS, S.; BEST, J. D. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 202, p. 654-662, 2005.

MARREIRO, D. N. et al. Exercise effects on muscle insulin signaling and action: invited review – regulation of skeletal muscle GLUT4 expression by exercise. *Journal of Applied Physiology*, 93, p. 782-787, 2002.

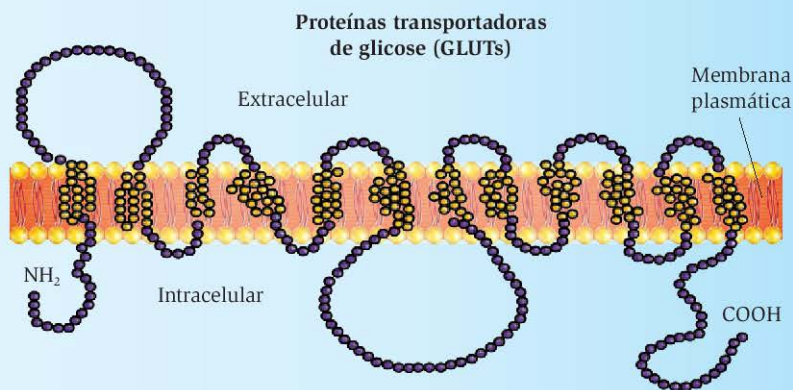
MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

### TRANSPORTADORES DE GLICOSE (GLUTs)

Os transportadores de glicose (GLUTs) pertencem a uma família de permeases e estão localizados na membrana celular. São 14 tipos, apresentando propriedades cinéticas e reguladoras distintas com relação ao metabolismo celular da glicose e homeostase glicêmica corporal total. Dos 14 tipos, somente os GLUTs 1, 2, 3 e 4 estão totalmente caracterizados. A estrutura geral desses transportadores está demonstrada na Figura 16.19, a qual foi extraída do trabalho de Machado; Schaan; Seraphim, 2006.



ALEXANDRE BUENO

**Figura 16.19:** Estrutura bidimensional das proteínas transportadoras de glicose por difusão facilitada (GLUTs), determinada por análise hidropática dos segmentos de aminoácidos. Todas as isoformas possuem 12 segmentos transmembrânicos, hidrofóbicos, inseridos na porção lipídica da membrana plasmática, cujos aminoácidos formam alfa-hélices. Os segmentos transmembrânicos estão ligados por alças de conexão, e as terminações  $\text{NH}_2$  e  $\text{COOH}$  localizam-se no meio intracelular. Nos GLUTs, as sequências transmembrânicas são muito homólogas, enquanto as alças de conexão e as terminações são altamente heterólogas, determinando as especificidades de cada isoforma.

Estes transportadores facilitam a entrada da glicose na célula ou a captação de glicose e frutose do intestino para a corrente sanguínea. Os quatro transportadores principais estão descritos no Quadro 16.1.

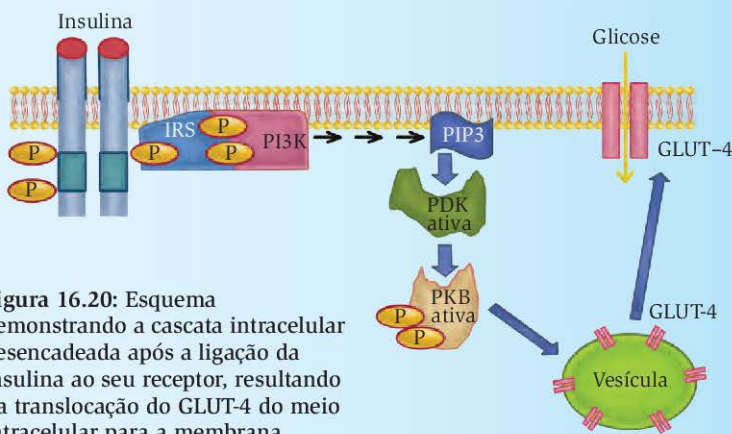
Continua...

Quadro 16.1: Principais transportadores de glicose (GLUTs).

TRANSPORTADOR DE GLICOSE	LOCALIZAÇÃO	OBSERVAÇÃO
GLUT-1	Células que obtêm energia exclusivamente via glicose: hemácias, célula endotelial e tecido nervoso	Também encontrado no tecido adiposo, nos músculos e no fígado
GLUT-2	Célula beta do pâncreas — possui uma ação especial, é um sensor para os níveis de glicose plasmática	Também participa do transporte da frutose. É encontrado no fígado, no intestino e nos rins
GLUT-3	Sistema nervoso = cérebro	Mantém os níveis de glicose nas células neuronais
GLUT-4	Músculo estriado (esquelético e cardíaco) e tecido adiposo	É dependente de insulina, pois está internalizado e somente poderá atuar após a ligação da insulina ao seu receptor

Os tecidos responsivos à insulina são o músculo e o tecido adiposo e, nas membranas das células desses tecidos, encontram-se receptores de insulina, os quais são do tipo tirosina cinase. Quando a insulina se liga a esse receptor, inicia-se uma cascata de fosforilação que induz à transferência de várias proteínas para a superfície celular. Essa cascata ocorre da seguinte forma:

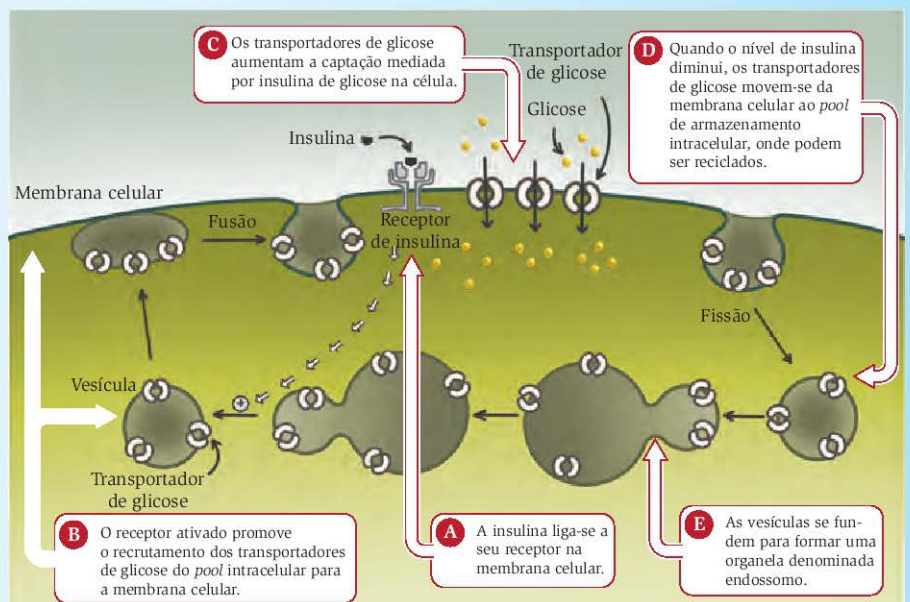
Quando a insulina se liga ao seu receptor, este forma um dímero e se autofosforila ligando-se a uma proteína denominada IRS (*insulina receptor substrate*); esta é uma proteína adaptadora com capacidade de se ligar a resíduos de tirosina fosforilada do receptor que se autofosforilou. A IRS, que agora está fosforilada por ter interagido com o receptor tirosina cinase, recruta um lipídio denominado fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), que se liga a resíduos fosforilados do IRS promovendo estimulação enzimática. Na sequência, é formado o PIP3 ou fosfatidilinositol 3, 4,5-trifosfato, ativando uma proteína cinase que se fosforila e torna-se ativa (PDK), levando à ativação subsequente de uma proteína cinase denominada de PKB. A proteína cinase B promove a translocação do GLUT-4 (Figura 16.20) que está em vesículas intracelulares e seu acoplamento à membrana celular, possibilitando a entrada de glicose na célula; quando a insulina se desliga de seu receptor, o GLUT volta a ficar no meio interno (Figura 16.21).



ALEXANDRE BUENO

**Figura 16.20:** Esquema demonstrando a cascata intracelular desencadeada após a ligação da insulina ao seu receptor, resultando na translocação do GLUT-4 do meio intracelular para a membrana.

Continua...



**Figura 16.21:** Esquema da translocação de GLUT-4 para a membrana e posterior internalização após redução dos níveis plasmáticos de insulina.

Em suma, em tecidos sensíveis à insulina, ocorre uma cascata de reações enzimáticas que resulta na expressão do GLUT-4, que permitirá a captação da glicose.



Uma vez no meio intracelular, em células hepáticas e musculares, a glicose sofrerá o processo de glicólise a fim de fornecer metabólitos que irão entrar no Ciclo de Krebs, para obtenção de energia ou participação no processo de glicogênese, provendo às células seu estoque na forma de glicogênio.

## EXERCÍCIOS

1. Hormônios que atuam em receptores de membrana utilizam os chamados segundos mensageiros. Quando o organismo está com quantidades diminuídas de glicose na corrente sanguínea, o pâncreas libera glucagon, que irá promover o metabolismo do glicogênio, após se ligar ao seu receptor e estimular a produção do segundo mensageiro:
  - a) ATP.
  - b) adrenalina.
  - c) proteína G.
  - d) AMP cíclico.
  - e) inositol bifosfato.
2. Com relação à comunicação celular e seus segundos mensageiros, analise as afirmativas abaixo e indique se são verdadeiras ou falsas.
  - ( ) Os segundos mensageiros são moléculas envolvidas na transdução do sinal por variação de suas concentrações, levando a respostas distintas a nível celular.
  - ( ) Após a fixação dos segundos mensageiros ao receptor, seguem-se os processos celulares de transdução do sinal, ou seja, de integração de vários estímulos, por meio de redes complexas de interação e elaboração de respostas.
  - ( ) Os hormônios esteroides e tireoidianos fixam-se a receptores nucleares, que são proteínas fosforiladas, levando à produção de DAG e  $IP_3$ .
  - ( ) Os hormônios podem ativar diferentes vias de sinalização, em simultâneo ou sequencialmente, e os sistemas podem interagir. O sistema  $Ca^{2+}$ -calmodulina, por exemplo, também estimula a adenilato ciclase e a respectiva fosfodiesterase, produzindo alteração dos níveis de AMPc.
  - ( ) A atividade das proteínas G amplifica muito o sinal original, liberando, ou formando, pequenas quantidades de segundos mensageiros.
3. Faça a associação:

a) comunicação parácrina	( ) ocorre entre neurônios
b) comunicação endócrina	( ) ocorre a distância
c) comunicação autócrina	( ) entre células "vizinhas"
d) comunicação neurócrina	( ) na própria célula
4. O reconhecimento hormonal da insulina e resposta efetora depende respectivamente de:
  - a) sistema adenilciclase e receptores.
  - b) sistema cálcio-calmodulina e sistema fosfolipase-fosfolipídio da membrana.
  - c) receptor tirosina cinase e segundo mensageiro.
  - d) receptor hormonal e proteína G.
  - e) "c" e "d" estão corretas.
5. Quando um hormônio lipossolúvel é liberado na corrente sanguínea, será transportado por proteínas plasmáticas e será liberado na célula-alvo para que possa atravessar a membrana e efetuar sua ação. Com relação a esse tipo de hormônio, assinale a alternativa correta.
  - a) É lipossolúvel, por isso não possui receptores.
  - b) Ao se ligar ao receptor intracelular, não apresenta resposta.
  - c) Ao se ligar ao receptor intracelular, leva a expressão gênica.
  - d) Ao se ligar a organelas, aumenta a síntese de proteínas.
  - e) É lipossolúvel porque é uma molécula de alto peso molecular.

A blue textured background, possibly representing water or a biological surface, with a dark blue horizontal band at the top.

## CAPÍTULO 17

A blurred white background with faint, abstract shapes, possibly representing a biological or chemical process.

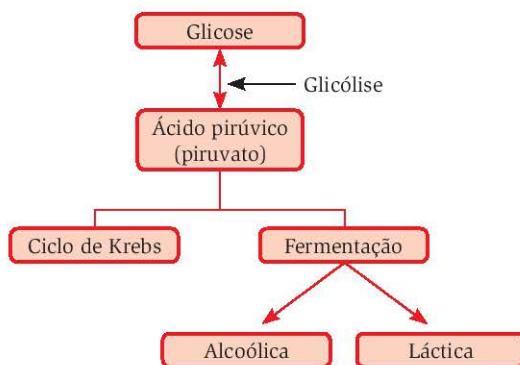
# GLICÓLISE E FERMENTAÇÃO

## 17.1 GLICÓLISE

A molécula de glicose é considerada o principal substrato utilizado pelos seres humanos para a obtenção de energia. O processo de oxidação da molécula de glicose (quebra) é denominado *glicólise*. Esse tipo de metabolismo pode ocorrer com ou sem a presença da molécula de oxigênio, fato esse que pode variar de acordo com o tipo de ser vivo em questão.

A glicólise tem por finalidade a obtenção ou produção de adenosina trifosfato (ATP) e redução da molécula de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) em NADH, sendo que essa etapa ocorre em meio intracelular.

Na glicólise, degradação glicose (hexose – molécula com seis carbonos), ocorre a formação de duas moléculas de piruvato (ácido pirúvico, uma triose, isto é, um composto formado por três carbonos). Posteriormente, a molécula de piruvato pode ser utilizada para a síntese de acetil coenzima-A (acetil-CoA), a qual dá início ao funcionamento do Ciclo de Krebs, ou então pode ser utilizada no processo de fermentação, como representado na Figura 17.1.

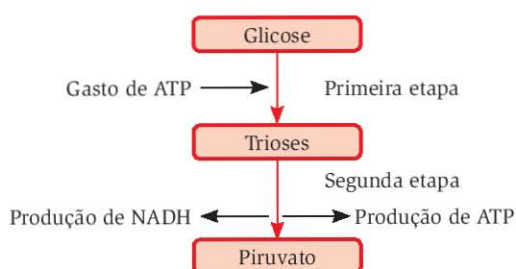


**Figura 17.1:** Esquema representando o destino da molécula de glicose no processo de glicólise. Notar que o piruvato pode ser utilizado no Ciclo de Krebs ou no processo de fermentação.

Como visto anteriormente, a molécula de glicose, assim como os demais monossacarídeos (frutose e galactose, hexoses) pode ser obtida por meio da dieta, e pode ser responsável por aproximadamente metade da quantidade de calorias necessárias diariamente pelos seres humanos. Durante o período absorptivo, a molécula pode ser estocada no fígado na forma de glicogênio, o qual será utilizado posteriormente para a manutenção da glicemia, com o objetivo de fornecer moléculas de glicose às demais células corpóreas capazes de promover o processo metabólico de glicólise. A síntese e a degradação do glicogênio são controladas, respectivamente, pelos hormônios insulina e glucagon.

O processo de glicólise ocorre em uma sequência de dez reações químicas, as quais podem ser divididas em duas etapas (Figura 17.2):

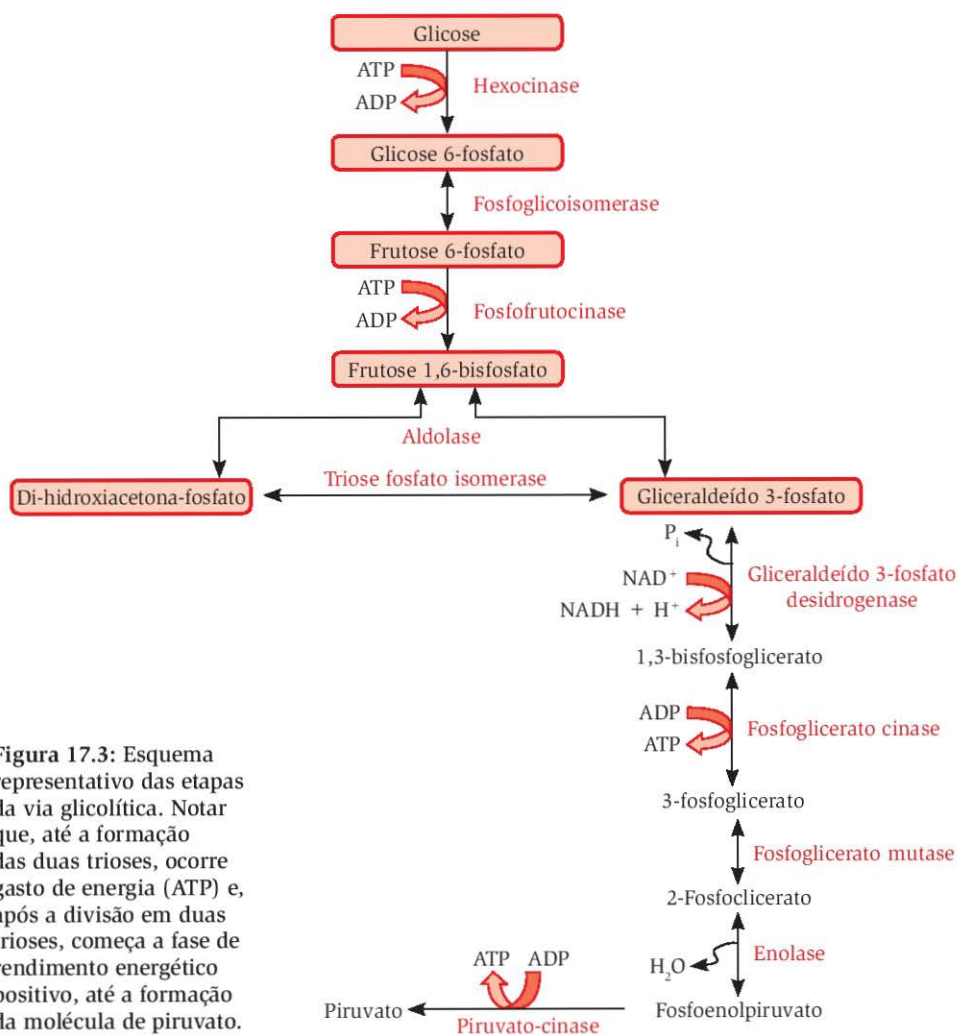
- Primeira etapa: processo de fosforilação da molécula de glicose e a divisão desta em duas trioses, a qual ocorre com a utilização de duas moléculas de ATP, isto é, nesta etapa ocorre um gasto energético.
- Segunda etapa: ocorre a utilização das moléculas de trioses com o objetivo de produzir energia (ATP e NADH) e formar a molécula de piruvato.



**Figura 17.2:** Esquema representando as duas etapas da via glicolítica. Notar que, na primeira fase, ocorre o gasto de ATP para a síntese das duas trioses e, na segunda fase, ocorre a síntese de ATP e de NADH.

## 17.2 SEQUÊNCIA DAS REAÇÕES ENZIMÁTICAS DA GLICÓLISE

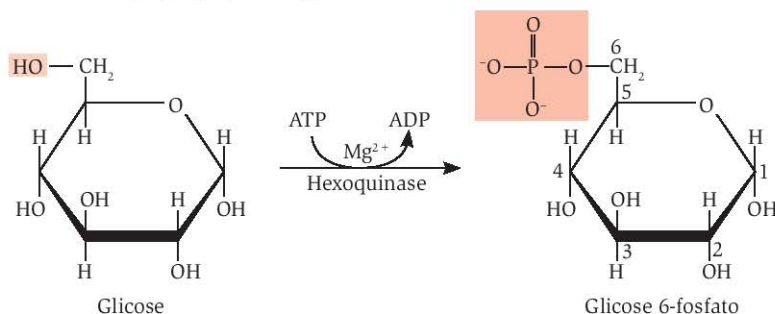
A via glicolítica, como dito anteriormente, é dividida em duas etapas que têm por objetivo a síntese de energia e a formação de piruvato. A seguir será detalhada cada uma das reações químicas que ocorrem nesta via (Figura 17.3).



**Figura 17.3:** Esquema representativo das etapas da via glicolítica. Notar que, até a formação das duas trioses, ocorre gasto de energia (ATP) e, após a divisão em duas trioses, começa a fase de rendimento energético positivo, até a formação da molécula de piruvato.

### 17.2.1 FOSFORILAÇÃO DA GLICOSE EM GLICOSE 6-FOSFATO

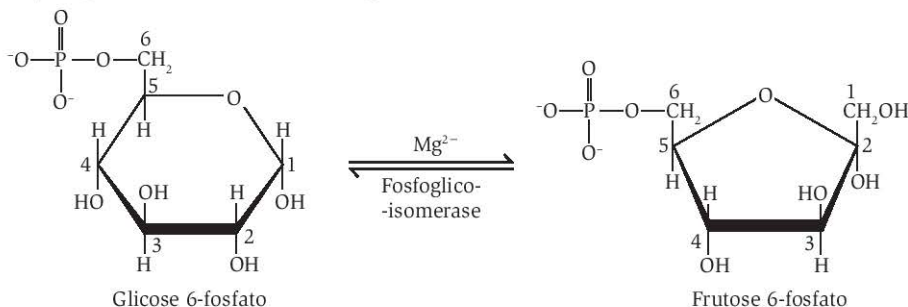
Esta reação química tem por finalidade adicionar um fosfato na molécula de glicose no carbono de número 6, dando origem à molécula de glicose 6-fosfato. Dessa forma, impede que a molécula de glicose retorne para a corrente sanguínea, ao mesmo tempo em que a direciona para que possa ser utilizada em meio intracelular, seja para a síntese de glicogênio, seja para dar início à via glicolítica. Essa adição de fosfato é mediada pela ação da enzima *hexoquinase* e pela presença da molécula de ATP (consumo de energia  $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$ ). Existe a necessidade da presença do  $\text{Mg}^{2+}$  atuando como cofator da enzima hexoquinase. A reação mediada por essa enzima é irreversível (Figura 17.4).



**Figura 17.4:** Reação de conversão de glicose em glicose 6-fosfato pela participação da enzima hexoquinase, a qual necessita da participação do  $\text{Mg}^{2+}$  como cofator e consome uma molécula de ATP.

### 17.2.2 PROCESSO DE ISOMERIZAÇÃO DA MOLÉCULA DE GLICOSE 6-FOSFATO EM FRUTOSE 6-FOSFATO

Nesta fase do processo, a molécula de glicose 6-fosfato (aldose) sofre a ação da enzima *fosfoglicoisomerase*, sendo esta transformada no isômero frutose 6-fosfato (cetose). A reação que ocorre é reversível (Figura 17.5).

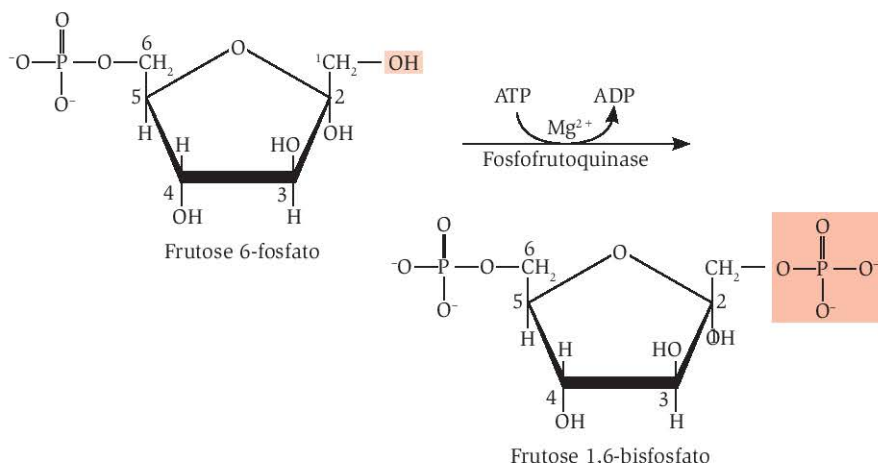


**Figura 17.5:** Representação do processo de isomerização da glicose 6-fosfato em frutose 6-fosfato, com a participação da enzima fosfoglicoisomerase, tendo como cofator o magnésio.

### 17.2.3 FOSFORILAÇÃO DA MOLÉCULA DE FRUTOSE 6-FOSFATO

Após o processo de isomerização da molécula de glicose 6-fosfato em frutose 6-fosfato, esta última sofrerá a ação da enzima *fosfofrutoquinase*, a qual irá promover a sua fosforilação, isto é, a molécula receberá um fosfato, transformando-se na molécula de frutose 1,6-bisfosfato (Figura 17.6), fosforilação essa que é irreversível.

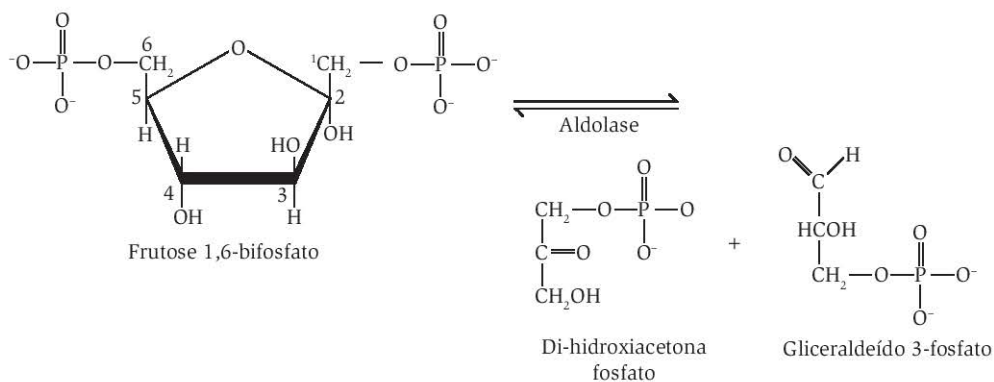
Lembrar que: a enzima *fosfofrutoquinase*, assim como a *hexoquinase* necessita da presença do  $Mg^{2+}$  para que realize a sua função biológica de maneira adequada.



**Figura 17.6:** Processo de adição de um fosfato no carbono 1 da molécula de frutose 6-fosfato. É importante notar que, neste processo, ocorre o consumo de uma molécula de ATP e a participação do cofator  $Mg^{2+}$  para uma ação ideal da enzima fosfofrutoquinase.

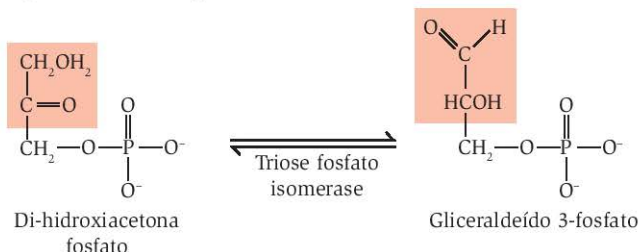
### 17.2.4 CLIVAGEM DA MOLÉCULA DE FRUTOSE 1,6-BISFOSFATO EM DUAS TRIOSES

Esta etapa é mediada pela ação da enzima *aldolase*, a qual promove a quebra da molécula de frutose 1,6-bisfosfato em duas trioses: di-hidroxiacetona fosfato (DHAP) e gliceraldeído 3-fosfato (GAP). A reação mediada pela enzima aldolase é do tipo reversível (Figura 17.7).



**Figura 17.7:** Processo de clivagem da molécula de frutose 1,6-bisfosfato em duas trioses (di-hidroxiacetona fosfato e gliceraldeído 3-fosfato), com a participação da enzima aldolase.

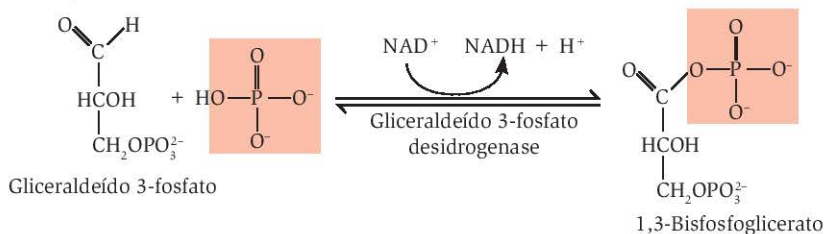
A via glicolítica é alimentada apenas por uma das duas trioses formadas; assim, apenas a molécula de gliceraldeído 3-fosfato é utilizada na glicólise. Com isso, a molécula de di-hidroxicetona-fosfato não entra na via glicolítica, mas não significa que não será utilizada pelo organismo, pois, se essa molécula sofrer a ação da enzima *triose fosfato isomerase* (enzima que favorece uma reação reversível), ela será convertida em gliceraldeído 3-fosfato. Portanto, as duas trioses são isômeros que podem ser convertidos de acordo com a necessidade celular (Figura 17.8). Esse tipo de reação é rápido e reversível; aproximadamente 90% das trioses se encontram na forma de di-hidroxicetona-fosfato, sendo esta isomerizada rapidamente em gliceraldeído 3-fosfato.



**Figura 17.8:** Processo de isomerização reversível de di-hidroxiacetona fosfato em gliceraldeído 3-fosfato pela ação da enzima triose fosfato isomerase. Este processo é controlado de acordo com a necessidade celular de obter energia.

### 17.2.5 OXIDAÇÃO DA TRIOSE GLICERALDEÍDO 3-FOSFATO

Esta etapa da via glicolítica ocorre de maneira reversível e com a participação da enzima *gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase*, a qual tem por função converter a molécula de gliceraldeído 3-fosfato na molécula de 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG), acarretando a liberação de um íon  $\text{H}^+$ , o qual será adicionado ao  $\text{NAD}^+$ , sendo este transformado em  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (Figura 17.9). Nesta etapa, ocorre a oxidação do aldeído a ácido carboxílico, com a participação do  $\text{NAD}^+$ , e a união entre o ácido carboxílico formado e um fosfato inorgânico ( $\text{P}_i$  - ortofosfato).



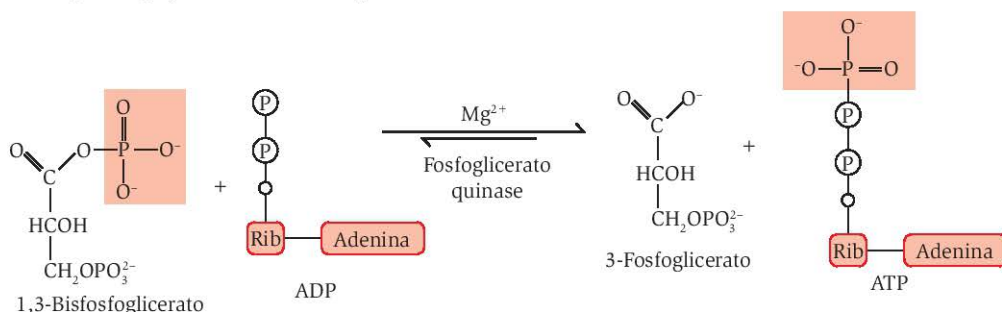
**Figura 17.9:** Processo de transformação da molécula de gliceraldeído 3-fosfato em 1,3-bisfosfoglicerato, com a participação da enzima gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase e, consequentemente, a liberação de uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . A reação enzimática demonstrada é do tipo reversível.

### 17.2.6 TRANSFORMAÇÃO DE 1,3-BISFOSFOGLICERATO EM 3-FOSFOGLICERATO

Nesta etapa da reação, ocorre a transferência do fosfato da molécula de 1,3-bisfosfoglicerato (molécula rica em energia) para a molécula de ADP, para que ocorra a síntese de ATP e 3-fosfoglicerato, com a participação da enzima *fosfoglicerato quinase*, sendo esta

uma reação enzimática reversível (Figura 17.10). Quando ocorre a síntese de ATP da maneira citada, podemos dizer que ocorreu uma fosforilação em nível de substrato.

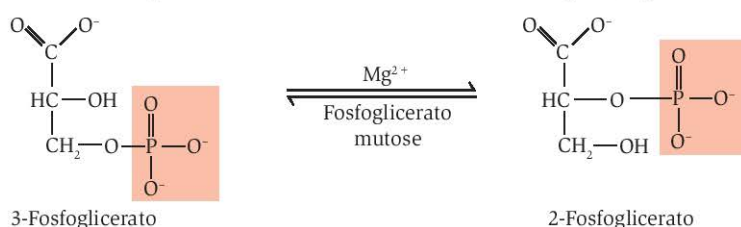
Para que a enzima fosfoglicerato quinase funcione adequadamente, torna-se necessária a participação do cofator  $Mg^{2+}$ .



**Figura 17.10:** Etapa em que ocorre a transferência do fosfato presente na molécula de 1,3-bisfosfoglicerato para o ADP, acarretando a síntese de uma molécula de ATP e de uma molécula de 3-fosfoglicerato.

### 17.2.7 REARRANJO DA MOLÉCULA DE 3-FOSFOGLICERATO

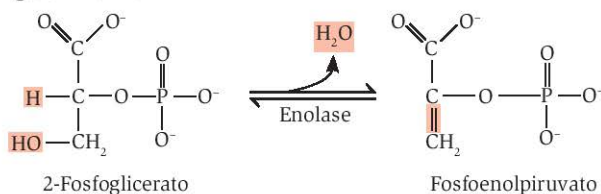
Nesta fase da via glicolítica, a molécula de 3-fosfoglicerato sofre a ação da enzima *fosfoglicerato mutase*, a qual promove um deslocamento intramolecular do grupo fosforila ligado ao carbono 3 para o carbono 2, formando a molécula 2-fosfoglicerato. Esta reação química também é do tipo reversível e necessita do cofator  $Mg^{2+}$  (Figura 17.11).



**Figura 17.11:** Conversão de 3-fosfoglicerato em 2-fosfoglicerato com a participação da enzima fosfoglicerato mutase e a participação do cofator  $Mg^{2+}$ .

### 17.2.8 REMOÇÃO DE UMA MOLÉCULA DE ÁGUA DO 2-FOSFOGLICERATO

A molécula de 2-fosfoglicerato sofre a ação da enzima *enolase* de maneira reversível e, como consequência, ocorre a liberação de uma molécula de água ( $H_2O$ ) e formação do fosfoenolpiruvato (PEP), uma molécula rica em energia (ligação dupla = enol), como apresentado na Figura 17.12.

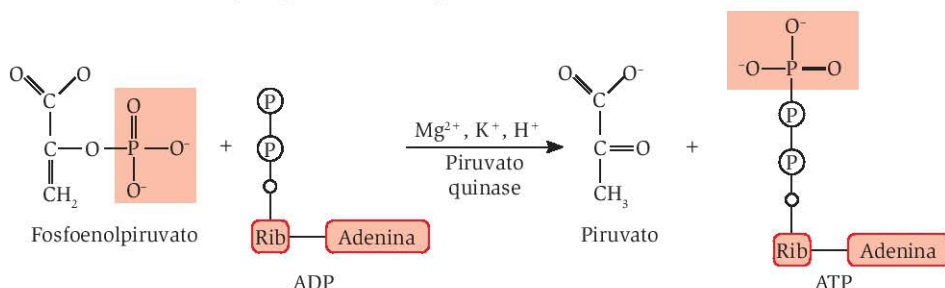


**Figura 17.12:** Processo de remoção de uma molécula de  $H_2O$ , de modo reversível, do 2-fosfoglicerato originando a molécula de fosfoenolpiruvato. Esta reação é catalisada pela enzima enolase.

### 17.2.9 SÍNTESE DE PIRUVATO

A molécula de piruvato é formada a partir do fosfoenolpiruvato, quando este sofre a ação da enzima *piruvato quinase*, de maneira irreversível. Para que a enzima piruvato quinase atue adequadamente, é necessária a presença de  $K^+$  e/ou  $Mg^{2+}$  ou  $Mn^{2+}$ . A enzima piruvato quinase tem por ação retirar a fosforila do PEP e transferi-la para a molécula de ADP, dando origem ao ATP e uma molécula de piruvato (Figura 17.13).

Esta é a última reação que ocorre na glicólise.



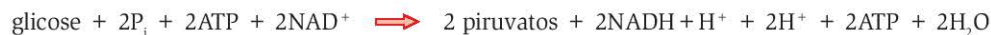
**Figura 17.13:** Etapa final da via glicolítica, na qual ocorre a transferência do grupo fosforila da molécula de fosfoenolpiruvato para a molécula de ADP com a participação da enzima piruvato quinase com os cofatores  $K^+$  e/ou  $Mg^{2+}$  ou  $Mn^{2+}$ . Como resultado desta reação, temos a síntese de uma molécula de ATP e de uma molécula de piruvato.

A via glicolítica tem como resultado final, a partir do consumo de *uma molécula* de gliceraldeído 3-fosfato, a produção de uma molécula de  $NADH + H^+$ , duas moléculas de ATP e uma molécula de piruvato.

Lembrar que: a partir de uma molécula de glicose ocorre a formação de duas trioses, que são: di-hidroxiacetona-fosfato (DHAP) e gliceraldeído 3-fosfato (GAP), e o consumo de duas moléculas de ATP. Portanto, devemos considerar que, após a formação das trioses a partir de uma molécula de glicose, o processo deve ser considerado de maneira duplicada. Dessa forma, teremos o seguinte rendimento:

- consumo de duas moléculas de ATP;
- síntese de duas moléculas de  $NADH + H^+$ ;
- síntese de quatro moléculas de ATP;
- síntese de duas moléculas de piruvato.

Podemos resumir o balanço geral da reação da glicólise em:



A via glicolítica é um processo metabólico altamente controlado por meio da ação enzimática (enzimas citadas anteriormente), pois tem como objetivo a produção de energia na forma de ATP e a produção de moléculas que poderão integrar outras reações no organismo, como, por exemplo:

- glicose 6-fosfato: pode ser convertida em monossacarídeos de cinco carbonos (pentose), ou pode ser convertida em glicerol e posteriormente em ácidos graxos;

- 1,3-bisfosfoglicerato: pode ser convertido em 2,3-bisfosfoglicerato, o qual interfere na função do grupo heme presente na hemoglobina;
- 3-fosfoglicerato: pode ser convertido em serina (aminoácido).

Os pontos de controle da via glicolítica ocorrem nas reações irreversíveis, como, por exemplo, as reações com a participação das enzimas *quinase* (hexoquinase, fosfofrutoquinase e piruvato quinase). A glicólise é o processo metabólico utilizado pelo músculo para promover o início da contração muscular. Essa via também sofre o controle direto de hormônios como a insulina e glucagon, assim como da adrenalina.

## 17.3 DEFICIÊNCIA ENZIMÁTICA DA VIA GLICOLÍTICA

### 17.3.1 PIRUVATO QUINASE

Este tipo de alteração genética pode ocorrer no eritrócito e levar a um quadro de anemia hemolítica, apresentando uma velocidade diminuída no processo da glicólise e, consequentemente, na síntese de ATP.

### 17.3.2 TRIOSE FOSFATO ISOMERASE

Este tipo de deficiência enzimática afeta células como os eritrócitos, leucócitos, células musculares e o SNC, prejudicando a atividade celular, diminuindo a síntese de ATP intracelular. Quando ocorre esta alteração no eritrócito, existe a possibilidade do desenvolvimento de um quadro de anemia hemolítica.

## 17.4 DESTINOS DO PIRUVATO

As duas moléculas de piruvato formadas a partir da utilização de uma molécula de glicose na via glicolítica podem ser aproveitadas de acordo com a necessidade celular. As células podem realizar o processo de fermentação (via anaeróbia) ou a descarboxilação do piruvato (com liberação de  $\text{CO}_2$ ), tendo como resultado a molécula de acetil-CoA (utilizada no Ciclo de Krebs, via aeróbia).

### 17.4.1 FERMENTAÇÃO

A fermentação é um conjunto de reações químicas controladas enzimaticamente, em que uma molécula orgânica (geralmente a glicose) é degradada em compostos mais simples, liberando energia. Este tipo de reação química ocorre quando a capacidade oxidativa de uma célula se encontra limitada e apresenta uma grande importância econômica, podendo ser utilizado em escala industrial para a produção de bebidas alcoólicas, pães, iogurtes, entre outros alimentos.

No processo de fermentação láctica, o piruvato e o  $\text{NADH} + \text{H}^+$  formados no processo de glicólise não podem ser utilizados de forma aeróbia. Por esse motivo, ocorre uma reoxidação do  $\text{NADH} + \text{H}^+$  em  $\text{NAD}^+$  no citoplasma, por meio da redução do piruvato em lactato, sendo esse processo denominado fermentação láctica.

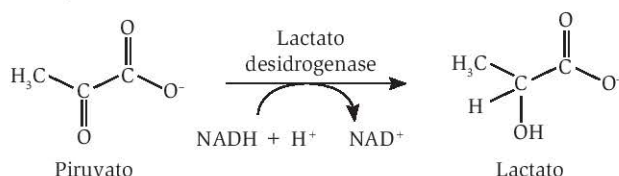
Pasteur, em seus estudos, verificou que a fermentação alcoólica estava sempre associada ao crescimento de leveduras, mas, caso estas fossem expostas a quantidades adequadas de oxigênio, produziriam (em vez de álcool e dióxido de carbono) água e dióxido

de carbono. Dessas observações, Pasteur concluiu que a fermentação é o mecanismo utilizado pelos seres vivos para produzir energia na ausência de oxigênio.

Dentre os tipos de fermentação existentes, neste livro serão abordados os seguintes: fermentação láctica e fermentação alcoólica.

### FERMENTAÇÃO LÁCTICA

A produção de lactato ocorre em vários seres vivos. Para que ocorra a transformação de piruvato em lactato, é necessário que haja diminuição ou total ausência de  $O_2$ , dependendo do ser vivo em questão, como, por exemplo, em bactérias e no tecido muscular. Esta reação é controlada pela enzima lactato desidrogenase, a qual promove uma reoxidação do  $NADH + H^+$  em  $NAD^+$  no citoplasma pela redução do piruvato em lactato (Figura 17.14).



**Figura 17.14:** Esquema demonstrativo da fermentação láctica, a qual consiste na conversão de piruvato em lactato. Esta reação é controlada pela enzima lactato desidrogenase e provoca a reoxidação do  $NADH + H^+$  em  $NAD^+$  no citoplasma.

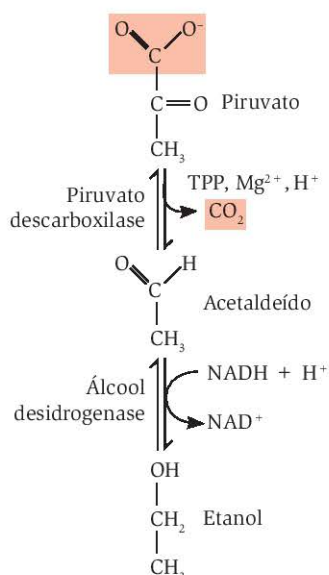
O lactato produzido neste tipo de reação pode ser captado por outros tecidos e oxidado novamente em piruvato, como acontece, por exemplo, no fígado, que realiza o processo de gliconeogênese, com a finalidade de sintetizar uma “nova” molécula de glicose.

Uma produção excessiva de ácido láctico pode causar o que se chama de *acidemia* láctica, isto é, índices elevados de ácido láctico na corrente sanguínea. Essa situação pode ser originada pelo excesso de exercício físico aeróbio — o qual promoverá diminuição na oferta de  $O_2$  para os tecidos musculares, que darão início à fermentação láctica — ou até mesmo por alto consumo de álcool. Isso irá provocar uma alteração no pH sanguíneo levando, a um quadro de *acidose metabólica*.

### FERMENTAÇÃO ALCOÓLICA

A fermentação alcoólica é realizada em microrganismos, como, por exemplo, leveduras, e tem como produto final o etanol (Figura 17.15). Este processo metabólico ocorre da seguinte forma:

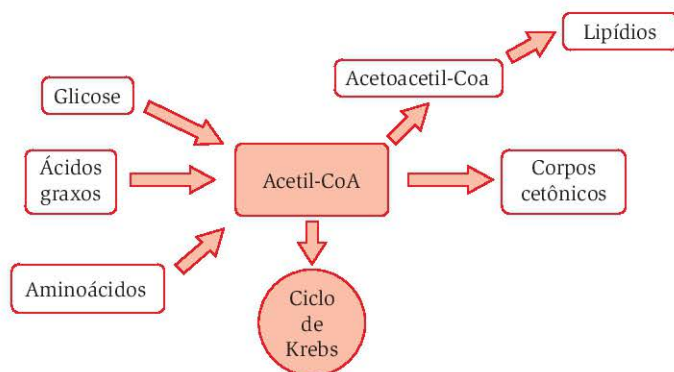
- o piruvato sofre a ação da enzima *piruvato descarboxilase*, a qual realiza o processo de descarboxilação, isto é, retirada de uma molécula de  $CO_2$  do piruvato, sendo transformado na molécula de *acetaldeído* (Figura 17.15). A enzima que participa desta etapa necessita da presença da coenzima tiamina pirofosfato (derivada da vitamina  $B_1$ );
- na sequência, o acetaldeído sofre a ação da enzima *álcool desidrogenase* e, com a participação do  $NADH + H^+$ , é convertido em *etanol* (Figura 17.15).



**Figura 17.15:** Esquema demonstrativo da fermentação alcoólica. A primeira etapa deste processo consiste na conversão de piruvato em acetaldeído, pela ação da enzima *piruvato descarboxilase* e consequente liberação de  $\text{CO}_2$ . A segunda etapa é a conversão do acetaldeído em etanol, com a participação da enzima *álcool desidrogenase* e do  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

### 17.4.2 DESCARBOXILAÇÃO DO PIRUVATO

Ao final da glicólise, com a formação do piruvato, se as condições forem aeróbias, o piruvato atravessa a membrana externa da mitocôndria com o auxílio de canais aquosos de proteínas transmembrana denominadas porinas, sendo direcionado para o espaço intramembranoso, a partir do qual é levado para a matriz mitocondrial, com a participação da proteína piruvato translocase. Na matriz mitocondrial, a molécula de piruvato sofre a ação do complexo enzimático denominado *complexo da piruvato desidrogenase* (*piruvato desidrogenase*, *di-hidrolipoil transacetilase* e *di-hidrolipoil desidrogenase*), o qual promove a retirada de uma molécula de  $\text{CO}_2$  e a liberação de um fragmento de dois carbonos (acetil-CoA), reação esta que é irreversível. A molécula de acetil-CoA formada nesta etapa pode ser direcionada para o Ciclo de Krebs, para a formação de corpos cetônicos (quando produzida em excesso) e para a síntese de ácidos graxos (lipídios) (Figura 17.16).



**Figura 17.16:** Esquema demonstrando os destinos da acetil-CoA, formada a partir de glicose, ácidos graxos e/ou aminoácidos, e que pode ser direcionada para a síntese de lipídios (ácidos graxos), corpos cetônicos e produção de energia via Ciclo de Krebs.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

## MAGNÉSIO

O íon magnésio ( $Mg^{2+}$ ) é um cofator ou ativador de aproximadamente 300 enzimas do metabolismo, principalmente dos carboidratos e lipídios. Ainda participa ativando enzimas como a arginina succinato sintetase, do ciclo da ureia, e a glutamina sintetase hepática, responsável por produzir glutamina a partir do glutamato.

Com relação ao metabolismo dos carboidratos na glicólise, cinco enzimas são dependentes de magnésio: hexoquinase, glicose 6-fosfatase, fosfoglicerato quinase, piruvato quinase e enolase (esta última também necessita de manganês como cofator). É importante lembrar que os passos da glicólise ocorrem no citoplasma e as concentrações de magnésio intracelular são de 30 mEq/l.

No Ciclo de Krebs, o magnésio ativa a isocitrato desidrogenase, uma enzima alostérica responsável pela conversão de isocitrato em alfa cetoglutarato.

Como cofator, participa de reações da via das pentoses, auxiliando a atuação das enzimas: glicose 6-fosfato desidrogenase, lactonase, 6-fosfogliconato desidrogenase e transcetolase tiamina pirofosfato.

Este íon participa também como ativador essencial enzimático, atuando em reações de transferência de grupos fosfato, como na conversão da creatina em fosfocreatina, realizada pela enzima creatina quinase.

O magnésio ainda desenvolve papel importante na pressão osmótica intracelular, sempre em maior concentração dentro da célula; participa dos sistemas tampões celulares, formando proteinatos de magnésio, e contribui para as respostas elétricas da junção neuromuscular.

## EXERCÍCIOS

1. Ao analisarmos uma célula eucariótica, podemos dizer que as enzimas responsáveis pela via glicolítica (glicólise) estão localizadas:
  - a) na membrana interna da mitocôndria.
  - b) no citosol.
  - c) na matriz mitocondrial.
  - d) no espaço entre as membranas da mitocôndria.
  - e) no complexo golgiense.
2. No primeiro passo, isto é, no início da via glicolítica, o processo de fosforilação da molécula de glicose está relacionada com:
  - a) a produção de  $CO_2$ .
  - b) a redução de  $NAD^+$ .

- c) a síntese de ATP.
  - d) a hidrólise de ATP.
  - e) a perda de elétrons.
3. A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é utilizada na indústria para a produção de etanol e de pão. Para explicar como a levedura age nos dois processos, um estudante fez as seguintes afirmações:
- I. Tanto na produção do etanol como na produção do pão, a levedura inicia o processo produzindo grande quantidade de gás carbônico.
  - II. A produção de etanol no caldo de cana só começa quando as condições tornam-se anaeróbias, o que favorece a fermentação.
  - III. O que faz a massa de pão crescer é a produção de bolhas cheias de gás carbônico; portanto, a respiração aeróbia é o processo determinante.
- Assinale a alternativa correta.
- a) Apenas a afirmação I está correta.
  - b) Apenas a afirmação II está correta.
  - c) Apenas as afirmações I e II estão corretas.
  - d) Apenas as afirmações II e III estão corretas.
  - e) Todas as afirmações estão corretas.
4. Com relação aos processos fermentativos, podemos dizer que:
- a) apresentam como produto final apenas o ácido láctico.
  - b) ocorrem independentemente de oxigênio.
  - c) dependem diretamente de oxigênio.
  - d) o rendimento energético é maior do que o da glicólise.
  - e) ocorrem apenas em músculo estriado esquelético.
5. No decorrer do processo evolutivo da espécie humana, as hemácias sofreram o processo de seleção natural, fato esse que resultou na função biológica desempenhada por esta célula realizada de maneira extremamente eficiente. Com o passar dos tempos, as hemácias maduras não apresentam mais núcleo nem mitocôndria, mas ainda continuam realizando processos para a obtenção de energia. Analise as alternativas abaixo e assinale aquela que ainda é realizada por esse tipo de célula.
- a) Cadeia respiratória.
  - b) Ciclo de Krebs (ciclo do ácido tricarboxílico).
  - c) Glicólise.
  - d) Replicação.
  - e) Transcrição.
6. Enquanto os organismos superiores utilizam a respiração aeróbica para obter energia, algumas bactérias e fungos utilizam a fermentação. Esses processos compreendem um conjunto de reações enzimáticas, nos quais compostos orgânicos são degradados em moléculas mais simples. As afirmativas a seguir estão relacionadas a esses processos.
- I. A glicose é o processo inicial da respiração e da fermentação.
  - II. As leveduras fermentam açúcares para produzir álcool etílico.
  - III. A fermentação é mais eficiente em rendimento energético do que a respiração.

Com relação às afirmativas, assinale a alternativa correta.

- a) I e II são verdadeiras.
  - b) II e III são verdadeiras.
  - c) I, II e III são verdadeiras.
  - d) I e III são verdadeiras.
  - e) Apenas a II é verdadeira.
7. A molécula de glicose, ao passar da corrente sanguínea para o citoplasma celular, sofre automaticamente o processo de fosforilação, sendo convertida de glicose para glicose-6-P. Com base na importância da molécula de glicose para o organismo, podemos dizer que essa etapa bioquímica:
- a) serve para impedir a entrada excessiva de água na célula.
  - b) serve para impedir a saída de glicose da célula.
  - c) serve para impedir a saída excessiva de água da célula.
  - d) serve para tornar a glicose menos acessível para a célula.
  - e) não apresenta nenhuma importância para o bom funcionamento celular.

A blue textured background, possibly representing water or a fabric, with a dark blue horizontal band at the top.

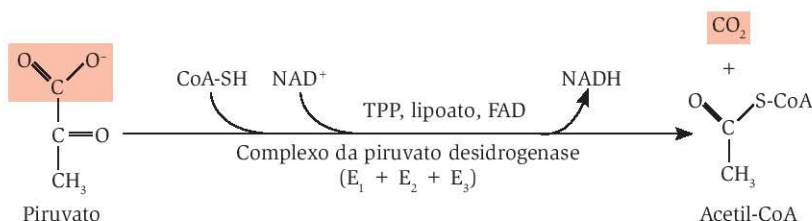
## CAPÍTULO 18

A blurred grayscale image of a person, likely a woman, with long hair, looking down. The image is out of focus, creating a soft, ethereal effect.

# CICLO DE KREBS

## 18.1 CICLO DE KREBS

Como visto anteriormente, a glicose, ao sofrer o processo de glicólise, fase anaeróbia no espaço citoplasmático, é dividida em duas moléculas de piruvato (cada uma com três carbonos) e, ao mesmo tempo, ocorre a liberação de uma pequena porção de energia. O piruvato, ao ser direcionado para o interior da mitocôndria (matriz mitocondrial), sofre o processo de descarboxilação pelo *complexo piruvato desidrogenase* (CPD), sendo convertido em acetil-CoA (Figura 18.1), o qual será utilizado para dar início à via aeróbia de produção de energia, denominada Ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico ou ciclo dos ácidos tricarboxílicos – TCA).

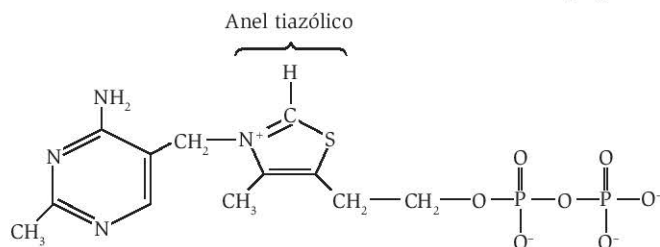


**Figura 18.1:** Processo de descarboxilação do piruvato em acetil-CoA, com a participação do complexo de piruvato desidrogenase e consequente redução do  $\text{NAD}^+$  em  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

O complexo piruvato desidrogenase é formado por três tipos de enzimas, as quais são denominadas *E1* (piruvato desidrogenase), *E2* (di-hidrolipoil transacetilase) e *E3* (di-hidrolipoil desidrogenase) (Figura 18.1), que, em conjunto, realizam o processo de descarboxilação oxidativa do piruvato. O funcionamento do complexo piruvato desidrogenase envolve várias coenzimas, como as etapas descritas a seguir.

### 18.1.1 ETAPA 1

Esta etapa sofre ação catalítica da enzima *E1* (piruvato desidrogenase), a qual conta com a participação da tiamina pirofosfato (TPP) (Figura 18.2) como cofator, realizando a *descarboxilação* do piruvato, ocorrendo a liberação de uma molécula de  $\text{CO}_2$  e promovendo a ligação da TPP com uma molécula de hidroxietila denominada *hidroxietil-TPP* (Figura 18.3).



**Figura 18.2:** Estrutura da tiamina pirofosfato (TPP).

### 18.1.2 ETAPA 2

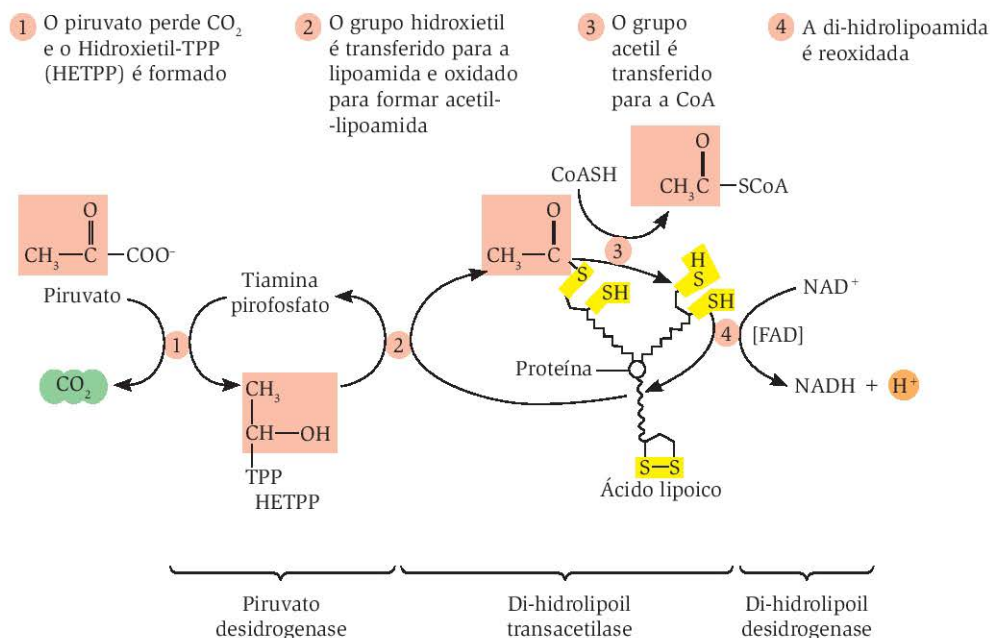
Nesta etapa, a hidroxietila unida à TPP sofre *oxidação*, originando uma molécula de acetila, transferida para o cofator (grupo prostético) lipoamida (*E2*), tendo como produto a molécula de *acetil-lipoamida*. Nesta etapa, ocorre a regeneração da TPP e a ação catalítica da enzima *E1* (piruvato desidrogenase) (Figura 18.3).

## 18.1.3 ETAPA 3

Nesta última etapa, temos a formação da molécula de acetil-CoA, por meio da retirada da acetila, da acetil-lipoamida, para a CoA, sendo essa reação catalisada pela enzima E2 (*di-hidrolipoil transacetilase*) (Figura 18.3).

Além da acetil-CoA, nesta etapa também ocorre a liberação do produto *di-hidrolipoamida*, que precisa ser oxidado à lipoamida, pela ação catalítica da enzima E3 (*di-hidrolipoil desidrogenase*), com a transferência de dois elétrons para a flavina adenina dinucleotídeo (FAD), que atua como um grupo prostético dessa enzima. Posteriormente, os elétrons serão transferidos para o  $\text{NAD}^+$ , finalizando esta etapa e dando condições para que o complexo piruvato desidrogenase volte a funcionar (Figura 18.3).

O complexo piruvato desidrogenase atua de maneira muito eficiente e integrada, pois o produto de uma reação serve como substrato para a próxima reação química, resultando na molécula de acetil-CoA (direcionada para o Ciclo de Krebs) e de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (direcionado para a cadeia transportadora de elétrons).

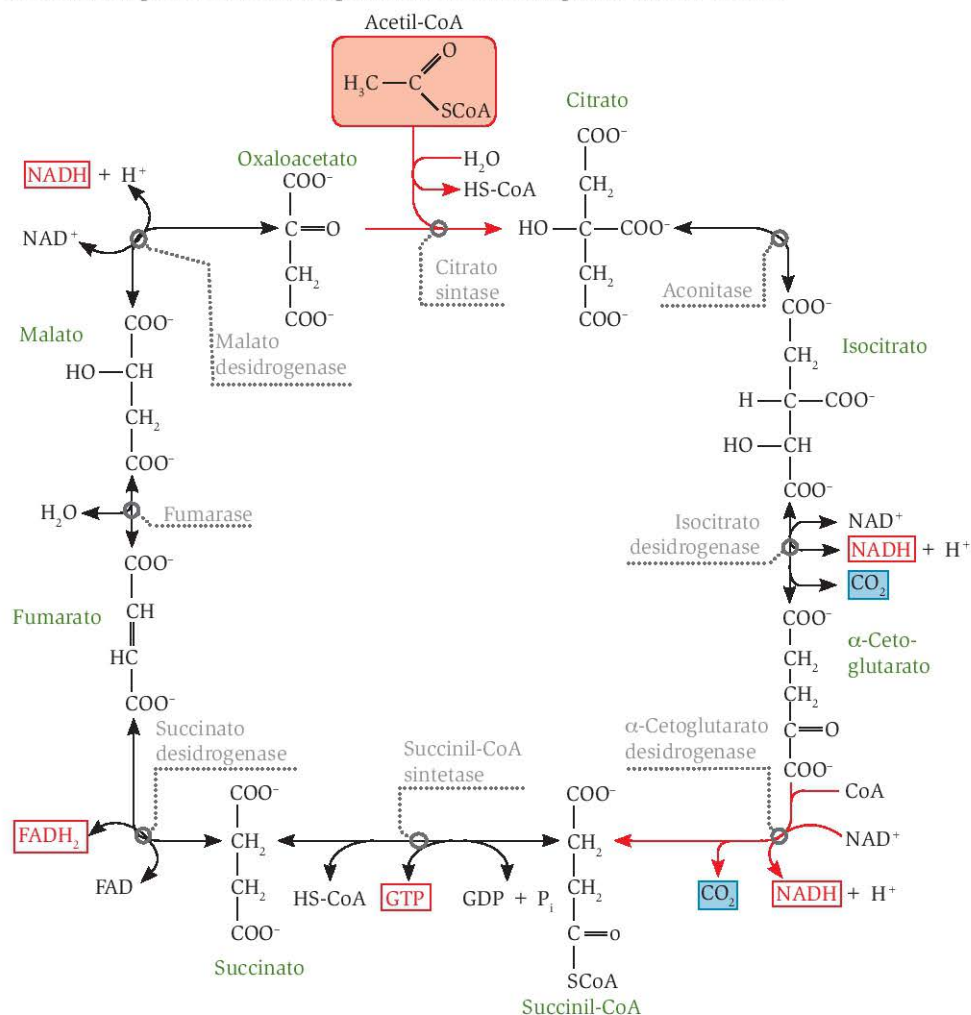


**Figura 18.3:** Processo de descarboxilação do piruvato pela ação do complexo piruvato desidrogenase (CPD) na seguinte ordem: 1) o piruvato sofre descarboxilação, liberando uma molécula de  $\text{CO}_2$  e formando uma molécula de *hidroxietil-TPP* (HETPP) pela ação da enzima *piruvato desidrogenase* (E1); 2) a molécula de hidroxietil-TPP, formada na etapa anterior, sofre oxidação, originando uma molécula de acetila, a qual é transferida para o cofator (grupo prostético) lipoamida (E2), tendo como produto a molécula de *acetil-lipoamida* pela ação da enzima E1 (*piruvato desidrogenase*), ocorrendo a regeneração da TPP; 3) formação da molécula de *acetil-CoA*, por meio da retirada da acetila, da acetil-lipoamida, para a CoA, sendo esta reação catalisada pela enzima E2 (*di-hidrolipoil transacetilase*); 4) nesta etapa ocorre a reoxidação da *di-hidrolipoamida* à lipoamida pela ação catalítica da enzima E3 (*di-hidrolipoil desidrogenase*), com a transferência de dois elétrons para o FAD e posteriormente os elétrons serão transferidos para o  $\text{NAD}^+$ , formando  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

### 18.1.4 OXIDAÇÃO DA MOLÉCULA DE ACETIL-CoA

Nesta fase de produção de energia, ocorre a oxidação total dos produtos derivados de glicose (carboidratos), ácidos graxos e aminoácidos, acarretando a liberação de  $\text{CO}_2$ .

O Ciclo de Krebs, assim como a glicólise, é uma etapa metabólica que sofre um controle multienzimático (Figura 18.4), o qual tem como objetivo a oxidação da molécula de acetil-CoA em duas moléculas de  $\text{CO}_2$  e, simultaneamente, a captação dos elétrons de alta energia de moléculas energéticas. Esse processo metabólico tem como função fornecer energia para o organismo, mas, ao mesmo tempo, produtos intermediários desse ciclo podem ser utilizados para a síntese de moléculas biologicamente importantes, como: glicose, aminoácidos, nucleotídeos e porfirinas. Os elétrons obtidos no ciclo são utilizados para a síntese de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ , os quais são direcionados para a cadeia transportadora de elétrons para a síntese de ATP.

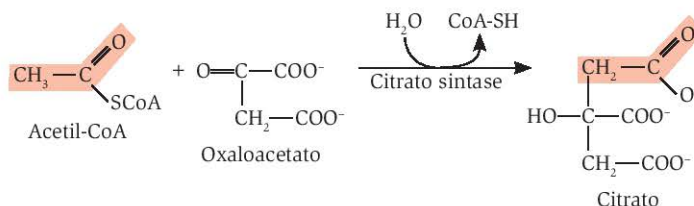


**Figura 18.4:** Reações que ocorrem no Ciclo de Krebs. Este ciclo tem início na condensação da molécula de acetil-CoA com a molécula de oxaloacetato, dando origem ao citrato. Durante a ocorrência do ciclo, ocorre a liberação de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NADH} + \text{H}^+$ ,  $\text{FADH}_2$  e  $\text{GTP}$  e, ao final do ciclo, ocorre a regeneração da molécula de oxaloacetato.

## 18.2 ETAPAS DO CICLO DE KREBS

### 18.2.1 FORMAÇÃO DE CITRATO

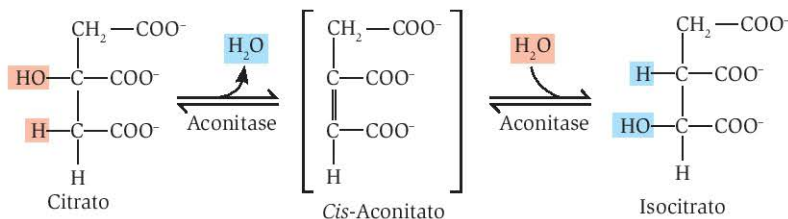
O Ciclo de Krebs tem início a partir do momento em que ocorre a condensação entre a molécula de oxaloacetato (quatro carbonos) e a molécula de acetil-CoA (dois carbonos), com a participação da enzima *citrato sintase*, formando a molécula de citrato (Figura 18.5), a qual apresenta um total de seis carbonos, sendo esta reação irreversível. Para que ocorra a ação dessa enzima nesta etapa do processo, torna-se necessária a adição de uma molécula de  $H_2O$ . Com a formação da molécula de *citrato*, ocorre a liberação da CoA-SH.



**Figura 18.5:** Representação do processo de condensação da molécula de acetil-CoA (dois carbonos) com a molécula de oxaloacetato (quatro carbonos), dando origem à molécula de citrato (seis carbonos), reação essa catalisada pela enzima citrato sintase, utilizando uma molécula de água e liberando o radical CoA-SH.

### 18.2.2 ISOMERIZAÇÃO DO CITRATO

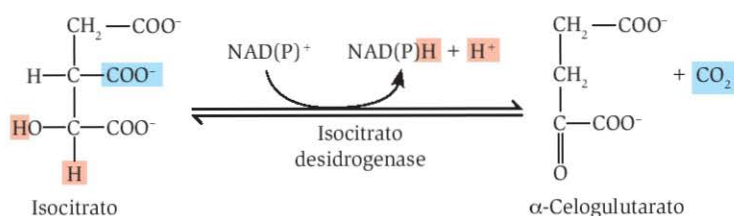
A molécula de citrato formada na etapa anterior sofre a ação da enzima *aconitase*, formando a molécula de *isocitrato*. Esta reação tem por objetivo a troca de posição da hidroxila para um carbono adjacente. Para tal processo, primeiramente ocorre a desidratação do citrato, originando a molécula de *cis*-aconitato e, conseqüentemente, a hidratação dessa nova molécula originando a molécula de *isocitrato* (Figura 18.6).



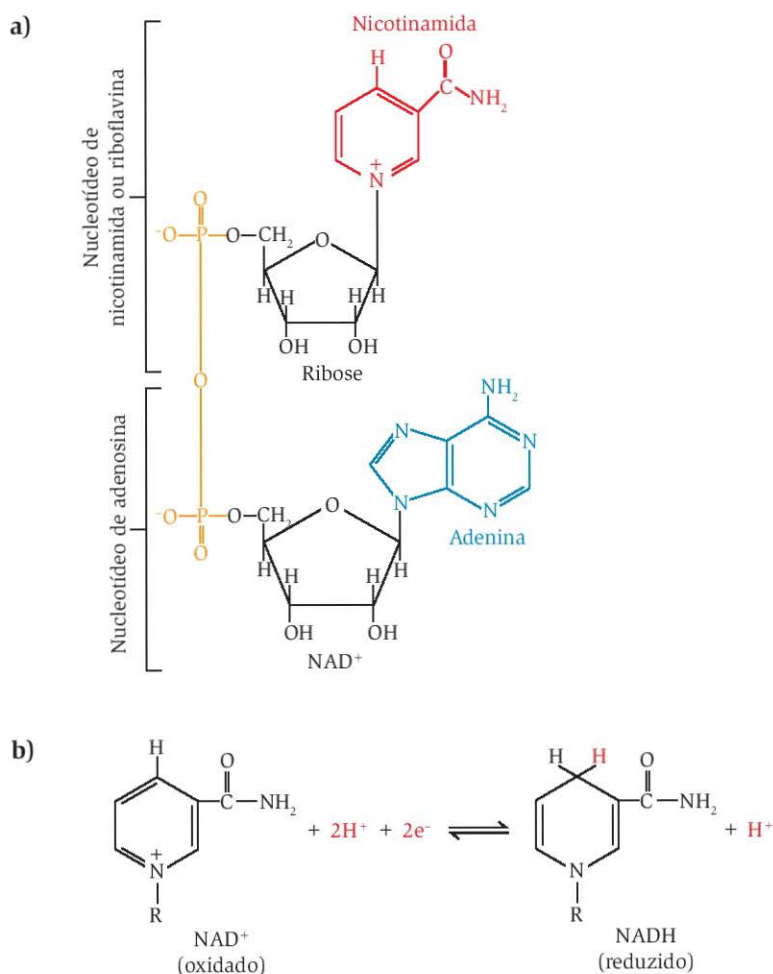
**Figura 18.6:** Isomerização da molécula de citrato em *cis*-aconitato, com a perda de uma molécula de água e, conseqüentemente, a transformação de *cis*-aconitato em isocitrato, com a adição de uma molécula de água; ambas as reações sendo catalisadas de forma reversível pela enzima aconitase.

### 18.2.3 DESCARBOXILAÇÃO OXIDATIVA DO ISOCITRATO

Com a síntese de isocitrato, ocorre a ativação da enzima *isocitrato desidrogenase*, a qual tem por função promover a descarboxilação da molécula de isocitrato, transformando-a em  $\alpha$ -cetoglutarato (Figura 18.7). Nesta etapa, temos a liberação da primeira molécula de  $\text{CO}_2$  e redução do  $\text{NAD}^+$  em  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (Figura 18.8).



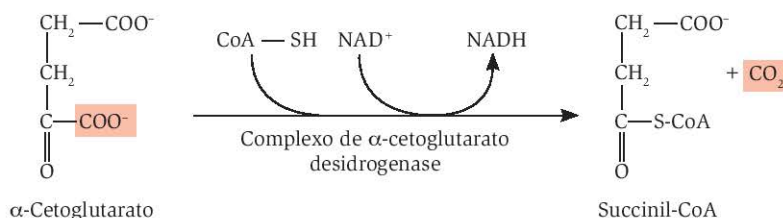
**Figura 18.7:** Processo de descarboxilação da molécula de isocitrato em  $\alpha$ -cetoglutarato. Esta reação enzimática é favorecida pela enzima isocitrato desidrogenase, a qual tem por função retirar uma molécula de  $\text{CO}_2$  e reduzir o  $\text{NAD}^+$  em  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .



**Figura 18.8:** Forma oxidada da molécula de nicotinamida adenina dinucleotídeo ( $\text{NAD}^+$ ): (a) com a base nitrogenada nicotinamida e adenina, a ribose e o grupo fosfato; (b) processo de oxidorredução do  $\text{NAD}^+$ .

### 18.2.4 DESCARBOXILAÇÃO DO $\alpha$ -CETOGLUTARATO

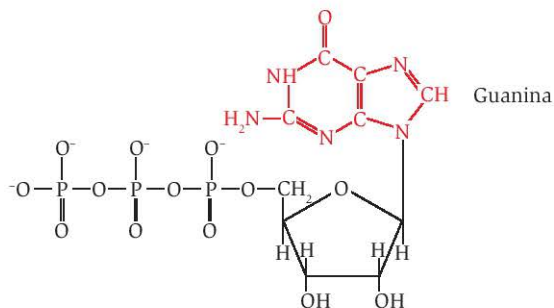
Nesta etapa do ciclo, ocorre a liberação da segunda molécula de  $\text{CO}_2$ . Esta fase é controlada pela ação do complexo de enzimas  *$\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase*, apresentando as coenzimas tiamina pirofosfato, ácido lipoico e NAD. Esse complexo enzimático promove a liberação de uma molécula de  $\text{CO}_2$  da molécula de  $\alpha$ -cetoglutarato e, ao mesmo tempo, favorece a adição de uma molécula de CoA-SH, originando a molécula de *succinil coenzima-A* (*succinil-CoA*), com a concomitante redução do  $\text{NAD}^+$  para  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (Figura 18.9).



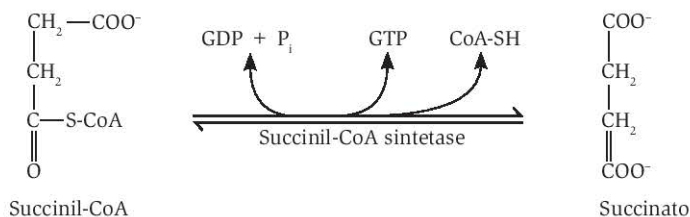
**Figura 18.9:** Processo de descarboxilação de  $\alpha$ -cetoglutarato em succinil-CoA pela ação do complexo enzimático  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase.

### 18.2.5 FORMAÇÃO DO SUCCINATO

A molécula de succinil-CoA é um tioéster altamente rico em energia e, com a ação da enzima *succinil-CoA sintetase*, ocorre a clivagem da ligação tioéster, liberando uma quantidade de energia suficiente para a síntese de uma molécula de GTP (Figura 18.10) e a síntese do *succinato* (Figura 18.11). Esta é a única etapa do Ciclo de Krebs que forma um composto fosforilado.



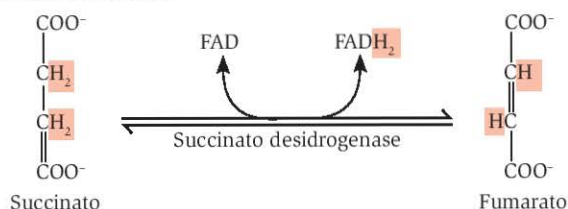
**Figura 18.10:** Estrutura da molécula de guanosina trifosfato (GTP).



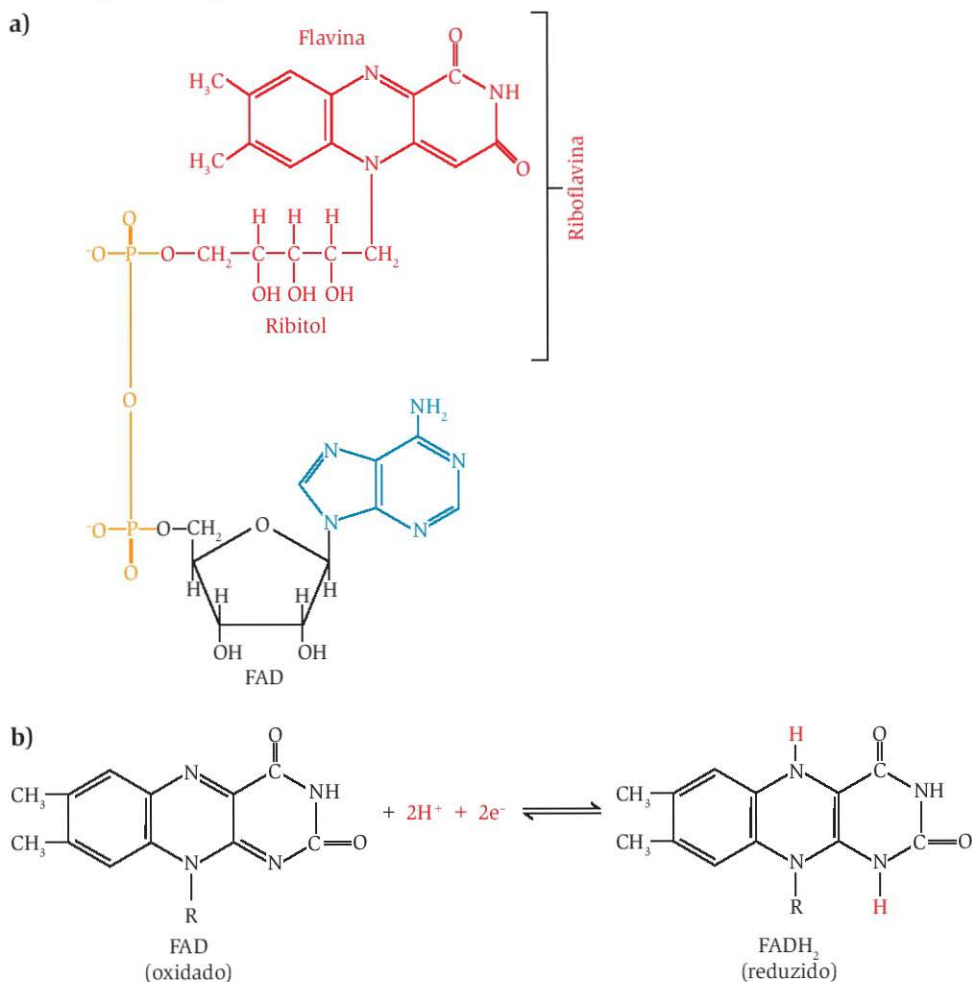
**Figura 18.11:** Etapa de conversão de succinil-CoA em succinato, reação esta catalisada pela enzima succinil-CoA sintetase, a qual tem por função retirar o radical CoA-SH, rompendo a ligação tioéster e, consequentemente, promovendo a redução da molécula de GDP em GTP.

### 18.2.6 OXIDAÇÃO DO SUCCINATO

Com a ação da enzima *succinato desidrogenase* (Figura 18.12) sobre a molécula de succinato, ocorre uma transformação, a qual acaba formando a molécula de fumarato e reduzindo o  $\text{FAD}^+$  para  $\text{FADH}_2$  (Figura 18.13), o qual será utilizado posteriormente na cadeia transportadora de elétrons.



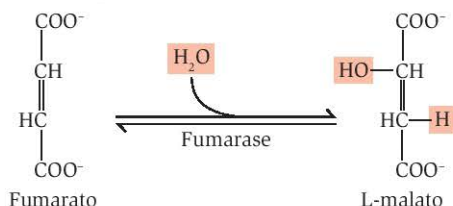
**Figura 18.12:** Etapa em que ocorre a oxidação da molécula de succinato, originando a molécula de fumarato com a participação da enzima succinato desidrogenase. Nesta fase ocorre a redução do  $\text{FAD}^+$  para  $\text{FADH}_2$ .



**Figura 18.13:** Forma oxidada da molécula de flavina adenina dinucleotídeo (FAD): (a) apresentando a base nitrogenada riboflavina e adenina, a ribitol, e o grupo fosfato; (b) processo de oxidorredução do FAD.

### 18.2.7 HIDRATAÇÃO DO FUMARATO

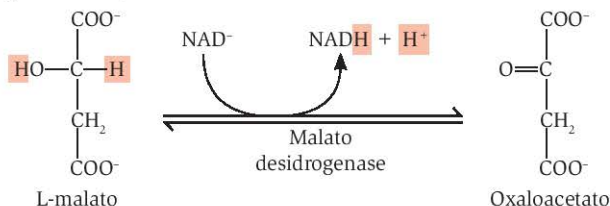
O próximo passo deste ciclo é o processo de hidratação do fumarato pela ação da enzima *fumarase*, a qual funciona com a adição de uma molécula de água, dando origem ao composto L-malato (Figura 18.14).



**Figura 18.14:** Etapa de hidratação da molécula de fumarato, por meio da enzima fumarase, dando origem à molécula de L-malato.

### 18.2.8 OXIDAÇÃO DO MALATO

Nesta fase do ciclo, a molécula de malato sofre a ação da enzima *malato desidrogenase*, a qual promove a retirada de elétrons do malato, os quais serão utilizados no processo de redução do  $\text{NAD}^+$  para  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , e, conseqüentemente, a regeneração da molécula de oxaloacetato (Figura 18.15).



**Figura 18.15:** Processo de oxidação do L-malato e consequente regeneração da molécula de oxaloacetato, reação esta catalisada pela enzima malato desidrogenase. Notar que nesta reação química ocorre a redução da terceira molécula de  $\text{NAD}^+$  para  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

## 18.3 RENDIMENTO ENERGÉTICO DO CICLO DE KREBS

O Ciclo de Krebs sofre uma regulação por meio da ativação ou inibição de suas enzimas. Dentre as mais importantes, podemos destacar: citrato sintase, isocitrato desidrogenase e a alfaetoglutarato desidrogenase.

Outro fato que pode controlar este ciclo é a quantidade de ADP disponível, pois, se a quantidade de ADP for baixa, significa que a formação de ATP diminuiu devido ao fato de não existirem moléculas aceptoras de fosfato (ADP), diminuindo o processo de oxidação das moléculas de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e  $\text{FADH}_2$  na cadeia respiratória. Por outro lado, se a quantidade de ADP for alta, significa que está ocorrendo um grande consumo energético pelo organismo em questão, pois esse ADP é formado a partir da hidrólise de ATP, o que irá aumentar a velocidade da fosforilação oxidativa (produção de ATP na cadeia respiratória).

A partir de uma volta completa realizada pelo Ciclo de Krebs, temos a produção de três moléculas de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , uma de  $\text{FADH}_2$  e uma de GTP. As moléculas de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e

FADH<sub>2</sub> serão oxidadas na cadeia transportadora de elétrons, formando moléculas de ATP. A estequiometria para cada molécula é de aproximadamente:

- NADH + H<sup>+</sup> = 2,5 ATP;
- FADH<sub>2</sub> = 1,5 ATP; e
- GTP = 1 ATP.

Portanto, podemos dizer que, a cada volta realizada pelo Ciclo de Krebs, temos a produção, em potencial, de dez moléculas de ATP, conforme demonstrado na Tabela 18.1.

**Tabela 18.1:** Demonstração da quantidade de energia que pode ser gerada a partir da degradação de uma molécula de glicose. É importante notar que estão representados os processos de glicólise, descarboxilação do piruvato e Ciclo de Krebs. É preciso descontar as duas moléculas de ATP que foram consumidas na primeira etapa da glicólise. Dessa forma, ao final teremos rendimento total de 32 moléculas de ATP.

RENDIMENTO ENERGÉTICO DA OXIDAÇÃO DA GLICOSE					
	Glicólise	Descarboxilação do piruvato	Ciclo de Krebs	Total	Total de ATP
Gasto de ATP	2 ATP	—	—	2 ATP	-2
ATP	4	—	—	4 ATP	4
NADH+H <sup>+</sup>	2	2	6	10	25
FADH <sub>2</sub>	—	—	2	2	3
GTP	—	—	2	2	2

## 18.4 FONTES BIOLÓGICAS DE ACETIL-CoA

Partindo do ponto de vista da necessidade de produção de energia em nosso organismo, sendo a forma mais efetiva a via anaeróbia, pode-se obter a molécula de acetil-CoA de alguns compostos orgânicos, como: a partir da degradação de ácidos graxos (beta-oxidação), a partir de acetato (degradação do etanol), de carboidratos (como visto anteriormente a partir da molécula de glicose) e a partir da degradação de alguns aminoácidos (como, por exemplo, a alanina, a qual é convertida em piruvato pelo processo de gliconeogênese).

Se, por algum motivo, o Ciclo de Krebs estiver deficiente em oxaloacetato, este pode ser suprido pelo uso do piruvato, que pode sofrer a ação da enzima piruvato carboxilase e ser convertido em oxaloacetato.

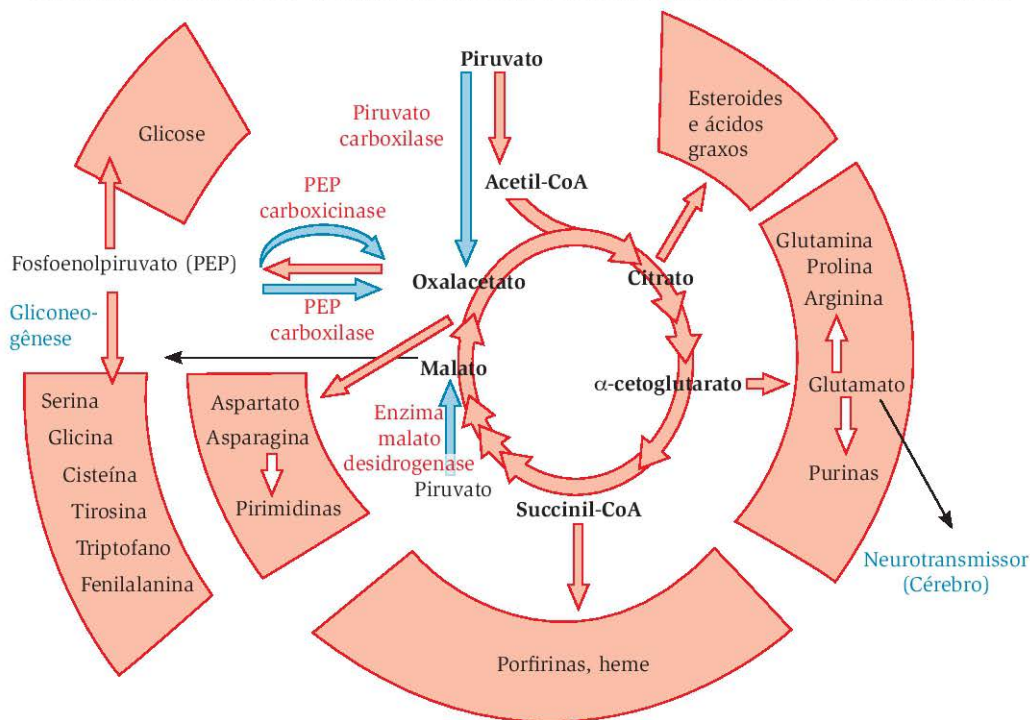
## 18.5 PRODUTOS FORMADOS A PARTIR DO CICLO DE KREBS

O Ciclo de Krebs tem como principal função a produção de coenzimas que podem ser utilizadas para a síntese de ATP em nosso organismo, mas, além dessa função, produtos intermediários desse ciclo podem ser convertidos em precursores úteis para a biossíntese. Por esse motivo, podemos dizer que esse ciclo é anfibólico, isto é, auxilia tanto em

processos catabólicos como anabólicos. Os intermediários podem dar origem a compostos, como (Figura 18.16):

- oxaloacetato: pode ser convertido em fosfoenolpiruvato, glicose e aminoácidos (aspartato);
- citrato: ácidos graxos, colesterol;
- alfacetoglutarato: pode ser convertido em glutamato (aminoácido);
- succinil-CoA: pode ser convertida em porfirinas, grupo heme e clorofila (vegetais);
- malato: pode ser convertido em piruvato.

O glutamato formado a partir do  $\alpha$ -cetoglutarato pode ser utilizado na síntese de outros aminoácidos, como glutamina, arginina e prolina, e também pode dar origem a purinas. O citrato formado no início do Ciclo de Krebs pode ser direcionado da mitocôndria para o citosol celular, local em que sofre a ação da enzima *citrato liase*, tendo como produtos oxaloacetato e acetil-CoA. Essa molécula de acetil-CoA pode ser utilizada para a síntese de ácidos graxos e de colesterol. Em contrapartida, o oxaloacetato pode ser convertido em malato, ao sofrer a catálise da enzima *malato desidrogenase*, e este, por sua vez, pode ser convertido em piruvato no citosol, podendo retornar para o interior da mitocôndria e ser convertido novamente em oxaloacetato por meio da ação catalítica da enzima *piruvato carboxilase* (Figura 18.16).



**Figura 18.16:** Esquema representativo do papel do Ciclo de Krebs em processos metabólicos (anabolismo).

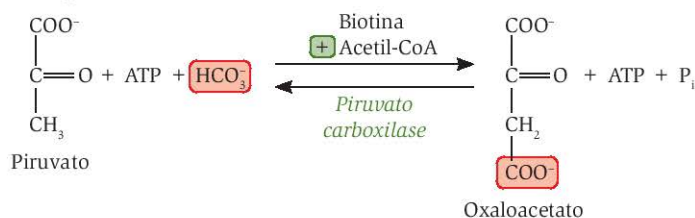
O Ciclo de Krebs pode ser regulado nas etapas catalisadas pelas enzimas *citrato sintase*, *isocitrato desidrogenase* e  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase (Figura 18.4). Essas enzimas são controladas pelos seus próprios produtos, como, por exemplo: o citrato inibe a *citrato sintase*, a succinil-CoA e NADH inibem a  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase e o NADH e ATP inibem a *isocitrato desidrogenase*.

O complexo piruvato desidrogenase (CPD) também sofre um controle de sua velocidade, pois, quando existe uma grande concentração de acetil-CoA, a enzima E2 (*di-hidrolipoil transacetilase*) é inibida, ao passo que o NADH promove a inibição da E3 (*di-hidrolipoil desidrogenase*). Esse tipo de ação ocorre para “avisar” a célula que a demanda energética é suficiente para a atividade celular, não necessitando produzir mais energia do que o requerido. Todo esse processo poderá ser interrompido no momento em que a atividade celular — como, por exemplo, um exercício físico — voltar a acontecer e consumir mais ATP, gerando uma quantidade maior de ADP, promovendo novamente a ativação do complexo piruvato desidrogenase.

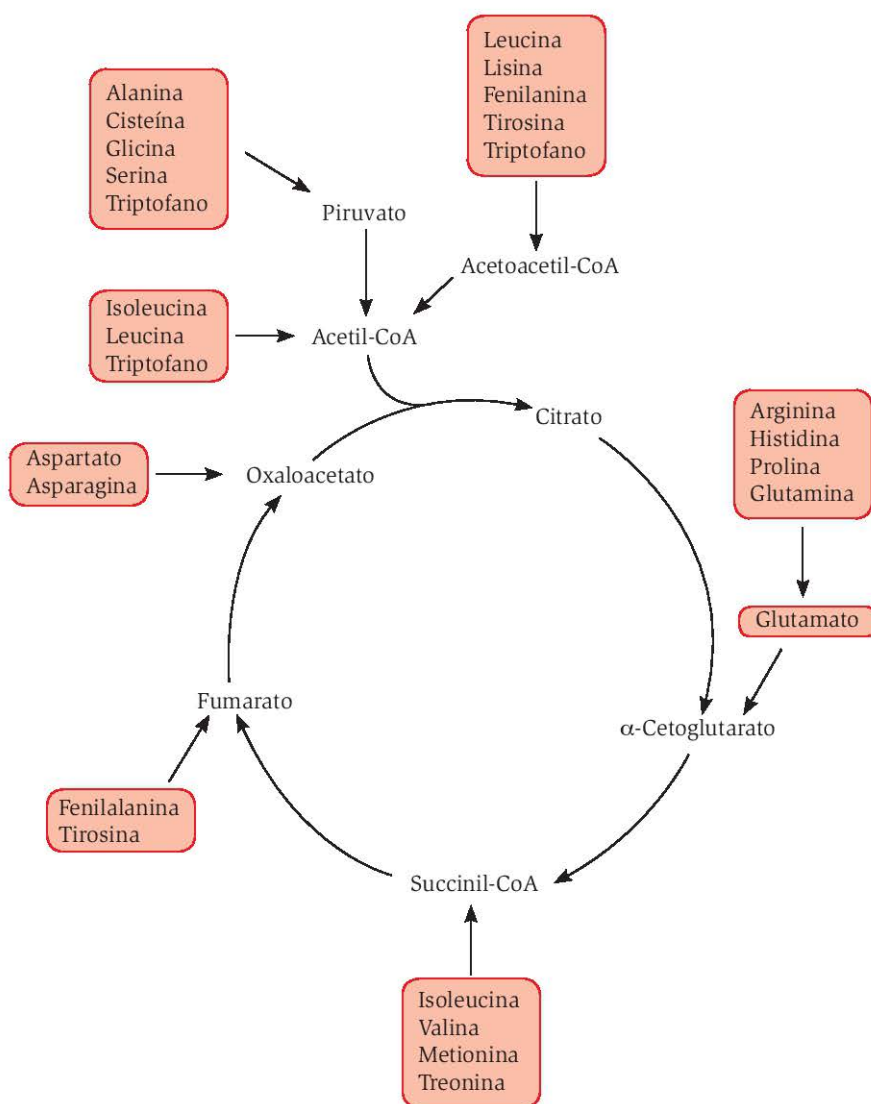
## 18.6 REAÇÕES ANAPLERÓTICAS DO CICLO DE KREBS

Como dito anteriormente, os intermediários do Ciclo de Krebs podem ser utilizados como precursores biossintéticos para a síntese de compostos orgânicos, o que acaba por interferir no bom funcionamento desse ciclo. Contudo, para que o ciclo continue a funcionar de maneira adequada, é necessária a síntese de intermediários do Ciclo de Krebs. As reações químicas responsáveis por essa etapa são denominadas *reações anapleróticas* (preenchimento), sendo uma das mais importantes a catalisada pela enzima *piruvato carboxilase* (Figuras 18.16 e 18.17), a qual é ativada por acetil-CoA (modulador alostérico) em períodos em que a atividade do Ciclo de Krebs se encontra baixa, e, conseqüentemente, há um acúmulo de acetil-CoA. A referida enzima favorece a síntese de mais oxaloacetato a partir do piruvato, proporcionando um aumento na velocidade do Ciclo de Krebs. A enzima piruvato carboxilase necessita da biotina como cofator, ATP e  $Mg^{2+}$  e se encontra distribuída em vários tecidos corpóreos, como: cérebro, fígado, fibroblasto e adipócito. A ação dessa enzima é controlada por meio da concentração de acetil-CoA e, de acordo com o funcionamento do Ciclo de Krebs, ocorre diminuição na concentração de oxaloacetato e diminuição da ação da enzima citrato sintase, fato que implica o aumento da concentração de acetil-CoA, o que acaba por ativar a enzima piruvato carboxilase, promovendo a síntese de oxaloacetato. O fosfoenolpiruvato pode ser utilizado para a mesma finalidade, isto é, pode ser convertido em oxaloacetato para “alimentar” o Ciclo de Krebs.

Quando em nosso organismo ocorre a oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar, estes acabam tendo como produto a succinil-CoA, um intermediário do Ciclo de Krebs. A degradação de aminoácidos (processo de transaminação) também pode gerar intermediários do Ciclo de Krebs, como, por exemplo,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato e oxaloacetato (Figura 18.18).



**Figura 18.17:** Ação da enzima piruvato carboxilase, a qual promove a conversão de piruvato em oxaloacetato, intermediário do Ciclo de Krebs. É importante notar que, na reação, ocorre o consumo de um ATP e de bicarbonato. A biotina atua como cofator e a acetil-CoA atua como regulador alostérico positivo da enzima.



**Figura 18.18:** Esquema representativo das possíveis conversões biológicas dos esqueletos carbônicos dos aminoácidos em intermediários do Ciclo de Krebs.

Ao se realizar uma atividade física intensa, ocorre aumento na concentração de intermediários do Ciclo de Krebs, fator esse que acaba elevando sua velocidade por consequência do aumento na atividade das enzimas *citrato sintase*, *isocitrato desidrogenase* e  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase. Nesse caso, ocorre a via glicolítica com uma velocidade aumentada, o que gera grande quantidade de piruvato, o qual pode ser convertido em lactato (fermentação láctica). Para evitar o aumento na concentração de lactato, o piruvato é convertido em  $\alpha$ -cetoglutarato pela ação da enzima *piruvato carboxilase*, aumentando, dessa forma, a capacidade do Ciclo de Krebs no processo de oxidação do piruvato.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATTIA, R. R.; CONNNAUGHTON, S.; BOONE, L. R.; WANG, F.; ELAM, M. B.; NESS, G. C.; COOK, G. A.; PARK, E. A. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) by thyroid hormone: role of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator (pgc-1 $\alpha$ ). *Journal of Biological Chemistry*, 22, 285(4): 2375-2385, jan. 2010.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BRAUN, S.; BERG, C.; BUCK, S.; GREGOR, M.; KLEIN, R. Catalytic domain of PDC-E2 contains epitopes recognized by antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 28, 16(8): 973-981, fev. 2010.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CURI, R. et al. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* [online]. v. 47, n. 2, p. 135-143, 2003.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GLUSHAKOVA, L. G.; LISANKIE, M. J.; ERUSLANOV, E. B.; OJANO-DIRAIN, C.; ZOLOTUKHIN, I.; LIU, C.; SRIVASTAVA, A.; STACPOOLE, P. W. AAV3-mediated transfer and expression of the pyruvate dehydrogenase E1  $\alpha$  subunit gene causes metabolic remodeling and apoptosis of human liver cancer cells. *Molecular Genetics and Metabolism*, 98(3):289-299, nov. 2009.
- GONÇALVES, S.; PAUPE, V.; DASSA, E. P.; BRIÈRE, J. J.; FAVIER, J.; ROQUEPLO, A. P. G.; BÉNIT, P.; RUSTIN, P. Rapid determination of tricarboxylic acid cycle enzyme activities in biological samples. *BMC Biochemistry*, 11:5, 2010.
- JEOUNG, N. H.; HARRIS, R. A. Role of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in regulation of blood glucose levels. *Korean Diabetes Journal*, 34:274-283, 2010.
- KATO, M.; WYNN, R. M.; CHUANG, J. L.; TSO, S. C.; MACHIUS, M.; LI, J.; CHUANG, D. T. Structural basis for inactivation of the human pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation: role of disordered phosphorylation loops. *Structure*, 10; 16(12):1849-1859, dez. 2008.
- LACERDA, A.; LEROUX, T.; MORATA, T. Efeitos ototóxicos da exposição ao monóxido de carbono: uma revisão. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, v. 17, n. 3, set.-dez. 2005.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LOCASALE, J. W.; CANTLEY, L. C. Altered metabolism in cancer. *BMC Biology*, 8:88, 2010.
- MARQUEZI, M. L.; COSTA, A. S. Implicações do jejum e restrição de carboidratos sobre a oxidação de substratos. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, 7(1):119-129, 2008.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- PATEL, M. S.; KOROTCHKINA, L. G.; SIDHU, S. Interaction of E1 and E3 components with the core proteins of the human pyruvate dehydrogenase complex. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 1, 61(1-2):2-6, nov. 2009.
- PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCH JR., A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* [online], v. 47, n. 2, p. 111-127, 2003.
- PHILLIPS, D.; APONTE, A. M.; FRENCH, S. A.; CHESS, D. J.; BALABAN, R. S. Succinyl-CoA synthetase is a phosphate target for the activation of mitochondrial metabolism. *Biochemistry*, 4, 48(30): 7140-7149, aug. 2009.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- VIJAYAKRISHNAN, S.; KELLY, S. M.; GILBERTO, R. J. C.; CALLOW, P.; BHELLA, D.; FORSYTH, T.; LINDSAY, J. G.; BYRON, O. Solution structure and characterisation of the human pyruvate dehydrogenase complex core assembly. *Journal of Molecular Biology*, 28, 399(1):71-93, maio 2010.

## EXERCÍCIOS

1. Ao analisarmos a estrutura de uma célula eucariótica, podemos dizer que as enzimas responsáveis pelo Ciclo de Krebs localizam-se:
  - a) na membrana interna da mitocôndria.
  - b) no citosol.
  - c) na matriz mitocondrial.
  - d) no espaço intermembranar.
  - e) no ribossomo.
2. No complexo piruvato desidrogenase (CPD) não há:
  - a)  $\text{NAD}^+$ .
  - b) ácido lipoico.
  - c) tiamina pirofosfato.
  - d) piridoxal fosfato.
  - e) coenzima A.
3. O Ciclo de Krebs é a etapa que segue a via glicolítica, ocorrendo na matriz mitocondrial, sendo responsável pela síntese de moléculas potencialmente energéticas ( $\text{NADH}/\text{FADH}_2$ ), mas esse ciclo pode ser iniciado após o piruvato ser convertido em:
  - a) acetaldeído.
  - b) lactato.
  - c) etanol.
  - d) acetil-CoA.
  - e) citrato.
4. Com relação ao Ciclo de Krebs, analise as alternativas abaixo e assinale a incorreta.
  - a) São geradas moléculas de GTP, carregadoras de energia para os processos energéticos do sistema biológico.
  - b) Ocorre a síntese de intermediários que podem servir como matéria-prima para a síntese de aminoácidos, nucleotídeos e gorduras.
  - c) Ocorre a liberação de íons  $\text{H}^+$ , os quais serão direcionados para a cadeia transportadora de elétrons.
  - d) Pode ser “alimentado” por moléculas provenientes do catabolismo dos aminoácidos, hexoses e triacilgliceróis.
  - e) Existem algumas etapas que não precisam da participação de enzimas como catalisadoras.
5. Em condições anaeróbicas, para que o músculo esquelético continue a exercer as suas atividades e para que continue a gerar energia (ATP), é necessário que este utilize o piruvato produzido por meio da glicólise, fato que leva à conversão de piruvato em:
  - a) acetil-CoA.
  - b) succinato.
  - c) lactato.
  - d) citrato.
  - e) malonato.



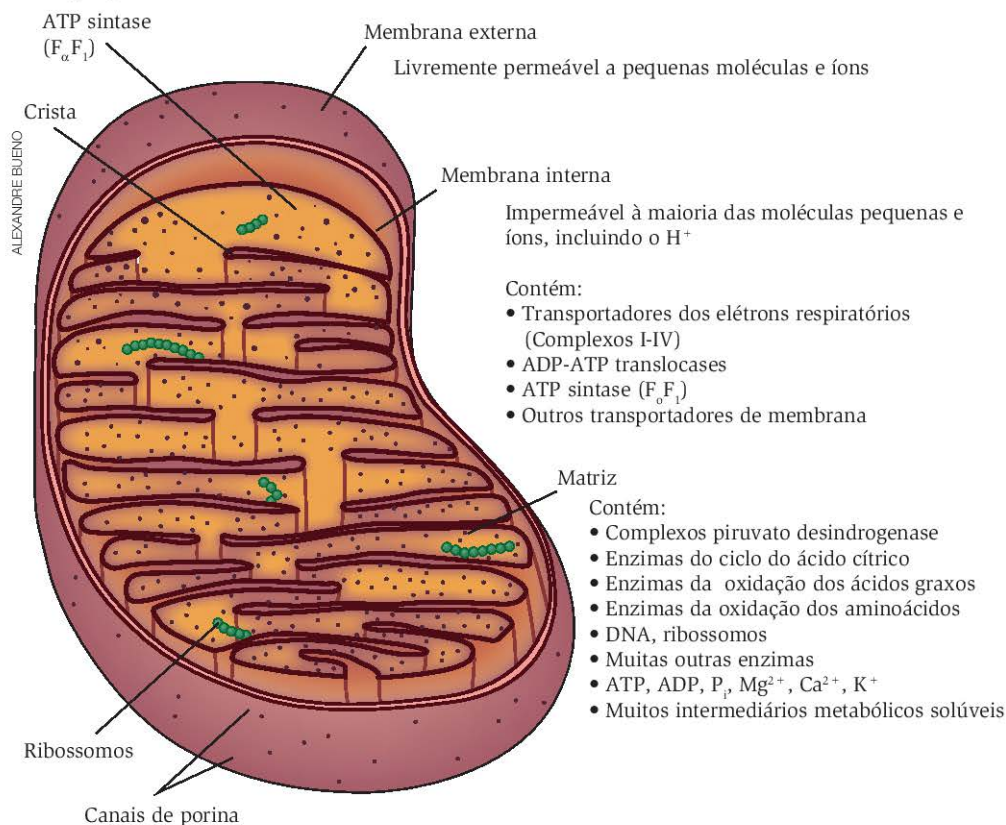
## CAPÍTULO 19

# CADEIA RESPIRATÓRIA (FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA)

### 19.1 O SISTEMA TRANSPORTADOR DE ELÉTRONS

A degradação de moléculas biologicamente importantes gera, de forma direta, uma quantidade pequena de ATP no processo de fosforilação em nível de substrato. Porém, os processos de glicólise, Ciclo de Krebs e betaoxidação geram uma grande quantidade de ATP de forma indireta, por meio da formação de coenzimas reduzidas como o  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e o  $\text{FADH}_2$ , os quais serão posteriormente oxidados na cadeia transportadora de elétrons. Essa cadeia é formada por enzimas e compostos não enzimáticos encontrados na membrana interna da mitocôndria (Figuras 19.1 e 19.2), cuja função é transportar elétrons, reciclar o NAD e o FAD, e produzir energia na forma de ATP.

Dentre os transportadores de elétrons, estão os citocromos, compostos orgânicos ricos em ferro. Através dessa cadeia, são transportados elétrons para o espaço intermembrano (entre a membrana interna e a externa) da mitocôndria a partir da matriz mitocondrial, e, ao serem direcionados novamente para a região da matriz mitocondrial, promoverão um gradiente eletroquímico, o qual será utilizado para a síntese de ATP, com o auxílio da ATP-sintase, uma molécula de grande importância biológica para o fornecimento de energia para as células.



**Figura 19.1:** Representação de uma mitocôndria. É importante notar que a crista mitocondrial representa uma grande área da mitocôndria, sendo nessa região encontrada a ATP-sintase, responsável pela síntese de ATP. Na região da matriz mitocondrial, existem vários compostos, como enzimas, ribossomos e coenzimas.

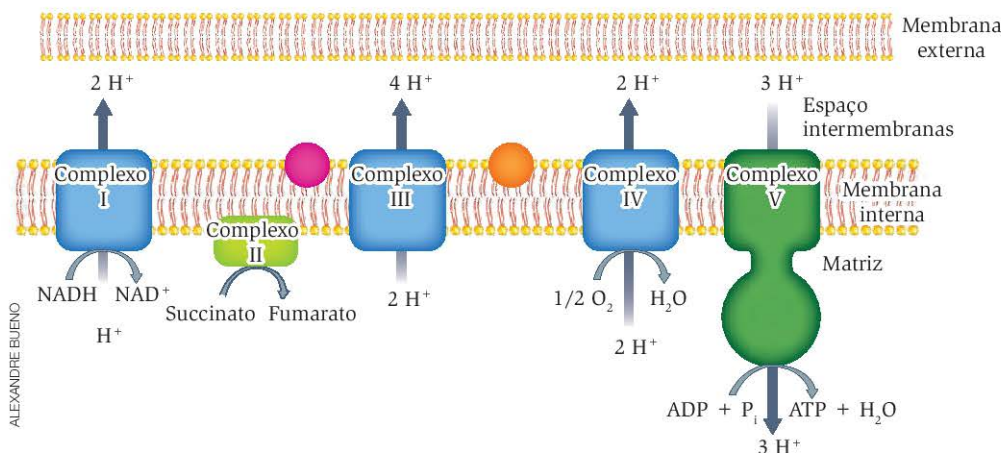
Existem, na cadeia de oxidação fosforilativa, três locais nos quais a energia liberada pela oxidação é gradualmente transferida para o ATP, graças à fosforilação do ADP. Nesses locais da cadeia, ocorre liberação de energia, com o seu armazenamento por fosforilação. Existem moléculas tóxicas, como o dinitrofenol, que podem promover o desacoplamento dessa transferência de energia, bloqueando a síntese de ATP e dissipando a energia sob a forma de calor.

Ao chegarem ao fim do sistema transportador de elétrons, os elétrons reagem com moléculas de oxigênio, produzindo  $H_2O$ , graças a um sistema enzimático, chamado citocromo-oxidase. Esse oxigênio com um elétron a mais se combina com os prótons, produzindo água. A citocromo-oxidase é fortemente inibida pelo cianeto, razão pela qual esse composto é extremamente tóxico.

Portanto, a respiração celular aeróbia produz  $CO_2$ ,  $H_2O$  e energia (calor), segundo a equação global:



Como na mitocôndria, o consumo de oxigênio está relacionado à fosforilação de ADP; o processo recebeu o nome de *fosforilação oxidativa*. O ADP é transferido do citossol para a mitocôndria, onde é transformado em ATP, que passa para o citossol, no qual vai exercer sua função como combustível celular. Existe, portanto, um fluxo constante de ADP para dentro e ATP para fora da mitocôndria (Figura 19.2).



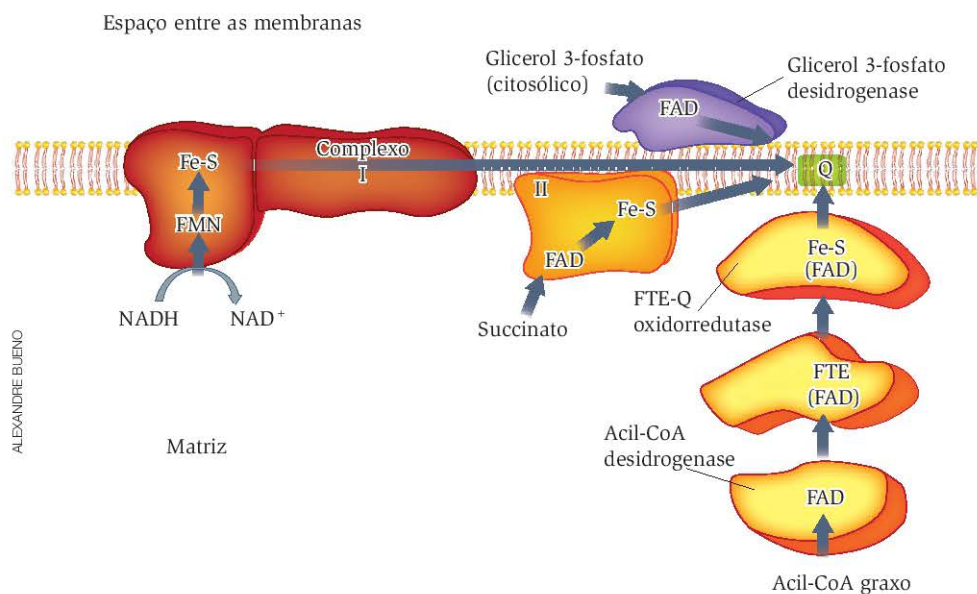
**Figura 19.2:** Esquema geral da cadeia transportadora de elétrons, mostrando a participação dos complexos I, II, III, IV e V na transferência de elétrons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar, com a consequente formação de ATP pelo complexo V. A coenzima-Q está representada pelo círculo rosa e o citocromo-c pelo círculo vermelho.

Do ponto de vista de rendimento energético, a mitocôndria é muito mais eficiente do que os motores construídos pelo homem. Calcula-se que aproximadamente a metade da energia liberada dos nutrientes é armazenada pelas mitocôndrias em moléculas de ATP. Os outros 50% são dissipados sob forma de calor, que é utilizado para aquecer o corpo.

Os componentes da cadeia transportadora de elétrons se encontram inseridos na membrana interna da mitocôndria (Figura 19.2), sendo através desses componentes que ocorre a passagem dos elétrons provenientes do  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ , divididos em:

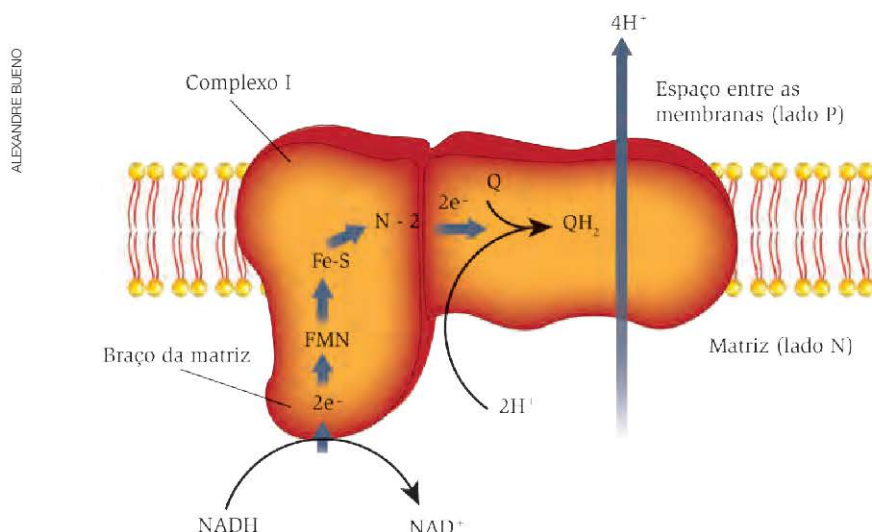
**a) Complexo I (NADH-coenzima Q oxidorreductase/NADH desidrogenase)**

Por meio deste complexo, ocorre a transferência dos elétrons provenientes do  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , originários da glicólise, descarboxilação do piruvato, Ciclo de Krebs e beta-oxidação, em direção à coenzima Q (ubiquinona). Este é o maior dos complexos que participam dessa função celular, sendo composto por uma molécula de flavina mononucleotídeo (FMN) e complexos ferro-enzofre (FeS), (Figura 19.3).



**Figura 19.3:** Podemos observar que o complexo I recebe os prótons da coenzima  $\text{NADH} + \text{H}^+$  com a participação da flavina mononucleotídeo, sendo direcionados para a ubiquinona (coenzima-Q) com a participação do complexo ferro-enzofre. Ainda nesta figura, notamos a participação do complexo II, que recebe os elétrons da molécula de succinato, os quais também são direcionados para a coenzima-Q com a participação do complexo ferro-enzofre. Os elétrons podem ainda ser obtidos por meio da molécula de glicerol 3-fosfato e de acil-CoA, sendo direcionados posteriormente para a coenzima-Q.

O complexo I, ao receber um próton do  $\text{NADH}$ , favorece a passagem de quatro prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso, funcionando dessa forma como uma bomba de prótons, como demonstrado na Figura 19.4.

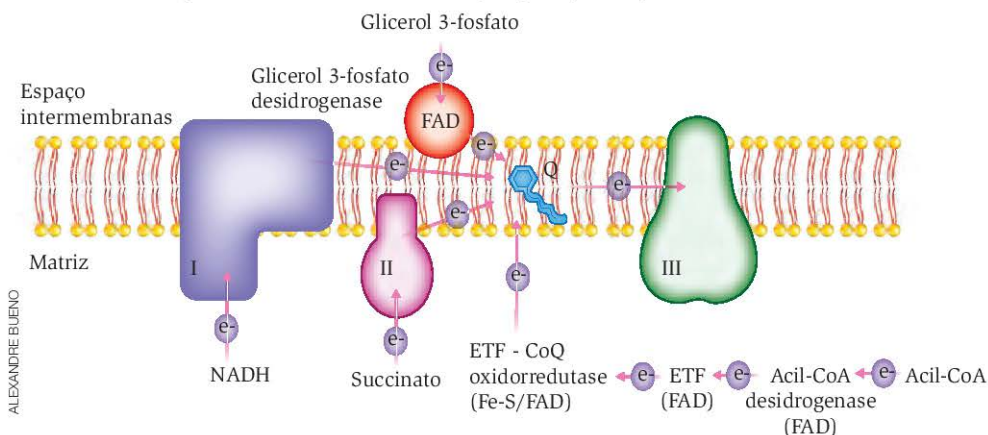


**Figura 19.4:** O complexo I transfere um íon hidreto proveniente do NADH para FMN, formando o  $\text{QH}_2$  e favorecendo o bombeamento de quatro prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso, gerando dessa forma um gradiente de concentração de prótons.

#### b) Complexo II (succinato desidrogenase)

Este complexo é mais simples do que o primeiro, apresentando em sua constituição um FAD ligado ao complexo ferro-enzofre. Os elétrons são recebidos pelo FAD por meio do succinato, sendo posteriormente direcionados para o complexo ferro-enzofre em direção à coenzima-Q, estrutura lipossolúvel (Figuras 19.3 e 19.5), acarretando a transformação de succinato em fumarato pela transferência de elétrons (oxidação). Esses elétrons são redirecionados para o complexo III. Este complexo, por se apresentar como uma proteína periférica de membrana, não consegue gerar um fluxo de prótons como o complexo I.

Este complexo também pode ser denominado complexo succinato-ubiquinona, sendo a única enzima presa à crista mitocondrial, a qual participa do Ciclo de Krebs.



**Figura 19.5:** Apresenta a função do succinato, complexo II, na transferência de elétrons em direção à coenzima-Q e posteriormente ao complexo III. Notar a participação do FAD nesta etapa.

### c) Complexo III (ubiquinona-citocromo C oxidorreductase)

Este complexo tem por função direcionar os elétrons provenientes da ubiquinona ( $\text{QH}_2$ ) em direção aos citocromos ( $\text{bc}_1$ ), e destes em direção ao espaço intermembranoso, funcionando como uma bomba de prótons. Este complexo, quando ativado, tem a capacidade de bombear um par de elétrons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso (Figura 19.6).

Quando o  $\text{QH}_2$  se encontra próximo à superfície externa da membrana, este pode sofrer o processo de oxidação, liberando os dois prótons para a região intermembranosa, e os elétrons são direcionados um para o citocromo b e posteriormente para a semiubiquinona, e o outro para o complexo ferro-enxofre presente neste complexo e posteriormente para o citocromo  $c_1$  (Figura 19.6).

O citocromo funciona como uma proteína de transferência de elétrons e, para tal feito, apresenta em sua composição um grupo prostético heme, sendo este reversivelmente convertido do estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) para o estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Portanto, o complexo III, ao realizar o processo de oxidorredução, envolvendo a ubiquinona e o citocromo c, realiza a retirada de dois prótons da matriz, oriundos da  $\text{QH}_2$ , e ao mesmo tempo promove o bombeamento de mais dois prótons provenientes da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso, totalizando um total de quatro prótons ( $4\text{H}^+$ ) bombeados da matriz mitocondrial.

Este processo de transferência de elétrons ocorre com a participação de duas moléculas de  $\text{QH}_2$ , sendo que a primeira ubiquinona ( $\text{QH}_2$ ) perde um elétron e um próton, originando a  $\text{QH}^\bullet$  (semiubiquinona). O elétron é direcionado para o citocromo c, o próton é liberado no espaço intermembranoso e a semiubiquinona transfere os seus elétrons para o citocromo b, transformando-se em ubiquinona (Q) e liberando o segundo próton. Essa ubiquinona, no interior do complexo III, recebe de volta o elétron que foi anteriormente liberado para o citocromo b e, ao mesmo tempo, capta um próton presente na matriz mitocondrial, tornando-se novamente a semiubiquinona ( $\text{QH}^\bullet$ ). Nesta fase, a transferência de um elétron da molécula de ubiquinona para o citocromo c resulta no transporte de dois  $\text{H}^+$  para o espaço intermembranoso e o consumo de um  $\text{H}^+$  da matriz mitocondrial. Quando o elétron é adicionado na segunda molécula de  $\text{QH}^\bullet$ , este capta dois prótons da matriz mitocondrial, regenerando novamente a molécula de  $\text{QH}_2$ . Estes dois últimos prótons também serão bombeados para o espaço intermembranoso, resultando no bombeamento de  $4\text{H}^+$  para o espaço intermembranoso e na regeneração da molécula de ubiquinona oxidada, a qual poderá dar início a um novo ciclo de transferência de prótons (Figura 19.6, adaptada de Marzzoco (2007)).

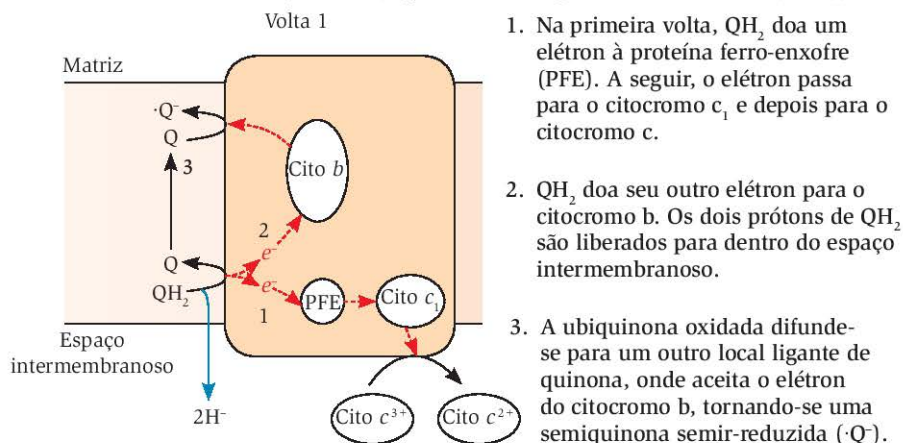


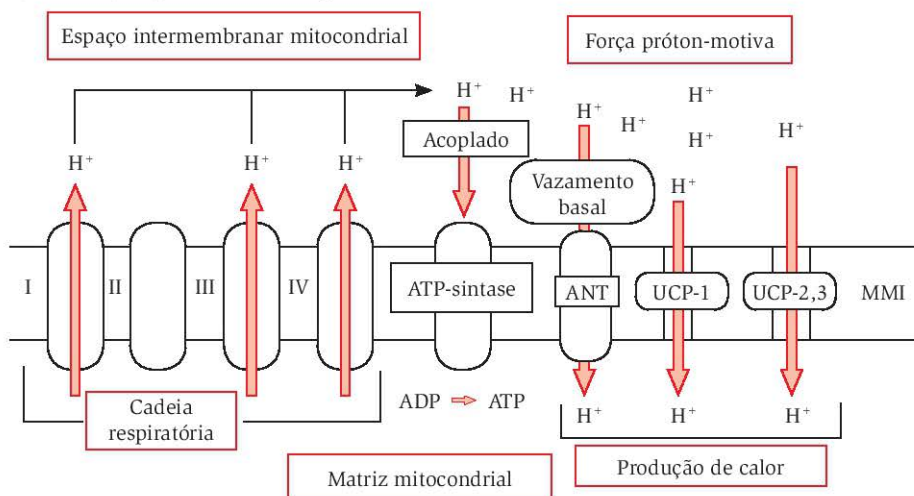
Figura 19.6a: Atuação do complexo III.



## 19.2 PROTEÍNAS DESACOPLADORAS (UNCOUPLING PROTEINS – UCP)

Na membrana interna da mitocôndria, além da existência da ATP-sintase, também podemos encontrar as proteínas desacopladoras (UCP), pertencentes à família das proteínas carreadoras mitocondriais. Essas proteínas auxiliam no transporte de prótons do espaço intermembranoso para a matriz mitocondrial, mas, quando este processo ocorre, não temos a síntese de ATP, e sim a liberação de energia na forma de calor. Este é um tipo de proteína integral de membrana, isto é, atravessa completamente a membrana interna da mitocôndria e facilita a passagem dos prótons para a matriz mitocondrial. Este tipo de proteína auxilia o corpo a manter a sua temperatura na faixa ideal, evitando a passagem dos prótons pela ATP-sintase. Existem alguns tipos de proteínas desacopladoras, que são (Figura 19.8):

- UCP-1:** denominada termogenina, a qual se encontra localizada no tecido adiposo marrom (multilocular), apresentando a função de fornecimento de calor durante a exposição ao frio sem a ocorrência de calafrios, estando presente em recém-nascidos e muito pouco em adultos, assim como também está presente em animais que têm a capacidade de hibernar. Nesse tipo de tecido, encontramos uma grande quantidade de mitocôndrias quando comparado aos demais.
- UCP-2:** presente em todos os tecidos, como, por exemplo: músculo estriado esquelético, coração, placenta, fígado, rim, pâncreas e tecido adiposo.
- UCP-3:** presente preferencialmente em músculo esquelético e também em tecido adiposo, podendo atuar no processo de termogênese adaptativa. Estudos em ratos obesos demonstraram que a expressão deste tipo de proteína desacopladora se encontra diminuída, fato que sugere a relação deste tipo de proteína em casos de obesidade. Esta proteína pode ter a sua expressão aumentada em caso de elevação da concentração e oxidação de ácidos graxos, como, por exemplo, em um quadro de jejum.
- UCP-4/5:** presentes na região cerebral.



**Figura 19.8:** Proteínas desacopladoras da cadeia transportadora de elétrons. É importante notar que os elétrons, ao passarem por este tipo de proteína, promovem a liberação de calor, e não a síntese de ATP.

ADP = adenosina difosfato; ATP = adenosina trifosfato; força próton-motiva = conjunto de prótons no espaço intermembranar mitocondrial;  $H^+$  = prótons; acoplado = ligação entre produção de prótons e a atividade da ATP-sintase que converte ADP em ATP; vazamento basal = fuga de prótons para a matriz mitocondrial; ANT = adenina nucleotídeo tranlocase; UCP-1, UCP-2 e UCP-3 = proteínas de desacoplamento que canalizam prótons para a matriz; MMI = matriz mitocondrial interna.

### 19.3 INIBIDORES DA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Como visto anteriormente, a cadeia transportadora de elétrons tem por função o bombeamento de prótons da matriz mitocondrial em direção ao espaço intermembranoso, e deste voltam novamente para a matriz mitocondrial pela ATP-sintase, acarretando a produção de ATP, ou por uma proteína desacopladora. O processo de gradiente de prótons pode ser inibido por algumas substâncias químicas, sendo estas denominadas inibidores da fosforilação oxidativa, as quais podem atrapalhar o bom funcionamento dos complexos I, III ou IV e também interromper a síntese de ATP, bloqueando a ATP-sintase. Como exemplo, podemos citar (Figura 19.9):

#### a) Complexo I

- *Rotenona*: presente em inseticidas, bloqueia o complexo I, promovendo uma diminuição no fluxo de prótons e elétrons.
- *Amital*: um barbitúrico, classe de fármacos utilizada como ansiolítico e hipnótico; assim como a rotenona, tem a capacidade de inibir o complexo I.

#### b) Complexo III

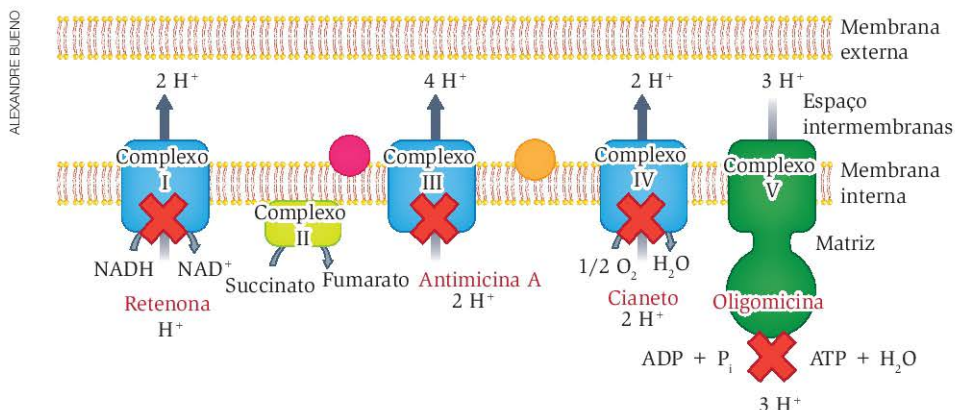
- *Antimicina A*: um antibiótico que pode inibir o bom funcionamento do complexo III.

#### c) Complexo IV

- *Cianeto*: bloqueia o fluxo de elétrons no citocromo c oxidase, ao se ligar ao  $\text{Fe}^{3+}$  presente nesta estrutura, impedindo o fluxo de elétrons para a molécula de  $\text{O}_2$ , acarretando a morte celular.
- *Azida ( $\text{N}_3^-$ )*: da mesma maneira que o cianeto, se liga ao  $\text{Fe}^{3+}$  presente nesta estrutura, impedindo o fluxo de elétrons.
- *Monóxido de carbono (CO)*: se liga ao  $\text{Fe}^{2+}$  presente nesta estrutura, impedindo o fluxo de elétrons.

#### d) ATP-Sintase

- *Oligomicina*: fármaco da classe dos antibióticos, o qual pode inibir o canal de prótons da ATP-sintase, gerando um acúmulo de prótons no espaço intermembranoso e dificultando o transporte de elétrons, fato que dificultará o processo de respiração celular.

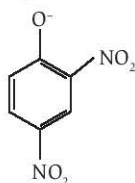


**Figura 19.9:** Representação dos inibidores da cadeia respiratória; cada um dos complexos constituintes desta cadeia pode ser inibido por um composto diferente, diminuindo a síntese de ATP e, conseqüentemente, forçando o organismo a consumir uma quantidade maior de biomoléculas para suprir a necessidade energética.

### 19.4 DESACOPLADORES DA CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS

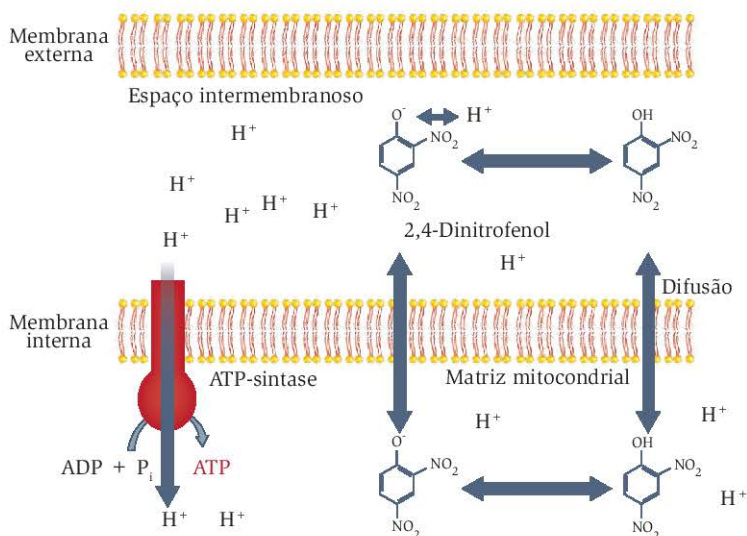
São denominadas desacopladores da cadeia transportadora de elétrons as estruturas químicas que possuem a capacidade de dissipar o gradiente de prótons da cadeia transportadora de elétrons, isto é, conseguem transportar os prótons sem a utilização da ATP-sintase, sendo geralmente compostos que se apresentam quimicamente como hidrofóbicos, os quais são denominados ionóforos de prótons.

Como exemplo desta classe há o 2,4-dinitrofenol (DNP) (Figura 19.10), presente em corantes, explosivos, herbicidas e inseticidas, o qual possui a capacidade de se ligar quimicamente aos prótons no espaço intermembranoso e posteriormente transportá-los para a região da matriz mitocondrial, atravessando a membrana interna da mitocôndria (Figura 19.11). Nesse tipo de ação, os prótons que são transportados podem ser utilizados para a síntese de  $H_2O$  intracelular, mas sem a produção de ATP. Devido a essa característica, o organismo necessita de uma utilização maior de biomoléculas para suprir a falta de energia, promovendo uma “queima” maior de biomoléculas. Como a energia que os prótons geram ao serem transportados pela ATP-sintase não está sendo utilizada para a síntese de ATP, mas sim liberada na forma de calor, estes compostos podem ser classificados como termogênicos. Portanto, por promoverem maior consumo de moléculas energéticas para a produção de energia, os desacopladores da cadeia transportadora de elétrons foram utilizados como auxiliares no processo de emagrecimento, mas o DNP, por exemplo, já foi abolido há muito tempo pela Food and Drug Administration (FDA).



**Figura 19.10:**  
Estrutura molecular do  
2,4-dinitrofenol.

ALEXANDRE BUENO



**Figura 19.11:** Apresentação da ação da molécula de 2,4-dinitrofenol (DNP), a qual funciona como um desacoplador da cadeia transportadora de elétrons, promovendo a passagem de prótons  $H^+$  do espaço intermembranoso para a região da matriz mitocondrial sem utilizar a ATP-sintase, o que resulta em uma diminuição na produção de ATP, forçando assim o organismo a utilizar mais biomoléculas para a geração de energia.

## 19.5 REGULAÇÃO DA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

O processo de formação de ATP é extremamente controlado, pois a geração de energia na forma de ATP só ocorre de acordo com a necessidade celular. No caso de a concentração de ADP se encontrar alta no interior da mitocôndria, o transporte de elétrons é ativado, pois o ADP acaba se ligando à ATP-sintase, aumentando o fluxo de prótons e levando a uma diminuição do gradiente eletroquímico para que ocorra o processo de fosforilação oxidativa. Contudo, em condições intracelulares de baixas concentrações de ADP, o processo de fosforilação oxidativa é diminuído, por ocorrer uma redução do transporte de elétrons. O mesmo processo acontece com as coenzimas  $\text{NAD}^+$  e  $\text{FAD}^+$ , as quais sofrem oxidação quando há necessidade da síntese de ATP, isto é, o processo de fosforilação oxidativa sofre um controle intracelular constante. A atividade do processo de fosforilação oxidativa pode variar de acordo com o tipo de tecido corpóreo em análise, mas sempre com o mesmo objetivo, a manutenção de concentrações adequadas de ATP para uma correta atividade celular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR JR., A. S.; PINHO, R. A. Effects of physical exercise over the redox brain state. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 13, n. 5, set.-out. 2007.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova* [online], v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CURI, R.; LAGRANHA, C. J.; PITHON-CURI, T. C.; LANCHI JR., A. H.; PELLEGRINOTTI, I. L.; PROCOPIO, J. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 47, n. 2, abr. 2003.
- DEPIERI, T. Z.; PINTO, R. R.; CATARIN, J. K.; DE CARLI, M. C. L.; JÚNIOR, J. R. G. UCP-3: Regulação da expressão gênica no músculo esquelético e possível relação com o controle do peso corporal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 48, n. 3, jun. 2004.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FRANCA, S. C. A. *et al.* Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* [online], v. 50, n. 6, 2006.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HERMSDORFF, H. H. M.; A. C. P. V.; BRESSAN, J. O perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* [online], mar. 2007, v. 57, n.1 [citado 29 noviembre 2010], p. 33-42. Disponível em: <[http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222007000100005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222007000100005&lng=es&nrm=iso)>.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MACHADO, V. G.; NOME, F. Compostos fosfatados ricos em energia. *Química Nova* [online]. v. 22, n. 3, p. 351-357, 1999.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MONTEIRO, P.; OLIVEIRA, P. J.; GONÇALVES, L.; PROVIDÊNCIA, L. A. Mitocôndrias: que papel na isquemia, reperfusão e morte celular? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 22(2):233-254, 2003.
- PEDROSA, L. F. C.; COZZOLIN, S. M. F. alterações metabólicas e funcionais do cobre em diabetes mellitus. *Revista de Nutrição*, Campinas, 12(3): 213-224, set.-dez. 1999.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

REBELLO MENDES, R.; TIRAPEGUI, J. Creatina: o suplemento nutricional para a atividade física – Conceitos atuais. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, v. 52, n. 2, p.117-127, jun. 2002.

SANTOS, K. B.; VAISMAN, V.; CRUZ FILHO, R. A.; BARRETO, D. M.; SALVADOR, B. A.; SOUZA, A. M. O.; DA NÓBREGA, A. C. L. Disfunção Muscular Esquelética e Composição Corporal no Hipertireoidismo, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 6, dez. 2002.

SANTOS, M. G. et al. Efecto de la suplementación oral con monohidrato de creatina en el metabolismo energético muscular y en la composición corporal de sujetos que practican actividad física. *Revista Chilena de Nutrición* [online]. 2003, v. 30, n. 1 [citado 2010-12-30], p. 58-63. Disponível em: < [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182003000100008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182003000100008&lng=es&nrm=iso) > .

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SOUZA JUNIOR, T. P.; PEREIRA, B. Creatina: auxílio ergogênico com potencial antioxidante? *Revista de Nutrição* [online]. v. 21, n. 3, p. 349-353, 2008.

## EXERCÍCIOS

1. Ao analisarmos a cadeia transportadora de elétrons, podemos verificar que o aceptor final de elétrons é molécula de:
  - a) oxigênio.
  - b) água.
  - c) citocromo oxidase.
  - d) mitocôndria.
  - e) lactato.
2. A oligomicina, um antibiótico, quando utilizada, pode se ligar à ATP-sintase (complexo V) presente na membrana interna da mitocôndria e parte integrante da cadeia transportadora de elétrons. Esse antibiótico funciona como um inibidor da cadeia transportadora de elétrons, promovendo:
  - a) interrupção da transferência dos elétrons do  $\text{FADH}_2$ .
  - b) ruptura da membrana mitocondrial.
  - c) aumento na produção de ATP.
  - d) aumento na participação das proteínas desacopladoras (UCP) e aumento na liberação de calor.
  - e) diminuição da passagem de prótons para o espaço intermembranoso.
3. A partir da utilização da molécula de glicose para a obtenção de energia, temos como resultado a liberação de produtos como: gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ), água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e síntese direta de ATP. Com base no processo de quebra da molécula de glicose para a obtenção de energia, analise as alternativas e indique a sequência adequada em que ocorre a liberação dos produtos citados:
  - a) Glicólise, Ciclo de Krebs, cadeia respiratória.
  - b) Ciclo de Krebs, fermentação, Ciclo de Lynen.
  - c) Glicólise, via das pentoses, Ciclo de Krebs.
  - d) Cadeia respiratória, Ciclo de Krebs, glicólise.
  - e) Ciclo de Krebs, cadeia respiratória, glicólise.

4. Paciente de 55 anos, aposentado, deu entrada na emergência de um hospital. Pode-se observar um quadro de náuseas, aumento da frequência respiratória, taquicardia e hipertermia acentuada. O médico, no momento da anamnese, verificou que o paciente cuidava de uma horta doméstica, a qual ele tratava com herbicidas. Nos últimos dias, devido a uma proliferação de “pragas” em sua horta, ele havia utilizado de maneira irregular e exagerada um herbicida à base de 2,4-dinitrofenol (DNF), promovendo um provável quadro de intoxicação. Com base nesses dados, analise as alternativas a seguir e assinale a correta.
- a) O 2,4-dinitrofenol atua como um inibidor do complexo IV da cadeia transportadora de elétrons.
  - b) O 2,4-dinitrofenol possui a capacidade de se ligar quimicamente aos prótons no espaço intermembranoso e posteriormente transportá-los para a região da matriz mitocondrial, fato que não afeta a síntese de ATP.
  - c) O 2,4-dinitrofenol impede a via glicolítica, promovendo dessa forma uma interrupção total na produção de energia a partir da glicose.
  - d) O 2,4-dinitrofenol possui a capacidade de se ligar quimicamente aos prótons no espaço intermembranoso e posteriormente transportá-los para a região da matriz mitocondrial, com uma maior liberação de calor.
  - e) As alterações apresentadas pelo paciente não podem ser relacionadas ao uso do referido composto presente no inseticida.
5. Na membrana interna da mitocôndria, existem as proteínas desacopladoras (UCP), pertencentes à família das proteínas carreadoras mitocondriais, as quais auxiliam no transporte de prótons do espaço intermembranoso para a matriz mitocondrial, diminuindo dessa forma a síntese de ATP e aumentando a liberação de energia na forma de calor. Com relação aos tipos de UCP que existem, assinale a alternativa incorreta.
- a) A UCP-1, denominada termogenina, está localizada no tecido adiposo marrom (multilocular), fornecendo calor durante a exposição ao frio, sem a ocorrência de calafrios.
  - b) A UCP-2 se encontra presente em todos os tecidos, como, por exemplo: músculo estriado esquelético, coração, placenta, fígado, rim, pâncreas e tecido adiposo.
  - c) A UCP-3 está presente preferencialmente em músculo esquelético e também em tecido adiposo, podendo atuar no processo de termogênese adaptativa.
  - d) As UCP-4 e 5 estão localizadas na região cerebral.
  - e) Nenhuma das alternativas está correta.

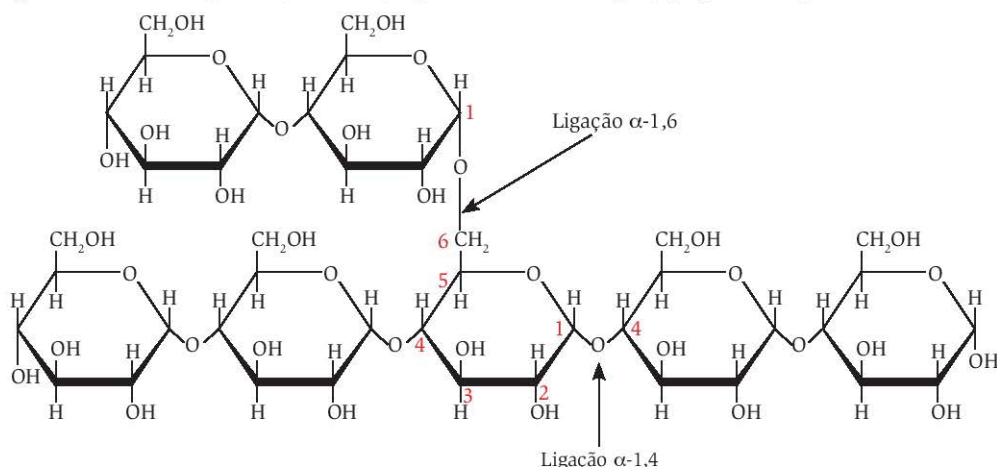
A blue textured background, possibly representing a close-up of a biological surface like skin or muscle.

## CAPÍTULO 20

A blurred grayscale image of a person, likely a woman, in a dynamic pose, possibly running or jumping, serving as a background for the chapter title.

# **METABOLISMO DO GLICOGENÍO**

O glicogênio é uma macromolécula de grande importância, formada por uma grande quantidade de resíduos de glicose, os quais podem se manter unidos por meio de ligações glicosídicas dos tipo  $\alpha$ -1,4 ou  $\alpha$ -1,6 (ponto de ramificação) (Figura 20.1).



**Figura 20.1:** Molécula de glicogênio e as ligações do tipo  $\alpha$ -1,4 e a ramificação com a ligação do tipo  $\alpha$ -1,6

Nos animais, existem dois tipos de glicogênio: glicogênio hepático e glicogênio muscular, o qual é montado após a entrada de glicose nas células desses tecidos. O hormônio insulina tem a sua concentração elevada na corrente sanguínea com a presença da glicose, sendo função desse hormônio estimular a sensibilidade e a expressão de transportadores de glicose (GLUT) presentes em algumas células, favorecendo a passagem para o meio intracelular da molécula de glicose. Para que ocorra a expressão do GLUT no tecido adiposo e muscular, é necessária a presença da insulina; por tal motivo, podemos dizer que esses dois tecidos são dependentes de insulina. Veja sobre GLUT no quadro ao final do capítulo 16.

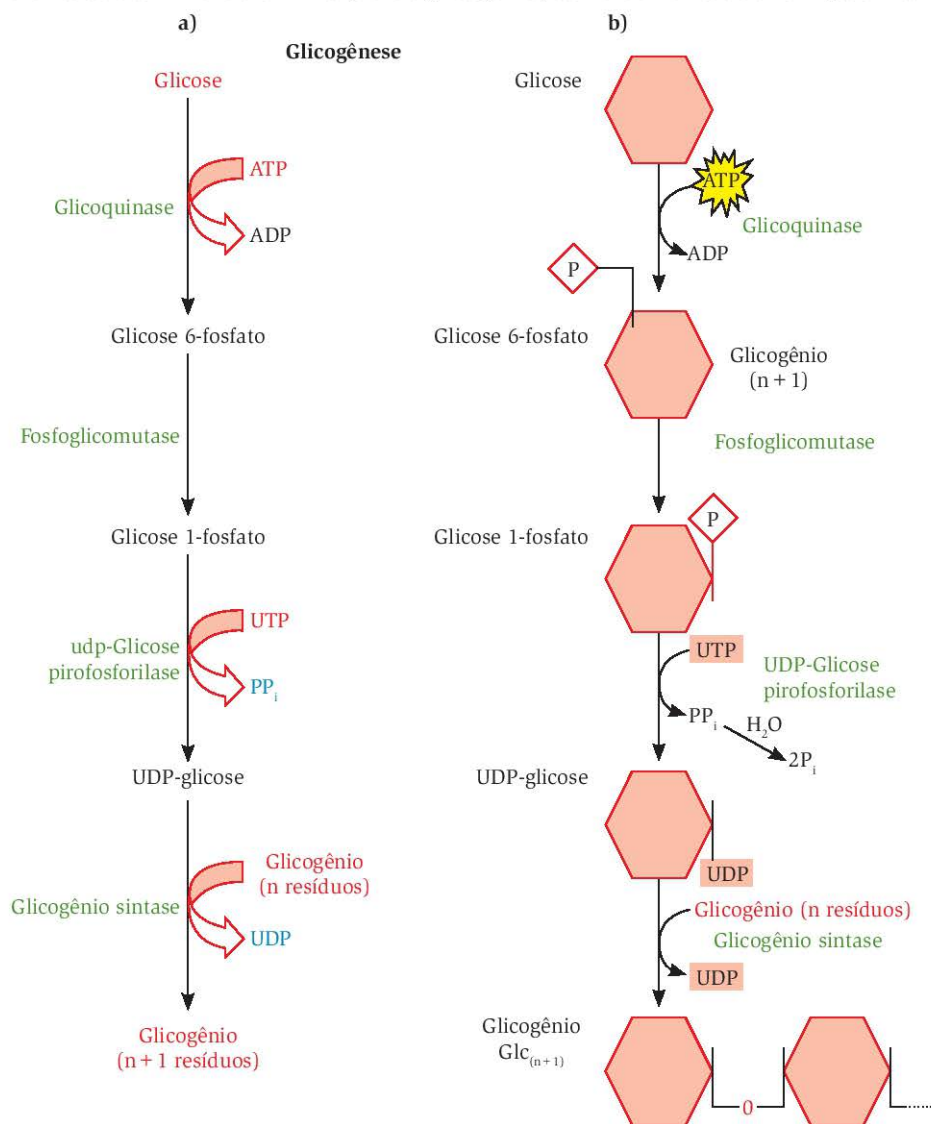
A molécula do glicogênio pode sofrer diferentes tipos de metabolismo de acordo com o quadro metabólico em que o organismo se encontra, como, por exemplo: glicogênese, glicogenólise e gliconeogênese.

## 20.1 GLICOGÊNESE

A glicogênese representa uma fase anabólica do organismo, ou seja, é um período metabólico no qual ocorre a união entre várias moléculas de glicose, dando origem ao glicogênio. Para que ocorra esse processo, torna-se necessária a presença de moléculas de glicose livres e em grande quantidade. Geralmente essa situação ocorre após uma alimentação adequada e normal. Após o processo de digestão e posterior absorção de carboidratos, estes são direcionados para a corrente sanguínea, seguindo em direção aos tecidos. Quando as moléculas de glicose chegam ao fígado, ocorre a síntese de glicogênio hepático, e, quando chegam ao músculo, ocorre a síntese de glicogênio muscular. A síntese do glicogênio é de extrema importância para o organismo, pois, a partir da existência do glicogênio hepático, torna-se possível a manutenção da glicemia em determinados períodos de deficiência na ingestão de alimentos, isto é, em períodos de jejum. O glicogênio hepático pode auxiliar na manutenção da glicemia por um período de aproximadamente 24 horas. Após esse período, o organismo

ativará outros mecanismos para a manutenção da glicemia. O glicogênio muscular pode ser utilizado apenas pela célula muscular, não auxiliando na manutenção da glicemia.

Para que ocorra a síntese do glicogênio, hepático e/ou muscular, torna-se necessária a participação de enzimas que promovem a junção das moléculas de glicose em uma única estrutura, sendo elas: glicoquinase, fosfoglicomutase, UDP-glicose pirofosforilase, glicogênio sintase e enzima de ramificação do glicogênio, como demonstrado na Figura 20.2.



**Figura 20.2:** Esquema do processo de glicogênese. É importante notar que a molécula de glicose, ao longo do processo, sofre algumas modificações estruturais com relação às posições do fosfato, mediadas por enzima (destacadas em verde), até ser incorporada na molécula de glicogênio hepático e/ou muscular. A figura (a) representa de modo esquemático e a figura (b) mostra as alterações ocorridas em cada etapa deste processo metabólico.

### 20.1.1 GLICOQUINASE

Quando a molécula de glicose passa da corrente sanguínea em direção às células, hepáticas e/ou musculares, ocorre o estímulo da ação da enzima glicoquinase (Figura 20.2), a qual tem como função promover a adição de um fosfato no carbono 6 da molécula de glicose, transformando a molécula de glicose em glicose 6-fosfato (Figura 20.2), que servirá de substrato para a próxima enzima do processo de gliconeogênese. Para que esta enzima se torne ativa, também é necessária a presença de  $Mg^{2+}$ , sendo este um cofator enzimático.

### 20.1.2 FOSFOGLICOMUTASE

Após a formação da molécula de glicose 6-fosfato, ocorre a ação da enzima fosfoglicomutase (Figura 20.2), a qual promove uma mudança na posição do fosfato presente nessa molécula. Nesta etapa, a molécula de glicose 6-fosfato é transformada em glicose 1-fosfato (Figura 20.2).

### 20.1.3 UDP-GLICOSE PIROFOSFORILASE

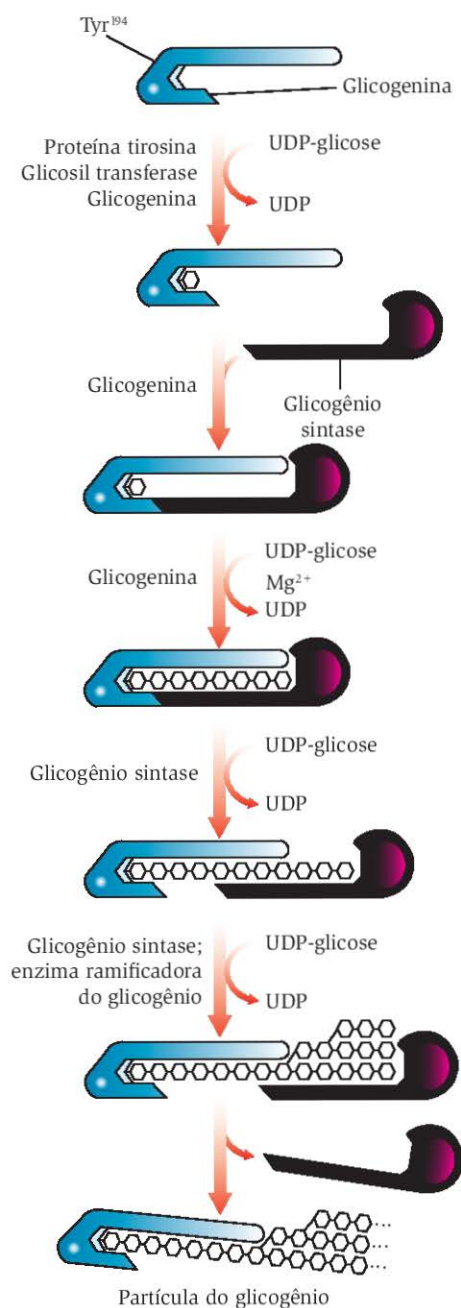
Esta enzima também pode ser chamada de glicose 1-fosfato uridiltransferase (Figura 20.2), pois utiliza a glicose 1-fosfato como substrato, promovendo a retirada do fosfato e adicionando a molécula de glicose ao grupo uridina difosfato (UDP), dando origem à molécula de UDP-glicose (UDP-G), a partir da união da molécula de uridina trifosfato (UTP) com uma molécula de glicose 1-fosfato e consequente liberação de  $PP_i$  (posteriormente, o pirofosfato será hidrolisado em fosfato inorgânico pela ação da enzima pirofosfatase).

### 20.1.4 GLICOGÊNIO SINTASE

A enzima glicogênio sintase (Figura 20.2) promove a transferência da unidade glicosil da molécula de UDP-G para uma hidroxila (OH) presente em um carbono 4 em uma das extremidades não redutoras do glicogênio, dando origem à ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,4. Esta enzima sofre uma ação alostérica, sendo intensamente controlada por concentrações fisiológicas de ATP, ADP e  $PP_i$ .

Um ponto de extrema relevância é que a enzima glicogênio sintase não consegue promover a união de dois resíduos separados de glicose, precisando, dessa forma, de uma cadeia de unidades de glicose previamente formada. Para isso, existe a proteína *glicogenina* (Figura 20.3), a qual apresenta resíduos de tirosina que podem se ligar ao primeiro resíduo de glicose, este sendo obtido a partir da UDP-G (formada com a participação da enzima UDP-glicose pirofosforilase), com participação da enzima *glicosil-transferase*. A partir desse ponto, a própria glicogenina tem a capacidade de promover a incorporação de novos resíduos de glicose, até que seja formada uma cadeia com aproximadamente sete resíduos de glicose presos à glicogenina (Figura 20.3). Com a formação desta cadeia, a enzima glicogênio sintase começa a atuar; a glicogenina se desliga dessa e começa a ocorrer o processo de polimerização da cadeia de resíduos de glicose. Caso ocorra algum tipo de deficiência com a glicogenina, podem ser desencadeados problemas metabólicos com a síntese do glicogênio, o que pode acarretar o processo de depleção do glicogênio.

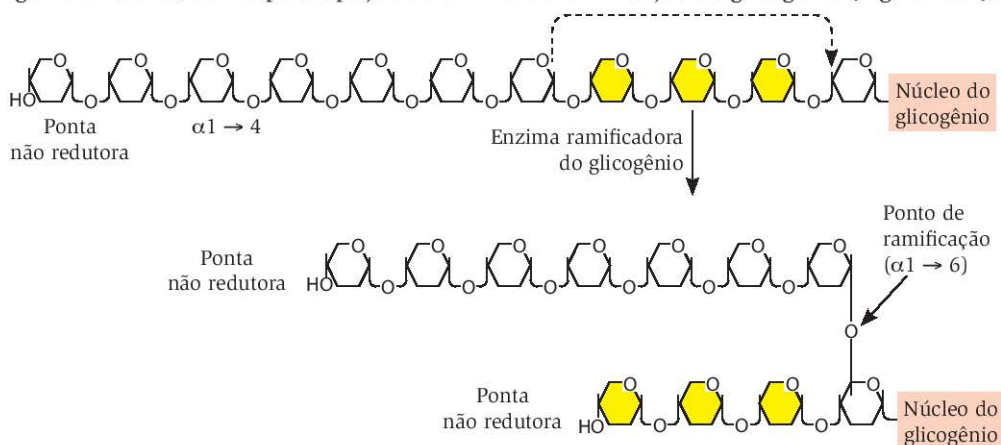
Existem algumas crianças que apresentam uma doença autossômica recessiva que envolve a enzima glicogênio sintase, desencadeando a doença denominada deficiência de síntese do glicogênio tipo 0, o que prejudica a síntese do glicogênio de maneira adequada.



**Figura 20.3:** Representação do início da síntese do glicogênio com a participação da glicogenina. É importante notar que a primeira molécula de glicose se liga ao resíduo do aminoácido tirosina (Tyr) presente na glicogenina. A partir do momento em que a cadeia de moléculas de glicose apresenta, no mínimo, sete resíduos, esta pode se desprender da glicogenina e continuar aumentando de tamanho. (Adaptado de Lehninger, 2002.)

### 20.1.5 ENZIMA DE RAMIFICAÇÃO DO GLICOGÊNIO

A enzima glicogênio sintase tem por função formar apenas ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4, produzindo somente uma cadeia com formato linear de resíduos de carbono. Contudo, ao analisarmos uma molécula de glicogênio, podemos perceber que este se apresenta como uma estrutura repleta de ramificações. Esse tipo de ramificação, porém, somente se torna possível com a participação da enzima de ramificação do glicogênio (amilo- $\alpha$ -1,4  $\rightarrow$   $\alpha$ -1,6-transglicosilase, ou glicosil 4,6transferase). O processo de ramificação do glicogênio ocorre com a transferência de um segmento de sete resíduos de glicose da extremidade de uma cadeia para o grupo -OH do carbono 6 de um resíduo de glicose presente na mesma cadeia original do segmento retirado ou em outra molécula de glicogênio existente, com a participação da enzima de ramificação do glicogênio (Figura 20.4).



**Figura 20.4:** Demonstração da ação da enzima ramificadora do glicogênio. No início da síntese, existe apenas uma cadeia linear com ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4. A enzima ramificadora do glicogênio tem a capacidade de romper as ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4 e adicionar o segmento de resíduos de glicose previamente retirados em outro resíduo de glicose da mesma ou de outra cadeia no carbono 6, formando uma ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,6.

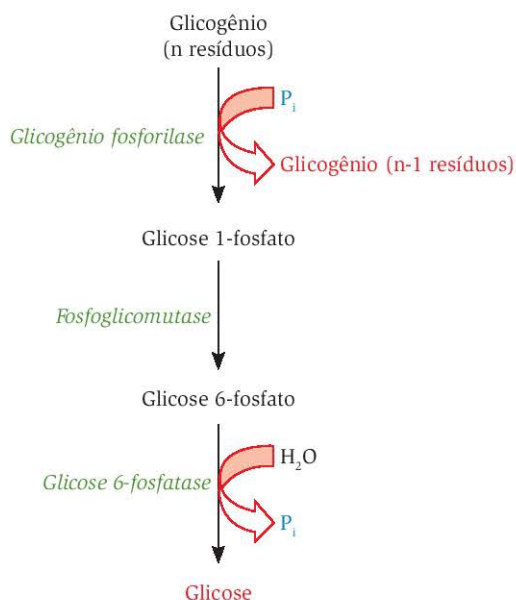
A atuação dessa enzima tem algumas particularidades: a transferência de cada segmento só pode ocorrer se a cadeia que irá sofrer a ação da enzima apresentar em sua estrutura no mínimo 11 resíduos de glicose, e o novo ponto de ramificação deve estar no mínimo a quatro resíduos de glicose de outros pontos de ramificação previamente formados (Figura 20.4).

Esse processo de ramificação, com o processo evolutivo, foi se tornando cada vez mais eficiente, possibilitando um método de armazenamento e mobilização gradualmente mais eficiente de moléculas de glicose.

## 20.2 GLICOGENÓLISE

O processo de glicogenólise ocorre de modo contrário à glicogênese, pois, na glicogenólise ocorre a degradação da molécula de glicogênio previamente formada. Todavia, as reações químicas e as enzimas serão diferentes. Portanto, a glicogenólise pode ser classificada como um processo catabólico, o qual é ativado de acordo com a necessidade e utilização de glicose por um organismo.

Assim como a glicogênese, o processo de glicogenólise é controlado por enzimas, como: glicogênio fosforilase, enzima de desramificação do glicogênio, fosfoglicomutase e glicose 6-fosfatase (Figura 20.5).



**Figura 20.5:** Esquema explicativo sobre o processo de glicogenólise, no qual a molécula de glicogênio será degradada com o objetivo de retirada de moléculas de glicose. As enzimas que participam da catálise desta etapa estão destacadas em verde.

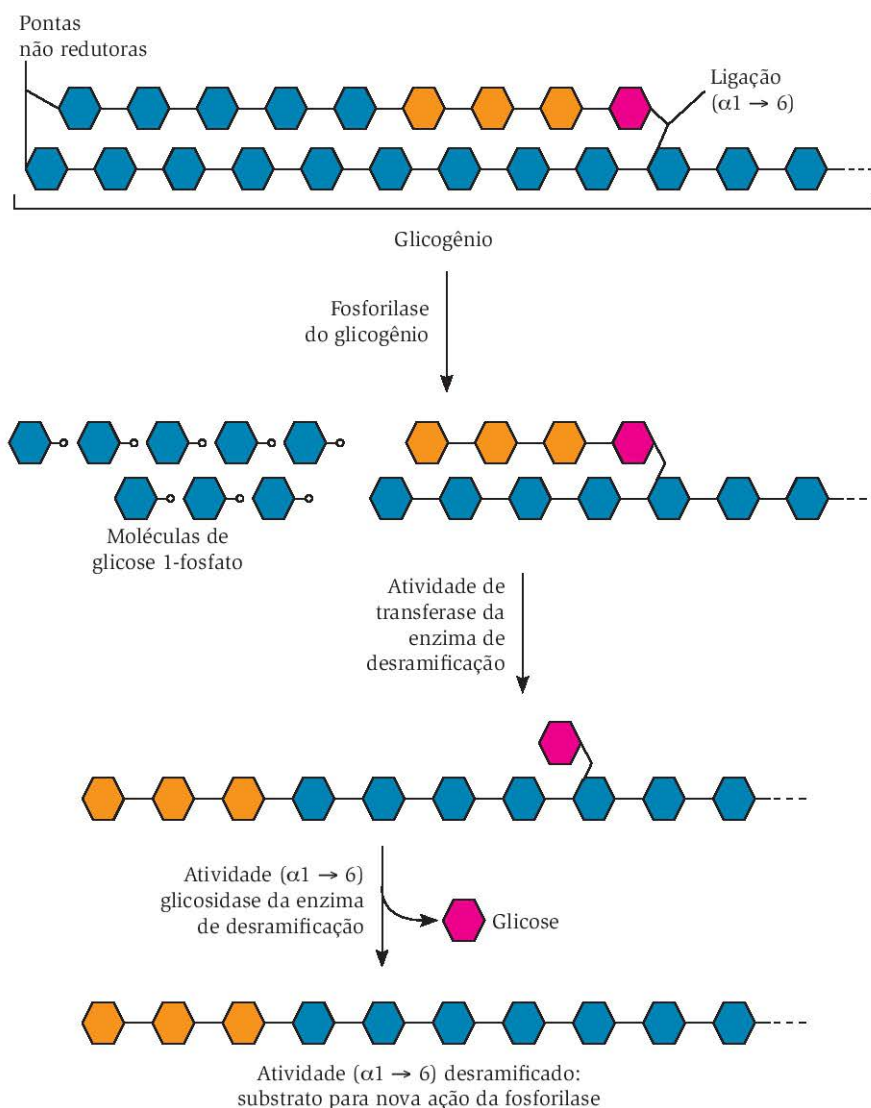
### 20.2.1 GLICOGÊNIO FOSFORILASE

Quando ocorre uma queda na glicemia, o organismo começa a ativar a degradação do glicogênio com a participação inicial da enzima glicogênio fosforilase, que necessita da coenzima piridoxalfosfato (derivada da vitamina  $B_6$ ). Esta enzima promove a retirada de um resíduo de glicose da molécula de glicogênio, rompendo a ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,4, e a adição de um fosfato no carbono 1, este proveniente do meio intracelular ( $P_i$  – fosfato inorgânico), formando a molécula de glicose 1-fosfato (Figuras 20.5 e 20.6).

Esta enzima sofre controle alostérico, podendo ser ativada por concentrações aumentadas de AMPc, ou inibida pela elevação na concentração de ATP, glicose 6-fosfato e pela própria molécula de glicose.

De acordo com as condições fisiológicas, esta enzima pode se apresentar na forma ativa (R) ou inativa (T). Quando a enzima está na forma R, o sítio catalítico desta se encontra acessível, tornando-se um local de alta afinidade (sítio de ligação fosfato de alta afinidade), apresentando uma alta afinidade pelo seu substrato, que neste caso é o glicogênio. Mas quando a enzima se encontra na forma T, o sítio catalítico da enzima está inacessível, fato que leva a uma diminuição da afinidade da enzima com o substrato (glicogênio). Esta enzima também pode ser controlada por ação hormonal, como, por exemplo: insulina, glucagon e adrenalina (neurotransmissor).

Quando ocorre uma queda nos níveis de ATP e glicose, a insulina deixa de ser produzida e, conseqüentemente, ocorre um aumento na síntese de glucagon e adrenalina, os quais acabam por ativar a adenilato ciclase, que promove a catálise de ATP em AMPc, o qual, por sua vez, tem por função inibir a enzima glicogênio sintase e ativar a enzima glicogênio fosforilase, ativando assim o processo de glicogenólise.



**Figura 20.6:** Esquema demonstrando que a ação da enzima glicogênio fosforilase promove a retirada de resíduos de glicose do glicogênio na forma de glicose 1-fosfato. Também podemos notar que a ação da enzima desramificadora primeiramente retira três resíduos de glicose da ramificação, transportando para outra cadeia de resíduos de glicose, e posteriormente por uma reação de hidrólise do resíduo restante na forma de glicose.

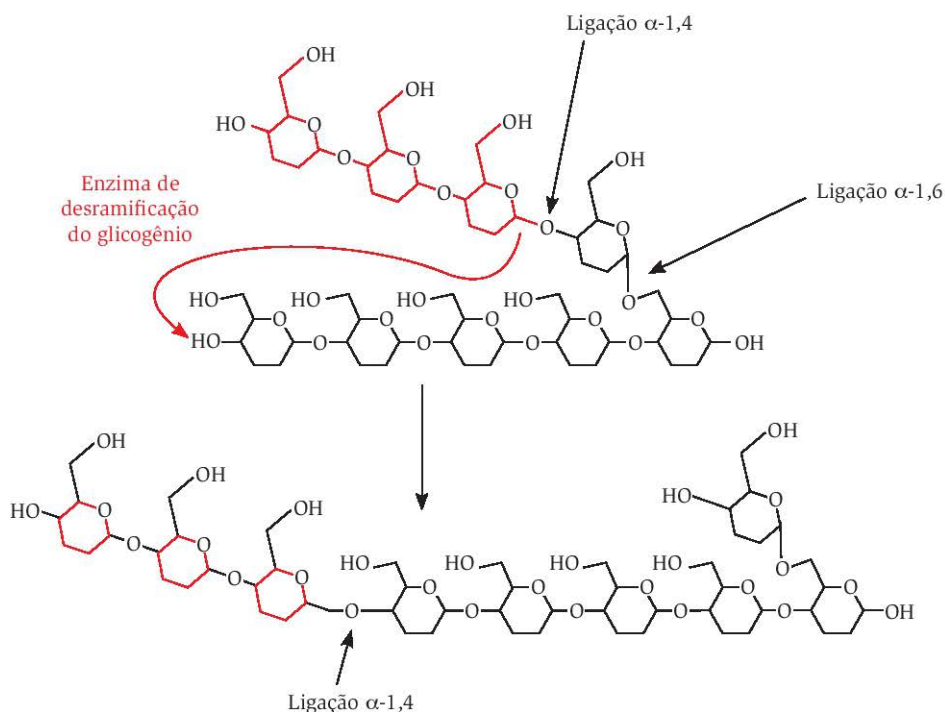
A enzima glicogênio fosforilase, como dito anteriormente, promove a retirada de um resíduo de glicose presente no glicogênio, mas ela só consegue realizar a sua função até o momento em que existam no mínimo cinco resíduos de glicose antes de um ponto de ramificação, isto é, esta enzima tem a sua ação limitada pela presença de ramificações. Portanto, deve haver a quebra do ponto de ramificação para que ela continue a exercer a sua função e, para que isso ocorra, é necessária a participação da enzima de desramificação do glicogênio.

### 20.2.2 ENZIMA FOSFOGLICOMUTASE

Esta enzima começa a exercer a sua função a partir do momento em que ocorre a síntese de glicose 1-fosfato pela ação da enzima glicogênio fosforilase (Figura 20.5). A função da fosfoglicomutase é promover a transformação da glicose 1-fosfato em glicose 6-fosfato, a qual servirá de substrato para a enzima glicose 6-fosfatase.

### 20.2.3 ENZIMA DE DESRAMIFICAÇÃO DO GLICOGÊNIO

Esta enzima promove a quebra de ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,6, presentes na molécula de glicogênio apenas em pontos de ramificação, removendo essas ramificações. Ela transfere três resíduos de glicose de uma ramificação limite de uma mesma cadeia linear para outra ramificação da mesma cadeia ou para outra cadeia, gerando a ocorrência da ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,4, e o resíduo restante também é retirado pela sua ação, mas, neste caso, ocorre um processo de hidrólise (Figura 20.7).

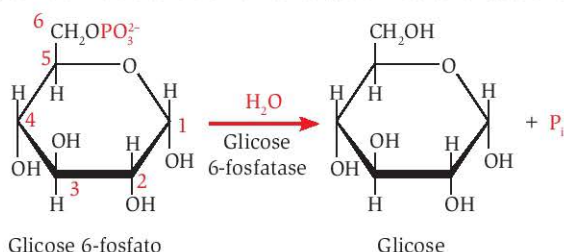


**Figura 20.7:** Ação da enzima de desramificação do glicogênio. A enzima promove a quebra de ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,6 de uma ramificação e transporta os resíduos de glicose para uma outra extremidade linear do glicogênio, promovendo novamente a ligação entre os resíduos de glicose, ligação essa do tipo  $\alpha$ -1,4.

### 20.2.4 ENZIMA GLICOSE 6-FOSFATASE

A enzima glicose 6-fosfatase, ao ser ativada pela presença de glicose 6-fosfato (Figura 20.8), promove a transformação dessa molécula em glicose apenas, com a participação de uma molécula de água e consequente liberação do  $P_i$ . A partir desse momento, a molécula de glicose (Figura 20.8), sem nenhum tipo de complemento, pode ser lançada na corrente sanguínea para auxiliar na manutenção da glicemia e ser utilizada por algum tipo de célula.

É importante ressaltar que a enzima glicose 6-fosfatase é encontrada somente em células hepáticas. Portanto, uma vez que a molécula de glicose foi estocada na forma de glicogênio hepático, ela pode retornar à corrente sanguínea, mas, no caso da síntese do glicogênio muscular, essa molécula de glicose não retorna para a corrente sanguínea, podendo, portanto, ser utilizada exclusivamente pelo músculo que a tem armazenada.

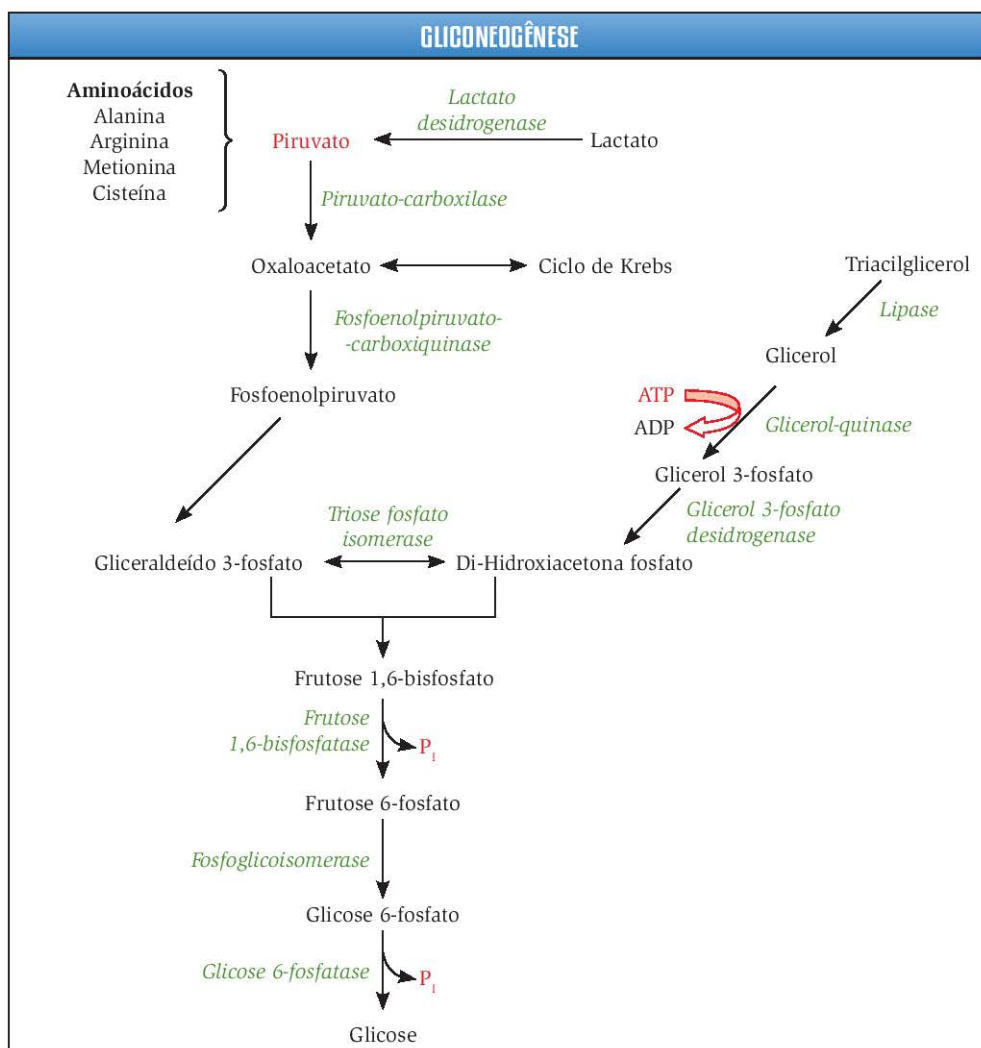


**Figura 20.8:** Reação de conversão da glicose-6-fosfato em glicose, pela ação da enzima glicose 6-fosfatase, presente no fígado e ausente no tecido muscular. Nos demais tecidos, a gliconeogênese para na formação de glicose 6-fosfato.

### 20.3 GLICONEOGÊNESE

Em determinadas situações ou períodos metabólicos, quando a necessidade de glicose se torna maior do que a quantidade de glicose estocada na forma de glicogênio hepático, o organismo se utiliza de outras vias metabólicas para a manutenção da glicemia, como, por exemplo, passando a realizar o processo de gliconeogênese.

O processo de gliconeogênese consiste em um organismo sintetizar a molécula de glicose a partir de compostos diferentes dos carboidratos, como, por exemplo: aminoácidos, lactato (produzido no processo de fermentação láctica), glicerol, propionil-CoA e intermediários do Ciclo de Krebs (Figura 20.9). Esta fase metabólica ocorre no fígado e no córtex renal (em caso de jejum prolongado), com a participação ativa do hormônio glucagon. Este processo também pode ocorrer em períodos de estresse, sendo mediado pelo neuro-modulador adrenalina (catecolamina), produzida na suprarrenal, visando disponibilizar uma quantidade maior de glicose para o organismo em um momento de atenção.



**Figura 20.9:** Demonstração do processo de gliconeogênese, evidenciando a participação de aminoácidos, lactato, glicerol e intermediários do Ciclo de Krebs na síntese de glicose em determinados períodos metabólicos. Todas as transformações são mediadas por enzimas, as quais se encontram destacadas em verde.

### 20.3.1 USO DE AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos que podem ser utilizados no processo de gliconeogênese são: alanina, arginina, metionina, cisteína, histidina, treonina e valina. Dentre esses aminoácidos, o que tem grande representatividade no processo é a alanina, que se encontra de maneira abundante em tecido muscular. A alanina, ao ser retirada de uma proteína de tecido muscular, é direcionada para a corrente sanguínea e segue em direção ao fígado. No interior do fígado, nos hepatócitos, a alanina sofre a ação da enzima alanina aminotransferase (transaminase glutâmico-pirúvica/TGP), sendo convertida no aminoácido glutamato e na molécula de piruvato. O piruvato é direcionado para a via glicolítica.

O processo ocorre da seguinte maneira (Figura 20.9):

- a molécula de piruvato, no interior da mitocôndria, sofre a ação da enzima *piruvato carboxilase* com o auxílio da biotina (coenzima), sendo transformada em *oxaloacetato* (intermediária do Ciclo de Krebs);
- ainda no interior da mitocôndria, o oxaloacetato sofre a ação da enzima *malato desidrogenase*, sendo convertido em *malato*;
- o malato é direcionado para o citosol, local em que é convertido novamente em *oxaloacetato*;
- o oxaloacetato sofre a ação da enzima *fosfoenolpiruvato-carboxiquinase*, de  $Mg^{2+}$  e, uma molécula de GTP, sendo convertido em *fosfoenolpiruvato*;
- o fosfoenolpiruvato, após alguns passos, é convertido em *gliceraldeído 3-fosfato*. A cada duas moléculas de gliceraldeído 3-fosfato formadas, uma delas é convertida na forma de di-hidroxiketona fosfato (intermediária da via glicolítica);
- a partir da condensação de uma molécula de di-hidroxiketona fosfato com uma de gliceraldeído 3-fosfato, ocorre a formação de uma molécula de *frutose 1,6-bisfosfato*;
- a frutose 1,6-bisfosfato sofre a ação da enzima *frutose 1,6-bisfosfatase*, a qual promove a liberação de um fosfato inorgânico, dando origem à molécula de *frutose 6-fosfato*;
- A molécula de frutose 6-fosfato sofre a isomerização, sendo transformada em *glicose 6-fosfato* com a participação da enzima *fosfoglicoisomerase* (presente na via glicolítica);
- a glicose 6-fosfato sofre a ação da enzima *glicose 6-fosfatase* (glicogenólise), sendo convertida em *glicose*, um processo de hidrólise com a liberação do  $P_i$ . Dessa forma, a molécula de glicose pode ser liberada para a corrente sanguínea para auxiliar as células e/ou tecidos corpóreos.

### 20.3.2 USO DE LACTATO

O lactato gerado por meio do processo de fermentação, no músculo estriado esquelético, é lançado na corrente sanguínea em direção ao fígado, local em que sofre a ação da enzima *lactato desidrogenase*, sendo convertido em *piruvato*. O piruvato formado sofre as mesmas transformações descritas no item anterior (Figura 20.9).

### 20.3.3 USO DE GLICEROL

A molécula de glicerol pode ser obtida a partir da degradação da molécula de triacilglicerol (lipídio presente no tecido adiposo) e, quando esta sofre a ação da enzima *glicerolquinase* com o gasto de uma molécula de ATP, é convertida em *glicerol 3-fosfato*. Esta molécula, por sua vez, sofre ação da enzima *glicerol 3-fosfato-desidrogenase*, sendo convertida em *di-hidroxiketona fosfato*, com a redução de  $NAD^+$  em  $NADH + H^+$ .

A partir da formação de di-hidroxiketona-fosfato, ocorre a síntese de *frutose 1,6-bisfosfato*, como descrito (Figura 20.9).

### 20.3.4 USO DE PROPIONIL-COA

Os ácidos graxos presentes em nosso organismo geralmente apresentam em sua composição um número par de carbonos. Entretanto, ao ingerirmos ácidos graxos por meio da alimentação, podemos estar consumindo um ácido graxo de cadeia de carbonos ímpar,

que, ao ser degradado em nosso organismo, com o objetivo de produção de energia, acaba por liberar o composto *propionil-CoA* (propionato), o qual apresenta em sua composição três carbonos (Figura 20.10).

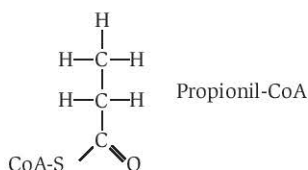


Figura 20.10: Estrutura da molécula de propionil-CoA.

A molécula de propionil-CoA é convertida em *D*-metilmalonil-CoA, reação esta catalisada pela enzima *propionil-CoA carboxilase* com gasto de uma molécula de ATP, adição de  $\text{HCO}_3^-$  e participação da vitamina biotina (vitamina H), na forma de sua coenzima N-carboxibiotinilisina. A molécula de *D*-metilmalonil-CoA é convertida em *L*-metilmalonil-CoA, com a participação da enzima *metilmalonil-CoA epimerase*, a qual pode ser utilizada no processo de gliconeogênese. A *L*-metilmalonil-CoA é convertida em *succinil-CoA* (intermediário do Ciclo de Krebs) com a participação da enzima *metilmalonil-CoA mutase* e da cobalamina  $\text{B}_{12}$  = coenzima metilcobalamina (Figuras 20.11 e 20.12).

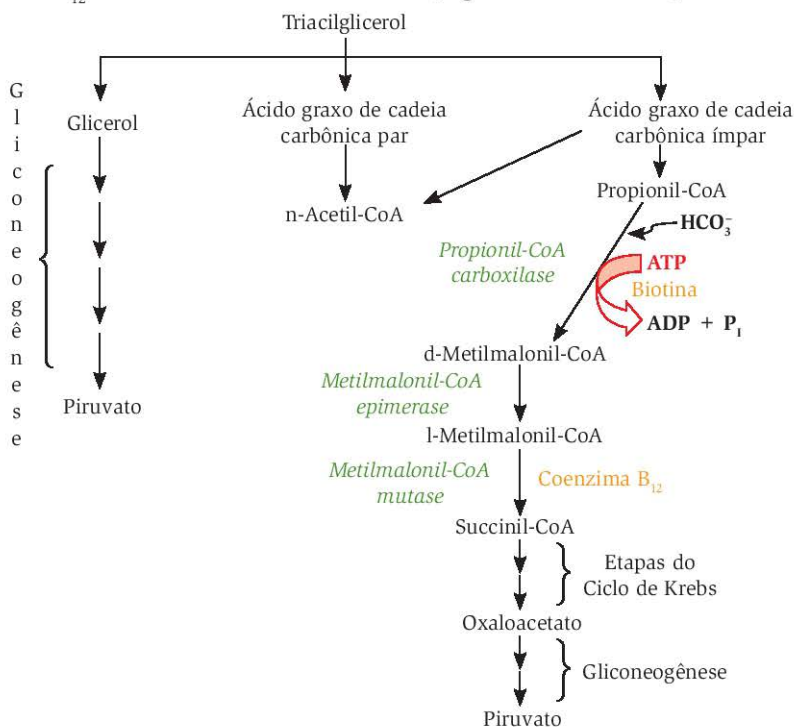
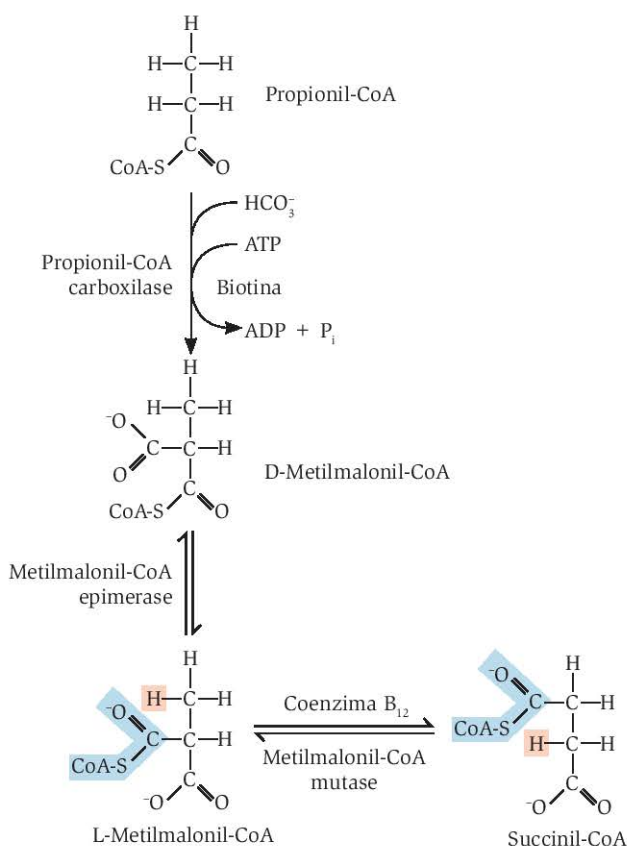


Figura 20.11: Processo de degradação de uma molécula de triacilglicerol, enfocando um ácido graxo de cadeia carbônica ímpar, que resultará em uma molécula de propionil-CoA, a qual será utilizada no processo de gliconeogênese. No processo de metabolização do propionil-CoA, são gerados produtos intermediários do Ciclo de Krebs, que serão direcionados para a síntese de piruvato. A molécula de glicerol proveniente do triacilglicerol será utilizada na gliconeogênese.



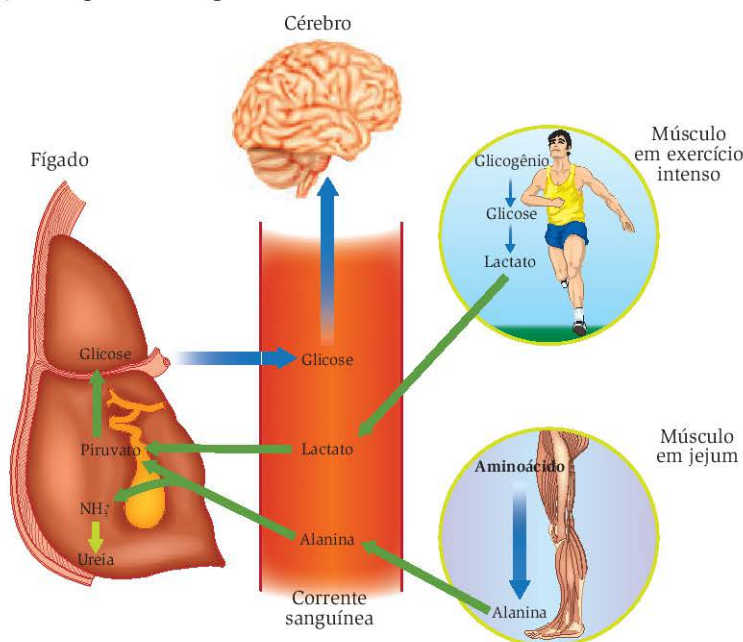
**Figura 20.12:** Esquema representando o processo metabólico da conversão de propionil-CoA, derivado da degradação de um ácido graxo de cadeia ímpar, em succinil-CoA. O esquema apresenta a estrutura química de cada composto.

### 20.3.5 CICLO DE CORI

A molécula de D-glicose pode ser formada, como visto anteriormente, a partir de moléculas como piruvato, aminoácidos e lactato, sendo que esse processo ocorre principalmente no fígado. Quando recebe moléculas de lactato e/ou aminoácidos (alanina) provenientes da corrente sanguínea, o fígado pode convertê-las em piruvato e posteriormente em D-glicose, a qual pode ser lançada na corrente sanguínea para auxiliar na manutenção da glicemia, sendo esse processo de conversão denominado *Ciclo de Cori*. No caso de uma alta atividade do músculo estriado esquelético, este começa a utilizar uma grande quantidade de glicose, proveniente da corrente sanguínea ou mesmo do glicogênio muscular, a qual é convertida em lactato. O lactato produzido na célula muscular é lançado na corrente sanguínea em direção ao fígado, local em que poderá ser convertido novamente em glicose (Figura 20.13).

Em outra condição metabólica, como, por exemplo, em caso de jejum, o organismo terá de manter a glicemia em níveis normais para o bom funcionamento e, como pode não haver mais o glicogênio hepático, o organismo começará a requerer aminoácidos,

como a alanina, para a síntese de glicose. Estes aminoácidos serão retirados de proteínas presentes no músculo estriado esquelético e lançados na corrente sanguínea em direção ao fígado, local em que ocorre a conversão do aminoácido em glicose, a qual irá auxiliar na manutenção da glicemia (Figura 20.9).



ALEXANDRE BUENO

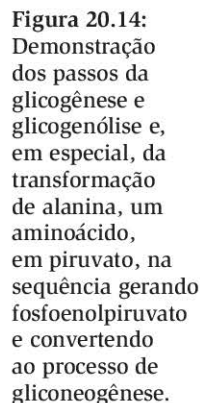
**Figura 20.13:** Figura representando o Ciclo de Cori, o qual tem por função transformar compostos como o lactato e os aminoácidos em piruvato e, posteriormente, em glicose. Esta etapa metabólica ocorre no fígado em situações com o exercício intenso (síntese de lactato) ou em períodos de jejum (uso de aminoácidos). Tanto o lactato quanto os aminoácidos (alanina) são enviados para a corrente sanguínea em direção ao fígado para serem convertidos em glicose e, assim, auxiliar na manutenção da glicemia.

## 20.4 BALANÇO ENERGÉTICO

A molécula de glicose sintetizada pelo fígado no processo de gliconeogênese pode ser distribuída para as células que mais necessitam dela. A gliconeogênese é tida como um processo de síntese por utilizar precursores que apresentam em sua constituição três carbonos, sendo estes utilizados para a elaboração de um produto final de seis carbonos, representado pela molécula de glicose. Como em todo processo de síntese, a gliconeogênese utiliza moléculas de ATP. Para formar a molécula de glicose (seis carbonos), são necessárias duas moléculas de piruvato (três carbonos), as quais podem ser oriundas da molécula de lactato (produzida pelo músculo estriado esquelético por meio da fermentação láctica), glicerol (proveniente da degradação de triacilglicerol) e de aminoácidos (músculo em períodos de jejum).

O uso de aminoácidos para a síntese de glicose é um processo normal de nosso organismo, visando a manter a glicemia em níveis normais. Os ácidos graxos, de cadeia ímpar de carbonos, ao serem degradados, apresentam como produto final a molécula de propionil-CoA,

A Figura 20.14 demonstra de forma resumida os processos de glicogênese e glicogenólise e processos de gliconeogênese.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BREALEY, D.; SINGER, M. Hyperglycemia in critical illness: a review. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 3, n. 6, nov. 2009.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CHIEN, Y. H.; LEE, N. C.; THURBERG, B. L.; CHIANG, S. C.; ZHANG, X. K.; KEUTZER, J.; HUANG, A. C.; WU, M. H.; HUANG, P. H.; TSAI, F. J.; CHEN, Y. T.; HWU, W. L. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*, 124; e1116-e1125, 2009.
- CHOU, J. Y.; MANSFIELD, B. C. Mutations in the glucose-6-phosphatase- $\alpha$  (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Human Mutation*, 29(7): 921-930, jul. 2008.
- DEMO, E.; FRUSH, D.; GOTTFRIED, M.; KOEPKE, J.; BONEY, A.; BALI, D.; CHEN, Y. T.; KISHNANI, P. S. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *Journal of Hepatology*, 46(3): 492-498, mar. 2007.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HUIDEKOPER, H. H.; VISSER, G.; ACKERMANS, M. T.; SAUERWEIN, H. P.; WIJBURG, F. A. A potential role for muscle in glucose homeostasis: in vivo kinetic studies in glycogen storage disease type Ia and fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33:25-31, 2010.
- JACOB, J. L. B.; LEANDRO, R. L.; PARRO JR., A. Doença de Pompe ou glicogenose tipo IIa. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* v. 73, n. 5, 1999.
- JEOUNG, N. H.; HARRIS, R. A. Role of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in regulation of blood glucose levels. *Korean Diabetes Journal*, 34:274-283, 2010.
- KIM, S. J.; YUAN, H. D.; CHUNG, S. H. Ginsenoside Rg1 suppresses hepatic glucose production via AMP-activated protein kinase in hepG2 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 33(2), 325-328, 2010.
- LANZA, I. R.; ZHANG, S.; WARD, L. E.; KARAKELIDES, H.; RAFTERY, D.; NAIR, K. S. Quantitative metabolomics by 1H-NMR and LC-MS/MS confirms altered metabolic pathways in diabetes. *PLoS One*, v. 5, n. 5, maio 2010.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LI, T.; DU, P.; XU, N. Identifying human kinase-specific protein phosphorylation sites by integrating heterogeneous information from various sources. *Hit Phospho-Sites by Heterogeneous Information*, v. 5, n. 1, e15411, nov. 2010.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MATERN, D.; STARZL, T. E.; ARNAOUT, W.; BARNARD, J.; BYNON, J. S.; DHAWAN, A.; EMOND, J.; HAAGSMA, E. B.; HUG, G.; LACHAUX, A.; SMIT, G. P. A.; CHEN, Y. T. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *European Journal of Pediatrics*, 158 [Suppl 2]:S43-S48, 1999.
- MOSLEMI, A. R.; LINDBERG, C.; NILSSON, J.; TAJSHARGHI, H.; ANDERSSON, B.; OLDFORS, A. Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis. *The New England Journal of Medicine*, 362:13, abr. 2010.
- MÜLLER, K. B.; RODRIGUES, M. D. B.; PEREIRA, V. G.; MARTINS, A. M.; D'ALMEIDA, V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples: a Brazilian experience. *Diagnostic Pathology*, 5:65, 2010.
- PAINELLI, V. S.; NICASTRO, H.; LANCHI JR., A. H. Carbohydrate mouth rinse: does it improve endurance exercise performance? *Nutrition Journal*, 9:33, 2010.
- PAULI, J. R.; RODRIGUES JÚNIOR, J. C.; ANTUNES, D. F. R.; LUCIANO, E. Treinamento físico e administração de insulina: efeitos sobre o metabolismo de carboidratos e proteínas. *Motriz*, Rio Claro, v. 9, n. 2, p. 73-77, mai.-ago. 2003.
- PETERSON, J. M.; WEI, Z.; WONG, G. W. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3): A novel adipokine that regulates hepatic glucose output. *Journal of Biological Chemistry*, out. 2010.

- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- RABEN, N.; RALSTON, E.; CHIEN, Y. H.; BAUM, R.; SCHREINER, R.; HWU, W. L.; ZAAL, K. J. M.; PLOTZ, P. H. Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease: implications for therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 101(4): 324-331, dez. 2010.
- SAMUEL, V. T.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 375(9733): 2267-2277, 26. jun. 2010.
- SENA, J. I. N.; GUIMARÃES, S. G.; PAULO VASCONCELOS, P. L. R. Metabolic changes induced by pre-administration of L-alanyl-glutamine and Omega-3 in Wistar rats subjected to sepsis. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 25(6), 2010.
- SHEA, L.; RABEN, N. Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease. *International Journal Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 47 (suppl 1): S42-S47, 2009.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SOGGIA, A. P.; CORREA-GIANNELLA, M. C.; FORTES, M. A. H.; LUNA, A. M. C.; PEREIRA, M. A. A. A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0. *BMC Medical Genetics*, 11:3, 2010.
- SUEN, V. M. M.; SILVA, G. A.; MARCHINI, J. S. Determinação do metabolismo energético no homem. *Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: Nutrição Clínica*, 31:13-21, jan.-mar. 1998.
- UENO, M.; MURAKAMI, T.; TAKEDA, A.; KUBOTA, M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circulation Journal*, 73:1965-1968, 2009.
- VAN CAPELLE, C. I.; GOEDEGEBURE, A.; HOMANS, N. C.; HOEVE, H. L. J.; REUSER, A. J.; VAN DER PLOEG, A. T. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33:597-602, 2010.
- YIU, W. H.; PAN, C. J.; MEAD, P. A.; STAROST, M. F.; MANSFIELD, B. C.; CHOU, J. Y. Normoglycemia alone is insufficient to prevent long term complications of hepatocellular adenoma in glycogen storage disease type Ib mice. *Journal of Hepatology*, 51(5): 909-917, nov. 2009.

### DOENÇAS RELACIONADAS AO METABOLISMO DO GLICOGÊNIO

O metabolismo do glicogênio é um processo muito importante para o nosso organismo, fato que pode ser comprovado por meio de algumas doenças que ocorrem com essa macromolécula. As doenças relacionadas com o glicogênio apresentam uma origem genética, o que pode gerar uma deficiência na síntese ou degradação do glicogênio, isto é, o glicogênio pode ser formado de maneira inadequada ou ser armazenado em excesso no interior da célula. A seguir estão algumas doenças relacionadas ao metabolismo do glicogênio.

#### Doença de Pompe

Esta patologia foi descrita pela primeira vez em 1932 pelo Dr. Johannes Pompe, o qual defendeu que um indivíduo portador deste tipo de patologia apresenta uma deficiência da enzima  $\alpha$ -glicosidase ácida (enzima que promove a hidrólise de uma cadeia linear de glicogênio nos lisossomos, auxiliando no metabolismo destes), sendo este um defeito lisossômico inato que pode afetar órgãos como fígado, coração e músculo, caracterizado como um erro inato do metabolismo.

Pode ser diagnosticada por meio de exames físicos e eletrocardiograma. É uma doença que ocorre na infância e que pode ser diagnosticada entre a 15ª e a 18ª semanas de gestação, por intermédio de um exame do líquido amniótico, podendo ser fatal nos dois primeiros anos de vida. Esta doença não afeta a glicemia, que se encontra normal, mas promove um aumento na quantidade de glicogênio armazenado em vacúolos no citosol de uma célula, de vários tipos de tecidos, sendo que, em indivíduos

Continua...

normais, isso não ocorre. Um fato curioso é que o glicogênio em si apresenta uma estrutura com características normais. Esta patologia afeta principalmente o músculo estriado cardíaco e esquelético e, como consequência, o indivíduo pode apresentar fraqueza muscular, cardiomegalia e morte precoce, provavelmente por falência cardiorrespiratória. Nesta patologia pode ocorrer a ruptura do lisossomo, o que promove uma lesão muscular quando esse fato se dá no músculo estriado esquelético.

### **Síndrome de McArdle**

Esta patologia se caracteriza por uma deficiência na enzima *glicogênio fosforilase*, descrita anteriormente, e afeta o músculo estriado esquelético, o que leva a um quadro de fraqueza e câimbras musculares na prática de exercícios físicos, por não degradar o glicogênio no momento do exercício. O glicogênio muscular apresenta uma estrutura dentro da normalidade, e o portador não apresenta desenvolvimento mental afetado, assim como não apresenta níveis elevados de lactato, como seria de se esperar. Um fato curioso é que somente a enzima presente no músculo é afetada, mas a presente no fígado funciona normalmente.

### **Doença de Von Gierke**

Esta é uma patologia que afeta o fígado, pois é caracterizada por uma deficiência na enzima *glicose 6-fosfatase*, a qual prepara a glicose proveniente do glicogênio para ser lançada na corrente sanguínea. É caracterizada como uma doença autossômica recessiva. O não funcionamento dessa enzima acaba por acarretar um quadro de *hipoglicemia*, que pode ser severa de acordo com os períodos metabólicos, como, por exemplo, no jejum. Como consequência, o portador desta patologia pode desenvolver um quadro de esteatose, hepatomegalia, excesso de ácido lático e excesso de ácido úrico.

Uma característica rara e severa desta patologia é a hipertensão arterial pulmonar. Esta complicação costuma ser tratada com o medicamento sildenafil, que inibe a ação da enzima fosfodiesterase-5, a qual promove um aumento na concentração de GMPc e causa uma vasodilatação pulmonar mediada por óxido nítrico (NO).

### **Doença de Andersen**

O portador desta doença apresenta um problema com a função da enzima *ramificadora do glicogênio*, o que acarreta cadeias lineares e longas do glicogênio, podendo levar o portador à morte quando este atinge dois anos. Esta doença pode levar ao quadro de hepatomegalia, hipoglicemia, nefromegalia, elevação de lipídios na corrente sanguínea, hiperuricemia, acidemia láctica. Uma tentativa de tratamento é uma terapia dietética intensiva, a qual tem por objetivo a manutenção da glicemia, tentando evitar o aparecimento das manifestações metabólicas da doença.

### **Doença de Cori**

Neste caso, o indivíduo apresenta uma molécula de glicogênio com ramificações curtas, por apresentar uma deficiência na enzima *desramificadora do glicogênio*. É uma doença autossômica recessiva. Portanto, o portador pode apresentar um quadro de hipoglicemia e hepatomegalia, mas em menor intensidade quando comparada com alguém que tenha a doença de Von Gierke. Apresenta como característica uma degradação incompleta do glicogênio intracelular, este apresentando ramificações curtas, pois a enzima desramificadora do glicogênio não atua de maneira adequada no fígado e no músculo. O portador pode apresentar hepatomegalia e elevação nas enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), devido a uma provável lesão hepática. Os hepatócitos se encontram aumentados, devido ao acúmulo de glicogênio. Uma possibilidade de tratamento para este tipo de patologia é o transplante de fígado, no caso de o paciente apresentar um quadro de cirrose hepática, mas, em alguns transplantes, os transplantados não suportaram o procedimento, vindo a óbito.

## EXERCÍCIOS

1. Os compostos endógenos como a epinefrina e o glucagon atuam sobre o metabolismo hepático do glicogênio da seguinte forma:
  - a) A síntese líquida de glicogênio é aumentada.
  - b) A enzima glicogênio fosforilase é ativada enquanto a enzima glicogênio sintase é inativada.
  - c) Tanto a glicogênio fosforilase quanto a glicogênio sintase são ativados, mas em velocidades marcadamente diferentes.
  - d) A glicogênio fosforilase é inativada, enquanto a glicogênio sintase é ativada.
  - e) A proteína quinase dependente de AMPc é ativada, enquanto a fosforilase quinase é inativada.
2. A etapa metabólica denominada gliconeogênese consiste na conversão endógena de glicose a partir de compostos diferentes de carboidratos. Para que ocorra esse processo, não é necessária a presença de:
  - a) piruvato.
  - b) lactato.
  - c) glucagon.
  - d) insulina.
  - e) aminoácidos.
3. A síntese do polissacarídeo denominado glicogênio é de extrema importância para o controle da glicemia, mas sabemos que existem dois tipos de glicogênio e que são estocados em tecidos (órgãos) diferentes. Em qual tipo de tecido (órgão) está presente o glicogênio responsável pela manutenção da glicemia e qual nome ele recebe?
  - a) No fígado, glicogênio hepático.
  - b) Na pele, glicogênio epitelial.
  - c) No músculo esquelético, glicogênio muscular.
  - d) Nos rins, glicogênio renal.
  - e) No fio de cabelo, glicogênio capilar.
4. Os aminoácidos que podem ser utilizados no processo de gliconeogênese são: alanina, arginina, metionina, cisteína, histidina, treonina e valina. Dentre esses aminoácidos, o que acaba tendo grande representatividade no processo é a alanina, que se encontra de maneira abundante em tecido muscular. O nome desse processo em específico é:
  - a) glicólise.
  - b) Ciclo de Krebs.
  - c) Ciclo de Cori.
  - d) fermentação.
  - e) Ciclo de Lynen.
5. O glicogênio é um polissacarídeo de reserva animal, formado apenas por moléculas de glicose, as quais se encontram unidas quimicamente por meio de ligações glicosídicas do tipo:
  - a)  $\alpha$  1-4 (cadeia linear).
  - b)  $\alpha$  1-4 (ramificação) e  $\alpha$  1-6 (cadeia linear).
  - c)  $\alpha$  1-4 (cadeia linear) e  $\alpha$  1-6 (ramificação).
  - d)  $\beta$  1-4 (cadeia linear) e  $\beta$  1-6 (ramificação).
  - e)  $\alpha$  1-4 (cadeia linear) e  $\beta$  1-6 (ramificação).

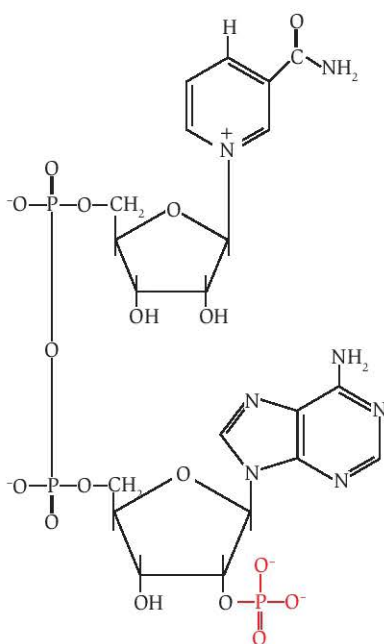
A blue textured background, possibly representing water or a fabric, with a dark blue horizontal band at the top.

## **CAPÍTULO 21**

A blurred grayscale image of a person, likely a woman, with long hair, wearing a light-colored garment. The image is out of focus, creating a soft, ethereal effect.

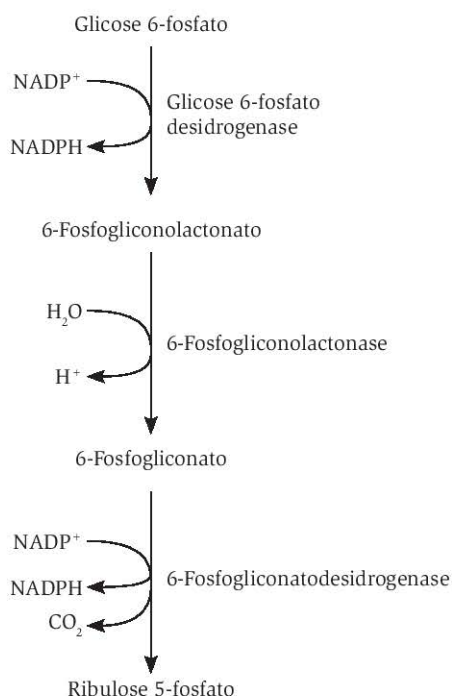
# **VIA DAS PENTOSES FOSFATO (VIA DO FOSFOGLICONATO)**

Em nosso organismo, quando uma célula está em atividade, ela necessita de uma fonte de energia, e a principal via utilizada para essa finalidade é a glicólise, formando como produto o piruvato, que será transformado em acetil-CoA para ativar o Ciclo de Krebs, o qual tem por finalidade gerar coenzimas que serão utilizadas para a síntese de ATP com a participação da cadeia transportadora de elétrons. Para que uma célula realize a sua atividade, ela não depende apenas do ATP, mas também precisa do poder redutor de coenzimas na forma de *NADPH* (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido), que realizam a doação de hidrogênio em processos de redução e atuam como antioxidantes (Figura 21.1).



**Figura 21.1:** Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato ( $\text{NADP}^+$ ) em sua forma reduzida. A diferença desta estrutura para o  $\text{NAD}^+$  se dá pelo grupo fosfato esterificado no carbono dois da ribose presente no nucleotídeo de adenina.

O processo de síntese do *NADPH* ocorre durante a oxidação da molécula de glicose 6-fosfato, no citoplasma celular de glândulas mamárias, tecido adiposo, córtex adrenal, testículos, tireoide e fígado. Nesta via, além da síntese de *NADPH*, ocorre a produção do produto denominado *ribulose 5-fosfato* (Figura 21.2), o qual será posteriormente convertido em *ribose 5-fosfato*, sendo esta utilizada na biossíntese de nucleotídeos e ácidos nucleicos (RNA e DNA).

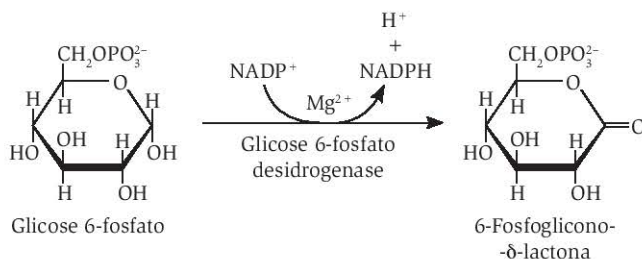


**Figura 21.2:** Representação geral da via oxidativa da via das pentoses, na qual se observa a conversão de glicose 6-fosfato em ribulose 5-fosfato e a síntese de duas moléculas de NADPH.

A via das pentoses é estimulada quando o organismo se encontra em um período em que há um excesso de glicose, sendo que, nesse tipo de situação, a molécula de glicose 6-fosfato é direcionada para esta via. A via das pentoses ocorre em duas etapas, uma oxidativa e outra não oxidativa, iniciando-se com a desidrogenação da molécula de glicose 6-fosfato e terminando com a formação de gliceraldeído 3-fosfato. As etapas serão descritas a seguir.

### 21.1 ETAPA OXIDATIVA

Esta etapa tem início com o processo de desidrogenação da molécula de glicose 6-fosfato em 6-fosfoglicono- $\delta$ -lactona (éster intramolecular), reação essa catalisada pela enzima *glicose 6-fosfato desidrogenase*, com a liberação de um NADPH (Figura 21.3).



**Figura 21.3:** Processo de desidrogenação da molécula de glicose 6-fosfato em 6-fosfoglicono- $\delta$ -lactona e a síntese de NADPH.

A próxima etapa é a síntese de 6-fosfogliconato (Figura 21.4) a partir da molécula de 6-fosfoglicono- $\delta$ -lactona, por meio de uma reação enzimática de hidrólise, reação essa catalisada pela enzima 6-fosfogliconolactonase (lactonase).

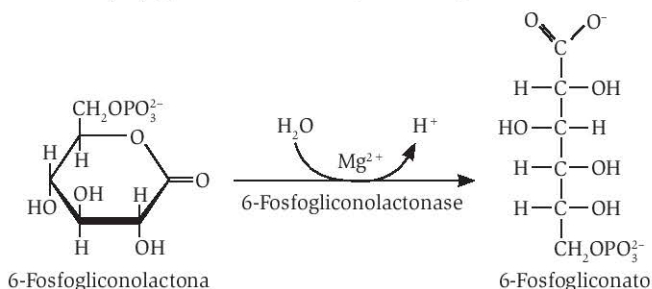


Figura 21.4: Etapa de síntese de 6-fosfogliconato a partir de 6-fosfoglicono- $\delta$ -lactona.

O próximo passo consiste nos processos de descarboxilação e desidrogenação da molécula de 6-fosfogliconato com a ação catalítica da enzima 6-fosfogliconato desidrogenase, resultando na síntese da molécula de ribulose 5-fosfato, na formação de NADPH e na liberação de uma molécula de  $\text{CO}_2$  (Figura 21.5).

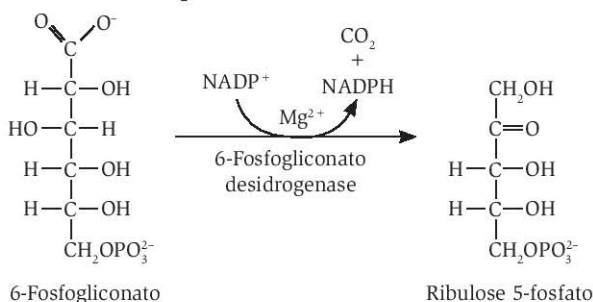


Figura 21.5: Síntese de ribulose 5-fosfato a partir da molécula de 6-fosfogliconato. Nesta reação, ocorre a síntese da segunda molécula de NADPH.

## 21.2 ETAPA NÃO OXIDATIVA

Esta etapa se inicia com a ação da enzima ribulose 5-fosfato isomerase (fosfopentose isomerase), a qual promove a conversão da molécula de ribulose 5-fosfato em seu isômero ribose 5-fosfato (Figura 21.6). Dependendo do tipo de tecido celular, a via das pentoses pode ter fim nesta etapa, apresentando como resultado a síntese NADPH para a ribose 5-fosfato, a qual será utilizada para a síntese de nucleotídeos e ácidos nucleicos.

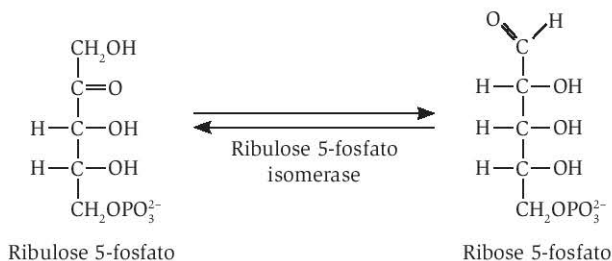
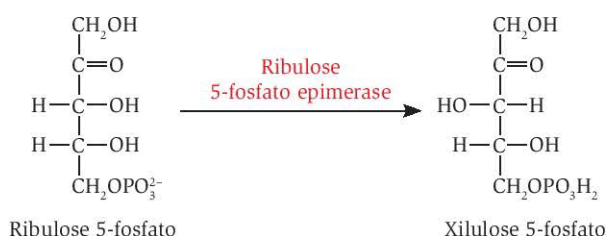


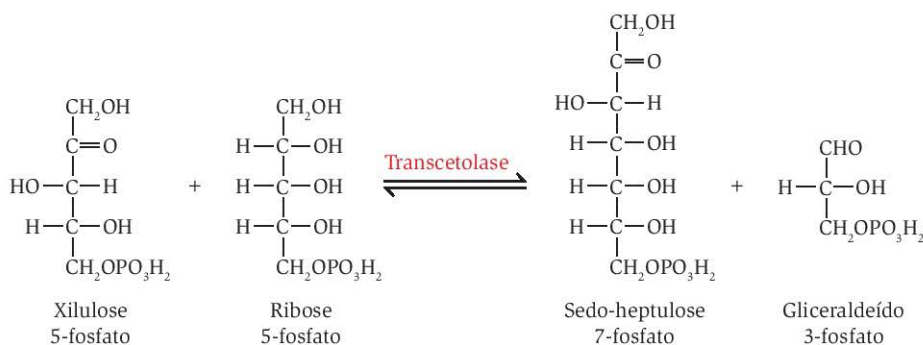
Figura 21.6: Processo de isomerização da molécula de ribulose 5-fosfato, tendo como produto final a molécula de ribose 5-fosfato.

Em casos em que a célula precise de uma quantidade maior de NADPH para processos de síntese, a molécula de ribose 5-fosfato será convertida em gliceraldeído 3-fosfato e frutose 6-fosfato (intermediários da glicólise) pela ação catalítica das enzimas transcetolase e transaldolase, respectivamente.

A molécula de ribulose 5-fosfato também pode ser convertida em xilulose 5-fosfato pela ação da enzima *ribulose 5-fosfato epimerase* (Figura 21.7), a qual será utilizada em uma reação, juntamente com a molécula de ribose 5-fosfato, para que ocorra a síntese de gliceraldeído 3-fosfato. Esta última reação é catalisada pela enzima *transcetolase*, a qual necessita da presença de tiamina pirofosfato (TPP) e magnésio como cofatores e, como dito anteriormente, resulta na síntese de *gliceraldeído 3-fosfato* e *sedo-heptulose 7-fosfato* (Figura 21.8).

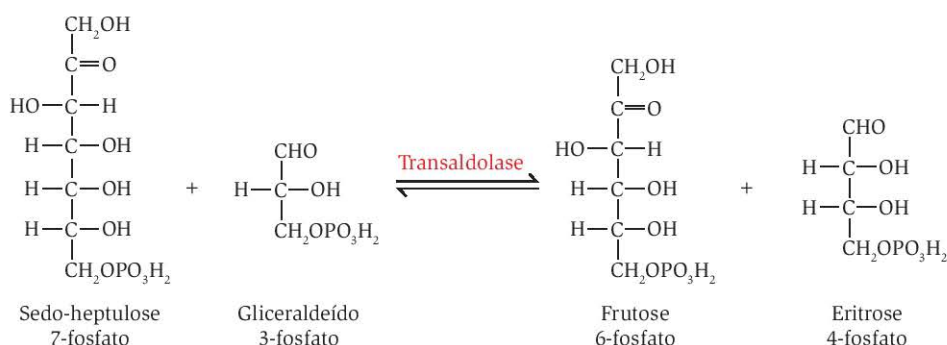


**Figura 21.7:** Processo de síntese de xilulose 5-fosfato a partir da molécula de ribulose 5-fosfato, reação esta catalisada pela enzima ribulose 5-fosfato epimerase.



**Figura 21.8:** Processo de síntese de gliceraldeído 3-fosfato a partir de ribose 5-fosfato.

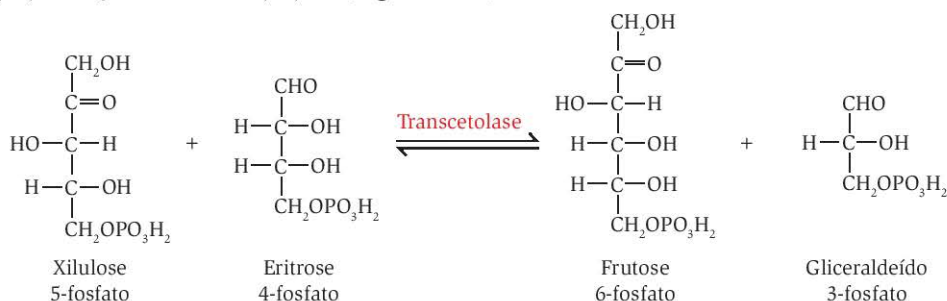
Após a síntese de gliceraldeído 3-fosfato e sedo-heptulose 7-fosfato pela ação da enzima transcetolase, esses dois compostos sofrem a ação da enzima *transaldolase*, promovendo a reação destes e obtendo como produtos as moléculas de *frutose 6-fosfato* e *eritrose 4-fosfato*, sendo que ocorre a transferência do grupo di-hidroxiacetona da molécula de sedo-heptulose 7-fosfato para a molécula de gliceraldeído 3-fosfato (Figura 21.9).



**Figura 21.9:** Processo de reação das moléculas de gliceraldeído 3-fosfato e sedo-heptulose 7-fosfato catalisado pela enzima transaldolase, tendo como produtos finais a frutose 6-fosfato e a eritrose 4-fosfato.

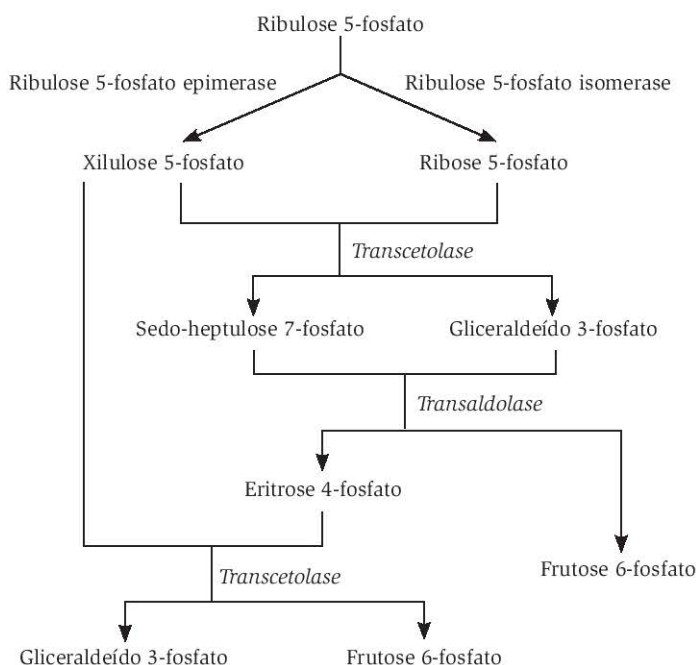
Se lembrarmos da via glicolítica, podemos notar que nesta existe a presença da enzima aldolase, sendo que a diferença entre a aldolase e a transaldolase é que a última promove a transferência do grupo di-hidroxiacetona para um aceptor específico, não a deixando na forma livre.

A próxima reação, e última da via das pentoses, consiste na ação da enzima *transcetolase*, a qual, nesta etapa, catalisa a reação entre a molécula de eritrose 4-fosfato com a molécula de xilulose 5-fosfato, obtendo como produtos finais as moléculas de *frutose 6-fosfato* e *gliceraldeído 3-fosfato* (Figura 21.10).



**Figura 21.10:** Etapa final da via das pentoses, na qual ocorre a síntese das moléculas de frutose 6-fosfato e gliceraldeído 3-fosfato a partir da reação entre a xilulose 5-fosfato e a eritrose 4-fosfato, com a participação da enzima transcetolase

De acordo com as etapas descritas, podemos notar que a via das pentoses apresenta como produtos finais as moléculas de *frutose 6-fosfato* e *gliceraldeído 3-fosfato*, o que indica que, quando a molécula de ribose 5-fosfato não é requerida para a síntese de nucleotídeos, esta pode ser direcionada para a via glicolítica, isto é, para a produção de compostos intermediários da glicólise (Figura 21.11).

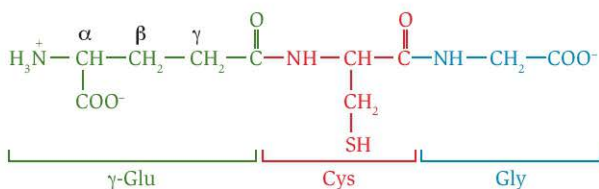


**Figura 21.11:** Visão geral das reações não oxidativas que ocorrem na via das pentoses. A partir da molécula de ribulose 5-fosfato, temos como produtos finais a molécula de gliceraldeído 3-fosfato e frutose 6-fosfato, ambas intermediárias da glicólise.

A principal diferença entre a ação da enzima transcetolase e transaldolase está no fato de que a transcetolase catalisa a transferência de uma unidade de dois carbonos, ao passo que a transaldolase catalisa a transferência de uma unidade com três carbonos. Também foi evidenciado que a transcetolase tem como grupo prostético a tiamina pirofosfato (TPP).

A molécula de NADPH, como dito anteriormente, representa uma importante força redutora, a qual pode ser utilizada para processos de biossíntese, como a síntese de nucleotídeos, assim como por células, para diminuir ou até mesmo prevenir o estresse oxidativo proveniente da produção de espécies reativas do oxigênio (EROs). Essa molécula também é de suma importância no processo de biossíntese de compostos como colesterol, ácidos graxos, hormônios esteroides e sais biliares. Em casos de intoxicação pelo uso de drogas, como fármacos, a molécula de NADPH participa de reações de hidroxilação desses compostos, com o objetivo de desintoxicação.

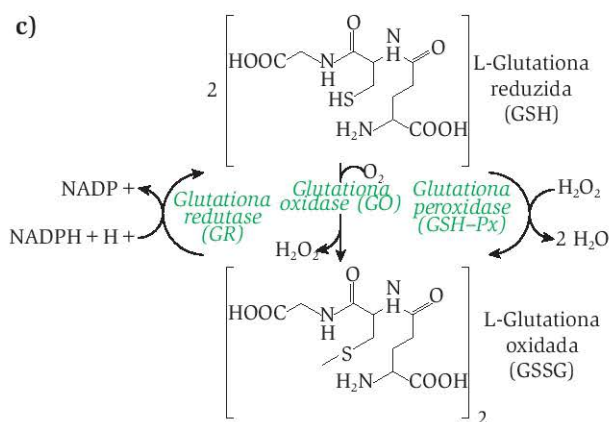
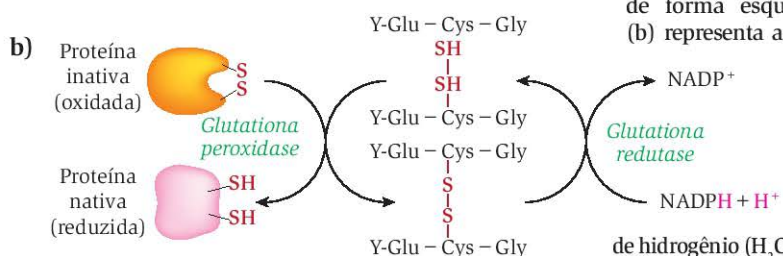
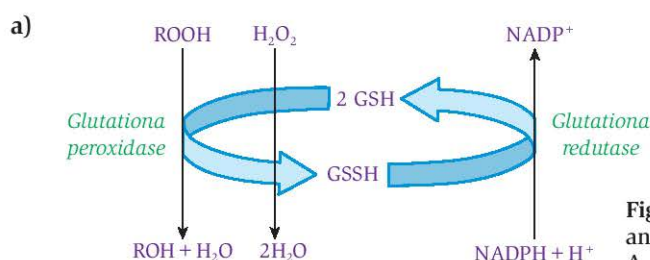
O NADPH pode atuar em conjunto com a glutatona (GSH), sendo esta uma estrutura proteica caracterizada como um tripeptídeo, o qual é formado por resíduos de aminoácidos, que são: glutamato, cisteína e glicina, sendo denominado de  $\gamma$ -glutamil-cisteinil-glicina (Figura 21.12).



**Figura 21.12:** Representação da forma estrutural da glutathiona. Notar a presença dos resíduos de aminoácidos glutamato, cisteína e glicina.

A molécula de glutatona atua como um poderoso antioxidante biológico. Ao ingerirmos alimentos ou drogas (medicamentos ou alucinógenos), estes podem provocar processos oxidativos de grupos sulfidril (SH) para dissulfetos presentes no aminoácido cisteína, os quais podem se encontrar livres ou formando proteínas. Com a presença da glutatona, esse processo de oxidação é revertido, ocorrendo a restauração (redução) das pontes de dissulfeto formadas novamente em grupos SH (Figura 21.13). A glutatona vem sendo investigada por apresentar um importante papel de proteção em exercícios físicos moderados por um período de tempo prolongado, realizando papel de protetora do músculo estriado esquelético, sendo que, em períodos intensos de exercício físico, o fígado acaba por aumentar a liberação de glutatona para o sangue em direção ao tecido muscular, aumentando, dessa forma, a sua capacidade antioxidante.

A glutatona realiza, ainda, a função de eliminação de peróxidos de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e de hidroxiperóxidos orgânicos (ROOH, compostos derivados de lipídios) com a participação da enzima *glutathione peroxidase*, a qual promove a oxidação de duas moléculas de glutatona, dando origem a *glutathione dissulfeto* (GSSG) e a molécula de  $H_2O$  e alcoóis (Figura 21.14).



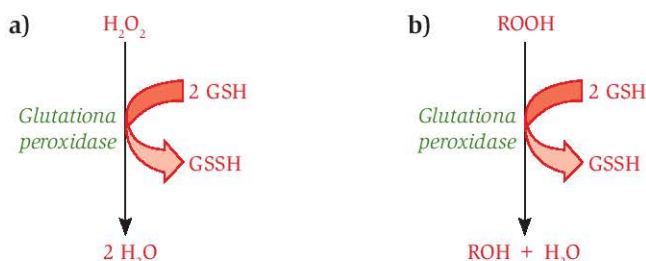
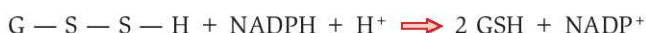
**Figura 21.13:** Representação da ação antioxidante da glutatona (GSH). A figura (a) representa o processo de forma esquemática, já a figura (b) representa as alterações estruturais

que estão ocorrendo com a molécula de glutatona. a) Notar que, a partir da catálise da glutathione peroxidase sobre os substratos peróxido

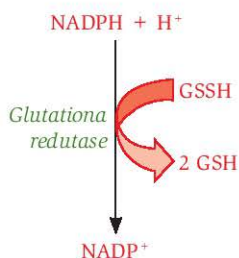
de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e de hidroxiperóxidos orgânicos (ROOH), ocorre a síntese de glutathione dissulfeto (GSSG), de alcoóis (ROH) e de água ( $H_2O$ ). A partir da síntese de GSSG, a ação da enzima glutathione reductase é estimulada, ocorrendo a redução da GSSG em GSH novamente, sendo necessária a participação da molécula de NADPH produzida na via da pentose fosfato. Notar que, a partir da ação da enzima glutathione peroxidase, ocorre a formação de uma ponte dissulfeto (oxidação) entre duas moléculas de glutamina, ponte essa rompida com a ação da enzima glutathione reductase (redução). c) Representação com a forma estrutural das duas moléculas glutatona sendo convertidas em glutathione dissulfeto.

Esse tipo de enzima está localizado no citosol e na mitocôndria, participando ativamente no processo de eliminação de peróxido de hidrogênio.

Ao ocorrer a síntese de glutatona dissulfeto, esta sofre a ação da enzima *glutathione reductase*, sendo essa enzima responsável pela regeneração da glutatona à sua forma reduzida (forma de sulfidril). A glutathione reductase apresenta em sua composição um  $\text{FAD}^+$ , o qual realiza a transferência dos elétrons presentes na molécula de NADPH para a ponte de dissulfeto existente na glutatona dissulfeto, sendo esse NADPH originado na via da pentose fosfato (Figura 21.15); isto é, para que a referida enzima realize a sua função biológica, é necessária a presença do NADPH.



**Figura 21.14:** Representação da ação da enzima glutathione peroxidase, a qual necessita da glutatona para a sua função, que é realizar uma atividade antioxidante eliminando compostos como: a) peróxido de hidrogênio, obtendo como produto final duas moléculas de água; b) hidroperóxidos, tendo como produto final a formação de alcoóis e água.



**Figura 21.15:** Ação da enzima glutathione reductase, a qual necessita da presença de NADPH (originado da via da pentose fosfato) para realizar a redução da glutatona dissulfeto em glutatona novamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRAVIERA, B.; MACHADO, P. E. A. Glutathione reductase e grupos SH reativos intraeritrocitários: revisão. *Arquivos Brasileiros de Medicina*; 61 (6):399-403, nov.-dez. 1987.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- ELYASSI, A. R.; ROWSHAN, M. H. H. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesthesia Progress*, 56:86-91, 2009.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online], v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GRANT, C. M. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress. *Journal of Biology*, 7:1, 2008.

- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- NICOLIELO, D. B.; FERREIRA, R. I. P.; LEITE, A. A. Atividade da 6-fosfogliconato desidrogenase em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online], v. 28, n. 2, p. 135-138, 2006.
- PACHECO, M. T. B.; DIAS, N. F. G.; BALDINI, V. L. S.; TANIKAWA, C.; SGARBIERI, V. C. Propriedades funcionais de hidrolisados obtidos a partir de concentrados proteicos de soro de leite. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, 25(2): 333-338, abr.-jun. 2005.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- QIAN, Y.; BANERJEE, S.; GROSSMAN, C. E.; AMIDON, W.; NAGY, G.; BARCZA, M.; NILAND, B.; KARP, D. R.; MIDDLETON, F. A.; BANKI, K.; PERL, A. Transaldolase deficiency influences the pentose phosphate pathway, mitochondrial homeostasis and apoptosis signal processing. *Biochemical Journal* 415, 123-134, 2008.
- ROVER JUNIOR, L.; HOEHR, N. F.; VELLASCO, A. P.; KUBOTA, L. T. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Química Nova* [online], v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.
- SILVEIRA, L. R. et al. Regulação metabólica e produção de espécies reativas de oxigênio durante a contração muscular: efeito do glicogênio na manutenção do estado redox intracelular. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [online], v. 14, n. 1, p. 57-63, 2008.
- TORRES, M. C. L.; SOARES, N. F. R.; MAIA, J. F. Parâmetros cinéticos da glutatona S-transferase e sua ativação por extratos de vegetais. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, 24(2):243-248, abr.-jun. 2004.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- WHITE, P. C.; ROGOFF, D.; MCMILLAN, D. R.; LAVERY, G. G. Hexose 6-phosphate dehydrogenase (h6pd) and corticosteroid metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*; 265-266: 89-92, fev. 2007.

### DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE – FAVISMO

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma doença genética ligada ao cromossomo X, e a população afetada é em torno de 0,5 a 26%. Esta patologia é caracterizada por hemólise, sendo prevalente nas regiões tropicais e subtropicais, e o paciente com esta deficiência fica protegido contra a malária.

Esta enzima catalisa o primeiro passo da via das pentoses fosfato, produzindo NADPH, que é crucial para a proteção das células contra o estresse oxidativo. Curiosamente, a G6PD é expressa em todos os tecidos, mas a sua deficiência manifesta-se essencialmente nos eritrócitos (hemácias).

O locus da G6PD está em Xq28, e os indivíduos afetados do sexo masculino (heterozigotos) e do sexo feminino (homozigotos) têm uma atividade enzimática reduzida, enquanto que os heterozigotos do sexo feminino têm uma expressão variável da enzima, habitualmente ausente ou moderada, dependendo da inativação do cromossomo X.

A maioria dos indivíduos com essa deficiência se apresenta assintomática, podendo haver sintomas de icterícia neonatal e anemia hemolítica aguda após uma infecção ou ingestão de medicamentos oxidativos (incluindo alguns antimaláricos) ou favas (por isso o nome popular de favismo).

O diagnóstico biológico é feito com base na determinação da atividade da G6PD em eritrócitos sem presença de leucócitos em comparação com a atividade de outra enzima eritrocitária (piruvato cinase ou hexocinase), e esse exame deve ser feito na ausência de hemólise, para evitar falsos diagnósticos.

## EXERCÍCIOS

1. A via das pentoses é estimulada quando o organismo se encontra em um período em que há um excesso de glicose, sendo que, nesse tipo de situação, a molécula de glicose 6-fosfato é direcionada para essa via, ocorrendo a síntese de:
  1. NADPH
  2. ATP
  3. Ribose 5-fosfato
  4. PiruvatoAnálise os itens acima e assinale a alternativa correta.
  - a) 1, 2 e 3 estão corretas.
  - b) 1 e 3 estão corretas.
  - c) 2 e 4 estão corretas.
  - d) Só a afirmação 4 está correta.
  - e) Todas são corretas, ou todas são incorretas.
2. Com relação à via das pentoses fosfato, analise as afirmativas e assinale a incorreta.
  - a) A molécula de NADPH representa uma importante força redutora, a qual pode ser utilizada para processos de biossíntese.
  - b) A molécula de NADPH pode diminuir ou até mesmo prevenir o estresse oxidativo proveniente da produção de espécies reativas do oxigênio (EROs).
  - c) A molécula de ribulose 5-fosfato pode ser convertida em xilulose 5-fosfato pela ação da enzima *ribulose 5-fosfato epimerase*.
  - d) A via das pentoses apresenta como produtos finais as moléculas de frutose 1-fosfato e gliceraldeído 3-fosfato.
3. Qual dos seguintes compostos não é um intermediário ou um produto da via das pentoses fosfato?
  - a) NADPH.
  - b)  $\text{CO}_2$ .
  - c) Ribose 5-fosfato.
  - d) NADH.
  - e) Frutose 6-fosfato.
4. A partir de seis moléculas de glicose, a via das pentoses fosfato pode produzir:
  - a) 6 moléculas de ribose 5-P, 2 moléculas de piruvato, 2 NADPH e 2 ATP.
  - b) 12 NADPH, 6 moléculas de ribose 5-P e 6  $\text{CO}_2$ .
  - c) 12 NADPH, 5 moléculas de frutose 6-P e 5  $\text{CO}_2$ .
  - d) Todas as opções estão corretas.
5. O NADPH produzido pela via das pentoses fosfato pode atuar em conjunto com a glutatona para:
  - a) atuar como um poderoso antioxidante biológico.
  - b) desempenhar um papel protetor do músculo estriado esquelético, em períodos de exercício físico intenso.
  - c) eliminação de peróxidos de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e de hidroxiperóxidos orgânicos (ROOH).
  - d) a molécula de NADPH participa de reações de hidroxilação de drogas com o objetivo de desintoxicação.
  - e) todas estão corretas.

A blue textured background, possibly representing water or a fabric, with a dark blue horizontal band at the top.

## CAPÍTULO 22

A blurred white background with faint, vertical, plant-like or leaf-like shapes in shades of gray.

# **METABOLISMO DO NITROGÊNIO**

O nitrogênio é um elemento químico de grande importância para os seres vivos, podendo ser encontrado em biomoléculas como os aminoácidos, as proteínas e os ácidos nucleicos (DNA e RNA). Um fato importante é que o nitrogênio não é encontrado de forma abundante nos seres vivos, o que faz com que ele seja reutilizado, isto é, reaproveitado/reciclado.

O nitrogênio molecular ( $N_2$ ) é encontrado em abundância na natureza, mas ele precisa ser reduzido a  $NH_3$ , processo este realizado por alguns microrganismos (*Azotobacter vinelandii*, *Clostridium pasteurianum*, *Nostoc muscorum*, *Anabena azollae*) sob o nome de “fixação do nitrogênio”, por meio de um complexo enzimático denominado *complexo da nitrogenase*. A partir desse processo bioquímico, as plantas e os microrganismos podem utilizar o nitrogênio para a síntese de biomoléculas que contêm nitrogênio. Os animais não conseguem utilizar a amônia como substrato de suas biomoléculas à base de nitrogênio e, por esse motivo, precisam de estruturas como os aminoácidos para suprir a necessidade de nitrogênio orgânico.

Nos seres humanos, os aminoácidos não essenciais são formados a partir de aminoácidos essenciais, piruvato, oxaloacetato, entre outros. Os aminoácidos podem ser obtidos, nos animais, a partir de uma “reciclagem” de suas proteínas, sendo que, em alguns casos, pode existir uma quantidade de aminoácido que não seja utilizada pelo organismo, podendo o composto sofrer o processo de oxidação. Outra fonte de aminoácido é a alimentar, a qual, em demasia, é possível levar a um excesso de aminoácidos, fato esse que favorece a sua oxidação. Todos esses fatores podem favorecer o processo de transaminação e desaminação que ocorre com os aminoácidos, principalmente no fígado. A partir do metabolismo dos aminoácidos, podemos utilizar a cadeia de carbonos presente nessa estrutura para a síntese de compostos como o piruvato, assim como para a síntese de intermediários do Ciclo de Krebs.

O processo de reciclagem (*turnover*) das proteínas pode variar de acordo com o tipo e a função que apresentam. As proteínas que atuam fora de uma célula, por exemplo, têm velocidade de degradação relativamente rápida quando comparadas com proteínas integrais de membrana celular. Para que ocorra o descarte de uma proteína endógena, é necessário que esta sofra algum tipo de alteração em sua estrutura, como, por exemplo, ser marcada pela ubiquitina (tipo de proteína), a qual funciona como sinalizadora para o processo de degradação proteica.

A partir de análises clínicas, observou-se que a quantidade de aminoácidos dentro e fora da célula é distinta. No interior de uma célula, a concentração de aminoácidos em condições fisiológicas normais é sempre maior do que em líquidos extracelulares, o que sugere a existência algum tipo de transportador que controle a distribuição de aminoácidos em nosso organismo. Por meio de estudos científicos, pode-se notar que, no sistema renal, particularmente nos túbulos renais, existe um transportador que promove a reabsorção de aminoácidos como: arginina, lisina e cisteína.

Os aminoácidos desempenham o papel biológico como matéria-prima para a construção de proteínas e seus derivados e, por esse motivo, deve-se manter uma ingestão de aminoácidos adequada para o organismo, pois, devido a tal função desse tipo de biomolécula, ocorre uma perda de nitrogênio, o que implica a diminuição de sua concentração no corpo. Caso não ocorra uma ingestão da quantidade necessária de proteínas (aminoácidos), haverá uma diminuição de aminoácidos essenciais, o que implica uma degradação de proteínas corpóreas para suprir essa deficiência, podendo acarretar o desenvolvimento de patologias. Em uma situação oposta, isto é, ingestão excessiva de aminoácidos, como não existe uma forma de armazenamento de seu excesso, estes serão metabolizados pelo organismo, sendo que o nitrogênio será descartado na forma de ureia (Figura 22.1), e a

cadeia de carbonos será aproveitada, podendo ser convertida em glicose e gerando, assim, um quadro de hiperglicemia, ou ser convertida em tecido adiposo.

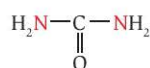


Figura 22.1: Forma estrutural da molécula de ureia.

O descarte do nitrogênio pode variar de acordo com o ser vivo em questão, como, por exemplo: os animais vertebrados terrestres (seres humanos) eliminam o nitrogênio na forma de ureia (Figura 22.1), os seres vivos aquáticos (peixes) eliminam o nitrogênio na forma de  $\text{NH}_4^+$ , já as aves e répteis eliminam o nitrogênio na forma de ácido úrico (Figura 22.2).

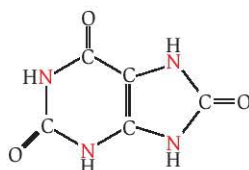


Figura 22.2: Forma estrutural do ácido úrico.

Como dito anteriormente, os aminoácidos sofrem o processo de oxidação no fígado, ocorrendo nesse processo a liberação do grupo amino, o qual pode ser utilizado em vários processos metabólicos e também ser metabolizado no Ciclo da Ureia para posteriormente ser excretado por meio da urina, no caso de mamíferos. Nos seres humanos, os aminoácidos podem sofrer dois tipos de reações químicas que envolvem o nitrogênio, sendo esses processos denominados transaminação e desaminação, os quais ocorrem de acordo com a necessidade fisiológica, auxiliando no bom funcionamento do organismo.

## 22.1 TRANSAMINAÇÃO

Devido ao fato de os animais não terem a capacidade de síntese de todos os aminoácidos presentes em seu organismo, eles devem tentar reciclar o máximo possível desses compostos. O processo de transaminação é uma via metabólica que propicia a troca, de maneira reversível, do grupo  $\alpha$ -amino presente nos aminoácidos. Essa transferência é realizada por enzimas denominadas de *transaminases* (aminotransferases), que retiram o grupo  $\alpha$ -amino de um determinado aminoácido e o transferem para um  $\alpha$ -cetoácido ( $\alpha$ -cetoglutarato), promovendo a síntese de um novo aminoácido e de um novo  $\alpha$ -cetoácido. Esse grupo de enzimas necessita da participação da coenzima piridoxal fosfato (PLP), derivada de vitamina  $\text{B}_6$  (Figura 22.3).

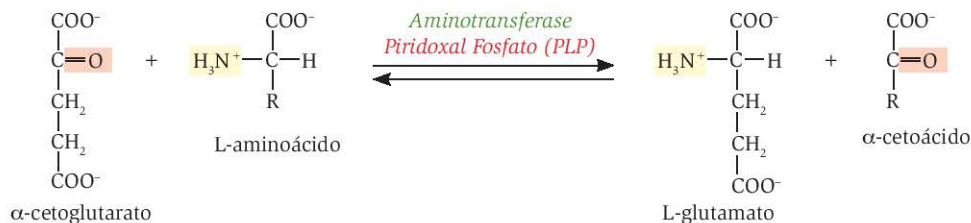


Figura 22.3: Processo e transaminação realizado pela enzima aminotransferase, auxiliada pela coenzima piridoxal fosfato (vitamina  $\text{B}_6$ ). A reação é reversível e promove a mudança de posição entre cadeias carbônicas do grupo amino.

As aminotransferases são enzimas que apresentam especificidade pelo seu substrato, isto é, para cada tipo de aminoácido existe uma aminotransferase. As aminotransferases de maior importância são a *alanina aminotransferase (ALT)* e a *aspartato aminotransferase (AST)*.

Como visto no capítulo 7, existem os aminoácidos essenciais e os não essenciais. Por esse motivo, há uma diferença na concentração dos aminoácidos encontrados nos animais e nos vegetais. Geralmente, encontramos uma maior concentração dos aminoácidos não essenciais em alimentos de origem animal, devido ao fato de esse tipo de ser vivo poder realizar o processo de transaminação, mas nem por isso devemos descartar a importância dos aminoácidos essenciais, porque esse tipo de aminoácido pode e será utilizado em processos de transaminação.

No processo de transaminação, ocorre a formação do aminoácido glutamato (Figura 22.3), o qual serve como “transportador” do grupo amino que pode ser utilizado em outras vias metabólicas. As aminotransferases são enzimas específicas para cada tipo de L-aminoácido presente em nosso organismo. Para que ocorra a função da aminotransferase, é necessária a presença da coenzima PLP (Figura 22.4), a qual tem a capacidade de atuar como um transportador do grupo amino das aminotransferases, sendo convertida em piridoxamina fosfato após receber o grupo amino, e posteriormente transferi-lo para um  $\alpha$ -cetoácido (Figura 22.4).

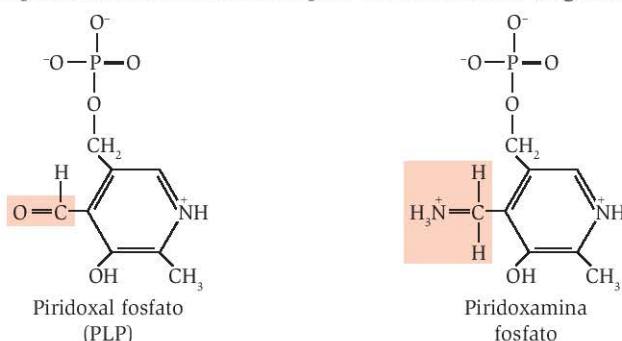


Figura 22.4: Coenzima piridoxal fosfato e piridoxamina fosfato após receber o grupo amino.

### 22.1.1 ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT)

Esta enzima também pode ser denominada *transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)*, pois sua função é retirar o grupo amino presente no aminoácido alanina e transportá-lo para a molécula de  $\alpha$ -cetoglutarato, dando origem à molécula de glutamato (um tipo de aminoácido) e à molécula de piruvato (Figura 22.5).

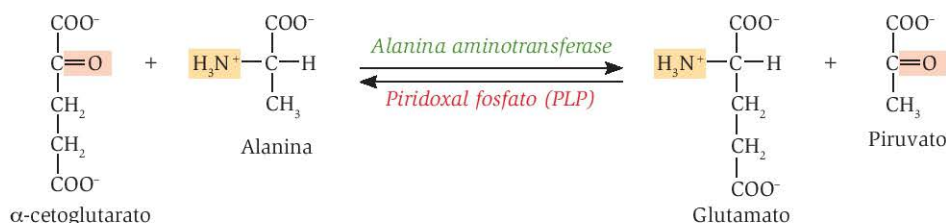
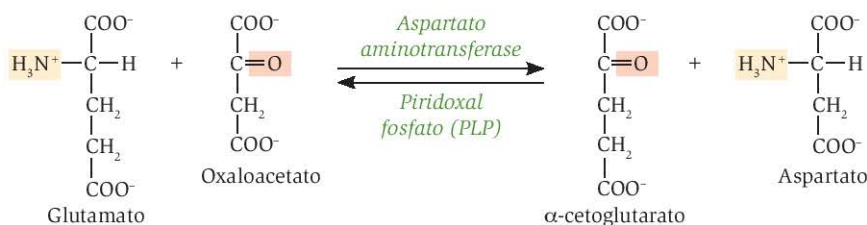


FIGURA 22.5: Processo de metabolismo de aminoácido. Neste caso, está ocorrendo a transaminação envolvendo o aminoácido alanina. Notar que o grupo amino da alanina será transferido para o  $\alpha$ -cetoglutarato, ocorrendo a formação de glutamato e piruvato, com a participação direta da enzima alanina aminotransferase e da coenzima piridoxal fosfato (vitamina B<sub>6</sub>). Esta reação é do tipo reversível, mas, durante a realização desta etapa, ela ocorre principalmente no sentido da formação de glutamato e piruvato.

### 22.1.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST)

A partir da formação do glutamato pela ação da enzima ALT, este pode sofrer a ação da enzima AST, a qual também é denominada *transaminase glutâmico oxaloacética* (TGO), realizando a transferência do grupo amino do glutamato para a molécula de oxaloacetato, formando, novamente, a molécula de aspartato (importante para a síntese da ureia, ver adiante) e o  $\alpha$ -cetoglutarato. Essa enzima é de grande importância para os mamíferos, o que demonstra a relevância desse tipo de reação para os seres vivos (Figura 22.6).



**Figura 22.6:** Representação da transaminação mediada pela enzima aspartato aminotransferase, a qual retira o grupo amino presente no glutamato e o transfere para o oxaloacetato, substituindo-o pela dupla ligação, dando origem à molécula de  $\alpha$ -cetoglutarato e ao aminoácido aspartato, o qual é de grande importância para o ciclo da ureia.

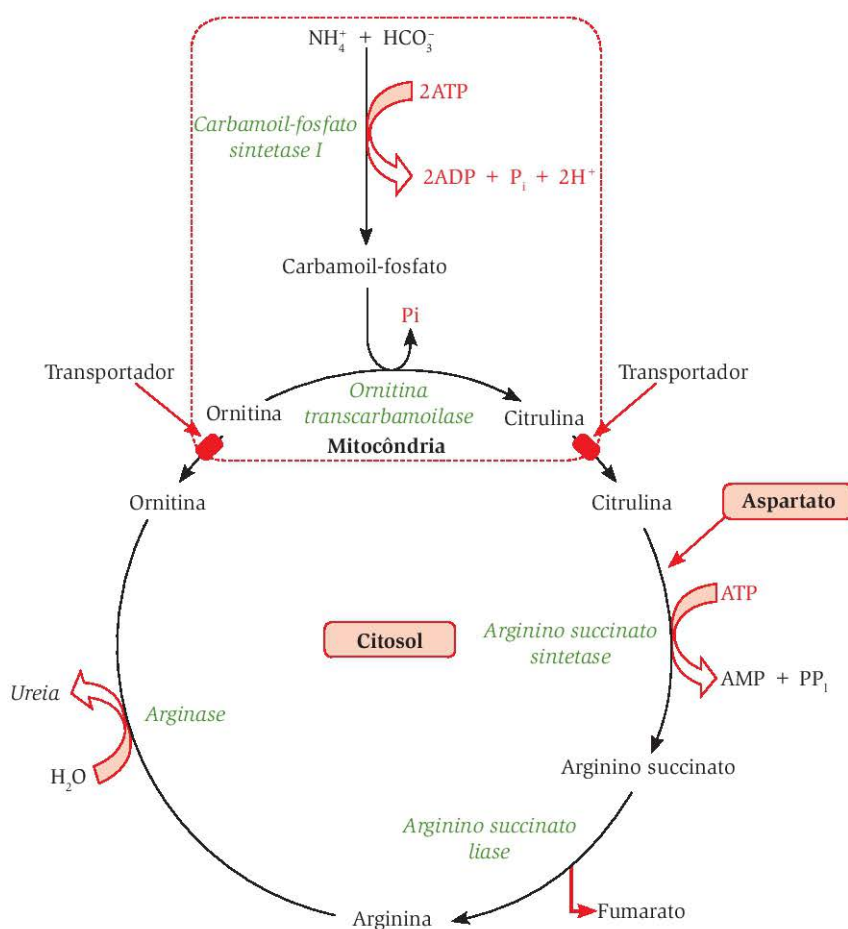
Todas as enzimas pertencentes ao grupo das aminotransferases realizam a sua função, isto é, promovem a troca de posição do grupo amino, com a participação obrigatória da coenzima piridoxal fosfato (PLP), derivada da vitamina B<sub>6</sub>. A ocorrência desse tipo de metabolização pode ser evidenciada em situações como uma dieta rica em proteínas, tornando-se necessário o processo de transaminação para o aproveitamento máximo das cadeias carbônicas disponíveis ao organismo; ou em períodos em que a alimentação se encontra deficiente em aminoácidos, com o objetivo de auxiliar as células em seu funcionamento adequado, do ponto de vista de necessidade energética.

A ação das enzimas pertencentes ao grupo das aminotransferases é de ocorrência intracelular, fato que pode auxiliar no diagnóstico de patologias, pois, caso essas enzimas apresentem um aumento na concentração plasmática, isso pode indicar a ocorrência de um trauma físico ou algum tipo de doença celular que as leve ao processo de lise, o que irá promover o aumento na concentração plasmática desse tipo de enzima. Essa mudança de concentração plasmática pode evidenciar algum tipo de lesão hepática, como, por exemplo, hepatite viral, visto que tais enzimas são encontradas principalmente nos hepatócitos, local de maior incidência de transaminação. Também pode indicar algum tipo de lesão cardíaca, como, por exemplo, um infarto agudo do miocárdio e/ou distúrbio musculares.

## 22.2 DESAMINAÇÃO OXIDATIVA

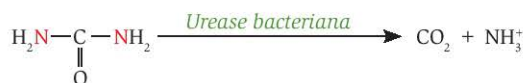
O processo de desaminação oxidativa promove a liberação do grupo amino proveniente de aminoácidos, sendo diferente da transaminação. Os principais locais de ocorrência deste processo metabólico são o fígado e o sistema renal. A partir da retirada do grupo amina, a cadeia carbônica pode ser utilizada para a produção de energia. A enzima que faz parte desta etapa do metabolismo é a *glutamato desidrogenase*. Como visto anteriormente, o processo de transaminação acaba por formar o aminoácido glutamato, o qual servirá como substrato para a enzima glutamato desidrogenase, promovendo a liberação do nitrogênio na forma de amônia (Figura 22.7).





**Figura 22.8:** Esquema representativo do Ciclo da Ureia, demonstrando todo o processo de formação da ureia.

A partir do momento em que a ureia é sintetizada nos hepatócitos, esta é transportada pela corrente sanguínea em direção aos rins, local em que será filtrada e excretada juntamente com a urina, no caso dos mamíferos, os quais podem excretar por volta de 30 g por dia. Mesmo com a ocorrência do Ciclo da Ureia, os seres humanos excretam  $\text{NH}_4^+$  na urina, o que auxilia na manutenção do pH do sangue. Uma parte da ureia formada também pode ser excretada juntamente com as fezes, mas, neste caso, devido à presença de bactérias que compõem a flora intestinal, a ureia pode sofrer a ação da enzima *urease bacteriana*, a qual promove a quebra da ureia em  $\text{CO}_2$  e  $\text{NH}_3^+$  (Figura 22.9), sendo que este último composto pode ser reabsorvido e direcionado para a corrente sanguínea.



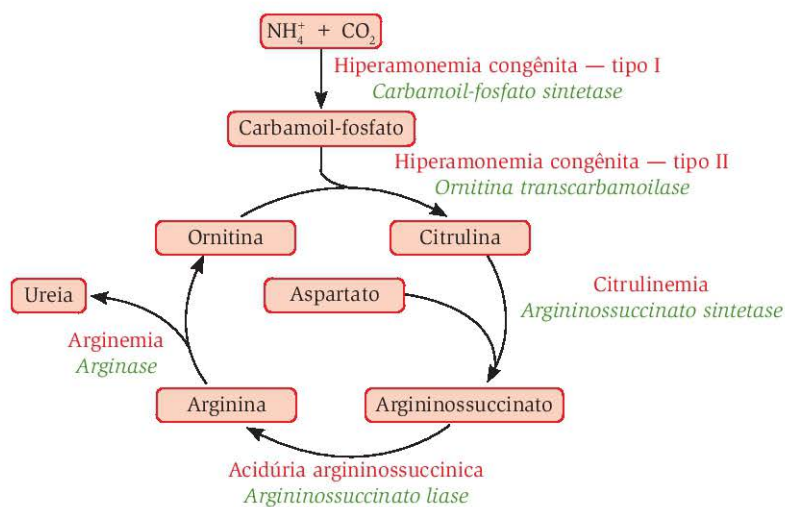
**Figura 22.9:** Esquema representando a degradação da ureia no intestino pela ação da enzima *urease bacteriana*, promovendo sua quebra  $\text{CO}_2$  e  $\text{NH}_3^+$ .

Em casos em que o Ciclo da Ureia não está funcionando adequadamente, podemos ter um quadro de *hiperammonemia*, isto é, concentração elevada de  $\text{NH}_4^+$  no sangue, a qual pode ser desencadeada por uma cirrose hepática ou por meio de distúrbios genéticos que prejudiquem o fígado. Esse quadro de hiperammonemia pode levar ao desenvolvimento de encefalopatia, fala arrastada, visão borrada, tremores, aumento no número de receptores para o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) levando à diminuição da atividade cerebral, ao coma e até a morte.

Quando ocorre a síntese de  $\text{NH}_4^+$  em tecidos diferentes do fígado, esse composto deve ser transportado para o fígado se utilizando de aminoácidos como a glutamina e a alanina, visto que o  $\text{NH}_4^+$  é tóxico para o organismo.

Existem algumas patologias relacionadas com as enzimas que fazem parte do Ciclo da Ureia, como, por exemplo (Figura 22.10):

- *Hiperammonemia congênita tipo I*: esta patologia está relacionada com a enzima *carbamoil-fosfato sintetase*;
- *Hiperammonemia congênita tipo II*: esta patologia está relacionada com a enzima *ornitina transcarbamoilase*;
- *Citrulinemia*: esta patologia está relacionada com a enzima *argininossuccinato sintetase*;
- *Acidúria argininossuccínica*: esta patologia está relacionada com a enzima *argininossuccinato liase*;
- *Arginemia*: esta patologia está relacionada com a enzima *arginase*.



**Figura 22.10:** Apresentação de patologias relacionadas com o Ciclo da Ureia. É importante notar que existem patologias relacionadas com todas as enzimas presentes neste ciclo.

Nos distúrbios que envolvem o Ciclo da Ureia, assim como nas acidemias orgânicas e/ou aminoacidopatias, devido a um acúmulo de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), muitas vezes não é possível esperar pela redução dos níveis desses compostos tóxicos apenas com uma dieta, o que torna necessária a remoção com o objetivo de evitar, ou até mesmo diminuir, possíveis danos neurológicos que possam ocorrer. Para tanto, podemos promover a remoção da toxina (processo de diálise) com medicações que promovam um desvio da rota metabólica ou aumentem a velocidade de excreção pela via urinária, como, por exemplo, o benzoato de sódio, o fenilacetato ou o fenilbutirato de sódio.



## EXERCÍCIOS

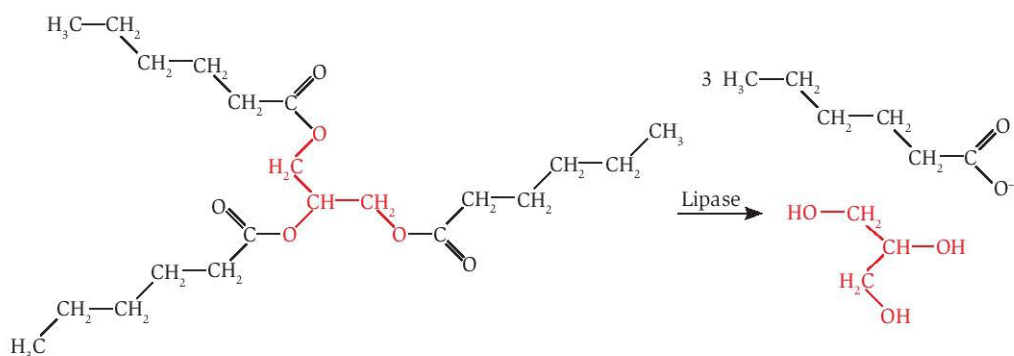
1. O Ciclo da Ureia é uma via metabólica na qual o organismo tem por objetivo:
  - a) produzir energia.
  - b) sintetizar proteínas a partir de aminoácidos.
  - c) eliminar nitrogênio na forma de ureia.
  - d) oxidar NADH a  $\text{NAD}^+$ .
  - e) sintetizar glicose.
2. No metabolismo do nitrogênio presente em aminoácidos, existe a participação de enzimas denominadas aminotransferases. A ação catalítica desse tipo de enzima produz intermediários como:
  1.  $\alpha$ -cetoglutarato.
  2. oxaloacetato.
  3. piruvato.
  4. succinato.
  - a) 1, 2 e 3 estão corretas.
  - b) 1 e 3 estão corretas.
  - c) 2 e 4 estão corretas.
  - d) Só a afirmação 4 está correta.
  - e) Todas são corretas, ou todas são incorretas.
3. O Ciclo da Ureia é uma via metabólica pela qual o organismo tem de eliminar o nitrogênio presente nos aminoácidos. Nessa via metabólica ocorre:
  1. Os grupos amina entram no Ciclo da Ureia sob a forma de carbamilo-fosfato e aspartato.
  2. Produz-se fumarato.
  3. Gastam-se três moléculas de ATP (quatro ligações altamente energéticas) para cada molécula de ureia sintetizada.
  4. Ocorre transaminação e desaminação oxidativa.
  - a) 1, 2 e 3 estão corretas.
  - b) 1 e 3 estão corretas.
  - c) 2 e 4 estão corretas.
  - d) Só a afirmação 4 está correta.
  - e) Todas são corretas.
4. As enzimas pertencentes à classe das aminotransferases necessitam da coenzima:
  - a) glutatona.
  - b) ácido fólico.
  - c) NADH.
  - d) ácido N-acetil glutâmico
  - e) piridoxal fosfato.
5. O processo de desaminação oxidativa promove a liberação do grupo amino proveniente de aminoácidos. Com relação a esse tipo de enzima, assinale a alternativa incorreta.
  - a) A enzima que faz parte dessa etapa do metabolismo é a *glutamato desidrogenase*.
  - b) Os principais locais de ocorrência desse processo metabólico são o fígado e o sistema renal.
  - c) O aminoácido que participa do processo de desaminação é o glutamato.
  - d) Nessa etapa temos a liberação de produtos como: NADH,  $\alpha$ -cetoglutarato e  $\text{NH}_4^+$ .
  - e) As aminotransferases apresentam uma ação semelhante à do glutamato desidrogenase.



## **CAPÍTULO 23**

# **METABOLISMO DE LIPÍDIOS: BETAOXIDAÇÃO (CICLO DE LYNNEN)**

Os lipídios representam uma grande reserva de energia para os seres vivos. Em nossa espécie, essa função é desempenhada principalmente pela molécula de triacilglicerol, a qual se encontra estocada no tecido adiposo multilocular (branco). Em determinadas situações, essas moléculas podem ser utilizadas para a síntese de energia, pois, quando necessário, o triacilglicerol sofre a ação da enzima lipase, que sofre controle hormonal, sendo separado em uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos (Figura 23.1). Esse processo ocorre no tecido adiposo por meio do estímulo dos hormônios glucagon (pâncreas) e adrenalina (suprarrenal). Contudo, os ácidos graxos precisam chegar às células e/ou aos tecidos para suprirem a necessidade dessas estruturas e, para tanto, devem ser transportados através da corrente sanguínea associados às proteínas (lipoproteínas transportadoras), por apresentarem baixa solubilidade em água.

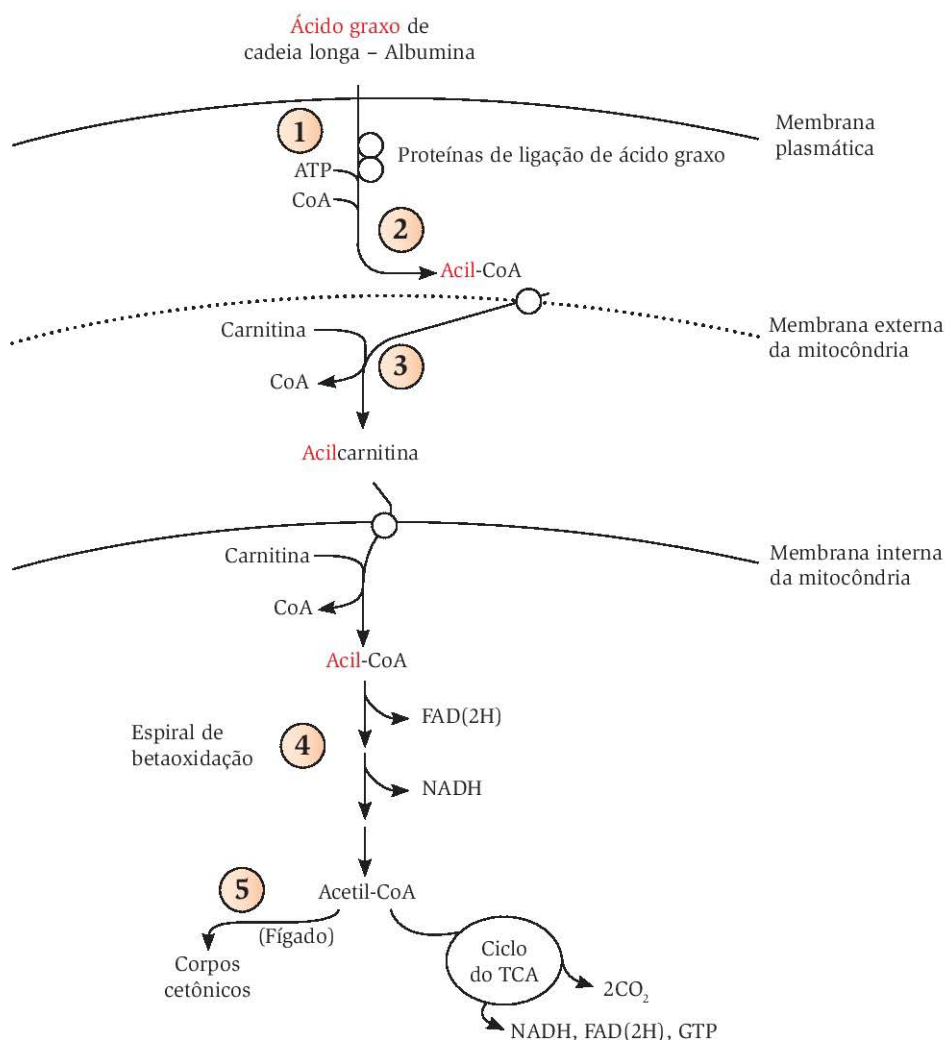


**Figura 23.1:** Processo de quebra de uma molécula de triacilglicerol catalisada pela enzima lipase, a qual promove a liberação de uma molécula de glicerol e três moléculas de ácido graxo.

Quando ocorre a quebra de um triacilglicerol, todas as moléculas liberadas podem ser utilizadas pelo organismo, pois o glicerol pode ser usado no processo de gliconeogênese, como visto anteriormente, sendo transformado em uma molécula de piruvato no fígado. Já as moléculas de ácidos graxos liberadas podem ser usadas pelo organismo para a geração de energia quando são submetidas à betaoxidação (Ciclo de Lynen), podendo ser oxidadas completamente até a obtenção de  $\text{CO}_2$  pelo Ciclo de Krebs (Figura 23.2).

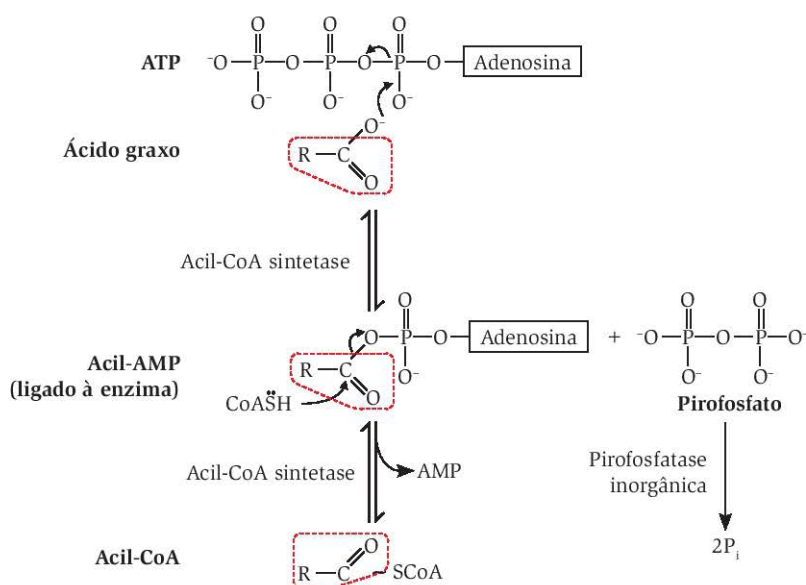
A betaoxidação ocorre no espaço intracelular, e o processo tem início no citoplasma e término no interior da mitocôndria (oxidação). Esta via metabólica é dividida em etapas. No citoplasma, ocorre a ativação dos ácidos graxos para serem oxidados no interior da mitocôndria. A ativação e a oxidação dos ácidos graxos ocorrem da seguinte maneira:

- a) A molécula de ácido graxo presente no citoplasma celular é transformada em *acil-CoA*, com a participação da enzima *acil-CoA sintetase* (ácido graxo *tiocinase*), como representado na Figura 23.3; nesta etapa, ocorre o gasto de duas moléculas de ATP e a adição de SH-CoA, reação que ocorre na membrana externa da mitocôndria (Figura 23.2).



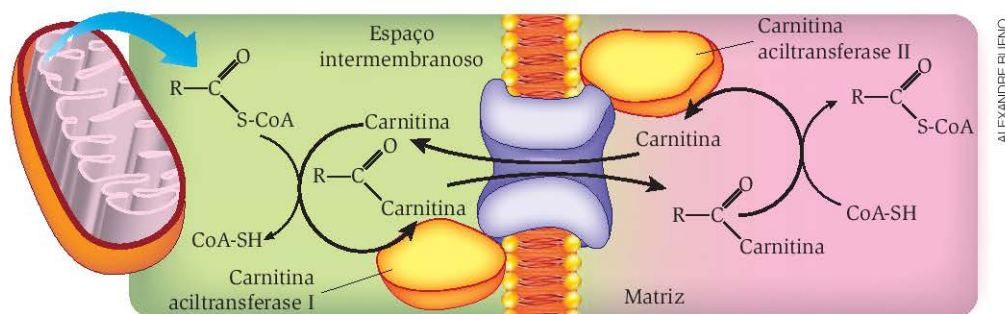
**Figura 23.2:** Visão geral do processo de beta-oxidação. Notar que o início do processo, ativação do ácido graxo, ocorre fora da mitocôndria e que o Ciclo de Lynen ocorre na matriz mitocondrial.

- b) A molécula de acil-CoA sofre a ação da enzima *carnitina aciltransferase I* (*carnitina palmitoil transferase I*, presente na face externa da membrana interna da mitocôndria), sendo convertida em *acil-carnitina* com a troca da CoA pela L-carnitina (3-hidroxi-4-N-trimetilamino-butilato). A carnitina é sintetizada a partir dos aminoácidos lisina e metionina, síntese essa que precisa da presença de ferro, ácido ascórbico, niacina e vitamina B<sub>6</sub> (Figura 23.2).
- c) A molécula de acil-carnitina é transportada por meio de uma translocase (acil-carnitina/carnitina), presente na membrana da mitocôndria, para ativar o Ciclo de Lynen (Figura 23.2).



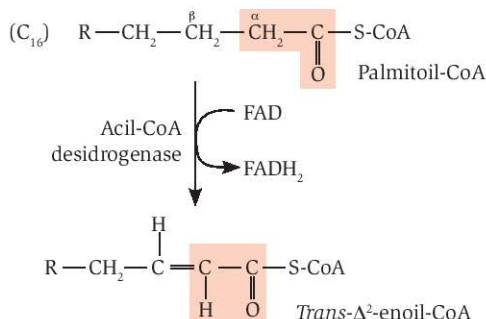
**Figura 23.3:** Processo de ativação de um ácido graxo pela enzima *acil-CoA sintetase*. Notar que, nesta etapa, ocorre a utilização de uma molécula de ATP, sendo convertida em AMP.

- d) A acil-carnitina no interior da mitocôndria é catalisada pela enzima *carnitina acil-transferase II* (*carnitina palmitoil transferase II*, presente na face interna da membrana interna da mitocôndria), sendo convertida novamente na molécula de *acil-CoA*, pela troca da L-carnitina pela HS-CoA. A molécula de L-carnitina pode voltar novamente para o citoplasma, por intermédio de seu transportador, a translocase, para auxiliar no transporte de outras moléculas de ácido graxo. A SH-CoA do citoplasma e a da mitocôndria não se misturam, isto é, cada compartimento celular apresenta a sua SH-CoA (Figura 23.4).



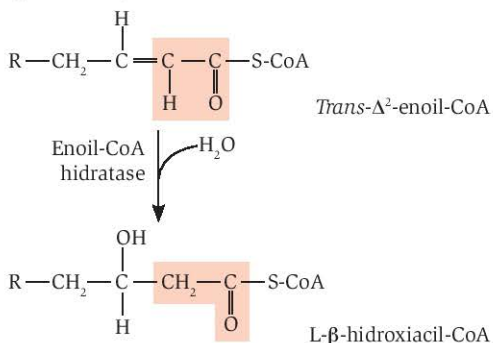
**Figura 23.4:** Processo de transporte do ácido graxo para o interior da mitocôndria. Notar as enzimas carnitina aciltransferase I e II presentes, respectivamente, no lado externo e interno da membrana interna da mitocôndria, auxiliando no transporte do ácido graxo para a matriz mitocondrial, assim como na passagem de volta para o espaço intermembranoso da molécula de carnitina. A SH-CoA da mitocôndria não se mistura com a do citoplasma.

- e) A molécula de acil-CoA no interior da mitocôndria dá início ao Ciclo de Lynen, sendo catalisada pela enzima *acil-CoA desidrogenase*, dando origem à molécula de *trans- $\Delta^2$ -enoi-CoA* ( $\Delta^2$  = posição da dupla ligação) e promovendo a redução do  $\text{FAD}^+$  em  $\text{FADH}_2$  (Figura 23.5).



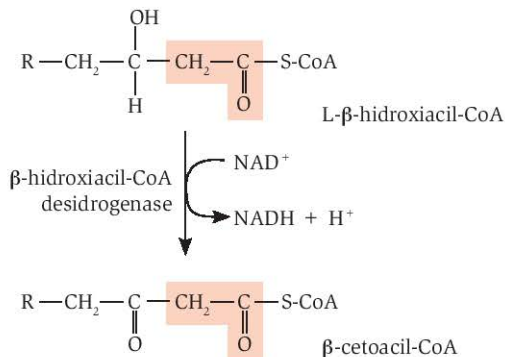
**Figura 23.5:** Ação da enzima acil-CoA desidrogenase sobre o ácido graxo (palmitoil), formando a *trans- $\Delta^2$ -enoi-CoA* e liberando um  $\text{FADH}_2$ .

- f) A molécula de *trans- $\Delta^2$ -enoi-CoA* sofre o processo de hidratação ao ser catalisada pela enzima *enoi-CoA hidratase*, formando a molécula de *L- $\beta$ -hidroxiacil-CoA* (Figura 23.6).



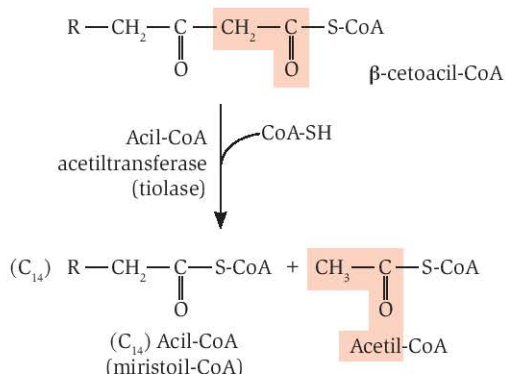
**Figura 23.6:** Formação de *L- $\beta$ -hidroxiacil-CoA* a partir da ação da enzima *enoi-CoA hidratase* sobre a molécula de *trans- $\Delta^2$ -enoi-CoA*. É importante notar que a enzima promove uma reação química de hidrólise.

- g) A molécula de hidroxiacil-CoA, ao sofrer a ação da enzima  *$\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase*, é transformada em  *$\beta$ -cetoacil-CoA*, com a consequente liberação de uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (Figura 23.7).



**Figura 23.7:** Etapa em que ocorre a síntese de  *$\beta$ -cetoacil-CoA* a partir de *L- $\beta$ -hidroxiacil-CoA* pela ação da enzima  *$\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase*. Notar também que há a liberação de um  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

- h) A etapa final deste ciclo é mediada pela enzima *tiolase* (*acil-CoA acetiltransferase*), a qual promove a quebra da molécula de  $\beta$ -cetoacil-CoA, com a participação de uma segunda molécula de coenzima-A, dando origem a uma molécula de *acil-CoA* (com dois carbonos a menos quando comparada ao início do ciclo) e uma molécula de *acetil-CoA* (Figura 23.8), a qual servirá para alimentar o Ciclo de Krebs.



**Figura 23.8:** Última etapa do Ciclo de Lynen, mediada pela enzima tiolase, que promove a liberação de uma molécula de acetil-CoA (será direcionada para o Ciclo de Krebs) e de uma molécula de acil-CoA (notar que esta apresenta dois carbonos a menos quando comparada com a molécula de palmitoil), com a adição de mais uma molécula de coenzima-A.

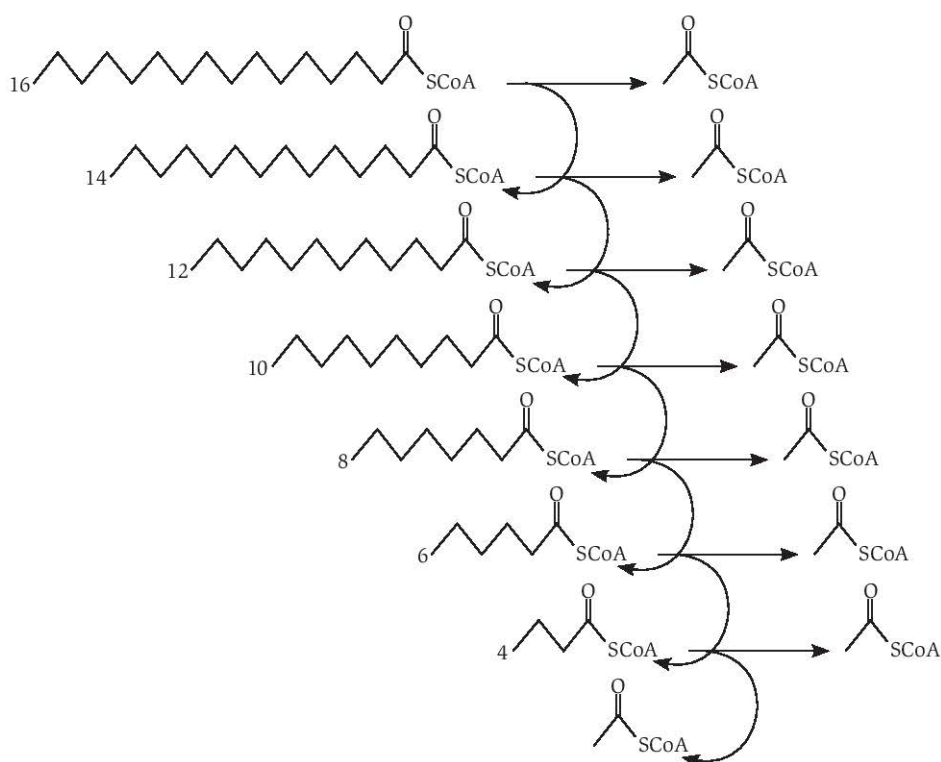
### 23.1 RENDIMENTO ENERGÉTICO DA BETAOXIDAÇÃO

Como dito anteriormente, a betaoxidação tem por objetivo fornecer energia para o organismo, como, por exemplo, para o músculo e para os rins. Dessa forma, sempre que chegarmos ao final de cada volta do Ciclo de Lynen, ocorrerá a liberação de uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ ,  $\text{FADH}_2$  e uma molécula de *acetil-CoA*. Como exemplo, podemos considerar o palmitoil, um ácido graxo que apresenta uma cadeia com 16 átomos de carbono. Para realizar a completa degradação dessa cadeia, o ciclo terá de funcionar sete vezes e, como resultado, teremos a liberação de sete moléculas de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , sete moléculas de  $\text{FADH}_2$  e oito moléculas de acetil-CoA (Figura 23.9). Para a realização do cálculo, devemos levar em consideração que uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  equivale a 2,5 ATPs, uma molécula de  $\text{FADH}_2$  equivale a 1,5 ATP, e cada acetil-CoA irá fazer com que o Ciclo de Krebs funcione uma vez, como demonstrado na Tabela 23.1.

**Tabela 23.1:** Demonstração do rendimento de cada volta do ciclo de Lynen.

MOLÉCULA	PRODUÇÃO POR VOLTA	RENDIMENTO EM ATP
$\text{NADH} + \text{H}^+$	1	2,5
$\text{FADH}_2$	1	1,5
Acetil-CoA*	1	10

\* Cada molécula de acetil-CoA fará com que o Ciclo de Krebs funcione uma vez e, em cada volta desse ciclo, ocorre a síntese de três  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , um  $\text{FADH}_2$  e um GTP.



**Figura 23.9:** Esquema demonstrando as reações da beta-oxidação de um ácido graxo de 16 carbonos (palmitoil), com a liberação de moléculas de acetil-CoA. Notar que, para que ocorra a degradação total desse ácido graxo, é necessário que o ciclo funcione sete vezes, isto é, que o ciclo dê sete voltas. Ao final de todas as voltas, teremos um total de oito moléculas de acetil-CoA. Lembrar que sempre que ocorre a liberação de uma molécula de acetil-CoA, isto é, a cada volta desse ciclo, também teremos a liberação de uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e uma molécula de  $\text{FADH}_2$ .

Porém, devemos nos lembrar que cada volta do Ciclo de Krebs fornece três  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , um  $\text{FADH}_2$  e um GTP (equivalente a um ATP), ou seja, cada volta do Ciclo de Krebs pode fornecer um total de dez ATPs. Portanto, para chegarmos ao resultado final do rendimento desse ácido graxo, devemos levar em consideração que:

- Ele fará o Ciclo de Lynen funcionar sete vezes; por esse motivo, devemos somar a quantidade de ATP formado pelo  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e pelo  $\text{FADH}_2$  e multiplicar por sete; portanto, teremos  $7 \text{ (voltas)} \times 4 \text{ (ATP)} = 28 \text{ ATPs}$ .
- As sete voltas do ciclo produzirão oito moléculas de acetil-CoA, sendo que cada uma delas ativar o Ciclo de Krebs uma vez; portanto, neste caso, o Ciclo de Krebs será ativado 8 vezes e, como em cada volta do Ciclo de Krebs ocorre a liberação de 10 ATPs, devemos multiplicar  $8 \text{ (acetil-CoA)} \times 10 \text{ (ATP do ciclo de Krebs)} = 80 \text{ ATPs}$ .
- Como passo final, devemos somar os resultados das duas passagens, isto é, somar 28 ATPs (item A) com 80 ATPs (item b), totalizando 108 ATPs.

Para a realização desse cálculo, não podemos deixar de considerar que, no início do Ciclo de Lynen, foram consumidos dois ATPs; portanto, o rendimento final é de 106 ATPs para um ácido graxo com 16 carbonos em sua composição.

Com o objetivo de facilitar o cálculo do rendimento energético de um ácido graxo de cadeia carbônica de número par, podemos utilizar as seguintes fórmulas:

#### a) Cálculo do número de voltas

Para calcularmos o número total de voltas realizadas pelo Ciclo de Lynen, devemos dividir o número total de carbonos por dois e subtrair uma unidade, como representado na fórmula a seguir. Lembrar que este cálculo serve apenas para um ácido graxo de cadeia carbônica com número par.

$$\frac{n}{2} - 1$$

Observação: n equivale ao número de carbonos presentes no ácido graxo.

Após acharmos a quantidade de voltas realizadas pelo Ciclo de Lynen, devemos multiplicar esse número pela quantidade potencial ATP gerada em cada volta, isto é, uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (equivalente a 2,5 ATPs) e uma molécula de  $\text{FADH}_2$  (equivalente a 1,5 ATP). Como exemplo, podemos utilizar o palmitoil (ácido graxo de 16 carbonos).

$$\frac{16}{2} - 1 = 7$$

Dessa forma, podemos concluir que um ácido graxo com 16 carbonos faz com que o Ciclo de Lynen funcione sete vezes. A partir do momento em que se chega ao resultado do número de voltas, devemos multiplicar esse número pela quantidade em potencial de ATPs que podem ser gerados a cada volta, isto é, devemos somar a quantidade de ATP que pode ser formado por uma molécula de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e por uma molécula de  $\text{FADH}_2$ . Portanto, devemos multiplicar 7 por 4 ATPs, o que nos dará um resultado de 28 ATPs, como demonstrado abaixo.

$$7 \times 4 = 28 \text{ ATPs}$$

#### b) Cálculo do número de moléculas de acetil-CoA

Para calcularmos o número total de moléculas de acetil-CoA formadas a partir de um ácido graxo, devemos dividir o número total de carbonos por dois, como representado na fórmula a seguir. Lembrar que este cálculo serve apenas para um ácido graxo de cadeia carbônica com número par.

$$\frac{n}{2}$$

Observação: n equivale ao número de carbonos presentes no ácido graxo

Ao chegarmos ao número total de moléculas de acetil-CoA formadas, devemos multiplicá-lo pela quantidade de ATP que cada volta do Ciclo de Krebs pode formar, pois, como dito anteriormente, cada molécula de acetil-CoA formada tem por objetivo alimentar o Ciclo de Krebs. Devemos levar em consideração que uma volta do Ciclo de Krebs forma 3  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (equivalente a 7,5 ATPs), 1  $\text{FADH}_2$  (1,5 ATP) e um GTP (1 ATP); portanto, cada volta do Ciclo de Krebs forma um total de 10 ATPs. Como exemplo, utilizaremos ainda o palmitoil (graxo de 16 carbonos).

$$\frac{16}{2} = 8$$

Dessa forma, podemos concluir que um ácido graxo de 16 carbonos pode ser oxidado em oito moléculas de acetil-CoA, sendo que cada molécula formada, em potencial, irá

ativar o Ciclo de Krebs. Com esse resultado em mãos, devemos multiplicar a quantidade de acetil-CoA constituída por 10 ATPs, formados em cada volta do Ciclo de Krebs; portanto, devemos multiplicar 8 acetil-CoA por 10 ATPs (Ciclo de Krebs), o que nos dará um resultado de 80 ATPs, como demonstrado a seguir:

$$8 \times 10 = 80 \text{ ATP}$$

Para finalizarmos o cálculo do rendimento energético desse ácido graxo, devemos somar os resultados da quantidade de ATPs obtidos por meio do número de voltas e de acetil-CoA formados, que neste caso nos dará um resultado de 108 ATPs, como demonstrado a seguir:

$$28 \text{ ATPs (voltas)} + 80 \text{ ATPs (Ciclo de Krebs)} = 108 \text{ ATPs}$$

A quantidade total de ATP obtido pela oxidação de um ácido graxo de 16 carbonos é de 108 ATPs, mas não podemos esquecer que, no início deste processo, para que a molécula de ácido graxo fosse ativada, foi necessária a utilização de duas moléculas de ATP; portanto, agora devemos descontar esses ATPs utilizados no início, o que nos dará um resultado final de 106 ATPs após a oxidação total do palmitoil.

### c) Betaoxidação de ácido graxo de cadeia carbônica de número ímpar

Caso o ácido graxo apresente uma cadeia ímpar de carbonos, o processo de degradação, isto é, betaoxidação, é o mesmo até que, como produto final, ocorra a liberação de uma molécula com três carbonos, denominada de *propionil-CoA*. O *propionil-CoA*, quando catalisado pela enzima *propionil-CoA carboxilase*, será transformado em *metilmalonil-CoA*, e esta molécula, por sua vez, sofre a ação da enzima *metilmalonil-CoA mutase*, sendo convertida em *succinil-CoA*, intermediária do Ciclo do Krebs (ver esquema do *propionil* na gliconeogênese, no capítulo 20).

### d) Controle da betaoxidação

Em virtude de o processo de betaoxidação ser dividido em etapas, este pode ser perfeitamente controlado, ocorrendo somente quando necessário, pois a formação de *acil-CoA* no citoplasma das células hepáticas pode ser utilizada para a geração de energia ou para a síntese de moléculas de triacilglicerol. É sabido que existem ácidos graxos saturados e insaturados, sendo que os saturados apresentam maior rendimento energético quando comparados com os insaturados, pois são mais reduzidos e, conseqüentemente, pode-se formar mais equivalentes redutores.

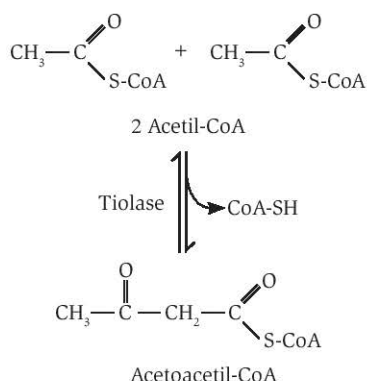
Tecidos corpóreos, como, por exemplo, músculo e rins, têm a capacidade de promover a oxidação completa de ácidos graxos com o auxílio do Ciclo de Krebs, gerando coenzimas que serão oxidadas na cadeia transportadora de elétrons para a síntese de ATP. Portanto, partindo deste ponto, deve existir um sincronismo entre as vias metabólicas, o que implica que não deve ocorrer uma oxidação de ácido graxo em uma velocidade maior do que o processo de oxidação de coenzimas para a síntese de ATP na cadeia transportadora de elétrons.

A betaoxidação também pode ser controlada por hormônios como o glucagon e a adrenalina (hormônios catabólicos), que estimulam a liberação de ácidos graxos de triacilglicerol de tecido adiposo, podendo estes serem oxidados pelo tecido muscular para obtenção de energia. Já a insulina (hormônio anabólico) apresenta um efeito metabólico contrário, pois promove diminuição no processo de lipólise e, conseqüentemente, da betaoxidação.

## 23.2 SÍNTESE DE CORPOS CETÔNICOS

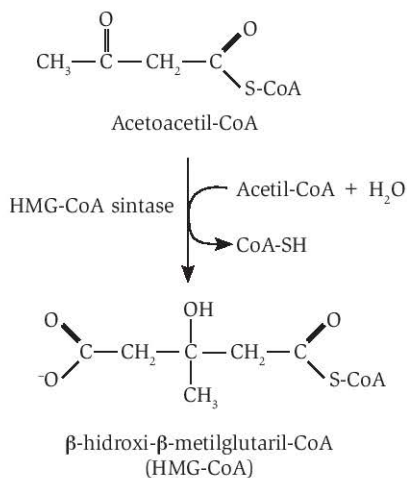
O processo de betaoxidação tem por objetivo a produção de acetil-CoA para “nutrir” o Ciclo de Krebs, mas essa molécula também pode ser convertida em corpos cetônicos que podem ser direcionados do fígado para outros tecidos corpóreos, como, por exemplo, para o cérebro, pois, por serem compostos pequenos e hidrossolúveis, são transportados facilmente pela corrente sanguínea. A elevação na síntese de corpos cetônicos pode ocorrer em caso de jejum prolongado ou por uma dieta pobre em glicose. A formação de corpos cetônicos tem início com uma conversão de acetil-CoA em acetoacetato e em  $\beta$ -hidroxibutirato, processo esse que ocorre na mitocôndria de células hepáticas, e posteriormente são transportados pela corrente sanguínea em direção aos tecidos, local em que podem ser convertidos em acetil-CoA e utilizados para alimentar o Ciclo de Krebs.

A síntese de corpos cetônicos tem início com a condensação de duas moléculas de acetil-CoA, originando a molécula de acetoacetil-CoA, reação química catalisada pela enzima *tiolase* (Figura 23.10).



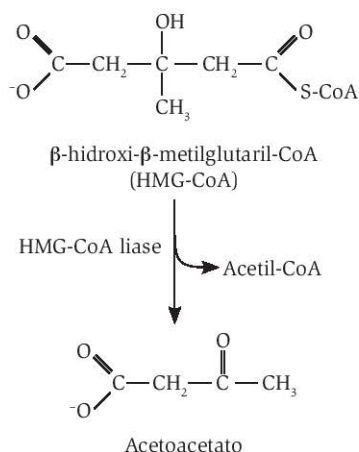
**Figura 23.10:** Quando existe excesso de acetil-CoA, essa molécula pode sofrer um processo de condensação com a participação da enzima tiolase, sendo convertida em acetoacetil-CoA, o que constitui o primeiro passo para a síntese de corpos cetônicos.

A molécula de acetoacetil-CoA é condensada com mais uma molécula de acetil-CoA, formando o composto  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), com a participação da enzima *HMG-CoA sintase* (Figura 23.11). A molécula de HMG-CoA pode servir como intermediária para a síntese de aminoácidos (como, por exemplo, a leucina) ou ser utilizada para a síntese de colesterol.



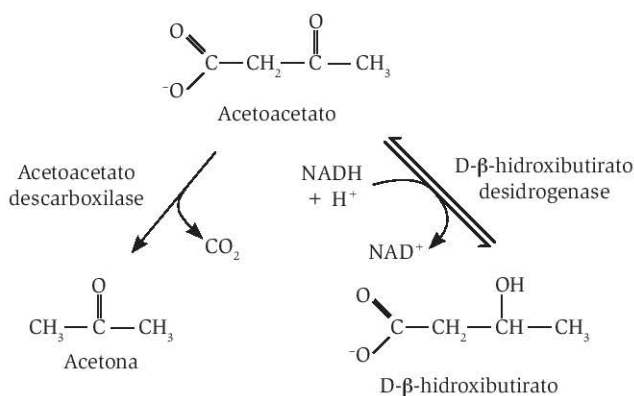
**Figura 23.11:** A molécula de acetoacetil-CoA previamente formada pode ser condensada a mais uma molécula de acetil-CoA, reação essa catalisada pela enzima HMG-CoA sintase, promovendo a síntese da molécula de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA.

A molécula de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA é catalisada pela enzima *HMG-CoA liase*, ocorrendo a liberação de uma molécula de acetil-CoA e uma molécula de acetoacetato (corpos cetônicos), como representado na Figura 23.12.



**Figura 23.12:** Nesta etapa do processo, ocorre a conversão de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA em acetoacetato (corpos cetônicos) e a liberação de uma molécula de acetil-CoA. Esta reação é catalisada pela enzima *HMG-CoA liase*.

Quando ocorre a liberação de acetoacetato, este pode sofrer a ação de duas enzimas, podendo ser transformado em acetona quando catalisado pela enzima acetoacetato descarboxilase, a qual promove a perda de uma molécula de  $\text{CO}_2$  do acetato; e quando sofre a ação da enzima *D- $\beta$ -hidroxibutirato desidrogenase*, ocorre a formação de D- $\beta$ -hidroxibutirato (3-hidroxibutirato) com a oxidação de um  $\text{NADH} + \text{H}^+$  em  $\text{NAD}^+$  (Figura 23.13).



**Figura 23.13:** A molécula de acetoacetato, um corpo cetônico, pode ser convertida em corpos cetônicos como: acetona, pela ação da enzima acetoacetato descarboxilase, liberando uma molécula de  $\text{CO}_2$ ; ou D- $\beta$ -hidroxibutirato, pela ação da enzima *D- $\beta$ -hidroxibutirato desidrogenase*, com o uso de um  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

O fígado apresenta uma produção em pequena escala e constante de corpos cetônicos, sendo que esse processo é vertiginosamente elevado em quadros de jejum para auxiliar no bom funcionamento dos tecidos corpóreos, como, por exemplo, o músculo cardíaco, o córtex renal e o cérebro (em condições normais, utiliza-se principalmente a molécula de glicose). Também podemos encontrar uma elevação na concentração plasmática de corpos cetônicos (cetonemia) em pessoas diabéticas, fato esse que pode levar a um quadro de cetoacidose, pois os corpos cetônicos podem liberar um próton  $H^+$  na corrente sanguínea, levando a um quadro de acidose metabólica. No caso de cetonemia, como consequência, ocorre um quadro de cetonúria (aumento de corpos cetônicos na urina), sendo esta uma via alternativa para a eliminação desses produtos do organismo. No caso de um diabético, a produção de corpos cetônicos ocorre em uma velocidade maior do que o seu consumo pelo organismo. Por esse motivo, o acetoacetato é degradado rapidamente em acetona (Figura 23.13), o que acaba favorecendo o aparecimento do “hálito cetônico”, pois a acetona passa a ser eliminada pelas vias aéreas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKKAOUI, M.; COHEN, I.; ESNOUS, C.; LENOIR, V.; SOURNAC, M.; GIRARD, J.; PRIP-BUUS, C. Modulation of the hepatic malonyl-CoA-carnitine palmitoyltransferase 1A partnership creates a metabolic switch allowing oxidation of de novo fatty acids. *Biochemical Journal*, 420, 429-438, 2009.
- AZEVEDO, V. M. P.; ALBANESI FILHO, F. M.; SANTOS, M. A.; CASTIER, M. B.; CUNHA, M. O. M. O papel da L-carnitina no estado nutricional e na evolução ecocardiográfica da cardiomiopatia dilatada idiopática da infância. *Jornal de Pediatria*, v. 81, n. 5, 2005.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CHEGARY, M.; BRINKE, H.; RUITER J. P.; WIJBURG, F. A.; STOLL, M. S. K.; MINKLER, P. E.; WEGHEL, M. V.; SCHULZ, H.; HOPPEL, C. L.; WANDERS, R. J. A.; HOUTENA, S. M. Mitochondrial long chain fatty acid  $\beta$ -oxidation in man and mouse. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1791 (8):806-815, ago. 2009.
- COELHO, C. F.; MOTA, J. F.; BRAGANÇA, E.; BURINI, R. C. Aplicações clínicas da suplementação de L-carnitina. *Revista de Nutrição*, Campinas, 18(5):651-659, set.-out. 2005.
- DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 52, n. 2, São Paulo, mar. 2008.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FARRES, J.; PUJOL, A.; COMA, M.; RUIZ, J. L.; NAVAL, J.; MAS, J. M.; MOLINS, A.; FONDEVILA, J.; ALOY, P. Revealing the molecular relationship between type 2 diabetes and the metabolic changes induced by a very-low-carbohydrate low-fat ketogenic diet. *Nutrition & Metabolism*, 7:88, 2010.
- FERREIRA, A. M. D.; BARBOSA, P. E. B.; CEDDIA, R. B. A influência da suplementação de triglicerídeos de cadeia média no desempenho em exercícios de ultrarresistência. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 9, n. 6, Niterói, nov.-dez. 2003.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HABER, E. P.; CURI, R.; CARVALHO, C. R. O.; CARPINELLI, A. R. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 45, n. 3, jun. 2001.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LIM, C. Y.; JUN, D. W.; JANG, S. S.; CHO, W. K.; CHAE, J. D.; JUN, J. H. Effects of carnitine on peripheral blood mitochondrial DNA copy number and liver function in non-alcoholic fatty liver disease. *Korean Journal of Gastroenterology*, jun; 55(6):384-9, 2010.

- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- MOCZULSKI, D.; MAJAK, I.; MAMCZUR, D. An overview of b-oxidation disorders. *Postepy Higieny: Medycyny Dóświadczalnej (online)*, 63:266-277, 2009.
- NOLAND, R. C.; KOVES, T. R.; SEILER, S. E.; LUM, H.; LUST, R. M.; ILKAYEVA, O.; STEVENS, R. D.; HEGARDT, F. G.; MUOIO, D. M. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *Journal of Biological Chemistry*. v. 284, n. 34, 21 ago. 2009.
- PIVA, J. P.; CZEPIELEWSKI, M.; GARCIA, P. C. R.; MACHADO, D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *Journal of Pediatrics*, v. 83, n. 5, suppl. 0, Porto Alegre, nov. 2007.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SEEWI, S.; VIERZIG, V.; ROTH, B.; SCHÖNAU, E. Symptomatic cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: effect of adjuvant octreotide infusion. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2:56, 2010.
- SILVA, A. B.; DI LORENZO, V. A. P.; JAMAMI, M.; SAMPAIO, L. M. M.; DEMONTE, A.; CARDELLO, L.; COSTA, D. Efeitos da suplementação oral de L-carnitina associada ao treinamento físico na tolerância ao exercício de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Jornal de Pneumologia*, 29(6), nov.-dez. 2003.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- YAMASHITA, A. S.; LIRA, F. S.; LIMA, W. P.; CARNEVALI JR., L. C.; GONÇALVES, D. C.; TAVARES, F. L.; SEELAENDER, M. C. L. Influência do treinamento físico aeróbico no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina palmitoil transferase. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 14, n. 2, mar.-abr. 2008.

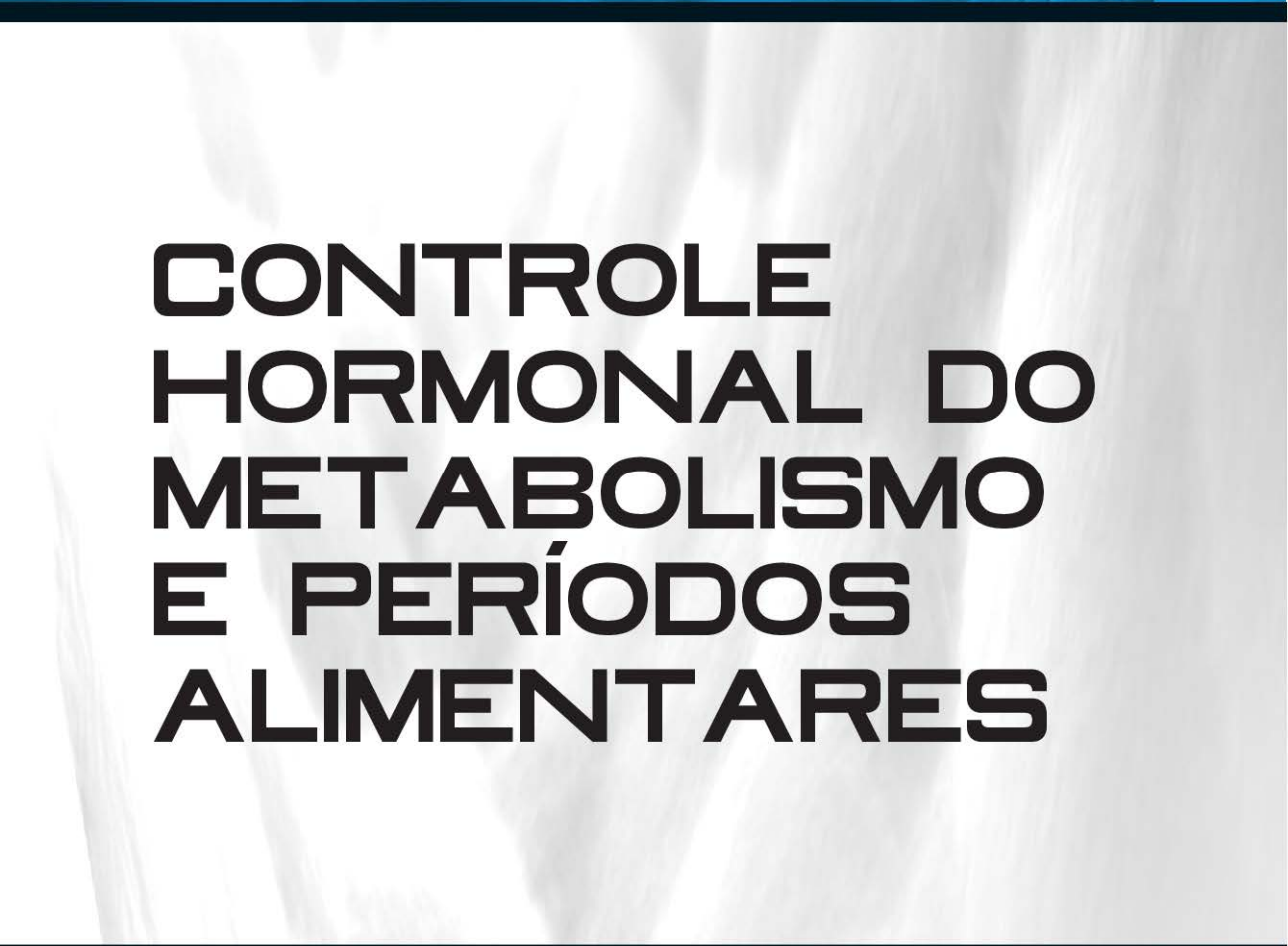
## EXERCÍCIOS

1. Todo processo bioquímico apresenta uma enzima marca-passo, ou seja, reguladora das reações. Nesse contexto, a enzima que regula a oxidação dos ácidos graxos é a:
  - a) acilCoA desidrogenase.
  - b) carnitina aciltransferase II (CAT II).
  - c) translocase.
  - d) carnitina aciltransferase I (CAT I).
  - e) crotonase.
2. A oxidação completa de um mol de palmitato gera quantos moles de ATP?
  - a) 12.
  - b) 129 (ou 106).
  - c) 38.
  - d) 130.
  - e) Um valor diferente dos anteriores.
3. Considere o catabolismo da glicose na presença de oxigênio (respiração aeróbica) e a betaoxidação de um ácido graxo. Qual dos seguintes metabólitos é o primeiro intermediário comum aos dois processos?
  - a) Acetil-CoA.
  - b) Beta-hidroxibutirato.
  - c) Piruvato.
  - d) Gliceraldeído e fosfato.
  - e) Alfacetoglutarato.

4. A betaoxidação de uma molécula de ácido palmítico,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$ :
- a) leva à síntese de 8 moléculas de acetil-CoA, ATP e água.
  - b) leva apenas à síntese de 16 moléculas de acetil-CoA.
  - c) produz dióxido de carbono e água.
  - d) não envolve a molécula de água.
  - e) apresenta um balanço de produção de ATP negativo.
5. Analise as frases e marque verdadeiro (V) ou falso (F).
- ( ) Na mitocôndria, o ácido graxo é transformado em acetil-CoA durante a betaoxidação, sendo fracionado em fragmentos acil com 2 carbonos da cadeia longa do ácido graxo.
  - ( ) A degradação de uma molécula de ácido graxo com 18 carbonos gera 247 ATPs durante a betaoxidação e o Ciclo de Krebs.
  - ( ) A oxidação completa dos ácidos graxos de número ímpar requer três reações extras quando comparada com a oxidação de ácidos graxos de cadeia par.
  - ( ) Os hidrogênios liberados na betaoxidação são oxidados na cadeia respiratória, demonstrando a importância do  $\text{O}_2$  para que a betaoxidação continue. Caso não haja o fornecimento ideal de  $\text{O}_2$ , o hidrogênio continuará com seus transportadores ( $\text{NAD}^+$  e  $\text{FAD}$ ).
  - ( ) O rendimento final para um ácido graxo com 16 carbonos em sua composição é de 108 ATPs.
6. Qual a importância da L-carnitina na betaoxidação dos lipídios?

A blue textured background, possibly representing water or a fabric, filling the top section of the page.

## **CAPÍTULO 24**

A blurred, grayscale image of a human figure, likely a person in motion, serving as the background for the main title.

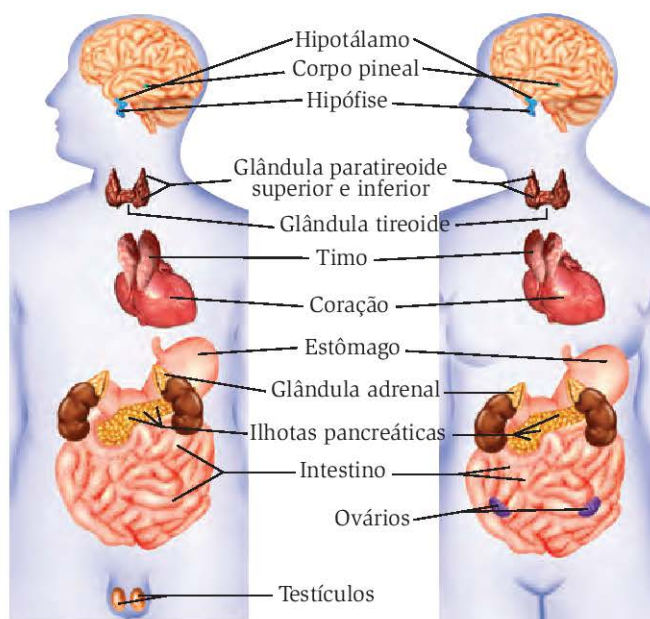
# **CONTROLE HORMONAL DO METABOLISMO E PERÍODOS ALIMENTARES**

A atividade exercida por um tecido ou célula deve ser devidamente regulada de acordo com a quantidade de alimento que se encontra disponível e a sua necessidade energética, geralmente sendo suprida pela ingestão de alimentos. De acordo com a oferta de nutrientes, o organismo pode realizar processos anabólicos (como visto anteriormente em outros capítulos), com o objetivo de armazenar energia, os quais podem ser a síntese de glicogênio, proteínas e triacilglicerol. Além desses compostos, também há a participação de íons como o potássio e o sódio, os quais auxiliam na manutenção do potencial de membrana, e o cálcio, que auxilia no processo de contração muscular e atua como segundo mensageiro.

Todas essas interações são regidas pela ação de hormônios, regulando as concentrações de íons, assim como a biodisponibilidade de alimentos. Dentre todos os hormônios produzidos pelo organismo, os mais significativos para a integração e o controle do metabolismo são: insulina, glucagon, cortisol, tiroxina e adrenalina (pertencente à família das catecolaminas). Dessa forma, pode-se dizer que todas as vias metabólicas se encontram integradas e coordenadas pela ação de hormônios, os quais favorecem o armazenamento de energia em períodos de alimentação. Em períodos de menor ingestão de alimentos, ocorre a degradação da reserva previamente formada.

A comunicação entre os hormônios e as células-alvo se dá pela ligação desses compostos com receptores celulares, o que acaba por ativar uma cascata de eventos intracelulares que culminam na ativação de enzimas e na alteração da atividade celular, assim como na modificação da expressão gênica. Existem vários tipos de receptores, como, por exemplo: receptores transmembrana, canais iônicos e até mesmo aqueles com ação de enzimas. Após a ligação do hormônio com o seu respectivo receptor, ocorrem reações em cascata, as quais podem incluir a participação de segundos mensageiros, como visto anteriormente no capítulo 16.

Os hormônios são produzidos pelo próprio organismo, isto é, endogenamente, e em locais específicos, os quais são denominados glândulas endócrinas; após a sua síntese, são lançados na corrente sanguínea para atingir o órgão ou tecido-alvo. Existem hormônios que não são sintetizados por glândulas, como, por exemplo, a eritropoetina, que é sintetizada pelos rins, ou a gastrina, que é produzida pelo estômago. As glândulas endócrinas produtoras de hormônios estão ilustradas na figura ao lado (Figura 24.1).



**Figura 24.1:** Localização e denominação das glândulas endócrinas.

Cada glândula é responsável pela síntese de um determinado tipo de hormônio (Quadro 24.1). Cabe ressaltar que não são todos os hormônios que atuam no controle do metabolismo; porém, eles atuam em conjunto, isto é, se por acaso um deles não for sintetizado e devidamente liberado, todos os demais terão suas ações alteradas. Os principais hormônios que atuam no controle do metabolismo serão descritos a seguir.

**Quadro 24.1:** Principais glândulas endócrinas e seus hormônios.

GLÂNDULA	HORMÔNIO E FUNÇÃO
Hipotálamo	Hormônio liberador de tireotropina (TRH) Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) Hormônio liberador de corticotropina (CRH) Hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) Hormônio inibidor do hormônio do crescimento Fator inibidor da prolactina (PIF)
Hipófise (pituitária) anterior	Hormônio do crescimento (GH) Hormônio tireoestimulante (TSH) Hormônio corticotrófico (ACTH) Hormônio folículo estimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH) Prolactina
Hipófise (pituitária) posterior	Ocitocina e ADH (hormônio antidiurético)
Tireoide	Tiroxina ( $T_4$ ) Tri-iodotironina ( $T_3$ ) Calcitonina
Paratireoides	Paratormônio
Pâncreas	Insulina Glucagon
Córtex das suprarrenais ou adrenal	Aldosterona Cortisol Hormônios androgênicos
Medula das suprarrenais ou adrenal	Adrenalina
Testículos	Testosterona
Ovários	Estrogênio Progesterona

## 24.1 HORMÔNIOS DA TIREOIDE

A tireoide é uma glândula localizada na região anterior à laringe, apresentando dois lobos unidos por um istmo (Figura 24.2). Essa glândula é constituída por milhões de pequenas esferas denominadas *folículos tireoidianos*, os quais são compostos por células foliculares com a capacidade de sintetizar o coloide, que conterá os hormônios responsáveis pelo metabolismo  $T_3$  e  $T_4$ . Entre os folículos, podem ser encontradas as células parafoliculares, as quais estão relacionadas com a síntese do hormônio calcitonina.

Na porção interior do folículo, há a proteína tireoglobulina (TG), que serve de base para a síntese de hormônios tireoidianos, os quais precisam da presença do iodo para a sua síntese. O iodo entra na célula folicular por um mecanismo de bombeamento, na forma de iodeto. Ao ser oxidado, é transformado em iodo e é incorporado à tireoglobulina ao se ligar com o resíduo de tirosina presente nessa estrutura, dando origem à mono e di-iodotirosina (MIT/DIT), que serão precursoras de hormônios tireoidianos. Na sequência, ocorre a união entre a MIT e a DIT, tendo como produto a tri-iodotironina ( $T_3$ ) e a união de duas DIT, obtendo como produto final a tetraiodotironina, ou tiroxina, ( $T_4$ ) (Figuras 24.3 e 24.4). As estruturas formadas são hormônios ativos, sendo o hormônio  $T_3$  realmente ativo e o  $T_4$  um pró-hormônio, o qual, em caso de necessidade, pode ser convertido em  $T_3$  em meio intracelular.

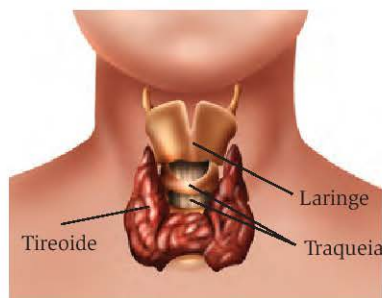


Figura 24.2: Localização da tireoide.

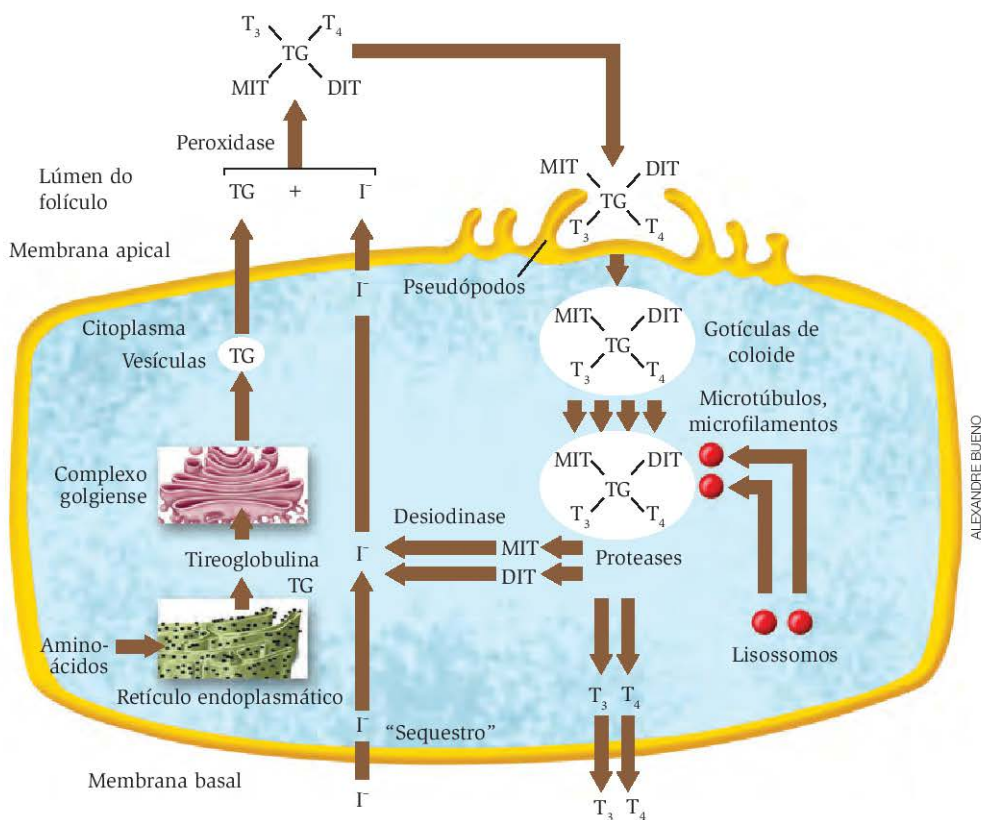
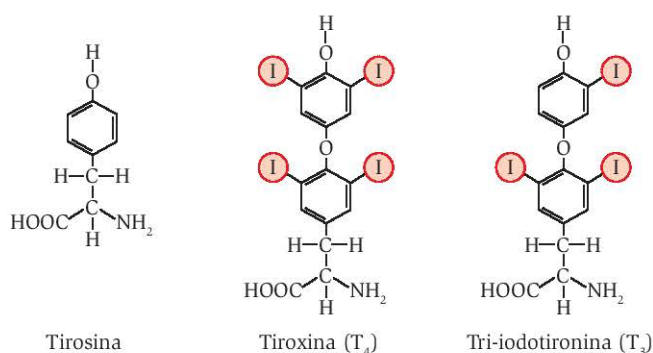


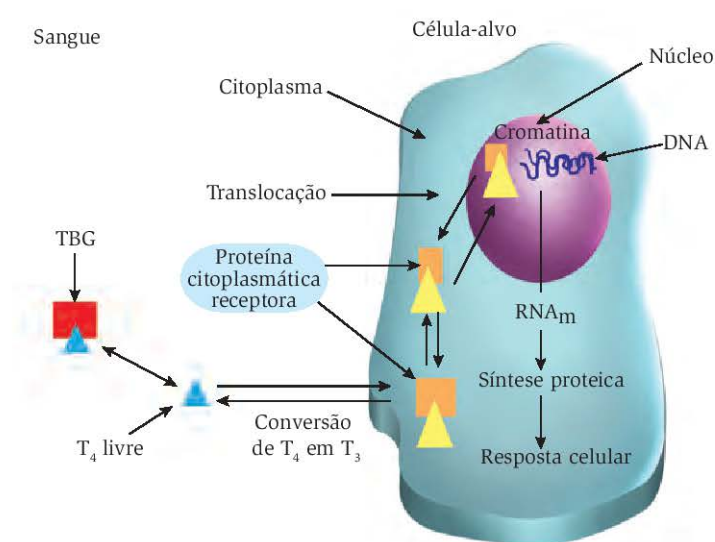
Figura 24.3: Síntese dos hormônios da tireoide. A partir da captação do iodeto e posterior oxidação, o iodo é incorporado à tirosina da molécula proteica tireoglobulina, dando origem a duas estruturas iodadas, a MIT, com um iodo, e a DIT, com dois iodios. Quando há a união de uma MIT e uma DIT, forma-se a tri-iodotironina ( $T_3$ ) e, quando há a união de duas DITs, há a formação da tiroxina ( $T_4$ ).



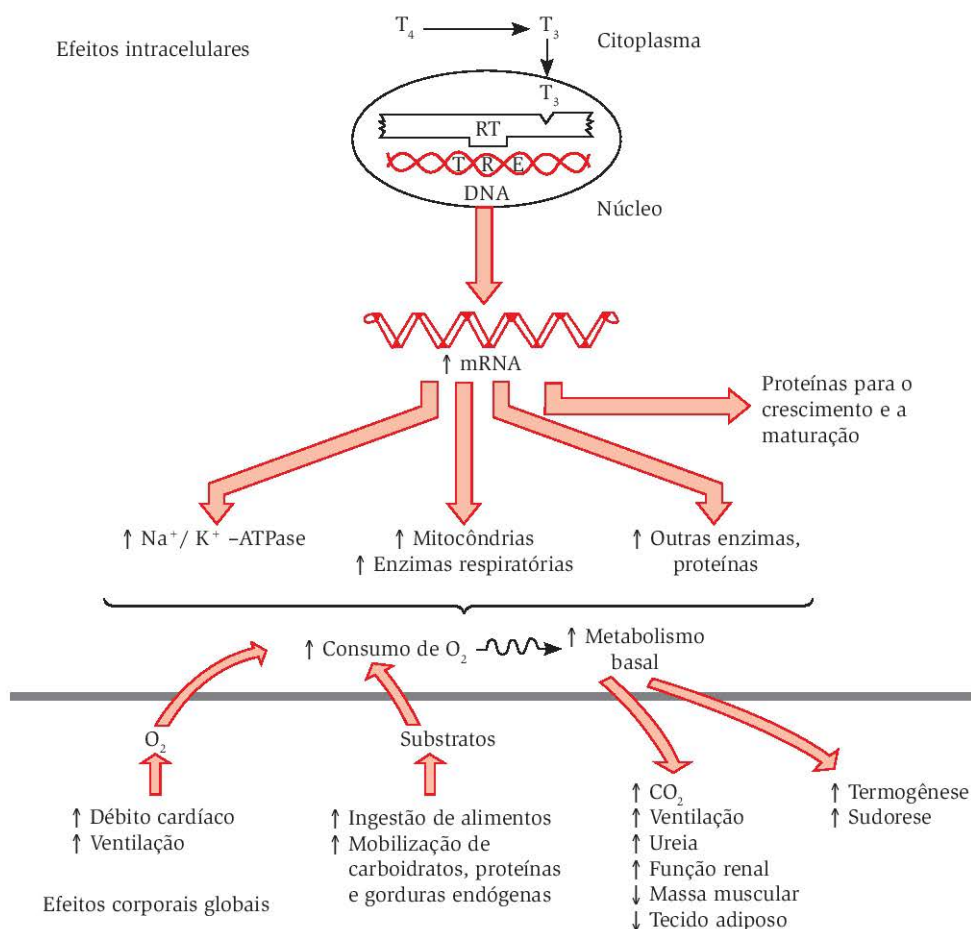
**Figura 24.4:** Estruturas químicas da tirosina e dos hormônios tireoidianos  $T_3$  e  $T_4$ .

O  $T_3$  atua em praticamente todo tipo de célula do organismo, comandando diretamente o seu funcionamento, podendo, por exemplo, aumentar a ação da ATPase (cadeia transportadora de elétrons) e, consequentemente, o aumento na síntese de ATP e também na ação da bomba de  $Na^+/K^+$  ATPase. Sendo assim, a função desse hormônio é a de aumentar a atividade celular, com a ampliação no consumo de oxigênio e, consequentemente, maior produção de energia e liberação de calor (processo de termogênese). Esse hormônio pode, ainda, aumentar a expressão de receptores adrenérgicos do tipo beta, os quais se encontram presentes no músculo estriado cardíaco e no músculo liso (Figura 24.6).

O mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos inicia-se quando  $T_4$  é liberado na corrente sanguínea (99% da liberação ocorre dessa forma) e é transportado por uma proteína denominada globulina ligante da tiroxina (TBG) e uma pequena quantidade de  $T_3$  também é liberada. O passo seguinte para a ação desses hormônios é a liberação do  $T_4$  da proteína transportadora, seguida da difusão para o citoplasma da célula-alvo, pois seus receptores são intracelulares, para  $T_3$ ; assim,  $T_4$  deverá ser convertido em  $T_3$  para promover a ação. Ao se ligar ao seu receptor, irá atuar sobre o DNA da célula produzindo seus efeitos (Figura 24.5)



**Figura 24.5:** Mecanismo de ação da tri-iodotironina ( $T_3$ ).



**Figura 24.6:** Respostas celulares após ação do hormônio tireoidiano  $T_3$ .

Sabe-se que, em recém-nascidos, quando se realiza o teste do pezinho (triagem neonatal), uma das possíveis patologias investigadas é o hipotireoidismo congênito, que, se não for identificado e tratado, pode provocar quadro de retardo mental, o qual era antigamente denominado cretinismo.

O funcionamento da tireoide está relacionado com o hipotálamo e a hipófise. O hipotálamo produz o hormônio liberador de tireotropina (TRH), o qual estimula a hipófise. Esta, por sua vez, produz o hormônio estimulador da tireoide (TSH), que propicia a síntese de tiroxina a qual, além de poder causar um aumento da tireoide por aumentar o volume dos folículos, pode ocasionar aumento da vascularização. O TSH é inibido pelo aumento da concentração intracelular de  $T_4$ , mas esse fato pode levar à diminuição na concentração de tiroxina plasmática, o que promove um aumento na secreção de TSH pela hipófise. Esse mecanismo é denominado *feedback*, ou seja, retroalimentação (Figuras 24.7 e 24.8), uma forma de controlar os níveis plasmáticos hormonais, principalmente daqueles hormônios relacionados com respostas metabólicas.

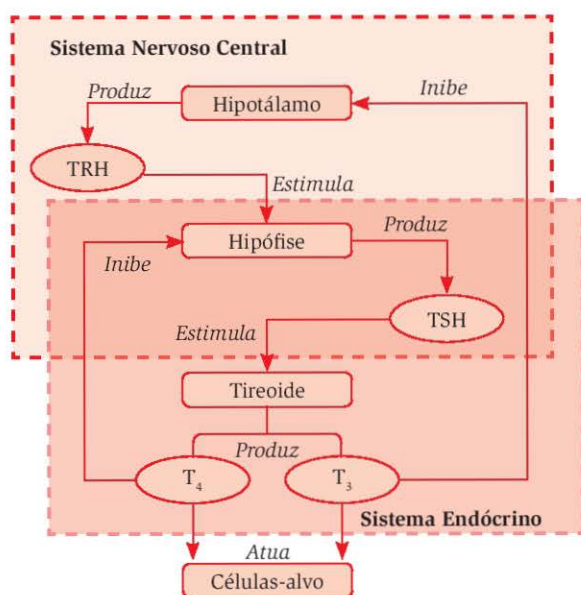


Figura 24.7: Sistema de regulação dos hormônios tireoideanos. (Adaptado de Martins e Monteiro, 2007)

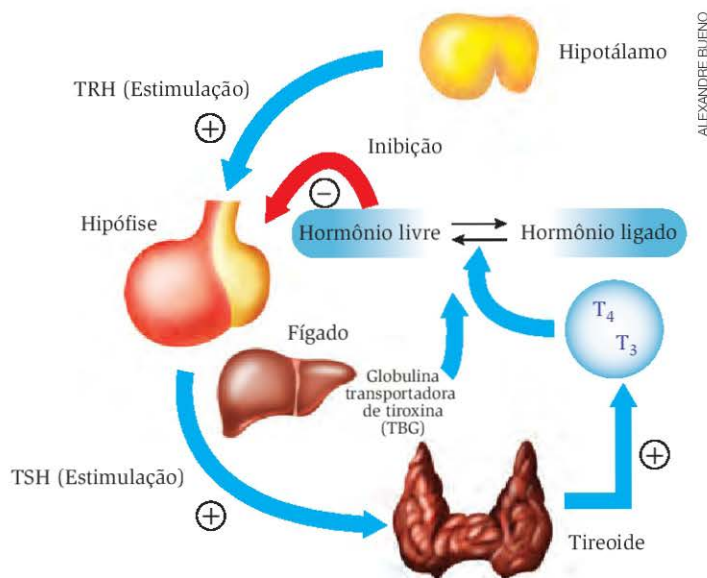


Figura 24.8: Representação da regulação de hormônios derivados da tireoide, regulação via eixo-hipotálamo-hipófise-tireoide.

Defeitos na síntese de  $T_3$  e  $T_4$  podem levar a um quadro de hipotireoidismo, o qual se caracteriza por desânimo, fraqueza, aumento de peso, perda de memória, pele seca, queda de cabelos, entre outros sintomas. Já em casos de hipertireoidismo, pode ocorrer aumento do volume do pescoço (bócio – elevação do volume da glândula), aumento dos

olhos (exoftalmia), irritação, ansiedade, excesso de sudorese, emagrecimento, taquicardia, insônia, tremores, entre outros sintomas.

#### LEMBRAR QUE:

Os efeitos gerais dos hormônios da tireoide são:

- aumento da taxa metabólica;
- aumento da produção de calor;
- aumento da síntese proteica (citocromo oxidase e  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPase, por exemplo);
- crescimento e diferenciação de tecidos (estimula expressão do gene do GH, por exemplo);
- papel permissivo no efeito de diversos outros hormônios que controlam o metabolismo intermediário.

### 24.2 ADRENALINA (EPINEFRINA)

A adrenalina, pertencente ao grupo das catecolaminas, é sintetizada na medula adrenal após estímulos de estresse (o eixo de conexão hipotálamo-hipófise-adrenal está mostrado na Figura 24.12, utilizada para ilustrar o cortisol) e lançada na corrente sanguínea, tendo como alvo potencial todos os tecidos corpóreos (Figuras 24.9 e 24.10).

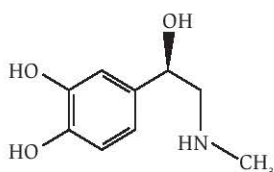


Figura 24.9: Estrutura química da adrenalina.

Este tipo de estrutura promove uma alteração fisiológica que tem por objetivo deixar o organismo em alerta, quando submetido a um período de estresse. Entende-se que o organismo se encontra em uma situação adequada para lutar ou fugir; por esse motivo, a suprarrenal libera adrenalina, que leva a uma alteração, visando a aumentar a irrigação sanguínea na estrutura muscular esquelética e cardíaca. Nesse momento, o cérebro recebe uma informação e o hipotálamo dá início a uma descarga simpática. A adrenalina tem como principais órgãos-alvo o músculo e o tecido adiposo, mas também pode atuar no fígado, promovendo o processo de glicogenólise, ao ativar a glicogênio fosforilase, o que acarreta uma elevação na glicemia. Ao atuar sobre o tecido adiposo, estimula a lipólise, aumentando a disponibilidade de ácidos graxos para o Ciclo de Lynen.

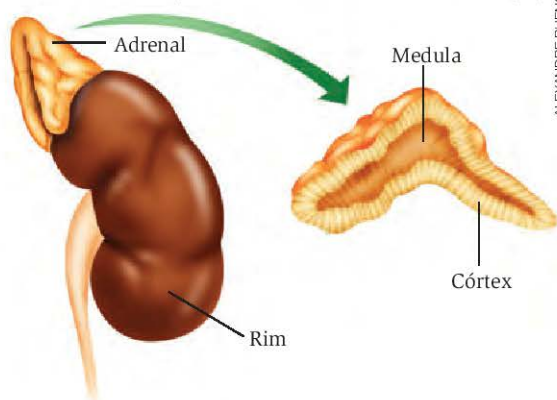
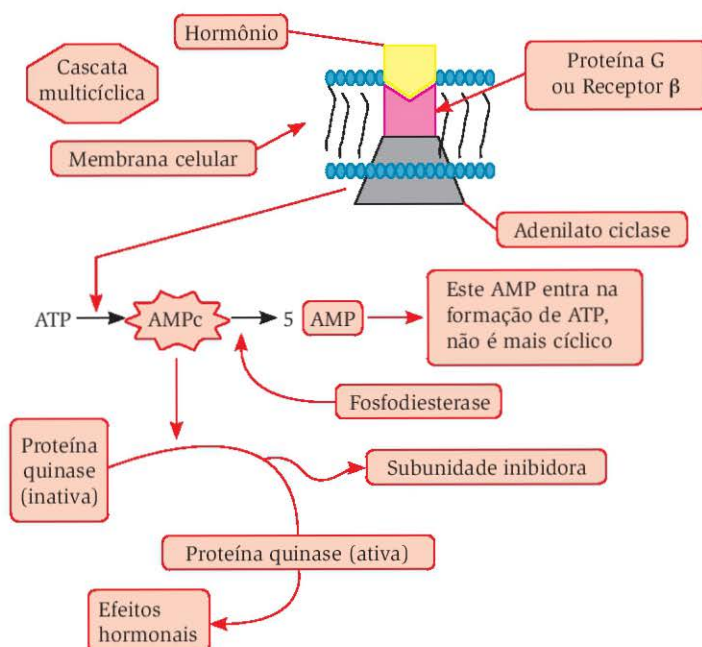


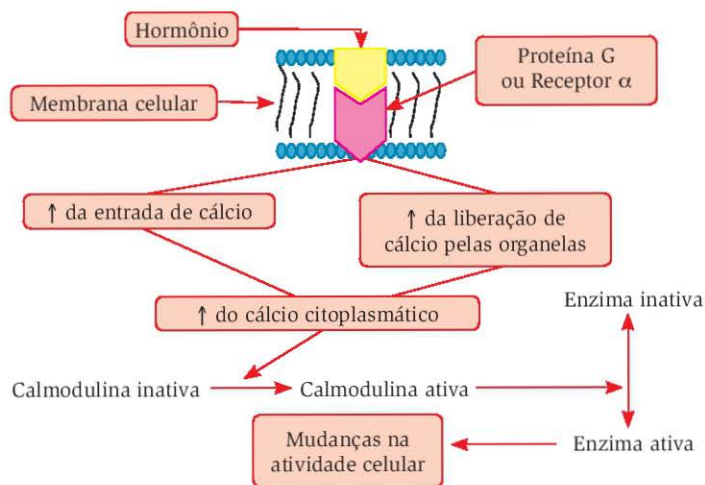
Figura 24.10: Suprarrenal ou adrenal; demonstração da região de córtex e medula.

O mecanismo de ação deste hormônio se dá por intermédio da produção de dois tipos de segundos mensageiros, ou seja, como a adrenalina possui dois tipos de receptores transmembrana, ambos proteínas G, porém com segundos mensageiros diferentes, pode-se dizer que, caso a adrenalina se ligue a uma proteína G denominada receptor beta ( $\beta$ ), ocorrerá uma resposta via AMPc. Já se a adrenalina se ligar a uma proteína G denominada receptor alfa ( $\alpha$ ), a resposta será via aumento de cálcio intracelular ( $IP_3$ ) (Figuras 24.11).

### a) Receptor tipo beta



### b) Receptor tipo alfa



**Figura 24.11:** Mecanismo de ação da adrenalina em seus dois tipos de receptores: (a) se a resposta for via proteína G-receptor beta, o segundo mensageiro é o AMPc; (b) se a resposta for via proteína G-receptor alfa, os segundos mensageiros são o  $IP_3$  e o cálcio, que ativarão o sistema cálcio-calmodulina.

A adrenalina pode, ainda, causar alterações como aumento no estado de vigília; dilatação das pupilas; aumento da frequência e da força cardíaca; aumento na capacidade respiratória, vasoconstrição periférica; diminuição do peristaltismo. Todas essas alterações implicam aumento da atividade celular, o que requer uma quantidade maior de energia, a qual é obtida a partir, principalmente, da quebra da molécula de glicose. Dessa forma, pode-se dizer que as catecolaminas acabam levando o organismo a um quadro de hiperglicemia, à elevação de triacilglicerol na corrente sanguínea e a um maior consumo de aminoácidos provenientes das proteínas.

### LEMBRAR QUE:

A adrenalina:

- aumenta a glicogenólise;
- aumenta a gliconeogênese;
- aumenta a lipólise;
- aumenta a secreção de glucagon;
- diminui a secreção de insulina.

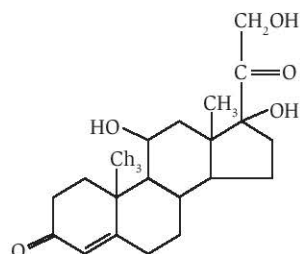
No exercício, a adrenalina:

- promove uso do estoque de glicogênio muscular;
- é eficiente uso do lactato para gliconeogênese;
- fornece ácidos graxos livres como fonte alternativa de combustível.

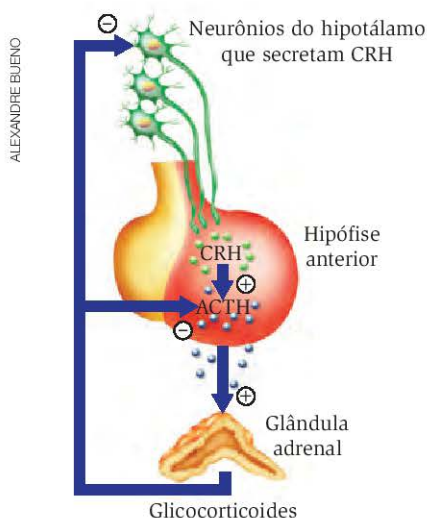
## 24.3 CORTISOL

O cortisol é um glicocorticoide (Figura 24.12) sintetizado na zona fasciculada do córtex da adrenal (Figura 24.10), sendo a sua produção estimulada pelo hipotálamo, que produz hormônio liberador de corticotropina (CRH) e estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual, por sua vez, é sintetizado pela hipófise. O ACTH tem por função estimular a zona fasciculada das adrenais, aumentando a síntese de cortisol (Figura 24.13).

O mecanismo de ação do cortisol é semelhante ao mecanismo de ação dos hormônios da tireoide, pois seus receptores também são intracelulares (Figura 24.14).



**Figura 24.12:** Estrutura molecular do cortisol.



**Figura 24.13:** O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (adrenal) e a produção de cortisol. Este eixo é inibido por *feedback* negativo, ou seja, quando há concentrações ideais de glicocorticoides (cortisol) na corrente sanguínea, os estímulos via hipotálamo são interrompidos.

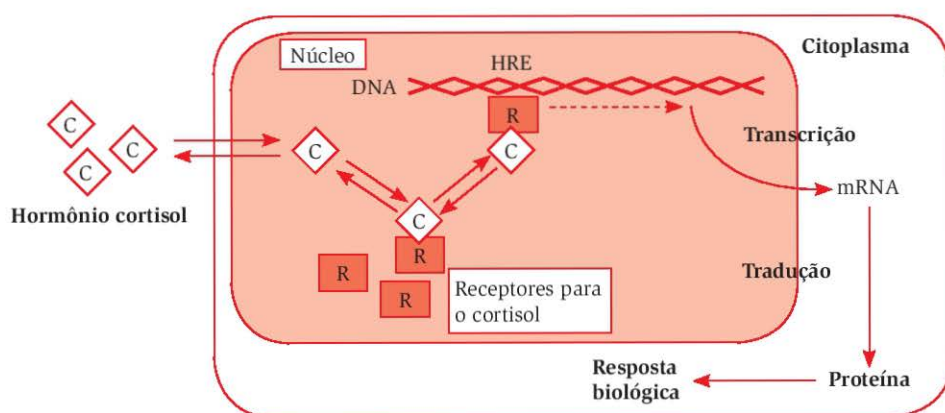


Figura 24.14: Mecanismo intracelular de ação do cortisol.

As ações fisiológicas gerais do cortisol estão ilustradas na Figura 24.15.

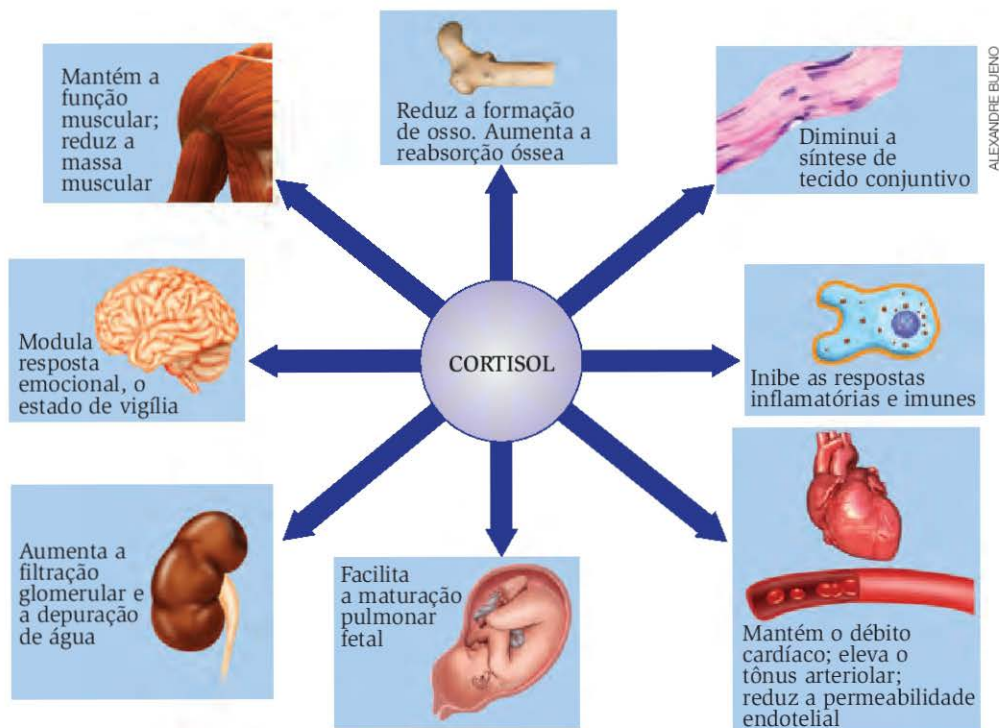


Figura 24.15: Ações do cortisol.

O cortisol apresenta um pico de produção por volta das 8 horas da manhã, auxiliando o organismo na obtenção de biomoléculas para a obtenção de energia e as atividades metabólicas (Figura 24.16).



Figura 24.16: Pico de produção do cortisol pela adrenal.

Este hormônio estimula o processo de gliconeogênese, a partir de aminoácidos, podendo, dessa maneira, aumentar a quantidade de glicose disponível para as atividades celulares e também aumentar a oferta de ácidos graxos, por meio da lipólise, para que possam ser utilizados no Ciclo de Lynen, também visando à obtenção de energia. Dessa forma, é possível dizer que o cortisol auxilia o organismo em um momento de estresse. Dependendo do período de estresse, o processo de utilização de aminoácidos na gliconeogênese pode se tornar extremamente prejudicial ao organismo, levando à perda de massa muscular.

A partir da ação do cortisol, ocorre um quadro de hiperglicemia, o que eleva a concentração de insulina na corrente sanguínea, sendo essa alteração perigosa ao organismo, pois pode ocorrer uma tendência de acúmulo de lipídios em determinadas partes do organismo, como, por exemplo, na face e no pescoço, o que está relacionado com a chamada lipodistrofia. O cortisol pode auxiliar o organismo em períodos de estresse, mas, se essa situação perdurar, tal processo passa a ser nocivo ao organismo.

#### LEMBRAR QUE:

Os efeitos do cortisol sobre o metabolismo dos carboidratos são:

- estimulação da gliconeogênese;
- aumento das enzimas necessárias para converter aminoácidos em glicose nas células hepáticas;
- mobilização de aminoácidos dos tecidos extra-hepáticos, principalmente do músculo.

O efeito desse hormônio sobre o metabolismo dos lipídios é:

- a mobilização de ácidos graxos.

Obs.: obesidade causada pelo excesso de cortisol: deposição excessiva de gordura nas regiões do tórax e da cabeça.

Os efeitos do cortisol sobre as proteínas são:

- ↓ síntese de proteínas e catabolismo de proteínas (tecidos periféricos);
- ↑ síntese de proteínas pelo fígado (mobilização de a.a.);
- ↑ concentração plasmática de aminoácidos.

## 24.4 INSULINA

A insulina é sintetizada no pâncreas, mais especificamente nas células beta das ilhotas de Langerhans, sendo classificada como um hormônio peptídico (Figuras 24.17a e 24.17b) e produzida em períodos em que ocorre elevação na glicemia, geralmente após as refeições.

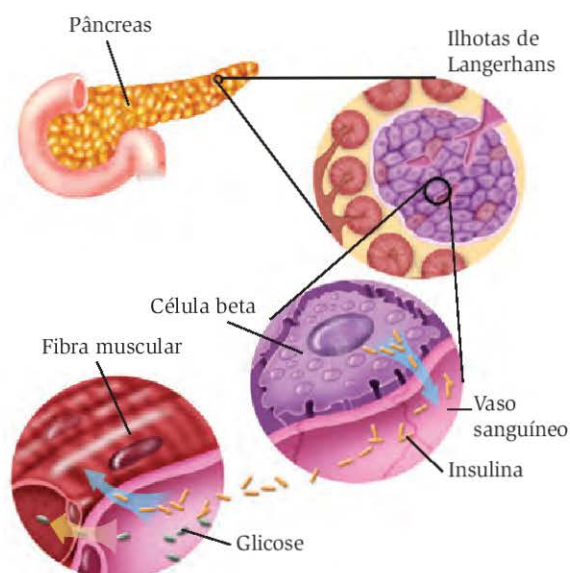


Figura 24.17a: Pâncreas e células beta produtoras de insulina.

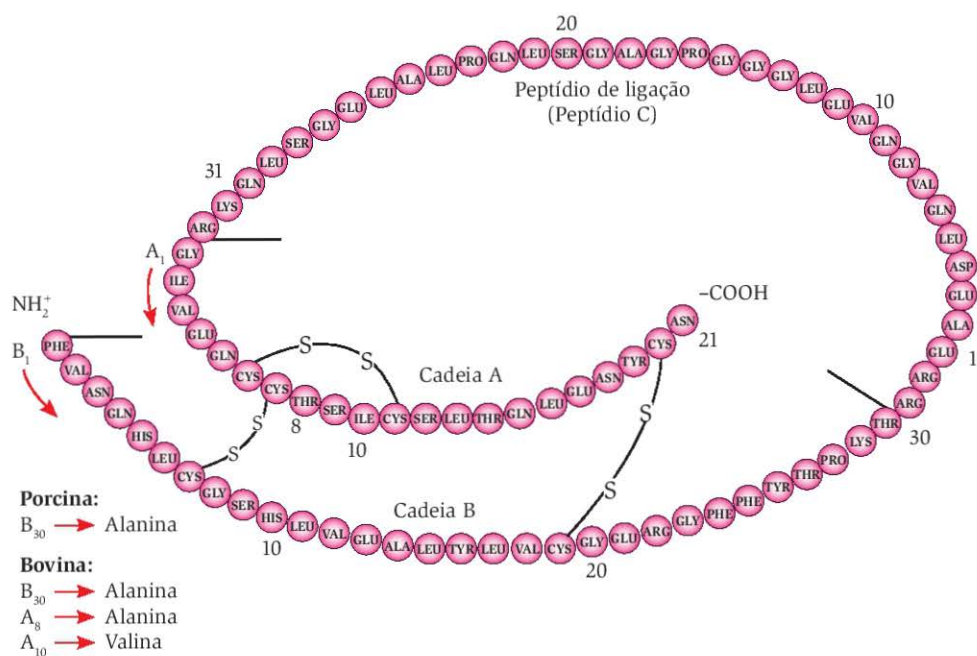
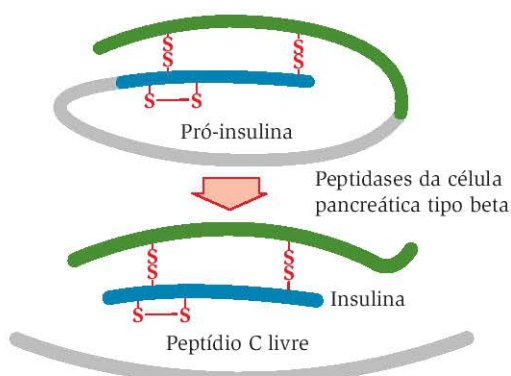


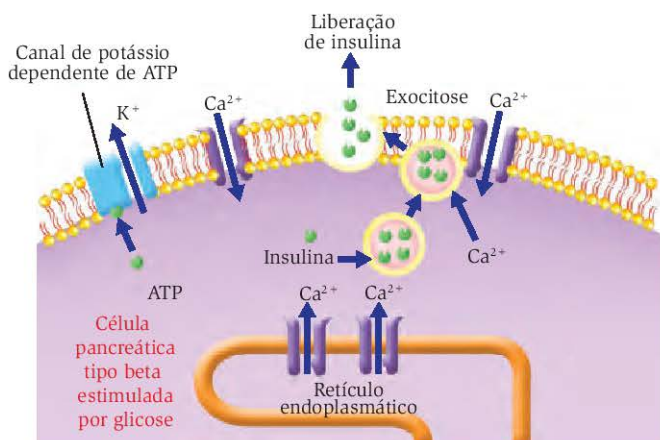
Figura 24.17b: Estrutura ativa da insulina.

A produção de insulina ocorre no pâncreas, na forma de pré-pró-hormônio, o qual é clivado para formar uma pró-insulina que será clivada novamente liberando o peptídeo C para constituir a insulina ativa (Figura 24.18), como a estrutura mostrada a seguir.



**Figura 24.18:** Esquema da pró-insulina e sua ativação.

Para que a insulina seja liberada das células beta pancreáticas, há a necessidade de um aumento da glicemia, que normalmente ocorre após a alimentação. Assim, a célula beta será estimulada pela presença de glicose no sangue e ocorrerá a entrada de cálcio para o meio intracelular, o que estimulará a exocitose de moléculas de insulina (Figura 24.19).



ALEXANDRE BUENO

**Figura 24.19:** Liberação de insulina pelas células beta do pâncreas.

#### LEMBRAR QUE:

A secreção de insulina sofre influências de fatores hormonais e alimentares, sendo aumentada por:

- glicose;
- aminoácidos;
- secretina;
- glucagon;

e inibida por:

- jejum;
- trauma.

A insulina, ao se ligar a seus receptores, estimula-os a se autofosforilarem e, consequentemente, ativarem a fosforilação de outros componentes intracelulares, como proteínas e enzimas, o que leva à ativação da proteína carreadora de glicose (GLUT) (Tabela 24.1), promovendo a ligação destas com a molécula de glicose, acelerando a entrada de glicose nas células (Figuras 24.20, 24.21 e 24.22).

Tabela 24.1: Distribuição dos transportadores de Glicose (GLUT). (Adaptada de Machado, 1998)

DESIGNAÇÃO	PRINCIPAIS SÍTIOS DE EXPRESSÃO E FUNÇÃO
GLUT1	Tecidos fetais e células em cultura; em adultos, altas concentrações em células sanguíneas; barreira hemoatoencefálica e rim; responsável pelo transporte basal de glicose na maioria das células
GLUT2	Hepatócitos, célula $\beta$ pancreática, membrana basolateral de células epiteliais de intestino delgado e túbulo renal, astrócitos de núcleos cerebrais, tais como em hipotálamo paraventricular e lateral entre outros; transportador de alta capacidade, confere capacidade glicosensora às células em que se expressa
GLUT3	Principal transportador em neurônios, também presente em placenta e testículos
GLUT4	Músculo esquelético e cardíaco, tecido adiposo branco e marrom; modela o transporte de glicose estimulado pela insulina
GLUT5	Transportador de frutose; altas concentrações no intestino delgado e nos testículos
GLUT6	Identificado em humanos, pseudo-origem que não se expressa funcionalmente
GLUT7	Fração microsomal de células hepáticas; está associada ao complexo enzimático da glicose-6-fosfatase e modela a liberação de glicose do retículo endoplasmático
SGLT1	Bordo em escova das células epiteliais do duodeno, jejuno e segmento S3 do túbulo proximal do néfron
SGLT2	Bordo em escova das células epiteliais do segmento S1 do túbulo proximal do néfron

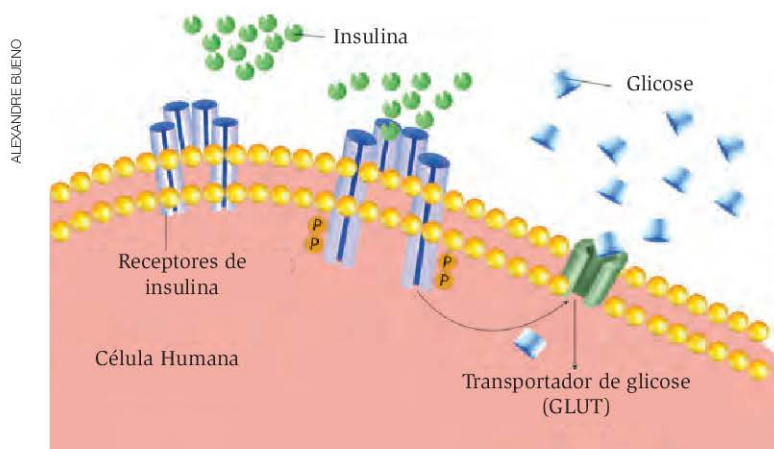
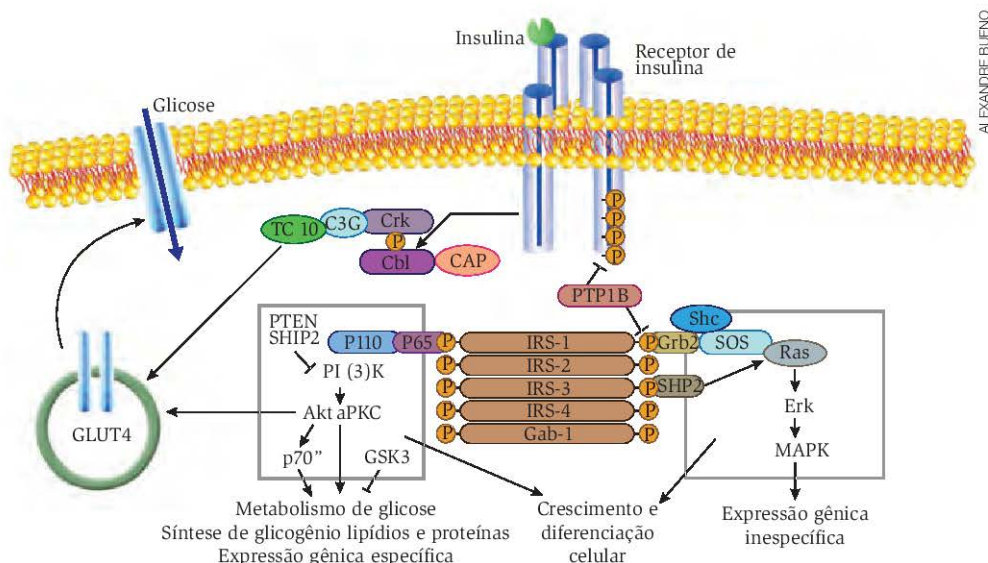


Figura 24.20: Ação da insulina sobre os seus receptores, favorecendo a passagem de glicose pelos seus transportadores (GLUT).

Os principais locais de ação da insulina são: músculo estriado esquelético, fígado e tecido adiposo. Podemos dizer que a principal ação da insulina é a de favorecer a reserva de energia (glicose) na forma de glicogênio hepático e/ou muscular e de triacilglicerol (tecido adiposo).

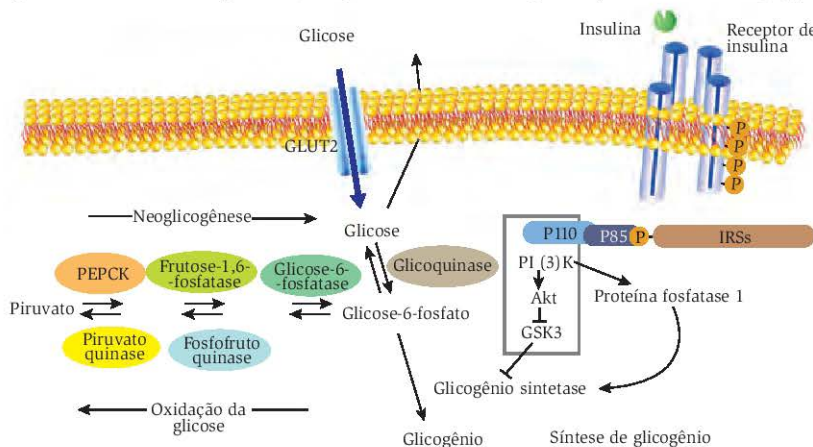
A insulina no tecido muscular favorece maior captação de glicose presente na corrente sanguínea por ativar a expressão de transportadores de glicose, neste caso o GLUT-4, os quais se encontram em vesículas no interior das células, o que promove um aumento no processo de glicogênese e glicólise (Figura 24.21).



**Figura 24.21:** Processo de sinalização da insulina, a qual resulta na expressão dos transportadores de glicose, GLUT-4. (Adaptado de Carvalheira; Zecchin; Saad, 2002)

A insulina, ao se ligar a seus receptores, acaba estimulando a expressão de transportadores de glicose (neste tipo de tecido, o GLUT-4), os quais se encontram em vesículas no interior das células e são dependentes de insulina. Isso promove alterações que levam à diminuição da quebra de triacilglicerol (lipólise) e ao aumento na capacidade desse composto de ampliar o seu tamanho, favorecendo o processo de lipogênese. Quando ocorre um aumento excessivo do tecido adiposo devido a uma grande oferta de glicose, acontece um processo de diminuição de síntese e expressão dos receptores de insulina neste tipo de tecido.

A insulina no fígado aumenta a captação de glicose, com a finalidade de síntese do glicogênio hepático (glicogênese), isto é, favorece o aumento do estoque de glicose hepática. Para que ocorram a glicogênese e a glicólise, torna-se necessária a ativação das enzimas glicogênio sintase, glicoquinase e fosfofrutoquinase, as quais são ativadas pela ação da insulina (Figura 24.22).



**Figura 24.22:** Processo de sinalização da insulina, a qual resulta em maior ação de armazenamento e utilização da glicose. Neste caso temos a presença do GLUT-2, presente no fígado. (Adaptado de Carvalheira; Zecchin; Saad, 2002)

**LEMBRAR QUE:**

Os efeitos da insulina no metabolismo de carboidratos são:

- aumenta o transporte de glicose;
- aumenta a síntese de glicogênio;
- inibe a glicogenólise;
- inibe a gliconeogênese.

No metabolismo de lipídios, a insulina:

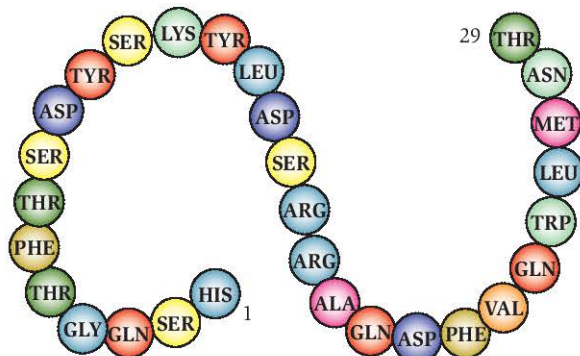
- aumenta a atividade da lipoproteína lipase;
- aumenta o armazenamento de gordura nos adipócitos;
- aumenta a síntese de lipoproteínas no fígado;
- inibe a lipólise;
- inibe a oxidação de ácidos graxos.

No metabolismo de proteínas, este hormônio:

- aumenta o transporte de aminoácidos;
- aumenta a síntese de proteínas.

**24.5 GLUCAGON**

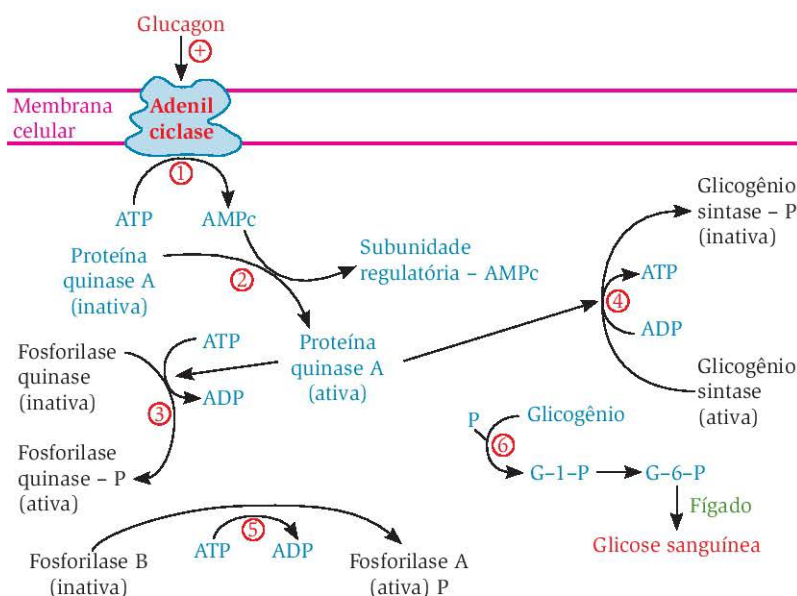
O glucagon (Figura 24.23), assim como a glicose, é produzido no pâncreas, mas, no caso deste hormônio, são as células alfa das ilhotas de Langerhans que fazem esta síntese. O glucagon auxilia na manutenção da glicemia, com a função de providenciar glicose para a corrente sanguínea em momentos em que esta se encontra em declínio, principalmente no período entre as alimentações e em jejum.



**Figura 24.23:** Estrutura proteica do glucagon.

A principal ação do glucagon se dá sobre o fígado, órgão no qual se encontra o estoque de glicose que irá auxiliar na manutenção da glicemia. O glucagon a ser lançado na corrente sanguínea chega até o fígado, promovendo o processo de glicogenólise e gliconeogênese.

Os receptores de glucagon se encontram acoplados com as proteínas G, as quais iniciam reações de fosforilação no interior da célula, o que promove a estimulação da adenilato ciclase e, consequentemente, uma elevação do AMPc (Figura 24.24). Todas essas alterações intracelulares levam à ativação da enzima glicogênio fosforilase, a qual dá início à degradação do glicogênio (ver capítulo 20) para aumentar a oferta de glicose na corrente sanguínea.



**Figura 24.24:** Mecanismo de ação do glucagon via proteína G-AMPC (regulação da glicogenólise no fígado).

O glucagon também exerce influência no tecido adiposo, pois, com a sua presença, ocorre a estimulação de enzimas denominadas lipase hormônio sensível, as quais promovem uma degradação dos triacilglicerídeos e consequente liberação de ácidos graxos a serem utilizados no Ciclo de Lynen, para a obtenção de energia para as atividades celulares.

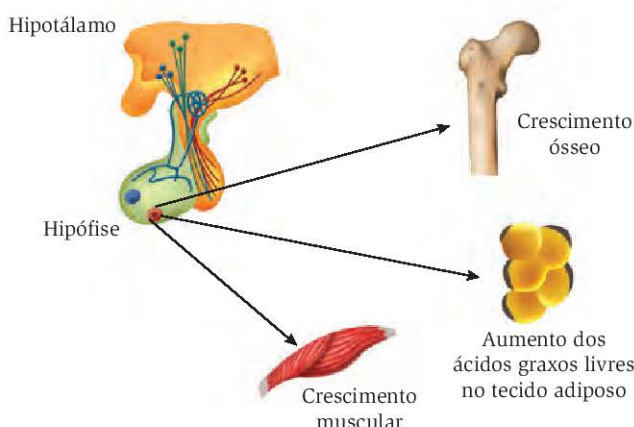
#### LEMBRAR QUE:

As ações do glucagon são:

- aumento da quebra do glicogênio no fígado = aumento da enzima glicogênio fosforilase;
- redução da síntese do glicogênio no fígado = redução da enzima glicogênio sintase;
- redução de glicólise no fígado = redução da enzima fosfofrutoquinase-1;
- aumento da gliconeogênese no fígado = aumenta a enzima frutose-1,6-bifosfatase e diminui a piruvato quinase;
- aumento da mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo = aumento da enzima triacilglicerol lipase.

## 24.6 HORMÔNIO DO CRESCIMENTO HUMANO (HGH)

O hormônio do crescimento humano, também denominado somatotropina, é produzido pelos somatotrofos na hipófise anterior, atuando de maneira indireta sobre os tecidos e promovendo a produção e secreção de fatores do crescimento semelhantes à insulina (IGFs), denominados também somatomedinas, os quais são hormônios (Figura 24.25).



**Figura 24.25:** Resposta ao hormônio do crescimento via IGF-1.

Esses IGFs acabam acelerando a síntese proteica no interior das células, fato que reduz a utilização dos aminoácidos para o processo de gliconeogênese, visando à síntese de ATP. Essas estruturas também aceleram o processo de lipólise no tecido adiposo, aumentando a concentração de ácido graxo livre para o Ciclo de Lynen. Também exercem influência sobre o metabolismo da glicose, diminuindo a sua captação pela maioria das células do corpo, o que deixa uma grande quantidade de glicose que pode ser utilizada pelos neurônios. Caso seja necessário, também podem ativar o processo de degradação do glicogênio hepático, com o objetivo de aumentar a oferta de glicose (Figura 24.26).

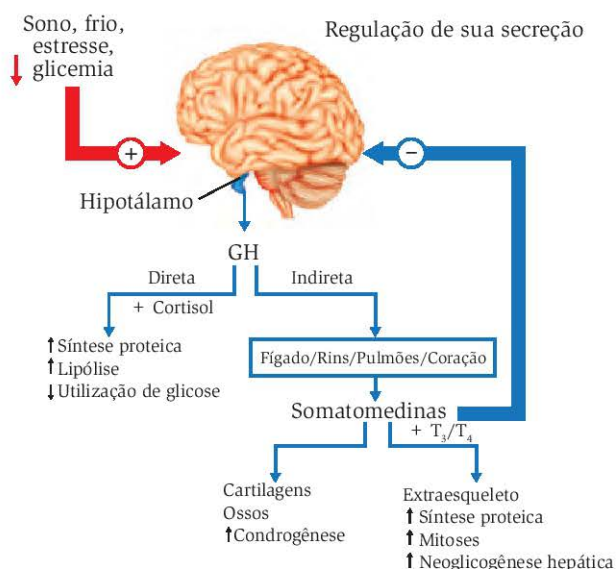
#### LEMBRAR QUE:

O hormônio do crescimento:

- tem como efeito diabetogênico: resistência à insulina reduzindo a utilização de glicose nos tecidos muscular e adiposo, pois aumenta a concentração de glicose sanguínea, além de aumentar a lipólise;
- atua na síntese proteica e no crescimento dos órgãos;
- propicia crescimento linear.

A regulação da liberação do hormônio do crescimento se dá pelo eixo hipotálamo-hipófise-somatomedinas e suas ações podem ser diretas ou indiretas, contando com a colaboração de hormônios como o cortisol e os hormônios tireoidianos (Figura 24.26).

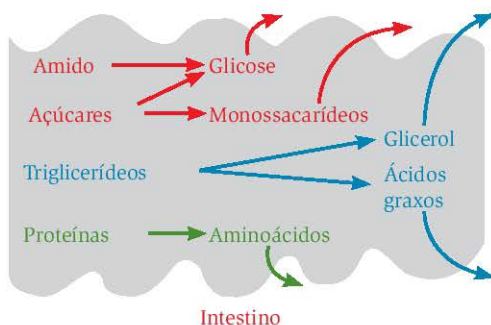
Todos os hormônios citados anteriormente participam do controle do metabolismo, situação essa que é denominada integração metabólica. Nesta etapa, tem-se o funcionamento do organismo como um todo e, para aplicar os conhecimentos de todas as etapas metabólicas abordadas neste livro, serão analisados os períodos que seguem à ingestão de alimentos, os quais podem ser classificados como: período pós-prandial ou absorvivo, período pós-absorvivo e jejum prolongado.



**Figura 24.26:** Mecanismo regulatório da liberação de HGH. Estímulos como frio, estresse, sono e diminuição da glicemia levam à sua liberação; porém, quando sua concentração plasmática está em níveis normais (na forma de somatomedinas), há uma resposta via *feedback* negativo sobre o hipotálamo e sua liberação é interrompida.

## 24.7 PERÍODO PÓS-PRANDIAL OU ABSORTIVO

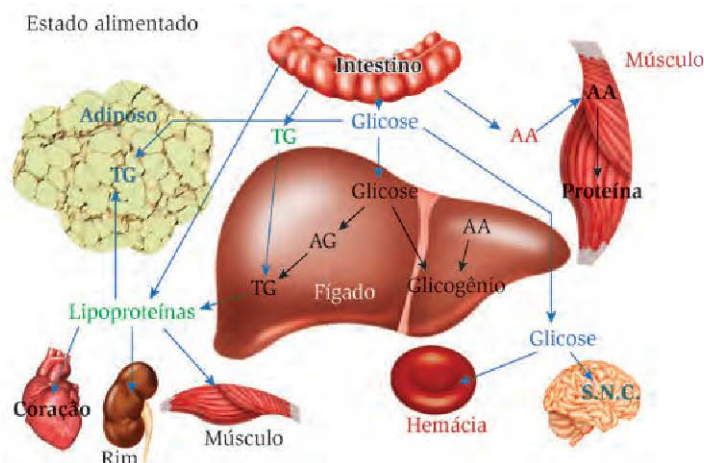
O período pós-prandial ou absorptivo compreende a fase metabólica que ocorre quando o indivíduo está realizando uma alimentação adequada e pode se estender por um período de tempo de aproximadamente 2 a 4 horas após a alimentação. Durante este período, o indivíduo apresenta nutrientes em seu sistema digestório que podem sofrer o processo de digestão e, consequentemente, o processo de absorção, sendo direcionados para a corrente sanguínea e, posteriormente, distribuídos para os tecidos corpóreos (Figura 24.27).



**Figura 24.27:** Os carboidratos fornecerão glicose (monossacarídeos); os lipídios, os ácidos graxos, o colesterol (este último não mostrado) e as proteínas fornecerão os aminoácidos.

Com a ocorrência da digestão e absorção dos nutrientes, ocorre uma alteração hormonal no corpo, como, por exemplo, um aumento da concentração plasmática de insulina. A insulina estimula a expressão de receptores de glicose, GLUT-4, presentes no tecido adiposo e no músculo estriado esquelético, o que favorece a entrada de moléculas de

glicose nesses dois tipos de tecido, estimulando o armazenamento de glicose na forma de glicogênio hepático e o aumento na síntese de moléculas de triacilglicerol (Figura 24.28).

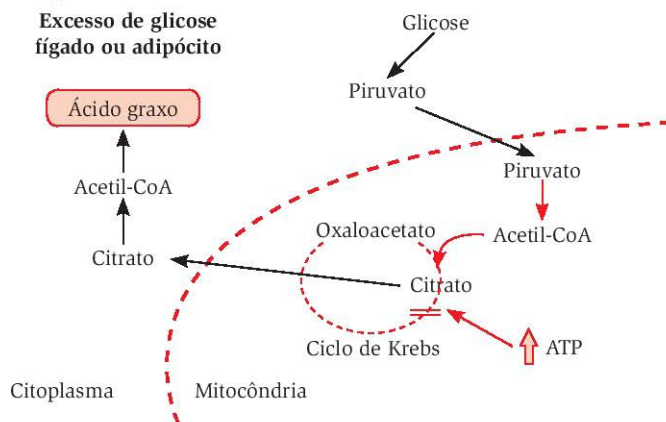


ALEXANDRE BUENO

**Figura 24.28:** Quando os nutrientes deixam o intestino e caem na corrente sanguínea (carboidratos e proteínas) e linfática (lipídios na forma de quilomícrons), são encaminhados para a biossíntese. A glicose será levada para o tecido adiposo, aumentando a síntese de TG (triglicerídeos), os quais se somam aos produzidos pelos fígado quando do excesso de glicose e são transportados pelas lipoproteínas para os tecidos. A glicose irá diretamente para tecidos que não dependem de insulina, como o cérebro e as hemácias; já os aminoácidos irão para o fígado e os músculos, para serem utilizados na síntese proteica.

O período pós-prandial ou absorptivo é considerado uma fase de biossíntese, ou seja, a fase anabólica do metabolismo, na qual ocorre a síntese de macromoléculas a partir de unidades estruturais, como, por exemplo, a glicogênese, isto é, a síntese de glicogênio hepático e/ou muscular a partir de glicose, a síntese de proteínas a partir de aminoácidos, e a síntese de lipídios a partir de ácidos graxos.

Lembrar que todo o excesso de glicose poderá ser transformado em lipídios, como demonstrado na Figura 24.29.



**Figura 24.29:** A glicose ingerida será utilizada como energia em tecidos dependentes e não dependentes de insulina e servirá de base para a síntese do glicogênio muscular e hepático. No citoplasma, sofrerá o processo de glicólise, originando o piruvato, que, em meio aeróbico na mitocôndria, sob a forma de acetil-CoA, inicia o Ciclo de Krebs. Porém todo, o excesso de acetil-CoA pode dar origem a ácidos graxos.

Características do período pós-prandial ou absorptivo:

- 75 % da glicose absorvida vai para o fígado;
- o excesso de glicose na circulação causa aumento da glicemia (nesse período, praticamente todos os tecidos usam glicose como combustível);
- aumento na quantidade de insulina;
- a insulina favorece a entrada de nutrientes nos tecidos:
  - síntese celular;
  - utilização de glicose por tecidos periféricos;
  - músculo – glicogênio;
  - tecido adiposo – ácido graxo.

No tecido adiposo:

- grande sensibilidade à insulina leva a um aumento influxo de glicose;
- glicólise aumentada – produção de glicerol fosfato para a síntese de TG;
- gliconeogênese diminuída;
- aumenta a síntese de ácidos graxos, TG.

No tecido muscular:

- captação aumentada de glicose para utilização;
- síntese aumentada de glicogênio: depletado como resultado da atividade muscular;
- captação aumentada de aminoácidos ramificados: leucina, isoleucina e valina, usadas principalmente no músculo para síntese proteica ou obtenção de energia;
- ácidos graxos liberados do sangue para o tecido muscular pela lipase lipoproteica (embora a glicose seja a fonte primária de energia).

No cérebro:

- prioridade de energia, usa exclusivamente a glicose como fonte energética, não contém depósito de glicogênio – dependente da glicose do sangue;
- ácidos graxos não atravessam eficientemente a barreira hematoencefálica = TG, não contribui como fonte de energia e nem deposita neste órgão.

Todas as macromoléculas formadas podem posteriormente ser utilizadas pelo organismo nas fases do metabolismo que seguem a fase absorptiva.

## 24.8 PERÍODO PÓS-ABSORPTIVO (JEJUM DE 24 HORAS)

Após o período de digestão e absorção dos nutrientes, ocorre um intervalo entre as alimentações. Portanto, existe um determinado período de tempo em que não existem nutrientes de origem externa para auxiliar na manutenção do funcionamento adequado do organismo, assim como na manutenção de concentração plasmática de compostos como a glicose.

Nesta fase, ocorre uma diminuição na concentração plasmática de insulina, mas em compensação ocorre um aumento na concentração sanguínea de glucagon. Essa mudança de hormônios auxilia na manutenção da homeostasia. O glucagon apresenta uma função contrária à da insulina, pois ele favorece o processo de degradação de macromoléculas como, por exemplo, a quebra do glicogênio. Por esse motivo, podemos considerar que o período pós-absortivo é a fase degradativa do metabolismo, ou fase de catabolismo.

Com a diminuição da glicemia, ocorre um estímulo para que o pâncreas diminua a secreção de insulina, mas, ao mesmo tempo, ele passa a liberar uma quantidade maior de glucagon. O glucagon irá ativar enzimas hepáticas que darão início ao processo de glicogenólise, isto é, degradação do glicogênio hepático. O glicogênio hepático que foi formado no período absorptivo começa, então, a ser degradado para que ocorra liberação de glicose na corrente sanguínea, a fim de manter a glicemia em seus níveis ideais para que haja um bom funcionamento do organismo.

Ao mesmo tempo em que o glucagon atua sobre o glicogênio, promovendo a sua degradação, ele também pode atuar sobre as proteínas, fazendo com que ocorra uma maior disponibilidade de aminoácidos para o fígado, a fim de que este possa realizar o processo de gliconeogênese (síntese de glicose a partir de compostos não carboidratados como, por exemplo, os aminoácidos), promovendo assim maior disponibilidade de glicose para o organismo. Enquanto isso, ocorre no fígado a transformação de ácido láctico em glicose, o mesmo processo de gliconeogênese, e um aumento na degradação de triacilglicerol para obtenção de energia.

**LEMBRAR QUE:**

O período pós-absortivo:

- é o momento de manutenção da glicemia;
- envolve a degradação do glicogênio hepático;
- dura aproximadamente 12 horas;
- é caracterizado pela diminuição no nível de insulina e pelo aumento no nível de glucagon;
- apresenta processos degradativos acentuados;
- é a fase em que o glucagon atua sem a insulina;
- inicia o processo de gliconeogênese;
- envolve a degradação de aminoácidos (musculares) para a formação de glicose;
- apresenta estímulo do cortisol (hormônio);
- inicia a degradação do tecido adiposo;
- é a etapa em que a ação das lipases (enzimas) promove a “quebra” de lipídios, gerando energia para músculos e fígado;
- gera a formação de corpos cetônicos.

O organismo agora trabalha obtendo energia da degradação dos estoques. Primeiramente, ocorrerá a utilização do glicogênio estocado no fígado, que fornecerá glicose para a corrente sanguínea, e do glicogênio muscular, que será consumido pelo próprio tecido em

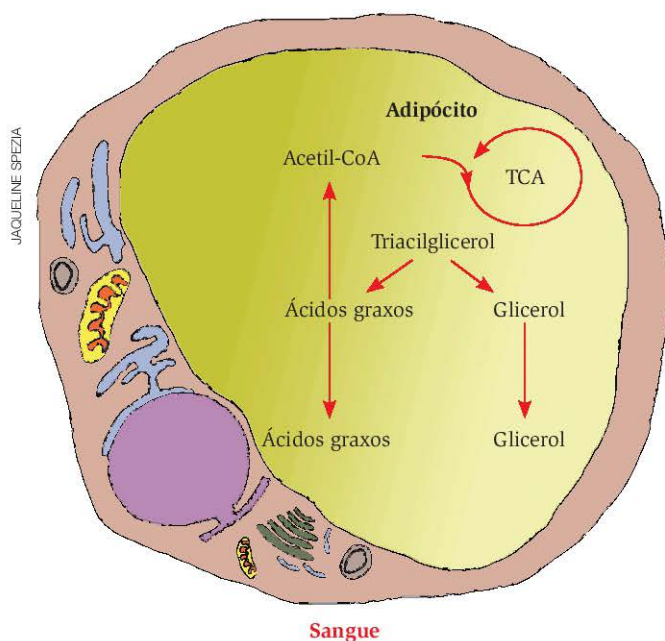
um período de aproximadamente 12 horas. Os aminoácidos circulantes irão cooperar para fornecer energia pela via, por exemplo, da alanina, porém o tecido adiposo será a melhor escolha por fornecer maior quantidade de energia. Os corpos cetônicos começam a ser formados, pois, se o jejum ultrapassar as 12 horas, não haverá mais estoques de glicose na forma de glicogênio hepático, e o cérebro necessitará de energia para continuar suas funções.

Se o período entre as alimentações se estender, podemos entrar no período de jejum prolongado, o qual costuma ter início aproximadamente em um período de oito horas após a última refeição, e então começamos a ter uma maior expressão do glucagon e também uma maior participação do cortisol, o qual promove uma hiperglicemia.

Ao sairmos de um estado pós-absortivo, entraremos em um período denominado jejum, o qual se caracteriza por uma diminuição significativa de glicose na corrente sanguínea, o que pode indicar ausência de alimento no intestino, isto é, não existe mais a fonte externa para a obtenção de alimento.

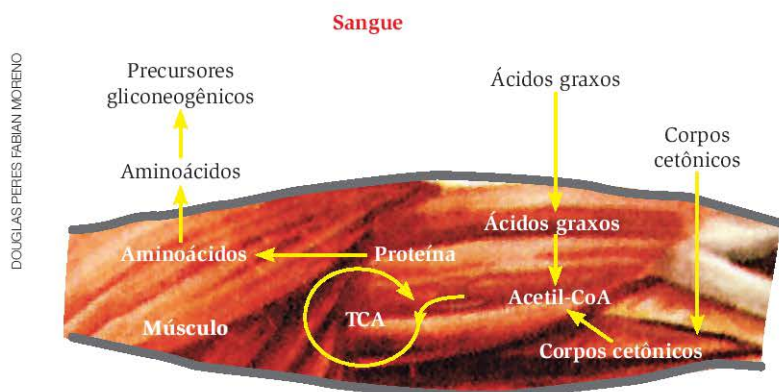
O período de jejum se caracteriza pela maior ação do hormônio glucagon, o qual promove os processos de gliconeogênese e lipólise, como visto anteriormente. O glucagon estimula um aumento na concentração de AMPc, o que leva a um aumento na fosforilação intracelular, aumentando a degradação do glicogênio e inibindo a sua síntese. Além do glucagon, também podemos ter a presença da epinefrina auxiliando nesta etapa do metabolismo.

Também neste período, podemos observar uma maior utilização de aminoácidos pelo fígado, com o objetivo de utilizar a cadeia de carbonos presente nessa molécula para o processo de gliconeogênese, mas não podemos esquecer que neste processo o ciclo da ureia se encontra em maior atividade pelo aumento na concentração de  $\text{NH}_4^+$ . O tecido adiposo sofre uma ação mais intensa de lipases, com o intuito de liberar ácidos graxos livres (Figura 24.30) para a síntese de ATP por meio do Ciclo de Lynen, pelo músculo ou fígado. O glicerol obtido nesta etapa pode ser direcionado ao fígado para ser substrato da gliconeogênese, sendo esse processo intensificado pela presença da epinefrina e pela enzima glicerol quinase presente no fígado.



**Figura 24.30:** Metabolismo do tecido adiposo em períodos de jejum. Ocorre a liberação de TG dos estoques que forneceram ácidos graxos para a betaoxidação.

Neste período, devido a uma diminuição significativa nos níveis de insulina, existe um aumento na demanda de aminoácidos presentes em proteínas musculares que serão utilizados no processo de gliconeogênese no tecido hepático. Dentre todos os aminoácidos, os mais requisitados para essa finalidade são a alanina e a glutamina. Outros aminoácidos, como leucina, isoleucina e valina, também podem ser direcionados para a gliconeogênese, pois podem ser convertidos em alanina (Figura 24.31).

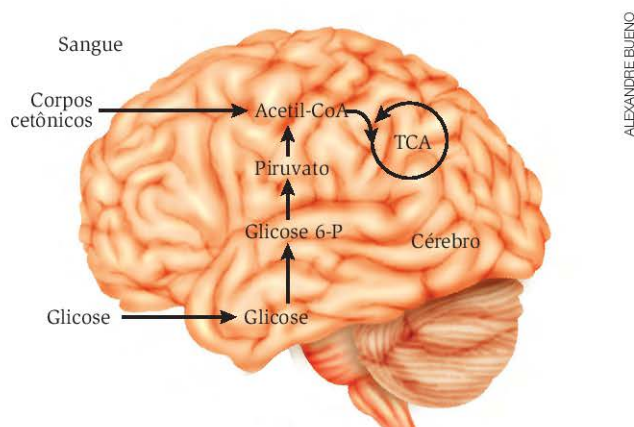


**Figura 24.31:** Metabolismo do tecido muscular em períodos de jejum. Ocorre utilização de ácidos graxos e corpos cetônicos e liberação de aminoácidos para a gliconeogênese.

Devido à utilização de ácidos graxos para a síntese de energia, ocorre a formação de corpos cetônicos, os quais podem ser utilizados pelo cérebro em períodos prolongados de falta de alimentação, como, por exemplo, em casos de inanição, os quais compreendem períodos superiores a três dias sem alimentação. Nessa situação, o organismo aumenta a utilização de ácidos graxos e corpos cetônicos, com a finalidade de tentar manter a glicemia o mais estável possível, assim como manter as proteínas musculares intactas.

## 24.9 JEJUM PROLONGADO E INANIÇÃO

Com o consumo excessivo de ácidos graxos, devido a uma elevação na concentração de epinefrina, há um aumento na ação das lipases, as quais irão promover o catabolismo dos ácidos graxos (betaoxidação), acarretando uma elevação na concentração de acetil-CoA, a qual não é devidamente metabolizada pelo Ciclo de Krebs, podendo então ser utilizada para a síntese de corpos cetônicos (acetacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato), que podem ser utilizados como fonte de energia em alguns tipos de tecidos (fígado, músculo). Devido à volatilidade apresentada por esses compostos, eles podem ser eliminados através das vias aéreas, evento caracterizado pelo odor característico de cetona, o hálito cetônico. O cérebro, ao utilizar os corpos cetônicos como fonte de energia, acaba por diminuir o consumo de glicose, proporcionando ao organismo um tempo maior de estoque de energia, diminuição da gliconeogênese e, conseqüentemente, menor utilização dos aminoácidos presentes nas proteínas musculares (Figura 24.32).



**Figura 24.32:** Metabolismo no cérebro em períodos de jejum. Ocorre a utilização de corpos cetônicos como fonte de energia.

Nesta fase os rins cooperam promovendo a gliconeogênese e mantendo a fonte de glicose endógena.

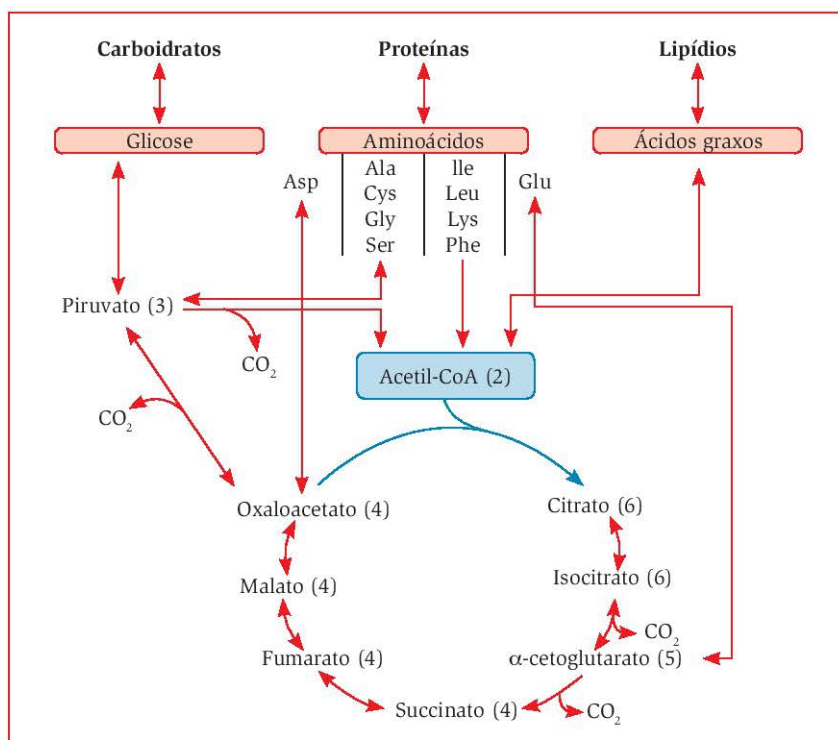
#### LEMBRAR QUE:

No jejum prolongado:

- o processo é intensificado;
- o metabolismo é degradativo;
- a maior parte energética de reserva está na forma de triacilglicerídeos;
- há degradação de proteínas (1-2 meses de jejum);
- após três dias de inanição, predominam corpos cetônicos liberados no sangue;
- cérebro e coração usam acetoacetato como fonte de energia;
- várias semanas de inanição levam o cérebro a utilizar somente corpos cetônicos como principal fonte energética;
- corpos cetônicos podem atravessar barreira hematoencefálica;
- terminada as reservas de lipídios, o organismo começa a proteólise, a qual levará ao óbito.

### 24.10 INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO

De acordo com o que foi descrito neste capítulo, pode-se notar que o organismo apresenta mecanismos que favorecem a manutenção de seu funcionamento de acordo com a oferta nutricional (Figura 24.33). Existem conversões biológicas que podem ocorrer em períodos alimentares. No período absorptivo, por exemplo, devido à oferta de alimento, ocorre a síntese de glicogênio, proteínas e ácidos graxos. Assim, se existir uma grande oferta de glicose, esta pode ser armazenada no fígado e nos músculos na forma de um polímero denominado glicogênio, e no caso de ser encontrada em grandes concentrações, pode ser convertida em aminoácidos ou até mesmo em ácidos graxos, assim como uma alimentação rica em proteínas (aminoácidos), que pode levar à conversão de aminoácidos em glicose ou ácidos graxos, sendo que esses tipos de conversão dependem diretamente da necessidade biológica do organismo.



**Figura 24.33:** Esquema das possíveis conversões entre as biomoléculas, de acordo com a necessidade nutricional. (Adaptado de Marzzoco; Torres, 2007)

No período pós-absortivo, o organismo sofre uma diminuição na oferta de alimento e, devido a tal fato, precisa de artifícios que auxiliem na preservação de nutrientes, assim como na manutenção de suas atividades. Por isso, neste estágio metabólico, o organismo pode utilizar as estruturas que foram armazenadas no período absorptivo, assim como apresentar a capacidade de realizar conversões biológicas. Nesse tipo de situação, o glicogênio hepático começa a ser degradado a fim de que a glicemia se encontre em níveis normais para o bom funcionamento do organismo. Nos casos em que esse tipo de fonte de glicose não funcione de maneira adequada, o organismo pode se utilizar dos aminoácidos, presentes nas proteínas, para a síntese de glicose, pelo processo denominado gliconeogênese, e também pode se utilizar da reserva energética representada pelo tecido adiposo, pela degradação dos triacilglicerídeos até os ácidos graxos livres, os quais poderão ser utilizados no Ciclo de Lynen. A partir da degradação dos aminoácidos para a obtenção de glicose, tem-se como produto intermediário comum a molécula de acetil-CoA, a qual irá alimentar o Ciclo de Krebs.

Nos casos em que o organismo seja submetido a situações extremas, o metabolismo irá responder como em um período metabólico denominado jejum, sendo este caracterizado pela ausência de ingestão de alimento, obrigando o organismo a procurar meios de manutenção metabólica. No período de jejum, o corpo utiliza todas as fontes de energia necessárias para a sua manutenção, como, por exemplo: no início ocorre uma degradação do glicogênio hepático, para a manutenção da glicemia, e como esse processo começa a se intensificar, ocorre uma diminuição do consumo do glicogênio e uma maior degradação

dos aminoácidos, no processo de gliconeogênese, assim como um consumo maior dos lipídios para a obtenção de energia. Como é de se esperar, esse tipo de condição metabólica leva a uma degradação intensa de estruturas biológicas, o que acarreta uma adequação a determinadas escolhas e, conseqüentemente, uma seleção das atividades metabólicas mais importantes.

Como resultado desta etapa, devido ao consumo excessivo de aminoácidos para a gliconeogênese, ocorre um aumento na produção de ureia, a qual é sintetizada a partir do grupo  $\text{NH}_3^+$  presente nos aminoácidos. Esse aumento na síntese da ureia pode levar a um quadro de hiperamonemia e possivelmente a um quadro de confusão mental. Além do consumo elevado de aminoácidos, também ocorre a degradação exagerada de triacilglicerídeos, com o objetivo de fornecer ácidos graxos livres para a obtenção de energia pelo Ciclo de Lynen. Mas como visto no capítulo 18, a partir da degradação de ácidos graxos, obtêm-se moléculas de acetil-CoA, as quais servem de “alimento” para o Ciclo de Krebs, uma importante via aeróbia de produção de energia. Mas se ocorrer uma degradação excessiva de ácidos graxos, fato que ocorre neste tipo de fase metabólica, haverá uma quantidade muito grande de acetil-CoA, a qual não será totalmente utilizada pelo Ciclo de Krebs e, dessa forma, o excedente de acetil-CoA pode sofrer processos metabólicos e ser convertido em corpos cetônicos, os quais poderão ser utilizados, em um primeiro momento, pelo cérebro como fonte de energia, mas também podem ser extremamente prejudiciais, levando a um quadro de cetoacidose, isto é, mudança do pH do sangue e, conseqüentemente, uma função metabólica inadequada. A formação de corpos cetônicos pode ser observada por meio de sua eliminação pelas vias aéreas, visto que tais compostos são quimicamente voláteis.

Desta forma, podemos dizer que o nosso organismo busca meios de se manter em funcionamento “adequado” em diferentes períodos de oferta de alimento, mostrando-se como uma “máquina” perfeita, a qual depende diretamente do tipo de combustível oferecido a ela.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, v. 24, p. 70, 2001.
- ANDERSON, R. J. et al. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes*. v. 24, n. 6, 2001.
- BELMAR, C. et al. Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Revista Chilena de Obstetricia e Ginecología*, v. 69, n. 1, 2004.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BRANCO, R. G. et al. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *Journal of Pediatrics*, v. 83, n. 5, suppl., p. S128-S136, 2007.
- CANALI, E. S.; KRUEL, L. F. M. Respostas hormonais ao exercício. *Revista Paulista de Educação Física*, São Paulo, 15(2):141-153, jul.-dez. 2001.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CORRÊA, Z. M. S.; EAGLE JR., R. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, v. 68, n. 3, p. 410-414, 2005.
- DABELEA, D., et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care*, v. 28, p. 580, 2005.
- DAVIES, M. J. et al. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabetic Medicine*, v. 17, p. 433-440, 2000.

- DEL-PORTO, J. A. Conceito e diagnóstico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, p. 6-11, 1999.
- DOMINICZAK, M. *Metabolismo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. (Carne e osso)
- FREIRE, M. B. S. Diabetes Mellitus. *Perspectivas Médicas*, 12:9-15, 2001.
- FREITAS, A. M. F. et al. A proteinúria como fator de risco para retinopatia diabética. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, v. 65, p. 83-87, 2002.
- GABBAY, M. A. L. Adjuvantes no tratamento da hiperglicemia do diabetes melito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 52, n. 2, p. 279-287, 2008.
- GABBAY, M.; CESARINI, P. R.; DIB, S. A. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. *Jornal de Pediatria*, v. 79, n. 3, p. 201-208, 2003.
- GAW, A.; COWAN, R. A.; O'REILLY, D. S. J.; STEWART, M. J.; SHEPHERD, J. *Bioquímica clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- GELONEZE, B.; LAMOUNIER, R. Nunes.; COELHO, O. R. Postprandial hyperglycemia: treating its atherogenic potential. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 87, n. 5, p. 660-670, 2006.
- GORLA JUNIOR, J. A.; FAGUNDES, D. J.; PARRA, O. M.; ZAIA, C. T. B.; BANDEIRA, C. O. P.; TAHA, M. O. Fatores hepatotróficos e regeneração hepática. Parte I: o papel dos hormônios. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 16, n. 3, São Paulo, jul.-set. 2001.
- HABER, E. P.; CURRI, R.; CARVALHO, C. R. O.; CARPINELLI, A. R. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 45, n. 3, p. 219-227, 2001.
- IMAGAWA, A. et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *The New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 5, p. 301, 2000.
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MACHADO, U. F. Transportadores de glicose. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 42, n. 6, p. 413-421, 1998.
- MACHADO, U. F.; SCHAAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 177-189, 2006.
- MARTINS, L. G. A.; MONTEIRO, L. H. A. Usando redes neurais diretas e regras de produção no controle da concentração de hormônios tireoideanos. *SBA Controle & Automação*, v. 18, n. 3, p. 292-300, 2007.
- MARZZOCO, A. T.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- OLIVEIRA, C. S. V.; FURUZAWA, G. K. Diabetes mellitus do tipo MODY. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 2, p. 2, 2002.
- PRATT, C. W.; CORNELLY, K. *Bioquímica essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- REIS, A. F.; VELHO, G. Bases genéticas do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 426-432, 2002.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

## DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* (DM) é considerado uma das principais síndromes de evolução crônica que acomete a população, e sua prevalência vem crescendo significativamente com o processo de industrialização e urbanização populacional dos últimos anos. Atualmente, esta patologia representa um importante problema de saúde pública com alta morbidade, mortalidade e repercussões econômicas significativas.

O DM é uma desordem metabólica relacionada à hiperglicemia em consequência da pouca ou nenhuma produção de insulina ou resistência de seus receptores, impedindo o transporte de glicose para o meio intracelular.

A insulina é produzida pelas células beta do pâncreas, com a função de facilitar o transporte da glicose do sangue às células do corpo, onde será usada como fonte de energia. A insulina regula a homeostase da glicose em vários níveis: a) reduzindo a liberação hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise); b) aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo; c) estimulando a lipogênese no fígado e nos adipócitos; d) reduzindo a lipólise, reação de decomposição das gorduras durante a digestão, pela ação catalisadora da lipase (enzima); e) aumentando a síntese e inibindo a degradação proteica.

Como visto anteriormente neste capítulo, todo o controle da glicemia após uma refeição é feito pelo auxílio da insulina e, em momentos de jejum, será solicitado o estoque na forma de glicogênio para manter os níveis de glicose sanguínea, conforme demonstrado no esquema abaixo (Figura 24.34).

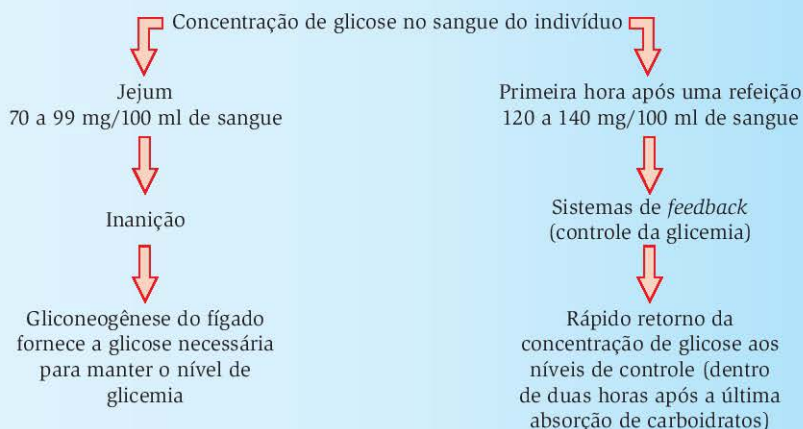
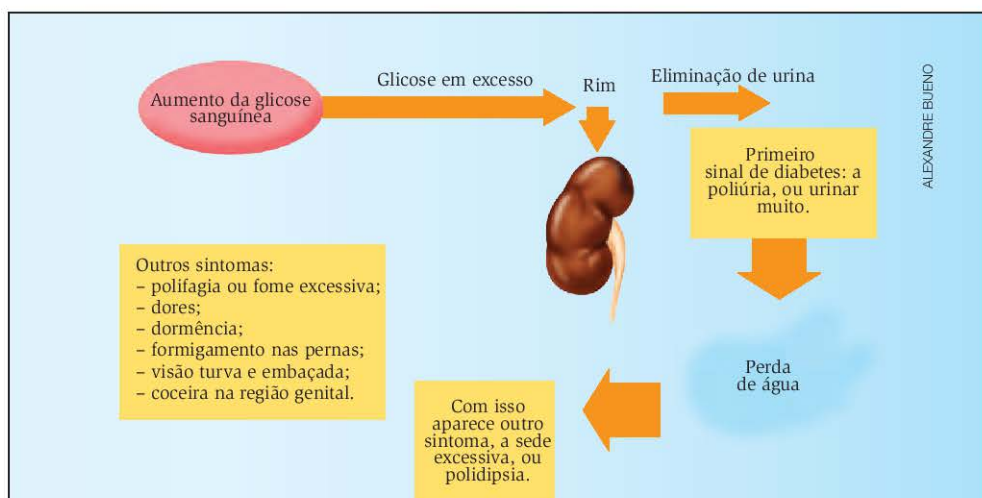


Figura 24.34: Manutenção da glicemia.

Como o DM é uma desordem metabólica crônica e grave, de evolução lenta e progressiva, leva a complicações a curto e longo prazo. Visto que o quadro principal é a hiperglicemia, esta é detectada pelos seguintes sintomas: poliúria (alto volume de urina), polidipsia (muita sede), perda de peso, polifagia (fome excessiva) e visão turva; ou por complicações agudas que podem levar a risco de morte (Figura 24.35). A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.



**Figura 24.35:** Sintomas de DM, consequências do excesso de glicose plasmático.

A classificação dessa patologia está representada no Quadro 24.2, sendo as formas mais frequentes de DM os tipos 1 e 2. Ainda há o DM gestacional, que pode ser apenas uma manifestação metabólica durante a gestação ou pode persistir após o parto na forma de DM tipo 2.

**Quadro 24.2.** Classificação do *diabetes mellitus*.

#### I. Diabetes tipo 1

- Destruição das células beta, usualmente levando à deficiência completa de insulina.
  - A. Autoimune
  - B. Idiopática

#### II. Diabetes tipo 2

- Graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina.

#### III. Outros tipos específicos

- A. Defeitos genéticos da função da célula
- B. Defeitos genéticos da ação da insulina
- C. Doenças do pâncreas exócrino
- D. Endocrinopatias
- E. Indução por drogas ou produtos químicos
- F. Infecções
- G. Formas incomuns de diabetes imunomediado

#### IV. Diabetes gestacional

- Diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto.

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002.

Continua...

As diferenças entre os tipos 1 e 2 de DM estão no Quadro 24.3.

Quadro 24.3: Diferenças entre DM tipo 1 e DM tipo 2.

	TIPO I	TIPO II
	Início < 30 anos	Início > 30 anos
Histórico familiar de diabetes <i>mellitus</i>	Raro	Comum
Peso corporal	Não obeso	Obeso
Cetoacidose	Comum	Raro
Tratamento com insulina	Todos os pacientes	Alguns pacientes
Autoimunidade	Sim	Não
Prevalência na população adulta	0,5%	5%
Associação com HLA	Sim	Não

A associação com HLA demonstrada no quadro acima significa uma composição genética que predispõe o indivíduo a ter DM tipo 1 (Figura 24.36). Já no tipo 2, além de uma disposição genética, os fatores ambientais, como a obesidade, são fundamentais para seu desenvolvimento (Figura 24.37).

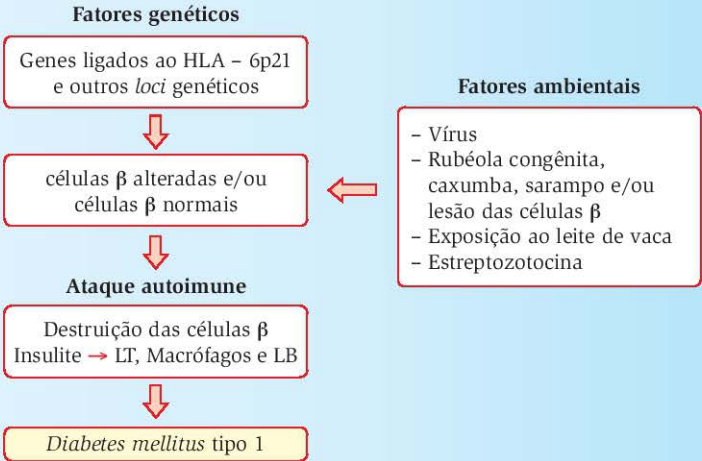


Figura 24.36: Como fatores genéticos podem desencadear um DM tipo 1.

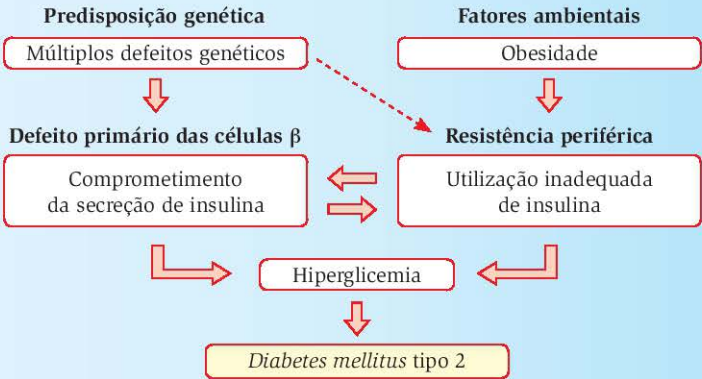


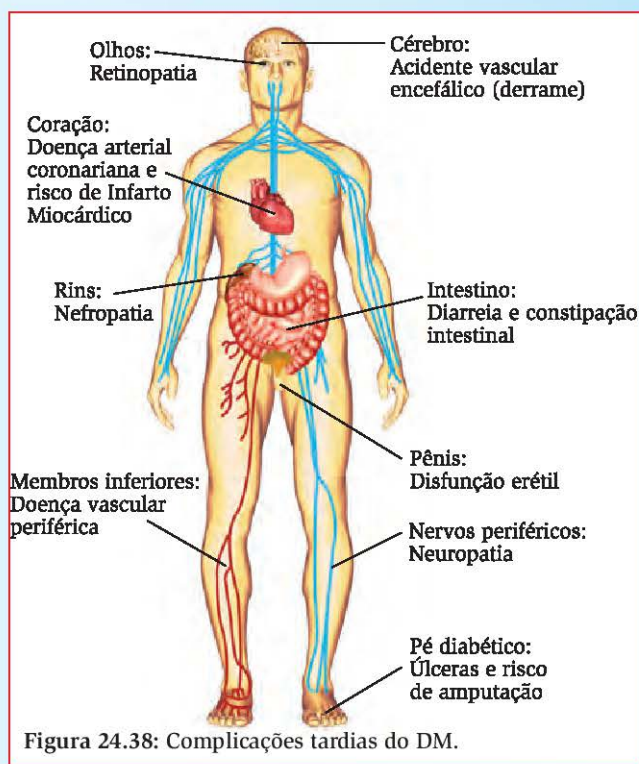
Figura 24.37: Mecanismos desencadeadores do DM tipo 2.

Já o DM gestacional é detectado em 2% ou 4% das gestantes no segundo ou terceiro trimestre de gravidez, quando estas apresentam uma intolerância variável à glicose. Esse estado pode ser prejudicial ao feto em desenvolvimento, pois aumentará muito o peso da gestante, causando complicações no parto. A normalização pós-parto da glicemia ocorre em 90% dos casos, mas de 40 a 60% das gestantes que apresentaram DM podem desencadear um DM tipo 2, por apresentarem distúrbios metabólicos ou excesso de peso.

Cabe relatar que a gestação é um estado hiperinsulinêmico caracterizado por uma diminuição da sensibilidade à insulina, parcialmente explicada pela presença de hormônios diabetogênicos, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário.

Os níveis glicêmicos de jejum tendem a ser mais baixos na gestante; contudo, os valores pós-prandiais são mais altos, sobretudo naquelas em que não há aumento adequado da liberação de insulina. As pacientes com diabetes *mellitus* gestacional apresentam uma diminuição ainda mais acentuada da sensibilidade periférica à insulina, como no diabetes tipo 2, além de uma secreção diminuída de insulina, explicando os picos pós-prandiais, e mesmo assim a fisiopatologia do diabetes *mellitus* gestacional não está totalmente elucidada.

Atualmente, uma nova forma de DM vem sendo discutida, o MODY (do inglês, *maturity onset diabetes of the young*), ou diabetes da maturidade com início na juventude. Esse tipo de DM é uma forma monogênica de diabetes tipo 2 mais frequente e ocorre por mutações do gene do receptor da insulina e no gene da insulina (síndromes raras).



ALEXANDRE BUENO

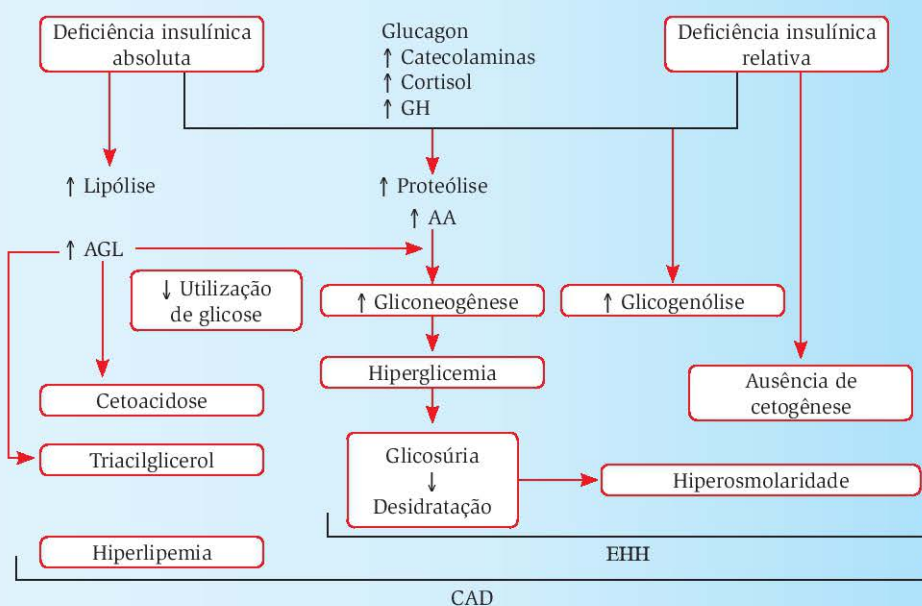
Continua...

O fenótipo dos pacientes MODY é caracterizado por uma hiperglicemia crônica de origem não autoimune, sendo que, nas formas mais graves, acarreta o desenvolvimento das complicações crônico-degenerativas da mesma forma que no diabetes *mellitus* tipo 2 clássico de início mais tardio. Do ponto de vista biológico, os portadores de MODY apresentam concentrações normais ou baixas de insulina, demonstrando uma anomalia primária na secreção da insulina.

As principais complicações a longo prazo do DM estão descritas a seguir e demonstradas na Figura 24.38:

- Microangiopatias (anormalidade de pequenas artérias), retinopatia diabética (deficiência visual e cegueira) e nefropatia (insuficiência renal);
- Macroangiopatias: doença coronariana cardíaca e doença vascular periférica;
- Neuropatias: autonômica (diarreias e impotência) e periférica (isquemia, pé diabético = ulcerações que levam à amputação);
- Cetoacidose: devido ao excesso de corpos cetônicos.

Todas as complicações apresentadas se devem à alteração do metabolismo pela carência de insulina. A Figura 24.39 demonstra o que acontece quando há deficiência de insulina absoluta (DM tipo 1) e relativa (DM tipo 2).



**Figura 24.39:** Respostas metabólicas quando há deficiência absoluta e/ou relativa de insulina.

Outro fator metabólico importante com relação ao DM é que, quando há uma grande concentração de glicose no sangue, as células que não dependem de transportadores de glicose acabam ficando com uma alta concentração de glicose intracelular, refletindo na concentração plasmática. Nesse caso, ativa-se a via dos polióis. Essa via possui a enzima aldose redutase, que transforma glicose em sorbitol com

gasto de NADPH, e depois o sorbitol é transformado em frutose com gasto de NAD (Figura 24.40).



**Figura 24.40:** Via dos polióis e transformação de glicose em frutose.

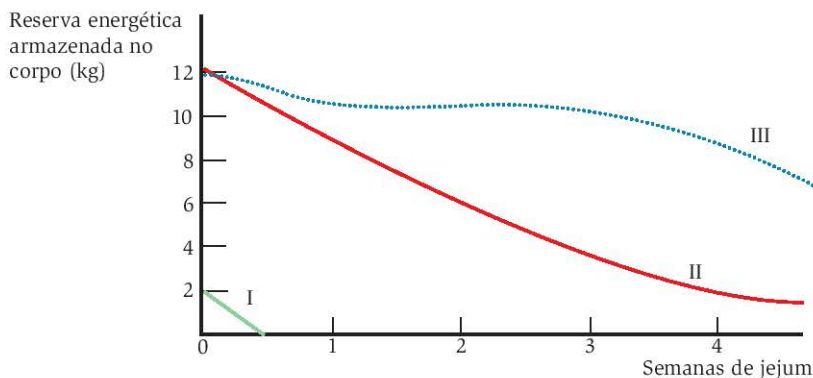
Quando essa via é ativada, há formação de sorbitol, o qual tende a se acumular nas células, pois sua degradação é menos eficiente que sua formação, e não há uma boa difusão desse produto pelas membranas. O sorbitol em excesso aumenta a osmolaridade da célula, promovendo a entrada de água nesta, causando degeneração hidrópica ou morte celular. Esse processo ainda leva a um aumento na produção de radicais livres, que aumentam a lesão celular.

Outra alteração metabólica importante causada pelo excesso de glicose é a glicação não enzimática de proteínas, ou seja, a ligação da glicose à extremidade amino terminal de proteínas, formando compostos insolúveis – produtos finais da glicosilação avançada (PFGAs). Esses compostos formados promovem resposta inflamatória, secreção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, estímulo à agregação plaquetária, proliferação de células mesangiais (glomérulo dos rins) e síntese de colágeno e de matriz extracelular.

O tratamento do DM é feito com dieta e medicamentos, que têm como objetivo otimizar o controle glicêmico em função das menores variações das glicemias pós-prandiais, por meio de noções básicas sobre os alimentos e a sua relação com os níveis de glicemia no sangue.

## EXERCÍCIOS

- Imagine que você tenha saído para uma trilha na mata e levado apenas o que iria consumir ao longo de 12 horas. Você então acaba se perdendo e não tem mais o que comer, não conhece nada de plantas e terá que ficar em jejum por privação alimentar. Analise o gráfico e, de acordo com as curvas I, II e III, indique como seria o consumo de suas reservas energéticas ao longo de semanas sem se alimentar.



A curva que se relaciona corretamente ao tipo de reserva que representa é:

- a) I – gordura; II – proteína; III – carboidrato.
  - b) I – proteína; II – gordura; III – carboidrato.
  - c) I – proteína; II – carboidrato; III – gordura.
  - d) I – carboidrato; II – proteína; III – gordura.
  - e) I – carboidrato; II – gordura; III – proteína.
2. Com relação às possíveis transformações que podem ocorrer com os macronutrientes em nosso organismo, todas as alternativas estão corretas, exceto:
- a) as proteínas podem ser convertidas em glicose.
  - b) as proteínas podem ser convertidas em ácidos graxos.
  - c) a glicose pode ser convertida em ácido graxo.
  - d) a glicose não pode ser convertida em proteína.
  - e) os ácidos graxos podem ser convertidos em glicose.
3. Para qual tecido ou órgão os corpos cetônicos formados em maior quantidade no jejum prolongado (fome) são especificamente importantes?
- a) Fígado.
  - b) Músculo esquelético.
  - c) Pulmão.
  - d) Medula óssea.
  - e) Cérebro.
4. A maior parte do glicogênio corporal está estocado:
- a) no fígado.
  - b) na pele.
  - c) no músculo esquelético.
  - d) nas unhas.
  - e) no fio de cabelo.
5. O glucagon:
- a) estimula a glicogênese.
  - b) inibe a gliconeogênese.
  - c) estimula a gliconeogênese.
  - d) causa hipoglicemia.
  - e) nenhuma das anteriores.
6. Nos mamíferos, a acetil-coA é um intermediário comum:
- a) ao Ciclo de Krebs e à via das pentoses.
  - b) à síntese de glicogênio e ao Ciclo de Krebs.
  - c) ao Ciclo de Krebs e à betaoxidação de ácidos graxos.
  - d) à síntese de ureia e à betaoxidação de ácidos graxos.
  - e) à síntese de ureia e ao Ciclo de Krebs.

A blue textured background, possibly representing a liquid or fabric surface, with a dark blue horizontal band at the top.

## **CAPÍTULO 25**

A blurred white background with faint, light gray anatomical structures, possibly a human torso or limbs, visible through the blur.

# **EXAMES BIOQUÍMICOS**

**CRISTIANE LOPES FEDERIGE  
MARCO AURÉLIO F. FEDERIGE**

## 25.1 COLETA DE MATERIAL

A coleta de material biológico para análise é uma etapa crítica que pode comprometer o resultado e prejudicar o tratamento do paciente. É preciso primeiramente atentar para o local da punção venosa, que deverá ser feita com o mínimo tempo de garroteamento, já que a estase venosa altera a concentração de vários componentes sanguíneos como proteínas e íons. Deve-se atentar para que a coleta não seja realizada no mesmo acesso em que o paciente esteja recebendo medicação.

Os tubos usados na coleta devem ser identificados antes da punção, é necessário utilizar os tubos adequados para a dosagem a ser realizada e deve-se manter no setor uma relação com os exames e respectivos tubos utilizados. Existem vários tipos de tubos com e sem anticoagulantes que são identificados pela cor da tampa.

Outro passo crítico é a quantidade de amostra. Cada tubo vem com sua capacidade marcada no rótulo. Tubos com anticoagulante não devem ter quantidade menor que a indicada, pois a amostra será diluída e o resultado, prejudicado.

## 25.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Na análise de resultados, devemos levar em conta também os aspectos clínicos apresentados pelo paciente para chegarmos à possível patologia. Ao fazer a interpretação dos resultados, devemos saber que um único resultado alterado, sem as informações clínicas, não deve ser considerado isoladamente, sendo em geral um resultado esporádico.

Atentar para as observações no laudo, como amostra hemolisada, lipêmica ou icterica. A amostra hemolisada indica lise de hemácias, tornando o soro avermelhado, o que compromete dosagens como potássio, AST e DHL; a lipemia indica presença de lipídios em excesso, o que confere uma coloração esbranquiçada ao soro; e a icterícia indica aumento de bilirrubinas e torna o soro amarelo-esverdeado.

Os valores de referência usados neste capítulo servem apenas como exemplos, pois eles podem sofrer variações dependendo da metodologia utilizada, ou ainda de critérios populacionais e ambientais.

## 25.3 DIABETES

A glicose é o carboidrato a partir do qual o organismo produz energia (ATP). Distúrbios relacionados ao seu metabolismo estão entre os mais comuns na população.

O diabetes *mellitus* é uma doença comum em nosso meio, caracterizada por aumento da glicemia (hiperglicemia). Pode ser classificada em tipo I, quando há deficiência absoluta de insulina e o paciente é insulino dependente, e tipo II, quando o indivíduo apresenta secreção defeituosa de insulina ou resistência periférica à ação desse hormônio.

### 25.3.1 GLICEMIA

O exame de glicemia pode ser realizado em jejum de 8 a 12 horas, ao acaso (principalmente em urgências e emergências), duas horas após a refeição (glicemia pós-prandial), glicemia pós-carga ou ainda curva glicêmica.

O diagnóstico de diabetes é confirmando nos seguintes casos:

- glicemia de jejum maior ou igual a 126,0 mg/dl, em duas dosagens em ocasiões diferentes;
- glicemia ao acaso ou pós-prandial superior a 200,0 mg/dl;
- glicemia pós-carga ou curva glicêmica superior a 200,0 mg/dl aos 120 minutos após a sobrecarga.

O indivíduo é chamado intolerante a glicose ou pré-diabético quando:

- a glicemia de jejum está entre 100,0 e 125,0 mg/dl;
- a glicemia ao acaso ou pós-prandial está entre 140,0 e 200,0 mg/dl;
- a glicemia pós-carga ou curva glicêmica está entre 140,0 e 200,0 mg/dl aos 120 minutos após a sobrecarga.

O diabetes gestacional é semelhante ao diabetes do tipo II, pois é caracterizado por resistência à insulina, ocasionada pelos hormônios diabetogênicos como o lactogênio placentário, o cortisol e o estrogênio. Seu diagnóstico é realizado da seguinte forma: primeiramente, é realizado um teste de triagem entre a 24ª e a 28ª semanas de gestação, quando se administra 50 g de dextrosol por via oral e coleta-se uma nova amostra após uma hora; valores superiores a 140,0 mg/dl obrigam a realização da curva glicêmica, quando se administram 100 g de dextrosol por via oral e são coletadas amostras em jejum. Se pelo menos dois resultados das amostras coletadas nos tempos de 60, 120 e 180 minutos após a ingestão do dextrosol forem superiores ao valor de referência, o diagnóstico é confirmado.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Glicemia de jejum	70 a 99 mg/dl
Glicemia pós-prandial ou ao acaso	70 e 140 mg/dl
Glicemia pós-carga e curva glicêmica aos 120 minutos	70 e 140 mg/dl

TESTE DE TRIAGEM APÓS 60 MINUTOS	
Jejum	95,0 mg/dl
Tempo de 60 minutos	180,0 mg/dl
Tempo de 120 minutos	155,0 mg/dl
Tempo de 180 minutos	140,0 mg/dl

### 25.3.2 FRUTOSAMINA

Também conhecida como proteína glicosilada, é usada no monitoramento do paciente diabético. A principal proteína glicosilada é a albumina. Avalia o nível glicêmico entre duas e três semanas e, apesar de avaliar o perfil glicêmico em menor espaço de tempo que a hemoglobina glicada, é mais sujeita a interferências da dieta e de doenças hepáticas e renais.

#### VALOR DE REFERÊNCIA

205 a 285  $\mu$ mol/l

### 25.3.3 HEMOGLOBINA GLICADA

Também chamada de hemoglobina glicosilada ou Hb A1C, é um exame usado no acompanhamento do paciente com diabetes. Por meio desse exame, é possível saber a variação da glicemia nos últimos dois a três meses, avaliar a adesão ao tratamento, investigar o efeito da medicação ou dieta e fazer um prognóstico sobre complicações futuras, já que quanto maior o valor da hemoglobina glicada, maior o risco do desenvolvimento de patologias associadas ao diabetes.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

Não diabéticos	até 6,0%
Bom controle	até 7,0%

### 25.3.4 INSULINA

Hormônio produzido pelas células beta do pâncreas, tem a função de regular a entrada de glicose nas células e apresenta sua liberação controlada pelo nível da glicemia. A sua dosagem pode ser influenciada por diversos fatores, como, por exemplo, a resistência periférica, ou seja, a diminuição de sua interação com os seus respectivos receptores (fator mais comum). Devido ao fator citado anteriormente, encontram-se níveis elevados de insulina, mesmo com glicemia dentro dos parâmetros normais. Há, ainda, a produção de anticorpos anti-insulina que impedem sua ligação aos receptores. Esse fenômeno é observado em pacientes insulino dependentes, o que interfere em sua dosagem plasmática.

VALOR DE REFERÊNCIA
Até 20 U/l

### 25.4 DISLIPIDEMIAS

São distúrbios no metabolismo dos lipídios, que levam a níveis anormais desses compostos no sangue ou tecido. Podem ser inatos ou devido a endocrinopatias, insuficiência orgânica específica ou causas externas. Atualmente, possuem alta prevalência na população devido à mudança dos hábitos alimentares e ao sedentarismo, o que predispõe o indivíduo a eventos cardiovasculares que podem levar a óbito.

#### 25.4.1 COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES

É encontrado em todos os tecidos e desempenha importantes funções como a formação de membranas celulares, síntese de hormônios esteroides e ácidos biliares. É sintetizado no fígado; o colesterol da dieta normalmente contribui com no máximo 25% do total. A variação de resultados deve-se a diversos fatores, como idade, sexo, estilo de vida, raça e dieta.

O colesterol é eliminado como sais biliares, um dos componentes da bile, que irá ajudar na emulsificação das gorduras da dieta, facilitando sua absorção.

O colesterol total corresponde à somatória das suas frações: o HDL colesterol (lipoproteína de alta densidade), LDL colesterol (lipoproteína de baixa densidade) e VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade). Essas lipoproteínas (formadas por lipídios e proteínas) fazem o transporte dos lipídios no organismo, e a variação da concentração dessas frações sugere aumento ou diminuição na avaliação de risco de doença aterosclerótica coronariana e cerebral (DAC).

Além das lipoproteínas citadas, temos ainda os quilomícrons, que são responsáveis pelo transporte de triglicérides da dieta, sintetizados pelas células intestinais, e possuem uma metabolização rápida de até duas horas após a alimentação, sendo por isso dificilmente encontrados no soro.

A VLDL, da nomenclatura em inglês *very low density lipoprotein*, é responsável pelo transporte dos triglicérides do fígado para os tecidos periféricos.

A LDL, da nomenclatura em inglês *low density lipoprotein*, é responsável pelo transporte do colesterol do fígado para os tecidos periféricos, onde é depositado, conhecida como colesterol “ruim”. Seu aumento contribui para maior deposição nos vasos, levando à formação da placa de ateroma e ao aumento do risco de DAC.

A HDL, da nomenclatura em inglês *high density lipoprotein*, é responsável pelo transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde será metabolizado e secretado na bile. É conhecida como colesterol “bom” por retirar o colesterol dos tecidos, diminuindo assim o risco de DAC.

## 25.4.2 TRIGLICÉRIDES

São formados por três ácidos graxos e um glicerol, sintetizados no intestino e no fígado e transportados na circulação respectivamente pelos quilomícrons e pela VLDL. O excesso de triglicérides no soro provoca neste uma coloração esbranquiçada, até mesmo leitosa, denominada lipemia. Os ácidos graxos são depositados nos tecidos muscular e adiposo e servem como reserva energética.

Os valores de referência para adultos a partir de 20 anos estão na tabela a seguir:

	VALORES (mg/dl)	CATEGORIA
Colesterol total	< 200	Ótimo
	200 ~ 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-colesterol	< 100	Ótimo
	100 ~ 129	Desejável
	130 ~ 159	Limítrofe
	160 ~ 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-colesterol	< 40	Baixo
	> 60	Alto
Triglicérides	< 150	Ótimo
	150 ~ 200	Limítrofe
	200 ~ 499	Alto
	> 500	Muito alto

Os valores de referência para idades entre 2 e 19 anos estão na tabela a seguir:

	IDADE	VALORES (mg/dl)		
		Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
Colesterol total		< 170	170 ~ 199	≥ 200
LDL-colesterol		< 110	110 ~ 129	≥ 130
HDL-colesterol	< 10 anos	≥ 40	*****	*****
	10 ~ 19	≥ 35	*****	*****
Triglicérides	< 10 anos	≤ 100	*****	> 100
	10 ~ 19	≤ 130	*****	> 130

## 25.5 FUNÇÃO HEPÁTICA E PANCREÁTICA

A avaliação da função hepática pode indicar distúrbios pré-hepáticos, como nas anemias hemolíticas ou defeitos na conjugação da bilirrubina; hepáticos, como nas hepatites, cirrose ou neoplasias; e pós-hepáticos, como nas colestases, dependendo dos resultados encontrados em suas provas. Os testes de avaliação pancreática são usados no diagnóstico da pancreatite e de neoplasias do pâncreas e auxiliam no diagnóstico diferencial de pacientes com dor abdominal inespecífica.

### 25.5.1 ALANINA AMINO TRANSFERASE (ALT)

Antigamente chamada de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), enzima envolvida em transferência de radicais amino entre alanina e cetoácido, é encontrada em maior quantidade no fígado, embora também esteja presente em menor quantidade no músculo esquelético, nos rins e no cérebro.

É mais específica que a AST na avaliação de lesões hepáticas. Em casos agudos, seu valor costuma ser superior ao da AST.

Seu aumento varia conforme a patologia, podendo aumentar mais de 50 vezes o valor de referência superior nas hepatites virais agudas; nos casos de cirrose, o aumento fica em torno de quatro vezes. Outras situações em que há elevação da enzima são hepatites não virais e crônicas, colestase, medicamentos como paracetamol e anticonvulsivantes.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

Até 45 U/l

### 25.5.2 AMILASE

É uma enzima que atua na degradação do amido e do glicogênio. Seus locais de produção são as glândulas salivares (Tipo S) e as células acinares do pâncreas (Tipo P), que agem no intestino delgado. Existe ainda uma pequena quantidade nas tubas uterinas, no músculo estriado, nos pulmões e em outros órgãos.

Somente o aumento da amilase tem importância clínica. A hiperamilasemia pode ser decorrente de lesões no pâncreas, como pancreatites, lesões traumáticas, neoplasias ou abscessos pancreáticos, embora, como dito anteriormente, não seja uma enzima específica do pâncreas, ou ainda deriva de lesões nas glândulas salivares, como caxumba ou tumores.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

No soro	60 a 160 U/l
Na urina	5 a 20 U/l

### 25.5.3 ASPARTATO AMINO TRANSFERASE (AST)

Antes chamada de transaminase glutâmica oxalacética (TGO), esta enzima está envolvida em transferência de radicais amino entre o aspartato e o cetoácido, presente nos músculos esquelético e cardíaco, nos parênquimas hepático e renal, nas hemácias e no sistema nervoso central. Antigamente, era usada como marcador cardíaco, mas devido à sua ampla distribuição em outros tecidos e ao aparecimento de marcadores mais sensíveis e específicos, foi abandonada para esse fim. Atualmente, é utilizada como marcador de lesão hepática, mas nunca de forma isolada; deve ser observada conjuntamente com os valores de ALT, gama GT e fosfatase alcalina quando solicitado.

Seu aumento varia conforme a patologia, podendo aumentar mais de 50 vezes o valor de referência superior nas hepatites virais agudas; nos casos de cirrose, o aumento é em torno de quatro vezes. Outras situações em que há elevação da enzima são hepatites não virais e crônicas, colestase, medicamentos como paracetamol e anticonvulsivantes.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

Até 40 U/l

### 25.5.4 BILIRRUBINAS

A bilirrubina é formada, em sua maior parte, a partir da degradação do heme, da molécula de hemoglobina, portanto, vem da destruição das hemácias. Uma parte menor tem origem na degradação do heme da mioglobina e dos citocromos.

A bilirrubina livre formada liga-se à albumina, conhecida como bilirrubina não conjugada ou indireta, para ser transportada até o fígado, onde é convertida em bilirrubina conjugada ou direta. Esta é então liberada na bile, que dá coloração às fezes, e uma pequena parte é reabsorvida e dá cor à urina.

A bilirrubina não conjugada é insolúvel e não pode ser excretada pela urina, ao contrário da conjugada. O aumento de bilirrubina leva ao depósito desta nos tecidos e olhos, dando a eles coloração amarelada chamada de icterícia, percebida geralmente quando os níveis de bilirrubinas totais são superiores a 3,0 mg/dl.

A interpretação dos resultados pode nos orientar para problemas pré-hepáticos hepáticos e pós-hepáticos.

A icterícia é frequente em recém-nascidos pelo acúmulo de bilirrubina não conjugada, e deve ser monitorada, pois o acúmulo desta pode levar à formação de cristais no tecido cerebral, podendo causar encefalopatia ou retardo psicomotor, conhecido como *kernicterus*. No laudo do resultado, encontraremos a quantidade de bilirrubina conjugada, não conjugada e de bilirrubinas totais (soma da conjugada e não conjugada).

O aumento das bilirrubinas totais (hiperbilirrubinemia) pode ocorrer individualmente pela fração conjugada, não conjugada ou por ambas.

A hiperbilirrubinemia em que há aumento da fração não conjugada está relacionada com problemas anteriores à conjugação, chamamos de pré-hepáticos. Pode ser encontrada na icterícia do recém-nascido, nas anemias hemolíticas (anemia falciforme e talassemias, por exemplo), quando existe grande destruição de hemácias como na malária, em queimaduras extensas ou ainda por defeitos na conjugação (síndromes de Crigler-Nijjar ou de Gilbert).

Nas hiperbilirrubinemias em que há aumento das duas frações com predominância da fração conjugada, constata-se problemas hepáticos, como hepatites, tumores hepáticos, presença de cálculos, agressão medicamentosa, esteatose hepática e cirrose. Já a hiperbilirrubinemia às custas da fração conjugada está relacionada a problemas pós-hepáticos como a colestase.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Bilirrubina conjugada (direta)	0,3 a 0,7 mg/dl
Bilirrubina não conjugada (indireta)	0,5 a 1,0 mg/dl
Bilirrubinas totais	0,5 a 1,5 mg/dl

### 25.5.5 FOSFATASE ALCALINA

São várias as enzimas agrupadas com esse nome e que possuem a função de catalisar a hidrólise de diversos fosfomonoésteres em pH alcalino.

A fosfatase alcalina é encontrada em vários tecidos, como intestinal, hepático e ósseo. No plasma, encontramos principalmente as formas hepática e óssea, que não são separadas no exame tradicionalmente realizado, daí a importância da correlação com outros exames e dados clínicos para saber a origem da enzima. A fosfatase alcalina hepática é totalmente excretada na bile.

O aumento da fosfatase alcalina está relacionado a problemas hepáticos e do sistema biliar; nas hepatites e na cirrose, seu aumento fica em torno de três vezes o valor superior normal; já em processos obstrutivos, em que há retenção da bile, seu aumento pode ser de até dez vezes. Como sua origem também pode ser óssea, qualquer doença que afete este sistema leva a um aumento no risco de fratura, raquitismo ou problemas hormonais, como hiperparatireoidismo.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Recém-nascido	150 a 600 U/l
6 meses a 9 anos	250 a 950 U/l
10 a 15 anos	170 a 970 U/l
16 a 18 anos	125 a 700 U/l
Maiores de 18 anos	50 a 250 U/l

### 25.5.6 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GAMA GT)

Enzima encontrada no fígado, nas vias biliares, nos rins, no intestino, nos pulmões, no cérebro e no coração. Tem como função a transferência de grupo gama glutamil de um peptídio ou aminoácido para outro. Como citado anteriormente, é encontrada em vários tecidos e órgãos, mas é utilizada como marcador hepático e do sistema biliar, neste caso, em conjunto com a fosfatase alcalina.

Seus valores estão aumentados em até 30 vezes nas obstruções intra ou extra-hepáticas; nas hepatites o aumento é de até cinco vezes. Outras causas são esteatose hepática, alcoolismo, medicamentos como paracetamol, benzodiazepínicos e antibióticos.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Homens	5 a 45 U/l
Mulheres	5 a 40 U/l

### 25.5.7 LIPASE

É uma enzima produzida no pâncreas e tem como função a digestão dos triglicérides no intestino delgado. Sua dosagem é importante para o diagnóstico de lesões pancreáticas, já que é mais específica que a amilase. Encontramos sua dosagem aumentada em pancreatites agudas ou crônicas, tumores pancreáticos e obstruções dos ductos pancreáticos.

VALORES DE REFERÊNCIA	
No soro	4 a 30 U/l

## 25.6 DOENÇA CARDIOVASCULAR

O diagnóstico correto do infarto agudo do miocárdio pode evitar o óbito do paciente devido à precocidade na terapêutica, levando a um melhor prognóstico.

### 25.6.1 CREATINOQUINASE (CK)

Enzima associada à regeneração do ATP, é amplamente distribuída no organismo, mas apresenta maior atividade nas musculaturas esquelética e cardíaca e no cérebro. Existem três formas moleculares:

- CK-MM, encontrada principalmente na musculatura esquelética;
- CK-MB, encontrada principalmente na musculatura cardíaca;
- CK-BB, encontrada no cérebro.

No músculo esquelético, temos aproximadamente 99% de CK-MM e 1% de CK-MB, no miocárdio temos aproximadamente 60% de CK-MM e 40% de CK-MB. É importante termos em mente essa variação de concentrações nos tecidos, pois, assim, podemos saber se o aumento da CK é de origem cardíaca ou muscular; para isso precisamos que seja realizada a dosagem de CK-MB conjuntamente.

O aumento de CK pode ocorrer em moléstias do músculo esquelético, como distrofias, miosites, polimiosites, após aplicação de injeções intramusculares, no infarto do miocárdio, na miocardite e também em lesões cerebrais.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Homens	de 40 a 170 U/l
Mulheres	de 35 a 150 U/l

### 25.6.2 CREATINOQUINASE FRAÇÃO MB (CK-MB)

Isoenzima de CK, encontrada em maior quantidade no miocárdio, daí sua utilização como marcador de lesão miocárdica. Sua elevação ocorre na circulação após 4-6 horas depois do início dos sintomas, atingindo seu pico entre 18-24 horas e normalizando em 72 horas após o evento.

VALORES DE REFERÊNCIA
Até 10 U/l

### 25.6.3 MIOGLOBINA

É uma hemoproteína presente nos músculos esquelético e cardíaco, de baixo peso molecular, que tem a função de transportar o oxigênio no músculo. É liberada na circulação rapidamente quando há lesão muscular. Atualmente é usada no diagnóstico do infarto, pois apresenta um aumento em até duas horas após os sintomas, atingindo seu pico em 12 horas e normalizando-se em 24 horas.

Embora seja muito sensível, sua alteração não é específica de lesão cardíaca; encontra-se aumentada em outras condições como lesões no músculo esquelético, exercícios intensos, injeções intramusculares.

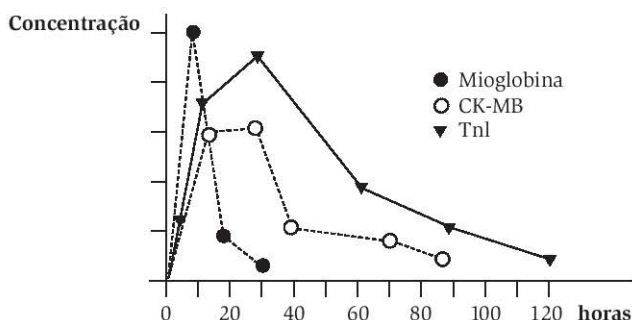
VALORES DE REFERÊNCIA	
No soro	Até 0,15 mcg/ml

### 25.6.4 TROPONINA

São proteínas encontradas nas células musculares envolvidas na contração muscular e normalmente não estão na circulação. Atualmente, são os marcadores mais específicos de lesão miocárdica; são liberados quando a isquemia do músculo ainda é reversível (angina instável), mais rapidamente que o CK-MB, que só é detectado quando a lesão é irreversível (Figura 25.1).

Apresenta elevação de 3 a 6 horas após os sintomas, atinge seu pico em até 24 horas e retorna aos valores normais entre 10 e 14 dias. Devido à persistência de valores aumentados por um período mais longo, é uma ferramenta importante para o diagnóstico tardio do IAM.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Troponina I	Até 1,5 ng/ml
Troponina T	Até 0,1 ng/ml



**Figura 25.1:** Característica da dinâmica de elevação, pico e retorno aos níveis basais dos marcadores cardíacos.

## 25.7 AVALIAÇÃO RENAL

### 25.7.1 ÁCIDO ÚRICO

Formado a partir da degradação das purinas (adenosina e guanina) e dos nucleotídeos, sua origem pode ser endógena ou por meio da dieta, sendo esta responsável por aproximadamente 75% do ácido úrico produzido diariamente. Sua excreção renal é de aproximadamente  $\frac{3}{4}$ , sendo o  $\frac{1}{4}$  restante eliminado no trato gastrointestinal.

As causas do aumento do ácido úrico (hiperuricemia) são decorrentes do aumento de sua produção, defeitos na sua excreção ou a associação de ambos. As doenças associadas a esse aumento são: gota, aumento da destruição dos ácidos nucleicos ou defeitos enzimáticos e doença renal.

Gota é uma doença mais comum em homens do que em mulheres, caracterizada por hiperuricemia, devido a aumento da síntese e deposição de cristais de uratos nas articulações, levando a deformações ósseas e crises dolorosas.

Aumento da destruição dos ácidos nucleicos ou defeitos enzimáticos: o aumento deve-se à intensa produção ou destruição celular, como nos casos de leucemia, policitemia, entre outras; quimioterapia e deficiência ou hiperatividade de enzimas da via das purinas.

Doença renal: havendo distúrbios na função renal, o nível sérico de ácido úrico aumenta, pois a maior quantidade é excretada por essa via. Alguns exemplos são a insuficiência renal crônica, intoxicação por metais pesados ou drogas como os salicilatos e alguns diuréticos.

É importante ressaltar que a hiperuricemia pode levar à formação de cálculos renais devido à deposição dos cristais de urato.

A diminuição do ácido úrico (hipouricemia) está relacionada ou à diminuição da atividade enzimática ou ao excesso de excreção. A primeira situação pode ocorrer por diminuição da xantina oxidase ou por bloqueio desta pelo alopurinol; já o aumento da excreção renal está associado a distúrbios da função tubular. Podemos ter também uma hipouricemia com aumento da excreção urinária (hiperuricosúria) quando temos aumento do cálcio sérico e distúrbios ósseos.

VALORES DE REFERÊNCIA NO SORO	
Homens	3,0 a 7,0 mg/dl
Mulheres	2,0 a 6,0 mg/dl
Em urina de 24 horas	250 a 750 mg/dl

### 25.7.2 CISTATINA C

Produzida de forma constante por todas as células nucleadas, age inibindo as proteases, é completamente filtrada pelos glomérulos e totalmente metabolizada pelas células dos túbulos renais, não sendo excretada na urina. Seu acúmulo no sangue indica diminuição da taxa de filtração glomerular.

VALORES DE REFERÊNCIA
0,48 a 0,98 mg/l

### 25.7.3 CREATININA

É produzida pela degradação da creatina muscular, sendo seu produto final. A creatina é utilizada como reserva energética principalmente pelos músculos estriados e cardíaco e outros órgãos.

A creatinina produzida não tem função biológica e é então excretada pelos rins. Sua produção é constante e depende diretamente da massa muscular. Por manter níveis praticamente constantes no plasma e sofrer influência mínima da dieta, quando esta é hiperproteica, é utilizada marcador de função renal. A excreção renal também sofre pequenas variações e mantém valores praticamente constantes. A alteração da função renal leva a um acúmulo da creatinina no plasma.

Sua dosagem é comumente realizada no soro, onde seu aumento só é notado quando cerca de 50% da função renal já está comprometida. Seu aumento também é relacionado a causas não renais, como necrose muscular esquelética, distrofias e atrofia muscular, ou ainda à obstrução dos ureteres ou da uretra por cálculos e hipertrofia prostática.

A depuração de creatinina ou *clearance* de creatinina, realizada na urina e no soro conjuntamente, é a medida de sua excreção, levando-se em consideração o tempo da coleta da urina, seu volume, a superfície corporal do paciente e as dosagens sérica e urinária da creatinina. Por meio desse exame, pode-se estimar a taxa de filtração glomerular. Possui valores de referência diferentes de acordo com a faixa etária.

VALORES DE REFERÊNCIA NO SORO	
Homens	0,5 a 1,4 mg/dl
Mulheres	0,5 a 1,3 mg/dl

DEPURAÇÃO DA CREATININA (ml/MINUTO/1,73 M <sup>2</sup> )	
Crianças	70 – 140
Adulto (mulheres)	88 – 128
Adulto (homens)	97 – 137

### 25.7.4 UREIA

É um composto nitrogenado não proteico, produzido no fígado. O catabolismo proteico origina a amônia que, se não metabolizada, é acumulada e tóxica ao organismo, e sua excreção é pequena, então esta é convertida em ureia, que será excretada pelos rins.

A ureia é um marcador de função renal que avalia a filtração glomerular, embora menos sensível que a creatinina, pois sofre influência da dieta, do catabolismo proteico e do estado de hidratação do paciente.

Seu aumento (hiperuremia) está relacionado à diminuição da função renal, embora, assim como a creatinina, existam causas não renais que podem levar a seu aumento, como diminuição do fluxo sanguíneo renal e obstruções de ureteres ou uretra. A diminuição (hipopuremia) é encontrada em casos de ingestão deficiente de proteínas e insuficiência hepática.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Adultos e crianças	10,0 a 40,0 mg/dl

## 25.8 EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO

### 25.8.1 CÁLCIO TOTAL

O cálcio, cátion em maior quantidade no organismo, é encontrado nos ossos, tecidos moles e líquidos extra e intracelular. Sua maior concentração está nos ossos, onde é depositado e pode ser utilizado se necessário. Está envolvido na contração muscular e é essencial na coagulação sanguínea, entre outros processos. Na circulação, encontramos o cálcio de três formas: 1) ligado a proteínas, principalmente a albumina, 2) complexado a citrato, lactato, bicarbonato fosfato, 3) e livre no plasma, conhecido como cálcio iônico, que é sua forma biologicamente ativa (discutida adiante).

Seu metabolismo é complexo e envolve intestino (absorção), ossos (estoque) e rins (excreção). Sua homeostase é regulada pelo paratormônio (PTH), pela vitamina D e pela calcitonina. Sofre ainda a influência dos hormônios tireoidianos e sexuais.

A dosagem de cálcio é utilizada para diagnóstico e acompanhamento de distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo, pois estes possuem uma estreita relação, como doenças ósseas, renais e neoplasias.

O aumento do cálcio (hipercalcemia) está relacionado ao aumento da absorção intestinal, retenção renal, reabsorção óssea ou a associação destes. Pode ser de origem hormonal, como hiperparatireoidismo, hipertireoidismo; por meio de medicamentos, como diuréticos e excesso de vitaminas A e D; por causas renais, como insuficiência renal crônica ou aguda.

Normalmente são assintomáticos, mas em casos mais graves ocorre fraqueza muscular e fadiga.

A diminuição do cálcio (hipocalcemia) pode ocorrer por hipoparatiroidismo, raquitismo, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, uso de alguns medicamentos — como anticonvulsivantes — furosemda fosfato, distúrbios gastrointestinais, doenças renais — como insuficiência renal aguda ou crônica (estas podem causar aumento ou diminuição da dosagem) — e pancreatite aguda. São sintomas a fraqueza muscular, a tetania e a ocorrência de fraturas.

VALORES DE REFERÊNCIA NO SORO	
Recém-nascidos	8,5 a 10,0 mg/dl
Recém-nascidos prematuros	6,0 a 10,0 mg/dl
Crianças	8,0 a 11,0 mg/dl
Urina	150 a 300 mg/dl

### 25.8.2 CÁLCIO IÔNICO

É a fração biologicamente ativa do cálcio, ou seja, o cálcio livre. Sua dosagem sofre menos variações que a de cálcio total, pois independe das proteínas plasmáticas, e sua interpretação é a mesma que a do cálcio total (ver tópico anterior).

VALORES DE REFERÊNCIA	
Adultos	1,12 a 1,40 mmol/l

### 25.8.3 CLORO

É o ânion de maior concentração no meio extracelular. Sua principal função é regular o volume e a osmolaridade plasmática; juntamente com o sódio, com o qual forma o cloreto de sódio, é componente do suco gástrico. Sua regulação é semelhante à do sódio. Tem importância na avaliação dos distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos.

A diminuição do cloro (hipocloremia) ocorre em pacientes com vômitos prolongados, acidose metabólica com acúmulo de ânions orgânicos, secreção inadequada de ADH, nefropatias perdedoras de sal e insuficiência adrenal.

Seu aumento (hipercloremia) pode ocorrer em casos de acidose metabólica, desidratações hipertônicas, diarreias intensas e intoxicação por salicilatos.

VALORES DE REFERÊNCIA	
No soro	98 a 106 mmol/l
Na urina	110 a 250 mmol/l

### 25.8.4 FÓSFORO

Segundo mineral mais abundante no organismo. Cerca de 80% do fósforo se encontra nos ossos, sendo responsável pela sua resistência. O restante é o fósforo metabolicamente ativo e está distribuído em vários tecidos com diversas funções, como tampão fosfato, componente essencial de fosfolipídios e ácidos nucleicos, e na liberação de energia na conversão de ATP em ADP.

Seu metabolismo se inter-relaciona com o do cálcio, e sua regulação depende, assim como o cálcio, de sua absorção, seu estoque e excreção. São importantes nesse equilíbrio o paratormônio, a vitamina D e o hormônio do crescimento (HGH).

Seu aumento (hiperfosfatemia) está associado à redução na excreção renal, como na insuficiência renal crônica, intoxicação por vitamina D, quimioterapia, hipoparatiroidismo, hipertireoidismo, metástases ósseas e cetoacidose. Por outro lado, a sua diminuição (hipofosfatemia) pode estar associada a dietas pobres em fósforo, uso de antiácidos, raquitismo, hiperparatiroidismo e eliminação renal acentuada.

VALORES DE REFERÊNCIA NO SORO	
Recém-nascidos	3,5 a 8,5 mg/dl
Crianças	4,0 a 7,0 mg/dl
Adultos	3,0 a 5,0 mg/dl
Na urina	400 a 1.300 mg/dl

### 25.8.5 POTÁSSIO

É o principal cátion intracelular do organismo. Sua concentração é cerca de 20 vezes maior no interior das células em relação ao exterior; aproximadamente 2% do potássio total é encontrado circulante no plasma. Tem como funções a regulação de processos metabólicos celulares e a participação na excitação neuromuscular dos músculos esqueléticos e do miocárdio.

Tanto seu aumento (hipercalemia) como sua diminuição (hipocalemia) podem ser fatais, pois alteram o potencial de membrana das células musculares, o que pode levar a uma parada cardíaca.

A hipocalemia pode ser decorrente de distúrbios gastrointestinais (vômitos, diarreias), deficiência na ingestão, alcoolismo, anorexia, perdas renais, hiperaldosteronismo, uso de alguns diuréticos e terapia insulínica.

As causas mais comuns de hipercalemia são: diminuição da excreção renal, como na insuficiência renal, o uso de fármacos que interferem na sua excreção como anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da ECA, ciclosporina, cetoconazol, entre outros, cetoacidose diabética, deficiência de insulina.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Soro	3,5 a 5,0 mmol/l
Urina	25 a 125 mmol/l

### 25.8.6 SÓDIO

Principal cátion extracelular, é responsável pela manutenção da osmolaridade e do volume do plasma; assim, qualquer alteração no seu metabolismo leva a distúrbios na homeostase. O rim é o responsável pela sua regulação, através do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sua diminuição (hiponatremia) pode ocorrer por um aumento da volemia, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática com ascite, cetoacidose diabética, hipocalemia, edema, na desidratação hipotônica e na secreção inadequada de hormônio antidiurético (ADH).

O aumento (hipernatremia) ocorre na desidratação hipertônica, no diabetes insípido e no hiperaldosteronismo.

VALORES DE REFERÊNCIA	
No soro	135 a 145 mmol/l
Na urina	40 a 220 mmol/l

## 25.9 MARCADORES TUMORAIS

São dosagens de substâncias produzidas pelos tumores ou pelo organismo em resposta a estes. Em sua maioria, os marcadores não são específicos para um determinado tipo de tumor. Portanto, sua interpretação deve ser muito criteriosa, levando-se em conta a avaliação clínica e os exames complementares.

### 25.9.1 ALFA FETO PROTEÍNA (AFP)

É uma glicoproteína sintetizada pelo fígado, pelo saco vitelínico e pelo intestino do feto e produzida em grande quantidade no período embrionário. Após o nascimento, sua produção decresce rapidamente, desaparecendo ao final do primeiro ano de vida.

Tem sua dosagem aumentada em carcinoma hepatocelular, bem como na hepatite e cirrose; possui também alteração em tumores de células germinativas (testículos e ovários).

Juntamente com a dosagem de gonadotrofina coriônica fração beta (Beta HCG), auxilia no diagnóstico de tumores testiculares.

No monitoramento e no tratamento das neoplasias, tem função primordial, levando à avaliação de regressão ou não do tumor.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Homens e mulheres não grávidas	Até 10 ng/ml
Gestantes:	
• 15 semanas	31,1 ng/ml
• 16 semanas	36,0 ng/ml
• 17 semanas	41,6 ng/ml
• 18 semanas	48,1 ng/ml
• 19 semanas	55,7 ng/ml
• 20 semanas	64,4 ng/ml

### 25.9.2 ANTÍGENO CARCINOEMBRIOGÊNICO (CEA)

Glicoproteína produzida pelo feto entre 4 e 6 meses, secretada pelas células do trato digestório.

Possui distribuição em vários tecidos, sendo usado como marcador de neoplasias do trato gastrointestinal, mas também em câncer de pulmão, ovário, mama e útero, sendo por isso um marcador de baixa especificidade.

Além das neoplasias, pode se alterar em processos não cancerosos, como na cirrose hepática e no enfisema pulmonar.

É usado na pesquisa de recorrência de tumores gastrointestinais e no acompanhamento do tratamento.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Homens não fumantes	Até 3,4 ng/ml
Homens fumantes	Até 6,2 ng/ml
Mulheres não fumantes	Até 2,5 ng/ml
Mulheres fumantes	Até 4,9 ng/ml

### 25.9.3 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

Utilizado como marcador de câncer de próstata, é uma proteína produzida na glândula prostática que tem a função de liquefazer o líquido seminal. Sua presença ocorre também em outras glândulas, como mamária, periuretrais e anais, entre outras.

É dosado na forma livre, complexada e total e tem sua utilidade na identificação, no monitoramento e acompanhamento do tratamento do câncer de próstata.

A relação PSA livre/total elevou o nível de precisão do diagnóstico, sendo uma relação inferior a 20% indicativo de adenocarcinoma de próstata, desde que a dosagem total esteja entre 4,0 e 10,0 ng/dl.

VALORES DE REFERÊNCIA	
PSA total	Até 2,5 ng/dl
PSA livre	Até 0,80 ng/dl
PSA complexado	Até 3,75 ng/dl

### 25.9.4 CA 15-3

É uma glicoproteína sintetizada por células epiteliais glandulares, utilizada como marcador de câncer de mama. Como já mencionado, pode apresentar elevações em outras patologias, como doenças hepáticas e tumores de ovários, pulmões e pâncreas.

Sua utilização não é no diagnóstico, mas sim no acompanhamento do tratamento e na investigação da recidiva.

VALORES DE REFERÊNCIA
Até 28,0 U/ml

### 25.9.5 CA 125

Antígeno produzido pelos tecidos derivados do epitélio celômico, está relacionado com os tumores de células epiteliais do ovário.

Quando já diagnosticada a doença, utiliza-se este marcador como indicador de resposta ao tratamento e avaliação de possível recidiva.

Possui níveis aumentados em outras patologias, como endometriose, câncer abdominal ou outras envolvendo o peritônio e a pleura.

VALORES DE REFERÊNCIA
Até 35,0 U/ml

### 25.9.6 CA 19-9

É um antígeno carboidrato de superfície relacionado com tumores do trato gastrointestinal, possuindo maior relação com câncer de pâncreas. No caso de câncer colorretal, é usado em conjunto com o antígeno carcinoembrionário (CEA).

Sua utilização está no acompanhamento da resposta ao tratamento.

VALORES DE REFERÊNCIA
Até 37,0 U/ml

### 25.9.7 CA 27-29

Antígeno similar ao Ca 15-3, sendo, portanto, utilizado na investigação de recorrência do câncer de mama. Possui vantagem, pois se eleva mais precocemente que o Ca 15-3.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

Até 38 U/ml

### 25.9.8 CA 72-4

Marcador utilizado no monitoramento e na investigação da recidiva em tumores do trato gastrointestinal, seja de estômago, cólon, pâncreas ou trato biliar.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

Até 6,9 U/ml

## 25.10 OUTROS EXAMES

### 25.10.1 ALBUMINA

Proteína encontrada em maior quantidade no plasma, representa cerca de 60% das proteínas plasmáticas, sintetizada no fígado e com importantes funções, como: regulação osmótica do plasma, transporte e armazenamento de substâncias como medicamentos, hormônios, bilirrubina e ácidos graxos.

É utilizada como marcador de função de síntese hepática em pacientes que apresentam hepatopatias. Seu aparecimento na urina é indicativo de lesão renal.

Deve-se correlacionar com a dosagem de proteínas totais.

Sua diminuição (hipoalbuminemia) está associada à diminuição na sua síntese, ingesta insuficiente de proteínas, perda proteica gastrointestinal ou renal, queimaduras extensas, ascites e na insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O aumento (hiperalbuminemia) é raro e normalmente está associado à desidratação.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

Proteínas totais	6,0 a 8,0 g/dl
Albumina	3,5 a 5,0 g/dl
Globulinas	2,0 a 3,0 g/dl

### 25.10.2 DESIDROGENASE LÁCTICA (DHL)

Enzima que atua na oxidação do lactato a piruvato. Existem cinco isoenzimas com diferentes localizações no corpo humano:

- DHL-1: miocárdio, cérebro e hemácias;
- DHL-2: miocárdio, cérebro e hemácias;
- DHL-3: cérebro, rins, pulmão, baço e linfócitos;
- DHL-4: fígado, músculo esquelético, rins;
- DHL-5: fígado e músculo esquelético.

Por ser uma enzima com distribuição ampla, está aumentada em várias situações, como: cirrose hepática, hepatites, infarto do miocárdio, neoplasias, anemias hemolíticas ou outras situações em que as hemácias são destruídas precocemente.

#### VALORES DE REFERÊNCIA NO SORO

90 a 250 U/l

### 25.10.3 PROTEÍNA C REATIVA (PCR)

Proteína de fase aguda, produzida no fígado, que se altera em processos infecciosos, inflamatórios, doenças neoplásicas e traumas e quando há lesão tecidual. Sua utilização não se restringe mais somente ao acompanhamento de doenças inflamatórias, como artrite ou reumatismo; atualmente é utilizada na diferenciação de infecções bacterianas e virais. No primeiro caso, ocorre um aumento maior que 20 vezes em relação ao valor de referência, o

que pode ser verificado poucas horas depois do início da agressão. Após o início do tratamento, o declínio dos seus valores representa resposta positiva à intervenção.

Sua dosagem também vem sendo usada como marcador de risco cardiovascular, já que a formação da placa de ateroma lesa o endotélio e provoca um aumento da PCR. Sua utilização como indicador de infarto vem sendo estudada.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Para processos inflamatórios e infecciosos	Até 0,5 mg/dl
Para avaliação do risco cardiovascular	Até 0,11 mg/dl

### 25.10.4 PROTEÍNAS TOTAIS

A dosagem de proteínas totais no plasma inclui a albumina e as globulinas, ambas são produzidas pelo fígado. Rotineiramente, quando se faz a dosagem de proteínas totais também se faz a fração de albumina, principal proteína plasmática. A concentração de globulina é obtida a partir do resultado entre concentração de proteínas totais menos a concentração de albumina. A albumina é abordada separadamente.

Vale ressaltar que as imunoglobulinas, embora sejam globulinas, são produzidas por linfócitos, quando ativados, para promover uma resposta imunológica. Para sua quantificação existem métodos imunoquímicos específicos e elas não são contadas como proteínas totais. Contudo, quando há um aumento nas concentrações de globulina, após uma dosagem de proteínas totais pode ser recomendado um exame específico para as quantificações de imunoglobulinas.

Sua dosagem é importante na avaliação das hipoproteinemias (diminuição do nível plasmático), podendo ser decorrentes de defeitos na síntese, como nas doenças hepáticas, e na desnutrição ou nos processos em que há perda, como doenças renais e enteropatias.

O aumento no plasma (hiperproteinemia) está relacionado à desidratação devido à hemoconcentração ou a doenças em que há aumento na síntese de proteínas, como no mieloma múltiplo, na hepatite ativa crônica e no lúpus eritematoso sistêmico.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Proteínas totais	6,0 a 8,0 g/dl
Albumina	3,5 a 5,0 g/dl
Globulinas	2,0 a 3,0 g/dl

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRIOLO, Adagmar; CARRAZZA, Francisco R. *Diagnóstico laboratorial em pediatria*. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2007.
- ANDRIOLO, Adagmar. *Medicina laboratorial*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008 (Guia de Medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM).
- BISHOP, Michael L.; FODY, Edward P.; SCHOEFF, Larry E. *Química clínica*. 5. ed. São Paulo: Manole, 2010.
- PIEGAS, L. S.; FEITOSA, G.; MATTOS, L. A.; NICOLAU, J. C.; ROSSI NETO, J. M.; TIMERMAN, A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 93(6 supl.2):e179-e264, 2009.
- HENRY, John Bernard. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008.
- MOTTA, Valter T. *Bioquímica clínica para o laboratório*. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009.
- SOCIEDADE Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, supl. I, abr. 2007.
- WALLACH, Jacques. *Interpretação de exames laboratoriais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

## DOSAGENS HORMONAIS

## Hormônio tireoestimulante (TSH)

**Valores de referência**

- TSH sérico: 0,4 a 2,5 µg/ml

**Valores aumentados:** hipotireoidismo

**Valores diminuídos:** hipertireoidismo

**Observações:** produzido na hipófise, estimula a liberação de  $T_3$  e  $T_4$  pela tireoide

Tri-iodotironina ( $T_3$ )**Valores de referência**

- Neonato: 75 a 260 ng/100 ml
- 1 a 5 anos: 105 a 269 ng/100 ml
- 6 a 10 anos: 94 a 241 ng/100 ml
- 11 a 20 anos: 82 a 213 ng/100 ml
- Adulto: 60 a 181 ng/100 ml

**Valores aumentados:** hipertireoidismo

**Valores diminuídos:** hipotireoidismo

**Observações:** cerca de 25% sintetizados pela tireoide e 75% produzidos a partir do  $T_4$

Tiroxina ( $T_4$ )**Valores de referência**

- Neonato: 11,0 a 22,6 mg/ 100 ml
- 1 a 5 anos: 7,3 a 15,0 mg/100 ml
- 5 a 10 anos: 6,4 a 13,3 mg/100 ml
- 10 a 15 anos: 5,6 a 11,7 mg/100 ml
- Adultos: 4,5 a 10,9 mg/100 ml

**Valores aumentados:** hipertireoidismo

**Valores diminuídos:** hipotireoidismo

**Observações:** produzidos pela tireoide, encontra-se ligado à albumina, pré-albumina, globulina transportadora específica (TBG), e uma fração mínima livre

TIROXINA LIVRE ( $T_{4L}$ )**Valores de referência**

- 0,87 a 1,56 ng/100 ml

**Valores aumentados:** hipertireoidismo

**Valores diminuídos:** hipotireoidismo

**Observações:** fração livre do  $T_4$  e metabolicamente ativa

Continua...

**Hormônio do crescimento (GH)****Valores de referência**

- Sexo masculino: 0,02-0,97 µg/l
- Sexo feminino: 0,02-3,61 µg/l

**Valores aumentados:** acromegalia, gigantismo

**Valores diminuídos:** tumores e alterações na hipófise, nanismo

**Observações:** produzido pela hipófise

**Somatomedina C (IGF-1)****Sexo masculino e feminino (ng/ml)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 dias a 1 ano: 55,0 a 327,0</li> <li>• 2 anos: 51,0 a 303,0</li> <li>• 3 anos: 49,0 a 289,0</li> <li>• 4 anos: 49,0 a 283,0</li> <li>• 5 anos: 50,0 a 286,0</li> <li>• 6 anos: 52,0 a 297,0</li> <li>• 7 anos: 57,0 a 316,0</li> <li>• 8 anos: 64,0 a 345,0</li> <li>• 9 anos: 74,0 a 388,0</li> <li>• 10 anos: 88,0 a 452,0</li> <li>• 11 anos: 111,0 a 551,0</li> <li>• 12 anos: 143,0 a 693,0</li> <li>• 13 anos: 183,0 a 850,0</li> <li>• 14 anos: 220,0 a 972,0</li> <li>• 15 anos: 237,0 a 996,0</li> <li>• 16 anos: 226,0 a 903,0</li> <li>• 17 anos: 193,0 a 731,0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 anos: 163,0 a 584,0</li> <li>• 19 anos: 141,0 a 483,0</li> <li>• 20 anos: 127,0 a 424,0</li> <li>• 21 a 25 anos: 116,0 a 358,0</li> <li>• 26 a 30 anos: 117,0 a 329,0</li> <li>• 31 a 35 anos: 115,0 a 307,0</li> <li>• 36 a 40 anos: 109,0 a 284,0</li> <li>• 41 a 45 anos: 101,0 a 267,0</li> <li>• 46 a 50 anos: 94,0 a 252,0</li> <li>• 51 a 55 anos: 87,0 a 238,0</li> <li>• 56 a 60 anos: 81,0 a 225,0</li> <li>• 61 a 65 anos: 75,0 a 212,0</li> <li>• 66 a 70 anos: 69,0 a 200,0</li> <li>• 71 a 75 anos: 64,0 a 188,0</li> <li>• 76 a 80 anos: 59,0 a 177,0</li> <li>• 81 a 85 anos: 55,0 a 166,0</li> </ul>
--	---

**Valores aumentados:** acromegalia, gigantismo

**Valores diminuídos:** tumores e alterações na hipófise, nanismo

**Observações:** produzido no fígado, auxilia na ação do GH

**Hormônio luteinizante (LH)****Valores de referência**

- Homens: 7 a 24 U/l
- Mulheres: maior de 6-30 U/l

**Valores aumentados:** patologias primariamente gonadais, na síndrome dos ovários policísticos encontra-se em valores acima do normal, valorizando-se a relação LH/FSH maior que dois

**Valores diminuídos:** doenças hipofisárias ou hipotalâmicas e na produção ectópica de hormônios esteroides

**Observações:** produzido na hipófise, estimula a ovulação na mulher e a secreção de testosterona no homem. Ao analisar o resultado, não se deve esquecer de verificar o período do ciclo menstrual e o uso de anticoncepcional

Continua...

### Hormônio folículo-estimulante (FSH)

#### Valores de referência

- Homens  
Pré-puberal: 0,02 a 3,0 mUI/ml  
Adultos: 1,1 a 8,0 mUI/ml
- Mulheres  
Pré-puberal: 0,02 a 3,0 mUI/ml  
Fase folicular: 1,5 a 8,0 mUI/ml  
Fase ovulatória: 10,0 a 80,0 mUI/ml  
Fase lútea: 0,2 a 6,5 mUI/ml  
Menopausa: 8,0 a 33,0 mUI/ml

**Valores aumentados:** deficiências ovarianas ou testiculares, nos quadros de tumores secretores de gonadotrofinas, síndrome dos ovários policísticos e menopausa

**Valores diminuídos:** doenças hipofisárias ou hipotalâmicas e na produção ectópica de hormônios esteroides

**Observações:** produzido na hipófise, estimula o crescimento dos folículos ovarianos na mulher e a espermatogênese no homem. Ao analisar o resultado, não se deve esquecer de verificar o período do ciclo menstrual e o uso de anticoncepcional

### Progesterona

#### Valores de referência

- Mulheres  
Pré-ovulação: de 20 a 150 ng/dl  
Metade do ciclo: de 300 a 2400 ng/dl
- Homens: de 0 a 40 ng/dl

**Valores aumentados:** na fase lútea do ciclo menstrual, na hiperplasia adrenal congênita e em alguns carcinomas adrenais e ovarianos; eleva-se rapidamente nas primeiras semanas de gestação

**Valores diminuídos:** gestação ectópica ou aborto, na amenorreia e na agenesia gonadal

**Observações:** produzido pelas gônadas e adrenais. Ao analisar o resultado, não se deve esquecer de verificar o período do ciclo menstrual e o uso de anticoncepcional

### Estradiol (E2)

#### Valores de referência

- Homens: 10 a 60 pg/ml
- Mulheres  
Pré-menopáusicas: 30 a 400 pg/ml  
Pós-menopáusicas: 5 a 18 pg/ml

**Valores aumentados:** tumores ovarianos, tumores feminilizantes adrenais, puberdade precoce feminina e ginecomastia masculina

**Valores diminuídos:** hipogonadismo primário e secundário

**Observações:** produzido nos ovários, glândulas adrenais e testículos

Ao analisar o resultado, não se deve esquecer de verificar o período do ciclo menstrual e o uso de anticoncepcional

Continua...

**Prolactina (PRL)****Valores de referência**

- Homens: 2,1 a 19,0 ng/ml
- Gestantes: 5,3 a 215,0 ng/ml
- Mulheres: 2,83 a 30,0 ng/ml
- Menopausa: 1,8 a 24,0 ng/ml

**Valores aumentados:** gravidez e amamentação; tumores hipofisários, trauma do tórax, hipotireoidismo, exercício físico, estresse

**Valores diminuídos:** uso de dopamina e seus análogos

**Observações:** produzido na hipófise; a hiperprolactinemia inibe a secreção de LH e FSH, podendo levar ao hipogonadismo

**Testosterona total****Valores de referência**

- Homem adulto: 241 a 827 ng/100 ml
- Mulher adulta: 14 a 76 ng/ 100ml

**Valores aumentados**

- No homem: na puberdade e no uso de esteroides anabolizantes;
- Na mulher: na virilização e no hirsutismo

**Valores diminuídos:** hipogonadismo no homem e diminuição da libido na mulher

**Observações:** secretado no homem pelos testículos e na mulher pelas adrenais e ovários

**Testosterona livre****Valores de referência**

- Criança: 0,10 a 0,80 pg/ml
- Mulher
  - Fase folicular: 0,45 a 3,17 pg/ml
  - Fase lútea: 0,46 a 2,48 pg/ml
  - Contraceptivo oral : 0,55 a 2,01 pg/ml
  - Pós-menopausa: 0,29 a 1,73 pg/ml
- Homem: 20 a 50 anos: 8,69 a 54,69 pg/ml

**Valores aumentados**

- No homem: na puberdade e no uso de esteroides anabolizantes;
- Na mulher: na virilização e no hirsutismo.

**Valores diminuídos:** hipogonadismo no homem e diminuição da libido na mulher

**Observações:** fração biologicamente ativa.



# RESPOSTAS

## CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE QUÍMICA

1) Átomo é a menor porção da matéria, seja esta sólida, líquida ou gasosa. Por ex.: elementos que estão na tabela periódica – Fe = ferro, Na = sódio, Cl = cloro etc.

Íons são átomos com números desiguais de prótons e elétrons, apresentando cargas positivas ou negativas. Por ex.:  $\text{Ca}^{+2}$ .

Moléculas são compostos formados por ligações covalentes. Por ex.: molécula de água  $\text{H}_2\text{O}$ .

Partículas subatômicas:

Partícula	Carga elétrica	Massa (u)
Próton	Positiva (+)	1
Neutron	Nula	1
Elétron	Negativa (-)	desprezível

2) Os elétrons, partículas subatômicas com cargas negativas, estão distribuídos em sete camadas ao redor do núcleo. Estas são denominadas K, L, M, N, O, P e Q e apresentam um número limite de elétrons em cada uma. À medida que se afastam do núcleo, aumenta a energia dos elétrons nelas localizados.

3) Número Atômico (Z): é a quantidade de prótons que existe no núcleo do átomo. A partir desse número, considera-se a quantidade de elétrons e o número de camadas que o átomo terá. Pode-se representar o número atômico (Z) por um número abaixo e à esquerda do símbolo do elemento. No caso do ferro, será  ${}_{26}\text{Fe}$ .

Massa atômica (A): é a massa total do átomo, ou seja, a soma dos prótons e dos nêutrons. Representamos a massa atômica (A) por um número acima e à esquerda do símbolo do elemento. No caso do ferro será  $A = 26 \text{ prótons} + 30 \text{ nêutrons} = 56$ , ou  ${}^{56}\text{Fe}$ .

4) d) Grupo 2A e 4º período.

5) d) Alcalinos-terrosos, halogênios, alcalinos e gases nobres.

6) c) O subnível p do segundo nível apresenta três elétrons.

7) a) grupo 1A período 4. – Potássio ou K.

b) grupo 3A período 3. – Alumínio ou Al.

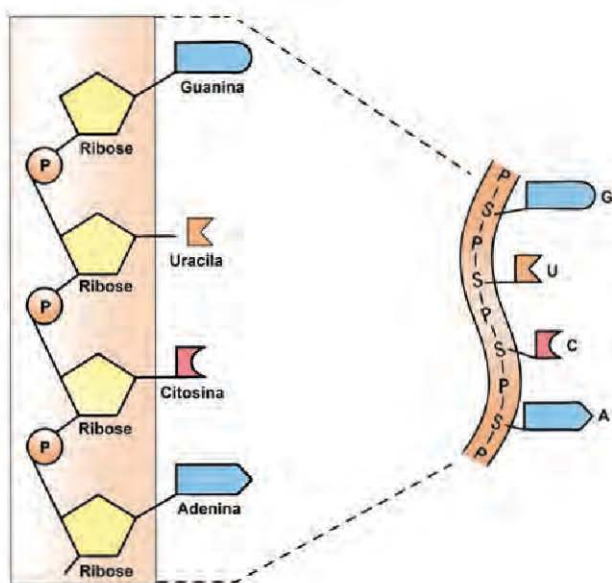
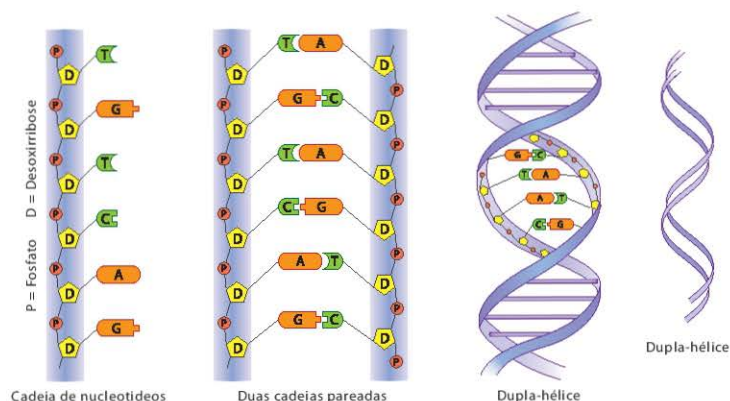
- c) grupo 6A período 2. – Oxigênio ou O.  
 d) grupo 2A período 6. – Bário ou Ba.
- 8) a) NaCl – iônica.  
 b) HCl – covalente.  
 c) CH<sub>4</sub> – covalente.  
 d) H<sub>2</sub>O – covalente.  
 e) O<sub>2</sub> – covalente.  
 f) Várias moléculas de água formando uma gota – pontes de hidrogênio.
- 9) d) apenas IV.
- 10) d) A vitamina C protege as células contra esses radicais, por ser antioxidante.

## CAPÍTULO 2 – BASES MOLECULARES DA VIDA

- 1) a) e d)  
 2) c)  
 3) e) TGCCGTG.  
 4)

GOLGI:
a) produção de vesículas.
b) produção do lisossomo.
c) produção do acrossomo no espermatozoide.
MITOCÔNDRIAS:
a) respiração celular.
b) produção de energia.
c) reciclagem de NAD e FAD.
PEROXISSOMOS:
a) detoxicação.
b) metabolismo do álcool.
c) sistema detox – eliminar radicais livres.
LISOSSOMOS:
a) digestão celular.
b) formação do fagossomo.
c) defesa celular – digestão de patógenos

5)



A semelhança são as bases nitrogenadas. Como diferença, no DNA as bases são adenina, timina, guanina e citosina, que se repetem RNA, à exceção da timina, substituída pelo uracil.

6) e) Pontes de hidrogênio.

7) núcleo

ribossomos

membrana plasmática

complexo de Golgi

lisossomos

(a) centro de controle da célula.

(e) “eliminadores” celulares.

(b) síntese proteica.

(c) transporte de substâncias.

(d) formados de vesículas.

8) (F), (F), (V), (V), (V), (V) e (F).

### CAPÍTULO 3 – MEMBRANAS CELULARES

1) a) As trocas entre a célula e o meio acontecem somente pela passagem de moléculas de fora para dentro da célula e impedindo a passagem em sentido inverso.

2) (b) I e III apenas.

3) Potencial de repouso: deve-se ao pequeno acúmulo de íons com cargas negativas (fosfatos orgânicos e proteínas) no meio intracelular, o que confere negatividade à face interna da membrana, ao passo que há um acúmulo de cátions, principalmente o sódio, junto à face externa da membrana.

Despolarização: corresponde ao impulso elétrico ou potencial de ação, que se deve à abertura de canais iônicos (voltagem-dependente), permitindo a entrada de sódio na célula e a saída de potássio para o meio extracelular. Há aqui uma inversão de lugar entre esses íons, o que muda a eletricidade da membrana.

Repolarização: Após a abertura de canais de sódio e potássio, a célula apresentará uma inversão de suas cargas elétricas e estará respondendo a um estímulo gerado. Contudo, somente poderá executar uma nova resposta quando estabelecer sua polaridade inicial. Dessa forma, os canais serão fechados e um mecanismo de bombeamento contra um gradiente de concentração será ativo. A bomba de sódio e potássio será ativa para reverter o estado despolarizado e estabelecer novo estado de repouso.

4) b) as concentrações de soluto dentro e fora da célula sejam diferentes.

5) e) lipídios e proteínas.

6) (V), (F), (F), (F) e (V)

7) Transporte ativo:

Transporte por proteínas, no qual a membrana celular transfere moléculas ou íons contra um gradiente de concentração, ou contra um gradiente elétrico ou de pressão. Esse processo absorve energia (ATP).

Transporte passivo:

Transporte de substâncias que atravessam a bicamada lipídica e possuem características lipossolúveis.

8) c) Nesse mecanismo, está envolvido o movimento de entrada e de saída de íons da célula por canais específicos.

## CAPÍTULO 4 – ÁGUA: SOLVENTES DAS REAÇÕES BIOQUÍMICAS, ELETRÓLITOS E OSMOLARIDADE

- 1) Se houver a administração de uma solução com concentração acima daquelas descritas na questão, haverá perda do equilíbrio hidroeletrolítico, a solução será considerada hipertônica em relação às células e, neste caso, atrairá água do meio intracelular, levando à desidratação da mesma. No caso de hemácias, chamamos de crenação.
- 2) e) hipotônica em relação às células.
- 3) d) É a união de um ou mais elementos químicos iguais ou não.
- 4)

LIC	LEC
POTÁSSIO	BICARBONATO
FOSFATO	CALCIO
	SÓDIO
	CLORETO
	MAGNÉSIO

- 5) a) porque o meio é mais concentrado que as células do vegetal.
- 6) d) passagem do solvente sem a participação do soluto.
- 7) É uma unidade de concentração relacionada com a molalidade. Ela é baseada não nos moles de soluto, mas nos moles de partículas por quilograma de solvente, os quais são o fator determinante da osmose.

## CAPÍTULO 5 – EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO: O CONCEITO DE pH E OS SISTEMAS TAMPÕES

1)

Gasometria	Distúrbio
pH = 7,22; pCO <sub>2</sub> = 55 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 24 mEq/l	Acidose respiratória (ver aumento da pressão de CO <sub>2</sub> ).
pH = 7,5; pCO <sub>2</sub> = 25 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 15 mEq/l	Acidose metabólica (bicarbonato baixo) e alcalose respiratória (pressão de CO <sub>2</sub> baixa).
pH = 7,48; pCO <sub>2</sub> = 48 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 36 mEq/l	Alcalose metabólica (bicarbonato acima do normal).
pH = 7,3; pCO <sub>2</sub> = 60 mmHg; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 30 mEq/l	Acidose respiratória (aumento de pressão de CO <sub>2</sub> ) e alcalose metabólica para compensar.

$\text{pH} = 7,4; \text{pCO}_2 = 30 \text{ mmHg};$ $\text{HCO}_3^- = 24 \text{ mEq/l}$	Normal
---	--------

- 2) c) Processos de vômitos constantes podem levar à alcalose metabólica.
- 3) c) O paciente está apresentando um quadro fisiológico de hiperventilação.
- 4) c) Acidose metabólica
- 5) d) Uma solução com mais  $\text{H}^+$  que  $\text{OH}^-$  é ácida e tem pH acima de 7.

## CAPÍTULO 6 – HEMOGLOBINA E TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

- 1) d) Mioglobina possui maior afinidade pelo  $\text{O}_2$  do que a hemoglobina.
- 2) c) A absorção inadequada de vitamina B12 (cobalamina) causa a anemia ferropriva.
- 3) c) é mantida por ligações hidrofóbicas, iônicas e pontes de hidrogênio.
- 4) e) em forma de foice e com dois dias de vida.
- 5) c) ocorre por uma alteração “hereditária” na porção globina da hemoglobina.
- 6) a) A mutação falciforme provoca a substituição da valina, na sexta posição da hemoglobina normal (Hb-A), na cadeia beta, pelo ácido glutâmico.
- 7) a) o pH baixo diminui a afinidade pelo oxigênio.
- 8) b) o dióxido de carbono também pode se ligar à hemoglobina, favorecendo a liberação de oxigênio por essa estrutura.
- 9) b) no caso de sangue estocado por mais de uma semana, ocorre um aumento na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.
- 10) c) duas cadeias alfa e duas cadeias beta, ambas com o grupo prostético heme.

## CAPÍTULO 7 – AMINOÁCIDOS

- 1) c) pela sequência dos aminoácidos na cadeia peptídica.
- 2) b) a falta da enzima fenilalanina hidroxilase, pois esta transforma a fenilalanina em tirosina.
- 3) d) são componentes estruturais de proteínas de grande importância biológica.
- 4) a) a tirosina.

- 5) c) Não pode ser sintetizado por humanos.
- 6) a) O aspartame é um dipeptídeo unido por ligação peptídica que, quando degradado pelo organismo humano, dá origem à fenilalanina, que em grandes concentrações no sangue de pessoas com fenilcetonúria pode causar neurotoxicidade.
- 7) b) Podem ser classificados em essenciais e não essenciais.

## **CAPÍTULO 8 – PROTEÍNAS**

- 1) a) peptídicas.
- 2) b) hemoglobina.
- 3) e) Pontes salinas entre os grupos ionizados das cadeias laterais dos aminoácidos.
- 4) c) Um polipeptídeo é formado por mais de vinte resíduos de aminoácidos unidos por meio de ligações peptídicas.
- 5) c) A configuração nativa é a forma funcional de uma proteína, sendo mantida por ligações químicas (ligações peptídicas, pontes de hidrogênio, pontes de dissulfeto, interações iônicas) entre resíduos de aminoácidos.
- 6) a) São biopolímeros constituídos de aminoácidos, os quais são unidos entre si por meio de ligações peptídicas.
- 7) b) a alfa-hélice pode ser composta por apenas uma cadeia polipeptídica.
- 8) c) a estrutura quaternária é mantida por ligações hidrofóbicas, iônicas e pontes de hidrogênio.
- 9) a) Acetona, álcool e éter são solventes orgânicos e, quando adicionados a proteínas, podem modificar a estrutura nativa destas com perda da respectiva função biológica.

## **CAPÍTULO 9 – ENZIMAS**

- 1) (F), (F), (V), (V) e (F).
- 2) e) Essas vitaminas se dissolvem nos lipídios e são absorvidas junto com eles.
- 3) a) I e III, apenas.
- 4) O sítio ou centro ativo (C.A.) é uma região na enzima que participa de forma direta da conversão do substrato em produto. Quanto à estrutura, o C.A. pode ser uma fenda ou uma cova profunda, na qual se localizam os resíduos de aminoácidos, as coenzimas e os íons ativadores. As coenzimas têm por função atuar em reações enzimáticas, reali-

zando o papel de transportadora de elétrons, prótons ou até de grupos químicos de um substrato para o outro.

- 5) c) Não pode ser sintetizado por humanos.
- 6) d) Os aminoácidos envolvidos na catálise se encontram bastante próximos, devido à conformação específica da proteína.
- 7) c) são altamente específicas, em função de seu perfil característico.
- 8) b) ter a mesma estrutura espacial do substrato da enzima.
- 9) c) as estatinas realizaram o papel de inibidor enzimático por apresentar uma porção em sua estrutura, a qual foi reconhecida pelo centro ativo da enzima HMG-CoA redutase.
- 10) c) as enzimas fornecem energia para aumentar a velocidade das reações.

## CAPÍTULO 10 – CARBOIDRATOS

- 1) d) São fonte energética para os organismos.
- 2) e) glicose e frutose.
- 3) c) amido e glicogênio.
- 4) b)  $\alpha$ -1-4 e  $\alpha$ -1-6.
- 5)

Fornece a estrutura de carbonos ideais para formação de ATP – energia para as células.

Ligação glicosídica.

Maltose.

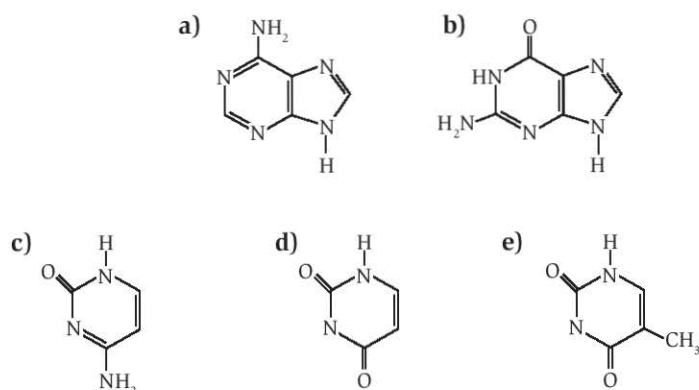
- 6) d) poli-hidroxialdeídos e poli-hidroxicetonas.
- 7) b) lactose, amido e glicogênio.
- 8) d) glicogênio.
- 9) d) B-1,4.

## CAPÍTULO 11 – LIPÍDIOS

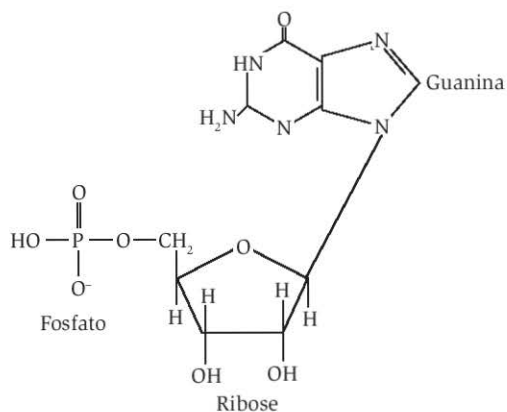
- 1) a) 20:3(6,9,12).
- 2) b) os mamíferos não conseguem sintetizar ácidos graxos de 18 carbonos com ligações duplas de modo simultâneo nas posições 9 e 12.
- 3) e) esses compostos são formados por três ácidos graxos e um glicerol.
- 4) a) síntese de hormônios esteroides, formação de ácidos biliares, formação de membranas celulares.
- 5) e) ribulose 5-fosfato em ribose 5-fosfato.

## CAPÍTULO 12 – BASES NITROGENADAS

1)



2)



GMP

- 3) b) xantina oxidase.
- 4) c) gota úrica.
- 5) a) adenina.

### CAPÍTULO 13 – DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE MACRONUTRIENTES

- 1) a) Maltose.
- 2) e) quilomícrons.
- 3) b) Os di e tripeptídeos são digeridos, formando aminoácidos na bordadura em escova das células da mucosa.
- 4) c) A digestão do macarrão se inicia na boca, a do bife, no estômago, sendo papel do fígado produzir a bile que facilita a digestão das gorduras do azeite.
- 5)

Observando o gráfico a seguir, percebemos que a pepsina (protease do estômago) possui o máximo de atividade quando o pH do meio está ao redor de 2 e torna-se inativa quando o pH está próximo de 6.



As enzimas que digerem proteínas se encontram na forma inativa no estômago, sendo ativadas pela produção de HCl que facilita a conversão de pepsinogênio em pepsina.

Com o uso do antiácido, o pH do estômago não estaria ideal para converter pepsinogênio em pepsina, retardando o processo de digestão das proteínas dos alimentos.

- 6) F), (V), (F), (V) e (V).

### CAPÍTULO 14 – LIPOPROTEÍNAS

- 1) c) As partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) são os precursores da LDL na circulação.
- 2) d) O HDL é uma importante e única fonte de colesterol para os tecidos extra-hepáticos.

3) e) O quilomícron remanescente transporta, única e exclusivamente para o tecido adiposo, o colesterol oriundo da dieta.

4) b) Quilomícrons

5) d) Têm origem a partir do HDL.

## CAPÍTULO 15 – BIOENERGÉTICA E CONCEITOS DE METABOLISMO

1) d) I e III estão incorretas.

2)

a) Reação endergônica.

Corresponde ao anabolismo e é considerada uma fase biossintética e consumidora de energia do metabolismo, isto é, nessa fase, ocorre a organização de compostos biológicos mais elaborados, como glicogênio, colesterol, enzimas entre muitos outros, a partir de unidades estruturais. Para tanto, há necessidade de consumo de energia, como, por exemplo, o processo de oxidação das moléculas de glicose, resultando em um  $G > 0$  (positivo), ou seja, com o consumo de energia.

b) Reação exergônica.

Corresponde ao catabolismo e é considerada uma fase degradativa e liberadora de energia do metabolismo, isto é, nessa fase ocorre a quebra de macromoléculas em unidades menores, como a quebra do glicogênio e consequente liberação de moléculas de glicose, a qual pode ser estimulada pelo hormônio glucagon ou pelos neurotransmissores adrenérgicos. Quando esse tipo de reação ocorre, há liberação de energia, utilizada para realizar o processo de redução de  $NAD^+$  em  $NADH + H^+$  e de  $FAD^+$  em  $FADH_2$ , resultando em um  $G < 0$  (negativo), ou seja, com a produção de energia.

3) c) Elas são processos divergentes em que uns poucos precursores formam uma ampla variedade de produtos poliméricos.

4) c) no musculoesquelético.

5) d) calor.

## CAPÍTULO 16 – COMUNICAÇÃO CELULAR: SEGUNDOS MENSAGEIROS

1) d) AMP cíclico.

2) (V), (V), (F), (V), (F).

3) a) **comunicação parácrina.**

b) **comunicação endócrina.**

c) **comunicação autócrina.**

(d) ocorre entre neurônios.

(b) ocorre à distância.

(a) entre células “vizinhas”.

- d) **comunicação neurócrina.** (c) sob a própria célula.
- 4) c) receptor tirosina-cinase e segundo mensageiro.
- 5) c) Ao se ligar ao receptor intracelular leva a expressão gênica.

### **CAPÍTULO 17 – GLICÓLISE E FERMENTAÇÃO**

- 1) b) no citosol.
- 2) d) hidrólise de ATP.
- 3) a) Apenas a afirmação I está correta.
- 4) b) ocorrem independentemente de oxigênio.
- 5) c) Glicólise.
- 6) a) I e II são verdadeiras.
- 7) b) Serve para impedir a saída de glicose da célula.

### **CAPÍTULO 18 – CICLO DE KREBS**

- 1) c) na matriz mitocondrial.
- 2) d) piridoxal fosfato.
- 3) d) acetil-CoA.
- 4) e) Existem algumas etapas que não precisam da participação de enzimas como catalisadoras.
- 5) c) lactato.

### **CAPÍTULO 19 – CADEIA RESPIRATÓRIA**

- 1) a) oxigênio.
- 2) d) aumento na participação das proteínas desacopladoras (UCP) e aumento na liberação de calor.
- 3) e) ciclo de Krebs, cadeia respiratória, glicólise.
- 4) d) O 2,4-dinitrofenol possui a capacidade de se ligar de forma química com os prótons, no espaço intermembranoso, para depois transportá-los para a região da matriz mitocondrial, com uma maior liberação de calor.

5) e) Nenhuma das alternativas está correta.

### **CAPÍTULO 20 – METABOLISMO DO GLICOGÊNIO**

- 1) b) A enzima glicogênio fosforilase é ativada, enquanto a enzima glicogênio sintase é inativada.
- 2) d) insulina.
- 3) a) No fígado, glicogênio hepático.
- 4) c) Ciclo de Cori.
- 5) c)  $\alpha$  1-4 (cadeia linear) e  $\alpha$  1-6 (ramificação).

### **CAPÍTULO 21 – VIA DAS PENTOSE FOSFATO**

- 1) b) 1 e 3 estão corretas.
- 2) e) A via das pentoses apresenta como produtos finais as moléculas de frutose 1-fosfato e gliceraldeído 3-fosfato.
- 3) d) NADH.
- 4) b) 12 NADPH, 6 moléculas de ribose-5-P e 6  $\text{CO}_2$ .
- 5) e) todas estão corretas.

### **CAPÍTULO 22 – METABOLISMO DO NITROGÊNIO**

- 1) c) eliminar nitrogênio na forma de ureia.
- 2) a) 1, 2 e 3 estão corretas.
- 3) e) todas são corretas.
- 4) e) piridoxal fosfato.
- 5) e) As aminotransferases apresentam uma ação semelhante ao glutamato desidrogenase.

### **CAPÍTULO 23 – METABOLISMO DE LIPÍDIOS: BETAOXIDAÇÃO**

- 1) d) carnitina aciltransferase I (CAT I).
- 2) b) 129 (ou 106).
- 3) a) Acetil CoA.
- 4) a)

- 5) (V), (F), (V), (V) e (F)
- 6) A carnitina é o transportador de grupo acil para que ocorra a betaoxidação, pois esta ocorre no espaço intracelular, sendo que o processo tem início no citoplasma e término no interior da mitocôndria (oxidação).

#### **CAPÍTULO 24 – CONTROLE HORMONAL DO METABOLISMO E PERÍODOS ALIMENTARES**

- 1) e) I – carboidrato; II – gordura; III – proteína.
- 2) e) os ácidos graxos podem ser convertidos em glicose.
- 3) e) Cérebro.
- 4) c) no musculoesquelético.
- 5) c) estimula a gliconeogênese.
- 6) c) ao Ciclo de Krebs e à betaoxidação de ácidos graxos.





## **Marcus Vinicius Ferreira de Araújo**

Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Cidade de São Paulo (Unicid).

Gerente de qualidade na empresa Maxilabor. Professor de Bioquímica, Bioquímica Molecular e Experimental e Farmacologia para a graduação em Farmácia e Bioquímica na Universidade Nove de Julho (Uninove). Membro de bancas de trabalho de conclusão em Enfermagem nas Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

Pesquisador nas áreas de Biologia geral, Metabolismo e Bioenergética, Química de Macromoléculas e Etnofarmacologia.

Fernanda Galante  
Marcus Vinicius Ferreira de Araújo  
(organizadores)

# PRINCÍPIOS DA BIOQUÍMICA

Uma obra completa e abrangente, *Princípios da Bioquímica* explora os principais conceitos desta ciência fundamental para a formação em diversas áreas de atuação, como Enfermagem, Nutrição, Biologia, Medicina, Farmácia, Engenharia Química, Agricultura, entre outras.

Com o objetivo de fortalecer e facilitar o aprendizado, o livro revisa conceitos essenciais da química e traz resumos e exercícios sobre os diversos temas tratados. Repleta de ilustrações e quadros explicativos, sem prescindir do rigor teórico, a obra aborda, de maneira clara e objetiva, os principais processos químicos dos organismos vivos, entre eles:

- Transporte de oxigênio
- Comunicação celular
- Regulação enzimática
- Absorção de macronutrientes
- Bioenergética
- Metabolismo de lipídios, glicogênio e nitrogênio
- Controle hormonal do metabolismo
- Exames bioquímicos (glicemia, colesterol, triglicérides, ácido úrico, ureia e muitos outros)

Uma valiosa fonte de conhecimento, auxilia estudantes e aqueles que empregam a Bioquímica como ferramenta para a realização de seus estudos, suas atividades profissionais e de pesquisa.

 **EDITORA  
RIDEEL**  
Quem tem Rideel tem mais.  
[www.editorarideel.com.br](http://www.editorarideel.com.br)  
[sac@rideel.com.br](mailto:sac@rideel.com.br)



**Especificações**  
Formato: 170 mm x 240 mm  
Nº de páginas: 512  
Miolo: offset 75 g  
Capa: cartão 250 g

ISBN: 978853395160-0  
  
9 788533 951600

Capa: Sérgio A. Pereira  
Foto: Sebastian Kautzki/Shutterstock  
Revisão: Kautzki, Alvaro M. M.  
Diagramação: Kautzki, Alvaro M. M.  
Assistente: Alvaro M. M.