

BIOQUÍMICA

AUTORA
JULIANA HORI



BIOQUÍMICA

AUTORA
JULIANA HORI

1ª EDIÇÃO
SESES
RIO DE JANEIRO 2015



Estácio

Conselho editorial SERGIO AUGUSTO CABRAL; ROBERTO PAES; GLADIS LINHARES

Autora do original JULIANA HORI

Projeto editorial ROBERTO PAES

Coordenação de produção GLADIS LINHARES

Projeto gráfico PAULO VITOR BASTOS

Diagramação BFS MEDIA

Revisão linguística JÉSSYCA ROZANGELA DE ANDRADE E JOICE KAROLINE VASCONCELOS DOS SANTOS

Revisão de conteúdo WILLIAM VOLINO DE SOUZA

Imagem de capa SOFIAWORLD | DREAMSTIME.COM

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser reproduzida ou transmitida por quaisquer meios (eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia e gravação) ou arquivada em qualquer sistema ou banco de dados sem permissão escrita da Editora. Copyright SESES, 2015.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

H811B HORI, JULIANA

Bioquímica /Juliana Hori

Rio de Janeiro: SESES, 2015.

136 P : IL.

ISBN: 978-85-5548-139-0

1. Bioquímica. 2. Bioenergética. 3. Biomoléculas. I. SESES. II. Estácio.

CDD 574.192

Diretoria de Ensino — Fábrica de Conhecimento
Rua do Bispo, 83, bloco F, Campus João Uchôa
Rio Comprido — Rio de Janeiro — RJ — CEP 20261-063

Sumário

Prefácio	7
1. Fundamentos da Bioquímica	9
1.1 Introdução	11
1.2 A Unidade Celular	13
1.3 Propriedades Físicas da Água	15
1.4 Propriedades Químicas da água	17
2. Biomoléculas	23
2.1 Aminoácidos	25
2.1.1 Estrutura e classificação dos aminoácidos	25
2.1.2 Os aminoácidos podem atuar como ácidos e bases	27
2.1.3 Nomenclatura dos aminoácidos	29
2.1.4 Ligações peptídicas	31
2.2 Proteínas	32
2.2.1 Estrutura das proteínas	32
2.2.2 Função das proteínas	36
2.3 Enzimas	39
2.3.1 Energia de ativação enzimática	40
2.3.2 Fatores que influenciam na atividade enzimática	42
2.3.3 Inibidores Enzimáticos	43
2.3.4 Isoenzimas	44
2.4 Carboidratos	46
2.4.1 Monossacarídeos	47
2.4.2 Oligossacarídeos	48
2.4.3 Polissacarídeos	49
2.4.4 Glicoconjugados	49
2.5 Lipídeos	50
2.5.1 Ácidos graxos	50

2.5.2 Triglicerídeos	52
2.5.3 Lipídeos de membrana	52
2.6 Vitaminas	54
2.6.1 Vitaminas lipossolúveis	54
2.6.2 Vitaminas hidrossolúveis	56
2.7 Sais Minerais	56

3. Bioenergética 59

3.1 Bioenergética	61
3.2 Termodinâmica	61
3.3 Tipos de reações bioquímicas	64
3.3.1 Reações químicas que criam ou quebram ligações carbono-carbono (C – C)	64
3.3.2 Rearranjos internos: isomerizações e eliminações	65
3.3.3 Reações de transferência de grupos	66
3.3.4 Reações de oxidação-redução	66
3.4 Fotossíntese	67
3.5 Respiração celular	68
3.6 Compostos ricos em energia	69
3.6.1 Trifosfato de Adenosina ou ATP	71
3.6.2 Outros nucleosídeos-trifosfato	72
3.6.3 NADH e NADPH	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

4. Metabolismo 77

4.1 Conceitos básicos de metabolismo	79
4.2 Metabolismo dos carboidratos	82
4.2.1 Glicólise	83
4.2.2 Fermentação láctica	85
4.2.3 Fermentação alcóolica	86
4.2.4 Respiração celular	87
4.2.5 Gliconeogênese, Glicogênese e Glicogenólise	95

4.3	Metabolismo dos lipídeos	98
4.3.1	Oxidação dos ácidos graxos	99
4.3.2	Corpos cetônicos	102
4.3.3	Biossíntese de ácidos graxos	102
4.4	Metabolismo dos aminoácidos	104
4.4.1	Degradação de proteínas	105
4.4.2	Desaminação	105
4.4.3	Ciclo da ureia	106
4.4.4	Degradação dos aminoácidos	108
4.4.5	Biossíntese dos aminoácidos	109

5. Integração Metabólica 111

5.1	Integração Metabólica	113
5.2	Hormônios	113
5.3	Mecanismos de transdução do sinal hormonal	115
5.4	Distúrbios relacionados à regulação hormonal do metabolismo energético	118
5.4.1	Jejum	119
5.4.2	Diabete	122
5.4.3	Obesidade	126

Prefácio

Prezados(as) alunos(as),

A Bioquímica é a ciência que estuda a química da vida. Os avanços na tecnologia atual fez com que esta Disciplina progredisse muito nas suas descobertas nos últimos anos. Por meio de metodologias científicas e equipamentos de última geração a Bioquímica hoje é capaz de estudar as estruturas químicas e tridimensionais das moléculas biológicas, e mais, entender o funcionamento e a interação dessas biomoléculas nos organismos vivos.

Perguntas como: como as nossas células produzem e degradam as moléculas? Como produzimos energia a partir de diferentes alimentos? Como a nossa informação genética é transmitida e decodificada? E até mesmo, como surgiu a vida na Terra, podem hoje ser respondidas pela Bioquímica.

Esperamos que todos vocês façam um enorme proveito deste livro e saiam com todas as suas dúvidas mais intrigantes, molecularmente respondidas por ele!

Boa leitura!

A Bioquímica é a ciência que estuda a química da vida. Os avanços na tecnologia atual fez com que esta Disciplina progredisse muito nas suas descobertas nos últimos anos. Por meio de metodologias científicas e equipamentos de última geração a Bioquímica hoje é capaz de estudar as estruturas químicas e tridimensionais das moléculas biológicas, e mais, entender o funcionamento e a interação dessas biomoléculas nos organismos vivos.

Perguntas como: como as nossas células produzem e degradam as moléculas? Como produzimos energia a partir de diferentes alimentos? Como a nossa informação genética é transmitida e decodificada? E até mesmo, como surgiu a vida na Terra, podem hoje ser respondidas pela Bioquímica.

Esperamos que todos vocês façam um enorme proveito deste livro e saiam com todas as suas dúvidas mais intrigantes, molecularmente respondidas por ele!

Boa leitura!

Bons estudos!

1

Fundamentos da Bioquímica

Este capítulo tem o objetivo de introduzir conceitos básicos da Disciplina Bioquímica para os estudantes de graduação.

Iniciaremos o capítulo com um breve histórico do surgimento da vida na Terra e a importância da Bioquímica no processo de origem da vida. Em seguida discutiremos brevemente sobre a unidade celular básica de todos os seres vivos e seus principais componentes. Para finalizar, vamos estudar em mais detalhes um dos principais constituintes químico da célula viva, a água!

Estudaremos os aspectos físicos e químicos desta molécula, uma vez que ela é essencial para a ocorrência de todas as reações químicas nos sistemas biológicos. Aprenderemos conceitos de polaridade, solubilidade, pH e pK_a os quais estão diretamente relacionados com a molécula da água.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo, esperamos que você consiga compreender:

- O modelo do surgimento da vida na Terra e como, a partir de moléculas simples, surgiram moléculas complexas capazes de se replicarem.
- Como a seleção natural direciona a evolução das espécies.
- A água é essencial para todos os organismos vivos.
- As diferenças entre as moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas.
- Os conceitos de pH e pK_a

1.1 Introdução

A Bioquímica é a ciência que estuda os processos químicos que ocorrem nos seres vivos, em síntese, ela é responsável pelo estudo da “química da vida”. Inicialmente, a Bioquímica era um ramo da Química porém, foi uma disciplina que cresceu muito ao longo das últimas décadas devido, principalmente, ao grande avanço das tecnologias científicas e equipamentos sofisticados que permitiram o estudo das moléculas biológicas em nível molecular.

A vida na terra surgiu a cerca de quatro bilhões de anos atrás e, obviamente, este evento não surgiu de imediato. Durante um período muito longo, diferentes elementos químicos presentes na Terra se condensaram¹ formando moléculas mais complexas as quais se combinaram formando macromoléculas (figura 1.1). A combinação de grupos funcionais diferentes em uma molécula maior resultou no aumento da versatilidade química dessas macromoléculas que passaram a desempenhar novas funções químicas, antes inexistentes, como por exemplo, a autorreplicação e alterações estruturais ao longo do tempo.

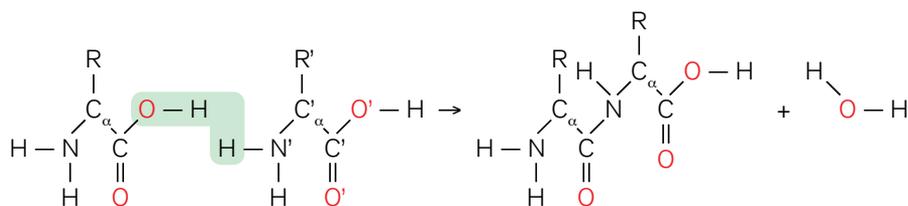


Figura 1.1 – Exemplo de reação de condensação entre duas moléculas com liberação de água. Fonte disponível em: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Condensa%C3%A7%C3%A3o_\(qu%C3%ADmica\)#/media/File:2-amino-acidsb.png](http://pt.wikipedia.org/wiki/Condensa%C3%A7%C3%A3o_(qu%C3%ADmica)#/media/File:2-amino-acidsb.png)

A aquisição da capacidade de multiplicação das macromoléculas levou ao um novo problema: a competição pelos recursos disponíveis no ambiente. A limitação de recursos somada a inconstância das condições ambientais na época foi a combinação perfeita para a atuação da seleção natural favorecendo a perpetuação das moléculas que apresentaram mais vantagens de sobrevivência.

¹ A reação de condensação é uma reação química em que duas moléculas se combinam para formar uma única molécula resultando na liberação de outra molécula menor durante o processo.

Segundo a teoria da seleção natural proposta pelo botânico inglês Charles Darwin, se uma variação específica torna o descendente que a manifesta mais apto à sobrevivência e à reprodução bem sucedida, esse descendente e sua prole terão mais chances de sobreviver do que os descendentes sem essa variação. Dessa forma, ao longo da evolução, certas características são preservadas devido à vantagem seletiva que conferem a seus portadores, permitindo que um organismo deixe mais descendentes que os indivíduos sem essas características.

Você pode saber mais sobre esta teoria no livro "A Origem das Espécies" (em inglês: *On the Origin of Species*) o qual é considerado um dos livros mais influentes depois da Bíblia! DARWIN, C. A origem das espécies. Editora Martin Claret.

Uma vantagem seletiva importante foi a proteção desses sistemas de replicação autônomos por 'barreiras' membranosas que, além de protegerem as macromoléculas dos efeitos ambientais adversos, permitiram também a diferenciação da composição química do meio externo com a do meio interno. A medida que os componentes essenciais para a replicação das macromoléculas tornaram-se escassos no ambiente primordial da Terra, a seleção natural favoreceu àqueles que desenvolveram mecanismos adicionais de síntese dos componentes essenciais a partir de precursores mais simples (e, principalmente, mais abundantes no ambiente). A aquisição da capacidade de extrair, transformar e, principalmente, de utilizar a energia química do ambiente para a síntese de novas moléculas resultou no surgimento dos primeiros organismos vivos na Terra.



CONEXÃO

Note que todos esses processos citados no texto como a extração, transformação e utilização da energia química do ambiente são, em resumo, a definição da Bioquímica. Assim, o entendimento dos processos bioquímicos nos permite uma melhor compreensão da origem da vida! Leia este artigo superinteressante sobre este intrigante tema! <http://super.abril.com.br/ciencia/como-vida-comecou-438455.shtml>

1.2 A Unidade Celular

Todos os organismos vivos estão baseados na mesma unidade estrutural e funcional básica: a célula.

Uma célula é a menor unidade estrutural de um organismo. Ela apresenta a importante capacidade de se autorreplicar e pode existir como uma unidade funcional independente nos organismos unicelulares (ex.: bactérias, leveduras) ou como subunidades em um organismo multicelular (ex.: plantas e animais).

Existem duas classificações principais de células: as procarióticas, as quais não apresentam um núcleo definido e as eucarióticas que apresentam um núcleo delimitado por membranas separando o material genético do restante da célula. Todas as células apresentam um material genético (DNA), citoplasma, organelas e uma membrana que separa o conteúdo celular do meio extracelular. No caso das células eucarióticas, além do núcleo, elas diferem das células procarióticas por apresentarem um maior número de organelas especializadas no citoplasma (figura 1.2).

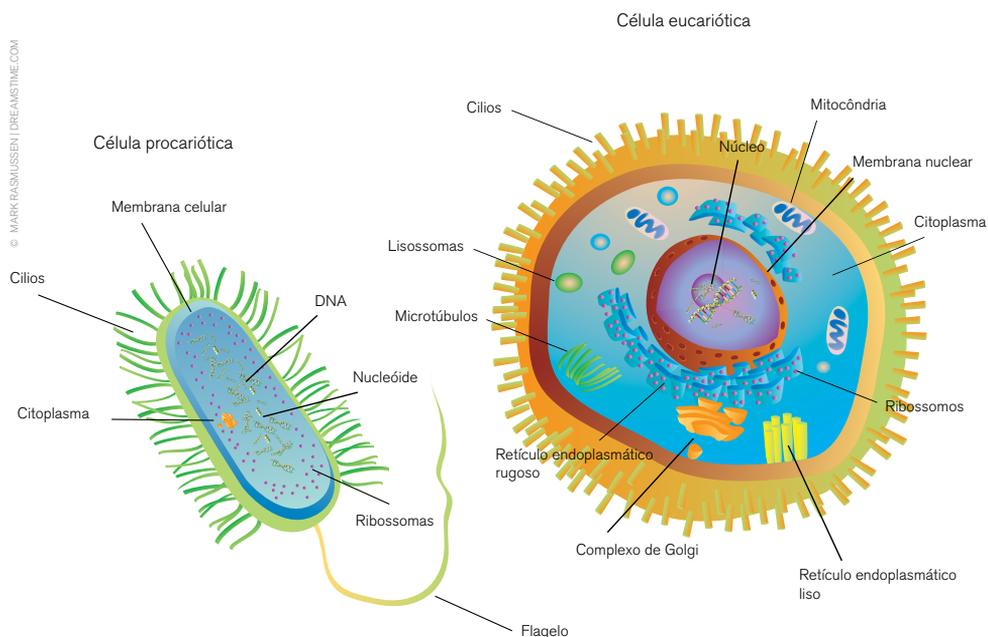


Figura 1.2 – Desenho esquemático ilustrando uma célula procariótica (bactéria) versus uma célula eucariótica. Atente-se para a presença do núcleo e de algumas organelas nas células eucarióticas.

Os procariotos são organismos exclusivamente unicelulares, representados principalmente pelas bactérias. São mais numerosos e abundantes na Terra do que os organismos eucariotos e podem variar em tamanhos que vão de 1 a 10 μm . O DNA dos procariotos é composto geralmente por um único cromossomo circular e algumas espécies podem apresentar plasmídeos². A maioria apresenta também uma parede celular além da membrana plasmática. O organismo procarioto mais bem estudado é a bactéria *Escherichia coli* que se destaca como uma ferramenta biológica importante para as pesquisas científicas.

As células eucarióticas podem variar de 10 a 100 μm de tamanho, portanto, são muito maiores do que as células procarióticas. Seu citoplasma contém, além do núcleo, organelas especializadas como retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, mitocôndrias, lisossomos, entre outras. Elas podem ser classificadas em células animais ou vegetais de acordo com a presença de algumas organelas. A parede celular, os cloroplastos (responsáveis pela fotossíntese) e os vacúolos, por exemplo, estão presentes somente nas células vegetais enquanto que os centríolos aparecem apenas nas células animais.

Os vírus são entidades muito mais simples do que as células e não são classificados como vivos, pois eles não possuem a capacidade de se reproduzirem sem o auxílio da maquinaria de replicação da célula hospedeira, ou seja, eles não são autorreplicativos.

Apesar das enormes diferenças apresentadas entre uma célula procariótica e uma célula eucariótica, todas as células dos organismos, desde os mais simples ao mais complexo, compartilham propriedades bioquímicas fundamentais como por exemplo o modo como a informação hereditária é codificada, a maneira como as moléculas biológicas são formadas e como elas são degradadas para produzir energia para a sobrevivência da célula.

Quimicamente uma célula é composta basicamente por moléculas orgânicas (as quais iremos estudar em mais detalhes nos próximos capítulos), íons inorgânicos, sais minerais e principalmente por água.

A água é a substância mais abundante nos sistemas vivos e constitui mais de 70% do peso corporal dos organismos. O primeiro organismo vivo certamente originou-se em um ambiente aquoso³.

2 Plasmídeos: Pequenos DNAs circulares presentes em bactérias, capazes de se reproduzirem independentemente do DNA cromossômico e que codificam para genes que conferem vantagens seletivas para o organismo como por exemplo, genes que conferem resistência aos antibióticos.

3 Solução aquosa: solução na qual o solvente é a água.

A água é uma molécula central no estudo da Bioquímica por diferentes razões: as moléculas biológicas adotam sua estrutura e função em resposta às propriedades físicas e químicas da água que está ao seu redor. Além disso os diferentes produtos e moléculas dependem da água para se transportarem no interior da célula. Ela participa diretamente de muitas reações químicas importantes para a manutenção da célula e, finalmente, a oxidação da água leva a formação do oxigênio molecular (O_2), fundamental para a sobrevivência dos organismos aeróbicos⁴.

1.3 Propriedades Físicas da Água

Uma molécula de água consiste em dois átomos de hidrogênio ligados a um átomo de oxigênio. Cada átomo de hidrogênio compartilha um par de elétrons com o átomo central de oxigênio e o ângulo de ligação H-O-H é de 104,5.

O núcleo do átomo de oxigênio atrai elétrons mais fortemente do que o núcleo de hidrogênio, deixando o oxigênio mais eletronegativo, ou seja, os elétrons compartilhados estão mais frequentemente ao redor do átomo de oxigênio do que dos átomos de hidrogênio, resultando na formação de dipolos elétricos na molécula de água (o oxigênio carrega uma carga negativa e o hidrogênio uma carga positiva), caracterizando essa molécula como polar⁵. Essa diferença de cargas resulta em uma atração eletrostática entre o átomo de oxigênio de uma molécula de água e o átomo de hidrogênio de uma outra molécula de água vizinha. Essa ligação é chamada de ligação de hidrogênio e são ligações químicas relativamente fracas (figura 1.3).

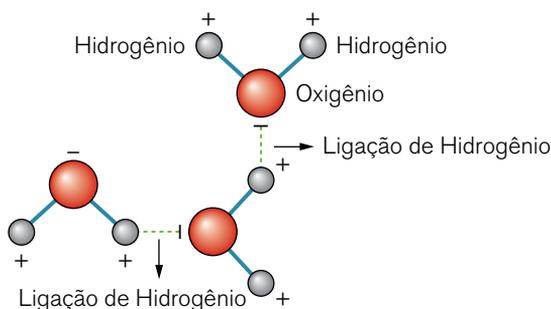


Figura 1.3 – Esquema de uma molécula de água evidenciando as ligações de hidrogênios que ocorre entre diferentes moléculas.

4 Aeróbicos: organismos que necessitam de O_2 para obterem energia para a realização das suas funções celulares.

5 Polaridade: separação das cargas elétrica em uma molécula.

As ligações de hidrogênio não são exclusivas entre as moléculas de água. Elas podem se formar também entre o hidrogênio da molécula de água e átomos de outros elementos altamente eletronegativos.

A água é considerada um solvente polar, e muitas vezes denominada de “solvente universal” por dissolver prontamente a maioria das biomoléculas⁶. O caráter polar da água permite a rápida solubilização de compostos polares ou iônicos (carregados). As moléculas que se dissolvem facilmente na água são chamadas de hidrofílicas. Em contraste, moléculas apolares (sem cargas) como por exemplo, óleos e ceras são chamadas de moléculas hidrofóbicas e são insolúveis em água.



CONEXÃO

Faça o teste você mesmo e misture uma colher de sal (cloreto de sódio - NaCl), em um copo com água. Faça o mesmo com uma colher de óleo em um copo de água. Eles se misturam? Como você explicaria ambas as reações?

A maioria das moléculas biológicas apresentam tanto regiões polares como regiões apolares, sendo simultaneamente hidrofílicas e hidrofóbicas. Tais moléculas são denominadas de anfipáticas. Quando uma molécula anfipática é misturada com água, a região polar hidrofílica interage favoravelmente com a água e tende a se dissolver, porém, a região apolar, hidrofóbica, tende a evitar o contato com a água. Como consequência, essas moléculas tendem a formar agregados estruturalmente ordenados que são chamados de micelas. As forças que mantêm as regiões apolares unidas são chamadas de interações hidrofóbicas.

Muitas biomoléculas são anfipáticas, por exemplo: proteínas, certas vitaminas e alguns lipídeos como os esteroides e os fosfolipídeos que compõem a membrana celular. A estrutura da bicamada lipídica encontrada nas membranas biológicas é consequência da sua constituição química, composta primordialmente por fosfolipídeos que em ambiente aquoso, como o interior do nosso corpo, se organizam em bicamadas (figura 1.4).

⁶ Biomoléculas: compostos químicos sintetizados por seres vivos e que participam da estrutura e do funcionamento da célula. A maioria das biomoléculas são compostos orgânicos, ou seja, apresentam principalmente átomos de carbono e hidrogênio na sua composição.

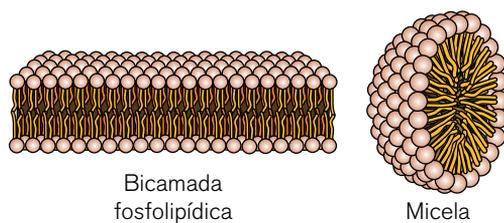
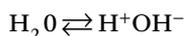


Figura 1.4 – Estrutura das bicamadas lipídicas e das micelas formadas em soluções aquosas.

1.4 Propriedades Químicas da água

Além das propriedades físicas, as propriedades químicas da água também são importantes na determinação do comportamento de outras moléculas em uma solução aquosa.

Apesar de ser uma molécula neutra, a água em estado líquido apresenta uma leve tendência a se ionizar⁷, produzindo os íons H^+ e OH^- .



Na reação inversa, esses mesmos íons se combinam e produzem novamente a água líquida. Assim, dizemos que o comportamento da água pura caracteriza uma situação de equilíbrio, que recebe o nome de equilíbrio iônico da água.

Por se tratar de um caso de equilíbrio iônico, podemos determinar a constante de equilíbrio da água, ou seja, a razão entre as concentrações⁸ dos seus produtos sobre a concentração dos seus reagentes.

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

Na água pura, a uma temperatura de 25°C, a concentração de água é 55,5 M, sendo essencialmente constante em relação à concentração muito baixa de íons H^+ e OH^- que é de 1×10^{-7} M. Assim, o valor 55,5 M pode ser substituído na expressão da constante de equilíbrio acima:

⁷ Ionização: é um processo químico no qual são produzidas moléculas que são eletricamente carregadas (íons). Isso acontece pela perda ou ganho de elétrons a partir de átomos ou moléculas neutras.

⁸ As quantidades que aparecem dentro de colchetes simbolizam as concentrações molares (M) das substâncias indicadas.

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[55,5\text{M}]}$$

Rearranjando:

$$(55,5\text{M})(K_{\text{eq}}) = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = K_w$$

Onde K_w designa o produto $(55.5\text{ M})(K_{\text{eq}})$, que é o produto iônico da água a 25°C .

O valor determinado para a K_{eq} da água pura é $1,8 \times 10^{-16}\text{ M}$ a 25°C . Substituindo este valor na equação acima temos:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = (55.5\text{ M})(1,8 \times 10^{-16}\text{ M})$$

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = (100 \times 10^{-16}\text{ M}^2)$$

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = 1,0 \times 10^{-14}\text{ M}^2$$

Desta forma, o produto $[\text{H}^+][\text{OH}^-]$ em solução aquosa a uma temperatura de 25°C é sempre igual a $1 \times 10^{-14}\text{ M}^2$. Uma vez que na água pura as concentrações de H^+ e OH^- são iguais, diz se que a solução está em pH neutro. Neste pH, a concentração de H^+ e de OH^- pode ser calculada a partir do produto iônico da água:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = [\text{H}^+]^2 = [\text{OH}^-]^2$$

Se quisermos saber a concentração de H^+ temos:

$$[\text{H}^+] = \sqrt{K_w} = \sqrt{1 \times 10^{-14}\text{ M}^2}$$

$$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7}\text{ M}$$

Uma vez que $[\text{H}^+]$ e $[\text{OH}^-]$ estão reciprocamente relacionadas, quando $[\text{H}^+]$ é maior que 10^{-7} M , $[\text{OH}^-]$ tem que ser correspondentemente menor e vice-versa. Soluções com $[\text{H}^+] = 10^{-7}\text{ M}$ são ditas neutras, as com $[\text{H}^+] > 10^{-7}\text{ M}$ são ditas ácidas e as com $[\text{H}^+] < 10^{-7}\text{ M}$ são ditas básicas.

Um meio mais prático de designar a concentração de H^+ (e, portanto, de OH^-) em qualquer solução aquosa é por meio do pH. O termo pH é definido como o inverso do logaritmo da concentração de H^+ , pela expressão temos:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log[\text{H}^+]$$

Para uma solução neutra a 25 °C, onde vimos anteriormente que a concentração de íons H^+ é exatamente $1 \times 10^{-7} \text{ M}$, o pH pode ser calculado como se segue:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{1 \times 10^{-7}} = 7,0$$

Lembre-se que a escala do pH é logarítmica, e não aritmética, ou seja, se duas soluções diferirem no pH por uma unidade, significa que uma solução tem dez vezes mais a concentração de íons H^+ do que a outra.

A maioria das soluções fisiológicas apresentam pH próximo da neutralidade, o sangue por exemplo apresenta um pH de aproximadamente 7,4 enquanto que um refrigerante de cola apresenta um pH em torno de 3,0. Veja outros exemplos na figura 1.5.

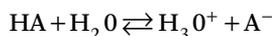


Figura 1.5 – pH de alguns fluidos aquosos

A medida do pH é um dos procedimentos mais importantes e utilizados na Bioquímica. O pH pode afetar a estrutura e conseqüentemente a função de algumas macromoléculas dentro das células e as medidas do pH do sangue e da urina são frequentemente usadas em diagnósticos médicos de importantes doenças como por exemplo a diabete.

Outro conceito importante dentro da Bioquímica é a definição do que é um ácido e do que é uma base.

Segundo Johannes Bronsted e Thomas Lowry (1923), *um ácido é uma substância que pode doar prótons, e uma base é uma substância que pode aceitar prótons*. Levando em consideração esta definição, uma reação ácido-base pode ser escrita como:



Um ácido (HA) reage com uma base (H₂O) para formar uma base conjugada do ácido: A⁻ (note que esta molécula perdeu um próton H⁺) e o ácido conjugado da base: H₃O⁺ (note que esta molécula ganhou um próton H⁺).

Os ácidos podem ser classificados de acordo com suas forças relativas, ou seja, sua habilidade de transferir prótons para a água. Os ácidos considerados “fortes”, como por exemplo o ácido clorídrico e o sulfúrico, são completamente ionizados quando diluídos em solução aquosa. O mesmo acontece para as bases “fortes” como o hidróxido de sódio e o hidróxido de potássio.

A tendência de qualquer ácido de perder um próton e formar sua base conjugada é definida pela sua constante de equilíbrio. As constantes de equilíbrio para as reações de ionização são comumente chamadas de constantes de ionização ou constantes de dissociação ácidas: K_a. Os ácidos mais fortes apresentam constantes de ionização maiores enquanto que ácidos mais fracos tem constantes de ionização menores.

Da mesma forma como definimos o pH, é possível de se definir o pK_a de um ácido, como sendo o logaritmo do inverso da K_a:

$$\text{pK}_a = \log \frac{1}{K_a} = -\log K_a$$

Quanto mais forte a tendência de dissociar um próton, mais forte será o ácido e mais baixo será o seu pK_a.

Como comentado anteriormente, quase todos os processos biológicos são dependentes do pH, logo, uma pequena mudança no pH pode produzir uma grande mudança na velocidade dos processos biológicos. Entretanto, isto seria catastrófico no ambiente celular. Assim, as células e organismos mantêm um pH citosólico em torno de 7. Essa constância do pH é atingida principalmente por tampões biológicos que são misturas de ácidos fracos e suas bases conjugadas.

As soluções tampões são sistemas aquosos que tendem a resistir a mudanças de pH quando pequenas quantidades de ácido ou base são adicionadas. Uma solução tampão é formada por um ácido fraco e sua base conjugada. Um dos sistemas tamponantes orgânicos mais importantes é o que está presente no sangue, o qual permite a manutenção das trocas gasosas sem grande alteração de seu pH, que possui valor de 7,4. O principal responsável pelo tamponamento do sangue está no equilíbrio entre o ácido carbônico e seu íon, o bicarbonato pois eles apresentam pKas na mesma faixa do pH sanguíneo. Este sistema impede variações de pH maiores do que 0,2 unidades, o que traria sérias consequências ao metabolismo caso ocorresse.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5a ed. Artmed. 2011.
- VOET, D.; VOET, J.D.; PRATT, C.W. **Fundamentos de Bioquímica**. Artmed. 2001.
- BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L. **Bioquímica**. 5a ed. Guanabara Koogan. 2004.
- DARWIN, C. **A origem das espécies**. Editora Martin Claret. 2004 (1859).
-

2

Biomoléculas

Este capítulo tem o objetivo de descrever as principais biomoléculas que fazem parte das células vivas. Sem elas praticamente nenhum processo celular aconteceria.

Iniciaremos com a descrição dos aminoácidos, moléculas relativamente simples que fornecem a chave para a estruturação das milhares de diferentes proteínas existentes nas células. Em seguida, passaremos para o estudo das proteínas e como esses polipeptídeos formados por sequências de aminoácidos são dobrados e adquirem sua estrutura tridimensional, capaz de propiciar uma enormidade de funções diferentes. Dentre as diferentes proteínas, estão as enzimas, as quais destinaremos um tópico a parte somente para a sua descrição e o seu modo de atuação na célula.

Dentre as biomoléculas apresentadas neste capítulo, estudaremos também os carboidratos, as biomoléculas mais abundantes na Terra. São os açúcares, responsáveis, principalmente, pelo fornecimento de energia necessários para a realização de todas as funções de um organismo.

Em seguida, faremos uma descrição dos lipídeos, conhecidos como gordura, são as biomoléculas insolúveis na água e são responsáveis principalmente pelo armazenamento de energia celular e estruturação das membranas biológicas.

Por fim, faremos uma breve descrição das vitaminas, descrevendo os principais tipos e suas funções no organismo.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo esperamos que você consiga compreender:

- A estrutura química das diferentes biomoléculas;
 - O que são os aminoácidos, proteínas, enzimas, carboidratos, lipídeos e vitaminas;
 - A importância da estrutura química para a função das biomoléculas;
 - As funções das diferentes biomoléculas na célula viva;
-

2.1 Aminoácidos

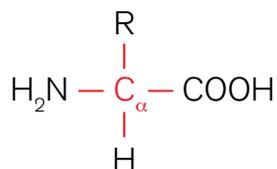
As proteínas são as macromoléculas mais abundantes que ocorrem em uma célula. Elas são responsáveis pela maioria das reações biológicas importantes para a sobrevivência de qualquer espécie.

Todas as proteínas são constituídas de polímeros¹ de aminoácidos, os quais formam a unidade estrutural básica das proteínas. Tão importante é a importância desta molécula, que acredita-se que os aminoácidos estejam entre os primeiros compostos orgânicos que surgiram na Terra.

Apesar da enorme diversidade numérica e estrutural de proteínas que são encontradas nos diferentes organismos na Terra, existem apenas 20 tipos de aminoácidos principais. O mais surpreendente é o fato de a célula ser capaz de produzir proteínas com propriedades e atividades completamente distintas por meio apenas da combinação diferencial dos mesmos 20 aminoácidos. Diferentes combinações de aminoácidos pode gerar proteínas com funções completamente diferentes como por exemplo, enzimas, hormônios, receptores químicos, anticorpos, entre outros.

2.1.1 Estrutura e classificação dos aminoácidos

Todos os aminoácidos possuem uma estrutura geral comum, eles são compostos por um grupo carboxílico (—COOH) e um grupo amina (—NH_2) ligados a um carbono central chamado carbono α . Os aminoácidos diferem uns dos outros pelas suas cadeias laterais, conhecidas como grupo R, os quais podem variar em estrutura, tamanho e carga elétrica (figura 2.1).



Os 20 tipos de aminoácidos principais podem ser classificados de acordo com a polaridade das suas cadeias laterais ou grupo R. A polaridade dos grupos R pode variar desde apolares e hidrofóbicos (insolúveis em água) até altamente

¹ Polímeros são macromoléculas formadas por subunidades menores, denominadas de monômeros.

polares e hidrofílicos (solúveis em água). Portanto, atualmente, os diferentes aminoácidos são agrupados em cinco classes (figura 2.2).

I. **Aminoácidos com grupos R apolares.** Os grupos R destes aminoácidos são apolares e hidrofóbicos², ou seja, eles não podem se carregar eletricamente, pois são formados por hidrocarbonetos. Sete aminoácidos são classificados como apolares. A *glicina* possui a estrutura mais simples dos aminoácidos, apresentando um átomo de hidrogênio na sua cadeia lateral. A *alanina*, *valina*, *leucina* e *isoleucina* apresentam cadeias laterais alifáticas³ com tamanhos variados. Esses aminoácidos tendem a se aglomerar entre si nas proteínas, estabilizando a estrutura proteica por meio de interações hidrofóbicas. A *metionina* apresenta um grupo tioéter apolar em sua cadeia lateral contendo um átomo de enxofre. E a *prolina* que possui uma cadeia alifática com uma estrutura cilíndrica distinta chamada grupo pirrolidina.

II. **Aminoácidos com grupos R aromáticos.** Como o próprio nome diz, são aqueles aminoácidos que apresentam uma cadeia lateral contendo um anel aromático. São relativamente apolares. São eles: *fenilalanina*, *tirosina* e *triptofano*.

III. **Aminoácidos com grupos R polares, não carregados.** Os grupos R desses aminoácidos são mais solúveis em água, ou seja, mais hidrofílicos. Esta classe inclui a *serina*, *treonina*, *cisteína*, *asparagina* e *glutamina*. A polaridade da serina e da treonina é determinada pelo seu grupo hidroxil. A da cisteína pelo seu grupo sulfidril e a da asparagina e glutamina, por seus grupos amida.

IV. **Aminoácidos com grupos R carregados positivamente.** São conhecidos também como aminoácidos básicos, ou seja, apresentam carga líquida positiva em soluções com pH neutro. São eles: *lisina*, *arginina* e *histidina*. A lisina apresenta uma cadeia lateral butilamônio, a arginina, um grupo guanidina e a histidina, um grupo aromático imidazol.

V. **Aminoácidos com grupos R carregados negativamente.** São conhecidos como aminoácidos ácidos, ou seja, apresentam carga líquida negativa em soluções com pH neutro. São eles: *aspartato* e *glutamato*, ou *ácido aspártico* e *ácido glutâmico*.

2 Hidrocarbonetos são compostos químicos constituídos unicamente por átomos de carbono e hidrogênio.

3 Compostos alifáticos são compostos químicos que não apresentam anel aromático em sua estrutura química.

AMINOÁCIDOS

© EXTENDERO11.DREAMSTIME.COM

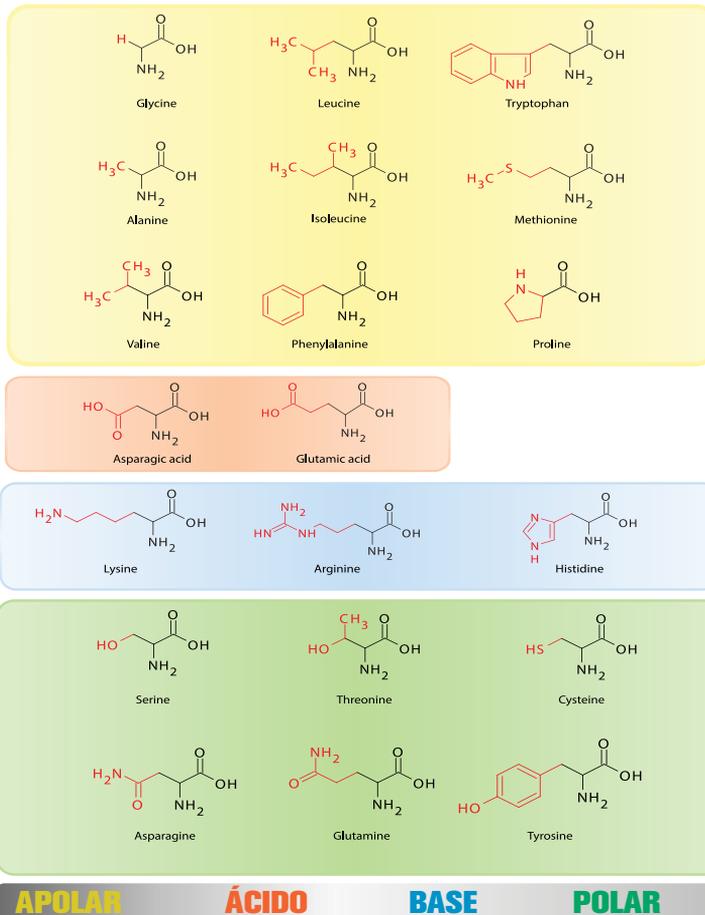


Figura 2.2 – Estrutura química dos 20 principais tipos de aminoácidos encontrados nas proteínas.

2.1.2 Os aminoácidos podem atuar como ácidos e bases

Os grupos amino e carboxílico dos aminoácidos se ionizam prontamente, ou seja, eles ganham ou perdem elétrons, transformando-se em íons. Dependendo do pH no qual o aminoácido está inserido, os grupos funcionais amino e carboxílico podem se apresentar nas formas protonada ($-\text{COOH}$; $-\text{NH}_3^+$) ou desprotonada ($-\text{COO}^-$; $-\text{NH}_2$). A protonação ocorre quando o grupo funcional recebe a ligação de um novo átomo e a desprotonação ocorre quando esse átomo se separa da molécula. Em um pH fisiológico (em torno de 7.4), os grupos

amino estão protonados e os grupos carboxílicos assumem a sua forma de base conjugada (desprotonados) (Ver capítulo I). Dessa forma, um aminoácido pode atuar ou como um ácido ou como uma base.

Moléculas que atuam tanto como um ácido quanto como uma base são conhecidas como íons dipolares ou *zwitterions* (do alemão, 'íon híbrido').

Os aminoácidos variam quanto às suas propriedades ácido-básicas e, portanto, possuem curvas de titulação características. As curvas de titulação predizem a carga elétrica final dos aminoácidos. O pH no qual a carga elétrica líquida de um aminoácido é zero é chamado de ponto isoeletrico ou pH isoeletrico (pI). O pI é o pH no qual há o equilíbrio entre as cargas negativas e positivas dos grupamentos iônicos de um aminoácido ou de uma proteína. O pI reflete a natureza de um grupo R ionizável presente no aminoácido. Por exemplo, o glutamato possui um pI de 3.22, menor do que o da glicina de 5.97. Isto é devido à presença de dois grupos carboxílico que contribuem para uma carga líquida de -1 que equilibra o +1 doado pelo grupo amino.

A titulação é uma técnica utilizada para se determinar a concentração de um reagente conhecido (titulado). Por exemplo, para se determinar a quantidade de um ácido em uma determinada solução, um dado volume do ácido é titulado com uma solução de uma base forte de concentração conhecida (titulante). A base é adicionada em pequenas quantidades até que o ácido seja neutralizado (ponto de equivalência). A concentração do ácido na solução original pode ser calculada a partir do volume e da concentração da base que foi adicionada. À medida em que a base é adicionada à solução, o pH da solução irá variar, sendo possível, portanto, construir um gráfico desta variação, ao qual se dá o nome de curva de titulação. O ponto de equivalência pode variar dependendo da concentração inicial do titulante e do titulado.

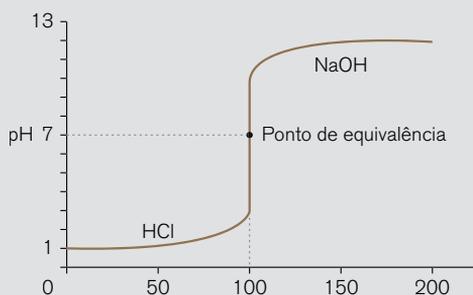


Figura 2.3 – Exemplo da curva de titulação do ácido clorídrico (HCl).

2.1.3 Nomenclatura dos aminoácidos

Os aminoácidos são designados com abreviações de três letras e símbolos de uma letra os quais indicam a composição e a sequência de aminoácidos de uma proteína.

Os códigos de três letras consiste nas três primeiras letras do nome do aminoácido. O código de uma letra é geralmente usado quando se compara sequências de aminoácidos de várias proteínas similares. Em geral este símbolo representa a primeira letra do nome do aminoácido. Entretanto, para aminoácidos que apresentam a mesma letra inicial, a regra é aplicada para o aminoácido que mais frequentemente aparece em proteínas.

LISTA DOS 20 AMINOÁCIDOS MAIS COMUNS						
AMINOÁCIDOS			Massa Média	Massa Monoisotópica	Íon Imônico	Íons Relacionados
GLICINA	Gly	G	57,052	57,02146	30	
ALANINA	Ala	A	71,079	71,03711	44	
SERINA	Ser	S	87,078	87,03203	60	
PROLINA	Pro	P	97,117	97,05276	70	
VALINA	Val	V	99,133	99,06841	72	
TREONINA	Tre	T	101,105	101,04768	74	
CISTEÍNA	Cys	C	103,145	103,00919	76	
LEUCINA	Leu	L	113,160	113,08406	86	70
ISOLEUCINA	Ile	I	113,160	113,08406	86	70
ASPARAGINA	Asn	N	114,104	114,04293	87	72
ÁCIDO ASPÁRTICO	Asp	D	115,089	115,02694	88	
GLUTAMINA	Gln	Q	128,131	128,05858	101	89,129
LISINA	Lys	K	128,174	128,09496	101	70,84,112,129
ÁCIDO GLUTAMÍNICO	Glu	E	129,116	129,04259	102	
METIONINA	Met	M	131,199	131,04048	104	61
HISTIDINA	His	H	137,141	137,05891	110	82,121,123,138,166
FENILALANINA	Phe	F	147,177	147,06841	120	91
ARGININA	Arg	R	156,188	156,10111	129	59,70,73,87,100,112
TIROSINA	Tyr	Y	163,176	163,06333	136	91,107
TRIPTOFANO	Trp	W	186,213	186,07931	159	117,130,170,171

Para todos os aminoácidos comuns, com exceção da glicina, o carbono α está ligado a quatro grupos diferentes: um grupo carboxílico, um grupo amino, um grupo R e um átomo de hidrogênio (figura 2.1). O átomo de carbono α é,

portanto, um centro quiral ou centro assimétrico. Em decorrência do arranjo tetraédrico dos orbitais ligados ao redor do átomo de carbono, os quatro grupos podem ocupar dois arranjos espaciais únicos e, portanto, os aminoácidos podem possuir dois possíveis estereoisômeros⁴ (figura 2.5).

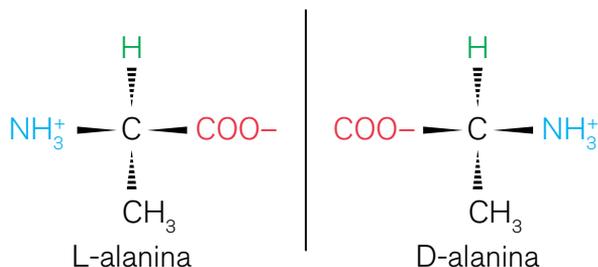


Figura 2.5 – Estereoisômero do aminoácido alanina. Repare que uma imagem é o ‘espelho’ da outra.

De maneira geral, na bioquímica utiliza-se a convenção de Fisher para descrever diferentes formas de moléculas quirais. Nesse sistema, a configuração dos grupos em torno de um centro quiral é comparada à do gliceraldeído, que também é uma molécula com um centro quiral. Em 1891, Emil Fischer propôs que estereoisômeros do gliceraldeído fossem designados D-gliceraldeído e L-gliceraldeído (figura 2.6). O prefixo L significa a rotação da luz polarizada para a esquerda (do grego, *levo*, esquerda) e o prefixo D significa a rotação da luz polarizada para a direita (do grego, *dextro*, direita).

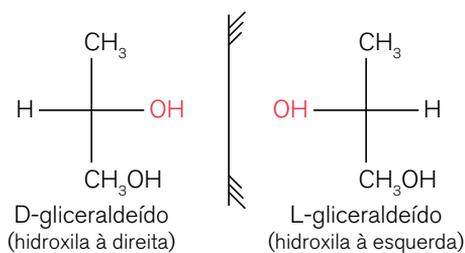


Figura 2.6 – Nomenclatura adotada segundo a Convenção de Fischer. A Figura ilustra um estereoisômero de gliceraldeído.

⁴ Estereoisômeros são compostos químicos que apresentam a mesma fórmula de estrutura mas diferem na fórmula estereoquímica pois seus átomos assumem diferentes posições relativas no espaço

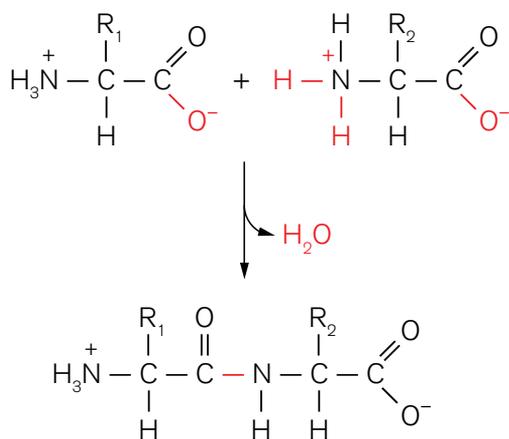
Para os α -aminoácidos, os grupos aminos, carboxílicos, R e H em torno no átomo de carbono $C\alpha$ correspondem aos grupos hidróxido, aldeído, CH_2OH e H, respectivamente, da molécula de gliceraldeído (Figura 5). Portanto, assume-se que o L-gliceraldeído e os L- α -aminoácidos possuem a mesma configuração relativa em torno de seus carbonos α .

A maioria dos compostos biológicos que apresentam um centro quiral, ocorrem na natureza somente em uma forma estereoisomérica, seja D ou L. Os resíduos de aminoácidos presentes em proteínas são exclusivamente estereoisômeros L. Resíduos de D-aminoácidos são encontrados raramente em algumas proteínas de parede bacteriana.

2.1.4 Ligações peptídicas

Os aminoácidos podem ser polymerizados para formar cadeias. Essa propriedade ocorre devido à possibilidade de ligação entre um grupo carboxílico de um aminoácido com um grupo amina de outro. Esse processo pode ser representado como uma reação de condensação (capítulo 1). A ligação CO-NH resultante é conhecida como ligação peptídica e pode acontecer com vários aminoácidos, formando sequencias lineares como uma longa fita composta de aminoácidos enfileirados (figura 2.7). Os polímeros formados por vários aminoácidos são chamados de peptídeos ou polipeptídeos.

A ligação peptídica não permite ramificações da cadeia sendo, dessa forma, que esse polímero se estabelece de forma linear. Ela é uma ligação covalente muito forte com propriedades de dupla ligação, o que confere uma grande estabilidade à molécula.



Os resíduos de aminoácidos com um grupo amina livre é chamado de aminoterminal ou N-terminal e por convenção ele é apresentado em uma figura na extrema esquerda. Enquanto que o resíduo com um grupo carboxílico livre (o da direita) é chamado de carbóxi-terminal ou C-terminal.

Figura 2.7 – Ligação peptídica entre dois aminoácidos.

2.2 Proteínas

As proteínas são moléculas que contêm uma ou mais cadeias polipeptídicas e as variações no comprimento e na sequência de aminoácidos de polipeptídeos contribuem para a diversidade na forma e nas funções biológicas das proteínas.

O comprimento das cadeias polipeptídicas das proteínas podem variar consideravelmente. A proteína citocromo C de humanos apresenta 106 resíduos de aminoácidos na sua estrutura enquanto que a titina humana apresenta 26.926 resíduos! Algumas proteínas apresentam ainda uma única cadeia polipeptídica, enquanto outras possuem dois ou mais polipeptídeos associados não-covalentemente. Essas proteínas são chamadas de multissubunidades.

A composição dos aminoácidos das diferentes proteínas também é altamente variável. Os 20 aminoácidos principais quase nunca ocorrem em quantidades iguais em uma proteína. Alguns podem ocorrer somente uma vez ou até mesmo não existir em algumas proteínas, enquanto outros podem ocorrer em um grande número.

2.2.1 Estrutura das proteínas

Da mesma forma como outras moléculas poliméricas, as proteínas também são classificadas quanto ao seu nível de organização: estrutura primária, secundária, terciária e quaternária (figura 2.8).

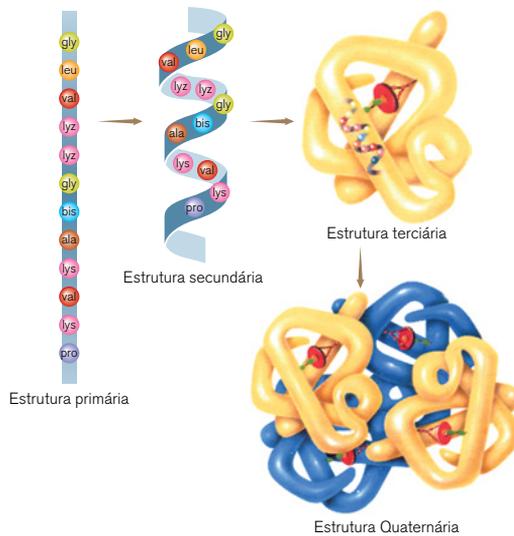


Figura 2.8 – Diferentes estruturas de uma mesma proteína.

A **estrutura primária** de uma proteína consiste na sua sequência linear de aminoácidos que compõe as suas cadeias polipeptídicas (Figura 2.8).

A sequência com que os aminoácidos estão presentes em uma molécula de proteína é fundamental para o seu funcionamento, de modo que se uma proteína que possua inúmeros aminoácidos em sua cadeia tiver apenas um aminoácido alterado, isso alterará e até mesmo poderá anular a sua função.



CONEXÃO

A sequência primária de aminoácidos de uma proteína é tão importante para a sua função quanto a ordem das letras é importante para as palavras. Veja o exemplo abaixo:

AMOR

Alterando a ordem das letras podemos ter várias palavras:

ROMA, MOAR, MORA etc.

Algumas com significado, outras não, entretanto, nenhuma com significado igual à anterior.

Da mesma forma, as proteínas não podem ter a ordem de seus aminoácidos alterados.

Cada proteína apresenta um número e uma sequência de aminoácidos distintos. A estrutura primária de uma proteína determina como ela se enovela em uma estrutura tridimensional única e esta, por sua vez, determina a função da proteína. Por outro lado, isto não significa que a sequência de aminoácidos de uma determinada proteína seja absolutamente fixa.

Estima-se que 20 a 30% das proteínas humanas sejam polimórficas, possuindo sequências de aminoácidos que podem variar entre a população. Muitas destas variações na sequência não produzem efeito na função da proteína. Porém, enquanto a sequência de aminoácidos em algumas regiões da estrutura primária de uma proteína pode variar sem a alterar a sua função biológica, a maioria das proteínas contém regiões críticas, essenciais às suas funções e cuja sequência é, portanto, extremamente conservada.

A **estrutura secundária** de uma proteína refere-se aos arranjos espaciais dos polipeptídeos, sem levar em consideração a conformação das suas cadeias laterais. Essa estrutura é definida pela ligação de um aminoácido ao outro por meio de ligações muito fracas chamadas ligações de hidrogênio (capítulo 1). Os aminoácidos envolvidos nessa interação geralmente estão distantes um do outro na sequência primária de aminoácidos da molécula. Dessa forma, essas

interações permitem que a molécula comece a se dobrar adotando uma forma tridimensional (figura 2.8). Esses arranjos tridimensionais ocorrem graças à possibilidade de rotação das ligações entre os carbonos α dos aminoácidos e os seus grupos amino e carboxílico.

Existem alguns tipos de estruturas secundárias que são particularmente estáveis e ocorrem frequentemente em proteínas. As mais conhecidas são a estrutura em α -hélice e as folhas- β pregueadas.

O arranjo mais simples que uma cadeia polipeptídica pode assumir, considerando a rigidez das suas ligações peptídicas mas também levando em consideração a livre rotação entre os carbonos α , é uma estrutura helicoidal chamada de α -hélice (figura 2.9).

As α -hélices são estruturas cilíndricas estabilizadas por ligações de hidrogênio entre os aminoácidos. Sua estrutura apresenta-se contorcida para a direita e as cadeias laterais dos aminoácidos encontram-se voltadas para fora e para baixo da hélice evitando, portanto, a interferência esférica com o esqueleto polipeptídico e entre si. Na parte central da α -hélice os átomos dos aminoácidos ficam em contato por meio de forças de van der Waals⁵.



Figura 2.9 – Legenda: Modelo de um arranjo em α -hélice de uma proteína.

5 Forças de van der Waals: É um tipo de força intermolecular que acontece em moléculas apolares. Num dado instante, os elétrons de uma molécula apolar, que estão em constante movimento, passam a ter mais elétrons de um lado do que de outro, ficando esta, assim, momentaneamente polarizada. Desse modo, por indução elétrica, esta molécula poderá polarizar uma molécula vizinha. Este tipo de interação é mais fraco do que as ligações de hidrogênio.

Em 1951, Pauling e Corey reconheceram um segundo tipo de dobramento recorrente nas proteínas, a conformação β , ou folha β . Nesta conformação, o esqueleto da cadeia polipeptídica fica estendido em forma de zigue-zague, ao invés de em uma estrutura helicoidal, formando uma estrutura parecida com um conjunto de pregas. Por esta razão, essas estruturas secundárias são denominadas de “folhas pregueadas” (figura 2.10).

Da mesma forma que a α -hélice, as folhas β utilizam todas as ligações de hidrogênio do esqueleto polipeptídico. Porém, nesta última, as ligações de hidrogênio ocorrem entre cadeias polipeptídicas adjacentes ao invés do interior da cadeia, como ocorre na α -hélice. As cadeias polipeptídicas adjacentes em uma folha β podem ser tanto paralelas quanto antiparalelas.

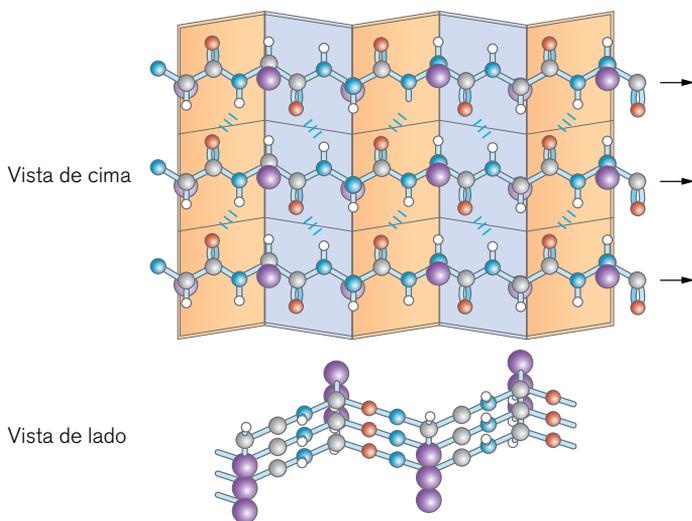


Figura 2.10 – Modelo de um arranjo em folha β de uma proteína.

A **estrutura terciária** de uma proteína descreve a estrutura tridimensional de um polipeptídeo, ou seja, é o resultado da interação e do enovelamento das α -hélices e das folhas β pregueadas de uma estrutura secundária (figura 2.8). Nesse caso, as interações ocorrem entre os grupos R dos aminoácidos. Os tipos de interações mais comuns que estabilizam a estrutura terciária de uma proteína são: ligações de hidrogênio, ligações iônicas e interações hidrofóbicas. Determinados aminoácidos também podem colaborar para a estabilidade da estrutura terciária. Por exemplo, a cisteína é um aminoácido que possui em seu radical um átomo de enxofre livre, os átomos de enxofre possuem grande

afinidade entre si estabilizando ligações covalentes muito fortes chamadas de pontes dissulfeto. Essa ligação é tão forte quanto a própria ligação peptídica formada entre os aminoácidos. Dessa forma, os grupos R dos aminoácidos cisteínas se ligam fortemente formando ligações muito estáveis que dão resistência à estrutura terciária da molécula proteica.

Algumas proteínas contêm duas ou mais cadeias polipeptídicas distintas que são estabilizadas por ligações não covalentes entre as cadeias. Nesse caso, cada cadeia que forma a proteína é chamada de subunidade. Assim, quando uma proteína apresenta quatro cadeias polipeptídicas, pode-se dizer que ela possui quatro subunidades. A associação de mais de uma subunidade para formar uma proteína funcional é denominada de **estrutura quaternária** de uma proteína (figura 2.8).

2.2.2 Função das proteínas

Como dito no início do capítulo, existem 20 aminoácidos principais nas nossas células, os quais são capazes de se arranjar de forma a produzir uma proteína. Considerando que uma proteína pode chegar a conter até 1000 aminoácidos, ao se fazer uma análise combinatória desses dados, obtemos um resultado impressionante de que as diferentes combinações destes aminoácidos poderiam formar um total de até 20×10^{1000} proteínas diferentes. Essa grande quantidade de proteínas existentes possibilita também uma grande quantidade de funções diferentes exercida por cada proteína.

Considerando os níveis mais altos da estrutura proteica (terciário e quaternário), podemos dividir as proteínas em dois grandes grupos: as *proteínas fibrosas* e as *proteínas globulares*. A diferença entre elas não está apenas na sua estrutura, mas também na sua função.

As proteínas fibrosas apresentam cadeias polipeptídicas arranjadas em longos filamentos ou folhas (figura 2.11). Estas proteínas são adaptadas às funções estruturais e de resistência. Essas proteínas compartilham propriedades que dão força e/ou flexibilidade nas estruturas nas quais elas ocorrem. Exemplos de proteínas desse grupo são: a queratina do cabelo, o colágeno do tecido conjuntivo a actina e a miosina dos tecidos musculares, etc.

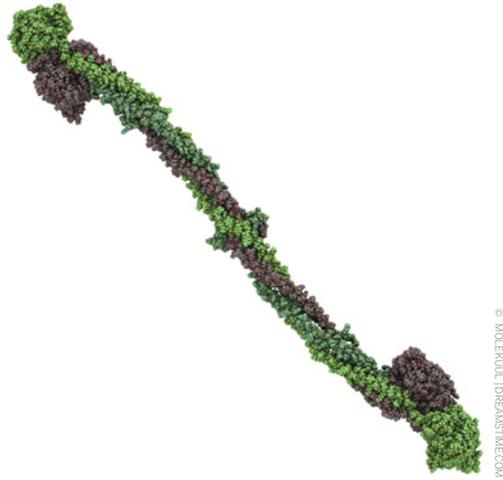


Figura 2.11 – Fibrinogênio, um exemplo de proteína fibrosa.

Nas proteínas globulares as cadeias polipeptídicas se doblam umas sobre as outras, gerando uma forma mais compacta do que a observada para as proteínas fibrosas (figura 2.12). Esse dobramento também garante a diversidade estrutural necessária para essas proteínas exercerem diversas funções biológicas diferentes. Nessa classe de proteínas incluem-se as enzimas, proteínas transportadoras, proteínas motoras, hormônios, anticorpos, etc.

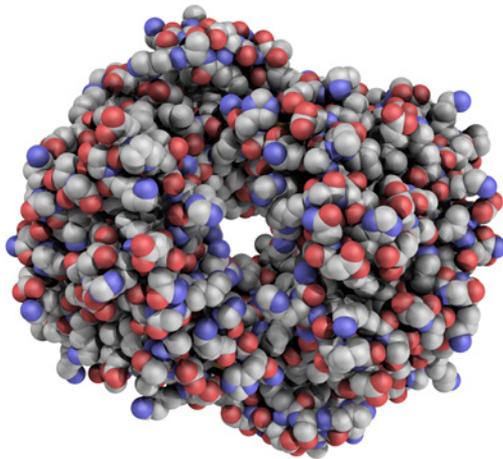


Figura 2.12 – Hemoglobina Humana, um exemplo de proteína globular.

A proteína da forma como é encontrada na natureza é chamada de proteína nativa, é nessa conformação que ela desempenha as suas funções. Quando uma proteína perde essa conformação a ponto de perder sua atividade funcional, dizemos que ocorreu a desnaturação da proteína. Portanto, a perda da estrutura de uma proteína, resulta na perda da sua função.

Como grande parte da estrutura da proteína é formada por ligações fracas, existem muitos fatores que podem afetar a sua estrutura ocasionando a desnaturação.

Alterações elevadas na temperatura podem desfazer as ligações de hidrogênio na molécula proteica. A temperatura capaz de desfazer as ligações pode variar em cada proteína, entretanto, a maioria são desnaturadas em temperaturas acima de 50 °C.

Mudanças no pH também podem influenciar na desnaturação das proteínas. Quanto mais elevada for a alteração do pH no qual a proteína está atuando, mais severo será o grau de desnaturação que a proteína pode desenvolver. Geralmente, para se desnaturar uma proteína, usa-se ou uma base ou um ácido muito forte, o qual será responsável por desfazer as interações moleculares estabelecidas na estrutura tridimensional da molécula proteica.

Como as proteínas são formadas por aminoácidos que na sua maioria contêm carga elétrica, a presença de uma solução que apresente grande força iônica, pode influenciar não só na carga final dos aminoácidos formadores dessas moléculas, mas também nas ligações estruturais da proteína uma vez que a maioria das ligações que estabilizam uma proteína são ligações de hidrogênio.

Por fim, os detergentes também podem desnaturar proteínas, uma vez que são agentes químicos especializados em quebrar pontes dissulfeto, ou seja, as ligações mais importantes que determinam a estrutura terciária de uma proteína.

Em casos profundos de desnaturação, dificilmente as proteínas voltarão à sua conformação anterior, isso porque existe uma grande probabilidade de associações com aminoácidos distintos. Portanto, uma proteína, uma vez desnaturada, mesmo que seja renaturada, dificilmente terá sua função recuperada.

Como pudemos ver, a estrutura de uma proteína é essencial para a sua função, portanto, quando uma proteína apresenta defeitos no seu dobramento, isto pode causar problemas substanciais para a célula. Em alguns casos, esses erros podem contribuir inclusive, para o desenvolvimento de doenças graves.



Apesar de a célula possuir vários mecanismos que assegurem o dobramento correto das proteínas no seu interior, eventualmente dobramentos errôneos também podem ocorrer. Diversas doenças como por exemplo, diabetes do tipo 2, doença de Alzheimer, doença de Huntington e doença de Parkinson, podem surgir a partir de dobramentos errôneos de proteínas pela célula.

No caso de algumas doenças neurológicas, como por exemplo a doença de Alzheimer, ocorre o depósito de agregados insolúveis de proteínas (denominados placas amilóides) no cérebro e em outros tecidos.

A proteína amiloide β , que se deposita no cérebro de pacientes com Alzheimer, é um segmento de 40 resíduos que é hidrolisado de uma proteína precursora maior. Algumas mutações na proteína precursora, levam ao aumento da proteína amiloide β , o que, consequentemente, induz um aumento na probabilidade do dobramento errado desta proteína. O dobramento errôneo de uma proteína solúvel converte a proteína em uma fibra amiloide insolúvel, a qual é depositada nas placas amiloides.

2.3 Enzimas

Os sistemas vivos são formados por uma variedade enorme de reações bioquímicas, e quase todas elas são mediadas por catalisadores⁶ biológicos conhecidos como enzimas.

A maioria das enzimas são proteínas, com exceção de um pequeno grupo de moléculas de RNA catalíticas. Como toda proteína, a sua função está intimamente relacionada com a sua estrutura. Portanto, a atividade catalítica de uma enzima depende da integridade da sua conformação nativa. Se uma enzima for desnaturada, ou dissociada nas suas subunidades, a sua atividade catalítica será perdida. No nosso corpo, as enzimas possibilitam que diversas reações que não ocorreriam ao acaso aconteçam em apenas alguns segundos, ou mesmo em fração deles.

A reação de catalisação mediada pelas enzimas ocorre confinada em uma região específica denominada de **sítio ativo**. A molécula que se liga no sítio ativo e sobre a qual a enzima age, é denominada de **substrato**. Toda enzima é específica para um substrato e o complexo enzima-substrato, é fundamental para a ação enzimática.

⁶ Catalisador é qualquer molécula ou substância que acelera a velocidade de uma reação.

Uma reação enzimática simples pode ser escrita como:



Onde E, S e P representam enzima, substrato e produto respectivamente. ES e EP são complexos transitórios da enzima com o substrato e com o produto.

No final de uma reação enzimática, a enzima (E) permanece inalterada enquanto o substrato (S) sofre alterações transformando-se em um produto (P).

Algumas enzimas necessitam de componentes químicos adicionais para exercerem a sua função. Esses componentes são chamados de cofatores. Eles podem ser divididos em três grupos:

GRUPOS PROSTÉTICOS	são considerados como um cofator firmemente ligados às proteínas enzimáticas. Exemplo: o grupo heme da hemoglobina.
COENZIMAS	são moléculas orgânicas pequenas, termoestáveis que facilmente dissociam-se da proteína enzimática. Exemplo: as vitaminas.
ATIVADORES METÁLICOS	são representados por cátions metálicos mono ou divalentes como K^+ , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} ou Zn^{2+} . São indispensáveis para atividade de um grande número de enzimas. Esses íons podem estar fracamente ou firmemente ligados a uma proteína enzimática.

2.3.1 Energia de ativação enzimática

Grande parte do conhecimento sobre o modo como as enzimas catalisam as reações químicas é proveniente da teoria do estado de transição.

O estado de transição é um momento molecular transitório no qual eventos como a quebra de ligação, a formação de ligação ou o desenvolvimento de carga ocorrem com a mesma probabilidade de seguirem tanto para formar novamente o substrato como para formar o produto. A diferença entre os níveis energéticos do estado basal e do estado de transição é chamada de energia de ativação (ΔG^\ddagger). A energia de ativação é, portanto, a energia necessária para levar um mol de uma substância até seu estado de transição.

Quanto maior a energia de ativação mais difícil torna-se a reação. Uma substância não pode chegar à sua energia de ativação sem um agente ou um fator que possibilite o aumento dessa energia por parte da molécula. Os catalisadores atuam portanto, reduzindo a energia livre do estado de transição da reação catalisada (figura 2.13).

Uma característica importante dos catalisadores é que eles não sofrem nenhuma alteração molecular após a reação, e, além disso, eles não são consumidos durante o processo. Por conta disso, eles são extremamente úteis e desempenhar muito bem seu papel mesmo em pequenas quantidades.

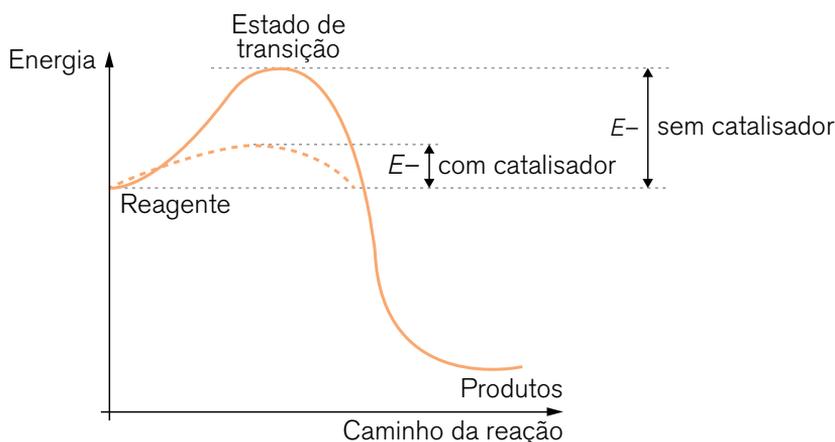


Figura 2.13 – Diagrama mostrando a energia livre de uma reação sem catalisador e com catalisador.

As enzimas conseguem acelerar as velocidades das reações químicas por meio de diferentes mecanismos catalíticos incluindo por exemplo, a catálise geral ácido-básica, catálise covalente e catálise por íons metálicos.

CATÁLISE GERAL ÁCIDO-BÁSICA	<p>é um processo no qual a transferência ou a remoção parcial de prótons de um ácido reduz a energia livre do estado de transição de uma reação.</p>
CATÁLISE COVALENTE	<p>acelera as velocidades das reações por meio da formação transitória de uma ligação covalente entre o catalisador e o substrato.</p>
CATÁLISE POR ÍONS METÁLICOS	<p>metais, tanto ligados firmemente à enzima quanto tomados da solução juntamente com o substrato, podem participar da catálise das reações. Os metais participam dos processos catalíticos de três maneiras principais: ligando-se ao substrato para orientá-lo apropriadamente para a reação; mediando reações de oxidação-redução por intermédio de mudanças reversíveis no estado de oxidação do íon metálico ou estabilizando eletrostaticamente cargas negativas.</p>

2.3.2 Fatores que influenciam na atividade enzimática

Um fator-chave que afeta a velocidade das reações enzimáticas é a concentração do substrato [S]. Quando o substrato é adicionado a uma enzima (E), a reação rapidamente atinge um estado estacionário no qual a velocidade pela qual o complexo ES se forma é compensada pela velocidade pela qual ES se decompõe. Em uma concentração fixa de enzima, à medida que a concentração de substrato aumenta, a atividade do estado estacionário aumenta de maneira hiperbólica até se aproximar de uma velocidade máxima característica denominada de $V_{\text{máx}}$ na qual, essencialmente, toda a enzima formou um complexo com o substrato.

A concentração de substrato que resulta em uma velocidade de reação igual à metade da $V_{\text{MÁX}}$ é a constante de Michaelis (K_m) a qual é característica para cada enzima agindo sobre determinado substrato.

$$V_0 = \frac{V_m \times [S]}{K_m + [S]}$$

Esta equação relaciona a velocidade inicial de uma reação (V_0) com $[S]$ e $V_{m\acute{a}x}$ por meio da constante K_m . A cinética de Michaelis-Menten também é denominada cinética do estado estacionário.

Da mesma forma que um substrato interfere com a velocidade de uma reação enzimática, a temperatura e o pH em que a reação ocorre também influenciam.

As enzimas têm um pH (ou uma faixa de pH) ótimo no qual a atividade catalítica é máxima. Da mesma forma, a temperatura também pode ser um fator limitante para a atuação das enzimas. Em uma temperatura perto de 0°C a enzima praticamente não apresenta nenhuma reação, ao se aumentar a temperatura a reação enzimática torna-se favorecida. Entretanto, a temperatura também é um fator que pode quebrar as ligações peptídicas das proteínas tirando a enzima de sua conformação nativa, e, portanto, sua função catalítica.

A temperatura e o pH, dessa forma, são responsáveis pela boa atuação enzimática, podendo alterar a conformação da molécula em casos de alterações bruscas, bem como podendo tornar a enzima muito mais eficiente no seu mecanismo de ação.

2.3.3 Inibidores Enzimáticos

Inibidores de enzimas são moléculas que interferem com a catálise, diminuindo ou interrompendo as reações enzimáticas. Uma só enzima pode ter muitos inibidores e a forma como eles atuam em uma determinada enzima também pode variar. Uma vez que as enzimas catalisam quase todos os processos biológicos em uma célula, os inibidores enzimáticos apresentam grande importância médica.

Os inibidores enzimáticos podem ser classificados em dois grupos: os inibidores *reversíveis* e os *irreversíveis*.

Os inibidores irreversíveis reagem quimicamente com as enzimas, deixando-as inativas permanentemente.

Já os inibidores reversíveis podem ser classificados de acordo com a forma como atuam na enzima. Eles podem ser classificados como inibidores reversíveis competitivos ou não competitivos.

Os competitivos possuem uma estrutura molecular muito semelhante à do substrato. Dessa forma, podem se ligar ao centro ativo da enzima formando um complexo enzima-inibidor semelhante ao complexo enzima-substrato. Entretanto, o complexo enzima-inibidor nunca formará o produto, portanto, a ação da enzima estará bloqueada, diminuindo assim a velocidade da reação.

Os não-competitivos não apresentam nenhuma semelhança estrutural com o substrato da reação que eles inibem. Na verdade, nesse tipo de inibição os inibidores atuam com ligações em radicais que não pertencem ao centro ativo da enzima. Esta ligação modifica a estrutura da enzima, afetando também a estrutura do centro ativo, não permitindo portanto que essa enzima se ligue ao seu substrato.

2.3.4 Isoenzimas

O termo isoenzima faz referência às diferentes formas moleculares (alelos) que uma determinada enzima pode apresentar, porém, reagindo sempre com o mesmo substrato, ou seja, são enzimas que diferem na sua sequência de aminoácidos porém apresentam funções catalíticas iguais ou semelhantes.

As isoenzimas resultam de mutações ao nível do DNA e que podem provocar diferenças significativas nas cargas iônicas das cadeias polipeptídicas e, ainda, nas suas dimensões e formas.

Segundo a União Internacional dos Bioquímicos, a definição de isoenzimas seria: “Múltiplas formas de uma enzima apresentando, entre si, diferenças na estrutura primária, determinadas geneticamente”.

As isoenzimas podem ocorrer em uma mesma espécie, em um mesmo tecido, ou até mesmo em uma mesma célula, podendo ser expressas em organelas distintas ou variar de acordo com o estágio de desenvolvimento da célula.

As diferentes formas de isoenzimas podem ser distinguidas umas das outras por propriedades bioquímicas, tais como propriedades cinéticas ou de regulação, qual o cofator utilizado por elas (NADH ou NADPH, por exemplo), ou na sua distribuição subcelular (solúveis ou ligadas à membrana).

A existência de isoenzimas permite o ajuste fino do metabolismo para satisfazer as necessidades particulares de um determinado tecido ou determinado estágio de desenvolvimento do organismo. Considere o exemplo da lactato desidrogenase (LDH), uma enzima com funções no metabolismo da glicose anaeróbica e síntese de glicose. A LDH foi uma das primeiras enzimas descobertas a possuir isoenzimas. Em tecidos de vertebrados existem pelo menos cinco diferentes isoenzimas da LDH. Os seres humanos apresentam duas cadeias polipeptídicas isoenzimáticas para esta enzima: a isoenzima H altamente expressa em coração (H de heart em inglês) e a isozima M (M de muscle em inglês) encontrada no músculo esquelético. As sequências de aminoácidos dessas duas

enzimas são 75% idênticas. A enzima funcional é tetramérica e muitas combinações diferentes das duas subunidades (H ou M) são possíveis de se encontrar. A isoenzima H₄, encontrada no coração, tem uma maior afinidade para determinados substratos do que a isoenzima M₄, por exemplo.

Estas diferenças no conteúdo de isoenzimas nos tecidos celulares podem ser uma importante ferramenta para diagnóstico clínico.

Voltemos ao exemplo da LDH novamente. É possível de se avaliar a época e a extensão de danos causados ao coração devido a enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) pela avaliação da liberação de isoenzimas de LDH do coração para o sangue. Pouco tempo depois de um ataque cardíaco, o nível sanguíneo de LDH total aumenta, havendo mais isoenzima LDH₂ do que a isoenzima LDH₁. Após 12 horas, as quantidades de LDH₁ e LDH₂ são muito semelhantes, e, após 24 horas há mais LDH₁ do que LDH₂. Essa mudança na proporção entre LDH₁/LDH₂, combinada com o aumento no sangue de outra enzima do coração, a creatina quinase, é uma forte evidência de um recente infarto do miocárdio.

Em geral, a distribuição das diferentes isoenzimas de uma determinada enzima reflete, pelo menos, quatro fatores:

1. **Diferentes padrões metabólicos em diferentes órgãos.** Por exemplo, para a glicogênio fosforilase, as isoenzimas presentes no músculo esquelético e no fígado apresentam diferentes propriedades reguladoras, refletindo os diferentes papéis de quebra de glicogênio nestes dois tecidos.

2. **Diferentes locais e funções metabólicas para as isoenzimas em uma mesma célula.** Por exemplo a isoenzima da isocitrato desidrogenase presente no citoplasma e na mitocôndria, exercendo diferentes papéis em cada local.

3. **Diferentes estágios de desenvolvimento em tecidos embrionários ou fetais e em tecidos adultos.** Por exemplo, o fígado fetal tem uma distribuição característica da isoenzima LDH, que muda conforme o órgão se desenvolve na sua forma adulta. Algumas enzimas do catabolismo da glicose em células malignas (cancerosas) ocorrem como sua fetal, e não como sua forma em adultos.

4. **Respostas diferentes de isoenzimas para moduladores alostéricos.** Esta diferença é útil para o ajuste fino de taxas metabólicas. Por exemplo, a hexoquinase IV (glicoquinase) do fígado e as isoenzimas hexoquinase de outros tecidos diferem na sua sensibilidade à inibição por glucose-6-fosfato.

ISOENZIMA	DISTÚRBO CLÍNICO
Fosfatase Alcalina (FAL) Hepática	Aumentada em hepatopatias
FAL Hepática Rápida	Sua presença é indicativa de câncer metastático no fígado
FAL Óssea	Sua presença é indicativa de tumor ósseo
FAL Intestinal	Aumentada em casos de cirrose e diabetes do tipo 2
Creatinoquinase (CK) MB	Sua presença é indicativa de infarto do miocárdio
CK MM	Aumento associado à doenças do músculo esquelético como distrofia muscular progressiva, trauma muscular e outras doenças associadas à degeneração celular.

Tabela 2.1 – Exemplos de isoenzimas utilizadas no diagnóstico clínico

2.4 Carboidratos

Os carboidratos são as biomoléculas mais abundantes na natureza. Elas estão presentes em todos os seres vivos e desempenham funções essenciais nos organismos como por exemplo a função energética devido a alta energia acumulada nas suas ligações químicas. Alguns carboidratos como o açúcar e o amido são as principais fontes de alimentos em muitas partes do mundo e a sua oxidação é a principal via de produção de energia das células não-fotossintéticas. Entre-

tanto, os carboidratos também pode apresentar funções como reconhecimento celular e resistência, conforme veremos mais a frente.

Os carboidratos são quimicamente mais simples do que os aminoácidos, contendo predominantemente carbono, hidrogênio e oxigênio os quais são combinados de acordo com a fórmula: $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Alguns carboidratos podem conter também nitrogênio, fósforo ou enxofre em sua composição.

Os carboidratos também são chamados de sacarídeos, glicídios, oses ou açúcares e quanto ao número de subunidades glicosídicas, podemos classificar os carboidratos como: monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos.

2.4.1 Monossacarídeos

Os monossacarídeos, ou açúcares simples, são sintetizados a partir de precursores menores como o CO_2 e a H_2O a partir da fotossíntese. Eles são sólidos, cristalinos e incolores, solúveis em água mas insolúveis em solventes apolares. A maioria possui um sabor adocicado.

Os monossacarídeos são aldeídos ou cetonas com dois ou mais grupos hidroxil e podem ser classificados de acordo com a natureza química de seu grupo carbonila e pelo número de seus átomos de carbono. Se o grupo carbonila⁷ for uma cetona, o açúcar será uma cetose enquanto que se o grupo carbonila for um aldeído, o açúcar será uma aldose. Quanto ao número de carbonos que compõem os monossacarídeos, existem as trioses, que são os monossacarídeos menores e mais simples, contendo três átomos de carbono. É o caso do gliceraldeído e a dihidroxicetona. As tetroses são formadas por quatro carbonos e não possuem grande importância para os seres vivos. As pentoses apresentam cinco carbonos e são principalmente representadas pelos carboidratos componentes dos ácidos nucleicos, DNA e RNA. As hexoses são formadas por seis átomos de carbono e têm como principal exemplo a glicose, que apresenta a fórmula química: $(\text{CH}_2\text{O})_6$, ou $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

A glicose é o produto da fotossíntese das plantas e além disso, participa da formação da celulose (que forma a parede celular das plantas) e da quitina (que constitui a carapaça dos artrópodes). Além de todas as suas funções no meio ambiente, a glicose é a principal molécula energética das células vivas, sendo degradada na respiração celular por uma série de reações químicas que culminam na produção de uma grande quantidade de energia para as células (Ver capítulo 4).

⁷ Carbonila é um grupo funcional constituído de um átomo de carbono e um de oxigênio ligados por uma dupla ligação. Esse grupo funcional pode fazer parte da composição química dos aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres, haletos ácidos e amidas.

Além da glicose, as hexoses mais comuns são a frutose e a galactose.

Um grupo aldeído se caracteriza pela presença, em sua estrutura, do grupamento $\text{H}-\text{C}=\text{O}$ ligado a um radical alifático ou aromático. Enquanto que as cetonas são caracterizadas pela existência de um grupamento carbonila ($\text{C}=\text{O}$) ligado a dois radicais orgânicos. As cetonas e os aldeídos são compostos orgânicos muito presentes em organismos vivos. Na indústria, exemplos desses compostos são o formol, formado por metanal (formaldeído) e água. Uma cetona muito conhecida é a acetona, utilizada na indústria de cosméticos como removedor de esmaltes.

2.4.2 Oligossacarídeos

Os oligossacarídeos, são carboidratos que resultam da ligação o-glicosídica entre dois a dez monossacarídeos. Uma ligação o-glicosídica é formada quando um grupo hidroxil de um açúcar reage com o carbono anomérico⁸ de outro (figura 2.14).

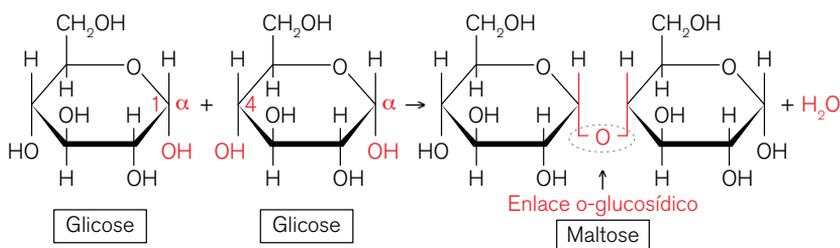


Figura 2.14 – Exemplo de uma ligação o-glicosídica entre dois monossacarídeos para dar origem a um dissacarídeo.

Os oligossacarídeos mais simples são os dissacarídeos, como por exemplo a maltose, lactose e a sacarose.

A lactose ocorre naturalmente apenas no leite. Já a sacarose, é o dissacarídeo mais abundante e é a principal forma pela qual os carboidratos são transportados nas plantas. Assim como a maioria dos açúcares, a sacarose tem um sabor adocicado, entretanto, devido à grande facilidade de ser encontrado e obtido das plantas, especialmente da cana-de-açúcar e da beterraba, ele é o mais utilizado, sendo conhecido como o açúcar de cozinha.

⁸ Carbono anomérico é aquele carbono que passa a ser quiral ou assimétrico (pode fazer quatro ligações diferentes) depois de ocorrer a ciclização da molécula que ele faz parte. O átomo de carbono do grupamento carbonila é um exemplo de carbono anomérico.

2.4.3 Polissacarídeos

A maioria dos carboidratos encontrados na natureza ocorrem como polissacarídeos: polímeros de médio a alto peso molecular. Os polissacarídeos também chamados de glicanos, diferem uns dos outros na identidade das unidades de monossacarídeos repetidas, no comprimento das cadeias, nos tipos de ligações unindo as unidades e no grau de ramificação da molécula.

Os homopolissacarídeos contém somente uma única espécie de monossacarídeo na sua composição. Já os heteropolissacarídeos, apresentam dois ou mais tipos diferentes de monossacarídeos.

Alguns homopolissacarídeos, como o amido e o glicogênio, servem como formas de armazenamento para monossacarídeos que são utilizados como combustíveis para a célula. Outros homopolissacarídeos como a celulose e a quitina, atuam como elementos estruturais em paredes celulares de plantas e em exoesqueletos de animais.

Já os heteropolissacarídeos, como por exemplo o peptideoglicano, fazem parte da camada rígida da parede celular bacteriana. Nos tecidos animais, o espaço extracelular é preenchido por alguns tipos de heteropolissacarídeos, como os glicosaminoglicanos, que fornecem proteção, forma e suporte para células, tecidos e órgãos.

2.4.4 Glicoconjugados

Muitos carboidratos podem fazer parte também de proteínas ou de lipídeos, são os chamados glicoconjugados. Alguns exemplos de glicoconjugados são as *glicoproteínas*, os *proteoglicanos* e os *glicolipídeos*.

As *glicoproteínas* ocorrem em todas as formas de vida e desempenham funções que compreendem desde funções enzimáticas, de transporte, receptoras, hormonais e até estruturais. O conteúdo de carboidrato das glicoproteínas pode variar de < 1% até > 90% em peso.

As cadeias polipeptídicas das glicoproteínas são sintetizadas sob controle genético, enquanto que as cadeias de carboidratos são geradas de forma enzimáticas e ligadas covalentemente ao polipeptídeo.

Muitas proteínas extracelulares ou da superfície celular são glicoproteínas. Os oligossacarídeos covalentemente ligados às proteínas influenciam o dobramento e a estabilidade das mesmas, fornecem informações críticas sobre o

destino das proteínas recém sintetizadas e permitem o reconhecimento específico por outras proteínas.

Os *proteoglicanos*, são glicoconjugados nos quais um ou mais glicanos⁹ grandes, chamados glicosaminoglicanos sulfatados (ex.: heparan-sulfato, sulfato de condroitina, dermatan-sulfato) estão covalentemente ligados a uma proteína central.

Os proteoglicanos podem promover pontos de adesão, reconhecimento e transferência de informação entre as células ou entre as células e a matriz extracelular.

Os glicolipídeos estão presentes na superfície celular de plantas, animais e bactérias (ex.: lipopolissacarídeo ou LPS) e podem servir como pontos específicos para o reconhecimento por lectinas¹⁰ ou então na transdução de sinais intracelulares.

2.5 Lipídeos

Os lipídeos são moléculas orgânicas com funções diversas e fundamentais nos seres vivos. Ao contrário das proteínas e dos carboidratos, os lipídeos não são poliméricos. A principal propriedade característica dos lipídios é de serem compostos apolares, e, portanto, insolúveis em água. Os lipídeos são solúveis apenas em solventes orgânicos como clorofórmio e metanol.

Dentre as diversas funções biológicas dos lipídeos estão a de reserva energética, formação das membranas celulares e sinalizadores e co-fatores celulares (vitaminas, hormônios etc).

Na natureza, os lipídios também estão distribuídos em grande escala e podem ser extraídos de animais e plantas para diversos fins, como por exemplo os óleos de cozinha, margarinas, manteigas, sabões, resinas, lubrificantes, etc.

2.5.1 Ácidos graxos

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos constituídos por um radical carboxila e uma cadeia de hidrocarbonetos formada por um número variável de 4 a 36 carbonos (figura 2.16). A maioria das gorduras e óleos utilizados como formas de armazenamento de energia nos organismos vivos são derivados dos ácidos graxos.

⁹ O termo glicanos refere-se à oligossacarídeos ou polissacarídeos.

¹⁰ Lectinas são glicoproteínas capazes de se ligar a diversos tipos de carboidratos, possuindo diversas atividades biológicas potenciais como reconhecimento e sinalização celular.

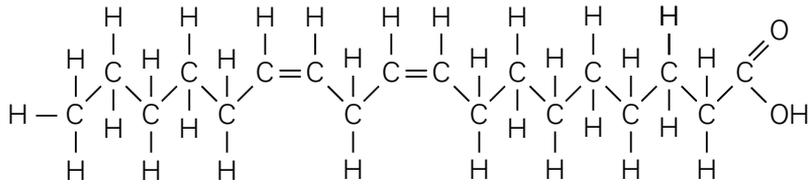


Figura 2.16 – Exemplo de um ácido graxo.

Alguns ácidos graxos apresentam a sua cadeia de carbonos totalmente saturada (sem ligações duplas) e não ramificadas, são os chamados ácidos graxos saturados. Em outros, a cadeia apresenta uma ou mais ligações duplas, são os chamados ácidos graxos monoinsaturados (contendo uma dupla ligação) ou poli-insaturados (contendo duas ou mais duplas ligações). A maioria dos ácidos graxos apresentam também um número par de átomos de carbonos.

Os ácidos graxos saturados são normalmente encontrados na forma sólida (gordura) e em produtos de origem animal, como leite integral, manteiga, creme de leite, queijos gordurosos, banha, bacon e gordura das carnes.

Os ácidos graxos insaturados são normalmente encontrados na forma líquida (óleo), como óleo de oliva, óleo de girassol, milho, soja, algodão, óleos de peixes e em diversos outros produtos de origem vegetal.

As ligações duplas dos ácidos graxos quase sempre possuem a configuração *cis*. Isto acontece quando os hidrogênios da cadeia se encontram no mesmo lado do plano. Quando eles se encontram em lados opostos, são denominados de *trans* (figura 2.17).

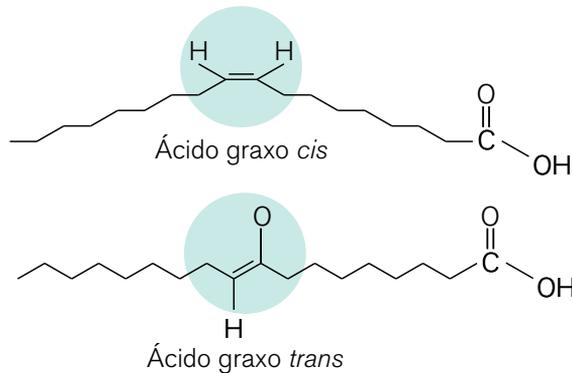


Figura 2.17 – Estrutura *cis* e *trans* de um ácido graxo insaturado.

Os ácidos graxos insaturados de estrutura trans estão presentes em produtos industrializados, como na margarina e na gordura vegetal hidrogenada. Se consumido em excesso, os ácidos graxos trans pode ser tão ou mais prejudiciais que os ácidos graxos saturados, pois eles podem elevar os níveis de colesterol no sangue, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

2.5.2 Triglicerídeos

Os triglicerídeos são lipídeos derivados da combinação de um glicerol (álcool) com um ácido graxo por meio de uma reação de esterificação¹¹.

Os triglicerídeos atuam como reserva de energia em animais e não estão presentes nas estrutura das membranas. Nos vertebrados, os adipócitos, células especializadas no armazenamento de gorduras, armazenam uma grande quantidade de triglicerídeos. Os triglicerídeos também são armazenados como óleos nas sementes de vários tipos de plantas.

As gorduras são um eficiente meio de armazenamento de energia porque são menos oxidadas do que os carboidratos e as proteínas, fornecendo uma quantidade muito maior de energia que as demais moléculas biológicas.

O conteúdo gorduroso de seres humanos normais (21% nos homens e 26% nas mulheres), permite que eles sobrevivam a um jejum de dois a três meses. Já o glicogênio, que também atua como uma molécula de reserva energética, fornece a energia necessária ao organismo por menos de um dia.

2.5.3 Lipídeos de membrana

Uma característica única a todos os lipídeos que compõem as membranas biológicas é que eles são anfipáticos, ou seja, uma extremidade da molécula é hidrofóbica e a outra é hidrofílica. Devido às interações hidrofóbicas que ocorrem entre os lipídeos entre si e às interações hidrofílicas com a água, as camadas das células são direcionadas à formarem uma bicamada (figura 2.18).

11 Esterificação é a reação química que ocorre entre um ácido carboxílico e um álcool, formando um ester e uma molécula de água.

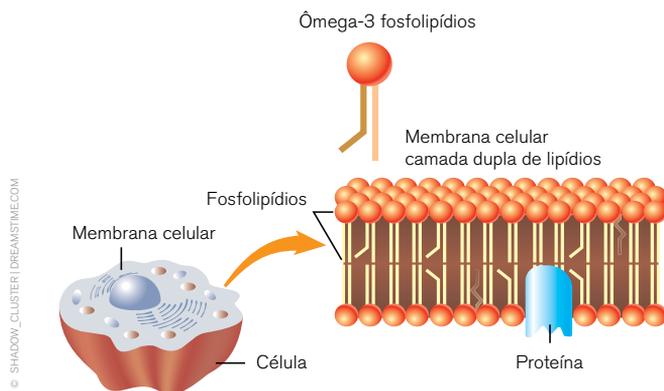


Figura 2.18 – Estrutura da bicamada lipídica da membrana plasmática de uma célula.

As porções hidrofílicas dos compostos anfipáticos podem conter apenas um único grupo $-OH$ em uma extremidade do sistema de anéis do esterol, ou podem ser bem mais complexas. Nos glicerofosfolipídeos e alguns esfingolipídeos, o grupo polar da cabeça está unido à porção hidrofóbica por uma ligação fosfodiéster, estes lipídeos são os chamados *fosfolipídeos*. Outros esfingolipídeos não apresentam fosfato, porém apresentam um açúcar simples ou um oligossacarídeo complexo em suas extremidades polares, são os chamados *glicolipídeos*.

Os *glicerofosfolipídeos*, também conhecidos como fosfoglicerídeos, são os principais componentes lipídicos das membranas biológicas. Eles são derivados do glicerol que contém um fosfato na sua estrutura. Os mais simples são os ácidos *fosfatídicos*.

Os *glicerofosfolipídeos* são denominados de acordo com o álcool polar no grupo da cabeça da molécula. Por exemplo, a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina possuem a colina e a etanolamina como grupos polares da cabeça.

Os *esfingolipídeos* contém um grupo polar na cabeça e duas caudas apolares. Contudo, ao contrário dos glicerofosfolipídeos, eles não contém glicerol na sua estrutura e são derivados de um amino álcool.

A ceramida¹² é o precursor estrutural de todos os esfingolipídeos.

Há três subclasses de esfingolipídeos: as esfingomielinas, os glicoesfingolipídeos e os gangliosídeos, todos eles derivados da ceramida porém diferindo em seus grupos de cabeças polares.

12 Ceramida é o composto resultante quando um ácido graxo é unido em ligação amida ao NH_2 no carbono 2.

As porções de carboidratos presentes em alguns esfingolípídeos definem os grupos sanguíneos humanos. Outros esfingolípídeos, como os gangliosídeos ficam concentrados na superfície externa das células, onde apresentam pontos de reconhecimento para moléculas extracelulares ou superfícies de células vizinhas.

Os esteróis apresentam como característica um núcleo esteroide, que consiste de quatro anéis fusionados. O colesterol é um dos principais esteróis nos animais.

Além de seus papéis como constituintes de membrana, os esteróis atuam como precursores para uma diversidade de produtos com atividades biológicas específicas como por exemplo os hormônios esteroides.

2.6 Vitaminas

As vitaminas são micronutrientes essenciais para a saúde humana. Porém, elas não podem ser produzidas pelo nosso organismo sendo, portanto, necessário obtê-las diariamente a partir de nossa alimentação. A grande maioria das vitaminas conhecidas fazem parte de coenzimas ou de grupos prostéticos¹³ de importantes enzimas.

As vitaminas são divididas em dois grupos: as lipossolúveis, que são solúveis somente em solventes orgânicos apolares, por exemplo as vitaminas A, D, E e K. E as vitaminas hidrossolúveis que podem ser extraídas de alimentos por solventes aquosos, por exemplo as vitaminas C e do complexo B.

2.6.1 Vitaminas lipossolúveis

A vitamina A também conhecida como retinol, atua como hormônio e como pigmento fotossensível do olho dos vertebrados.

O derivado da vitamina A, o ácido retinoico, regula a expressão gênica no desenvolvimento do tecido epitelial, incluindo a pele. Ele é o principal composto ativo de drogas utilizadas para o tratamento de acne grave e rugas na pele.

Já o retinal, outro derivado da vitamina A, é o pigmento que inicia a resposta da retina à luz, produzindo um sinal neuronal para o cérebro.

13 Um grupo prostético é um componente de natureza não-proteica presente em proteínas conjugadas ou enzimas, que é essencial para a atividade biológica dessas proteínas.

Ela está presente em fígado de peixe, fígado, ovos, leite integral e manteiga. Em vertebrados, o β -caroteno, o pigmento que dá a aparência de cor amarela nos vegetais, pode ser convertido enzimaticamente em vitamina A.

A deficiência dessa vitamina, leva a uma variedade de sintomas nos humanos como problemas de pele, atraso no crescimento, problemas de visão e cegueira noturna.

A vitamina D também chamada de colecalciferol, normalmente é formada na pele a partir de 7-deidrocolesterol em uma reação fotoquímica catalisada pelo componente UV da luz solar. Ela fixa o cálcio e o fósforo em dentes e ossos e é muito importante para crianças, gestantes e mães que amamentam.

A vitamina D3 não é biologicamente ativa, mas ela pode ser convertida enzimaticamente em 1,25-diidroxicolecalciferol, um hormônio que regula a captação de cálcio no intestino e os níveis de cálcio nos rins e nos ossos.

A vitamina D2 é estruturalmente similar à D3 tendo ambas os mesmos efeitos biológicos.

A vitamina D está presente nos óleos de fígado de peixes, leite, manteiga, gema de ovo e castanhas. E a sua carência provoca raquitismo, cáries e descalcificação dos ossos.

A vitamina E ou tocoferol são antioxidantes biológicos. Sua estrutura contém um anel aromático que reage com formas reativas de radicais de oxigênio e outros radicais livres e os destrói, protegendo assim os ácidos graxos insaturados da oxidação e impedindo o dano oxidativo aos lipídeos de membrana. Por reduzir os radicais livres nas células, essa vitamina pode auxiliar a diminuição da inflamação. As vitaminas E são encontradas nos ovos e nos óleos vegetais e são especialmente abundantes no germe de trigo. A falta desta vitamina pode induzir despigmentação da pele e cabelo, esterilidade em ratos e fragilidade nas hemácias nos humanos.

A vitamina K ou filoquinona é essencial para a produção da protrombina no sangue. A protrombina é uma enzima proteolítica importante para a coagulação sanguínea. São encontradas na maioria das verduras como alface, couve, espinafre, agrião etc. A sua falta pode retardar o tempo de coagulação sanguínea e causar hemorragia.

2.6.2 Vitaminas hidrossolúveis

Dentre essas vitaminas, estão aquelas do complexo B, como por exemplo a vitamina B1, também conhecida como tiamina. Ela auxilia no metabolismo dos carboidratos, favorece a absorção de oxigênio pelo cérebro, equilibra o sistema nervoso e assegura o crescimento normal do organismo. Elas estão presentes nas carnes de porco, cereais integrais, nozes, lentilha, soja e gema de ovos.

A sua carência leva a perda de peso, favorecimento da inflamação dos nervos, fraqueza muscular, distúrbios cardiovasculares, hemorragias digestivas, cianose entre outros.

A vitamina B2 ou riboflavina, pode ser convertida em coenzimas, como a flavina adenina difosfato (FAD) e flavina adenina monofosfato (FMN), importantes nos processos de transporte de elétrons durante a respiração celular (capítulo 4). Elas podem ser encontradas em fígados, levedo de cerveja, espinafre e berinjela e a sua carência pode induzir dermatite seborreica, lesões nas mucosas, como lábios e narinas e fotofobia.

Já a vitamina B6 ou piridoxina atua no metabolismo dos aminoácidos (capítulo 4) e pode ser encontrada em carnes de boi e porco, fígado, cereais integrais, batata e banana. Sua falta pode causar dermatite, inflamação da pele e das mucosas.

A vitamina B12 ou cobalamina é a mais complexa estruturalmente dentre as vitaminas do complexo B. Ela colabora na formação dos glóbulos vermelhos e na síntese dos ácidos nucleicos pela célula. É encontrada em fígado de boi, ostras, ovos, peixes, aveias. A sua falta pode causar anemia perniciosa, irritabilidade, distúrbios gástricos, depressão nervosa, perda de memória e fraqueza muscular.

A vitamina C ou ácido ascórbico auxilia na absorção do ferro pelas células, favorece a cicatrização e o crescimento normal dos ossos e também têm papel antioxidante. É encontrada nos limões, laranjas, abacaxis, mamãos, goiabas, cajus, alface, agrião, tomate, cenoura, pimentão, nabo, espinafre, etc. A sua falta pode causar problemas nas gengivas e na pele.

2.7 Sais Minerais

Os sais minerais são substâncias inorgânicas essenciais para o funcionamento adequado do organismo. Eles estão presentes como eletrólitos nos líquidos corporais, como componentes de enzimas e também de alguns hormônios.

Os sais minerais são elementos que têm sua origem a partir do solo não sendo, portanto, produzidos pelos seres vivos. Para conseguirmos os sais necessários para nossa sobrevivência é necessário adquiri-los por meio de uma alimentação balanceada.

Os minerais podem ser classificados em macrominerais que são aqueles cujas necessidades diárias superam 100 mg. Nesse grupo encontram-se o cálcio, fósforo, sódio, potássio, cloro, magnésio e enxofre. E os microminerais que são aqueles cuja necessidade diária é inferior a 100 mg. Nesse grupo, podemos destacar o ferro, cobre, zinco, manganês, iodo, selênio e flúor.

Dentre os minerais mais importantes para o nosso corpo estão o cálcio e o fósforo.

O íon cálcio está entre os principais componentes minerais do organismo e tem atividade fundamental na mineralização óssea. No adulto, cerca de 98% do cálcio está localizado nos ossos, principalmente sob forma de hidroxiapatita, um composto químico constituído por cálcio e fósforo. O restante, cerca de 2%, encontra-se no líquido extracelular e em outros tecidos, principalmente no músculo esquelético.

Além disso, o cálcio também tem importância em vários processos fisiológicos, como o da coagulação sanguínea, na transmissão dos impulsos nervosos, na manutenção do mecanismo de contração e relaxamento das musculaturas esquelética e cardíaca, nas ativações enzimáticas, regulação das glândulas endócrinas e exócrinas e na manutenção da integridade e permeabilidade celular.

O mineral fósforo atua principalmente na formação da estrutura óssea juntamente com o cálcio, na forma de hidroxiapatita. Além disso, ele atua no equilíbrio ácido-básico dos fluidos através do sistema-tampão fosfato e também como constituinte de fosfolípidos estruturais das membranas celulares. O fósforo também é armazenado em ligações de fosfato de alta energia na molécula de adenosina trifosfato (ATP) e participa do metabolismo de proteínas e de outros minerais.

Além disso, esse mineral é um componente fundamental dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e de fosfoproteínas envolvidas na fosforilação oxidativa das mitocôndrias. Ainda, o fosfato é um significativo tampão urinário, sendo o fosfato urinário o principal responsável pela acidez urinária.

Bioquimicamente, o fósforo é fundamental no metabolismo intermediário de proteína, lipídeos e carboidratos e como parte do glicogênio. Estimula enzimas glicolíticas (hexoquinase, fosfofrutoquinase) e participa da fosforilação de vários intermediários glicolíticos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5a ed. Artmed. 2011.

VOET, D.; VOET, J.D.; PRATT, C.W. **Fundamentos de Bioquímica**. Artmed. 2001.

BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L. **Bioquímica**. 5a ed. Guanabara Koogan. 2004.

3

Bioenergética

Este capítulo tem o objetivo de descrever as principais reações bioquímicas envolvidas com a geração de energia química utilizada pelas células e como as células dos organismos vivos executam essas séries de reações químicas. Em algumas dessas reações, moléculas pequenas (que estudamos no capítulo anterior) como os aminoácidos, açúcares e lipídeos, são utilizadas diretamente ou modificadas para suprir a célula com todas as outras moléculas de que elas necessitam para sobreviver. Em outras reações, essas moléculas pequenas são utilizadas para construir uma variedade enorme de moléculas maiores como as proteínas, ácidos nucleicos e outras macromoléculas que dão aos seres vivos todas as suas características.

Para executar essas inúmeras reações químicas, os organismos vivos precisam não apenas de uma fonte de átomos na forma das biomoléculas que já aprendemos, mas também de uma fonte de energia.

Neste capítulo discutiremos como as células utilizam a energia de átomos e do meio ambiente para criar a ordem molecular que permite com que a vida seja possível.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo, esperamos que você consiga compreender:

- O conceito de Bioenergética;
 - As principais propriedades da Termodinâmica;
 - Os principais tipos de reações químicas que acontecem na célula viva;
 - O conceito do que é a fotossíntese e a respiração celular;
 - Quais as moléculas energeticamente carregadas no interior das células vivas;
-

3.1 Bioenergética

Ao contrário da matéria não viva, os seres vivos mantêm e criam uma ordem em todos os níveis, desde estruturas em grande escala como por exemplo, um animal ou uma flor, até a organização das moléculas que formam os organismos. Para criar essa ordem, as células dos organismos vivos executam uma série enorme de reações químicas. Nessas reações, moléculas pequenas como aquelas que estudamos no capítulo anterior, como os aminoácidos, carboidratos e lipídeos, são utilizadas diretamente ou então elas são modificadas para a formação de outras moléculas necessárias para a sobrevivência da célula.

Essa propriedade inerente nos seres vivos é possível devido a mecanismos celulares elaborados que extraem energia do ambiente e a convertem em energia armazenada em ligações químicas.

A bioenergética é o estudo quantitativo dessas transduções energéticas, ou seja, dessas conversões de um tipo de energia em outra, bem como da natureza e da função dos processos químicos envolvidos nessas transduções.

3.2 Termodinâmica

A tendência universal de as coisas se tornarem desordenadas é expressa em uma lei fundamental da física que é a segunda lei da termodinâmica. Segundo esta lei, no universo, ou em qualquer sistema isolado, o grau de desordem somente tende a crescer.

Podemos apresentar segunda lei em termos de probabilidades e dizer que o sistema mudará espontaneamente para a organização de maior probabilidade. Veja o exemplo a seguir.

Considerando-se uma caixa contendo 100 moedas com a face da cara voltada para cima, se ocorrer uma sequência de acidentes que perturbem a caixa, o arranjo entre as moedas contidas lá dentro vai se alterar e a probabilidade de obtermos 50 moedas voltadas com a face cara para cima e 50 voltadas com a face coroa para cima é maior do que todas as moedas voltadas com a face cara para cima. A razão é que existe um número maior de arranjos possíveis nos quais cada moeda individualmente pode chegar a um resultado de 50 a 50, mas existe somente um arranjo que mantém todas as moedas orientadas com a face cara para cima.

Da mesma maneira, uma caixa de fósforos após sofrer uma perturbação, a tendência é que os palitos fiquem desordenados a não ser que seja feito um esforço intencional para arrumá-la (figura 3.1).



Figura 3.1 – Segunda Lei da Termodinâmica. Espontaneidade no sentido da desordem.

A medida do estado de desordem de um sistema é denominada de entropia do sistema, sendo que quanto maior a desordem, maior a entropia. Assim, uma outra maneira de se expressar a segunda lei da termodinâmica é dizer que o sistema mudará espontaneamente para o estado de organização que tiver maior entropia.

Os organismos vivos consistem em uma coleção de moléculas, cujo grau de organização é muito maior que o dos componentes do seu meio ambiente a partir dos quais eles são formados, e os organismos produzem e mantêm a organização, aparentemente ignorando a segunda lei da termodinâmica. Entretanto, esse não é o caso, porque as células não são sistemas isolados. Elas tomam energia dos seus ambientes na forma de alimento, moléculas inorgânicas ou fótons do sol e usam essa energia para gerar ordem para elas mesmas, produzindo novas ligações químicas ou construindo grandes macromoléculas.

Durante as reações químicas que geram ordem, parte da energia utilizada pelas células é convertida em calor. Este calor é denominado de energia cinética.

A energia cinética é energia na sua forma mais desordenada, ou seja, a colisão aleatória das moléculas. Em razão do fato de as células não serem sistemas isolados, a energia cinética que as reações geram é dispersa rapidamente pelos arredores das células, aumentando assim a intensidade do movimento cinético das moléculas ao redor, conseqüentemente elevando a entropia, ou desordem do ambiente (figura 3.2).

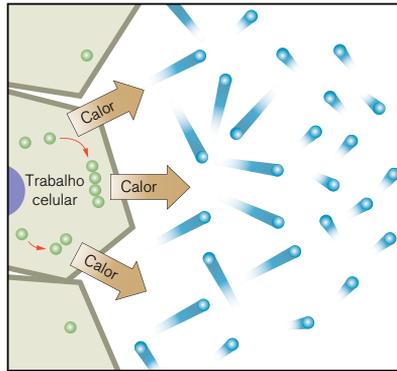


Figura 3.2 – Esquema ilustrando a desordem causada pela liberação de calor no ambiente ao redor da célula.

Os sistemas biológicos jamais atingem o equilíbrio com o seu meio ambiente, e a constante interação entre os sistemas biológicos e o meio explica como os organismos podem se auto-organizar enquanto operam de acordo com a segunda lei da termodinâmica.

De onde vem o calor que as células liberam? Segundo a primeira lei da termodinâmica, toda energia é convertida de uma forma à outra, mas não pode ser criada ou destruída. Assim, uma célula pode quebrar um alimento e converter parte da energia química presente nas moléculas do alimento em energia cinética, com indução de movimentos térmicos das moléculas. Essa conversão de energia química em energia cinética é essencial para que as reações que ocorrem dentro da célula façam com que o universo como um todo fique mais desordenado, assim como a segunda lei exige.

CONEXÃO

Segundo a primeira lei da termodinâmica, a energia pode ser convertida de uma forma para outra, mas, nesse processo, a quantidade total de energia se mantém conservada. Ou seja, diferentes formas de energia são interconvertíveis, mas não pode ser criada ou destruída.

Por exemplo, uma grande quantidade de energia de ligação química, liberada da forma de água durante uma reação química, é inicialmente convertida em energia cinética do movimento muito rápido que ocorre entre as duas novas moléculas de água que estão sendo formadas. Entretanto, colisões com outras moléculas fazem com que instantaneamente essa energia cinética se distribua perfeitamente pelos arredores na forma de energia térmica ou seja, o calor liberado.

As células também podem converter a energia química que elas armazenam nas moléculas em energia cinética para fazer, por exemplo, motores moleculares, como as proteínas que realizam o transporte de moléculas de um lado a outro no citoplasma.

Por fim, as células também são capazes de converter energia luminosa em energia química por meio da fotossíntese como explicado mais abaixo.

3.3 Tipos de reações bioquímicas

O número de reações metabólicas que ocorrem em uma célula viva é enorme. A maior parte das células têm a capacidade de realizar milhares de reações específicas, catalisadas por enzimas (Ver capítulo 2). A maior parte dessas reações pertence a uma das quatro categorias descritas a seguir.

3.3.1 Reações químicas que criam ou quebram ligações carbono-carbono (C – C)

As ligações covalentes, uma das principais ligações existentes entre as moléculas biológicas, consiste em um par de elétrons compartilhados. Esta ligação pode ser rompida geralmente de duas maneiras: por uma clivagem homolítica, na qual cada átomo deixa a ligação na forma de um radical, carregando um elétron desemparelhado. Ou por uma clivagem heterolítica, a qual é mais comum, na qual um átomo retém os dois elétrons da ligação.

As espécies mais frequentemente geradas quando ocorre a clivagem homolítica de ligações covalentes entre C–C e C–H são dois radicais de carbono para a primeira e um radical de carbono mais um átomo de hidrogênio na segunda. Ou então, no caso de uma clivagem heterolítica, ocorre a geração de um carbânion¹ mais um próton H⁺, ou a geração de um carbocátion² mais um hidreto H⁻, ou a geração de um carbânion mais um carbocátion.

Outro ponto a ser revisado é que muitas reações bioquímicas envolvem interações entre nucleófilos (grupos funcionais ricos em elétrons e capazes de doá-los) e eletrófilos (grupos funcionais deficientes em elétrons e que os procuram). Os nucleófilos doam elétrons e combinam-se com os eletrófilos. Um átomo de carbono pode atuar tanto como um nucleófilo quanto um eletrófilo.

¹Um carbânion é um ânion de um composto orgânico onde a carga negativa recai sobre um átomo de carbono.

²Um carbocátion é um íon com um átomo de carbono carregado positivamente.

A clivagem heterolítica de uma reação C – C gera um carbânion e um carbocátion. Inversamente, a formação de uma ligação C – C envolve a combinação de um carbânion nucleofílico e um carbocátion eletrofílico. Carbânions e carbocátions são tão instáveis que a sua formação como intermediários de reação pode ser energeticamente inacessível, mesmo com a participação de enzimas catalíticas. Ou seja, são reações impossíveis a não ser que seja fornecido um auxílio químico na forma de grupos funcionais contendo átomos eletronegativos (O e N) que podem alterar a estrutura eletrônica dos átomos de carbonos adjacentes, de forma a estabilizar e facilitar a formação dos intermediários carbânion e carbocátion.

A importância do grupo carbonil é evidente nas três principais classes de reações em que ligações C – C são formadas ou quebradas. Essas reações são: as condensações aldólicas, a qual é uma reação inversa à da aldolase na glicólise, que converte um açúcar de seis carbonos em dois açúcares de três carbonos cada (ver capítulo 4); condensação de Claisen, na qual o carbânion é estabilizado pelo carbonil de um tio éster adjacente e descarboxilações, nas quais um grupo carboxílico é eliminado. Em todas essas reações, um intermediário carbânion é estabilizado por um grupo carbonil, e em muitos casos, outro grupo carbonil fornece o eletrófilo com o qual o carbânion nucleofílico reage.

3.3.2 Rearranjos internos: isomerizações e eliminações

Outro tipo comum de reação química que ocorre no interior das células são os rearranjos intramoleculares nos quais a redistribuição de elétrons resulta em diferentes tipos de alterações, porém sem alterar o estado de oxidação global da molécula. Por exemplo, grupos diferentes em uma molécula podem sofrer oxidação-redução, sem variar o estado líquido de oxidação da molécula.

Uma reação de isomerização por exemplo, é aquela na qual um composto se rearranja e se transforma no seu isômero (ver capítulo 2).

As reações de eliminação são reações orgânicas na qual ocorre a eliminação de átomos ou grupos de átomos de moléculas, num processo inverso às reações de adição. As principais reações desse tipo são constituídas pela perda de dois átomos ou grupos adjacentes, formando uma ligação dupla na estrutura. Exemplos de reações de eliminações são a desidrogenação (eliminação de um hidrogênio) e desidratação (eliminação de uma molécula de água).

Um exemplo de reação de eliminação que não afeta o estado de oxidação global de uma molécula é a perda de água por um álcool, resultando na introdução de uma ligação C = C.

3.3.3 Reações de transferência de grupos

A transferência de grupos acil, glicosil e fosforil de um nucleófilo para outro é comum em células vivas. Essas reações de transferência ocorrem com frequência durante o metabolismo celular como veremos no próximo capítulo. As reações de transferência de grupos fosforil são um tipo especialmente importante de transferência de grupos nas células, pois ativam moléculas para reações subsequentes, que anteriormente seriam altamente desfavoráveis.

Em um número muito grande de reações metabólicas, um grupo fosforil ($-\text{PO}_3^{2-}$) é transferido do ATP (descrito a seguir) para um álcool, formando um éster-fosfato, ou para um ácido carboxílico, formando um anidro misto. A grande família de enzimas que catalisam a transferência de grupos fosforil, com o ATP como doador, é chamada de cinase.

3.3.4 Reações de oxidação-redução

O termo oxidação significa a adição de átomos de oxigênio a uma molécula. Entretanto, diz-se que ocorre oxidação em qualquer reação na qual há transferência de elétrons de um átomo a outro. Portanto, oxidação refere-se à remoção de elétrons e a reação oposta, denominada de redução, envolve a adição de elétrons. Dessa forma, o Fe^{2+} é oxidado quando perde um elétron tornando-se Fe^{3+} , e o átomo de cloro é reduzido se ganhar um elétron, tornando-se Cl^- . Uma vez que, em uma reação química o número de elétrons é conservado (sem perda ou ganho líquido), oxidação e redução sempre ocorre simultaneamente, isto é, se uma molécula ganha um elétron na reação (redução), uma segunda molécula necessariamente deverá perder um elétron (oxidação).

Quando uma molécula de açúcar é oxidada até CO_2 e H_2O , por exemplo, a molécula de O_2 envolvida na formação de H_2O ganha elétrons, e assim diz-se que ela foi reduzida.

3.4 Fotossíntese

A energia solar é incorporada no mundo dos seres vivos pela fotossíntese, processo no qual células fotossintéticas convertem a energia eletromagnética da luz do sol em energia de ligação química (figura 3.3).

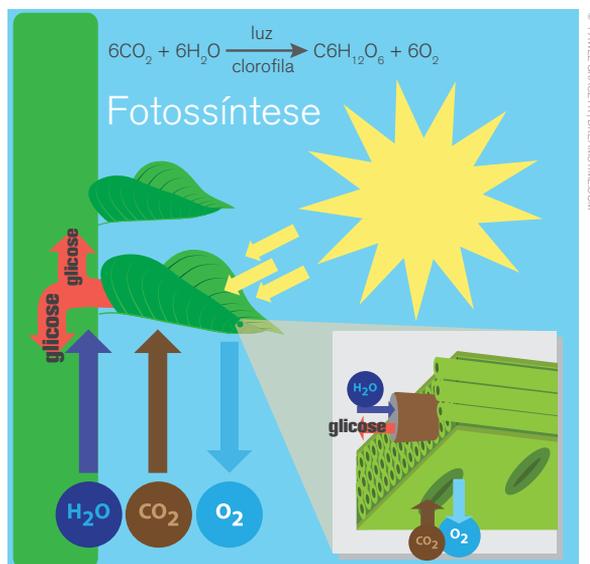


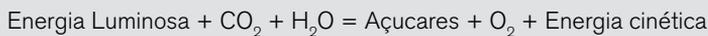
Figura 3.3 – Os organismos fotossintéticos utilizam a energia solar para a síntese de moléculas orgânicas.

Os organismos fotossintéticos, que incluem plantas, algas e algumas bactérias, são capazes de obter de fontes inorgânicas, todos os átomos que necessitam. As plantas por exemplo, utilizam o carbono do dióxido de carbono da atmosfera, o hidrogênio e o oxigênio da água, o nitrogênio da amônia e de nitratos do solo. Elas usam a energia derivada da luz solar para formar as ligações químicas entre esses átomos, ligando-os em unidades químicas pequenas, como por exemplo, os açúcares, os aminoácidos e os ácidos graxos. Todas essas substâncias servirão, posteriormente, de nutrientes para animais que depois se alimentarão dessas plantas.

As reações de fotossíntese ocorrem em dois estágios. No primeiro, que depende da luz, a energia da luz solar é capturada e armazenada transitoriamente como energia de ligação química em pequenas moléculas especializadas que

agem como carreadores de energia nos seus grupamentos químicos. O oxigênio molecular (O_2), proveniente da quebra da água é liberado como produto secundário neste primeiro estágio.

No segundo estágio (independente da luz), as moléculas carreadoras de energia são utilizadas no processo de fixação do carbono, no qual os açúcares são produzidos a partir do gás carbônico (CO_2) e de água (H_2O). Por produzirem açúcar, essas reações geram uma fonte essencial de energia armazenada em ligações químicas que podem ser utilizadas tanto pela própria planta como também para os animais que se alimentam dela.



A fotossíntese pode ser resumida na seguinte equação:

3.5 Respiração celular

Todas as células animais e vegetais são mantidas pela energia armazenada nas ligações químicas de moléculas orgânicas. Para que essa energia seja utilizada em todos os processos celulares, como crescimento, reprodução, etc, os organismos devem ser capazes de extraí-la.

Tanto nas plantas como nos animais, a energia é retirada das moléculas orgânicas por um processo de oxidação gradual ou queima controlada.

A atmosfera terrestre é formada por 21% de oxigênio, e na presença de oxigênio, a forma energeticamente mais estável do carbono é o CO_2 , enquanto que a do hidrogênio é a H_2O . Uma célula é capaz de obter energia a partir dos açúcares ou outras moléculas orgânicas porque possibilita que os átomos de carbono e hidrogênio dessas moléculas sejam oxidados. Este processo de oxidação é conhecido como respiração celular.

A fotossíntese e a respiração celular são processos complementares, ou seja, as interações entre as plantas e os animais têm uma única direção. O oxigênio liberado pela fotossíntese é consumido na combustão de moléculas orgânicas por praticamente todos os organismos vivos e as moléculas de CO_2 , que são fixadas nas moléculas orgânicas por fotossíntese, são liberadas na atmosfera pela respiração celular (figura 3.4).

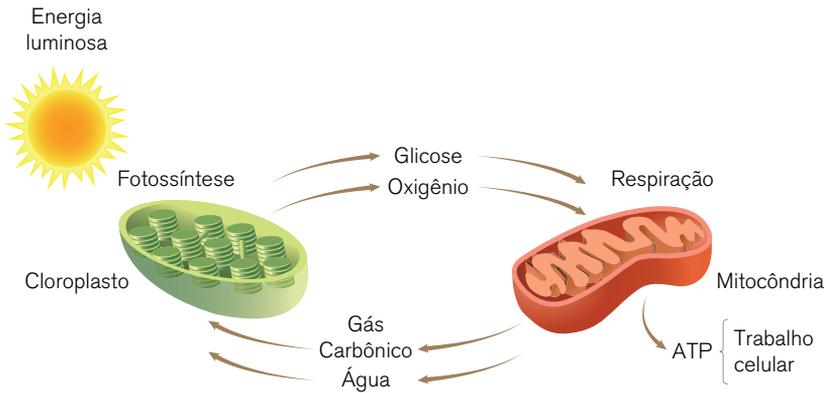


Figura 3.4 – Relação entre fotossíntese e respiração celular.

3.6 Compostos ricos em energia

A energia liberada pela oxidação das moléculas dos alimentos deve ser armazenada temporariamente antes de ser utilizada pela célula. Em muitos casos, a energia é armazenada como energia química em um pequeno conjunto de moléculas carreadoras, contendo uma ou mais ligações covalentes ricas em energia.

As moléculas carreadoras se difundem rapidamente através das células e, dessa forma, carregam suas ligações ricas em energia do lugar onde são geradas para os locais onde a energia é utilizada para a biossíntese e outras atividades essenciais para as células.

As moléculas carreadoras ativadas armazenam energia em uma forma facilmente permutável, tanto na forma de grupos químicos prontamente transferíveis, como na forma de elétrons de alta energia. O exemplo mais importante dessas moléculas carreadoras ativadas é o ATP. Outro exemplo são duas moléculas intimamente relacionadas entre si que são o NADH e NADPH.

Vamos tentar entender o papel desses carreadores utilizando como exemplo a oxidação de uma molécula de glicose por exemplo.

Quando uma molécula como a glicose é oxidada nas células, as reações catalisadas por enzimas asseguram que uma grande parte da energia livre que é liberada pelo processo de oxidação seja capturada de uma forma quimicamente útil, ao invés de ser desperdiçada como calor.

Nos sistemas vivos, essa captura de energia é realizada por meio de reações acopladas, nas quais uma reação energeticamente favorável é utilizada para fazer com que ocorra uma reação energeticamente desfavorável na qual produza uma molécula de carreador ativado.

A natureza das reações acopladas pode ser elucidada pelo seguinte exemplo: suponha que uma reação química energeticamente favorável seja representada por pedras que caem de um precipício. Normalmente, a energia da queda das pedras é toda gasta na forma de calor, gerado pela fricção quando as pedras atingem o solo. Entretanto, parte desta energia poderia ser utilizada para movimentar uma pá giratória que enche um balde (figura 3.5). Uma vez que as pedras agora só podem atingir o solo depois de moverem a pá giratória, diz-se que a reação energeticamente favorável da queda das pedras está diretamente acoplada à reação energeticamente desfavorável do enchimento do balde de água (figura 3.5). Em virtude do fato de que parte da energia da queda das pedras é utilizada para o enchimento do balde, as pedras atingem o solo com uma velocidade menor do que atingiriam se caso não houvesse a pá giratória e, conseqüentemente, menos energia é perdida como forma de calor.

Nas células um processo análogo a este é feito pelas enzimas. Elas acoplam uma reação energeticamente favorável como a oxidação de nutrientes, a uma reação energeticamente desfavorável como a geração de uma molécula carreadora ativada. Portanto, a quantidade de calor liberada nas reações de oxidação é diminuída exatamente pela mesma quantidade de energia que é armazenada nas reações covalentes ricas em energia presentes nas moléculas carreadoras ativadas.

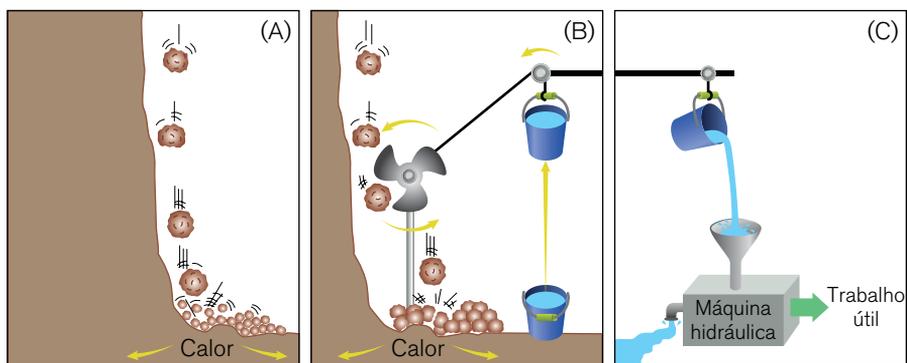


Figura 3.5 – Modelo ilustrando o princípio de acoplamento entre reações químicas.

3.6.1 Trifosfato de Adenosina ou ATP

O ATP ou 5'-trifosfato de adenosina é a molécula carreadora ativada mais amplamente utilizada pela célula. O ATP funciona como um depósito de energia conveniente e versátil, uma forma de moeda corrente para a célula, para possibilitar que uma grande variedade de reações químicas possa ocorrer nas células.

O ATP é sintetizado em uma reação de fosforilação¹ altamente desfavorável, na qual um grupo fosfato é adicionado ao ADP (5'- difosfato de adenosina).

Quando necessário, o ATP doa a energia armazenada nesta ligação com o fosfato por meio de sua hidrólise, muito favorável energeticamente, formando ADP e fosfato inorgânico (Pi). O ADP é então regenerado ficando disponível para ser utilizado em um novo ciclo da reação de fosforilação que forma um novo ATP. A eliminação de um grupo fosfato no ATP, a hidrólise do ATP, ocorre com a liberação de 30,6 kJ/mol.

A reação energeticamente favorável da hidrólise de ATP é acoplada a muitas outras reações as quais, sem esse acoplamento, seriam desfavoráveis.

A hidrólise direta do ATP é a fonte de energia em alguns processos impulsio- nados por mudanças conformacionais, mas em geral não é a hidrólise de ATP e sim a transferência de um grupo fosforil, pirofosforil ou adenilil do ATP para um substrato ou para uma enzima que acopla a energia da quebra do ATP às transformações endergônicas² de substratos.

Qualquer reação que envolva a transferência de grupos fosfato para outra molécula é denominada de reação de fosforilação



CONEXÃO

Reações de fosforilação são exemplo de reações de condensação (Ver capítulo 1) e estão envolvidas em muitas funções celulares importantes. Elas ativam substratos, facilitam a troca de energia química e ajudam a controlar os processos de sinalização celular.

A fotofosforilação refere-se ao processo de formação do ATP durante a fotossíntese e também é conhecida como "fosforilação fotossintética".

Já a fosforilação oxidativa é o processo de formação de ATP a partir da oxidação dos alimentos durante a respiração celular. As moléculas do alimento são decompostas durante uma série de reações e a energia liberada nos diferentes estágios do processo é utilizada para produzir ATP em reações de fosforilação que ocorrem na membrana da mitocôndria.

1 Fosforilação é a adição de um grupo fosfato (PO₄) a uma proteína ou outra molécula.

2 Reações endergônicas são reações que envolvem o consumo de energia.

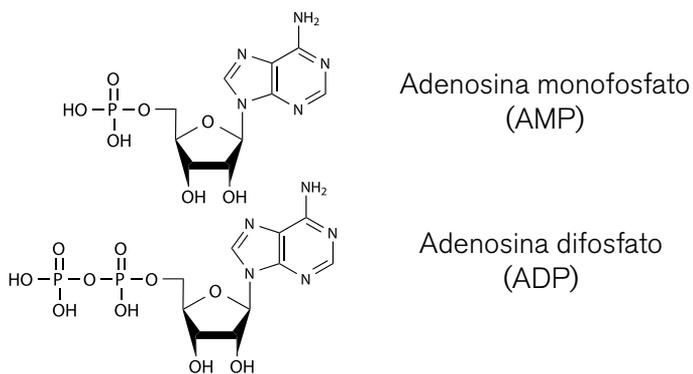
Por meio dessas reações de transferência de grupo, o ATP fornece energia para as reações celulares, como a síntese de macromoléculas, transporte de moléculas e íons através das membranas contra gradientes de concentração e de potencial elétrico. Além disso, o ATP também fornece energia para as proteínas motoras intracelulares as quais participam do processo de contração muscular e também permite com que as células nervosas transmitam materiais de uma das extremidades do axônio para outras.

Uma característica química do ATP e que é crucial para a sua função no metabolismo celular é que embora ele seja termodinamicamente instável em solução aquosa, o que o torna um bom doador de elétrons, ele é cineticamente estável. Ou seja, é preciso uma energia de ativação muito alta para que ocorra a clivagem não enzimática de sua ligação fosfoanidrido. Portanto, o ATP não é capaz de doar seus grupos fosforil espontaneamente para a água ou para outras moléculasceptoras na célula. A transferência dos grupos fosforil do ATP ocorre somente quando estão presentes enzimas específicas para reduzir a energia de ativação.

Dessa maneira, a célula é capaz de regular a disponibilidade de energia transportada pelo ATP por meio da regulação das várias enzimas que atuam sobre ele.

3.6.2 Outros nucleosídeos-trifosfato

Embora o ATP seja a principal molécula energética da célula, todos os outros nucleosídeos-trifosfato (GTP, UTP e CTP) e todos os desoxinucleotídeos-trifosfato (dATP, dGTP, dTTP e dCTP) são energeticamente equivalentes ao ATP. As variações de energia livre padrão associadas à hidrólise de suas ligações fosfoanidrida são praticamente idênticas àsquelas do ATP (figura 3.6).



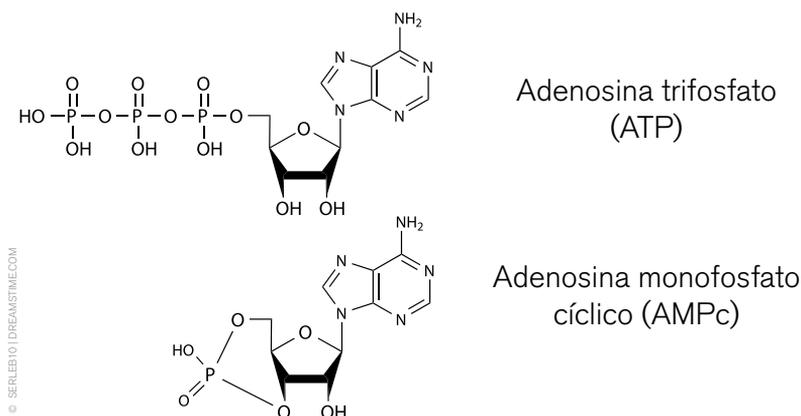


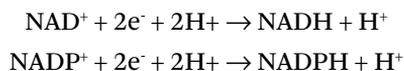
Figura 3.6 – Estrutura química dos nucleosídeos-trifosfato.

3.6.3 NADH e NADPH

Outras moléculas carreadoras ativadas importantes participam nas reações de oxirredução (Ver item 3.3.4).

Esses carreadores ativados são especializados no transporte de elétrons de alta energia e átomos de hidrogênio. Dentre as moléculas mais importantes que participam deste processo estão as coenzimas NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e a molécula intimamente relacionada NADP⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato).

Tanto a NAD⁺ como a NADP⁺ carregam uma quantidade de energia correspondente a dois elétrons de alta energia e um H⁺ e são convertidas em NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida) e em NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida), respectivamente. As reações para esses cofatores nucleotídicos são:



As duas coenzimas sofrem redução reversível do anel de nicotinamida. Enquanto uma molécula do substrato sofre oxidação (desidrogenação), liberando dois átomos de hidrogênio, a forma oxidada NAD⁺ ou NADP⁺ recebe um íon hidreto (o equivalente a um próton H⁺ e dois elétrons) e é reduzida a NADH ou NADPH respectivamente (figura 3.7)

NADPH reação de redução

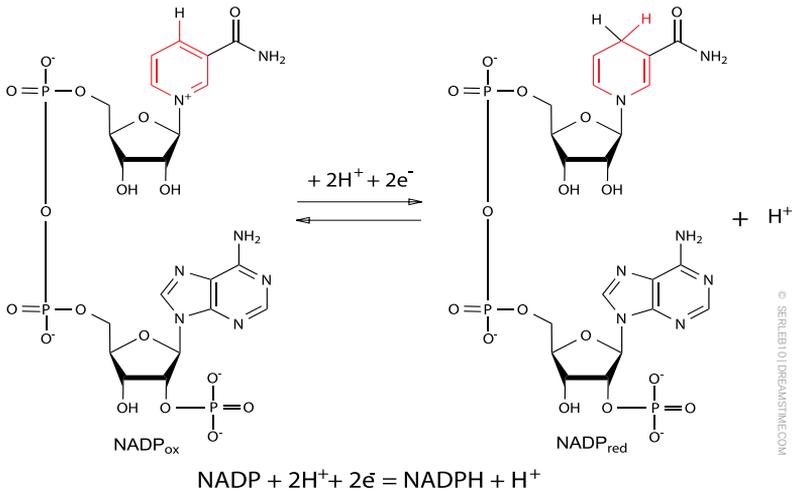


Figura 3.7 –Reação de oxidorredução da NADP⁺.

O grande número de enzimas que catalisam as oxidações celulares direcionam os elétrons das suas centenas de substratos possíveis para apenas alguns poucos tipos de transportadores de elétrons universais. A redução desses transportadores em processos catabólicos resulta na conversão de energia livre liberada pela oxidação do substrato.

NAD e NADP são exemplos de coenzimas solúveis em água que sofrem oxidações e reduções reversíveis em muitas das reações de transferência de elétrons do metabolismo. Os nucleotídeos NAD e NADP movem-se facilmente de uma enzima para a outra. Além da NAD e NADP existem também outras coenzimas que atuam como transportadoras de elétrons. Por exemplo, os nucleotídeos de flavina: FMN e FAD. Eles são em geral fortemente ligados às enzimas chamadas de flavoproteínas, nas quais eles funcionam como grupos prostéticos.

As quinonas lipossolúveis como a ubiquinona e a plastoquinona atuam como transportadores de elétrons e doadores de prótons no meio não aquoso das membranas.

As proteínas ferro-enxofre e citocromos, as quais possuem grupos prostéticos fortemente ligados e que sofrem oxidação e redução reversíveis, também atuam como transportadores de elétrons em muitas reações de oxidorredução.

A concentração total de NAD^+ e NADH na maioria dos tecidos é de cerca de 10^{-5} M. Enquanto que a de NADP^+ e NADPH é em torno de 10^{-6} M. Em muitas células, a relação entre NAD^+ (oxidado) e NADH (reduzido) é elevada, favorecendo a transferência do íon hidreto do NADPH para um substrato. Isso reflete as funções metabólicas das duas enzimas: NAD^+ geralmente atua em oxidações e NADPH é a coenzima usual em reduções.

A NADPH atua principalmente com enzimas que catalisam reações anabólicas, provendo os elétrons de alta energia que são necessários para a síntese de moléculas biológicas ricas em energia. A NADH , ao contrário, tem um papel específico como intermediário no sistema de reações catabólicas que geram ATP pela oxidação das moléculas dos alimentos.

A geração de NADH a partir de NAD^+ e a da NADPH a partir da NADP^+ se dá por vias diferentes que são reguladas independentemente, de maneira que a célula pode ajustar o suprimento de elétrons para essas duas finalidades antagônicas de maneira independente.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5a ed. Artmed. 2011.

VOET, D.; VOET, J.D.; PRATT, C.W. **Fundamentos de Bioquímica**. Artmed. 2001.

BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L. **Bioquímica**. 5a ed. Guanabara Koogan. 2004.

ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P.

Fundamentos do Biologia Celular. 3a ed. Artmed. 2011.

4

Metabolismo

Este capítulo tem o objetivo de descrever as principais vias metabólicas pelas quais as células obtêm energia a partir da oxidação das biomoléculas que aprendemos nos capítulos anteriores.

Vamos entender as vias anabólicas (síntese) nas quais as células utilizam o ATP para a produção dos carboidratos, lipídeos e aminoácidos a partir de precursores simples. E, como ocorre o catabolismo (degradação) dessas biomoléculas gerando assim a energia necessária para que as células realizem todas as suas funções básicas.

Estudaremos os detalhes do metabolismo dos carboidratos, mais especificamente o da glicose e como a sua oxidação acontece na glicólise e no ciclo do ácido cítrico. Será descrito também o metabolismo dos lipídeos, como ocorre a sua oxidação e a sua síntese. E, por fim, descreveremos o metabolismo dos aminoácidos.

Como todas essas vias catabólicas culminam com a geração de energia para a sobrevivência da célula? É o que iremos entender ao longo deste capítulo.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo, esperamos que você consiga compreender:

- O conceito e a importância do metabolismo das biomoléculas;
 - Quais as principais vias do metabolismo da glicose;
 - Como os lipídeos e os aminoácidos são oxidados;
 - Como as três vias catabólicas (carboidratos, lipídeos e aminoácidos) culminam com a geração de ATP para a célula pelo processo de fosforilação oxidativa;
-

4.1 Conceitos básicos de metabolismo

Até o momento já descrevemos as principais biomoléculas que compõem o nosso corpo: carboidratos, proteínas, enzimas e lipídeos por exemplo, e como é gerada a energia livre necessária para a formação dessas biomoléculas. Contudo, o conhecimento da composição química e da estrutura das biomoléculas não é suficiente para entender como elas se associam para manter a vida nos organismos.

O metabolismo é o processo geral por meio do qual os sistemas vivos adquirem e utilizam a energia livre (ver capítulo 3) para realizarem as suas funções. É o conjunto de todas as reações químicas que ocorrem no interior da célula e que são responsáveis pelos processos de síntese e degradação dos nutrientes que constituem a base da vida, permitindo o crescimento e reprodução das células, mantendo as suas estruturas e adequando respostas aos seus ambientes.

O metabolismo é tradicionalmente dividido em dois grupos:

ANABOLISMO OU REAÇÕES DE SÍNTESE

são reações químicas que produzem nova matéria orgânica nos seres vivos, ou seja, são as reações responsáveis por sintetizar novos compostos (moléculas mais complexas) a partir de moléculas simples. Para isso, ocorre o consumo de energia sob a forma de ATP.

CATABOLISMO OU REAÇÕES DE DECOMPOSIÇÃO/DEGRADAÇÃO

são reações químicas que produzem grandes quantidades de energia (ATP) a partir da decomposição ou degradação de moléculas mais complexas (matéria orgânica).

Quando o catabolismo supera em atividade o anabolismo, o organismo perde massa, o que acontece em períodos de jejum ou doença; mas se o anabolismo superar o catabolismo, o organismo cresce ou ganha massa. Se ambos os processos estão em equilíbrio, o organismo encontra-se em equilíbrio dinâmico ou homeostase.

Como dito anteriormente, as reações catabólicas realizam a oxidação exergônica das moléculas dos alimentos. A energia livre liberada é então utilizada para a realização de processos endergônicos, como por exemplo, as reações

anabólicas, o trabalho mecânico e o transporte ativo de moléculas nas superfícies das membranas celulares. Os processos endergônicos e exergônicos estão geralmente acoplados por compostos ricos em energia como o ATP.

As reações químicas do metabolismo estão organizadas em vias metabólicas. As vias metabólicas consistem em uma série de reações enzimáticas relacionadas que produzem produtos específicos. Os reagentes, os intermediários e os produtos dessas reações químicas são denominados de metabólitos.

Existem mais de duas mil reações metabólicas já conhecidas, cada uma catalisada por uma enzima diferente. Os tipos de enzimas ou metabólitos presentes em cada reação variam conforme a natureza do organismo, do tipo de célula, de seu estado nutricional e de seu estágio de desenvolvimento.

Em geral, as vias catabólicas e anabólicas estão relacionadas da seguinte maneira: nas vias catabólicas, os metabólitos complexos são degradados exergonicamente em metabólitos simples. A energia livre liberada neste processo degradativo é conservada pela síntese de ATP a partir de ADP mais P_i , ou pela redução da coenzima $NADP^+$ a $NADPH$. O ATP e o $NADPH$ são as principais fontes de energia utilizadas nas reações anabólicas.

Importante mencionar que de maneira geral as vias metabólicas do catabolismo de diferentes moléculas (carboidratos, lipídeos e proteínas) convergem para poucos intermediários. Esses intermediários são então metabolizados em uma via oxidativa central. Já as vias biossintéticas ou anabólicas, realizam o processo inverso. Um número relativamente pequeno de metabólitos serve como matéria-prima inicial para uma quantidade variada de produtos finais (figura 4.1).

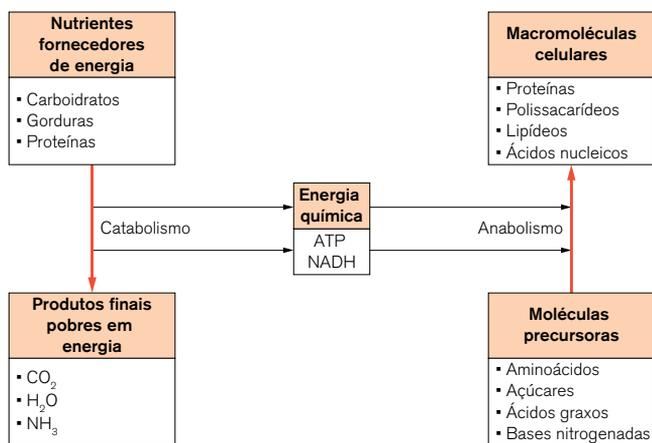


Figura 4.1: Relação entre as vias catabólicas e anabólicas.

A compartimentalização do citoplasma dos eucariotos possibilita que diferentes vias metabólicas operem em diferentes locais. Por exemplo, a fosforilação oxidativa ocorre na mitocôndrias enquanto que a glicólise ocorre no citoplasma (veremos sobre essas vias mais a abaixo).

Nos organismos multicelulares a compartimentalização é levada a uma sofisticação ainda maior, ao nível dos tecidos e órgãos. Por exemplo, o fígado dos mamíferos é o principal responsável pela síntese da glicose a partir de precursores que não são carboidratos, de forma a garantir que o nível da glicose na circulação permaneça constante.

A elucidação de uma via metabólica em todos os seus níveis é um processo extremamente complexo e requer a colaboração de diferentes áreas do conhecimento.

Os esqueletos das principais vias metabólicas são conhecidos há algumas décadas porém, a enzimologia por trás da base de várias etapas das vias metabólicas ainda permanece obscura. Além disso, os mecanismos que regulam a atividade das vias sob diferentes condições fisiológicas também não são completamente entendidos.

Todo o conhecimento a respeito das vias metabólicas e da sua regulação são de extrema importância devido ao potencial de fornecerem informações úteis na melhoria das condições de saúde humana e na cura de doenças metabólicas. Além disso, o conhecimento do metabolismo de microrganismos como bactérias e leveduras também nos fornece importantes benefícios.



CONEXÃO

O uso de microrganismos para o benefício humano existe desde a época da Babilônia, há cerca de 7000 anos atrás, onde já eram produzidos o vinagre e bebidas fermentadas utilizando-se as leveduras.

No último século, as bactérias é quem ganharam toda a atenção das indústrias devido aos seus produtos metabólicos.

A produção de iogurte a partir de leite depende da atividade metabólica da bactéria *Streptococcus thermophilus* ou do *Lactobacillus bulgarius*. Da mesma maneira, o queijo também é produzido com o auxílio de outras bactérias e fungos.

Os produtos do metabolismo bacteriano podem ser facilmente purificados dos seus subprodutos (muitas vezes tóxicos). E, além disso, podem ser produzidos em larga escala pelas indústrias.

Além dos metabólitos, as enzimas bacterianas também têm importância econômica, por exemplo, a frutose (adoçante) é produzido a partir da glicose por meio da ação da xilose-isomerase, uma enzima obtida de diferentes espécies de *Bacillus*. As amilases bacterianas são utilizadas na produção de papel, enquanto que as proteases bacterianas são usadas no processamento de couro e também adicionadas a alguns detergentes para degradarem manchas de material proteico.

Outro grande exemplo da utilidade do metabolismo bacteriano é no tratamento de esgotos, onde diferentes bactérias oxidam a matéria orgânica presente nos esgostos.

Muito do potencial das aplicações do metabolismo das bactérias ainda não é aproveitado e por isso, a importância de se aprofundar cada vez mais os conhecimentos básicos dentro da área de Bioquímica.

4.2 Metabolismo dos carboidratos

Dentre os carboidratos, a glicose ocupa posição central no metabolismo de todos os organismos vivos. Ela é um composto rico em energia potencial, e, portanto, é um bom combustível. A oxidação completa de uma molécula de glicose culmina na produção de dióxido de carbono e água e gera uma energia livre de -2.840kJ/mol .

A célula estoca grandes quantidades de glicose por meio do seu armazenamento em polímeros de alta massa molecular, como o amido (nas células vegetais) e o glicogênio (nas células animais). Quando a demanda de energia aumenta, a glicose pode ser liberada desses polímeros e utilizada para produzir ATP de maneira aeróbica (pelo processo de respiração celular) ou anaeróbica (pelo processo de fermentação).

Além de ser um excelente combustível, a glicose também é um importante precursor para a síntese de diferentes biomoléculas. No caso dos procariotos, a glicose pode gerar os esqueletos carbônicos para todos os aminoácidos, nucleotídeos, coenzimas ou ácido graxos necessários para que as bactérias cresçam e se multipliquem. Nos animais e vegetais, a glicose possui quatro destinos principais: ela pode ser utilizada na síntese de polissacarídeos complexos direcionados ao espaço extracelular; pode ser também armazenada nas células como polissacarídeos ou sacarose; ou então ela pode ser oxidada para fornecer ATP pelo processo de glicólise ou ser oxidada pela via das pentoses-fosfato para produzir ribose-5-fosfato para a síntese de ácidos nucleicos ou NADPH.

Os organismos que não têm acesso à glicose de outras fontes, devem sintetizá-la. Os organismos fotossintéticos sintetizam glicose pelo processo de fotossíntese. Já as células não-fotossintéticas produzem glicose a partir de precursores simples pelo processo de gliconeogênese.

4.2.1 Glicólise

A glicólise é uma via central do catabolismo da glicose, a via com maior fluxo de carbono na maior parte das células. A quebra glicolítica da glicose é a única fonte de energia metabólica em alguns tecidos e células de mamíferos.

Durante o processo de glicólise, uma molécula de glicose é degradada em uma série de reações catalisadas por enzimas, gerando duas moléculas de um composto com três átomos carbonos, denominado de piruvato, ou ácido pirúvico.

Durante as reações sequencias da glicólise, parte da energia livre da glicose é conservada na forma de ATP e NADH.

A glicólise difere entre as espécies apenas nos detalhes de sua regulação, e no destino metabólico subsequente do piruvato formado. Os princípios termodinâmicos e os tipos de mecanismos regulatórios que governam a glicólise são comuns a todas as vias do metabolismo celular.

A quebra da glicose, formada por seis átomos de carbono, em duas moléculas de piruvato, cada uma com três carbonos, acontece em duas fases: a fase preparatória com 5 etapas e a fase de compensação com mais 5 etapas.

Na fase preparatória, a glicose é inicialmente fosforilada no grupo hidroxil ligado ao carbono 6. Essa reação de fosforilação origina a glicose-6-fosfato (etapa 1). A glicose-6-fosfato sofre então um processo de isomerização e origina a frutose-6-fosfato (etapa 2), a qual é novamente fosforilada para formar a frutose-1,6-bifosfato (etapa 3). Nas duas reações de fosforilação, o ATP é a molécula doadora de grupos fosforil.

A frutose-1,6-bifosfato sofre oxidação (quebra) e é dividida em duas moléculas de três carbonos: a diidroxiacetona-fosfato e o gliceraldeído-3-fosfato (etapa 4). A diidroxiacetona-fosfato é isomerizada gerando uma segunda molécula de gliceraldeído-3-fosfato (etapa 5), finalizando assim, a primeira fase da glicólise. Note que nesta fase, duas moléculas de ATP são consumidas antes da clivagem da glicose (Figura 4.2).

Resumindo, na fase preparatória da glicólise, a energia do ATP é consumida, aumentando o conteúdo de energia livre dos intermediários, e as cadeias de carbono de todas as hexoses metabolizadas são convertidas a um produto comum que é o gliceraldeído-3-fosfato.

O ganho de energia do processo de glicólise vem da segunda fase, a fase de compensação. Nesta fase, cada molécula de gliceraldeído-3-fosfato é oxidada e fosforilada por fosfato inorgânico (Pi) e não por ATP para formar uma molécula de 1,3-bifosfoglicerato. Nesta etapa também ocorre a redução de uma molécula NAD⁺ em NADH (etapa 6). Cada molécula de 1,3-bifosfoglicerato gerada é então defosforilada gerando 3-fosfoglicerato mais uma molécula de ATP (etapa 7). A molécula 3-fosfoglicerato sofre uma isomerização gerando 2-fosfoglicerato (etapa 8) e em seguida uma desidratação gerando uma molécula de fosfoenolpiruvato (etapa 9). Por fim, o fosfoenolpiruvato é defosforilado gerando o piruvato ou ácido pirúvico e outra molécula de ATP (etapa 10) (figura 4.2). Nesta fase de compensação são gerados quatro moléculas de ATP e duas moléculas de NADH.

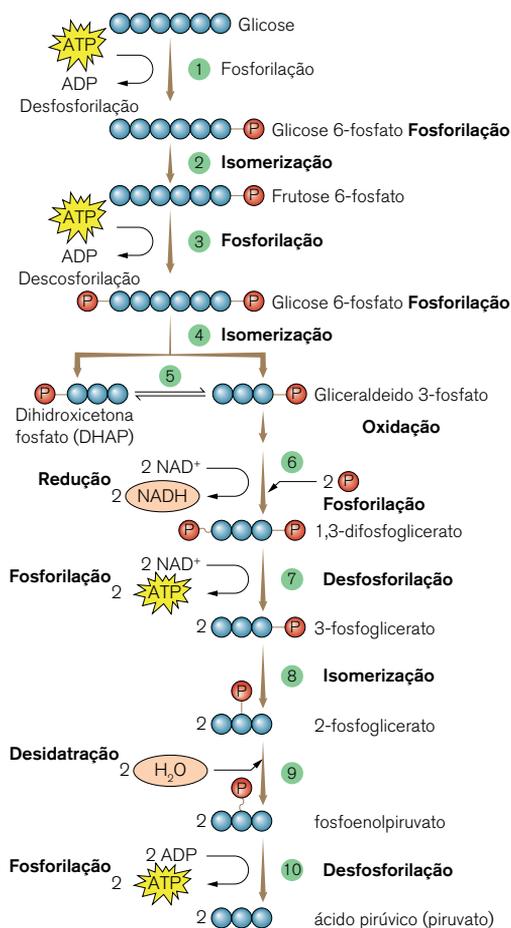


Figura 4.2 – Etapas da glicólise.

Portanto, o rendimento líquido do processo de glicólise são duas moléculas de ATP por molécula de glicose utilizada, já que duas moléculas de ATP foram consumidas na fase preparatória. A energia também é conservada na fase de compensação com a formação de duas moléculas de NADH por molécula de glicose.

Com exceção de algumas bactérias, o piruvato formado na glicólise é mais adiante metabolizado por três rotas metabólicas. Em organismos aeróbicos, o piruvato é oxidado até CO_2 no ciclo do ácido cítrico e os elétrons originados dessa oxidação são transferidos ao O_2 por uma cadeia transportadora presente nas membranas das mitocôndrias, formando H_2O (ver mais adiante). O segundo destino do piruvato é a sua redução a lactato por meio da fermentação láctica. A terceira rota principal do catabolismo do piruvato leva à produção de etanol pelo processo de fermentação alcoólica, onde o piruvato é convertido em etanol e CO_2 em condições anaeróbicas.

4.2.2 Fermentação láctica

Como dito anteriormente, em condições aeróbicas, o piruvato formado na glicólise é completamente oxidado a CO_2 e H_2O e o NADH formado é reoxidado a NAD^+ pela transferência de seus elétrons ao O_2 na respiração mitocondrial (ver mais abaixo). No entanto, em condições de hipóxia (pouco oxigênio), quando os tecidos animais não podem ser supridos com oxigênio suficiente para realizar a oxidação aeróbica do piruvato e do NADH, a NAD^+ é regenerada a partir de NADH pela redução do piruvato a lactato.

A redução do piruvato por essa via é catalisada pela enzima lactato-desidrogenase. A conversão da glicose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) em lactato ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) envolve duas etapas de oxidação-redução, porém não ocorre variação líquida no estado de oxidação do carbono. Entretanto, ainda assim, parte da energia da molécula de glicose é extraída na sua conversão em lactato, o suficiente para dar um rendimento líquido de duas moléculas de ATP para cada molécula de glicose consumida (figura 4.3).

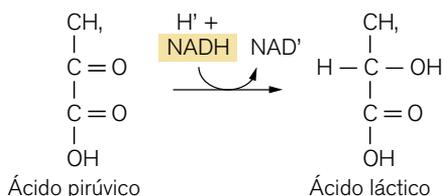


Figura 4.3 – Esquema da conversão do ácido pirúvico em ácido láctico.

Na glicólise, duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato converte duas moléculas de NAD^+ a duas de NADH . Como a redução de duas moléculas de piruvato em duas de lactato regenera duas de NAD^+ , não ocorre variação líquida de NAD^+ ou NADH .

4.2.3 Fermentação alcóolica

Neste tipo de fermentação o piruvato é convertido a etanol e CO_2 em um processo de duas etapas. Na primeira etapa, o piruvato é descarboxilado em uma reação irreversível catalisada pela enzima piruvato-descarboxilase formando o acetaldeído. Esta reação é uma descaboxilação simples e não envolve a oxidação do piruvato. Na segunda etapa, o acetaldeído é reduzido a etanol pela ação da álcool-desidrogenase, com o poder redutor fornecido pela NADH (figura 4.4).

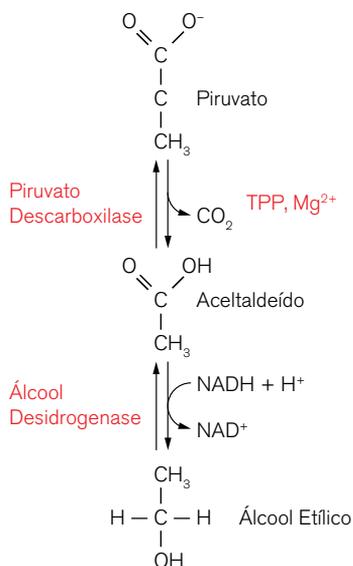


Figura 4.4 – Esquema da conversão do ácido pirúvico em álcool etílico.

Assim como na fermentação láctica, não existe variação líquida na razão entre átomos de hidrogênio e carbono quando a glicose é fermentada a duas moléculas de etanol e duas de CO_2 .



CONEXÃO

A enzima piruvato-descarboxilase está presente em leveduras *Saccharomyces cerevisiae*, utilizadas na fabricação de cervejas e pães.

O CO_2 produzido pela piruvato-descarboxilase na levedura da cerveja é o responsável pela efervescência do champanhe. A antiga arte de fazer cerveja envolve vários processos enzimáticos além das reações da fermentação alcoólica.

Já na panificação, o CO_2 liberado pela piruvato-descarboxilase, quando a levedura é misturada ao açúcar fermentável, faz a massa do pão crescer.

Esta enzima está ausente em tecidos de vertebrados e em outros organismos que realizam fermentação láctica.

4.2.4 Respiração celular

Até o momento vimos que algumas células obtêm energia (ATP) pelo processo de fermentação, degradando a glicose na ausência de oxigênio. Porém, para a maioria das células eucarióticas e até mesmo algumas bactérias, a glicólise é apenas a primeira etapa para a completa oxidação da glicose. Ao invés de ser reduzido a etanol ou lactato, o piruvato produzido pela glicólise é oxidado a H_2O e CO_2 em um processo denominado de respiração celular.

A respiração celular acontece em três estágios principais. No primeiro, moléculas orgânicas como a glicose são oxidadas para produzirem fragmentos de dois carbonos, na formação do grupo acetil da acetil coenzima A (acetil-Coa). No segundo estágio, os grupos acetil entram no ciclo do ácido cítrico, que os oxidam enzimaticamente a CO_2 . A energia liberada neste processo é conservada nos transportadores de elétrons reduzidos NADH e FADH_2 . No terceiro estágio da respiração, estas coenzimas reduzidas são oxidadas, doando prótons H^+ e elétrons por meio de uma cadeia de moléculas transportadoras de elétrons, conhecida como cadeia respiratória. Durante este transporte de elétrons, a grande quantidade de energia liberada é conservada na forma de ATP por um processo chamado fosforilação oxidativa.

A respiração celular é um processo muito mais complexo do que a glicólise e acredita-se que tenha evoluído muito mais tardiamente.

Vamos entender os três estágios principais da respiração celular.

5. Conversão do piruvato em acetil-CoA. No primeiro estágio ocorre a conversão do piruvato em acetil-CoA e CO_2 pelo complexo da piruvato-desidrogenase (PDH). O complexo PDH é um grupo de três enzimas, a piruvato-desidrogenase (E1), diidrolipoil-transacetilase (E2) e diidrolipoil-desidrogenase (E3), todas localizadas nas mitocôndrias de células eucarióticas e no citosol de bactérias.

A reação geral catalisada pelo complexo PDH é uma descarboxilação oxidativa, um processo de oxidação irreversível no qual o grupo carboxil é removido do piruvato na forma de uma molécula de CO_2 e os dois carbonos remanescentes são convertidos ao grupo acetil da acetil-CoA (figura 4.5).

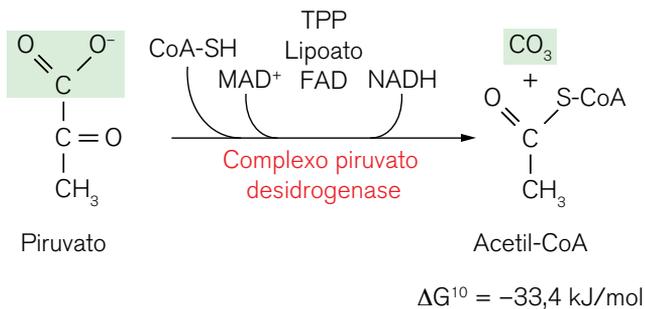


Figura 4.5 – Conversão do piruvato a acetil-CoA pelo complexo piruvato-desidrogenase (PDH).

O NADH formado nesta reação doa um íon hidreto (:H^-), ou seja, um próton H^+ e dois elétrons para a cadeia respiratória, a qual transferirá os dois elétrons ao oxigênio. A transferência desses elétrons do NADH ao oxigênio gera, ao final do processo, 2,5 moléculas de ATP por par de elétrons.

2- Ciclo do ácido cítrico. No segundo estágio, a acetil-CoA é oxidada no ciclo do ácido cítrico, antigamente conhecido como ciclo de Krebs (Figura 4.6).

A primeira reação do ciclo é a condensação da acetil CoA que doa seu grupo acetil ao composto de quatro carbonos oxaloacetato, formando o composto de seis carbonos, o citrato. Essa reação é catalisada pela enzima citrato-sintase (etapa 1).

Na segunda etapa, a enzima aconitase catalisa a transformação reversível do citrato a isocitrato, pela formação intermediária do ácido tricarbóxico cis-aconitato. A aconitase pode promover a adição reversível de H_2O à ligação dupla do

cis-aconitato de duas maneiras diferentes: uma leva a formação do citrato e a outra a isocitrato (etapa 2).

O isocitrato formado é então descarboxilado (descarboxilação oxidativa) pela enzima isocitrato-desidrogenase para produzir o composto de cinco carbonos, α -cetogluturato (também chamado de oxogluturato) (etapa 3). Em todas as células, existem duas formas diferentes de isocitrato-desidrogenase, uma que requer NAD^+ como aceptor de elétrons e a outra que requer NADP^+ . Porém, as reações gerais são idênticas.

Na etapa seguinte, o α -cetogluturato perde uma segunda molécula de CO_2 , em um outro processo de descarboxilação oxidativa, na qual o α -cetogluturato é convertido a succinil-CoA e CO_2 pela ação do complexo da α -cetogluturato-desidrogenase (etapa 4). NAD^+ é o aceptor de elétrons e CoA é o transportador do grupo succinil. A energia da oxidação do α -cetogluturato é conservada pela formação da ligação tio éster da succinil-CoA. A succinil-CoA, assim como a acetil-CoA, possui uma ligação tio-éster com uma energia livre padrão de hidrólise grande e negativa. A energia liberada pelo rompimento desta reação é utilizada na próxima etapa do ciclo do ácido cítrico para conduzir a síntese de uma ligação fosfoanidrido no GTP ou ATP. O succinato é então formado (etapa 5).

O succinato formado a partir da succinil-CoA é oxidado (sofre uma desidrogenação) a fumarato pela enzima succinato-desidrogenase (etapa 6). Essa enzima contém três grupos ferro-enxofre diferentes e uma molécula FAD covalentemente ligada. A desidrogenação do succinato produz FADH_2 , o qual deve ser reoxidado antes que a succinato-desidrogenase se comprometa com outro ciclo catalítico. Essa reoxidação de FADH_2 ocorre na cadeia de transporte de elétrons a qual descreveremos adiante.

Em seguida, a enzima fumarase catalisa a hidratação da ligação dupla do fumarato para formar o malato, composto seguinte do ciclo (etapa 7).

Na última reação do ciclo do ácido cítrico, a enzima malato-desidrogenase, ligada a um NAD, catalisa a oxidação de malato a oxaloacetato (etapa 8). A transferência de um íon hidreto para o NAD gera outra molécula de NADH. O oxaloacetato está então pronto para reagir com outra molécula de acetil-CoA, reiniciando assim o ciclo (figura 4.6).

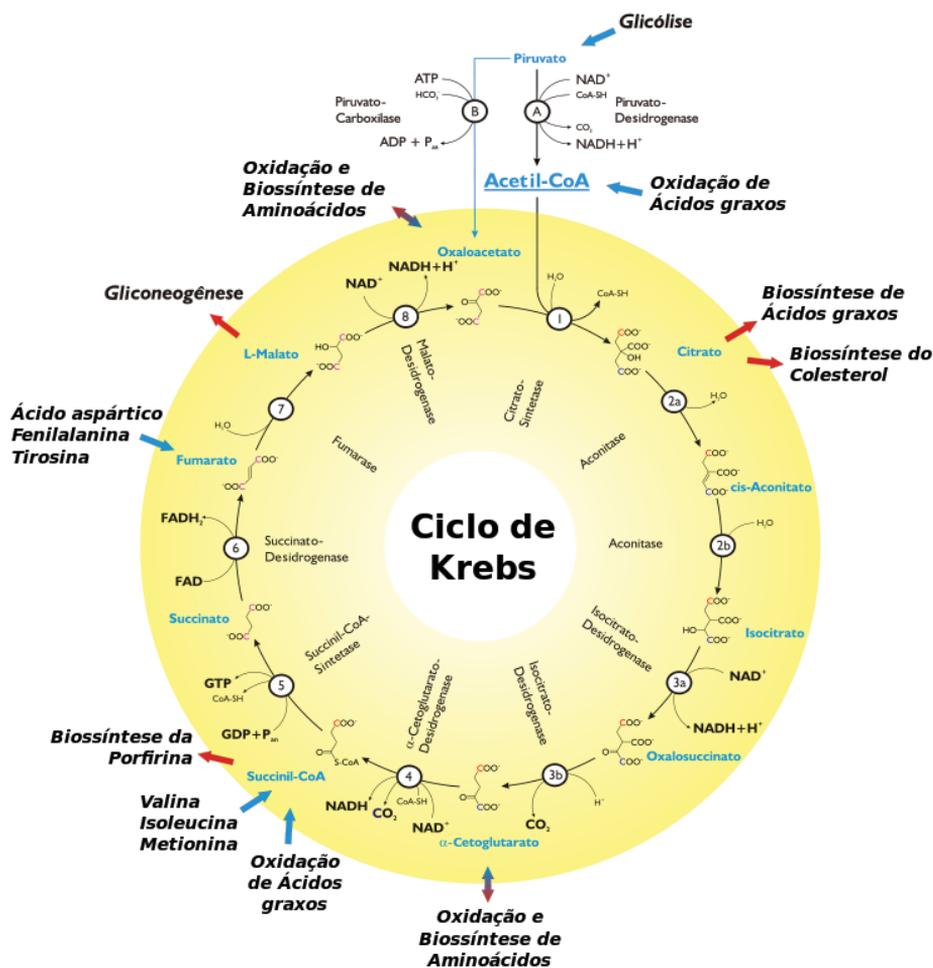


Figura 4.6 – Reações do ciclo do ácido cítrico. Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Ciclo_de_Krebs#/media/File:Ciclo_de_Krebs.svg. E que substitua onde está escrito GTP por ATP e onde está escrito ciclo de Krebs substitua por Ciclo do Ácido Cítrico .

Como vocês puderam observar, em cada rodada do ciclo entra um grupo acetil (dois carbonos) na forma de acetil-CoA, e são removidas duas moléculas de CO_2 . Uma molécula de oxaloacetato gerada é utilizada para a formação do citrato (Ver etapa 1 do ciclo) e uma molécula de oxaloacetato é regenerada. Portanto, não ocorre nenhuma remoção líquida de oxaloacetato e, ele pode portanto, participar da oxidação de um número infinito de grupos acetil. Quatro das oito etapas do ciclo do ácido cítrico são oxidações, nas quais a energia da

oxidação é conservada muito eficientemente pelas reduções de três NAD^+ em NADH e um FAD^+ em FADH_2 e pela produção de um ATP ou GTP (figura 4.6).

Embora o ciclo do ácido cítrico gere diretamente apenas um ATP por rodada (na conversão de succinil-CoA em succinato), as quatro etapas de oxidação do ciclo abastecem a cadeia respiratória, via NADH e FADH_2 , com um grande fluxo de elétrons e, assim, leva, à formação de um grande número de moléculas de ATP durante a fosforilação oxidativa, terceira e última etapa da respiração celular.

O ciclo do ácido cítrico além de ser fundamental ao metabolismo gerador de energia, também é importante para a biossíntese de outras moléculas como por exemplo os aminoácidos, onde os intermediários gerados pelo ciclo são utilizados como material de partida para a biossíntese das novas moléculas (ver mais adiante).

3- Fosforilação oxidativa. A fosforilação oxidativa é a culminação do metabolismo produtor de energia da respiração celular. Todos os passos oxidativos da degradação de carboidratos, gorduras e aminoácidos convergem para este estágio final, no qual a energia da oxidação dessas moléculas governa a síntese de ATP .

Em eucariotos, a fosforilação oxidativa ocorre nas mitocôndrias, mais especificamente nas membranas mitocondriais internas que formam as cristas mitocondriais.

Durante a fosforilação oxidativa, os carreadores ativados NADH e FADH_2 gerados na glicólise ou no ciclo do ácido cítrico, doam seus elétrons de alta energia para uma cadeia de transportadores de elétrons (ou cadeia respiratória) que está presente na membrana mitocondrial interna. Ao realizar este processo, esses carreadores são então oxidados à NAD^+ e FAD . Os elétrons são rapidamente passados ao longo da cadeia até o oxigênio molecular (O_2) para formar uma molécula de H_2O . A energia liberada durante a passagem dos elétrons ao longo da cadeia transportadora é utilizada para bombear prótons (H^+) através da membrana mitocondrial interna e o gradiente de prótons resultante é o que promove a síntese de ATP , por meio do complexo ATP -sintase (figura 4.7).

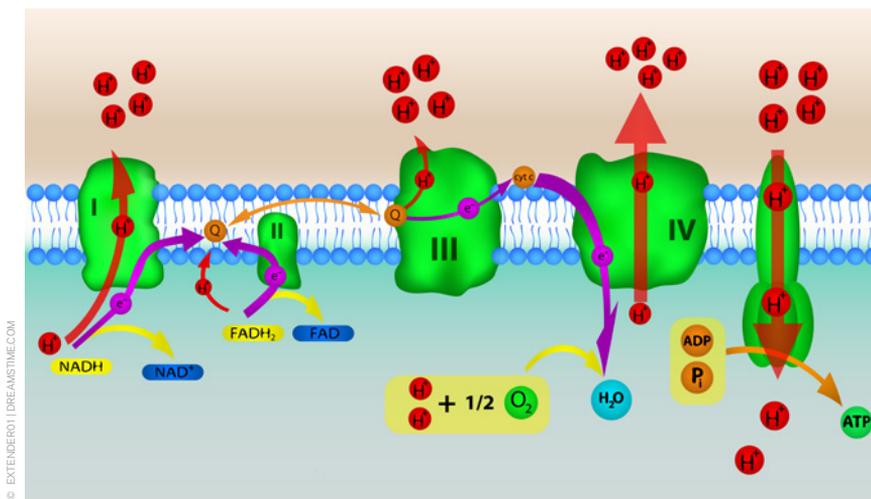


Figura 4.7 – Esquema geral da fosforilação oxidativa com o transporte de elétrons através da cadeia respiratória presente na membrana interna das mitocôndrias.

Dessa forma, a cadeia respiratória serve como um dispositivo que converte a energia presente nos elétrons de alta energia da NADH em ligações de fosfato de alta energia do ATP.

Esse mecanismo quimiostático de síntese de ATP é chamado fosforilação oxidativa por envolver tanto o consumo de O_2 quanto a síntese de ATP pela adição de um grupo fosfato ao ADP.

A maioria das proteínas presentes na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial está agrupada em cinco grandes complexos enzimáticos respiratórios, cada um contendo múltiplas proteínas individuais: (1) o complexo NADH-desidrogenase, (2) o complexo succinato: ubiquinona redutase, (3) o complexo do citocromo b-c1, (4) o complexo citocromo-oxidase e (5) ATP-sintase.

O transporte de elétron inicia quando um íon hidreto (:H-) é removido da NADH e convertido em um próton (H+) e dois elétrons de alta energia. Essa reação é catalisada pelo primeiro dos complexos enzimáticos respiratórios, a NADH-desidrogenase. Os elétrons são então transferidos ao longo da cadeia para cada um dos outros complexos enzimáticos, utilizando carreadores de elétrons móveis, como a ubiquinona e o citocromo, os quais transportam os elétrons entre os complexos. A transferência de elétrons através da cadeia é energeticamente favorável, onde os elétrons iniciam com uma energia muito alta e

perdem-na a cada etapa à medida que passam ao longo da cadeia, culminando com a redução de uma molécula de O_2 para a formação de uma molécula de H_2O (figura 4.8).

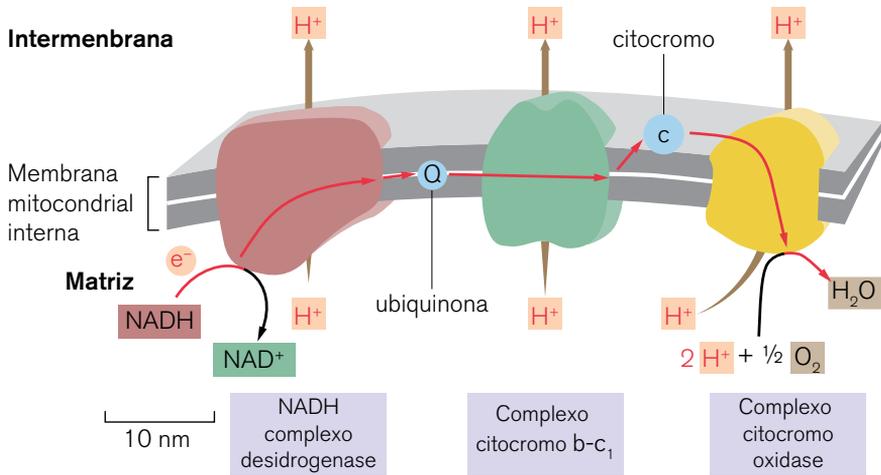


Figura 4.8 – Complexos enzimáticos respiratórios presentes na membrana mitocondrial interna.

Sem um mecanismo para aproveitar a energia liberada pela transferência de elétrons, essa energia seria dispensada simplesmente como calor. Entretanto, as células utilizam grande parte da energia de transferência de elétrons realizando essa transferência no interior de proteínas que são capazes de bombear prótons. Dessa forma, o fluxo energeticamente favorável dos elétrons, ao longo da cadeia respiratória, resulta no bombeamento de prótons para fora da matriz mitocondrial e para o interior do espaço entre as membranas mitocondriais interna externa (figuras 4.7 e 4.8).

O bombeamento ativo de prótons gera tanto um gradiente de concentração de H^+ , ou seja, um gradiente de pH entre as membranas como também um potencial de membrana através da membrana mitocondrial interna, deixando a sua face interna negativa, e a face externa positiva (devido ao fluxo de saída de H^+). Dessa forma, o gradiente de pH e o potencial de membrana agem juntos para criar um elevado gradiente eletroquímico de prótons, tornando energeticamente favorável o fluxo de H^+ de volta para a matriz mitocondrial

Um gradiente eletroquímico refere-se às propriedades elétricas e químicas que ocorrem através das membranas. Os gradientes são muitas vezes resultado de gradientes iônicos e podem representar um tipo de energia potencial¹ que está disponível para executar trabalho em processos celulares. Isto pode ser calculado como uma medida termodinâmica, denominada potencial eletroquímico, que combina os conceitos de potencial químico, o qual se refere ao gradiente de concentração de íons entre o lado externo e interno da membrana celular, e de eletrostática, o qual se refere à tendência dos íons em se moverem em relação ao seu potencial de membrana.

O potencial eletroquímico é um conceito importante e representa uma das várias formas interconversíveis de energia potencial, através das quais a energia pode ser conservada. Em processos biológicos, a direção que um íon tomará, por difusão ou transporte ativo, através de uma membrana, é determinado pelo gradiente eletroquímico.

Um gradiente eletroquímico possui dois componentes: um componente elétrico, que é causado pela diferença de carga elétrica existente na membrana lipídica e o segundo, um componente químico, que é causado pela existência de diferentes concentrações de íons do lado interior e exterior da membrana. A combinação destes dois fatores determina a direção termodinamicamente favorável à movimentação de íons através da membrana. Os gradientes eletroquímicos são análogos às barragens hidroelétricas e equivalentes à pressão que a água exerce nestas. Proteínas transportadoras presentes na membrana, como por exemplo a bomba de sódio/potássio, são equivalentes a turbinas, que convertem a energia potencial da água em outras formas de energia química ou física, enquanto que os íons que passam através da membrana são equivalentes à água que se encontra no fundo da barragem. Alternativamente, essa energia gerada também pode ser utilizada para bombear a água para o lago a montante da barragem.

¹Energia potencial é o nome dado à forma de energia quando ela está "armazenada", isto é, pode a qualquer momento manifestar-se.

Dessa forma, o gradiente eletroquímico de prótons através da membrana mitocondrial interna é utilizado para promover a síntese de ATP. O dispositivo que torna isto possível é uma grande enzima denominada de ATP-sintase, a qual também está localizada na membrana mitocondrial interna.

A ATP-sintase cria uma via hidrofílica através da membrana mitocondrial interna que permite aos prótons fluírem de volta através da membrana, a favor do seu gradiente eletroquímico. À medida que os prótons fazem a sua passagem através da enzima, eles são utilizados para dirigir a reação energeticamente desfavorável entre $\text{ADP} + \text{P}_i$, para produzir ATP.

A ATP-sintase age portanto como um motor molecular gerador de energia, convertendo a energia do fluxo de prótons em energia de ligação química na molécula do ATP.

Como descrito anteriormente, o rendimento energético da produção de duas moléculas de piruvato a partir de uma molécula de glicose é de 2 ATPs e 2 NADHs. Na fosforilação oxidativa, a passagem de dois elétrons do NADH ao O_2 conduz a formação de aproximadamente 2,5 ATPs, enquanto que a passagem de dois elétrons do $FADH_2$ ao O_2 rende cerca de 1,5 ATPs. Assim, o rendimento global de ATP da oxidação completa da glicose são 32 ATPs por molécula de glicose!

Vale a pena frisar que a capacidade da célula de gerar energia é bastante regulada. A disponibilidade dos substratos, a necessidade de intermediários do ciclo do ácido cítrico como precursores biossintéticos e a demanda de ATP influenciam nesses processos de regulação. Por exemplo, a produção de acetil-CoA para o início do ciclo do ácido cítrico pelo complexo PDH é inibida alostericamente pelos metabólitos que sinalizam a suficiência de energia metabólica, como por exemplo o ATP, o próprio acetil-CoA, NADH e ácidos graxos e ao contrário, a sua produção é estimulada pelos metabólitos que indicam um suprimento de energia reduzido como o ADP, NAD^+ , CoA, etc.

4.2.5 Gliconeogênese, Glicogênese e Glicogenólise

Quando não há mais disponibilidade de glicose na dieta ou quando o fígado esgota seu suprimento de glicogênio, a glicose é sintetizada a partir de precursores não-glicídicos pelo processo de gliconeogênese. Esse processo ocorre no fígado e em menor grau nos rins.

Esses precursores não-glicídicos que podem ser convertidos em glicose incluem os produtos da glicólise: lactato e piruvato, os intermediários do ciclo do ácido cítrico e as cadeias carbonadas da maioria dos aminoácidos.

Em primeiro lugar, para que ocorra a gliconeogênese todos esses intermediários devem ser converter no composto de três carbonos oxaloacetato. Há somente dois aminoácidos que não podem ser convertidos em oxaloacetato nos animais, que são a leucina e a lisina. Além disso, os ácidos graxos também não podem servir como precursores da glicose porque eles são degradados completamente a acetil-CoA.

A maioria das reações da gliconeogênese correspondem às reações da via glicolítica na qual a glicose é convertida em piruvato, porém no sentido inverso (figura 4.9). Porém, a gliconeogênese e a glicólise não são vias idênticas correndo em direções opostas, embora compartilhem várias etapas. Sete das dez reações enzimáticas da gliconeogênese são o inverso das reações glicolíticas, porém, três reações da glicólise são essencialmente irreversíveis e não podem ser utilizadas na

gliconeogênese: a conversão da glicose em glicose-6-fosfato pela hexoquinase, a fosforilação da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-bifosfato pela fosfofrutoquinase-1 e a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato pela piruvato-cinase (figura 4.9).

Essas três etapas irreversíveis são contornadas por um grupo de enzimas que catalisam reações que são suficientemente exergônicas para serem efetivamente irreversíveis no sentido da síntese de glicose. Dessa forma, tanto a glicólise quanto a gliconeogênese são processos irreversíveis nas células.

A formação de uma molécula de glicose a partir de piruvato requer 4 ATPs, 2 GTPs e 2 NADH, o que é bem dispendioso para a célula. Assim, a glicólise e a gliconeogênese são mutuamente reguladas para prevenir o gasto operacional com as duas vias ao mesmo tempo.

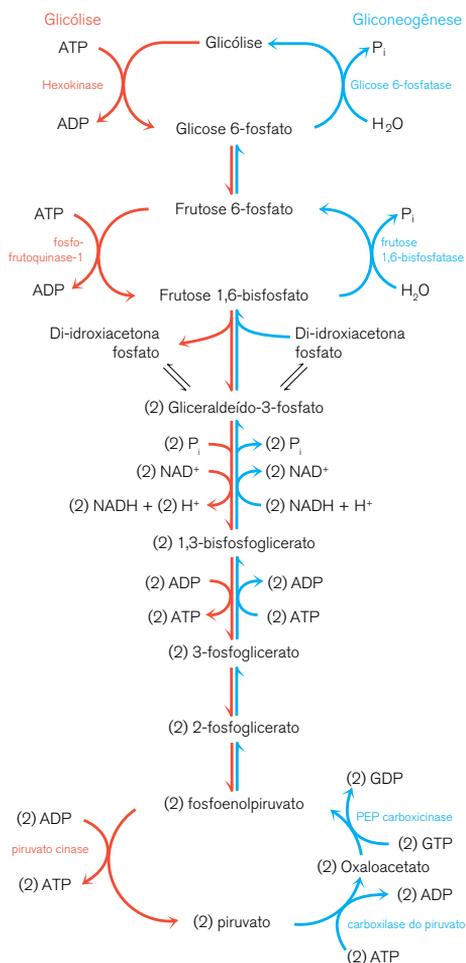


Figura 4.9 – Comparação entre as vias de glicólise e gliconeogênese.

Já a glicogênese corresponde ao processo de síntese de glicogênio no fígado e músculos. Este processo é ativado pela insulina em resposta aos altos níveis de glicose sanguínea.

Primeiramente, ocorre a conversão da glicose-6 fosfato em glicose-1 fosfato pela enzima fosfoglicomutase. Em seguida a glicose-1 fosfato é convertida em UDP-glicose, que é o precursor do glicogênio. Essa reação ocorre através da fosforilação da glicose utilizando-se o UTP e é catalisada pela enzima UDP glicose pirofosforilase. Essa reação é irreversível.

Em seguida, a enzima glicogênio sintase atua alongando entre 8 e 11 resíduos de UDP-glicose em cadeia formando a molécula precursora do glicogênio. Por fim, enzimas ramificadoras aceleram a síntese e a degradação do glicogênio criando extremidades livres com maior solubilidade e novos sítios para alongação (promovida pela enzima glicogênio sintase) e a degradação (glicogênio-fosforilase).

Por fim, a glicogenólise é o processo em que o glicogênio sofre degradação em várias moléculas de glicose.

Sempre que há necessidade de glicose pelo organismo, o glicogênio é então mobilizado a partir de uma sequência de reações as quais é importante mencionar que não é o inverso da gliconeogênese, porém é uma via metabólica a parte, dividida em duas etapas essenciais que se iniciam a partir de estímulos hormonais reflexos da hipoglicemia, a cargo, principalmente, dos seguintes hormônios: glucagon, adrenalina e glicocorticoides.

A primeira etapa da degradação do glicogênio envolve a participação da enzima glicogênio fosforilase, a qual catalisa a reação em que uma ligação glicosídica, reunindo dois resíduos de glicose no glicogênio, sofre o ataque por fosfato inorgânico (Pi), removendo assim o resíduo terminal de glicose-1 fosfato. A glicose-1 fosfato é então convertida em glicose-6 fosfato novamente pela ação da enzima fosfoglicomutase. Por fim, a última etapa do processo de glicogenólise é catalisada pela enzima glicose 6-fosfatase a qual catalisa a hidrólise da glicose-6 fosfato em glicose.

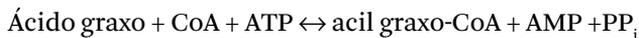
4.3 Metabolismo dos lipídeos

A oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa a acetil-CoA é uma via central de produção de energia nos organismos. No coração e no fígado por exemplo, ela fornece até 80% da energia necessária para as suas reações fisiológicas.

Os elétrons removidos dos ácidos graxos durante a oxidação, passam pela cadeia respiratória (descrita acima), levando assim à síntese de ATP. Além disso, a acetil-CoA produzida a partir dos ácidos graxos pode ser completamente oxidada a CO₂ no ciclo do ácido cítrico, resultando em mais conservação de energia.

As enzimas da oxidação dos ácidos graxos nas células animais estão localizadas na matriz mitocondrial. Os ácidos graxos com comprimento de cadeia de 12 carbonos ou menos entram na mitocôndria sem a ajuda de transportadores de membrana. Já aqueles com 14 carbonos ou mais, não conseguem passar diretamente através das membranas mitocondriais e necessitam passar por três reações enzimáticas denominadas de circuito das carnitinas.

A primeira reação é catalisada por uma família de isoenzimas presentes na membrana mitocondrial externa, denominadas de acil-CoA-sintetase, as quais catalisam a reação:



Assim, as acil-CoA sintetase catalisam a formação de uma ligação tioéster entre o carboxil do ácido graxo e o grupo tiol da coenzima A para produzir uma acil graxo-CoA, acoplada à clivagem de ATP em AMP + PP_i.

Os ésteres de acil graxo-CoA formados no lado citosólico da membrana externa da mitocôndria podem então ser transportados para dentro da mitocôndrias e oxidados para produzir ATP, ou então podem ser utilizados no citosol para sintetizar lipídeos de membrana. Os ácidos graxos que são destinados à oxidação nas mitocôndrias são transitoriamente ligados ao grupo hidroxil da carnitina, formando um acil graxo-carnitina, a segunda reação do circuito. Essa transesterificação é catalisada pela enzima carnitina-acil-transferase I e o éster acil graxo-carnitina entra então na matriz mitocondrial com o auxílio do transportador acil-carnitina.

No terceiro passo do circuito da carnitina, o grupo acil graxo é enzimaticamente transferido da carnitina para a coenzima A intramitocondrial pela carnitina-acil-transferase II. Essa isoenzima regenera a acil graxo-CoA e a libera, juntamente com a carnitina livre, dentro da matriz.

Este processo de três passos para transferir os ácidos graxos para dentro da mitocôndria mediado pela carnitina é o passo limitante para a oxidação dos ácidos graxos na mitocôndria e atua como um ponto de regulação. Uma vez dentro da mitocôndria, a acil graxo-CoA sofre os efeitos de um conjunto de enzimas na matriz em um processo denominado de β -oxidação.

A carnitina é um nutriente sintetizado a partir de um aminoácido essencial, a lisina, estando presente em todas as mitocôndrias do corpo. Ela é armazenada nos músculos esqueléticos onde é necessária para transformar os ácidos graxos em energia para atividades musculares. Por ser um dos responsáveis pela oxidação lipídica, este composto tem recebido atenção de modo que tem sido vendido como um suplemento alimentar. A carnitina age através da queima de gordura na mitocôndria, gerando energia para o funcionamento dos músculos. Sem carnitina suficiente os lipídeos não entram na mitocôndria e podem retornar ao sangue como forma de triglicerídeos. Em indivíduos deficientes de carnitina, sua suplementação é de grande importância. A interrupção das funções normais da carnitina leva a hepatite, ao aumento da gordura muscular e afeta os sintomas neurológicos.

A carnitina é produzida pelo organismo em pequenas quantidades. Em uma dieta balanceada são absorvidas entre 50 e 100 mg de carnitina diárias sendo que a fonte mais rica em carnitina é a carne, especialmente a vermelha.

4.3.1 Oxidação dos ácidos graxos

A oxidação mitocondrial dos ácidos graxos ocorre em três etapas. Na primeira, denominada de β -oxidação, os ácidos graxos sofrem remoção oxidativa de sucessivas unidades de dois carbonos na forma de acetil-CoA, começando pela extremidade carboxílica da cadeia acil graxo-CoA. A formação de cada acetil-CoA requer a remoção de quatro átomos de hidrogênio (dois pares de elétrons) da porção acil graxo pelas desidrogenases (figura 4.10).

Na segunda etapa da oxidação dos ácidos graxos, os grupos acetil da acetil-CoA são oxidados a CO_2 no ciclo do ácido cítrico, que também ocorre na matriz mitocondrial. Dessa forma, a acetil-CoA derivada dos ácidos graxos entra em uma via de oxidação final comum com a acetil-CoA derivada da glicólise pela oxidação do piruvato (Ver figuras 4.5 e 4.6).

As duas primeiras etapas da oxidação dos ácidos graxos produzem NADH e FADH_2 , os quais doam os seus elétrons para o O_2 na fosforilação oxidativa.

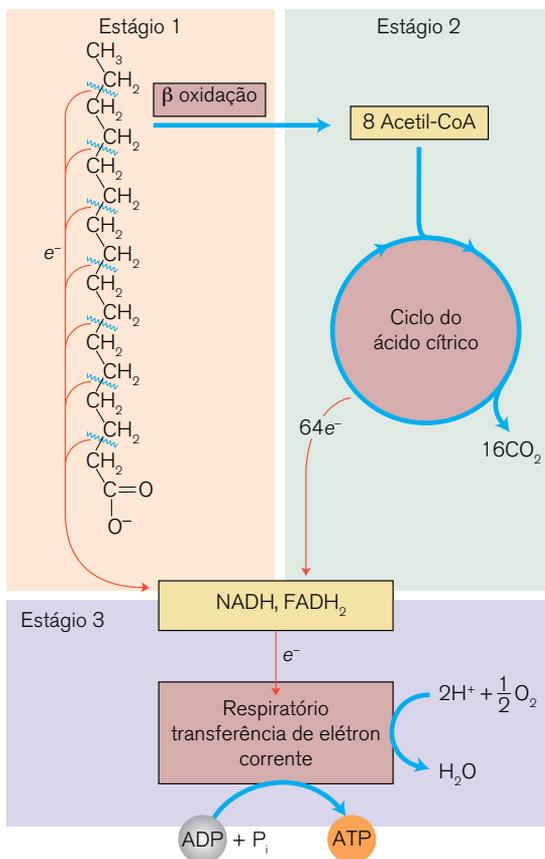


Figura 4.10 – Oxidação dos ácidos graxos.

A primeira etapa da oxidação dos ácidos graxos, ou β -oxidação, pode diferir de acordo com o tipo de ácido-graxo a ser oxidado.

A β -oxidação de ácidos graxos saturados tem quatro passos básicos. Primeiro ocorre a desidrogenação dos carbonos 2 e 3 pelas acil-CoA-desidrogenases dependentes ligadas a FAD. Em seguida ocorre uma hidratação da ligação dupla trans Δ^2 -enoil-CoA para formar a β -hidroxiacil-CoA, pela enzima enoil-CoA-hidratase. No terceiro passo, a β -hidroxiacil-CoA é desidrogenada para formar β -cetoacil-CoA pela enzima β -hidroxiacil-CoA-desidrogenase que é associada a NAD. O NADH resultante doa seus elétrons posteriormente na cadeia respiratória para formar ATP. O quarto e último passo é catalisado pela acetil-CoA-acetiltransferase, também conhecida por tiolase, que promove a reação de β -cetoacil-CoA com uma molécula de coenzima A livre formando acetil-CoA e uma acil graxo-CoA encurtada em dois carbonos que entra então novamente na sequência (figura 4.11).

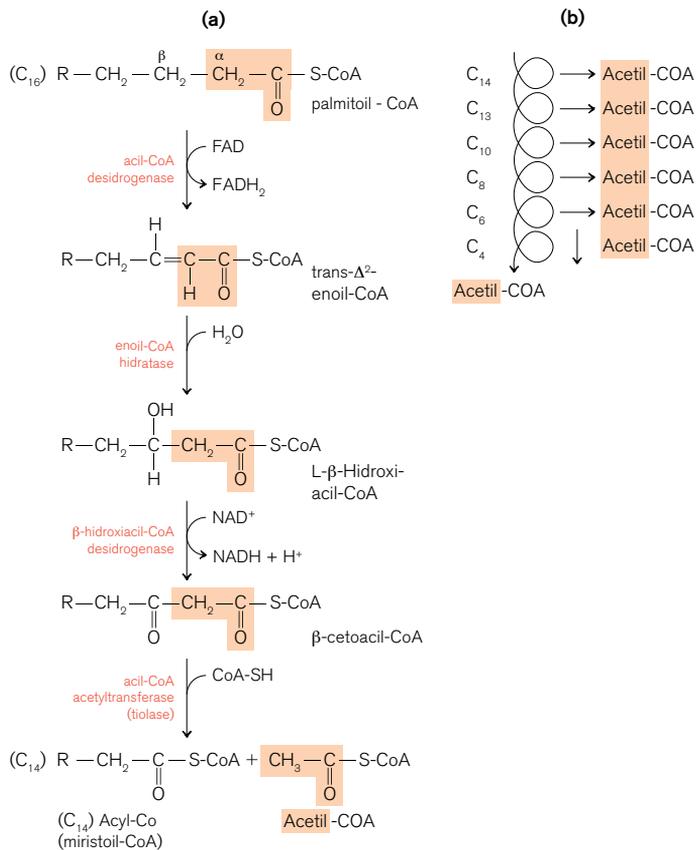


Figura 4.11 – Via da β -oxidação.

Já a β -oxidação dos ácidos graxos insaturados requer duas reações adicionais. Esse ácidos graxos que apresentam uma ou mais ligações duplas, estão na configuração cis e, portanto, não podem sofrer a ação da enoil-CoA-hidratase, a enzima que catalisa a adição de H_2O às ligações duplas trans da Δ^2 -enoil-CoA gerada durante a β -oxidação. Portanto, duas enzimas auxiliares são necessárias nesse caso: uma isomerase e uma redutase. A isomerase auxilia na isomerização da cis- Δ^3 -enoil-CoA a trans- Δ^2 -enoil-CoA e a redutase auxilia na oxidação de ácidos graxos polinsaturados.

Por fim, a β -oxidação de ácidos graxos de número ímpar requer três reações extras. Eles são oxidados normalmente pela via da β -oxidação, porém por estarem em número ímpar e a oxidação ocorrer sempre pela remoção de dois carbonos, esses ácidos graxos produzem uma molécula de acetil-CoA e uma molécula de propionil-CoA. Esta é então carboxilada a metilmalonil-CoA, que é isomerizada a succinil-CoA em uma reação catalisada pela metilmalonil-CoA-mutase.

4.3.2 Corpos cetônicos

A oxidação dos ácidos graxos no fígado leva à formação de grande quantidade de acetil-CoA, que pode ser oxidado no próprio fígado, ou convertido nos corpos cetônicos. Existem 3 tipos de corpos cetônicos que podem ser formados a partir do acetil-CoA: o acetoacetato, o hidroxibutirato e a acetona.

O objetivo da formação dos corpos cetônicos é permitir o transporte da energia obtida pela oxidação dos ácidos graxos aos tecido periféricos, para lá eles serem utilizados na síntese de ATP. A formação de corpos cetônicos é uma via de "superabundância" através da qual o fígado distribui energia para todo o organismo. Nos tecidos periféricos os corpos cetônicos regeneram o acetil-CoA, o qual entra no ciclo do ácido cítrico para a produção de energia.

Normalmente a quantidade de corpos cetônicos no sangue é baixa, mas em situações como o jejum prolongado ou o "diabetes mellitus", suas concentrações séricas podem aumentar muito, levando o indivíduo a um estado de cetose, caracterizada por uma acidose metabólica que pode ser fatal (Ver capítulo 5).

4.3.3 Biossíntese de ácidos graxos

A biossíntese de ácidos graxos ocorre por meio da condensação de unidades de 2 carbonos, o inverso do processo de Δ -oxidação. Porém a biossíntese e a oxidação dos ácidos graxos ocorrem por diferentes vias, são catalisadas por diferen-

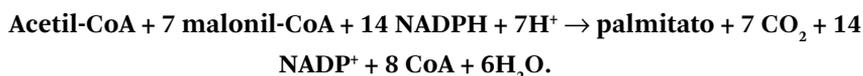
tes grupos de enzimas e localizam-se em compartimentos distintos na célula. Além disso, a biossíntese requer a participação de um intermediário de três carbonos, a malonil-CoA, que não está envolvida na degradação dos ácidos graxos.

A formação da malonil-CoA ocorre a partir da acetil-CoA em um processo irreversível catalisado pela enzima acetil-CoA-carboxilase.

As longas cadeias de carbono dos ácidos graxos são construídas por uma sequência de reações repetitivas, catalisadas por um sistema conhecido como ácido graxo-sintase e uma proteína transportadora de grupos acila (ACP).

A malonil-ACP formada a partir da acetil-CoA (que foi transportada para fora da mitocôndria) e CO₂ condensa-se gerando acetoacetil-ACP, com liberação de CO₂.

Seis moléculas de malonil-ACP reagem sucessivamente na extremidade carboxil da cadeia do ácido graxo em crescimento, formando o palmitoil-ACP, o produto final da reação da ácido graxo sintase. O palmitato (contendo 16 carbonos) é hidrolisado da ACP e é liberado. A síntese de palmitato é altamente endergônica, obedecendo a seguinte estequiometria:



O palmitato pode ser alongado a estearato (com 18 carbonos) e ambos, palmitato e estearato podem ser dessaturados, gerando palmitoleato e oleato pela ação de oxidases de função mista.

A elongação das cadeias além de 16 carbonos e a inserção de duplas ligações é feita por outros sistemas enzimáticos especializados, que se localizam na membrana do retículo endoplasmático.

Os mamíferos não possuem enzimas para introduzir duplas ligações em cadeias de ácidos graxos acima do carbono 9, portanto não podem sintetizar linoleato e linolenato, os quais são ácidos graxos essenciais e que portanto, precisam ser adquiridos pela dieta.

É importante destacar que animais degradam eficientemente a glicose até acetil-CoA pela glicólise e assim podem converter o carbono dos açúcares em cadeias de lipídeos de reserva. Porém, estes organismos não podem fazer o caminho de volta no qual cadeias de ácido graxo são utilizadas para a síntese de glicose pois não possuem reações que convertam a acetil-CoA em piruvato ou oxalacetato (Ver item 4.2.5).

Os triacilglicerídeos são formados pela reação de duas moléculas de acil graxo-CoA com glicerol-3-fosfato, formando ácido fosfatídico. Este produto é então defosforilado a um diacilglicerol e então acilado por uma terceira molécula de acil graxo-CoA para gerar um triacilglicerol.

Na biossíntese dos fosfolipídeos de membrana os diacilgliceróis são os principais precursores.

Já o colesterol é sintetizado a partir de acetil-CoA em uma série complexa de reações, das quais participam os intermediários β -hidroxil- β -metilglutaril-CoA e mevalonato e dois isoprenos ativados e outros compostos que permitem a condensação de unidades de isopreno que geram os sistema de anéis esteroides e a cadeia lateral do colesterol.

4.4 Metabolismo dos aminoácidos

O metabolismo dos aminoácidos compreende uma grande variedade de reações sintéticas e degradativas pelas quais os aminoácidos são montados como precursores de polipeptídeos (Ver capítulo 2) ou então quebrados para a recuperação da energia metabólica. As transformações químicas dos aminoácidos são diferentes das dos carboidratos ou lipídeos, pois envolvem o elemento nitrogênio.

Nos animais, os aminoácidos sofrem degradação oxidativa em três circunstâncias metabólicas diferentes:

1. Durante a síntese e a degradação normais de proteínas celulares, alguns aminoácidos liberados pela hidrólise de proteínas não são necessários para a biossíntese de novas proteínas e, são portanto, degradados.
2. Quando uma dieta é rica em proteínas e os aminoácidos ingeridos excedem as necessidades do organismo para a síntese proteica, o excesso é catabolizado pois não há nenhuma forma de reserva de aminoácidos como ocorre com a glicose que é armazenada em glicogênio ou os ácidos graxos que são armazenados em triglicerídeos.
3. Durante o jejum, ou no caso de diabete melito, quando os carboidratos não estão disponíveis ou não são adequadamente utilizados. Neste caso, as proteínas celulares é que são utilizadas (Ver capítulo 5).

Os animais podem sintetizar alguns aminoácidos e obter o restante da sua dieta. O excesso de aminoácidos provenientes da dieta não é simplesmente excretado, mas sim convertido em metabólitos comuns que atuam como precursores da glicose, dos ácidos graxos e dos corpos cetônicos.

O metabolismo dos aminoácidos consiste resumidamente em três etapas: primeiro ocorre a degradação intracelular das proteínas, em seguida a desaminação, ou seja, da remoção do grupo amino dos aminoácidos que compõem a proteína e por último, os esqueletos de carbono dos aminoácidos são quebrados ou então são utilizados para a síntese de novos aminoácidos.

4.4.1 Degradação de proteínas

Em humanos, a degradação das proteínas ingeridas até seus aminoácidos constituintes acontece no trato-gastrointestinal. A chegada da proteína presente na dieta ao estômago estimula a mucosa gástrica a secretar o hormônio gastrina, que, por sua vez, estimula a secreção de ácido clorídrico e de pepsinogênio. A acidez do suco gástrico (pH entre 1 e 2,5) permite que ele funcione como um agente desnaturante, desnovelando as proteínas e tornando as suas ligações peptídicas internas mais susceptíveis à hidrólise enzimática.

Na medida em que o conteúdo ácido do estômago passa para o intestino delgado, o baixo pH desencadeia a secreção do hormônio secretina na corrente sanguínea. Este por sua vez estimula o pâncreas a secretar bicarbonato no intestino delgado, para neutralizar o ácido clorídrico do suco gástrico, deixando o pH em torno de 7,0.

A digestão das proteínas prossegue então no intestino delgado onde ocorre a ativação de uma série de enzimas digestivas e peptidases intestinais, como por exemplo a aminopeptidase a qual hidrolisa sucessivamente resíduos da extremidade amino terminal de peptídeos pequenos.

Por fim, a mistura resultante de aminoácidos livres é transportada para dentro das células onde ocorre a sua catabolização.

4.4.2 Desaminação

Após a quebra das proteínas em aminoácidos, a próxima etapa do catabolismo dos aminoácidos é separar o grupo amino do esqueleto de carbonos. Na maior parte dos casos, o grupo amino é transferido para o α -cetoglutarato, formando o

glutamato. Essa reação é chamada de transaminação. O grupo amino do glutamato, por sua vez, pode ser transferido ao oxaloacetato em uma segunda reação de transaminação, produzindo aspartato e formando novamente um α -cetoglutaratato. Ou então o glutamato é transportado até a mitocôndria hepática, onde ele sofre uma desaminação oxidativa pela enzima glutamato-desidrogenase, a qual libera o grupo amino na forma de um íon amônio (NH_4^+) ou amônia e regenerando o α -cetoglutaratato. Os α -cetoglutaratatos produzidos em ambas reações podem ser então utilizados no ciclo do ácido cítrico ou na síntese de glicose.

A amônia é altamente tóxica para os tecidos animais e, portanto, é necessário excretá-la do organismo. Os organismos vivos excretam o excesso de nitrogênio proveniente da quebra dos aminoácidos por três maneiras principais:

1. Pela própria amônia, no caso dos animais aquáticos, os quais simplesmente a excretam na água.
2. Em ambientes onde a água é menos abundante, a amônia é convertida em produtos menos tóxicos, os quais requerem menos água para a excreção. Um desses produtos é a ureia.
3. Outro produto da conversão da amônia e que também é excretado é o ácido úrico, excretado principalmente pelas aves.

Aqui focalizaremos mais na produção da ureia que é a principal forma de excreção da maioria dos animais terrestres.

4.4.3 Ciclo da ureia

A ureia é produzida a partir da amônia por meio de cinco etapas, duas são mitocondriais e três citosólicas.

O ciclo da ureia se inicia dentro da mitocôndria hepática, lá o NH_4^+ vindo das vias de catabolismo dos aminoácidos (descrito acima), se junta com o CO_2 produzido pela respiração mitocondrial, para formar carbamoil-fosfato, que funciona como um doador ativado de grupos carbamoil¹. Essa reação é catalisada pela enzima carbamoil-fosfato-sintetase I e é dependente de ATP.

O carbamoil-fosfato produzido, entra então no ciclo da ureia. Primeiramente, o carbamoil-fosfato doa seu grupo carbamoil para a ornitina, formando a citrulina, com a liberação de P_i (etapa 1) (figura 4.12). A ornitina tem um papel semelhante ao oxaloacetato no ciclo do ácido cítrico, aceitando material a cada volta do ciclo.

1 O grupo funcional carbamoil é obtido ao substituir-se a hidroxila de um ácido carbâmico por um grupo orgânico.

A citrulina formada passa então para o citoplasma e lá incorpora um segundo grupo NH_4^+ por meio de uma reação de condensação formando a arginino-succinato (etapa 3). A arginino-succinato é então clivada pela arginino-succinase (etapa 4), formando arginina livre e fumarato. O fumarato entra para a mitocôndria e é utilizado no ciclo do ácido cítrico (figura 4.6). Essa é a única reação reversível do ciclo da ureia. Na última etapa do ciclo, a enzima citosólica arginase cliva a arginina, produzindo ureia e ornitina (etapa 5). A ornitina é transportada para a mitocôndria para iniciar outra volta do ciclo da ureia. (figura 4.12).

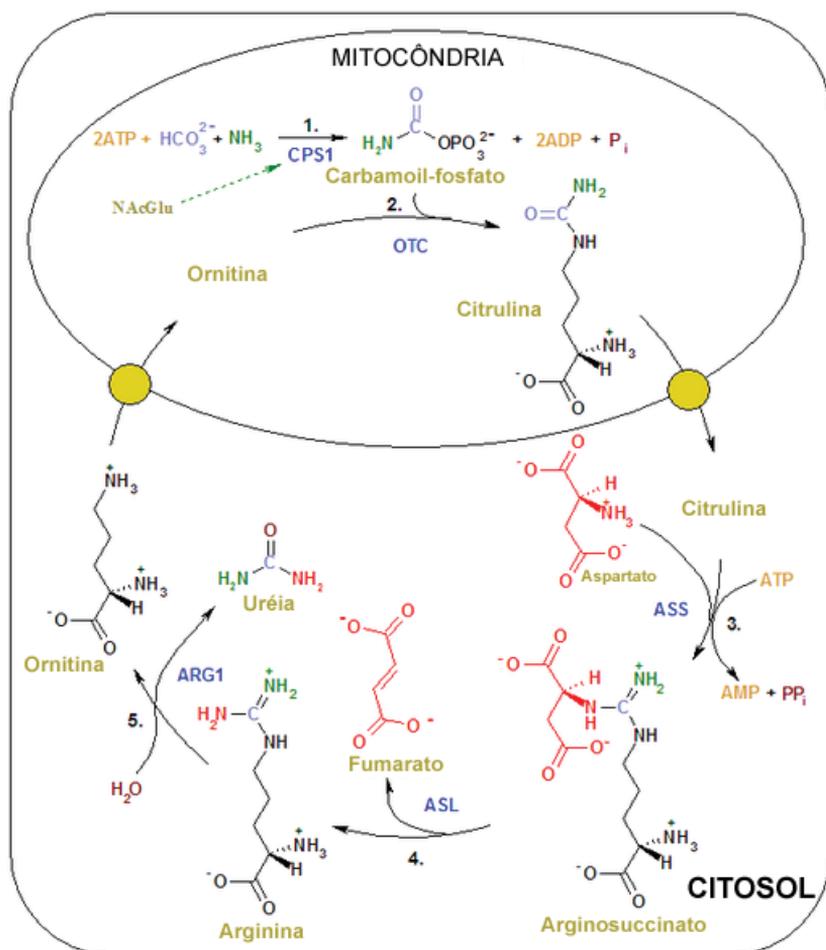


Figura 4.12 – Reações do ciclo da ureia. Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Ciclo_da_ureia

4.4.4 Degradação dos aminoácidos

Os aminoácidos são degradados a compostos que podem ser metabolizados até CO_2 e H_2O ou então usados no processo de gliconeogênese. A degradação dos aminoácidos é responsável por cerca de 10 a 15% da energia metabólica gerada pelos animais.

Os aminoácidos padrão são catabolizados até um dos seguintes metabólitos: piruvato, α -cetogluturato, succinil-CoA, fumarato, oxaloacetato, acetil-CoA ou acetoacetato.

Os aminoácidos podem ser divididos em dois grupos de acordo com suas rotas metabólicas: os aminoácidos glicogênicos, os quais são degradados a piruvato, α -cetogluturato, succinil-CoA, fumarato ou oxaloacetato, sendo, portanto, precursores da glicose. Ou os aminoácidos cetogênicos, os quais são degradados a acetil-CoA ou acetoacetato e, portanto, podem ser convertidos em ácidos graxos ou corpos cetônicos. Aminoácidos glicogênicos e cetogênicos não são excludentes entre si, cinco deles: triptofano, fenilalanina, tirosina, treonina e isoleucina são tanto cetogênicos como glicogênicos.

Seis aminoácidos são convertidos, no todo ou em parte, em piruvato, o qual pode ser convertido em acetil-CoA para ser oxidado via ciclo do ácido cítrico ou então ser convertido em oxaloacetato e encaminhado para a gliconeogênese. São eles: a alanina, triptofano, cisteína, serina, glicina e treonina. A alanina se converte em piruvato diretamente por uma reação de transaminação. A cadeia lateral do triptofano é clivada produzindo a alanina e, portanto, piruvato. A cisteína é convertida em piruvato pela remoção do átomo de enxofre seguida de uma transaminação. A serina é convertida em piruvato pela serina-desidratase. A glicina pode ser degradada por três vias, em uma delas ela é convertida em serina pela adição enzimática de um grupo hidróxi-metil e depois a serina é convertida em piruvato como descrito acima. Na segunda via, a glicina sofre clivagem oxidativa, produzindo CO_2 , NH_4^+ e um grupo metileno ($-\text{CH}_2^-$). Na terceira via, a glicina é convertida em glioxilato, um substrato para a lactato-desidrogenase. Por fim, a treonina pode ser convertida em piruvato via glicina ou em succinil-CoA.

Sete aminoácidos são degradados produzindo acetil-CoA. São eles: triptofano, lisina, fenilalanina, tirosina, leucina, isoleucina e treonina.

Cinco aminoácidos, prolina, glutamato, glutamina, arginina e histidina, entram no ciclo do ácido cítrico como α -cetogluturato.

Os esqueletos de carbono de quatro aminoácidos: metionina, isoleucina, treonina e valina são convertidos em succinil-CoA, um intermediário do ciclo de ácido cítrico.

Já a asparagina e o aspartato são degradados em oxaloacetato e também entram no ciclo do ácido cítrico.

Da mesma forma que ocorre com os carboidratos e com os lipídeos, a degradação dos aminoácidos resulta, no final, na produção de NADH e FADH₂ pela ação do ciclo do ácido cítrico.

4.4.5 Biossíntese dos aminoácidos

Todas as plantas e bactérias sintetizam todos os 20 aminoácidos principais. Já os mamíferos, podem sintetizar cerca de metade deles, geralmente com vias de síntese mais simplificada, esses aminoácidos que os mamíferos são capazes de sintetizar são também chamados de aminoácidos não essenciais. O restante, é necessário adquiri-los pela ingestão na dieta alimentar, sendo portanto chamados de aminoácidos essenciais.

Entre os aminoácidos não essenciais, o glutamato é formado por aminação redutora do α -cetoglutarato, servindo assim como precursor da glutamina, prolina e arginina.

A alanina, o aspartato e a asparagina são formados a partir do piruvato e do oxaloacetato por transaminação.

A serina é derivada do 3-fosfoglicerato e atua como precursora da glicina.

Já a cisteína é produzida a partir da metionina e da serina, por uma série de reações.

As rotas para as sínteses de aminoácidos essenciais são mais complicadas e variam entre os microrganismos e as plantas e, geralmente, envolvem mais etapas do que as dos aminoácidos não essenciais.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NELSON, D.L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5a ed. Artmed. 2011.

VOET, D.; VOET, J.D.; PRATT, C.W. Fundamentos de Bioquímica. Artmed. 2001.

BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L. Bioquímica. 5a ed. Guanabara Koogan. 2004.

ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. Fundamentos do Biologia Celular. 3a ed. Artmed. 2011.

5

Integração Metabólica

Este capítulo tem o objetivo de integrar os conceitos anteriormente descritos, de forma a entender como as vias metabólicas individuais atuam em conjunto regulando o funcionamento de um organismo.

Nós manteremos o foco nos exemplos de vias de regulação que ocorrem nos mamíferos. Primeiramente entenderemos o que são os hormônios e como eles atuam como mensageiros químicos que levam sinais entre diferentes tecidos.

Para ilustrar o papel integrador dos hormônios, descreveremos a relação entre a insulina e o glucagon na coordenação do metabolismo energético do músculo, fígado e tecido adiposo. E, por fim, analisaremos dois exemplos de quando esta integração metabólica sofre uma desregulação, gerando doenças graves como o diabetes e a obesidade, dois exemplos de distúrbios metabólicos relacionados com a falha na regulação hormonal do metabolismo.



OBJETIVOS

Ao final deste capítulo, esperamos que você consiga compreender:

- O conceito de Integração metabólica;
 - O conceito de hormônios;
 - Como os hormônios atuam como mensageiros químicos nas células-alvo;
 - Quais as consequências de uma desregulação hormonal para o metabolismo energético;
 - Como distúrbios no metabolismo energético geram o diabetes tipo 1 e tipo 2;
 - Como distúrbios no metabolismo energético geram a obesidade.
-

5.1 Integração Metabólica

Nos capítulos anteriores discutimos o metabolismo nas células individuais. Porém, para entender completamente o significado das vias metabólicas individuais e sua regulação, é preciso entender o funcionamento dessas vias no contexto do organismo como um todo.

Mesmo nas células procarióticas mais simples, os processos metabólicos devem ser coordenados para que rotas opostas não ocorram simultaneamente, de modo que o organismo possa responder a alterações externas como, por exemplo, à disponibilidade de nutrientes. Além disso, as atividades metabólicas de um organismo devem se alinhar com os fatores genéticos que induzem o crescimento e a reprodução das células.

Os desafios de coordenar a captação e a utilização da energia são muito mais complexos nos organismos multicelulares, nos quais deve haver cooperação entre as células. Uma característica essencial desses organismos multicelulares é a diferenciação celular e a consequente divisão de trabalho. As funções especializadas de diferentes tecidos e órgãos de organismos complexos como os humanos impõem requerimentos energéticos característicos e padrões de metabolismo.

Por exemplo, o cérebro utiliza a glicose como seu principal combustível metabólico. Já os músculos podem oxidar uma variedade de combustíveis, mas dependem da glicose anaeróbica para o esforço máximo. O tecido adiposo armazena o excesso de ácidos graxos na forma de triacilgliceróis e mobiliza-os quando necessário. Por fim, o fígado mantém as concentrações dos combustíveis circulantes. A ação da glicocinase permite a captação do excesso de glicose pelo fígado, direcionando-a para diferentes destinos metabólicos. O fígado também converte os ácidos graxos em corpos cetônicos e metaboliza os aminoácidos procedentes da dieta ou da degradação das proteínas.

Essa interconexão entre os diferentes tecidos no caso dos humanos é assegurada pelos circuitos neuronais e pelos hormônios.

5.2 Hormônios

Em um organismo complexo, não é exagero dizer que cada processo é regulado por um ou mais hormônios.

Os hormônios são mensageiros químicos que são produzidos pelas células do sistema endócrino e que são levados pela corrente sanguínea para atuarem nas células-alvo (figura 5.1).

A coordenação do metabolismo nos mamíferos é realizada pelo sistema neuroendócrino. As células individuais de cada tecido detectam alterações nas condições do organismo e respondem secretando um mensageiro químico o qual pode atuar na mesma célula, em uma célula vizinha no mesmo tecido ou em um tecido diferente. Na sinalização neuronal, o mensageiro químico pode ser um neurotransmissor enquanto que na sinalização endócrina, os mensageiros químicos, frequentemente são os hormônios.

Estes dois mecanismos de sinalização química são muito semelhantes. A adrenalina e noradrenalina, por exemplo, servem como neurotransmissores em determinadas sinapses do cérebro e nas junções neuromusculares da musculatura lisa, enquanto que hormônios como a ocitocina e a progesterona também pode atuar na musculatura lisa induzindo a sua contração ou relaxamento.

Todos os hormônios agem pela ligação a receptores altamente específicos presentes nas células-alvo. Cada tipo celular apresenta a sua própria combinação de receptores hormonais, que definem o espectro da capacidade de resposta da célula aos hormônios. Além disso, dois tipos diferentes de células apresentando o mesmo tipo de receptor, podem responder de forma diferente ao mesmo hormônio. A especificidade da ação hormonal é resultado da complementariedade estrutural entre o hormônio e seu receptor. A alta afinidade da interação entre os dois permite às células responderem a concentrações muito baixas de cada hormônio.

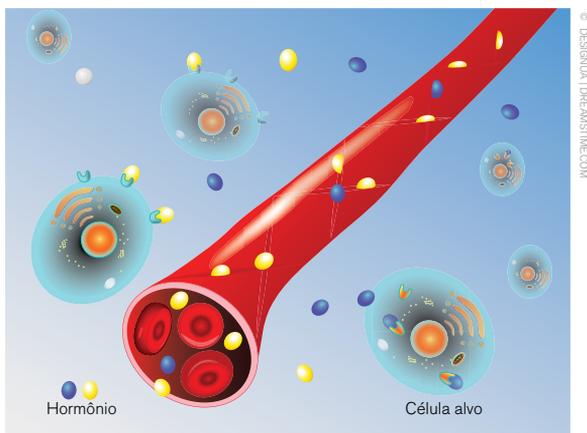


Figura 5.1 – Os hormônios atingem a corrente sanguínea e podem atuar nas suas células-alvo específicas.



A melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal, situada no centro do cérebro, é conhecida há tempos por seu papel na regulação do sono. Recentemente, pesquisadores brasileiros da Universidade de São Paulo, apresentaram evidências de que ela também exerce uma ação fundamental no controle da fome, no acúmulo de gorduras e no consumo de energia.

Os pesquisadores verificaram que na ausência da melatonina, ratos desenvolveram doenças metabólicas e se tornaram obesos. Já a reposição do hormônio favoreceu a perda de peso dos animais. Os diversos experimentos com animais, realizados em parceria com outros pesquisadores de São Paulo, da França e dos Estados Unidos, estão demonstrando como a variação nos níveis de melatonina ao longo do dia afeta a ingestão e o gasto de energia, o chamado balanço energético do organismo.

Esse trabalho indica que uma redução importante nos níveis de melatonina, como a observada nos ratos, aumenta a fome e favorece o ganho de peso por duas vias diretas e uma indireta. Níveis mais altos de melatonina, como os liberados à noite, atuam diretamente sobre uma região cerebral chamada hipotálamo inibindo a fome. Portanto, menos melatonina significa um apetite maior. Outro efeito direto da diminuição desse hormônio é uma redução da queima de energia pelo tecido adiposo marrom. De modo indireto, a redução da melatonina desregula a produção e a ação do hormônio insulina e reduz a produção de leptina pelo tecido adiposo, dois hormônios que também atuam sobre o hipotálamo inibindo a fome. Sem melatonina, ou com níveis muito baixos dela, perdem-se dois dos freios cerebrais do apetite e se gasta menos energia. Além disso, estudos experimentais também indicam que na ausência da melatonina, o corpo produz mais grelina, hormônio que induz a fome.

Leia este artigo completo no link: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2015/04/10/uma-conexao-entre-o-sono-e-a-fome/>

5.3 Mecanismos de transdução do sinal hormonal

O local do encontro do hormônio com o seu receptor pode ser extracelular, citosólico ou nuclear. As consequências intracelulares das interações hormônio-receptor são de, pelo menos, seis tipos:

1. Geração de um segundo mensageiro como, por exemplo, o AMP cíclico (AMPc) ou o inositol trifosfato, dentro da célula para atuar como um regulador alostérico de uma ou mais enzimas.
2. Ativação de um receptor do tipo tirosina-cinase (RTK) pelo hormônio extracelular.
3. Ativação de um receptor que atua como adenilato-ciclase, o qual induz a produção de AMPc (Figura 5.2).
4. Alteração no potencial de membrana gerado pela abertura ou o fechamento de canais iônicos controlados por hormônios.
5. Interação de receptores de adesão, presentes na superfície celular, com moléculas nas matriz extracelular enviando informações para o citoesqueleto da célula.
6. Alteração na expressão gênica mediada por uma proteína receptora hormonal nuclear.

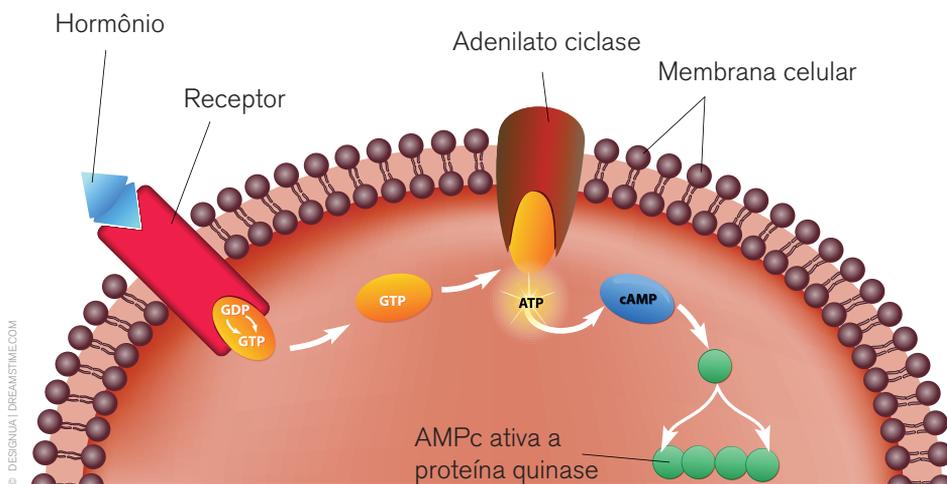


Figura 5.2 – Exemplo da transdução de sinal mediada pela ligação de um hormônio ao seu receptor na superfície da célula-alvo.

O AMP cíclico ou AMPc é uma molécula polar e livremente difusível no citoplasma da célula, sendo chamada de segundo mensageiro em função de mediar a mensagem hormonal (primária) dentro da célula. O AMPc é importante por exemplo para que ocorra a atividade da enzima PKA, uma enzima

extremamente importante nos processos de transdução de sinais químicos no interior das células. A PKA, ou proteína-cinase A é uma enzima que fosforila resíduos de serina ou de treonina de proteínas celulares.

Os receptores Tirosina-Cinases (RTKs) são receptores presentes na superfície da célula e cujos domínios C-terminal intracelulares possuem atividade de tirosina-cinase. As tirosina cinases ou tirosina quinases (PTKs) apresentam a capacidade de transferir o grupamento fosfato proveniente de trifosfatos de nucleotídeos (como o ATP), para um ou mais resíduos de tirosinas de uma proteína, o que promove alterações conformacionais na proteína alvo, alterando sua função. A fosforilação de resíduos de tirosina controla uma ampla gama de propriedades das proteínas tais como a atividade enzimática, a localização subcelular e interações entre moléculas. Além disso, para as PTKs funcionarem, muitas cascatas de transdução de sinal são transmitidas da membrana celular para o citoplasma e muitas vezes para o núcleo, onde a expressão dos genes pode ser modificada. As PTKs agem em uma grande variedade de processos celulares e são responsáveis por eventos chaves no organismo como, por exemplo, o controle do ciclo celular e das propriedades dos fatores de transcrição.

Os hormônios peptídicos, que são hidrossolúveis atuam extracelularmente por se ligarem a receptores de superfície celular que atravessam a membrana plasmática. Este é o caso da insulina por exemplo. Quando o hormônio se liga ao domínio extracelular do receptor, ele sofre uma mudança conformacional a qual desencadeia todos os efeitos seguintes (figura 5.2).

Uma única molécula de hormônio, ao formar um complexo com o seu receptor, ativa um catalisador, o qual produz muitas moléculas do segundo mensageiro (por exemplo o AMPc), de forma que o receptor serve não somente como um transdutor de sinal mas também como um amplificador dele.

Já os hormônios insolúveis em água, como por exemplo os hormônios esteroides, atravessam a membrana plasmática de suas células-alvo para alcançar suas proteínas receptoras no núcleo (figura 5.3).

Nessa classe de hormônios, o próprio complexo hormônio-receptor carrega a mensagem (não necessitando de um mensageiro secundário), interagindo com o DNA para alterar a expressão de genes específicos e, assim, alterar o metabolismo celular.

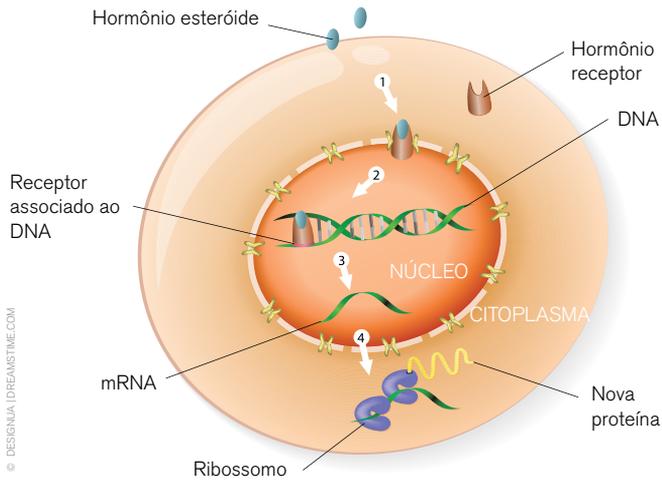


Figura 5.3 – Exemplo da transdução de sinal mediada pela ligação de um hormônio ao seu receptor no interior da célula-alvo.

Os hormônios que atuam por meio de receptores de membrana plasmática geralmente induzem respostas bioquímicas bem rápidas. Por exemplo, em poucos segundos após a secreção de adrenalina pela medula adrenal na corrente sanguínea, o músculo esquelético responde acelerando a degradação de glicogênio.

Em contraste, os hormônios da tireoide e os hormônios sexuais (esteróides) promovem respostas nos seus tecidos-alvos somente após horas, ou até mesmo dias.

Estas diferenças no tempo de resposta correspondem a modos diferentes de ação. Geralmente, os hormônios de ação rápida levam a uma mudança na atividade de uma ou mais enzimas preexistentes na célula. Os hormônios de ação mais lenta geralmente alteram a expressão gênica, resultando na síntese de mais ou menos da proteína regulada.

5.4 Distúrbios relacionados à regulação hormonal do metabolismo energético

A complexidade dos mecanismos que regulam o metabolismo energético nos mamíferos permite ao corpo responder eficientemente a alterações na demanda por energia e acomodar mudanças na disponibilidade dos vários “combustíveis” químicos que a célula possui.

Eventualmente pode ocorrer um desbalanço no funcionamento do metabolismo energético, levando ao surgimento de doenças agudas ou crônicas de gravidade variável.

Atualmente, um esforço considerável tem sido feito para se elucidar as bases moleculares de doenças causadas por distúrbios do metabolismo energético. Nesta sessão examinaremos as alterações metabólicas que ocorrem no jejum, no diabetes e na obesidade.

5.4.1 Jejum

A distribuição da energia provinda da dieta alimentar e a mobilização do armazenamento desta energia alteram-se drasticamente em apenas poucas horas entre as refeições, pois os seres humanos não se alimentam de modo contínuo. Entretanto, os seres humanos podem sobreviver a períodos de jejum de alguns meses ajustando seu metabolismo energético.

Quando um alimento é digerido, os nutrientes são quebrados em unidades pequenas, geralmente monoméricas, que são absorvidas pelas células do intestino. Os produtos desta digestão são então distribuídos para o resto do corpo através da circulação.

As proteínas são degradadas a aminoácidos, esses aminoácidos ao alcançarem o fígado podem ser novamente utilizados para a síntese de novas proteínas ou, se estiverem em excesso, podem ser oxidados para produzir energia.

Não existe depósito para o estoque de aminoácidos, aqueles que não são metabolizados no fígado, são levados para os tecidos periféricos para serem catabolizados ou utilizados para a síntese proteica.

Os ácidos graxos ingeridos na dieta são armazenados como triacilglicerídeos, os quais circulam primeiramente pela linfa e em seguida na corrente sanguínea. Portanto, não são levados diretamente para o fígado como os aminoácidos e os carboidratos. Em vez disso, os ácidos graxos são absorvidos em quantidades significativas pelo tecido adiposo.

Os carboidratos da dieta são degradados no intestino, e os produtos monoméricos resultantes, como por exemplo a glicose, são absorvidos e também conduzidos até o fígado. Cerca de um terço de toda a glicose da dieta é convertida imediatamente em glicogênio. A metade do restante de glicose é convertida em glicogênio nas células musculares e o que resta é oxidado para suprir todas as necessidades energéticas imediatas.

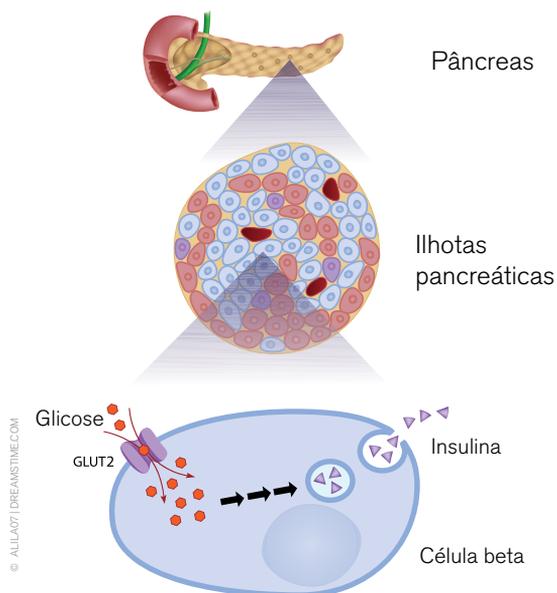


Figura 5.4 – A glicose induz a secreção de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas.

Tanto a captação da glicose como a síntese do glicogênio são estimuladas pela insulina, um importante hormônio produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans, do pâncreas (Figura 5.4).

À medida que os tecidos captam e metabolizam a glicose, sua concentração sanguínea cai, o que induz a liberação de glucagon pelas células α do pâncreas. Este hormônio, estimula no fígado, a degradação do glicogênio e a liberação da glicose (figura 5.5). Ele também estimula a gliconeogênese a partir de aminoácidos e de lactato (Ver capítulo 4).

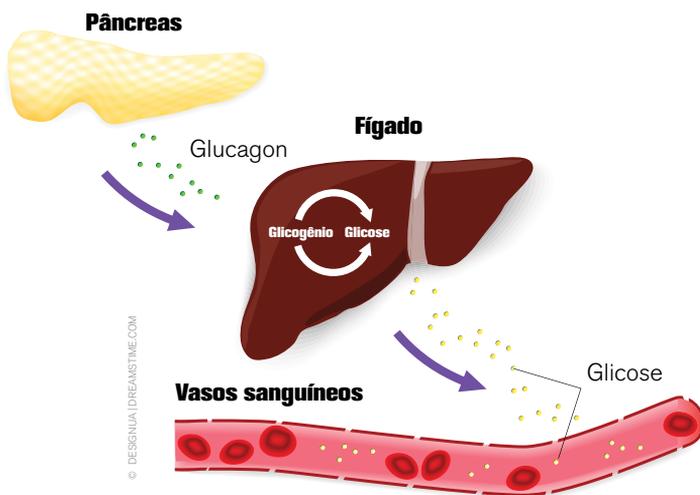


Figura 5.5 – O glucagon é produzido no pâncreas quando os níveis de glicose no sangue caem e induz o fígado a converter o estoque de glicogênio em glicose.

Os efeitos antagônicos da insulina e do glucagon em resposta à concentração sanguínea de glicose, asseguram que a quantidade de glicose disponível para os tecidos extra-hepáticos permaneça relativamente constante (figura 5.6).

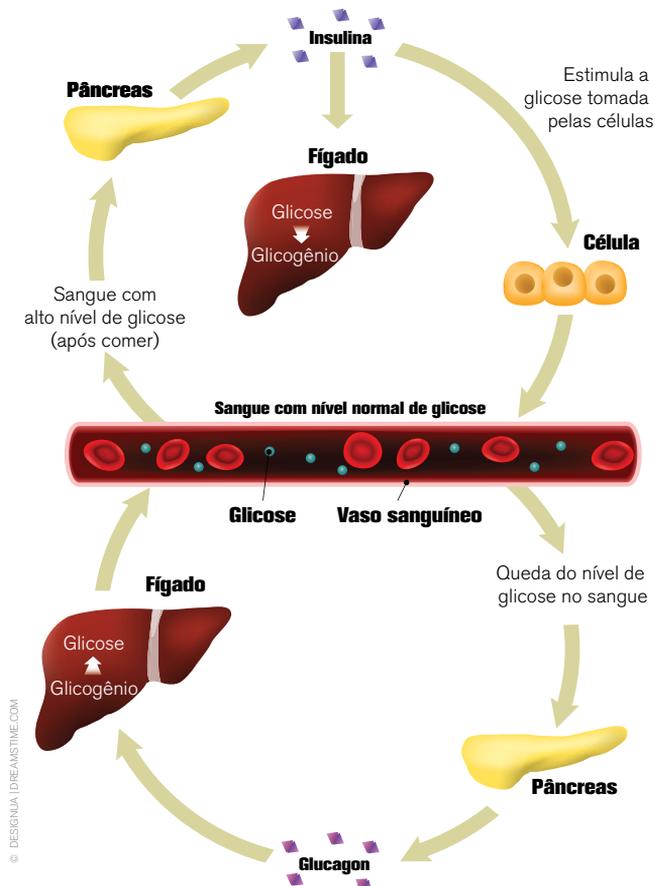


Figura 5.6 – Insulina e glucagon regulam os níveis de glicose no sangue.

Entretanto, o corpo estoca uma quantidade de carboidratos menor do que a sua necessidade diária. Por exemplo, após um jejum de 12 horas, a combinação entre a secreção aumentada de glucagon e a secreção diminuída de insulina promove a liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo. A diminuição da quantidade de insulina também inibe a captação de glicose pelo tecido muscular. Deste modo, os músculos passam a metabolizar os ácidos graxos para a produção de energia.

Essa adaptação, economiza glicose para ser utilizada pro outros tecidos que não utilizam ácidos graxos, como por exemplo o cérebro.

Após um jejum prolongado, o estoque de glicogênio hepático é esgotado e, portanto, ocorre um aumento da gliconeogênese, a qual supre aproximadamente 96% da glicose produzida pelo fígado após um jejum de 40 horas. Os animais não podem sintetizar glicose a partir de ácidos graxos pois como vimos no capítulo anterior, os precursores da glicose na gliconeogênese, o piruvato e o oxaloacetato, não podem ser sintetizados a partir da acetil-Coa.

Desta maneira, durante o jejum, a glicose é sintetizada a partir do glicerol produzido pela degradação do triacilglicerol e, o que é mais importante, a partir dos aminoácidos derivados da hidrólise de proteínas musculares. A degradação muscular, no entanto, não pode continuar de modo indefinido e o organismo executa portanto, planos metabólicos alternativos.

O fígado direciona a acetil-Coa, derivada da oxidação dos ácidos graxos, para a síntese de corpos cetônicos, após vários dias de jejum. Esses corpos cetônicos funcionam então como combustíveis e são, em seguida, liberados na circulação. O cérebro então se adapta ao uso dos corpos cetônicos como combustíveis ao invés da glicose.

A velocidade de degradação muscular durante um jejum prolongado é reduzida para 25% da ocorrida em um jejum de alguns dias. Portanto, o tempo de sobrevivência de um indivíduo em jejum depende muito mais do tamanho da sua reserva de gordura do que da massa muscular.

5.4.2 Diabete

A diabete é uma doença metabólica caracterizada por um aumento anormal do açúcar ou glicose no sangue. Este aumento acontece devido a insulina não ser secretada em quantidades suficientes ou então ela não conseguir estimular de maneira adequada os seus receptores nas células-alvo.

Quando em excesso, a glicose pode trazer várias complicações à saúde como por exemplo excesso de sono, cansaço e problemas físico-táticos em efetuar as tarefas desejadas. Quando não tratada adequadamente, podem ocorrer complicações como ataque cardíaco, derrame cerebral, insuficiência renal, problemas na visão, amputação do pé e lesões de difícil cicatrização, dentre outras.

Entretanto, apesar de os níveis de glicose no sangue estarem altos na pessoa que apresenta diabete, as suas células “morrem de fome”, porque a entrada de glicose nas células que é estimulada pela insulina, está prejudicada.

Como consequência, a hidrólise de triacilglicerol, a oxidação dos ácidos graxos, a gliconeogênese e a formação de corpos cetônicos são acelerados, e os níveis de corpos cetônicos no sangue se tornam muito altos. Esta condição aumentada de corpos cetônicos sanguíneos é conhecida como cetose.

Como os corpos cetônicos são ácidos e sua alta concentração sobrecarrega a capacidade tamponante do sangue e do rim, o qual controla o pH sanguíneo através da excreção do excesso de H^+ na urina. A excreção do H^+ é acompanhada pela excreção de Na^+ , K^+ , Pi e água, causando desidratação grave e redução do volume sanguíneo. Esta perda excessiva de água é o que causa o sintoma clássico do diabético de ter muita sede.

Existem duas formas principais de diabetes:

1. A diabetes do tipo 1, as vezes denominada de diabetes melito insulina-dependente (DMID).
2. A diabetes do tipo 2, ou diabetes melito não insulina-dependente (DMNID), também chamada de diabetes resistente à insulina.

O diabetes tipo 1 começa bem cedo no indivíduo, e os sintomas rapidamente se tornam graves.

Esta doença responde à injeção de insulina porque o defeito metabólico se origina da destruição autoimune¹ das células β pancreáticas e de uma consequente incapacidade de produzir insulina em quantidade suficiente.

O paciente com diabetes do tipo 1 requer insulino terapia e controle cuidadoso, por toda a vida, do equilíbrio entre a ingestão dietética de açúcar e a dose de insulina.

Milhões de pessoas com diabetes do tipo 1 injetam diariamente em si mesmas insulina pura, para compensar a falta de produção deste hormônio por suas próprias células β pancreáticas. A injeção de insulina não é a cura para o diabetes, mas permite uma vida longa e produtiva a pessoas que, de outra forma, morreriam jovens.

A descoberta da insulina começou com uma observação acidental.

Em 1889, Oskar Minkowsky e Josef von Mering da Faculdade de Medicina de Estrasburgo, iniciaram uma série de experimentos sobre digestão das gorduras. Eles removeram cirurgicamente o pâncreas de um cão, mas antes que o experimento prosseguisse, Minkowsky observou que o cão passou a produzir muito mais urina do

1 Autoimunidade é quando ocorre a ativação do sistema imune contra as células e tecidos do próprio organismo.

que em condições normais. Além disso, a urina continha níveis de glicose acima do normal. Estes resultados sugeriram que a falta de algum produto pancreático causaria o diabetes.

Apesar de esforços consideráveis, nenhum progresso significativo foi obtido para o isolamento do componente presente no pâncreas (na época chamado de “fator antidiabético”). Somente em 1921, pesquisadores canadenses conseguiram preparar um extrato pancreático purificado que curava os sintomas do diabetes experimental em cães. Em janeiro de 1922 (apenas um mês depois da descoberta), essa preparação foi injetada em um menino de 14 anos que estava gravemente doente. Em um período de dias, os níveis de corpos cetônicos e de glicose na sua urina foram diminuindo drasticamente e o extrato salvou a sua vida.

Em 1923, estes pesquisadores receberam o Nobel pelo isolamento do extrato pancreático, que foi denominado de insulina. Neste mesmo ano, as companhias farmacêuticas forneciam insulina extraída de pâncreas de porco a milhares de pacientes no mundo todo. Com o desenvolvimento de técnicas de engenharia genética, na década de 80, tornou-se possível produzir quantidades ilimitadas de insulina humana pela inserção do gene clonado da insulina humana em um microrganismo que é cultivado em escala industrial. Existe uma perspectiva razoável de que em um breve futuro, ocorrerá o transplante de tecido pancreático, o que fornecerá aos pacientes diabéticos uma fonte de insulina que responda tão bem quanto o pâncreas normal, liberando insulina no sangue somente quando a glicose aumentar na corrente sanguínea.

O diabetes do tipo 2 se desenvolve lentamente (em geral em pessoas mais velhas e obesas) e os sintomas são mais brandos e frequentemente não reconhecidos no início. Este é um grupo de doenças nas quais a atividade reguladora da insulina está perturbada, ou seja, a insulina é produzida normalmente, porém, algum componente do sistema de resposta ao hormônio estão defeituosos. Portanto, as pessoas com este tipo de diabetes são resistentes à insulina (figura 5.7).

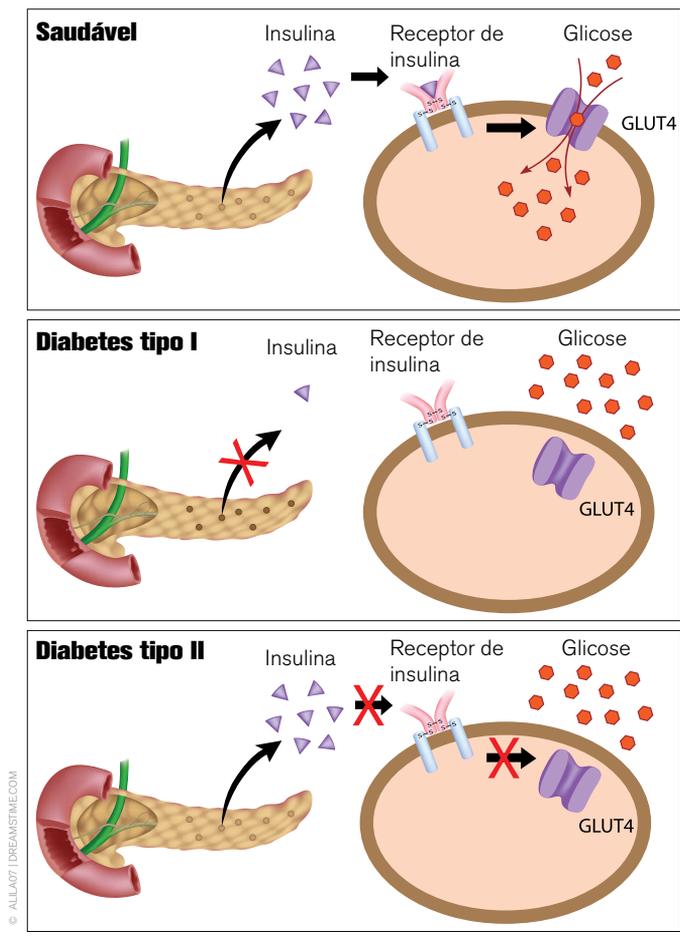


Figura 5.7 – Ação da insulina em pacientes saudáveis, com diabetes do tipo 1 ou diabetes do tipo 2.

O tratamento inicial da diabetes de tipo 2 é feito através de exercício físico e alterações na dieta. Se estas medidas não diminuírem o nível de glicose no sangue, pode ser necessário recorrer à administração de medicamentos, como a metformina que age por diminuir a absorção dos carboidratos no intestino, reduzindo assim a produção de glicose pelo fígado e aumenta a captação da glicose periférica, melhorando a ligação da insulina aos seus receptores.

As medidas bioquímicas de amostras de sangue ou de urina de pacientes diabéticos são essenciais para o diagnóstico e tratamento desta doença.



Um dos exames realizados para a detecção de diabete é o teste de tolerância à glicose. Este teste constitui um critério diagnóstico bem sensível.

Para realiza-lo a pessoa fica em jejum por 12 horas e em seguida bebe uma dose de 100g de glicose dissolvida em um copo de água.

A concentração sanguínea da glicose é medida antes do teste e por várias horas em intervalos de 30 minutos.

Uma pessoa saudável assimila a glicose rapidamente, e o aumento no sangue não é maior do que 9 a 10mM e muito pouca ou nenhuma glicose aparece na urina.

Já o paciente diabético, assimila muito pouco da dose teste de glicose, o nível do açúcar no sangue aumenta drasticamente e retorna muito lentamente ao nível do jejum. Uma vez que os níveis sanguíneos de glicose excedem o limiar do rim, a glicose aparece também na urina desses pacientes.

5.4.3 Obesidade

A obesidade é o resultado da ingestão de mais calorias na dieta do que as que são gastas pelas atividades corporais que consomem energia. O corpo pode lidar de três maneiras com o excesso de calorias provindas da dieta:

1. Converter o excesso de combustível em gordura e armazená-la no tecido adiposo.
2. Queimar o excesso de combustível em exercícios extras.
3. “Desperdiçar” combustível, desviando-o para a produção de calor.

Nos mamíferos, um conjunto complexo de sinais hormonais e neuronais age para manter o equilíbrio entre a captação do combustível e o gasto de energia, de modo a manter a quantidade de tecido adiposo em um nível adequado. Entretanto, esses mecanismos homeostáticos podem falhar causando assim, a obesidade.

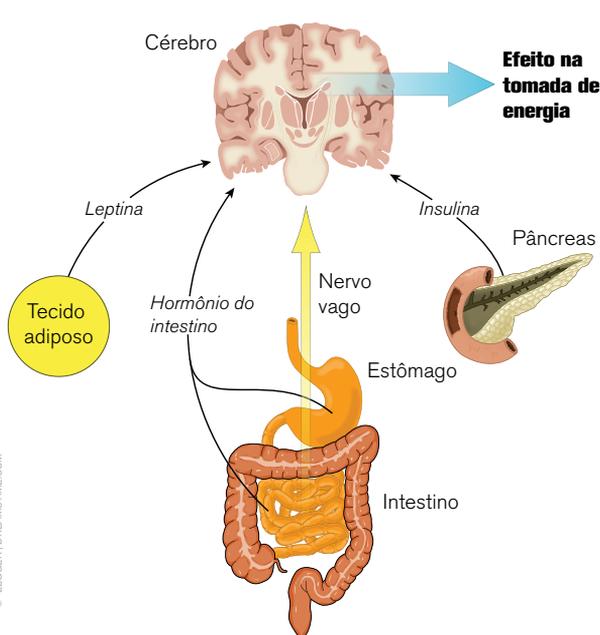
Uma hipótese inicial para explicar a homeostasia da massa corporal, denominado de modelo da retroalimentação negativa da adiposidade, postulava um mecanismo que inibe o comportamento alimentar e aumenta o consumo de energia quando o peso corporal excede um determinado valor.

Segundo este modelo, um sinal de retroalimentação que tem origem no próprio sistema adiposo, influencia os centros encefálicos que controlam o comportamento alimentar. Dessa forma, o tecido adiposo atua como um órgão endócrino importante, o qual produz hormônios peptídicos, conhecidos como adipocinas.

Esses hormônios podem agir localmente ou sistemicamente, levando informações para outros tecidos e para o encéfalo sobre a adequação das reservas de energia que estão armazenadas no tecido adiposo.

As adipocinas normalmente produzem mudanças no metabolismo energético e no comportamento alimentar de forma a manter a massa corporal adequada. Quando as adipocinas são sub ou superproduzidas, pode acarretar no desenvolvimento de doenças graves.

A primeira adipocina a ser descrita foi a leptina. A leptina é um hormônio peptídico (contém aproximadamente 167 aminoácidos) produzido no tecido adiposo que, ao alcançar o cérebro, age nos receptores hipotalâmicos e reduz o apetite (figura 5.8). Ela foi identificada pela primeira vez em camundongos de laboratório. Camundongos defeituosos no gene *ob* (de obeso) apresentavam um comportamento e fisiologia de animais em estado de fome constante. Os seus níveis plasmáticos de



cortisol são elevados, eles não conseguem se manter aquecidos, não se reproduzem e têm um apetite incontrolável. Em consequência de não pararem de comer, eles se tornam muito obesos, pesando até três vezes mais do que um camundongo normal.

Além disso, esses camundongos mutantes apresentam distúrbios metabólicos parecidos com os da diabetes. Ao se injetar leptina nesses animais, eles perdem peso, aumentam a sua atividade locomotora e a termogênese.

Figura 5.8 – Controle da ingestão de comidas pelos hormônios atuando no cérebro. Repare que a leptina é um desses hormônios e ela é secretada pelo tecido adiposo.

Um segundo gene de camundongos, designado db (de diabético), também tem papel na regulação do apetite. Este gene codifica para o receptor da leptina. Assim, camundongos mutantes para este gene apresentam um defeito na sinalização pela leptina, mesmo que este hormônio esteja presente em quantidades normais nestes animais. O receptor da leptina é expresso principalmente em regiões do cérebro que regulam o comportamento alimentar.

Além de atuar no comportamento alimentar, a leptina também estimula o sistema nervoso simpático, aumentando a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a termogênese, auxiliando assim no consumo da energia armazenada em grandes quantidades.

Em seres humanos obesos, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis de leptina circulantes. Isto parece contraditório, já que níveis elevados de leptina deveriam diminuir o apetite e aumentar o gasto energético. Assim, de forma similar ao que ocorre em alguns indivíduos com diabetes do tipo 2, em que os níveis de insulina estão aumentados, é provável a ocorrência de um aumento da resistência periférica à leptina em seres humanos com obesidade.

Esse paradoxo tem sido explicado por alguns modelos. Um mecanismo plausível envolve um possível defeito no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica. Outro modelo postula que haja uma menor expressão de receptores da leptina em indivíduos com obesidade associada à ingestão de dietas ricas em gorduras. E, por fim, existe um possível papel facilitador da obesidade, exercido pelos corticosteroides.

O cortisol é um hormônio produzido pelas glândulas adrenais e desempenha funções metabólicas e endócrinas importantes como por exemplo, a manutenção da glicemia em jejum pois ele aumenta a produção de glicogênio no fígado, estimula a lipólise do tecido adiposo e a quebra de proteínas do músculo para a formação de glicose. Além disso, o cortisol aumenta a filtração glomerular (essencial para a excreção rápida da sobrecarga de água) e tem papel modulador no sistema imune (limitam as respostas imunes para que elas não ataquem o próprio organismo, importante para que não haja rejeição de órgãos transplantados, efeito benéfico nas reações alérgicas); Porém, a produção excessiva de cortisol, que pode estar relacionada aos altos níveis de estresse, quando liberado na circulação, leva a efeitos adversos como aumento dos

batimentos cardíacos, sudorese e dos níveis de açúcar no sangue. O cortisol pode causar também insônia, mudanças de humor e pode favorecer a obesidade na região abdominal. Isso acontece porque o cortisol liberado aumenta a produção de glicogênio hepático, inibe a ação da insulina aumentando assim a glicemia, o que levaria a uma resistência a insulina. Em obesos há atividade descontrolada da enzima que transforma a corticosterona em cortisol, um estudo realizado mostrou que após ingestão de uma dieta rica em gordura os indivíduos obesos produziram 2 vezes mais cortisol do que os indivíduos normais.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- VOET, D.; VOET, J.D.; PRATT, C.W. **Fundamentos de Bioquímica**. Artmed. 2001.
- BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L. **Bioquímica**. 5a ed. Guanabara Koogan. 2004.
- ATTIE, A.D.; RAINES, R.T. **Analysis of receptor-ligand interactions**. J. Chem. Educ. v.72, p.119-123, 1995.
- KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T.; KUBOTA, N.; HARA, K.; UEKI, K.; TOBE, K. **Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome**. J. Clin. Invest. v. 116, p. 1784-1792, 2006.
- POWEL, K. **The two faces of fat**. *Nature*. v. 447, p.525-527, 2007.
-



ANOTAÇÕES



ANOTAÇÕES



ANOTAÇÕES



ANOTAÇÕES



ANOTAÇÕES



ANOTAÇÕES



ANOTAÇÕES

P15020010



ISBN 978-85-5548-139-0



9

788555

481390