



# Metabolismo Celular



# **Metabolismo celular**

Patrícia da Silva Melo

© 2017 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

**Presidente**

Rodrigo Galindo

**Vice-Presidente Acadêmico de Graduação**

Mário Chio Júnior

**Conselho Acadêmico**

Alberto S. Santana

Ana Lucia Jankovic Barduchi

Camila Cardoso Rotella

Cristiane Lisandra Danna

Danielly Nunes Andrade Noé

Emanuel Santana

Grasiele Aparecida Lourenço

Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Paulo Heraldo Costa do Valle

Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

**Revisão Técnica**

Priscila Perez Domingos

**Editorial**

Adilson Braga Fontes

André Augusto de Andrade Ramos

Cristiane Lisandra Danna

Diogo Ribeiro Garcia

Emanuel Santana

Erick Silva Griep

Lidiane Cristina Vivaldini Olo

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Melo, Patricia da Silva

M528m Metabolismo celular / Patricia da Silva Melo. – Londrina :

Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2017.

200 p.

ISBN 978-85-522-0036-9

1. Células – Metabolismo. I. Título.

CDD 574.192

---

2017

Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza

CEP: 86041-100 – Londrina – PR

e-mail: editora.educacional@kroton.com.br

Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

# Sumário

<b>Unidade 1   Introdução às práticas laboratoriais, aos constituintes moleculares das células e ao Metabolismo</b>	<b>7</b>
Seção 1.1 - Introdução às práticas laboratoriais	9
Seção 1.2 - Introdução aos constituintes moleculares das células	23
Seção 1.3 - Introdução ao metabolismo	36
<b>Unidade 2   Metabolismo de carboidratos e fotossíntese</b>	<b>53</b>
Seção 2.1 - Introdução aos carboidratos	55
Seção 2.2 - Metabolismo de carboidratos	71
Seção 2.3 - Regulação do metabolismo de carboidratos, fotossíntese e quimiossíntese	87
<b>Unidade 3   Introdução às proteínas, aos aminoácidos e aos lipídeos; e metabolismo de proteínas</b>	<b>103</b>
Seção 3.1 - Introdução às proteínas e aos aminoácidos	105
Seção 3.2 - Metabolismo de proteínas	119
Seção 3.3 - Introdução aos lipídeos	134
<b>Unidade 4   Metabolismo de lipídeos, integração do metabolismo e sinalização celular</b>	<b>151</b>
Seção 4.1 - Metabolismo de lipídeos	153
Seção 4.2 - Hormônios e o segundo mensageiro	169
Seção 4.3 - Hormônios e o controle do metabolismo de carboidratos	184



## Palavras do autor

No metabolismo celular é investigada a química da vida – a bioquímica, estudando as substâncias ou macromoléculas, que constituem um organismo vivo, assim como a interação entre os diversos constituintes.

Apesar da diversidade dos seres vivos e das diferenças macroscópicas entre eles, é notável sua semelhança em termos celulares, bioquímicos e moleculares. O conhecimento adquirido sobre o metabolismo celular é significativo para a sociedade, trazendo impactos na biotecnologia, no desenvolvimento tecnológico dentro da agricultura, no meio ambiente, na genética e na medicina, dentre outros campos.

Hoje em dia, o profissional competente em biologia tem que ter autonomia na realização e definição de metas de aprendizado, por isso, o autoestudo é fundamental para o desenvolvimento na carreira, construída passo a passo desde o início da graduação. Atualmente, existem diversos recursos tecnológicos que auxiliam no autoaprendizado, como bibliotecas e sites de informação on-line, vídeos educativos, artigos científicos destacando as últimas descobertas da área, simpósios e congressos de biologia, dentre outros. Este livro tem por objetivo auxiliar na compreensão e elucidação dos eventos relacionados ao metabolismo celular, procurando instigar o desejo, a vontade de aprender – processo de importância fundamental para o aprimoramento profissional.

Com este você terá acesso a ferramentas para conhecer os aspectos estruturais e funcionais das biomoléculas e de seu Metabolismo, visando uma compreensão geral do metabolismo das células. Inicialmente será abordada uma introdução às práticas laboratoriais, aos constituintes moleculares das células e ao metabolismo. Dessa forma, serão apresentadas instruções para o trabalho no laboratório de bioquímica, as regras de biossegurança, as principais vidrarias e os equipamentos utilizados na conduta laboratorial. Em seguida, será abordado o metabolismo celular das principais macromoléculas (carboidratos, lipídeos e proteínas). Além disso, por último, abordaremos: a integração metabólica, a sinalização celular e o controle

hormonal do metabolismo. Cada unidade do livro tem como objetivo fortalecer e facilitar o aprendizado bioquímico, explorando os principais conceitos envolvidos no metabolismo celular. Em cada seção, você será convidado a resolver situações-problema relacionadas à prática do conteúdo, por isso, a resolução da maior parte dos exercícios e problemas precisará da análise e compreensão da regulação e integração das vias metabólicas. Para conseguir assimilar todo o conteúdo, é necessário ler o livro didático, acessar os *links* de pesquisa e sempre buscar aprender mais.

A prática é a construção do sucesso na aprendizagem!

O livro contém questões de conhecimento, dicas para aprofundar e assimilar o conteúdo, além de referências para estudo. Dessa forma, será possível aprender o “por quê” e o “para quê” do metabolismo celular, destacando os conceitos mais importantes e o estudo da integração do metabolismo, medidas fundamentais na formação dos profissionais da área de Biologia.

Vamos começar?

## Introdução às práticas laboratoriais, aos constituintes moleculares das células e ao metabolismo

### Convite ao estudo

Prezado aluno, neste momento estamos iniciando um estudo sobre a conduta nas práticas laboratoriais, importantes aos constituintes moleculares das células e ao metabolismo, os quais são importantes no estudo da bioquímica, bem como de outras disciplinas correlatas (biologia celular e molecular, genética e fisiologia).

Ao final da primeira unidade, você adquirirá a competência geral e conhecerá os princípios básicos das técnicas laboratoriais aplicadas ao metabolismo celular (regras básicas de segurança em laboratório, uso de equipamentos de proteção, as principais vidrarias utilizadas e o preparo de algumas soluções), assim como terá uma revisão sobre as células, seus constituintes moleculares e uma introdução ao metabolismo bioquímico.

Para compreendermos o assunto, atingirmos as competências e os objetivos da disciplina, segue uma situação hipotética, que poderia ser real, para que você se aproxime dos conteúdos teóricos juntamente com a prática. Vamos lá!

Uma empresa de base biotecnológica, na região, é atrativa para o crescimento e a aprendizagem dos futuros biólogos. Produz insumos utilizados na pesquisa e no desenvolvimento dentro da área imunológica (anticorpos monoclonais e policlonais, além de proteínas recombinantes). Além disso, produz e pesquisa kits para serem utilizados na

área agrícola, veterinária e na saúde pública. Atualmente, uma linha de pesquisa em potencial está na erradicação do mosquito *Aedes aegypti*, o que contribuiria com a solução de problemas graves de saúde pública (doenças como dengue, febre chikungunya e zika). De nome BioNanoInova, a empresa está promovendo um processo seletivo para a contratação de estudantes de Biologia, que atuarão nas áreas de pesquisa e desenvolvimento da indústria. A missão da empresa é garantir soluções de biotecnologia baseadas em pesquisa avançada, com base na sustentabilidade, sem agredir o meio ambiente e seguindo as regras de biossegurança. Como itens de segurança gerais, que merecem atenção dos funcionários da BioNanoInova, temos: vidrarias e objetos perfurantes, fogo, risco biológico de contaminação e manipulação inadequada de produtos químicos. Por isso, também pensando no controle de qualidade dos produtos produzidos e pesquisados, a seleção dos graduandos em Biologia será rigorosa e seguirá princípios de conduta adequada na prática laboratorial, incluindo regras de biossegurança e preparo de soluções e insumos, seguindo os procedimentos operacionais padrão.

Na Seção 1.1, trabalharemos situações que podem ocorrer em um laboratório de práticas laboratoriais e as respectivas condutas adequadas, assim como o preparo de algumas soluções usadas rotineiramente. No decorrer desta unidade de ensino, já na Seção 1.2, falaremos sobre os constituintes moleculares das células procarióticas e eucarióticas, assim como sobre a compartimentalização celular. Por fim, na Seção 1.3, trataremos sobre os conceitos básicos do metabolismo celular (reações anabólicas e catabólicas). Toda esta vivência laboratorial é necessária em uma empresa de base biotecnológica.

# Seção 1.1

## Introdução às práticas laboratoriais

### Diálogo aberto

Vamos agora dar continuidade ao processo de recrutamento e seleção na empresa de base biotecnológica BioNanolnova. Estudantes de Biologia estão em um processo seletivo para trabalharem em uma indústria de base biotecnológica de renome, no Brasil. Eles passaram por uma avaliação teórica e os aprovados (cerca de metade dos candidatos) continuaram no processo, que consistia em atividades práticas. A primeira etapa da seleção avalia as regras de biossegurança, por isso, foi solicitado que eles fossem para a entrevista trajando roupas adequadas. Um dos alunos está trajando bermuda e chinelos, uma outra estudante compareceu com os cabelos compridos soltos e usando bijuterias além disso, outros candidatos ainda, estão com os trajes adequados, no entanto, calçando sapatos com salto alto e/ou mascando chicletes. Elzira, uma aluna preocupada com questões ambientais e de postura laboratorial, compareceu à entrevista com roupas e calçado adequado, levando também seu próprio jaleco. Quais são as implicações existentes, em termos de vestimenta, postura e uso de EPIs, para o correto andamento de um laboratório? O que os erros podem provocar?

### Não pode faltar

Dessa forma, vamos entrar em contato com o ambiente laboratorial.

Todo e qualquer trabalho prático desenvolvido em um laboratório tem riscos e, por isso, essas atividades estão propensas a acidentes. Em geral, os laboratórios são sinônimos de cuidado, entretanto, esses ambientes não são locais de trabalho necessariamente perigosos, desde que os usuários obedeçam às normas de segurança para garantir a integridade das pessoas e instalações físicas, incluindo os equipamentos laboratoriais. Nesse contexto, é necessário o conhecimento sobre o manuseio correto de substâncias químicas e biológicas, assim como dos equipamentos, a fim de evitar acidentes. Além

disso, é também preciso saber como agir em casos de acidente. Cautela é a palavra-chave em práticas laboratoriais, pois o trabalho laboratorial, executado de forma adequada e bem planejada, previne a exposição indevida a agentes considerados de risco à saúde e, sem dúvida, evita acidentes. No laboratório de bioquímica deve-se adotar sempre uma atitude cuidadosa e metódica, concentrando-se no trabalho. Da mesma forma, não se deve distrair os demais (colegas, monitores, professores e técnicos) enquanto desenvolvem suas tarefas.

É de suma importância que os laboratórios tenham manuais de segurança e sinalização específicos. Técnicas de manuseio correto das vidrarias e aparelhagens devem estar descritos, assim como os cuidados especiais com os reagentes e a explicação de como usar corretamente os equipamentos de proteção individual e coletiva. O objetivo dos conceitos e das normas descritas a seguir tem por finalidade conscientizá-los vocês quanto às normas de biossegurança, sendo que o trabalho com segurança é uma obrigação de cada aluno.

Mas, afinal das contas, o que é biossegurança e como ela surgiu? O conceito surgiu na década de 70, quando se constatou que profissionais da área de saúde e laboratorial estavam mais propensos a algumas doenças, quando comparados a outros. Medidas simples, como lavagem correta das mãos e descarte correto de resíduos auxiliam (e muito) a prevenção dos riscos de contaminação e de acidentes. Além disso, todos os laboratórios devem implantar um manual de biossegurança e desenvolver procedimentos operacionais padrão (POPs), com o objetivo de reconhecer os riscos e também indicar como proceder para diminuir ou eliminar a ocorrência de acidentes.

A área laboratorial deve conter sinalização destacando o nível de biossegurança, quais são os agentes químicos e biológicos manipulados no local, a classe de riscos, bem como outras opções de segurança. No Brasil, foi criada a Comissão Técnica de Biossegurança (CTNBio). A legislação de Biossegurança está prevista e instituída pela lei número 8974 (janeiro de 1995), prevendo os níveis de biossegurança em uma sequência de NB1 a NB4. Esses níveis atribuem exigências ligadas à biossegurança na manipulação de agentes biológicos. Abordaremos novamente, em breve, este assunto!

## Princípios de biossegurança no laboratório e normas de conduta

As boas práticas de laboratório preconizam que cada usuário se atente aos seguintes fatores, ao utilizar as dependências de atividades práticas laboratoriais: não fumar; é proibida a ingestão de comida e bebida; é proibida a aplicação de qualquer cosmético e o manuseio de lentes de contato; usar calçados fechados e calças compridas; manter os cabelos presos; não usar bijuterias; lavar as mãos com frequência; é vedado pipetar qualquer substância com a boca, existem pipetadores para esta finalidade; cautela no uso e descarte de objetos perfurocortantes; deixar livres (desobstruídas) as saídas e o acesso ao chuveiro e lava olhos.



### Assimile

Assimile um pouco mais sobre biossegurança acessando o *link* e aprendendo de forma lúdica. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=t8uhNAwfuu4>>. Acesso em: 20 out. 2016.

Dicas de como se comportar em um laboratório de aulas práticas. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=zBzi5W9Yh0k>>. Acesso em: 29 out. 2016.

O curso de biossegurança, que pode ser acessado no *link* a seguir, propõe questões que visam a prevenção e o cuidado nas rotinas do trabalho em ambiente de laboratório, considerando a identificação e utilização dos temas referentes à atenção às boas práticas de segurança nesse ambiente. Disponível em: <<http://telelab.aids.gov.br/index.php/component/k2/item/88-biosseguranca-laboratorios-de-dst-aids-e-hepatites-virais>>. Acesso em: 29 out. 2016.

Assimile mais sobre vidrarias volumétricas lendo o *Guia básico – como trabalhar com instrumentos volumétricos*. Disponível em: <[http://www.brand.de/fileadmin/user/pdf/Information\\_Vol/Brochuere\\_Volumenmessung\\_PT.pdf](http://www.brand.de/fileadmin/user/pdf/Information_Vol/Brochuere_Volumenmessung_PT.pdf)>. Acesso em: 6 nov. 2016.

## Principais vidrarias utilizadas em um laboratório bioquímico

A grande maioria dos equipamentos utilizados nos laboratórios é de vidro, portanto, é necessário muito cuidado durante seu manuseio. Estes podem ser de vidro comum, pirex ou de quartzo fundido. Conheceremos as principais vidrarias usadas em um laboratório de bioquímica, assim como o uso correto da balança analítica. Vamos aprender como e quando usar as vidrarias de forma adequada?

- Tubo de ensaio: é usado para efetuar reações com pequenas quantidades de reagente. Com cuidado, e quando for constituído por vidro refratário, pode ser aquecido diretamente na chama do bico de Bunsen. Quando utilizado sob este, a boca do tubo de ensaio não pode, de maneira alguma, estar direcionada para alguém (nem a própria pessoa que está manipulando a amostra nem para um colega).
- Béquer: utilizado para a dissolução de uma substância em outra, para a dissolução de substâncias sólidas, para o preparo de soluções em geral e no aquecimento de líquidos.
- Erlenmeyer: utilizado na dissolução de substâncias, em titulações, no aquecimento de substâncias e em reações químicas. Sua capacidade é variável.
- Kitassato: frasco com uma saída lateral, usado em procedimentos chamados “filtrações a vácuo”, ou seja, neste tipo de filtração é induzido um vácuo parcial dentro do recipiente com o intuito de acelerar o processo de filtração. Você poderá observar, ao manusear um kitassato, que ele é parecido com o Erlenmeyer, tendo um “bico” na lateral.
- Funil comum: vidraria utilizada em filtrações simples, com o auxílio de um papel de filtro. Além disso, é utilizado na transferência de um recipiente para outro.
- Balão volumétrico: utilizado para preparar soluções com volumes precisos, não pode ser aquecido pois perderia a precisão no volume. Equipamento calibrado.
- Balão de fundo redondo: utilizado para aquecer soluções e em reações químicas. É também utilizado para evaporar soluções em sistemas de refluxo e evaporação à vácuo, acoplado a um rotaevaporador.
- Pipeta graduada: utilizada para medida de volumes variáveis. Não pode ser aquecida para não perder a precisão na medida. Equipamento graduado.
- Bureta: utilizada para medida precisa de volume de líquidos. Tem uma torneira, o que permite o escoamento controlado de líquidos; é utilizada em titulações. Equipamento calibrado e de precisão.
- Placa de Petri: utilizada para o cultivo de microrganismos. Também pode ser utilizada para a secagem de substâncias.

- Funil de separação/decantação: usado para a separação de líquidos imiscíveis.
- Dessecador: utilizado para armazenar substâncias em atmosfera com baixa umidade. Contém substâncias higroscópicas, ou seja, que absorvem a umidade do meio.
- Proveta: é empregada para as medições de volumes de líquidos. Tem capacidade variável, com volumes variando entre 5ml e alguns litros. Não deve ser aquecida pois isso provoca a perda da precisão no volume.
- Balança analítica: a balança é um instrumento muito importante no laboratório, porque a pesagem correta e precisa das substâncias assegura o preparo da concentração correta de uma solução. Alguns tipos de balança dão resultados mais rigorosos que outras, sendo inicialmente empregadas em química analítica e, por isso, são chamadas de balanças analíticas. Elas podem pesar até décimo de milésimo e, normalmente, sua carga máxima está em torno de 100 a 200g.

Em diversos momentos, quando descrevemos as vidrarias e a balança analítica, usamos a palavra precisão. E o que significa isso? Esta indica o quanto as medidas repetidas estão próximas umas das outras. Por exemplo, em três medições, em uma balança, encontra-se as seguintes massas: 100g; 99,9g; 100,1g. Isso significa que a balança é precisa, visto que em uma média ponderada dos valores, o desvio será pequeno.

Abordamos, até o momento, a conduta laboratorial, ou seja, como deve ser seu comportamento nas aulas práticas, bem como em outras situações (profissionais que trabalham em laboratórios, alunos de iniciação científica e estagiários). E agora reflita: por que foi necessária esta abordagem? O laboratório não deixa de ser um ambiente hostil e propenso a acidentes. Interação no mesmo lugar equipamentos, reagentes diversos e, muitas vezes, com incompatibilidade química, microrganismos, células, pessoas, amostras biológicas variadas, dentre outras situações. Resumindo, para que esse sistema funcione de forma harmônica e segura, há necessidade, principalmente, de disciplina e de obediência às normas de conduta e legislação. A biossegurança avança nas discussões e considerações sobre o controle e as legislações ligadas aos organismos geneticamente modificados

e sobre o impacto dos transgênicos para a sociedade, mas também tem por objetivo o controle dos métodos de segurança, evitando os riscos de acidentes químicos, físicos e biológicos (nestes ressaltam os riscos microbiológicos e ecológicos). Dessa forma, essas questões esbarram também na preservação ambiental.

E quais são os riscos previsíveis em um laboratório bioquímico e em laboratórios em geral?

## **Classificando os riscos**

Os riscos individuais e coletivos podem ser categorizados em riscos químicos, físicos, biológicos, ergonômicos e/ou de acidentes:

- Físicos: os equipamentos laboratoriais podem gerar ruídos, radiações, vibrações, temperaturas extremas (excessivamente frias, como o exemplo do gelo seco, ou elevadas, por exemplo, água em ebulição ou uma placa aquecida). Fora isso, há acidentes corriqueiros como quedas e escorregões.
- Químicos: a entrada de substâncias químicas no nosso organismo pode ocorrer pela via respiratória (a exemplo da inalação de vapores, poeiras, fumaças geradas no ambiente laboratorial), pelo contato (absorção através da pele e olhos, por exemplo) ou pela ingestão acidental de substâncias tóxicas.
- Biológicos: inerentes à manipulação de amostras biológicas (bactérias, fungos, parasitas e vírus) que podem ser capazes de desencadear inúmeras doenças devido à contaminação.
- Ergonômicos: oriundos do posicionamento inadequado de mesas, bancadas, cadeiras e movimentos repetitivos (um exemplo é a pipetagem repetitiva).
- Acidentes: abrangem todos os fatores que colocam em risco o usuário do laboratório, incluindo riscos de incêndio e explosões, armazenamento inadequado de substâncias químicas e biológicas, rotulagem de frasco de forma errada etc.

A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) normatiza os símbolos de segurança usados no Brasil. Esta simbologia serve para ressaltar o risco no manuseio de um produto químico, representando no ícone os primeiros sintomas do contato com a substância.

Para a manipulação segura dos microrganismos pertencentes a cada uma das quatro classes de risco, são necessários alguns requisitos

de segurança, de acordo com o nível de contenção necessário. Os níveis de contenção classificam os de biossegurança (NB1 a NB4) e estão descritos em ordem crescente, de acordo com a necessidade de proteção a ser assegurada ao pessoal do laboratório, assim como ao meio ambiente e à sociedade. No caso de laboratórios de ensino básico, são manipulados os microrganismos pertencentes às classes de risco 1 – Nível de Biossegurança 1 (logo, NB1). Nestes ambientes é necessária a adoção de boas práticas laboratoriais e um adequado planejamento espacial e funcional do ambiente.

Para se trabalhar com segurança em laboratórios de química, bioquímica, microbiologia e biologia molecular (apenas citando alguns), é preciso: conhecer os riscos inerentes às substâncias químicas; conhecer a sinalização de segurança; confeccionar os mapas de risco dos laboratórios; utilizar os equipamentos de proteção coletiva e individual corretamente; armazenar adequadamente os produtos químicos, biológicos e os resíduos gerados.

Além disso, os resíduos gerados nos serviços biológicos e de saúde são classificados em diferentes grupos. O manejo destes resíduos deve ser realizado de acordo com a resolução RDC da ANVISA nº 306, de 7 de dezembro de 2004, e Resolução CONAMA nº 358, de 29 de abril de 2005.



### Refleta

A sociedade, de forma geral, tem restrições ao tema organismos geneticamente modificados e, em biossegurança e nas avaliações de risco, o princípio da precaução deve ser aplicado: "Ausência de evidência" não pode ser tomada como "evidência da ausência". Com este enfoque, há necessidade de rigor na contenção e em atividades de prevenção, para evitar acidentes que possam comprometer a saúde humana e o meio ambiente. E você entendeu este rigor nas regras de biossegurança relacionadas aos organismos geneticamente modificados? Reflita sobre isso!

## Equipamentos de segurança

Dentre os equipamentos de segurança usados nos laboratórios, podemos separá-los em EPIs (equipamento de proteção individual) e em EPCs (equipamento de proteção coletiva).

Como o próprio nome indica, o EPI é um dispositivo de uso individual, com o objetivo de proteger a saúde, assim como a integridade

física do usuário do laboratório (estudante, estagiário, professor ou técnico) e, por questões de higiene e segurança, não é permitido o uso coletivo. A regulamentação do uso está descrita na Norma Regulamentadora nº 6 (NR 6) do Ministério do Trabalho. Por outro lado, EPC é todo dispositivo que tem por objetivo a proteção a todos os usuários expostos aos riscos no ambiente laboratorial. Nos laboratórios de ensino e pesquisa, é imprescindível a utilização de EPIs e EPCs, assim como seguir as boas práticas laboratoriais. Tudo isso com o intuito de minimizar ou eliminar os riscos existentes no desempenho de atividades laboratoriais. Dentre os principais equipamentos de proteção individual (EPIs), podemos citar: luvas; avental ou jaleco; óculos de proteção, visores e protetores faciais; máscaras e respiradores. Entre os equipamentos de proteção coletiva, destacam-se as capelas de exaustão química, as cabines de segurança biológica, os extintores de incêndio, o chuveiro de emergência e os lava-olhos.



### Exemplificando

Profissionais conscientes da importância em se seguir as normas de biossegurança são fundamentais nos laboratórios, porque erros humanos e falhas nas técnicas podem ocorrer. Dessa forma, a formação técnica deve ressaltar situações de risco que comumente o pessoal deve confrontar. Dentre estas, podemos exemplificar: riscos de inalação durante o processo de pipetar, ao abrir frascos de reagentes ou amostras de sangue/soro, no ato de centrifugar etc.; riscos de perfurações ao manusear seringas e agulhas; riscos de queimadura ao manusear tubos de ensaio em temperaturas mais elevadas.

## Norma regulamentadora 32 (NR 32)

A Norma Regulamentadora 32 foi instituída pela Portaria 485, de 11 de novembro de 2005, do Ministério de Trabalho e Emprego, e surgiu a partir de uma reivindicação dos trabalhadores da área de saúde. E por que você, aluno de Biologia, precisa saber sobre isso? Esta tem por objetivo estabelecer as diretrizes básicas para a implementação de medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços desta área, bem como daqueles que exercem atividades de promoção e assistência à saúde em geral. Analisando a NR 32 entende-se que ela se aplica também às atividades de pesquisa e ensino em saúde. Também está descrito nesta regulamentação que a responsabilidade pelo

cumprimento da norma é solidária entre contratantes e contratados. E qual é o significado desta responsabilidade solidária? Significa que você, como aluno, também tem responsabilidade em ter o conhecimento sobre esta norma, assim como em cumpri-la. Como obrigação da instituição de ensino ou de um empregador da área de saúde está a garantia de capacitação dos trabalhadores, antes do início das atividades e de forma continuada, visando o conhecimento e a identificação de novos riscos biológicos e a utilização segura dos produtos químicos. A NR 32 também estabelece diretrizes sobre o Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PRPA), que auxilia na identificação dos riscos mais prováveis em relação à localização geográfica e à característica do serviço de saúde e, no seu caso, caro aluno, às atividades de ensino e pesquisa desenvolvidas na faculdade. Além disso, determina sobre o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), que classifica os riscos químicos e biológicos e, de acordo com isso, sinaliza sobre a capacitação dos usuários em relação, por exemplo, às atividades com gases medicinais, medicamentos e substâncias de risco, sobre os equipamentos de proteção individual e coletiva (EPIs e EPCs), dentre outras determinações e procedimentos.

### **Solutos, soluções e solventes**

Os solutos e solventes são constituintes de uma solução. A maioria das reações bioquímicas e fisiológicas ocorre em soluções do tipo aquosa. Quimicamente as soluções são misturas ou dispersões homogêneas e dependem da concentração dos seus constituintes. Uma solução é constituída pelo soluto, substância que será dissolvida no solvente (aquele que dissolve). Um copo de água com açúcar terá como solvente a água e como soluto o açúcar. A concentração é a relação entre a quantidade de soluto (a massa) e o volume da solução; e pode ser expressa em diferentes tipos de solução (saturada, insaturada, molaridade, g/L, mg/mL, em porcentagem, dentre outras). As variações nas concentrações de substâncias no sangue ou na urina são indicativos de saúde ou doença. Por isso, e por outras diversas razões, é importante o conhecimento sobre a quantidade de um material dissolvido em uma solução, assim como a determinação e/ou o preparo de forma quantitativa.



## Exemplificando

Apesar de toda a legislação existente sobre biossegurança, os dados estatísticos no Brasil nos colocam em posição de destaque em acidentes de trabalho. Para a reversão deste quadro é necessária a participação de todos os envolvidos. O manejo e a avaliação de riscos são imprescindíveis para a definição de ações preventivas, com o intuito de minimizar os riscos que comprometem a saúde dos usuários dos laboratórios. Com certeza, nas áreas biológica e de saúde, os principais riscos nas atividades práticas são os biológicos, visto a manipulação e exposição ao sangue, as excreções/secreções e os fluidos corporais. Toda amostra deve ser considerada como potencialmente patogênica. A indiferença de alguns profissionais e alunos em à relação a biossegurança acarreta uma negligência individual e com o coletivo. Para tentar sanar estas condutas inadequadas há a necessidade de supervisão e de treinamentos constantes, visto que a segurança no ambiente laboratorial é responsabilidade de todos. Exemplificando, o simples ato de lavar as mãos com água e sabão, de forma adequada, faz parte da segurança laboratorial, por isso, as mãos devem ser lavadas ao iniciar e finalizar as atividades laboratoriais, antes e após a utilização de luvas; não custa lembrar que as mãos devem ser lavadas depois do uso do banheiro, antes de beber, comer e após a manipulação de materiais biológicos ou químicos.



## Pesquise mais

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibiliza um curso on-line sobre as boas práticas laboratoriais, discriminando os níveis de biossegurança, por isso, pesquise mais sobre o assunto no endereço a seguir. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/modulo1/biosseguranca.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo1/biosseguranca.htm)>. Acesso em: 20 out. 2016.

Acesse também o artigo científico: *Princípios de biossegurança aplicados aos laboratórios de ensino universitário de microbiologia e parasitologia*, publicado na *Revista Ciência Rural*. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v43n1/a0313cr4897.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2016.

Pesquise mais sobre a Norma Regulamentadora 32, que trata dos riscos químicos e biológicos, levando em conta a classificação dos agentes; dispõe sobre capacitação dos trabalhadores; do Equipamento de Proteção Individual – EPI; e dos procedimentos a serem adotados em casos de acidentes ambientais e/ou pessoais. Disponível em: <<http://www.iniciativacomunicacao.com.br/novosineespac/arquivos/cartilha-cnts-nr32-2013.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2016.

O próximo vídeo apresenta uma aula prática, demonstrando as principais vidrarias usadas em um laboratório de química. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=kGphJrc14HM>>. Acesso em: 6 nov. 2016

Aprenda a usar corretamente o bico de Bunsen acessando o *link* a seguir. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=BntLld0MNVA>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

## Sem medo de errar

No processo de recrutamento e seleção da empresa de base biotecnológica BioNanolnova, estudantes de biologia passaram por uma avaliação teórica e os aprovados (cerca de metade dos candidatos) continuaram no processo, que consistia numa avaliação teórica sobre as condutas práticas laboratoriais. A primeira etapa avaliava as regras de biossegurança, por isso, foi solicitado que eles tivessem comparecido à entrevista trajando roupas adequadas. O que significa isso em um laboratório?

Os candidatos deveriam vestir calça comprida, sapato fechado sem saltos (preferencialmente com solado de borracha), não portar acessórios (bijuterias) e manter os cabelos presos. Os homens, preferencialmente, deveriam estar sem barba, tendo também outras características mais rigorosas que poderiam ser utilizadas pelos avaliadores, como a dispensa no uso de maquiagem e perfumes. Dessa forma, o estudante que estava trajando bermuda e chinelos, a estudante com os cabelos compridos soltos e usando bijuterias grandes, além dos outros candidatos com as vestimentas adequadas, mas que calçavam sapatos com salto alto e/ou mascavam chicletes foram desclassificados nesta etapa da seleção.

E por que isso ocorreu? De acordo com as normas de conduta laboratoriais, necessárias para reduzir os riscos de acidente, o uso de uma vestimenta inadequada pode gerar acidentes no laboratório.

Quais tipos de acidente? A calça comprida e o jaleco de mangas compridas protegem a pele no caso de, por exemplo, cair uma solução ácida (corrosiva) sobre o corpo. Os cabelos soltos ou uma bijuteria grande podem “enroscar” em um equipamento ou em um bico de Bunsen, causando um acidente. Esses erros podem trazer consequências maléficas para a própria pessoa ou para os colegas que utilizam o mesmo laboratório.

### Como medir volumes?

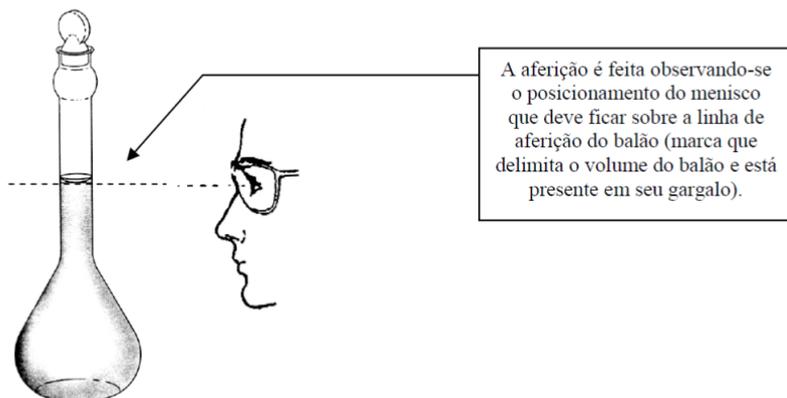
#### Descrição da situação-problema

Luís Gustavo é aluno do primeiro semestre de biologia e terá uma prova prática na disciplina de bioquímica. Ele estudou sobre o uso de vidrarias e a conduta correta em laboratórios. Ele está ajudando os colegas a lembrarem o conteúdo e explicou a eles como medir volumes. A medição correta de volumes líquidos é uma parte importante da maioria dos experimentos. Em alguns casos, os volumes medidos precisam de uma grande precisão e, em outros não. A precisão é obtida pelo tipo de equipamento volumétrico utilizado. Luís Gustavo citou como exemplos de equipamentos volumétricos: a proveta, a pipeta volumétrica e a bureta. A água, e a maioria dos líquidos, forma uma curva na sua superfície, sendo chamada de menisco, que é mais fácil de ser visualizada em cilindros mais finos. A medida do volume do líquido é feita comparando-se seu nível com os traços marcados na parede do recipiente. Luís Gustavo leu estas instruções de como aferir volumes em uma proveta, balão volumétrico ou em uma pipeta. Quais são os cuidados que devem ser tomados para que esta medida seja feita de forma correta? Vamos ajudar Luís Gustavo a aprofundar estes conhecimentos? Que tal também elaborar uma tabela contendo a função ou utilidade das principais vidrarias utilizadas em laboratório? Isso auxiliará na sua aprendizagem.

#### Resolução da situação-problema

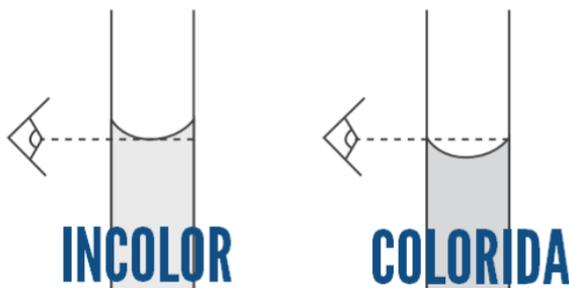
Luís Gustavo explicou para os colegas que a primeira precaução a ser tomada é o posicionamento adequado do frasco (ele não pode estar inclinado porque, dessa forma, alterará a observação do menisco e, conseqüentemente, do volume a ser medido). Assim sendo, o recipiente deve estar sobre uma bancada plana. Além disso, os olhos do observador precisam estar no mesmo nível da amostra, conforme o desenho feito por Luís Gustavo. Ainda há diferenças quando o líquido é incolor ou colorido (veja o desenho do colega).

Figura 1.1 | Visualização do menisco – posição correta



Fonte: <<http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAAfG6kAK-0.jpg>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

Figura 1.2 | Visualização do menisco em soluções incolores e coloridas



Fonte: <<http://lh4.ggpht.com/-zx09vgtZ8WY/VCDH7AavTHI/AAAAAAAAARyg/jkU-7PjUmDQ0/1%25255B2%25255D.png?imgmax=800>>. Acesso em: 11 jan. 2016.

Tabela 1.1 | Resumo das principais vidrarias e utilizações

Vidraria	Função
Balão volumétrico	Preparo de soluções, vidraria de precisão
Béquer	Dissolução e mistura de substância, não é vidraria de precisão
Erlenmeyer	Utilizado principalmente em titulações químicas
Kitassato	Recipiente utilizado em filtrações a vácuo, acoplado a uma bomba a vácuo
Pipeta volumétrica	Vidraria de precisão para medida de volumes
Proveta	Vidraria de precisão para medida de volumes
Tubo de ensaio	Vidraria onde são realizadas reações químicas

Fonte: elaborada pela autora.

## Faça valer a pena

- 1.** A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança classifica os níveis de biossegurança dos laboratórios. Dessa forma, um laboratório adequado para qualquer trabalho que envolva o uso de amostras biológicas (sangue, líquidos corporais, tecidos ou linhagens de células humanas primárias, em que a presença de um agente infeccioso pode ser desconhecida), deve ter um grau de exigência que o classifica em um determinado nível de biossegurança.

De acordo com o enunciado, o laboratório descrito deve apresentar o nível de biossegurança:

- Nível de biossegurança 4.
  - Proteção básica (P2).
  - Nível de biossegurança – NB-2.
  - Nível de biossegurança – NB-1 ou proteção básica (P1).
  - Nível de biossegurança 3 (NB-3) ou (P3).
- 2.** O PPRA – Programa de Prevenção de Riscos Ambientais foi estabelecido pelo Ministério do Trabalho, por meio da Norma Regulamentadora 9 (NR 9), com objetivo de definir uma metodologia de ação para garantir a preservação da saúde e integridade dos trabalhadores perante os riscos existentes nos ambientes de trabalho. Dessa forma, os riscos ambientais são classificados como físicos, químicos e biológicos.

Para o desenvolvimento do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA), são necessárias as etapas:

- Antecipação e reconhecimentos dos riscos.
  - Avaliação dos riscos e remediação dos acidentes.
  - Remediação e controle dos riscos.
  - Reconhecimento dos riscos assim, como a elaboração do mapa de riscos.
  - Planejamento mensal sobre o mapa de riscos.
- 3.** Em uma atividade prática no laboratório, foi solicitado que os alunos preparassem uma solução aquosa de NaCl a 0.9% a partir de uma solução de NaCl a 9%, sendo o volume final de 500mL.

Dentre os instrumentos apresentados, marque os mais indicados à medição da solução de NaCl e capazes de assegurar a exatidão no volume medido:

- Proveta de 50mL e balão volumétrico de 500mL.
- Balão volumétrico 1000mL.
- Pipeta volumétrica de 5mL ou pipeta graduada de 10mL.
- Pipeta graduada e condensador.
- Proveta.

## Seção 1.2

### Introdução aos constituintes moleculares das células

#### Diálogo aberto

João Vítor é colega de faculdade da Elzira e ficou entusiasmado com o avanço dela, em sua inserção no mercado de trabalho. João deseja fazer uma pós-graduação após a conclusão do curso de Biologia, por isso, já quer ter experiência e vivência laboratorial. Com esse objetivo, ele está procurando vagas de iniciação científica nos grupos de pesquisa da faculdade. O professor de biologia celular combinou com o João que ele poderia conviver durante uma semana no laboratório de pesquisa, acompanhando toda a rotina laboratorial e, ao final deste período, eles conversariam novamente. João percebeu que teria então uma chance de obter uma vaga de iniciação científica no grupo, mas também que ele seria avaliado durante esta semana. Nesse contexto, o rapaz conversou com os amigos para adquirir algumas dicas sobre a conduta no laboratório, e ele assimilou o que esperar da primeira semana: provavelmente, será estipulado para ele parte de uma bancada e, assim, ele acompanhará mestrandos e doutorandos em suas atividades de pesquisa. Como o laboratório estuda processos de sinalização celular, ele deve consultar a literatura relacionada ao projeto, principalmente, a revisão básica sobre tipos celulares. Quais são as diferenças entre células procariontes e eucariontes? E entre animais e vegetais? Vamos ajudar João Vítor a recuperar estes conhecimentos?

#### Não pode faltar

#### Células

A célula é, por definição, a menor unidade estrutural e funcional básica dos seres vivos, sendo considerada a menor porção de uma matéria viva. Foi descoberta em 1665 por Robert Hooke, um matemático inglês, ao observar células de cortiça através de um microscópio rudimentar. Hooke notou cavidades poliédricas, as quais chamou de

“células” (do latim *cella*, que significa “pequena cavidade”, compartimento ou peça de uma casa). Atualmente, sabemos que as células são envoltas por uma membrana celular e preenchidas por uma solução aquosa concentrada de substâncias químicas, chamada citoplasma, na qual se encontram dispersas as organelas. As células executam diferentes tipos de funções, como regular a entrada e saída de substâncias para garantir o que denominamos homeostase celular. Além disso, na célula está contida toda a informação genética (DNA), capaz de orientar a síntese da maioria dos componentes químicos e manter as atividades químicas e funcionais da célula. Entre as diversas atividades, está a síntese de trifosfato de adenosina (ATP), feita a partir da degradação de nutrientes. Essa molécula energética é utilizada na síntese de moléculas, no transporte e na remoção de substâncias e no movimento celular.

Curiosidades gerais: o corpo humano é constituído por aproximadamente 10 trilhões (mais de 10<sup>13</sup>) de células. A maioria das células vegetais e animais tem entre 1 e 100  $\mu\text{m}$  de dimensão e, portanto, são visíveis apenas sob o microscópio óptico. A massa típica de uma célula é de um nanograma.

Apesar de todas elas terem uma estrutura química e molecular básica, existem diferenças nos tipos celulares, em número e organização, suficientes para criar a enorme variedade de formas e seres vivos que conhecemos. Além disso, as células que formam um organismo pluricelular não são todas iguais, existindo tipos celulares distintos encarregados do desenvolvimento de diferentes funções. O processo que modifica a morfologia celular tornando-a especializada em determinada função chama-se diferenciação celular, formando, por exemplo, no nosso organismo, diferentes tipos celulares, cada um com uma função específica.

As células são formadas por biomoléculas, ou macromoléculas distintas, tais como as proteínas, os lipídios, os carboidratos e os ácidos nucleicos. Basicamente, as macromoléculas, assim como as vitaminas, são formadas por átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio e, por terem átomos de carbono em suas estruturas, são intituladas como substâncias orgânicas. A água e os eletrólitos constituem as substâncias inorgânicas da célula. As macromoléculas estão presentes nas células em grande diversidade, não só quanto ao seu tamanho, mas também quanto à variedade dos seus monômeros constituintes. Os biopolímeros de maior importância bioquímica são as proteínas,

constituídas por aminoácidos; os polissacarídeos (ou os carboidratos), que são polímeros de monossacarídeos; e os ácidos nucleicos (DNA e RNA), formados por nucleotídeos. Dessa forma, as macromoléculas, as vitaminas, a água e os sais minerais, ou seja, as substâncias orgânicas e inorgânicas da célula, desempenham papéis cruciais na manutenção e nas funções da célula.

Apesar da diversidade de organismos vivos, como os seres humanos e as bactérias, certas características estruturais e moleculares são comuns entre eles. Todos estes organismos têm os mesmos tipos de biomoléculas e todos utilizam energia para suprir suas funções básicas. Em outras palavras: apesar das diferenças quanto à forma e função, todos os seres vivos têm em comum o fato de serem constituídos por células!

E quais são estes constituintes químicos e moleculares das células?

### **Constituintes moleculares das células**

A diversidade estrutural e funcional de um polímero depende da variedade de seus monômeros. Na constituição estrutural das proteínas participam 20 aminoácidos diferentes, enquanto os ácidos nucleicos são formados por apenas cinco tipos de nucleotídeos (monômeros). Por isso, as proteínas têm maior diversidade funcional do que os ácidos nucleicos.

**Proteínas:** as proteínas são macromoléculas que contêm um número diversificado de aminoácidos, unidos por ligações peptídicas. Dessa forma, são polímeros de aminoácidos formando os peptídeos e as proteínas. Existem proteínas simples, cujas moléculas são formadas exclusivamente por aminoácidos, e as proteínas conjugadas, que se caracterizam pela presença, em suas moléculas, de uma parte não proteica, denominada grupo prostético. Basicamente, a forma tridimensional da molécula de uma proteína está relacionada à sequência de aminoácidos e ao número de cadeias polipeptídicas que constituem sua molécula. Há proteínas cuja molécula tem apenas uma cadeia polipeptídica, enquanto outras têm múltiplas cadeias, em geral, umas diferentes das outras. Do ponto de vista biológico, o conhecimento da forma tridimensional das moléculas proteicas em estado nativo (configuração nativa) é muito importante, pois é assim que, dentro da célula, as proteínas exercem suas funções e interagem umas com as outras. A estrutura das proteínas é mantida por forças que dão estabilidade química a estas macromoléculas: a ligação peptídica é resultante de ligação covalente; interações hidrofóbicas; pontes de hidrogênio; além

de pontes ou ligações dissulfeto (S-S), ligações covalentes entre moléculas do aminoácido cisteína.

Os fatores que determinam as propriedades das proteínas são: o número, os tipos de aminoácidos e a sequência de aminoácidos e a configuração espacial da proteína.

A sequência dos resíduos de aminoácido em uma cadeia polipeptídica determina a estrutura primária de uma proteína. As proteínas podem ter organizações que são denominadas de primárias a quaternárias, formando estruturas proteicas diversificadas, como proteínas globulares ou alongadas. De forma geral, as proteínas desempenham funções fundamentais para os seres vivos. Podem ser classificadas de acordo com estas funções em: estrutural, enzimática, hormonal, de defesa e nutritiva. A conformação da proteína é importante para sua função biológica formando substâncias com diversidade de atividades biológicas (os hormônios proteicos, a hemoglobina, as enzimas e os constituintes celulares), como veremos ao avançar nos estudos em bioquímica.

**Ácidos nucleicos:** são denominados como ácidos nucleicos devido ao seu caráter ácido e por terem sido descobertos inicialmente no núcleo das células. Constituem os genes, responsáveis pela herança biológica. Existem dois tipos deles: o DNA e o RNA. Eles são as maiores macromoléculas presentes nas células e constituídos por unidades de nucleotídeos compostos por três tipos de componentes: açúcares do grupo das pentoses (DNA – desoxirribose; RNA – ribose), um grupamento fosfato e bases nitrogenadas. Dos cinco tipos de base nitrogenada presentes nos ácidos nucleicos, três ocorrem tanto no DNA quanto no RNA: adenina (A), citosina (C) e guanina (G). A base nitrogenada timina (T) ocorre exclusivamente no DNA e a base uracila (U) no RNA. Os ácidos nucleicos são moléculas que contêm informações, as quais controlam os processos básicos do metabolismo celular, a síntese de macromoléculas, a diferenciação celular e a transmissão da carga genética de uma célula para outra (para suas descendentes), no momento da divisão celular.

Dentro da célula, o DNA permanece organizado em uma estrutura chamada cromossomo. Antes da divisão celular, estes são duplicados através de um processo chamado de replicação. Células eucariontes, como as dos animais, das plantas e dos fungos têm seu DNA dentro do núcleo, enquanto que as células procariontes, como as bactérias, têm o DNA disperso no citoplasma. O RNA forma-se no núcleo e mi-

gra para o citoplasma. É constituído por uma cadeia simples (fita simples) e a quantidade de RNA é variável, de célula para célula e com a atividade celular, sendo responsável pela síntese de proteínas na célula.

**Lipídios:** estes são substâncias orgânicas extraídas das células por solventes orgânicos não polares. Podem ser classificados de acordo com suas funções principais: lipídios de reserva nutritiva e lipídios estruturais. Têm um papel fundamental na manutenção das estruturas das membranas celulares. São componentes estruturais de todas as membranas celulares, como a membrana plasmática, o envoltório nuclear, o retículo endoplasmático, o Complexo de Golgi, as mitocôndrias, dentre outras organelas. Eles têm uma menor diversidade e complexidade funcional do que as proteínas e os polissacarídeos. Entre suas principais funções estão as energéticas e estruturais, além de serem constituintes dos hormônios esteroidais.

**Carboidratos:** compostos orgânicos formados por carbono, hidrogênio e oxigênio. Exemplos: monossacarídeos (glicose e frutose); dissacarídeos (sacarose, lactose e maltose); polissacarídeos (amido, glicogênio e celulose). Eles têm como funções o fornecimento de energia através das oxidações e a participação em algumas estruturas celulares.

**Células procariontes e eucariontes:** os seres vivos são divididos em dois grupos principais, de acordo com o tipo celular que eles têm. Dessa forma, temos os seres procariontes (formados por células procariontes) e o eucariontes (os que têm células eucariontes).

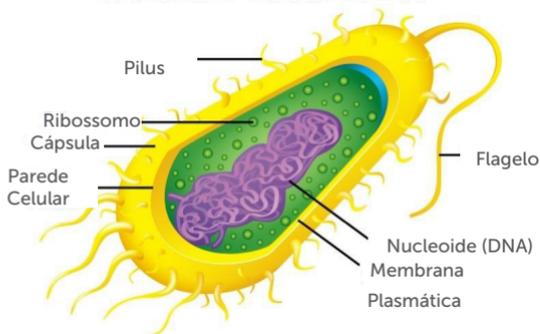
Conforme citado anteriormente, as células eucariontes, presentes nos animais e vegetais (e também nas algas, nos protozoários e nos fungos), têm o material genético (DNA) circundado por uma membrana denominada de "carioteca". Por outro lado, as células procariontes são mais rudimentares e estão presentes em bactérias e nas cianofíceas. Diferente das eucariontes, as procariontes não têm a carioteca, sendo que o material genético fica solto no interior da célula (no citoplasma).

As outras diferenças entre estes dois tipos celulares são que as células procariontes podem apresentar uma parede extracelular em sua superfície externa, sendo uma estrutura rígida que protege as bactérias contra o meio ambiente no qual se localizam. Além disso, as células eucariontes têm diversidade em termos de organelas, estruturas especializadas em diferentes funções, enquanto que as procariontes têm basicamente

um tipo de organela, o ribossomo. Estas organelas encontram-se no citoplasma, envolto por uma membrana (denominada membrana plasmática) a qual está presente também nas células eucariontes.

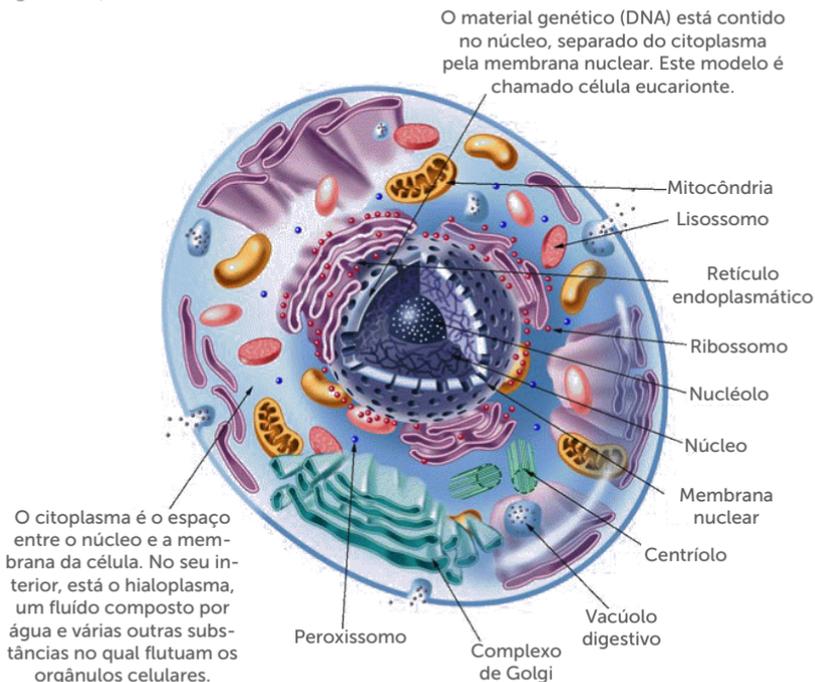
Figura 1.3 | Célula procarionte

## Célula Procarionte



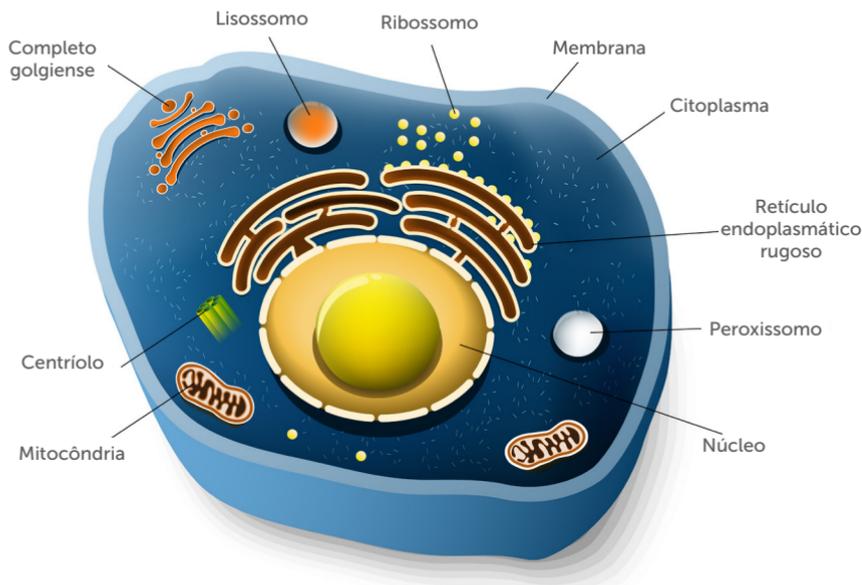
Fonte: <[https://1bp.blogspot.com/1leNmWo0dGY/WBlaxWazZtl/AAAAAAAAAZQ/0n6BWE5w-B2A9mFAx4m\\_77MXiTozklHTACLcB/s320/5514b71582eb7-celulas-procariontes-inserir-imagem.jpg](https://1bp.blogspot.com/1leNmWo0dGY/WBlaxWazZtl/AAAAAAAAAZQ/0n6BWE5w-B2A9mFAx4m_77MXiTozklHTACLcB/s320/5514b71582eb7-celulas-procariontes-inserir-imagem.jpg)>. Acesso em: 19 nov. 2016.

Figura 1.4 | A célula



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ef/Celula2.png>>. Acesso em: 19 nov. 2016.

Figura 1.5 | Célula animal



Fonte: <<http://media.istockphoto.com/vectors/animal-cell-cutaway-vector-id509687577>>. Acesso em: 28 nov. 2016

## Estrutura da célula

As células têm estruturas e sinalizações químicas altamente coordenadas para assegurar o funcionamento, o crescimento e a reprodução. Dessa forma, uma célula pode ser comparada a uma fábrica, que desenvolve suas funções de forma coordenada e integrada. Mas como isso ocorre? Quem são os “colaboradores” que atuam nessa fábrica? Estes são chamados organelas e são estruturas intracelulares que funcionam como “pequenos órgãos”.

No citoplasma das células eucariontes, encontramos as organelas “mergulhadas” no citosol e um conjunto de filamentos proteicos que constituem o citoesqueleto.

**Núcleo:** característico de células eucariontes, contém o material genético e é delimitado por uma membrana nuclear (carioteca).

**Citoesqueleto:** como o próprio nome indica, forma o “esqueleto” da célula. Tem filamentos proteicos, como microtúbulos, responsáveis por manterem a forma da célula. Os filamentos intermediários têm como função a ancoragem do núcleo e de outras organelas.

**Ribossomos:** realizam a síntese de proteínas. Podem ser encontrados livres no citoplasma ou aderidos ao retículo endoplasmático rugoso.

**Retículo endoplasmático rugoso (RER):** como apresentam ribossomos aderidos à sua membrana externa, esta organela tem a função de síntese proteica, cuja maior parte será secretada. Dentro do RER, na maioria dos casos ocorre a ligação do carboidrato com as proteínas produzidas pelo ribossomo, formando glicoproteínas.

**Retículo endoplasmático liso (REL):** tem diversas funções, destacando-se a síntese de lipídeos, tais como óleos, fosfolipídeos e esteroides. Atua também na desintoxicação de xenobióticos (substâncias estranhas ao organismo).

**Complexo de Golgi:** atua em conjunto com o REL e RER, sendo que as substâncias produzidas nestas organelas são transportadas por vesículas até o Complexo de Golgi, no qual sofrerão modificações estruturais e serão enviadas para seus destinos finais (permanência dentro da célula ou se serão exocitadas).

**Lisossomo:** são sacos membranosos que têm enzimas hidrolíticas, utilizadas para digerir macromoléculas ou restos celulares.

**Mitocôndrias:** são organelas responsáveis pela produção de energia (ATP) a partir de processos metabólicos. São formadas por uma membrana mitocondrial externa e uma interna, ou seja, têm duas membranas. Assim como os cloroplastos, elas apresentam material genético próprio.

**Cloroplastos:** estão presentes em células de plantas e em alguns organismos fotossintetizantes. São organelas responsáveis pela fotossíntese e têm um pigmento verde denominado de clorofila. As moléculas desta capturam a energia solar e, através de reações químicas, produzem moléculas, como a glicose, que serão utilizadas pelas mitocôndrias para a geração de energia na forma de ATP (adenosina trifosfato).

**Peroxisomos:** são responsáveis pela eliminação de peróxido de hidrogênio (também conhecido como água oxigenada) das células através das enzimas que elas têm.



## Assimile

Assimile mais sobre a mitocôndria assistindo aos vídeos produzidos pela equipe do prof. Leopoldo de Meis, da UFRJ. *A mitocôndria em 3 atos* procura discutir, de forma bastante didática e interessante, o funcionamento da mitocôndria. O resultado dos vídeos é a junção de ciência e arte. Disponível em: <[https://www.youtube.com/watch?v=zKBpj\\_E1YFc](https://www.youtube.com/watch?v=zKBpj_E1YFc)>; <<https://www.youtube.com/watch?v=RBzrjCPanO4>>; <<https://www.youtube.com/watch?v=JORhTOC1kos>>. Acesso em: 20 nov. 2016.



## Reflita

O artigo científico indaga *Por que entender a evolução pode salvar a sua vida?* (REB 7(1): 71-80, 2014). Nele os autores discutem como é necessário compreender os aspectos evolutivos associados às células procariontes para conseguir combater diferentes tipos de microrganismos. Os riscos do surgimento de bactérias cada vez mais resistentes a antibióticos são constantes, devido à seleção natural que, em um ambiente no qual há a presença destes medicamentos, age sobre as populações bacterianas selecionando cepas que tenham condições de sobreviver e se reproduzir, na presença destes medicamentos. Atualmente, já foram identificadas bactérias resistentes a quase todos os antibióticos usados na clínica médica e, entre elas, citam-se cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, algumas sendo um risco grande em infecções hospitalares. Na guerra contra os microrganismos, os humanos estão em grande desvantagem, visto que a seleção natural age de forma diferente sobre bactérias e vírus, em comparação com humanos. A evolução de algumas bactérias e vírus que ocorre em um dia pode ser considerada como o equivalente a quase mil anos em humanos. Reflita sobre isso!



## Exemplificando

Nos últimos anos, houve progressos consideráveis no conhecimento da organização e função das organelas e estruturas celulares, assim como da interação entre os diversos tipos de células que fazem parte da composição dos tecidos animais. Como exemplos, podemos citar a identificação de canais iônicos e receptores na superfície celular, a descoberta de moléculas de adesão, a regeneração de neurônios, a diferenciação celular das células-tronco, os processos de morte celular por apoptose, a autofagia, dentre outros eventos. Esse progresso resultou na contribuição para o desenvolvimento de tecnologias, que permitem a identificação com precisão de macromoléculas, não só no meio intracelular, mas

também na matriz extracelular. Técnicas, como a microscopia confocal e a citometria de fluxo, auxiliam na visualização da organização tridimensional de moléculas marcadas com substâncias fluorescentes no interior celular e em estudos envolvendo células cancerígenas em processos de autofagia, quando tratadas com quimioterápicos, dentre alguns exemplos. Estas técnicas são utilizadas por pesquisadores de diferentes áreas, como bioquímicos, microbiologistas, patologistas, morfologistas, dentre outros.



## Pesquise mais

O artigo apresenta dados importantes sobre a microbiota intestinal e o risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. Os estudos sobre a relação entre padrões de dietas, bactérias intestinais e a resposta imune inflamatória auxiliarão na prevenção e no controle de diversas doenças crônicas que assolam a humanidade. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n4/0004-2730-abem-58-4-0317.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2016.

Pesquise mais sobre a participação do lisossomo em processos de autofagia, sendo que a manipulação da autodigestão celular inspira novas estratégias para combater doenças. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2012/08/042-047-168.pdf?cc4c32>>. Acesso em: 21 nov. 2016.

## Sem medo de errar

Quais são as diferenças entre células procariontes e eucariontes? E entre células animais e vegetais? Vamos ajudar João Vítor a recuperar estes conhecimentos?

Para auxiliá-lo a recordar os conceitos básicos sobre tipos celulares, o assunto foi revisado e resumido em uma tabela demonstrando as diferenças entre células eucariontes e procariontes:

Tabela 1.2 | Diferenças entre células procariontes e eucariontes

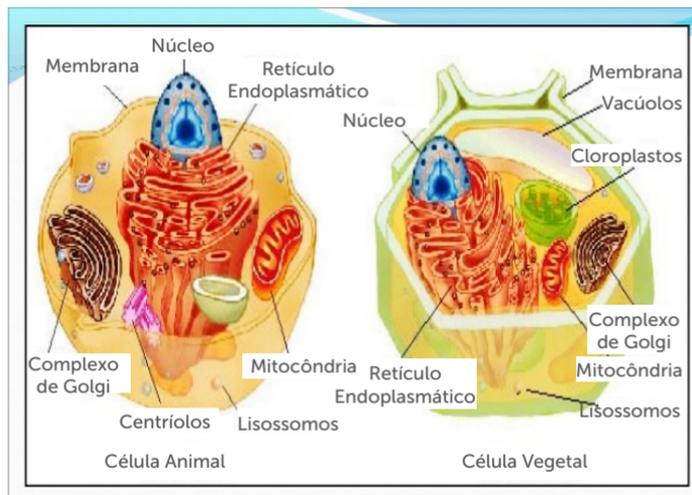
Estruturas	Procariontes	Eucariontes
Envoltório nuclear	Ausente	Presente
DNA	Desnudo	Combinado com proteínas
Sistema de Endomembranas	Ausente	Presente
Mitocôndrias	Ausente	Presente

Cloroplastos	Ausente	Presente em células vegetais
Parede celular	Não celulósica	Celulósica em células vegetais

Fonte: elaborada pela autora.

E, para assimilar as diferenças e similaridades entre células vegetais e animais, ele fez o seguinte desenho esquemático:

Figura 1.6 | Células animais e vegetais



Fonte: <<http://image.slidesharecdn.com/introduoacitologia2015-150315172130-conversion-gate01/95/introduo-a-citologia-2015-15-638.jpg?cb=1426458205>>. Acesso em: 21 nov. 2016.

## Avançando na prática

### O que é a teoria endossimbiótica?

#### Descrição da situação-problema

O laboratório que João Vitor iniciou o estágio investiga o papel da mitocôndria em várias doenças. Uma das linhas de pesquisa investiga como o estresse oxidativo mitocondrial pode ser um fator causador de acúmulo de colesterol nos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, participar no desenvolvimento da aterosclerose. Quando o mecanismo bioquímico deste processo for elucidado, os pesquisadores poderão interferir diretamente na prevenção de doenças provocadas por índices elevados de colesterol e triglicérides, além do desenvolvimento

de terapias cada vez mais eficientes para combater as patologias. Com o intuito de aprender o máximo possível sobre as mitocôndrias, João Vitor reviu a morfologia destas organelas e ficou intrigado com o fato das mitocôndrias terem DNA. Pesquisando mais sobre o assunto, ele verificou que os cloroplastos também têm DNA e, além disso que existe uma teoria denominada endossimbiótica para explicar estas características. E você? Sabe o que é a teoria endossimbiótica?

### **Resolução da situação-problema**

João estudou o assunto relacionado à teoria endossimbiótica com interesse em conhecer o máximo possível sobre as mitocôndrias. A teoria da endossimbiose considera que as mitocôndrias e os cloroplastos são organelas derivadas da interação entre um organismo procarionte ancestral (aeróbio) e um outro unicelular anaeróbico. Supõe-se que os primeiros eucariontes tinham por característica englobar bactérias como nutrientes. Em algum momento da evolução desses organismos, algumas bactérias, que já tinham a capacidade de realizar a respiração, foram mantidas no citoplasma dos eucariontes sem serem degradadas. Estas teriam trazido benefícios aos eucariontes, realizando para eles a respiração, e os eucariontes lhes proporcionavam proteção e nutrientes. Essa relação com benefício para ambos os indivíduos (mutualismo) teria se perpetuado e essas bactérias teriam dado origem às atuais mitocôndrias. Algum tempo depois, alguns eucariontes iniciaram outra relação simbiótica, dessa vez, com cianobactérias. Estas realizavam a fotossíntese e, do eucarionte, recebiam proteção e matéria-prima. Essa relação mostrou-se tão vantajosa que se perpetuou também, e essas cianobactérias teriam originado os atuais cloroplastos nas células vegetais.

Algumas características das mitocôndrias e dos cloroplastos reforçam e apoiam a teoria endossimbiótica:

- O fato do DNA dos cloroplastos e das mitocôndrias terem similaridade com o DNA das bactérias, em relação ao tamanho e à forma, o que pressupõe a existência de ancestrais procarióticos.
- Cloroplastos e mitocôndrias têm DNA e ribossomos próprios.
- Tanto os cloroplastos quanto as mitocôndrias apresentam uma membrana externa e outra interna, diferente de outras organelas.

## Faça valer a pena

- 1.** As células podem ser definidas como as unidades estruturais e funcionais de todos os seres vivos. Essas estruturas são vivas, carregam a informação genética de um determinado organismo e são capazes de transmitir essa informação no momento da divisão celular.

No interior da célula, o ATP produzido em um processo (I) é utilizado na síntese de enzimas digestivas (II) e no mecanismo de digestão de partículas fagocitadas (III). Três componentes celulares relacionados direta e respectivamente com I, II e III são:

- a) Mitocôndria, ribossomo e lisossomo.
  - b) Mitocôndria, cromossomo e lisossomo.
  - c) Cloroplasto, cromossomo e lisossomo.
  - d) Cloroplasto, lisossomo e ribossomo.
  - e) Cromossomo, mitocôndria e ribossomo.
- 2.** O colesterol tem sido considerado um vilão nos últimos tempos, uma vez que as doenças cardiovasculares estão associadas aos altos níveis desse composto no sangue. No entanto, o colesterol desempenha importantes papéis no organismo.

Analise os itens a seguir:

- I. O colesterol é importante para a integridade da membrana celular.
- II. O colesterol participa da síntese dos hormônios esteroides.
- III. O colesterol participa da síntese dos sais biliares.

Da análise dos itens, é correto afirmar que:

- a) Somente I é verdadeiro.
  - b) Somente II é verdadeiro.
  - c) Somente III é verdadeiro.
  - d) I e II são verdadeiros.
  - e) I, II e III são verdadeiros.
- 3.** A comunidade científica indica que a vida, provavelmente, teve origem a partir de estruturas simples, de natureza procarionte.

Das estruturas descritas a seguir, assinale aquela que, embora exista em células eucariontes, já não era uma novidade em termos de evolução, pois estaria presente também nos seres mais primitivos, os procariontes:

- a) Membrana plasmática.
- b) Mitocôndria.
- c) Cloroplasto.
- d) Carioteca.
- e) Complexo de Golgi.

## Seção 1.3

### Introdução ao Metabolismo

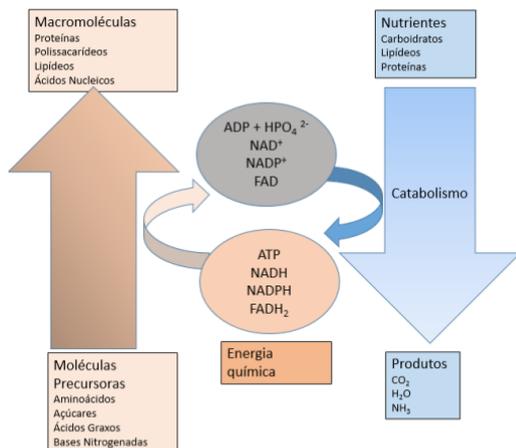
#### Diálogo aberto

Laura está estudando sobre os erros inatos do metabolismo e, para isso, teve de reforçar seus conceitos sobre isso. Primeiro, Ela descobriu que o termo metabolismo é oriundo da palavra grega “metábole”, que significa mudança ou troca. Na verdade, a garota constatou que o metabolismo está relacionado, realmente, às alterações desencadeadas por um conjunto de reações bioquímicas, que culminam com a síntese e degradação de substâncias no nosso organismo. Vários processos celulares convertem alimentos e outras substâncias em energia, sendo essa uma função necessária para o funcionamento fisiológico do nosso organismo. Todos os seres vivos gastam energia continuamente para manter todas as atividades biológicas desempenhadas pelo organismo. No metabolismo, há uma construção e desconstrução de macromoléculas; a energia obtida através da degradação dos nutrientes é utilizada nestas reações. Essas atividades metabólicas podem ser divididas em duas partes. Primeiro, a síntese de novas substâncias a partir de substâncias mais simples, como a síntese de enzimas e proteínas (formadas a partir de aminoácidos), assim como o armazenamento de glicogênio hepático e muscular, exemplos do anabolismo. Por outro lado, o processo de degradação de substâncias mais complexas em outras mais simples, como a degradação do glicogênio, formando glicose e a transformação desta em energia, água e gás carbônico, conhecido como catabolismo. Pesquisando um pouco mais sobre as reações catabólicas e anabólicas, Laura percebeu que o metabolismo é regulado por enzimas, hormônios e princípios de termodinâmica, tais como a variação de energia livre. Ela leu também que o ATP é considerado uma moeda energética no nosso organismo. Diante de tantas informações, ela resolveu elaborar uma tabela contendo alguns conceitos importantes do metabolismo, incluindo as reações catabólicas e anabólicas, as coenzimas (formas oxidadas e reduzidas), informações sobre variações de energia livre, assim como reações de óxido-redução. Todos esses conceitos são importantes na compreensão sobre as vias metabólicas. Vamos ajudar Laura na elaboração desta tabela?

### Introdução ao metabolismo, catabolismo, anabolismo

Você já deve ter ouvido falar que “você é o que você come”. Essa frase torna-se mais significativa quando estudamos o metabolismo. Mas, o que é isso? É caracterizado por um complexo conjunto de reações químicas, catalisadas e reguladas por enzimas, que ocorre nas células com o intuito de sintetizar ou degradar as biomoléculas. A síntese das biomoléculas é oriunda das reações anabólicas e, a degradação, das reações catabólicas. O metabolismo converte mais de meia tonelada de alimentos, que ingerimos anualmente, em energia e nas moléculas constituintes do nosso organismo. Dessa forma, o anabolismo acontece quando a célula está rica em energia ou, bioquimicamente falando, ela tem um aporte de substrato suficiente. O inverso é característico do catabolismo, que ocorrerá quando o organismo necessitar de energia, basicamente em situações entre as refeições ou em estado de jejum. Já comparamos o nosso organismo e as nossas células com uma grande fábrica, dessa forma, há a necessidade de matérias-primas e de combustível para que os processos celulares ocorram. Isso pode ser comparado ao catabolismo. Os processos de síntese dessa fábrica, a partir das matérias-primas e da energia gerada no catabolismo, correspondem às reações anabólicas. Esses eventos do metabolismo estão sumarizados na Figura 1.7.

Figura 1.7 | Resumo do metabolismo

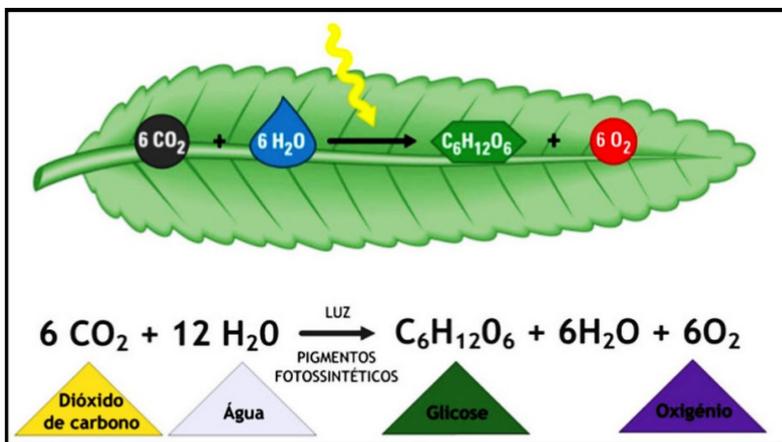


Fonte: elaborada pela autora.

A energia liberada nos processos de degradação dos nutrientes orgânicos é conservada principalmente na forma de ATP (adenosina trifosfato) e NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato). O combustível usado pelas células é o ATP, um nucleotídeo que tem por função participar das reações de transferência de energia na célula, por isso, é conhecido como moeda energética da célula. Veremos que as reações do anabolismo e do catabolismo são contrárias, mas ocorrem de forma articulada e integrada, permitindo o aproveitamento máximo da energia pela célula. Você já deve ter deduzido que a importância do metabolismo se resume às suas funções básicas de manutenção da homeostase celular: obtenção e utilização da energia; síntese de biomoléculas (estruturais e funcionais); proliferação e manutenção celular; remoção de excretas celulares.

A energia contida nos alimentos provém durante os estágios iniciais de reações da energia solar, fonte de energia para a vida. Durante o processo de fotossíntese, as plantas e os organismos fotoautotróficos transformam a energia proveniente do sol (radiação eletromagnética) em energia química, convertendo  $\text{CO}_2$  e água em moléculas orgânicas (carboidratos, tais como a glicose –  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ): A Figura 1.8 demonstra a reação de síntese de glicose pelas plantas, a partir do dióxido de carbono, da água e da luz solar.

Figura 1.8 | Produção de glicose na fotossíntese



Fonte: <<http://2.bp.blogspot.com/-IRVej8iJ-AI/Tp1onbWaPyl/AAAAAAAAAEU/sL9sT4Jv4tE/s1600/fotossintese-agua.jpg>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

Os produtos finais da fotossíntese são imprescindíveis para os organismos que não conseguem a transformação da energia contida na luz solar (organismos heterotróficos, grupo que inclui os animais). Dessa forma, esses organismos obtêm sua energia através da oxidação de substâncias orgânicas (carboidratos, lipídeos e proteínas) e produzem, entre outras substâncias, o  $\text{CO}_2$ , que retorna à atmosfera e será utilizado na fotossíntese.

Os organismos necessitam, de forma contínua, de energia para manterem suas funções vitais. As substâncias que podem ser metabolizadas pelas células animais, incluindo os seres humanos, estão presentes nos alimentos sob a forma das macromoléculas – carboidratos, lipídeos e proteínas. Além disso, temos moléculas que podem ser metabolizadas para a produção de energia, armazenadas constituindo reservas endógenas, tais como o glicogênio e as gorduras. Essas reservas podem ser metabolizadas para a produção de energia nos intervalos das refeições, por exemplo.

Para que ocorram as reações anabólicas e catabólicas que constituem o metabolismo, é necessário um tráfego organizado de energia. No catabolismo, no qual ocorre a degradação ou quebra de moléculas, há a liberação de energia. E, no anabolismo, fase de síntese de moléculas, há a necessidade de energia para que o processo aconteça. Esses eventos são regulados no nosso organismo e estudados na bioenergética.

## **Bioenergética**

A bioenergética é a área da bioquímica que investiga a variação de energia que ocorre nas reações celulares. Uma reação química pode ser analisada por dois princípios fundamentais: a variação de energia envolvida, ou a termodinâmica da reação, e a velocidade em que a reação ocorre, ou a cinética da reação. A termodinâmica das reações fornece as explicações químicas de porquê algumas reações podem ocorrer espontaneamente enquanto outras não. Quando dizemos que uma reação é espontânea, significa que na transformação química há liberação de energia, ou seja, no estado final há um conteúdo energético menor do que no estado inicial. Isso não significa que ela ocorrerá de forma imediata, por exemplo: o diamante pode ser transformado em grafite, visto que a reação é espontânea (quando ocorre, há liberação de energia), no entanto, os diamantes têm uma grande estabilidade. Isso significa que

a quantidade de energia liberada em uma reação termodinamicamente favorável não tem relação direta com o tempo gasto no processo e, graças a isso, os diamantes têm estabilidade.

Para compreender o metabolismo, abordaremos alguns conceitos sobre a termodinâmica das reações, para que sejam assimilados os aspectos gerais das reações metabólicas que ocorrem nos seres vivos. A compreensão da termodinâmica e posteriormente das regulações enzimáticas são fundamentais para o estudo do metabolismo. Os processos biológicos utilizam a energia química para manter os sistemas biológicos e fisiológicos. Nesse sentido, precisamos entender o que significa o termo variação de energia livre, determinado pelo grau em que dois fatores se alteram durante uma reação química. Os fatores são a entalpia ( $\Delta H$ , uma medida da variação no conteúdo de calor dos reagentes e produtos) e a entropia ( $\Delta S$ , uma medida da variação ou alteração no grau de desordenação dos reagentes e produtos). Dessa forma, a espontaneidade de uma reação química pode ser determinada através da equação de Gibbs:

$$G = \Delta H - T \Delta S$$

Sendo que:

$G$  = variação da energia livre.

$H$  = variação da entalpia.

$S$  = variação da entropia.

$T$  = temperatura em Kelvin.

A variação de energia livre é a diferença entre a energia do produto e a dos reagentes. As reações químicas podem ter a variação da energia livre igual a zero ( $\Delta G=0$ ), negativa ( $\Delta G<0$ ) ou positiva ( $\Delta G>0$ ). O que significam estes valores? Quando o  $\Delta G$  é negativo, isso quer dizer que a reação acontece espontaneamente, com perda de energia – reação exergônica. O oposto ocorre quando o

$\Delta G$  é positivo, significando que a reação não se realiza espontaneamente; a reação somente ocorrerá quando a energia livre for fornecida, isto é, a reação for endergônica. Quando o  $\Delta G$  é igual a zero, não ocorrerá variação na energia livre e o sistema será considerado em equilíbrio.

Algumas variáveis interferem no valor de  $\Delta G$ , incluindo a concentração dos reagentes e produtos. Além disso, o  $\Delta G$  de duas reações é aditivo em qualquer sequência de reações consecutivas.

Dessa forma, em reações do metabolismo:

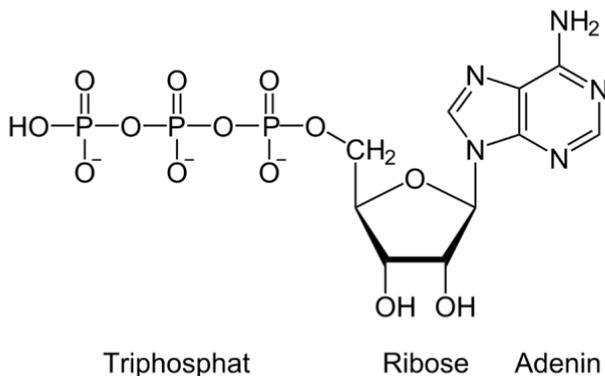
Esquema 1.1 |  $\Delta G$  em reações do metabolismo:

Glicose + ATP	Glicose 6-P + ADP	$\Delta G^0 = - 4.000 \text{ cal/mol}$
Glicose 6-P	frutose 6-P	$\Delta G^0 = + 400 \text{ cal/mol}$
<hr/>		
Glicose + ATP	frutose 6-P + ADP	$\Delta G^0 = - 3.600 \text{ cal/mol}$

Fonte: elaborado pela autora.

As reações ou os processos que têm um grande  $\Delta G$  positivo são possíveis, acoplando com um segundo processo espontâneo de  $\Delta G$  negativo, conforme demonstrado na reação de formação da frutose 6-P (uma reação típica que ocorre no nosso metabolismo). Usualmente, nos acoplamentos de energia que acontecem nos sistemas biológicos, haverá um intermediário comum, conforme demonstrado na reação de formação de frutose 6-P. Várias reações acopladas usam o ATP para gerar um intermediário comum. Estas podem envolver a degradação do ATP, isto é, a transferência de um grupamento fosfato do ATP para outra molécula. Por outro lado, outras levam à síntese de ATP, através da transferência do fosfato de um intermediário rico em energia ao ADP, formando ATP. Vale a pena ressaltar que a reação de hidrólise de ATP é termodinamicamente favorável, mas desfavorável em termos cinéticos. Para isso, as enzimas capazes de promover a hidrólise do ATP sofrem um rigoroso controle celular, estando sempre acopladas a transformações que consomem energia. Assim sendo, o ATP tem uma importância fundamental que é possibilitar a ocorrência de processos que seriam termodinamicamente inviáveis. Em outras palavras, na célula, as reações com  $\Delta G$  positivo são acopladas a reações com  $\Delta G$  negativo.

Figura 1.9 | Estrutura do ATP, mostrando o açúcar (ribose), a adenina e os três grupos fosfato



Legenda: Trifosfato de adenosina (ATP). Onde Triphosphat = Trifosfato, Ribose = Ribose e Adenin = Adenina.

Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/85/Adenosintriphosphat\\_beschriftet.svg/1280px-Adenosintriphosphat\\_beschriftet.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/85/Adenosintriphosphat_beschriftet.svg/1280px-Adenosintriphosphat_beschriftet.svg.png)>. Acesso em: 29 nov. 2016.

O ATP tem uma estrutura contendo uma molécula de adenosina (o açúcar ribose + adenina), na qual três grupos fosfatos estão aderidos (Figura 1.9). A remoção de um grupamento fosfato gera o ADP (adenosina difosfato) e, se há a remoção de dois fosfatos, produz-se o AMP (adenosina monofosfato). Podemos dizer que o ATP é um transportador de energia; isso ocorre porque este é considerado um composto de fosfato de alta energia. Em condições padrão, a energia livre padrão de hidrólise do ATP é de, aproximadamente, 7.300 cal/mol para cada um dos dois grupamentos fosfato terminais. Todas essas reações são, portanto, quimicamente muito voltadas para a formação dos produtos de hidrólise, sendo praticamente irreversíveis. Entretanto, nenhuma destas ocorre na célula em uma velocidade significativa, se não houver a catálise enzimática por enzimas específicas. Nas células, a concentração de ATP, ADP e AMP são constantes. Isso é necessário entender porquê, para ocorrer a síntese de ATP, seria imprescindível que as concentrações iniciais de ADP e Pi fossem exageradamente altas. Esses valores nunca são encontrados nas células e, dessa forma, a reação para a síntese de ATP tem um mecanismo biológico complexo, além de ser realizada através de processo conhecido como cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa, os quais estudaremos posteriormente.

Em outras unidades do livro, veremos que existem outros compostos de fosfato de energia elevada, sendo maior do que a do ATP. Entre estes compostos estão o fosfoenolpiruvato, o 1,3-difosfoglicerato e a fosfocreatina, essas substâncias têm uma energia livre padrão de hidrólise superior a 10.000 cal/mol. Vale a pena ressaltar que o ATP não é uma molécula que possa ser armazenada na célula e também não pode ser fornecida através do sangue ou de outros tecidos; essa substância sofre processos de ressíntese na célula de forma contínua e no mesmo ritmo no qual é utilizada. Como o ATP é mantido apenas em pequenas quantidades, o aumento no metabolismo energético altera rapidamente sua concentração relativa. Essa mudança induz imediatamente a degradação dos nutrientes armazenados, para fornecer energia para a ressíntese de ATP. Entretanto, apesar das principais fontes de energia química para a ressíntese do ATP serem os lipídeos e os carboidratos, parte da energia da ressíntese do ATP é gerada, rapidamente e sem oxigênio, a partir de outro composto fosfato rico em energia, chamado de creatina fosfato. A transferência de energia da creatina fosfato é essencial, por exemplo, no início de uma atividade física, quando as necessidades de energia ultrapassam a quantidade armazenada pelas macromoléculas. A concentração de creatina fosfato na célula é cerca de quatro a seis vezes superior à do ATP. Dessa maneira, a creatina fosfato é considerada uma fonte de armazenamento de fosfato de alta energia. Existem também compostos de fosfato de baixa energia, a exemplo da glicose-6-fosfato, do glicerol-3-fosfato e do AMP; eles têm uma energia livre padrão de hidrólise menor que 4.000 cal/mol.

Agora que compreendemos um pouco sobre a termodinâmica das reações envolvidas no metabolismo, veremos que muitas das reações são do tipo óxido-redução. Vamos aprender o que são estas reações?

## **Reações de óxido-redução**

Várias das reações metabólicas ocorrem através da oxidação e redução das substâncias envolvidas no processo. Mas o que significa o termo óxido-redução? A oxidação de uma substância consiste na perda de elétrons de sua forma reduzida, a qual se converte na forma oxidada. As duas formas da substância (oxidada e reduzida) fazem parte de um sistema denominado por redox.

Esquema 1.2 | Exemplo de uma reação de oxidação:



Fonte: elaborado pela autora.

Por outro lado, a redução é a conversão da forma oxidada para a forma reduzida da substância através do ganho de elétrons.

Esquema 1.3 | Exemplo de uma reação de redução:



Fonte: elaborado pela autora.

Usualmente, nos sistemas biológicos, as reações de oxidação e redução são processos que ocorrem de forma acoplada. Dessa forma, uma substância oxida-se reduzindo uma outra substância e, então a reação é chamada óxido-redução.

Esquema 1.4 | Exemplo de uma reação de óxido-redução – par redox:



Fonte: elaborado pela autora.

Um outro tipo de energia química que pode ser obtido nas reações catabólicas está na forma de átomos de hidrogênio e elétrons de “alta energia”, que são transportados pelas coenzimas. Como exemplos destas, temos a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP), a flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e a flavina mononucleotídeo (FMN). As coenzimas são cofatores enzimáticos, os quais são imprescindíveis para a atividade de inúmeras enzimas. Os cofatores podem ser íons metálicos ou moléculas orgânicas, não proteicas de complexidade variada, recebendo o nome de coenzimas. Elas atuam como aceptores de átomos ou de grupamentos funcionais oriundos do substrato em uma determinada reação, além de atuarem

como doadores destes mesmos grupos em outra reação, ou seja, as coenzimas são transportadores de determinados grupamentos. Elas são constituídas por vitaminas em sua estrutura, assim, a vitamina B3 (nicotinamida) faz parte do NAD e a riboflavina (vitamina B2) da molécula da coenzima FAD. A Tabela 1.3 mostra as formas oxidadas e reduzidas das coenzimas.

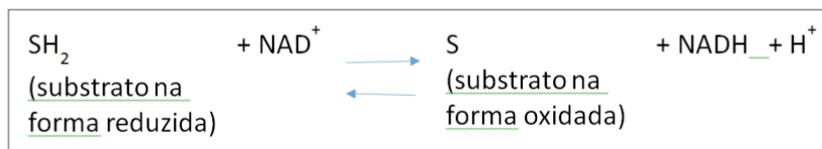
Tabela 1.3 | Formas oxidadas e reduzidas das coenzimas

Forma oxidada (que pode aceitar elétrons e hidro- gênio)	Forma reduzida (pode doar elétrons e hidrogênio)
NAD <sup>+</sup>	NADH
NADP <sup>+</sup>	NADPH
FAD	FADH <sub>2</sub>
FMN	FMNH <sub>2</sub>

Fonte: elaborado pela autora.

Durante as reações do catabolismo, a forma oxidada é convertida na forma reduzida. Dessa forma, para a nicotinamida adenina dinucleotídeo ficar reduzida (NAD<sup>+</sup>), recebe um átomo de hidrogênio e um elétron (um hidreto, H<sup>-</sup>). Para esclarecer, mentalmente você pode imaginar o íon hidreto como um íon de hidrogênio (H<sup>+</sup>) e dois elétrons. Assim, a diferença entre o NADH e o NAD<sup>+</sup> é um próton e um par de elétrons. Uma reação do NAD<sup>+</sup> com um substrato pode ser descrita:

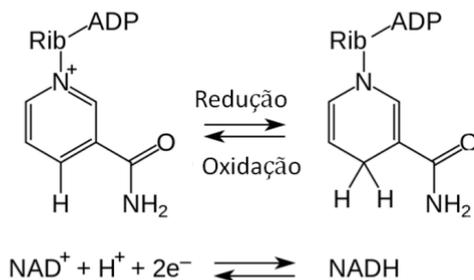
Esquema 1.5 | Forma oxidada (NAD<sup>+</sup>) e reduzida (NADH):



Fonte: elaborado pela autora.

Nesta reação de óxido-redução, o substrato é oxidado enquanto que o NAD<sup>+</sup> é reduzido. As formas do NAD (oxidada e reduzida) estão demonstradas na Figura 1.10.

Figura 1.10 | A estrutura da nicotinamida adenina dinucleotídeo em sua forma oxidada (NAD<sup>+</sup>) e na forma reduzida (NADH).



Fonte: adaptada de <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b5/NAD\\_oxidation\\_reduction.svg/640px-NAD\\_oxidation\\_reduction.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b5/NAD_oxidation_reduction.svg/640px-NAD_oxidation_reduction.svg.png)>. Acesso em: 30 nov. 2016.



### Assimile

Assimile mais sobre os conceitos envolvidos na bioenergética, assim como sobre as coenzimas participantes nos processos de oxidação e redução.

Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=McjRjnos3P8>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

Assimile mais sobre o metabolismo celular assistindo ao vídeo disponível em: <[http://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/acessandoVersaoOnline.php?idMaterial=1235&idioma=pt&tipoArquivo=R1m5C\\_3bybTYf8Kd-WupCKcEmDNHGv\\_3AoExoHGAFI9wm42XfDqmybzo\\_DzNRVEcG-fxEYyELDzvBkvmxcuEzGMw](http://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/acessandoVersaoOnline.php?idMaterial=1235&idioma=pt&tipoArquivo=R1m5C_3bybTYf8Kd-WupCKcEmDNHGv_3AoExoHGAFI9wm42XfDqmybzo_DzNRVEcG-fxEYyELDzvBkvmxcuEzGMw)>. Acesso em: 30 nov. 2016.

O artigo científico a seguir utiliza como estratégia para desenvolver habilidades na pesquisa, assim como a interdisciplinaridade nas aulas de química, as alterações em fármacos mal acondicionados. O artigo revê conceitos sobre as reações de óxido-redução, assim como o efeito de radicais livres no organismo. Disponível em: <<http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/v37n7a22.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2016.



### Refleta

Quimicamente, uma reação de óxido-redução envolve a transferência de elétrons entre as substâncias ou os reagentes. Para que a reação ocorra, há a necessidade de um par redox, um elemento que deverá perder elétrons (será oxidado), enquanto que outro elemento ganhará elétrons, ou seja, será reduzido. Essas reações são comuns no metabolismo celular, entretanto, também podem ser utilizadas no tratamento de

efluentes e na remediação de solos contaminados. A oxidação química pode ser uma técnica para transformar moléculas ambientalmente tóxicas ou indesejáveis em outras com menor toxicidade ou mais aceitáveis. A oxidação total destas substâncias leva à formação de produtos finais como dióxido de carbono, água e ions inorgânicos. Você pode entender melhor essas informações acessando o caderno temático. Disponível em: < <http://lqa.iqm.unicamp.br/cadernos/caderno1.pdf> >. Acesso em: 30 nov. 2016.

Pense sobre isso!



### Exemplificando

Atualmente, é muito comum ouvirmos expressões como: "o meu metabolismo é lento", por isso eu engordo, ou "o meu metabolismo é acelerado", por isso sou magra. Apesar dessas expressões, o metabolismo não está relacionado apenas com o engordar e emagrecer. Todas as etapas do ciclo de vida de um organismo necessitam de inúmeras reações bioquímicas para a manutenção das funções celulares. O metabolismo está relacionado com a construção e a desconstrução de moléculas orgânicas básicas, tais como carboidratos, lipídeos e proteínas. Pode ser dividido em reações anabólicas (construção de moléculas) e catabólicas (desconstrução de moléculas). Exemplificando, as vias anabólicas divergem para várias biomoléculas e vias catabólicas convergem para poucos produtos finais.



### Pesquise mais

Accesse o *link* e veja, de forma divertida, sobre a produção anaeróbica de ATP, durante o exercício físico. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=eQEd0rGucN0>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

Este vídeo faz uma revisão sobre os conceitos de mitocôndrias e da teoria endossimbiótica, ressaltando a produção de ATP. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=SszZjEcCs1U>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

A vídeoaula descreve a estrutura do ATP, o potencial energético do ATP e a bioenergética. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=xHjlb6rFuB8>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

Leia o capítulo *Introdução ao metabolismo* para aprender mais sobre energia livre e reações de óxido-redução no livro *Bioquímica Básica*, 3ª edição, de Marzzoco e Torres.

## Sem medo de errar

Você se lembra da Laura? Ela está estudando sobre os erros inatos do metabolismo e, para isso, teve de reforçar seus conceitos sobre o metabolismo. Ela construiu a seguinte tabela resumando alguns conceitos sobre o metabolismo.

Tabela 1.4 | Conceitos em metabolismo

METABOLISMO	Conjunto de transformações e reações químicas nas quais as macromoléculas são sintetizadas e degradadas. Compreende reações catabólicas e anabólicas.
ANABOLISMO	Corresponde a uma parte do metabolismo responsável pela síntese de substâncias em um organismo, ou seja, moléculas mais simples são transformadas em moléculas mais complexas. As reações anabólicas ocorrem quando o aporte energético e nutricional está adequado.
CATABOLISMO	Corresponde a uma parte do metabolismo responsável pela degradação de substâncias em um organismo, ou seja, a partir de moléculas mais complexas são criadas mais simples.
COENZIMAS	As coenzimas são cofatores enzimáticos, imprescindíveis para a atividade de inúmeras enzimas. Os cofatores podem ser íons metálicos ou moléculas orgânicas, não proteicas de complexidade variada, recebendo o nome de coenzimas. Elas atuam como aceptores de átomos ou de grupamentos funcionais oriundos do substrato, em uma determinada reação, e como doadores destes mesmos grupos em outra reação, ou seja, são transportadores de determinados grupamentos.
G	A variação de energia livre é a diferença entre a energia do produto e a dos reagentes.
REAÇÕES ENDERGÔNICAS	Quando o $\Delta G$ é positivo, isso significa que a reação não ocorre espontaneamente, a reação somente acontecerá quando a energia livre for fornecida.
REAÇÕES EXERGÔNICAS	Quando o $\Delta G$ é negativo, isso significa que a reação ocorre espontaneamente, com perda de energia.
REAÇÕES DE ÓXIDO-REDUÇÃO	São reações nas quais ocorre a transferência de elétrons, ocorrendo a geração de um par redox, um oxidante e um redutor (uma forma reduzida e uma forma oxidada).

Fonte: elaborada pela autora.

## Avançando na prática

### Como medir volumes?

#### Descrição da situação-problema

Laura gostou muito de aprofundar seus conhecimentos sobre o metabolismo celular e começou a estudar também sobre

a desnutrição. Ela constatou que esta não é necessariamente uma questão inadequada de calorias, mas está muito relacionada com a ingestão inadequada de alimentos. Pessoas mais pobres, que têm um aporte de calorias provenientes quase que exclusivamente de milho, têm uma deficiência dos aminoácidos essenciais lisina e triptofano. Esse é apenas um exemplo, pois sabemos que a deficiência de vitaminas leva a várias doenças, incluindo o escorbuto (também conhecida como doença dos marinheiros), o beribéri (caracterizado por edemas e pela fraqueza nas pernas), pelagra, dentre outras. As vitaminas constituem um grupo de substâncias orgânicas, quimicamente não relacionadas entre si, oriundas dos reinos vegetal e animal. Embora as necessidades diárias sejam pequenas, as vitaminas são consideradas essenciais, ou seja, o nosso organismo não consegue sintetizá-las e, necessariamente, devem ser obtidas através da alimentação. As vitaminas servem como cofatores (ou deles são precursores) para as reações enzimáticas, além disso, várias coenzimas têm como precursores algumas vitaminas. Dessa forma, deficiências nutricionais podem alterar o metabolismo e é conhecido que a ingestão da maioria das vitaminas é largamente garantida, através de uma alimentação equilibrada. Elabore uma tabela contendo as principais coenzimas participantes do metabolismo, incluindo as vitaminas que fazem parte da estrutura dessas moléculas.

### Resolução da situação-problema

A Laura elaborou as seguintes tabelas, contendo as coenzimas relacionadas com as vitaminas, assim como os sintomas associados com as deficiências nutricionais destas.

Tabela 1.5 | Ação metabólica de vitaminas

VITAMINAS	COENZIMAS CORRELACIONADAS COM A ESTRUTURA	AÇÃO NO METABOLISMO
Nicotinamida	NAD, NADP	Óxido-redução, transporte de hidrogênio
Riboflavina	FAD, FMN	Óxido-redução, transporte de hidrogênio

Fonte: elaborada pela autora.

Tabela 1.6 | Sintomas da deficiência de vitaminas

VITAMINAS	SINTOMAS CARENCIAIS
Nicotinamida	Prevenção da pelagra
Riboflavina	Doenças oculares; alterações no desenvolvimento

Fonte: elaborada pela autora.

## Faça valer a pena

- 1.** Em uma reação envolvendo óxido-redução, o agente oxidante provoca a \_\_\_\_\_ na espécie com a qual reage e \_\_\_\_\_ seu próprio NOX, enquanto o agente redutor provoca \_\_\_\_\_ na espécie com a qual reage e \_\_\_\_\_ elétrons.

Escolha a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

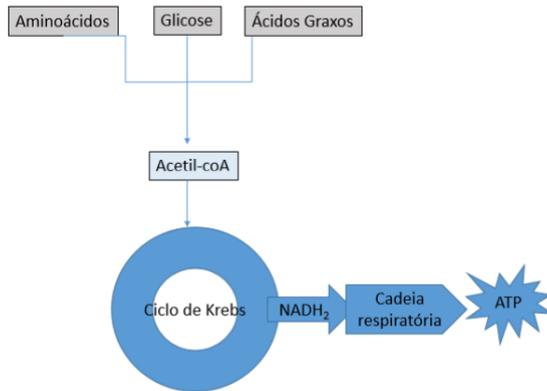
- Oxidação; aumenta; redução; perde.
  - Redução; aumenta; oxidação; ganha.
  - Redução; diminui; oxidação; ganha.
  - Oxidação; diminui; redução; perde.
  - Oxidação; diminui; redução; ganha.
- 2.** Algumas reações do metabolismo degradam ou fragmentam as macromoléculas orgânicas complexas e ricas em energia, dando origem a substâncias mais simples e pobres em energia, tais como dióxido de carbono, água e amônia.

O conjunto dessas reações bioquímicas caracteriza:

- O catabolismo como o processo básico.
- O anabolismo como o processo básico.
- O catabolismo como síntese de moléculas variadas.
- A homeostase como o processo de fragmentação de moléculas.
- A homeostase como o processo de síntese de moléculas simples.

### 3. O metabolismo pode ser esquematizado desta forma:

Esquema 1.6 | Metabolismo



Fonte: elaborado pela autora.

O esquema apresentado permite concluir que um animal pode obter energia a partir dos seguintes substratos:

- I. Proteínas.
- II. Carboidratos.
- III. Lipídios.
- IV. Ácidos nucleicos.

Todos os itens corretos estão na alternativa:

- a) I, II e III.
- b) I, II, III e IV.
- c) I e II.
- d) I e III.
- e) II, III e IV.

# Referências

- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1396 p.
- CARNEIRO, Jose; CARNEIRO, Luiz C. **Biologia celular e molecular**. 9. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2012. 250 p.
- MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo B. **Bioquímica Básica**. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2014. 386 p.
- MOLINARO, Etelcia Moraes; CAPUTO, Luzia Fatima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais da área de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV/IOC, 2009. 290 p.
- MULLER, I. C.; MASTROENI, M. A. Tendências de acidentes em laboratórios de pesquisa. **Revista Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, n. 33, p. 101-108. 2004.
- OMS. **Manual de segurança biológica em laboratório**. 3. ed. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2004. 215 p.

# Metabolismo de carboidratos e fotossíntese

## Convite ao estudo

Bem-vindo ao estudo do metabolismo de carboidratos e da fotossíntese, objetivos principais desta unidade! Seu sucesso nesta disciplina de Metabolismo Celular e em todo o curso, dependerá, em grande parte, da sua disposição em atuar ativamente na sua formação. Esta parte do metabolismo celular oferece uma investigação sobre o metabolismo de carboidratos e os eventos ligados à fotossíntese. Inicialmente, serão apresentadas descrições básicas dos carboidratos, as quais você aprenderá e que irão muito além da reserva energética. Como veremos, a estrutura dos carboidratos e outras moléculas, em determinados isômeros, é essencial para os mecanismos enzimáticos e para as transformações da matéria e energia nas células. Veremos que os carboidratos têm diversas aplicações fisiológicas, sendo constituintes de membranas plasmáticas em eucariontes e procariontes, de paredes celulares nas células vegetais, fazendo parte da carapaça de crustáceos e besouros, estando envolvidos em mecanismos de reconhecimento celular, tal como o sistema sanguíneo ABO, dentre outras atividades. A seguir, veremos como os carboidratos são digeridos e absorvidos, além de alguns processos metabólicos (glicólise, glicogenólise, gliconeogênese, fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons), como a regulação do metabolismo de carboidratos, a fotossíntese e a quimiossíntese. Embora neste livro tenha muita discussão sobre o metabolismo de mamíferos, esta unidade desviará um pouco o foco para os vegetais, fornecendo uma oportunidade para comparar a bioquímica de ambos. A fotossíntese tem como principal foco as reações anabólicas em vez das catabólicas.

Para conseguir assimilar todo o conteúdo, correlacionando os diferentes eventos celulares, é necessário acompanhar a disciplina pelo livro didático, acessar os *links* de pesquisa e sempre procurar aprender mais. Novamente, em cada seção, você será convidado a resolver situações-problema relacionadas à prática do conteúdo, por isso, a resolução da maior parte dos exercícios e problemas precisará da análise e compreensão da regulação e integração das vias metabólicas. O estudo é a construção do aprimoramento profissional! Vamos dar início a essa construção?

# Seção 2.1

## Introdução aos carboidratos

### Diálogo aberto

João Gabriel é atleta e recentemente ingressou no curso de Biologia. Ele sabe que a adoção da conduta nutricional adequada, para atletas, tem por objetivo evitar a perda de massa magra, garantir a manutenção da composição corporal adequada para o esporte praticado, assim como minimizar a ocorrência de deficiências de nutrientes, o que poderia diminuir o desempenho do atleta. A dieta em atletas, assim como para o restante da população, deve ser nutricionalmente equilibrada, entretanto, os atletas necessitam de um maior aporte nutricional, quando se compara com pessoas sedentárias. João sabe que o aporte de nutrientes e de calorias não pode apresentar um balanço energético negativo, quando se equaciona a ingestão e o gasto. Se isso ocorrer, o atleta poderá sofrer alterações corporais, como perda de massa muscular, debilidades no sistema imune e até alterações metabólicas e hormonais. Além disso, João sabe, como atleta que a ingestão de carboidratos antes dos exercícios físicos auxilia na performance do atleta, isso por conta das características energéticas conhecidas dos carboidratos. Assistindo à aula de bioquímica, o professor falou sobre a energia contida nos carboidratos e perguntou ao João sobre outras características fisiológicas e bioquímicas destes. Essas particularidades não estão restritas apenas aos seres humanos, mas também ocorrem nos vegetais e nos microrganismos. E agora, João? Quais são as outras funções dos carboidratos, além do aporte de energia?

### Não pode faltar

Você sabe o que é carboidrato? Neste momento, você está lendo este livro em uma folha impressa em um papel cujo constituinte é predominantemente um tipo de carboidrato (celulose). Se você estiver comendo, provavelmente estará ingerindo carboidratos. Se estiver estudando em uma escrivaninha, provavelmente terá carboidrato,

caso ela seja de madeira. É muito provável que você esteja vestido com, pelo menos, uma peça de algodão; um carboidrato também.

Os carboidratos constituem a classe de biomoléculas mais abundante na natureza. Eles têm uma gama de funções, incluindo a mais conhecida que é o fornecimento de uma fração significativa de energia na dieta da maioria dos organismos. Além deste suprimento energético, eles têm como função serem elementos estruturais da membrana celular, além de atuarem como sinalizadores na comunicação intercelular. Os carboidratos também fazem parte de componentes estruturais de diversos organismos, incluindo as membranas celulares, as paredes celulares (de bactérias, fungos e vegetais), o exoesqueleto de alguns insetos e a celulose encontrada nas plantas. Atuam como lubrificantes das articulações esqueléticas e fornecem coesão entre as células. Alguns deles, como a ribose e a desoxirribose, fazem parte da estrutura de nucleotídeos e dos ácidos nucleicos. Durante muito tempo, era conhecida apenas sua função energética no organismo humano, tendo como exemplo a glicose, principal carboidrato utilizado nas células como fonte energética. A história dos carboidratos está associada à sua ação adoçante, mas já vimos que a maioria dessas substâncias não apresenta a característica doce.

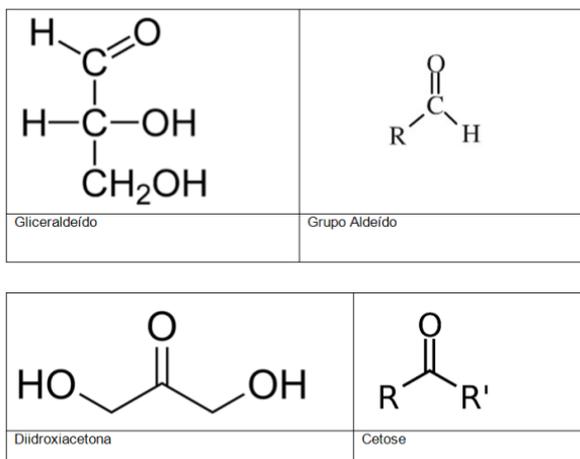
Em termos estruturais, os carboidratos são poliidroxialdeídos ou poliidroxicetonas, ou ainda substâncias que, após hidrolisadas, dão origem a estes compostos. Apresentam, em geral, a fórmula empírica  $(CH_2O)_n$ , da qual deu origem à sua denominação (carboidratos = hidratos de carbono). Entretanto, alguns podem apresentar outros tipos de átomos em suas moléculas, a exemplo da quitina, que tem átomos de nitrogênio em sua constituição e faz parte do esqueleto vegetal.

## **Estrutura e função dos carboidratos**

De acordo com o número de átomos de carbono em suas moléculas, os carboidratos podem ser divididos em monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos. E o que isso significa? Os monossacarídeos podem ser também chamados de açúcares simples. Os carboidratos contendo um aldeído como seu grupo mais oxidado são denominados de aldoses, enquanto aqueles com um grupamento cetona mais oxidado são intitulados cetoses, como os seguintes

exemplos: o gliceraldeído e a diidroxiacetona, conforme demonstrado na Figura 2.1. O monossacarídeo mais abundante é a glicose, um açúcar contendo seis átomos de carbono. A glicose é o principal combustível energético para a maioria dos organismos e é o monômero básico constituinte dos polissacarídeos mais abundantes, como o amido e a celulose.

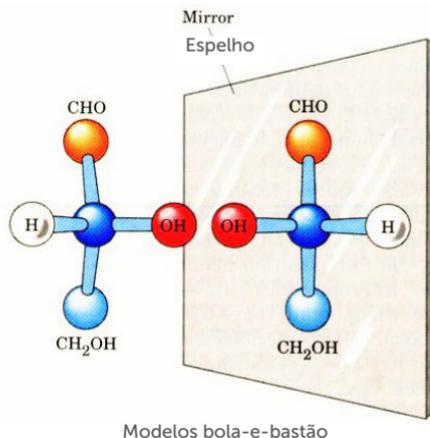
Figura 2.1 | Gliceraldeído e diidroxiacetona, uma aldose e uma cetose, respectivamente



Fonte: Gliceraldeído <<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a1/D-glyceraldehyde-2D-Fischer.png/200px-D-glyceraldehyde-2D-Fischer.png>>. Acesso em: 6 nov. 2016; Grupo Aldeído <<http://www.chemistry-drills.com/icons/1.jpg>>. Acesso em: 6 nov. 2016; Dihidroxiacetona <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/28/Dihydroxyacetone.png/800px-Dihydroxyacetone.png>>. Acesso em 6 nov. 2016; Cetose <<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/40/Ketone-group-2D-skeletal.svg/2000px-Ketone-group-2D-skeletal.svg.png>>. Acesso em: 6 nov. 2016. Organizado pelo autor.

Outras informações sobre estrutura dos monossacarídeos são: os monossacarídeos existem como estereoisômeros denominados enantiômeros, moléculas diferentes que se comportam como imagem e objeto uma da outra. Os enantiômeros podem ser comparados com uma relação entre sua mão esquerda e a direita. Você não consegue colocar uma luva da mão esquerda na mão direita, e vice-versa, entretanto, a imagem no espelho de sua mão direita se parece com a da esquerda. Assim, como a analogia da mão, temos como exemplo de um enantiômero, o gliceraldeído, e essas são as duas formas representadas na Figura 2.2.

Figura 2.2 | A representação dos dois isômeros do gliceraldeído, os dois estereoisômeros, são imagens especulares um do outro



Fonte: <[http://images.slideplayer.com.br/12/3989433/slides/slide\\_25.jpg](http://images.slideplayer.com.br/12/3989433/slides/slide_25.jpg)>. Acesso em: 6 nov. 2016.

Quando quatro diferentes grupos estão ligados a um átomo de carbono numa molécula, uma ocorrência comum encontrada na maioria dos monossacarídeos, diz-se que a molécula é quiral, da palavra grega que significa "mão". Aquele átomo de carbono forma um centro quiral. Dois enantiômeros existem para o gliceraldeído; o primeiro é imagem especular do segundo. As duas configurações do gliceraldeído são chamadas D e L. Se o grupamento hidroxila estiver do lado direito na forma aberta, com o grupo carbonila para cima, a configuração é chamada D; o inverso faz a configuração ser denominada L (Figura 2.3).

Figura 2.3 | As formas D e L dos enantiômeros do gliceraldeído



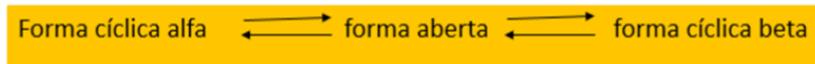
Fonte: D <<https://userscontent2.emaze.com/images/4de8372a-83b5-40c5-b194-dbc9caf1127/359dacf2-624b-424aa8c8bd14e3e7a3b9image10.png>> e L <<https://userscontent2.emaze.com/images/4de8372a-83b5-40c5-b194-dbc9caf1127/cb361c26-067d-4883-bfe2-7b6cf92e5204image11.png>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

Os enantiômeros têm a propriedade de poder rodar o plano de luz polarizada, isso significa que eles são opticamente ativos. As substâncias que rodam o plano no sentido horário são dextrógiras, simbolizadas por (+). Aqueles que rodam o plano no sentido anti-horário são levógiras, simbolizadas por (-). Os monossacarídeos têm configuração D, sendo que alguns produzem rotação da luz no sentido horário, simbolizados, então, por D(+); o inverso é D(-). O fato de uma molécula ter configuração D ou L tem grande importância biológica, devido à especificidade enzimática. As enzimas geralmente reconhecem apenas um enantiômero, uma das formas da molécula.

As estruturas dos monossacarídeos podem ser representadas como "cadeias abertas", entretanto, a maioria das moléculas de monossacarídeos não existe nessa forma, mas sim formando moléculas cíclicas com uma "cadeia fechada". Na glicose, um dos grupos hidroxilas (no carbono 5) reage com o grupo aldeídico constituindo um hemiacetal e fechando o anel. Dependendo da orientação do grupo aldeído quando a estrutura se fecha, dois possíveis hemiacetais cíclicos podem se formar. A diferença está apenas no arranjo em volta do carbono 1, e são descritos como alfa (α) ou beta (β). Estes isômeros que diferem apenas no carbono hemiacetálico são intitulados anômeros.

Quando um dos anômeros de um monossacarídeo é dissolvido em água, a outra forma logo aparece. Isso é denominado de mutarrotação, a conversão entre os anômeros alfa e beta através da forma aberta da molécula, conforme esquematizado na Figura 2.4 e demonstrado na Figura 2.5, tendo como exemplo a glicose.

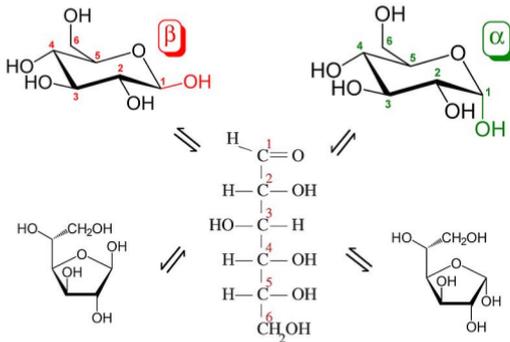
Figura 2.4 | Representação esquemática da mutarrotação: conversão entre os anômeros alfa e beta



Fonte: elaborada pela autora.

Como resultado desse processo, os anômeros alfa e beta coexistem, em equilíbrio, em solução.

Figura 2.5 | As formas alfa e beta da glicose

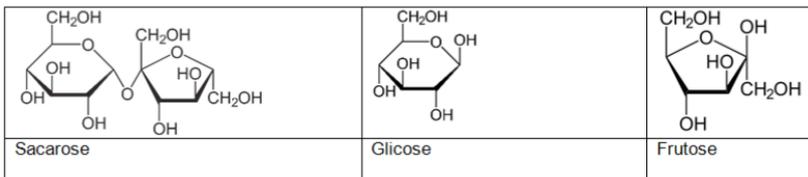


Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Mutarotation\\_glucose.jpg/800px-Mutarotation\\_glucose.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Mutarotation_glucose.jpg/800px-Mutarotation_glucose.jpg)>. Acesso em: 6 nov. 2016.

Os monossacarídeos podem ser unidos através de ligações glicosídicas criando estruturas maiores. Os dissacarídeos contêm dois monossacarídeos e, como exemplos, temos a lactose (galactose + glicose, unidas por ligação -1,4) e a sacarose (glicose + frutose, unidas por ligação -1,2). E o que é uma ligação glicosídica? Da mesma forma que a ligação peptídica não é formada diretamente entre dois aminoácidos, a ligação glicosídica não se forma diretamente entre dois monossacarídeos, sendo um processo composto de várias reações. Como exemplo disso: quando a ligação glicosídica é designada -1,4, significa que foi estabelecida entre o carbono 1, com configuração  $\alpha$ , e o carbono 4.

Outros exemplos de dissacarídeos importantes são a maltose (açúcar do malte) e a lactose (açúcar do leite), sendo que este último só é encontrado em mamíferos. Na Figura 2.6, temos o dissacarídeo sacarose (conhecido como açúcar de mesa) que, quando degradado, é convertido para glicose e frutose.

Figura 2.6 | Estrutura da sacarose, quando a ligação glicosídica é rompida, temos a conversão em glicose e frutose



Fonte: Sacarose <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/1a/Saccharose2.svg/2000px-Saccharose2.svg.png>>; Glicose <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/82/Beta-D-Glucopyranose.svg/2000px-Beta-D-Glucopyranose.svg.png>> e Frutose <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/67/Beta-D-Fructofuranose.svg/200px-Beta-D-Fructofuranose.svg.png>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

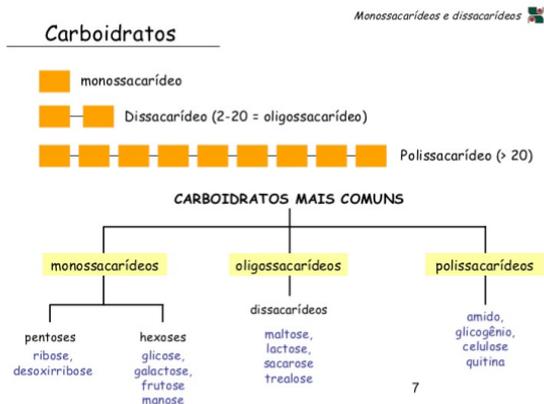
A glicose é o carboidrato encontrado em maior quantidade na nossa corrente sanguínea, que chega às células. Ela é a maior fonte de energia para a vida, sendo que sua concentração usual é de cerca de 90mg a cada 100mL de sangue (esta concentração é um dos indicadores para auxiliar no diagnóstico de diabetes, sendo o valor de referência inferior a 100mg/dL). No diabetes mellitus, a quantidade de glicose no sangue está acima desse valor, ou seja, acima do valor considerado normal.

A galactose é um isômero da glicose, porque difere apenas, no arranjo dos átomos de hidrogênio e do grupo hidroxila, em um único átomo de carbono, o carbono 4. Ela é um monossacarídeo formado a partir de glicose, nas glândulas mamárias, e é um componente do dissacarídeo lactose, do leite (juntamente com a glicose), além de fazer parte das substâncias dos grupos sanguíneos (A, B, AB ou O).

Outro isômero da glicose é a frutose, também conhecida como açúcar das frutas. Este monossacarídeo é o açúcar mais doce e hidrossolúvel de todos.

Na Figura 2.7, é demonstrado esquematicamente o que são os monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos. Os polissacarídeos contêm mais que 12 unidades de monossacarídeos. Eles podem ter centenas de unidades de açúcar em sua estrutura e, como exemplo, temos o glicogênio. Este é classificado como um homopolissacarídeo, porque contém apenas um único tipo de monossacarídeo, a glicose.

Figura 2.7 | Representações esquemáticas de monossacarídeo, dissacarídeo e polissacarídeo, além de alguns exemplos destes carboidratos

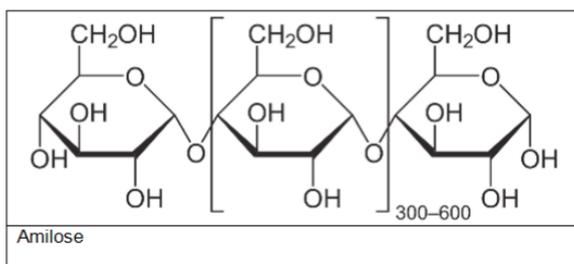


Fonte: <<http://image.slidesharecdn.com/carboidratosaula-121002133654-phpapp01/95/carboidratosaula-7-728.jpg?cb=1349209869>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

Note que os nomes dos carboidratos mais simples (monossacáridos e oligossacáridos), que citamos até o momento, terminam em "ose". Exemplos: glicose, sacarose, ribose e desoxirribose. Estes últimos fazem parte da estrutura dos ácidos nucleicos.

Os polissacáridos mais importantes são aqueles formados pela polimerização da glicose, incluindo o amido, o glicogênio e a celulose. O amido é o polissacárido de reserva da célula vegetal, formado por moléculas de glicose unidas entre si através de numerosas ligações -1,4 e poucas ligações -1,6, ou pontos de ramificação da cadeia. O amido é composto de duas frações: amilose (Figura 2.8) e amilopectina, que correspondem, respectivamente, a 20% e 80% do amido presente nas plantas. Os grânulos de amido são formados nas células vegetais nos cloroplastos, nas quais ocorre a fotossíntese, e em amiloplastos, organelas especializadas em armazenar o polissacárido.

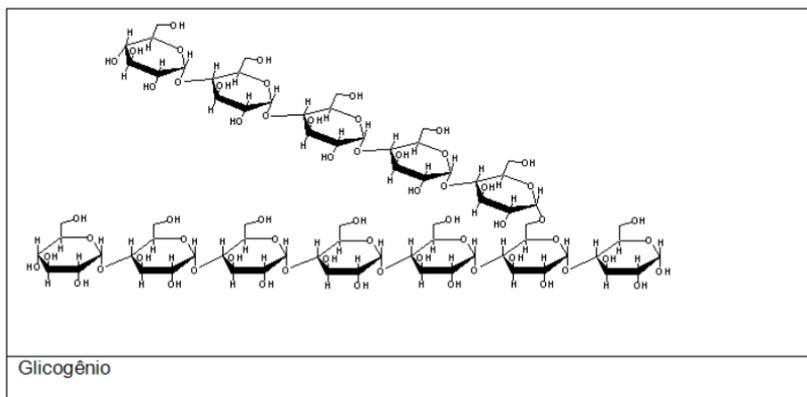
Figura 2.8 | Estrutura da amilose, um polímero linear



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/21/Amylose2.svg/1280px-Amylose2.svg.png>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

O glicogênio é o polissacárido de reserva das células animais. Tem estrutura semelhante ao amido, porém tem um número bem maior de ligações do tipo -1,6, conferindo um alto grau de ramificação à molécula, conforme demonstrado na Figura 2.9. É pouco solúvel, característica importante, visto que, como polissacárido de reserva, não provoca aumento da pressão osmótica. Em outros conteúdos deste livro, aprenderemos que o glicogênio é armazenado no fígado e nos músculos (no organismo humano), sendo que, por características bioquímicas que estudaremos posteriormente, a reserva hepática é utilizada para a manutenção da glicemia, e a muscular é usada exclusivamente pelos músculos.

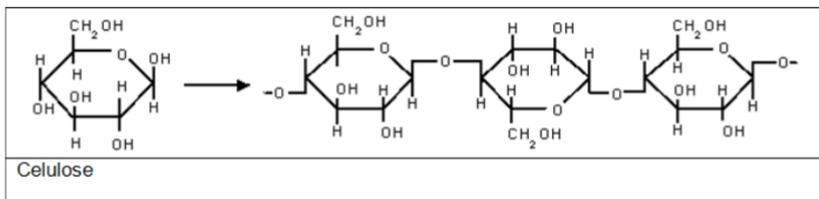
Figura 2.9 | Representação da estrutura do glicogênio, demonstrando que é um composto formado por monômeros de glicose ligados através de ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4 e  $\beta$ -1,6 (em pontos de ramificação)



Fonte: <<http://homepage.ufp.pt/pedros/bq/bq16.gif>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

A celulose é o carboidrato mais abundante da natureza. Tem como função, na célula vegetal, ser um constituinte químico da parede celular, apresentando uma função estrutural. De forma semelhante ao amido e ao glicogênio, ela também é um polímero de glicose, mas formada por ligações do tipo  $\beta$ -1,4, conforme demonstrado na Figura 2.10. Quimicamente, isso confere à estrutura uma conformação muito linear, que forma fibras insolúveis em água e não digeríveis pelo ser humano.

Figura 2.10 | Estrutura da celulose



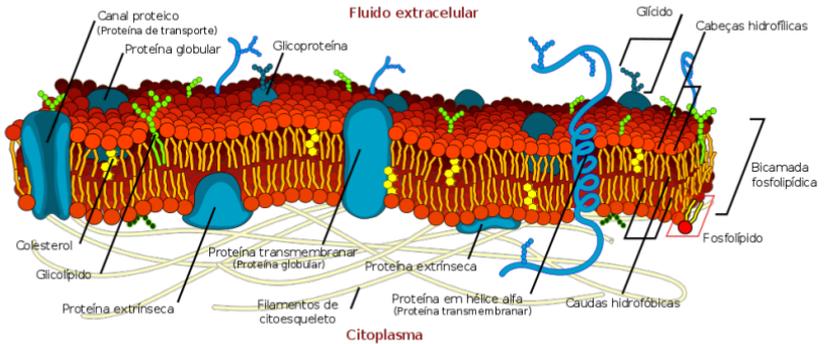
Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ef/Estrutura\\_da\\_Celulose.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ef/Estrutura_da_Celulose.png)> Acesso em: 6 nov. 2016.

A celulose, principal componente da madeira, e a quitina, que forma a carapaça externa dos artrópodes (como besouros e outros insetos, aracnídeos e crustáceos), são os polissacarídeos mais abundantes na natureza.

Até o momento, vimos os principais tipos de carboidratos e descrevemos um pouco da estrutura e função deles. Agora, vamos nos concentrar nas funções dos carboidratos, sendo utilizados de combustíveis a reguladores, no nosso organismo. Eles são considerados os "combustíveis da vida", porque armazenam a energia nos seres vivos sob a forma de amido e glicogênio, como mostramos anteriormente. Liberam energia através de reações metabólicas quando são degradados, em especial, a glicose, como veremos mais para frente, no momento em que estudarmos sobre as reações metabólicas. Os carboidratos são produtos da fotossíntese, processo em que há uma transformação da energia solar em energia química pelas plantas, e esta energia é transferida para os animais através da alimentação. Cerca de 100 bilhões de toneladas de carboidratos são formados na Terra, por ano, pelas reações de fotossíntese. Neste processo, envolvendo moléculas de gás carbônico e de água, há a produção de glicose, a qual é armazenada como amido nas células vegetais.

Os carboidratos estão presentes na superfície externa da membrana das células, constituindo glicoproteínas (quando ligados a uma proteína), glicolípídeos (se unidos a um lipídeo) ou proteoglicanos (quando um outro tipo de polissacarídeo, um glicosaminoglicano, está unido a uma proteína). A Figura 2.11 demonstra esquematicamente parte de uma membrana celular, na qual estão inseridos glicoproteínas e glicolípídeos. Essas formas presentes nas membranas agem como receptores e sinalizadores, interagindo com moléculas e outras células, promovendo uma sinalização química. Os tipos sanguíneos categorizados com A, B, O e AB são um exemplo típico de sinalização controlada pela estrutura de carboidratos. Dessa forma, os grupos A e B diferem em apenas um tipo de monossacarídeo nos glicolípídeos ou glicoproteínas presentes nas membranas dos eritrócitos. No tipo sanguíneo A, existe a N-acetilgalactosamina, uma galactose ligada a grupamentos amino e acetil, enquanto que no tipo B há a galactose. A diferença entre esses dois carboidratos está restrita a apenas alguns grupamentos químicos, ou seja, a alguns átomos, mas isso leva à incompatibilidade sanguínea em casos de transfusão de sangue.

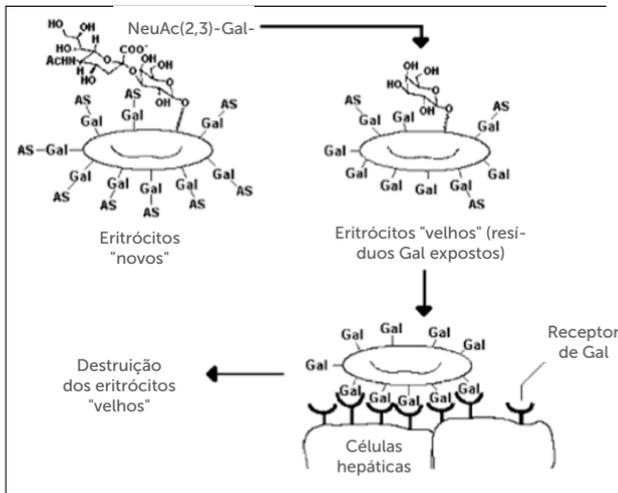
Figura 2.11 | Esquema de parte de uma membrana celular, mostrando a presença de glicoproteínas e glicolípideos



Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/81/Cell\\_membrane\\_detailed\\_diagram\\_pt.svg/640px-Cell\\_membrane\\_detailed\\_diagram\\_pt.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/81/Cell_membrane_detailed_diagram_pt.svg/640px-Cell_membrane_detailed_diagram_pt.svg.png)>. Acesso em: 6 nov. 2016.

A remoção e eliminação de eritrócitos envelhecidos do sangue é sinalizada por presença de alguns carboidratos na membrana das hemácias. Quando jovens, as hemácias têm na superfície de suas membranas glicoproteínas ricas em ácido siálico. Quando envelhecem, há perda do ácido siálico e as membranas passam a expressar a galactose. Este carboidrato é reconhecido por receptores no fígado, que capturam e removem da circulação as hemácias envelhecidas. Esse processo está esquematizado na Figura 2.12.

Figura 2.12 | Representação de eritrócitos "novos" (têm ácido siálico em sua superfície) e "envelhecidos" (perderam o ácido siálico)



Fonte: <<http://www.scielo.br/img/revistas/qn/v28n2/23654f5.gif>>. Acesso em: 6 nov. 2016.

A regulação da proliferação celular é feita por fatores de crescimento, tais como o FGF (fator de crescimento para fibroblastos) e o TGF (fator de transformação do crescimento). Estes atuam interagindo com os carboidratos dos proteoglicanos, regulando vários processos celulares envolvidos na proliferação celular e, conseqüentemente, atuando com os processos tumorais.

Além dos efeitos biológicos dos carboidratos, eles também são matéria-prima para diferentes tipos de indústrias, como as do setor madeireiro, de celulose, produtos alimentícios e até mesmo de produtos farmacêuticos. Alguns polissacarídeos, como ágar, carragenana e pectinas, podem ser utilizados em cosméticos, remédios e alimentos, sendo extraídos de algas marinhas. A carragenana é utilizada no revestimento de medicamentos para controlar a liberação do princípio ativo apenas no intestino, aumentando a absorção do fármaco. O ágar é utilizado na composição de meios de cultura, para o cultivo de microrganismos, e também como espessante na produção de sorvetes. E não custa lembrar que a sacarose, extraída da cana-de-açúcar, é o principal adoçante utilizado na culinária.



### Assimile

Assimile sobre os conceitos de carbono quiral, isômeros, enantiômeros, assistindo à videoaula disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=c4rl5Ea9AdQ>> (acesso em: 24 nov. 2016).



### Refleta

A vida não seria possível sem o açúcar. Reflita sobre essa frase. Aposto que você pensou em guloseimas, não é mesmo? E mesmo para os viciados em doces, essa frase parece exagerada, mas se pensarmos em uma interpretação literal da sentença, considerando também que um dos constituintes da "espinha dorsal" do nosso DNA são as moléculas de açúcar, realmente a vida depende do açúcar. Reflita sobre isso e aproveite para consultar mais sobre o tema na série "Química na Cozinha – o açúcar". Disponível em: <<http://docplayer.com.br/18984-A-quimica-na-cozinha-apresenta-o-acucar-serie-quimica-na-cozinha-editora-cia-da-escola-zoom-ano-6-no-4-p-1.html>>. Acesso em: 4 fev. 2016.



## Exemplificando

O artigo científico publicado na revista *Ciência Hoje* tem um título bem sugestivo: *Carboidratos: de adoçantes a medicamentos*. O artigo discute que o açúcar que as pessoas colocam no café, as fibras de uma folha de papel e um dos principais constituintes da carapaça de um besouro são carboidratos. Além disso, ele indica que os carboidratos têm várias funções biológicas e que podem ter aplicações diversas na medicina. Substâncias desse grupo, extraídas de ouriços-do-mar, podem ter propriedades farmacológicas com ação igual ou superior à heparina, um dos compostos naturais mais utilizados atualmente no mundo como medicamento. Disponível em: <[http://www.nucleodeaprendizagem.com.br/ch\\_carboidratos.pdf](http://www.nucleodeaprendizagem.com.br/ch_carboidratos.pdf)>. Acesso em: 24 nov. 2016.



## Pesquise mais

Pesquise mais sobre os carboidratos lendo o *Dossiê Carboidratos*. Neste os autores citam as várias denominações dos carboidratos (glicídios, glicídeos, sacarídeos ou açúcares), que são as biomoléculas mais abundantes na natureza e têm como principal função a reserva de energia. Além desta e de outras funções fisiológicas, os carboidratos são matéria-prima para a indústria de alimentos. Disponível em: <<http://www.revista-fi.com/materias/210.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2016.

Pesquise mais consultando o artigo *Carboidratos: estrutura, função e propriedades*. O texto apresenta as principais propriedades e funções dos carboidratos, bem como atividades experimentais para o estudo de algumas de suas propriedades. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc29/03-CCD-2907.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2016.

## Sem medo de errar

O João pesquisou sobre as funções dos carboidratos e fez o seguinte resumo sobre o tema:

Os carboidratos, conhecidos também como açúcares, são biomoléculas importantes que fazem parte da base nutricional dos organismos não fotossintetizantes. Podem também ser definidos como poliidroxialdeídos ou poliidroxicetonas, ou ainda como substâncias que liberam estes compostos quando hidrolisadas. Os carboidratos exercem as mais variadas funções, dentre elas destacam-se o papel energético, fazer parte da membrana plasmática, ser

componente estrutural dos ácidos nucleicos, das paredes celulares e da carapaça dos insetos, além de participar em processos de reconhecimento celular.

## Avançando na prática

### Carboidratos *versus* reconhecimento celular

#### Descrição da situação-problema

Verônica está trabalhando em uma indústria de base biotecnológica, que está pesquisando algumas substâncias extraídas de ouriços-do-mar e de algumas espécies de algas marinhas, porque, em várias pesquisas desenvolvidas no Brasil e no exterior, indica-se que essas substâncias são fontes em potencial de moléculas anticoagulantes e antitrombóticas. Muitas substâncias, incluindo estruturas similares a carboidratos, têm sido testadas no mundo todo, em busca de novas drogas que evitem ou combatam a trombose. Você já deve ter ouvido falar sobre trombose, formação de um coágulo sanguíneo em uma ou mais veias, geralmente localizadas nas pernas. Esse coágulo pode bloquear o fluxo de sangue, causando inchaço e dor na região, no entanto, o maior problema é quando este coágulo se desprende e se movimenta através da corrente sanguínea, podendo causar um “entupimento” em locais variados, como cérebro, pulmões, coração ou, em outras áreas, podendo ocasionar lesões graves. Verônica é formada em Biologia e, para entender melhor sobre essas substâncias com potencial farmacológico, resolveu investigar as ações destas no ouriço-do-mar. Em outras palavras, qual é sua função fisiológica no ouriço-do-mar? A Verônica leu que o trabalho de algumas dessas substâncias é no reconhecimento celular, durante o processo de fertilização. Como isso ocorre? Qual molécula poderia participar desses eventos celulares? Vamos ajudar Verônica a revisar esse assunto ligado a bioquímica?

#### Resolução da situação-problema

A Verônica reviu aspectos bioquímicos envolvidos com carboidratos e a fertilização dos ouriços-do-mar e verificou que, quando o espermatozoide destes animais entra em contato com um gel que recobre os óvulos, os polissacarídeos presentes nesse gel induzem,

no espermatozoide, uma reação chamada acrossômica. Nesta reação, enzimas são liberadas com o intuito de dissolver o gel, facilitando a entrada dos espermatozoides além de outras ações que levam, ao final, à fusão das membranas dos dois gametas, à entrada do material genético do espermatozoide dentro do óvulo, originando o embrião. A fertilização do óvulo, pelo espermatozoide, depende deste reconhecimento de moléculas específicas de cada espécie de ouriço-do-mar, tendo, portanto, uma grande relevância biológica, pois várias espécies convivem no mesmo ambiente, e diferentes gametas são liberados na água do mar, na qual ocorre a fertilização. Esse reconhecimento celular impede a formação de híbridos.

## Faça valer a pena

1. Os carboidratos constituem a mais abundante classe de biomoléculas presentes no planeta Terra, além de encerrarem uma gama de funções biológicas, sendo a principal fonte energética da maioria das células não fotossintéticas.

Na maioria dos animais e dos vegetais, a armazenagem de carboidratos faz-se:

- a) Respectivamente, na forma de glicogênio e de amido.
- b) Respectivamente, na forma de amido e de celulose.
- c) Respectivamente, na forma de glicose e de amido.
- d) Exclusivamente, na forma de amido.
- e) Exclusivamente, na forma de glicogênio.

2. Os carboidratos, também conhecidos comumente como açúcares, constituem as macromoléculas mais abundantes na natureza.

As seguintes afirmativas se referem a alguns destes carboidratos, leia cada uma delas e marque a alternativa correta.

- I. Os mais simples, chamados de monossacarídeos, podem ter de 3 a 7 átomos de carbono e, entre os mais conhecidos (glicose, frutose e galactose), têm 6.
- II. O amido e a celulose são polissacarídeos formados pelo mesmo número de moléculas de glicose, que se diferenciam pela presença de ramificações na estrutura do amido.
- III. A quitina é um importante polissacarídeo que constitui o exoesqueleto dos insetos e crustáceos.

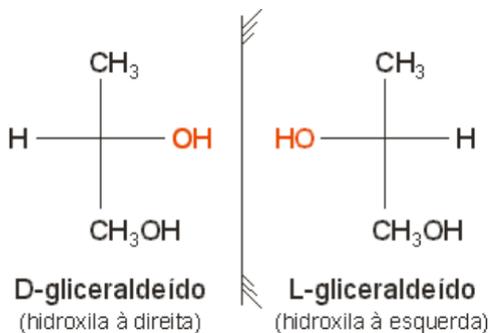
IV. A glicose é formada e armazenada nos tecidos vegetais através da fotossíntese.

- a) I e III.
- b) I, II e IV.
- c) I, III e IV.
- d) III e IV.
- e) I, II, III e IV.

**3.** Uma molécula é quiral se sua imagem não é idêntica à sua imagem especular. O fato de uma molécula ter configuração D ou L tem grande importância biológica, devido à especificidade enzimática. As enzimas geralmente reconhecem apenas uma das formas da molécula.

Considere, por exemplo, a molécula de gliceraldeído, na qual temos dois isômeros óticos, o D-gliceraldeído e o L-gliceraldeído.

Figura 2.13 | Molécula de gliceraldeído



Fonte: <<http://www.oocities.org/vienna/choir/9201/configuracaoDL.gif>>. Acesso em: 2 fev. 2017.

Pode-se afirmar, para os dois isômeros óticos, que:

- a) Ambos são chamados de enantiômeros.
- b) Ambos não desviam o plano de luz plano-polarizada.
- c) O D-gliceraldeído é o levógiro.
- d) O L-gliceraldeído é o dextrógiro.
- e) Nenhuma das anteriores.

## Seção 2.2

### Metabolismo de carboidratos

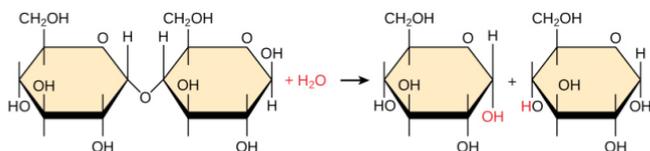
#### Diálogo aberto

Uma bióloga recém-formada estava estudando para ingressar no mestrado, em bioquímica, e revendo todas as vias metabólicas. Quando aluna, ela não se atentou à interação entre bioquímica e citohistologia, mas verificou essa relação investigando o tecido adiposo marrom. Ela estudou que, nos mamíferos, existem dois tipos de tecido adiposo: o branco e o marrom. O marrom é encontrado nos recém-nascidos dos mamíferos, entretanto, mantém-se em quantidades significativas apenas nos indivíduos adultos de espécies hibernantes, ou seja, em humanos, esse tecido é perdido com a idade. E qual é a importância desse tecido marrom? A função deste é a produção de calor (termogênese); dessa forma, auxilia na regulação da produção de calor (em neonatos, em estados febris e na hibernação de mamíferos). A nomenclatura "tecido marrom" é devida à concentração relativamente grande de mitocôndrias, contendo citocromos, responsáveis por essa coloração. A membrana mitocondrial interna, no tecido marrom, tem uma proteína desacopladora chamada UCP (do inglês *uncoupling protein*), também chamada de termogenina. Essa proteína garante que a energia livre, no processo de respiração, seja perdida como calor e não utilizada para sintetizar ATP. Na década de 1990, pesquisadores da Unicamp descobriram uma estrutura semelhante à UCP em plantas, e esta foi denominada como PUMP (*plant uncoupling mitochondrial protein*). Essa descoberta invalidou a ideia de que uma proteína desacopladora seria uma aquisição evolutiva de mamíferos, sendo somente expressa em tecido adiposo marrom, e estimulou a procura por outras. Atualmente, são conhecidas outras UCPs em aves, tripanossomas, peixes, fungos e em amebas. Paula, a bióloga que pretende prestar o processo seletivo para entrar no mestrado, também gostaria de elaborar uma tabela contendo alguns desacopladores, bem como inibidores, da cadeia respiratória, para auxiliar na assimilação desse conteúdo. Alguns inseticidas têm por mecanismo de ação serem inibidores da cadeia respiratória. Vamos ajudá-la a estudar? Elabore uma tabela resumindo esses conceitos.

## Não pode faltar

**Digestão e absorção de carboidratos:** os principais locais da digestão e absorção dos carboidratos ingeridos na alimentação são a boca e o lúmen intestinal. A digestão é rápida e normalmente se completa no momento em que o conteúdo estomacal chega na junção do duodeno e jejuno. Vale ressaltar que os carboidratos são o único componente da nossa dieta cuja degradação tem início na boca. A hidrólise das ligações glicosídicas é catalisada por uma família de enzimas intituladas glicosidases, que degradam os carboidratos em açúcares redutores componentes (veja um exemplo na Figura 2.14). Essas enzimas têm uma especificidade para a estrutura e configuração da glicosila que será removida, assim como para o tipo de ligação.

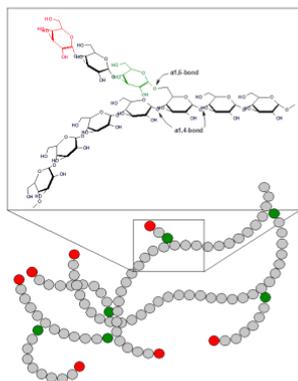
Figura 2.14 | Hidrólise de uma ligação glicosídica na maltose



Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Figure\\_03\\_01\\_02.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Figure_03_01_02.jpg)>. Acesso em: 6 dez. 2016.

Relembrando, os principais polissacarídeos da nossa dieta podem ser de origem animal (glicogênio) ou vegetal (amido). Durante o processo de mastigação, a alfa-amilase salivar, também conhecida como ptialina, atua sobre o amido da dieta de uma forma aleatória, promovendo o rompimento de algumas ligações do tipo 1,4 (Figura 2.15).

Figura 2.15 | Estrutura do glicogênio mostrando as ligações 1,4 e 1,6



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0d/Glycogen.png/220px-Glycogen.png>>. Acesso em: 6 dez. 2016.

A digestão dos carboidratos para temporariamente no estômago, porque a acidez elevada do estômago inativa a ação enzimática. O glicogênio e a amilopectina (o amido é composto de amilose e amilopectina) têm, além das ligações do tipo 1,4, outras do tipo 1,6, conforme demonstrado na Figura 2.15. Dessa forma, os produtos da digestão iniciada na boca contêm uma mistura de oligossacarídeos menores e ramificados. A digestão restante dos carboidratos ocorrerá no intestino delgado, através das enzimas pancreáticas, ressaltando que a acidez oriunda do conteúdo estomacal é neutralizada pelo bicarbonato secretado pelo pâncreas. Os carboidratos sofrerão a digestão final por enzimas que são sintetizadas por células da mucosa intestinal. Vale ressaltar que esse processo inclui a ação de várias enzimas que são secretadas no lúmen intestinal. Os monossacarídeos resultantes dos processos digestórios serão então absorvidos pelas células da mucosa intestinal, e a insulina, um hormônio necessário para a captação da glicose pela maioria das células, não é requerida nesse processo de absorção pelas células intestinais. Os diferentes tipos de açúcares terão diferentes mecanismos de absorção, e a degradação anormal de dissacarídeos acarreta danos ao organismo; isso pode ser ocasionado por defeitos genéticos, tal como a intolerância à lactose. Vale ressaltar que as 1,4 endoglicosidases existem nos seres vivos, entretanto, os seres humanos são incapazes de digerir a celulose, visto que não secretamos as enzimas 1,4 endoglicosidases, e a celulose contém ligações glicosídicas do tipo 1,4, entre os resíduos de glicose.

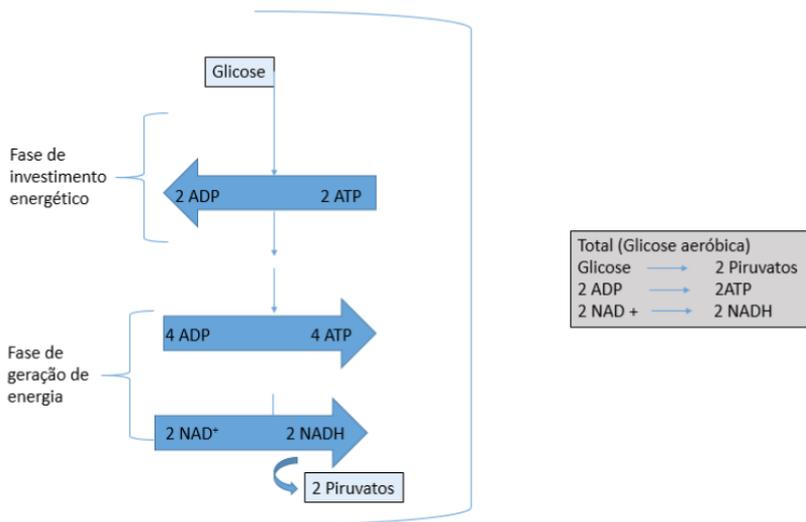
Vimos, até o momento, a digestão e absorção dos carboidratos. Começaremos a estudar as vias metabólicas envolvendo os carboidratos. Por tradição, o estudo de diferentes vias metabólicas se inicia com a apresentação das reações da glicólise. Isso acontece tendo em vista a participação crucial do metabolismo da glicose, a nível celular. O metabolismo de carboidratos em seres humanos pode ser resumido e dividido nos seguintes itens:

1. Glicólise: a oxidação da glicose ou do glicogênio em piruvato ou em lactato.
2. Ciclo de Krebs e cadeia de transporte de elétrons, as vias oxidativas finais para a formação de CO<sub>2</sub> e água.

3. Glicogênese: síntese de glicogênio a partir da glicose.
4. Glicogenólise: degradação do glicogênio em glicose.
5. Gliconeogênese: a formação da glicose a partir de fontes que não sejam os carboidratos.
6. Via das pentoses fostato: uma via alternativa para a formação da glicose.

**Vias metabólicas – glicólise e formação de acetil CoA:** a via glicolítica é empregada pelos tecidos para a degradação da glicose, com o intuito de obter energia na forma de ATP e intermediários metabólicos para outras vias metabólicas. A glicólise constitui o cerne do metabolismo dos carboidratos, uma vez que a maioria dos açúcares pode ser convertida em glicose. O piruvato é o produto final da glicólise, em células que têm mitocôndrias e suprimento adequado de oxigênio. A glicólise aeróbica (precisa de oxigênio para reoxidar o NADH formado durante a oxidação do gliceraldeído 3-fosfato) gerará acetil CoA (acetil coenzima A) a partir da descarboxilação do piruvato, sendo o acetil CoA um combustível do ciclo de Krebs. De outra forma, o piruvato originado a partir da glicose pode ser reduzido pelo NADH e convertido a lactato, na glicólise anaeróbica. Essa conversão é chamada anaeróbica, porque pode ocorrer na ausência de oxigênio e não existe formação líquida de NADH. Permite a produção contínua de ATP em células que não têm mitocôndrias (por exemplo, as hemácias) ou em situações em que as células não têm oxigênio suficiente (por exemplo, em exercícios físicos do tipo anaeróbico). A conversão da glicose, com seis átomos de carbono, em piruvato, com três átomos de carbono, ou seja, a glicólise, ocorre em 10 etapas, que podemos dividir em dois estágios. As cinco primeiras reações da via glicolítica correspondem a uma fase de investimento energético, dessa maneira, as formas fosforiladas da glicose e frutose ocorrem às custas de ATP (que é convertido a ADP – a Figura 2.16 resume essas duas fases da glicólise).

Figura 2.16 | As duas fases da glicólise: fase de investimento de energia e a fase de geração de energia



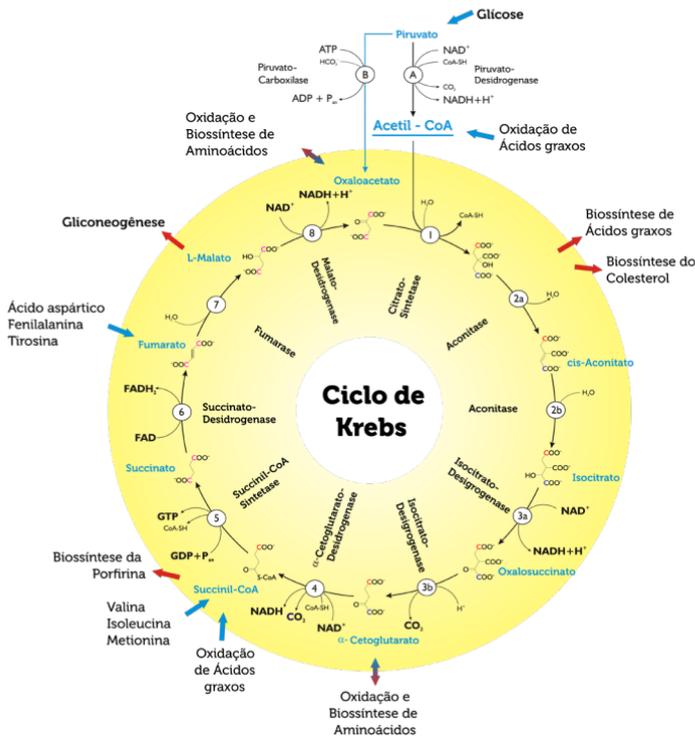
Fonte: elaborada pela autora

As outras 5 reações constituem a fase de geração de energia, na qual 2 moléculas de ATP são sintetizadas por cada molécula de glicose que foi metabolizada. Vale ressaltar que duas moléculas de NADH são originadas quando o piruvato é sintetizado, por outro lado, quando o produto final é o lactato, o NADH é reconvertido a NAD<sup>+</sup>. Posteriormente, voltaremos a abordar essas diferenças nas vias glicolíticas aeróbicas ou anaeróbicas. Três dessas reações são reações irreversíveis: a conversão da glicose para glicose 6-fosfato, da frutose 6-fosfato para frutose 1,6-difosfato e do fosfoenolpiruvato para piruvato. Posteriormente, veremos como essa via pode ser regulada por enzimas que são inibidas por níveis elevados de ATP e estimuladas por níveis baixos de ATP.

**Ciclo de Krebs, ciclo do ácido cítrico ou ciclo do ácido tricarbóxico:** o ciclo de Krebs desempenha um papel crucial no metabolismo e tem como função principal a oxidação do acetil CoA em CO<sub>2</sub> e água. O acetil CoA é oriundo do metabolismo de aminoácidos, ácidos graxos e carboidratos. Ocorre totalmente na matriz mitocondrial e, dessa forma, está em proximidade com as reações da fosforilação oxidativa. Vale ressaltar que o ciclo de Krebs atua na formação de glicose a partir dos esqueletos de carbono dos

aminoácidos, além de fornecer os elementos estruturais para a síntese do heme (constituente da hemoglobina). No ciclo de Krebs, o oxaloacetato é primeiramente condensado ao acetato e a seguir regenerado, na medida em que o ciclo é completado. De forma resumida, dois átomos de carbono entram no ciclo, na forma de acetil CoA, e saem como CO<sub>2</sub>. O ciclo não leva ao consumo ou à produção líquida de oxaloacetato ou de qualquer outro intermediário, conforme mostrado na Figura 2.17. Quatro pares de elétrons são transferidos a cada volta do ciclo: três pares de elétrons reduzindo NAD<sup>+</sup> a NADH, e um par reduzindo FAD a FADH<sub>2</sub>.

Figura 2.17 | Ciclo de Krebs, mostrando a produção de coenzimas reduzidas e CO<sub>2</sub>



Fonte: adaptada de: <<https://goo.gl/jrwDeR>>. Acesso em: 6 dez. 2016.

Veremos que a oxidação de um NADH pela cadeia de transporte de elétrons gera três ATPs, enquanto que a oxidação de FADH<sub>2</sub> produz dois ATPs. O total de ATPs produzidos pela oxidação de um acetil CoA é mostrado no Quadro 2.1. O ciclo de Krebs é regulado por ativação (e inibição) enzimática e pela disponibilidade do ADP.

Quadro 2.1 | Número de ATPs formados pela oxidação de uma molécula de acetil CoA

REAÇÕES PRODUTORAS DE ENERGIA	NÚMERO DE ATPs GERADOS
$3 \text{ NADH} \rightarrow 3 \text{ NAD}^+$	9
$\text{FADH}_2 \rightarrow \text{FAD}$	2
$\text{GDP} + \text{Pi} \rightarrow \text{GTP}$	1
Proveta	<b>Rendimento:</b> 12 ATPs/acetil CoA oxidado

Fonte: elaborado pela autora.

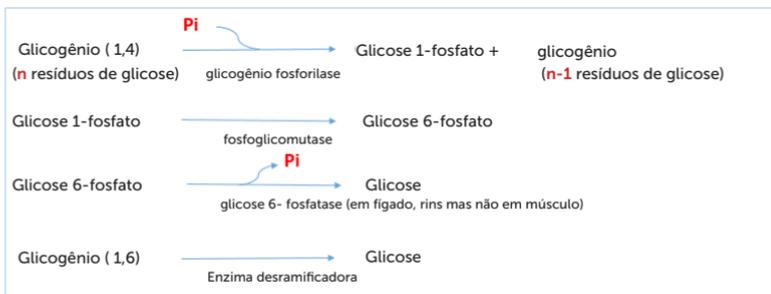
**Fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons:** a transferência de elétrons ao longo da sua cadeia de transporte é energeticamente favorecida, porque o NADH consegue fortemente doar elétrons e, por outro lado, o oxigênio é um forte aceptor de elétrons (substância que receberá os elétrons). Nos organismos aeróbicos, a oxidação das coenzimas ocorre por transferência de seus elétrons para o oxigênio, que, ao receber elétrons, irá se ligar a prótons do meio, gerando água. Essas reações liberam grande quantidade de energia, devido à diferença entre potenciais de redução da coenzima reduzida e do oxigênio. No entanto, o fluxo de elétrons do NADH para o oxigênio não resulta diretamente na produção de ATP, porque, se a transferência ocorresse diretamente das coenzimas para o oxigênio, toda a energia seria liberada como calor, portanto, seria invalidada para o objetivo de sua utilização como energia para as células. A estratégia aprimorada pelas células reside no fato da transformação da energia contida nas coenzimas reduzidas em um gradiente de prótons, utilizando esse gradiente para promover a síntese de ATP. A energia requerida para gerar o gradiente de prótons é obtida pela transferência de elétrons das coenzimas para o oxigênio, não diretamente, sendo essa através de passagens intermediárias por vários compostos constituintes da cadeia transportadora de elétrons. Para que essa atividade seja cumprida, os compostos que formam a cadeia transportadora de elétrons estão organizados de acordo com os potenciais de redução crescentes, até chegarem ao oxigênio, que tem o maior potencial de redução. Concomitante às passagens de elétrons, é formado um gradiente de prótons diferente de cada lado da membrana mitocondrial, na qual ocorre o transporte dos elétrons. O aproveitamento da energia contida no gradiente de prótons é o que possibilita a síntese de

ATP, pelo complexo enzimático ATP sintase. Alguns venenos atuam como inibidores da cadeia respiratória, frequentemente levando a resultados fatais: venenos que inibem a coenzima Q (entre estes, encontram-se os barbitúricos, alguns tipos de antibióticos e inseticidas, tais como a rotenona); aqueles que inibem a conversão do citocromo b para o citocromo c (como exemplos, estão o sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S), o monóxido de carbono e os cianetos); e outros que atuam como desacopladores da fosforilação oxidativa (entre esses desacopladores encontram-se o 2,4- -dinitrofenol e alguns venenos de serpentes).

**Vias metabólicas – glicogenólise:** a via degradativa do glicogênio (glicogenólise) consiste na retirada sucessiva de resíduos de glicose, a partir das extremidades não redutoras, pela ação da enzima glicogênio fosforilase. Relembrando, o glicogênio é um polímero de glicose, sendo que o armazenamento da glicose polimerizada reduz a osmolaridade, decorrente do menor número de partículas em solução. As principais reservas de glicogênio estão presentes no fígado e no músculo esquelético. A glicogênio fosforilase é uma enzima que tem piridoxal fosfato, um derivado da vitamina B<sub>6</sub>, como grupo prostético. Ela catalisa a fosforólise da ligação -1,4, liberando um resíduo de glicose como glicose 1-fosfato. A fosforólise é uma reação similar à hidrólise, entretanto, usa o fosfato inorgânico no lugar de água. A atividade da enzima glicogênio fosforilase continua ao longo da cadeia, liberando, um a um, os resíduos de glicose, mas termina quatro resíduos antes de uma ramificação. A degradação pode continuar pela ação de uma enzima denominada desramificadora (apresenta duas atividades distintas, uma glicosil transferase e outra 1,6 glicosidase). A glicose 1-fosfato é transformada pela fosfoglicomutase em glicose 6-fosfato, que pode ser degradada pela glicólise, formando lactato no músculo. No fígado, a glicose 6-fosfato é hidrolisada, pela ação da glicose 6-fosfatase, em glicose, que é liberada na circulação. Essas reações estão sumarizadas na Figura 2.18. A degradação do glicogênio é um processo rápido e eficiente e, no caso da glicogenólise hepática, o processo restaura o nível glicêmico, evitando a hipoglicemia em um período de jejum curto (cerca de 8 horas). Normalmente, a degradação do glicogênio não é completa, restando um núcleo não degradado que servirá de molde ou ponto de partida para a ressíntese, um processo denominado

glicogênese. No músculo, o glicogênio provê energia apenas para a própria célula muscular. Em contração intensa, quando a demanda energética é superior ao suprimento de oxigênio, o glicogênio é convertido a lactato.

Figura 2.18 | Esquema da degradação do glicogênio

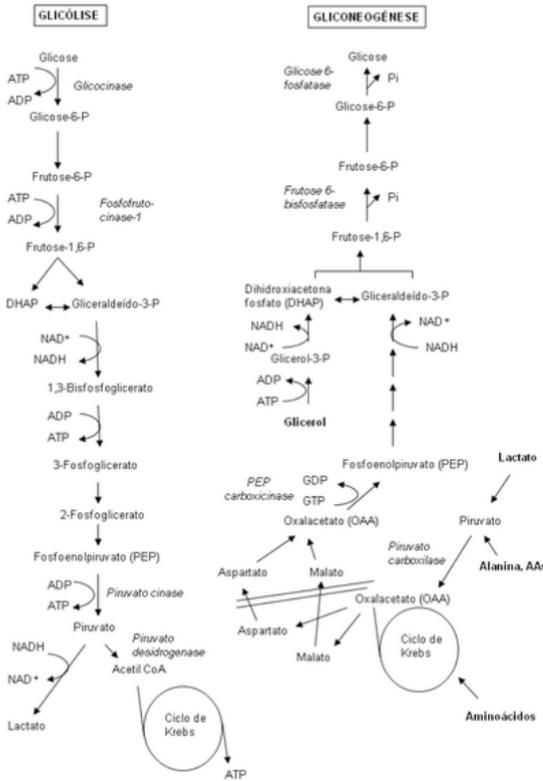


Fonte: elaborada pela autora.

**Vias metabólicas – gliconeogênese:** durante um jejum mais prolongado, os depósitos de glicogênio hepático exaurem-se, e a glicose passa a ser formada a partir de outros precursores diferentes do glicogênio, que são: o lactato, o piruvato, o glicerol e o alfa-cetoácido (oriundos do catabolismo dos aminoácidos). Alguns tecidos, incluindo o cérebro e as hemácias, requerem um aporte contínuo de glicose como combustível gerador de energia. A Figura 2.19 mostra a relação da gliconeogênese com outras reações do metabolismo, ressaltando a glicólise.

Dessa forma, sete das reações da glicólise são reversíveis e utilizadas na síntese da glicose, a partir de lactato ou piruvato (Figura 2.19). Por outro lado, três das reações são irreversíveis e, por isso, devem ser contornadas por quatro reações alternativas, que levam a síntese de glicose de uma forma energeticamente favorável. A conversão da alanina e lactato em glicose inicia-se por sua transformação em piruvato, pela ação da enzima alanina aminotransferase e lactato desidrogenase, respectivamente. A conversão do piruvato em glicose, pela gliconeogênese, ocorre em um sentido oposto ao da glicólise, conforme podemos constatar na Figura 2.19, utilizando quase todas as mesmas enzimas, exceto aquelas responsáveis pela catálise das reações irreversíveis (piruvato quinase, fosfofrutoquinase 1 e glicocinase) que ocorrem na glicólise.

Figura 2.19 | Reações da glicólise e da gliconeogênese



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/9b/Glicolise-gliconeogenese.png/434px-Glicolise-gliconeogenese.png>>. Acesso em: 7 dez. 2016.

As três etapas em que a gliconeogênese ocorre, de forma diferente da glicólise, serão discutidas a seguir.

Etapa 1: conversão de piruvato a fosfoenolpiruvato. Na glicólise, a reação catalisada pela piruvato quinase (fosfoenolpiruvato + ADP originando piruvato + ATP) é trocada por duas reações catalisadas pela piruvato carboxilase e pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase (Figura 2.20):

Figura 2.20 | Formação do fosfoenolpiruvato na glicólise:



Fonte: elaborada pela autora.

Para que essa reação ocorra, o piruvato produzido no citosol precisa entrar na mitocôndria, e isso acontece pela ação da piruvato translocase, visto que a enzima piruvato carboxilase é uma enzima mitocondrial. A piruvato carboxilase contém biotina (vitamina B2) como grupo prostético, e essa vitamina combina-se com CO<sub>2</sub>, gastando um ATP e promovendo a carboxilação do piruvato, produzindo, dessa forma, o oxaloacetato. Este, produzido na mitocôndria, precisa passar para o citosol; isso ocorre pela lançadeira do malato-aspartato, através da ação da piruvatofosfoenolpiruvato carboquinase: o oxaloacetato sofre uma conversão a fosfoenolpiruvato, pela descarboxilação e fosforilação à custa de GTP. O fosfoenolpiruvato é convertido em frutose 1,6-bifosfato pelas enzimas que participam também da glicólise (reação reversível). Na etapa 2, há a conversão da frutose 1,6-bifosfato a frutose 6-fosfato, catalisada pela frutose 1,6-bisfosfatase. A frutose 6-fosfato poderá sofrer uma isomerização, levando a formação de glicose-6-fosfato pela fosfoglicoisomerase. Durante a etapa 3, a glicose 6-fosfato sofre uma reação de hidrólise pela ação da glicose-6-fosfatase, produzindo glicose e fosfato inorgânico. A glicose, diferentemente da glicose-6-fosfato, por não ser fosforilada, pode atravessar livremente a membrana plasmática. Veremos isso depois, quando estudarmos a regulação e integração das vias metabólicas, mas a glicose-6-fosfatase é uma enzima que ocorre exclusivamente no fígado e nos rins e, é graças à sua presença e à sua atividade que o fígado (principalmente) pode exportar a glicose para auxiliar na manutenção da glicemia. A equação geral da gliconeogênese a partir de piruvato é (Figura 2.21):

Figura 2.21 | Equação geral da gliconeogênese a partir de piruvato:



Fonte: elaborada pela autora.

Se o precursor for o lactato, a equação é (Figura 2.22):

Figura 2.22 | Equação geral da gliconeogênese a partir de lactato:



Fonte: elaborada pela autora.



## Assimile

Assimile mais sobre a gliconeogênese assistindo à videoaula no [link](https://www.youtube.com/watch?v=RZlPk9nrml8) disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=RZlPk9nrml8>>. Acesso em: 7 dez. 2016.

Assimile mais sobre a cadeia transportadora de elétrons assistindo ao vídeo disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=md6Jd-C98dTU>>. Acesso em: 6 dez. 2016.

A hipótese quimiosmótica, também conhecida como hipótese de Mitchell, explica como a energia livre gerada pelo transporte de elétrons, na cadeia de transporte, é utilizada para produzir ATP a partir de ADP + Pi. Preste atenção no rendimento energético. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=K6Nkqc2aiUU>>. Acesso em: 6 dez. 2016.



## Refleta

Estamos estudando as vias metabólicas que visam a produção de energia e a formação de moléculas, como o glicogênio, a reserva energética. E com esse enfoque, você já deve ter lido sobre a síndrome metabólica. Com o avançar do seu conhecimento sobre o metabolismo celular, você entenderá cada vez mais sobre essa síndrome e sua relação com doenças cardiovasculares. Reflita sobre isso!



## Exemplificando

A celulose é um importante polissacarídeo, encontrado na parede celular vegetal, sendo que a fixação de  $\text{CO}_2$  pelas plantas induz quase que exclusivamente à formação de celulose. A celulose tem como características ser fibrosa, resistente e insolúvel em água, sendo formada por unidades de glicose conectadas mediante ligações do tipo 1,4, o que proporciona à celulose propriedades estruturais características, incluindo a resistência. Ela é uma fonte essencial de alimentos para diversos animais herbívoros, incluindo os ruminantes, entretanto, estes não conseguem realizar a digestão dessa macromolécula. Este processo é realizado por microrganismos que vivem nos estômagos desses indivíduos. As moléculas de celulose também não são digeridas pelos seres humanos, porque nem no estômago nem no intestino temos enzimas capazes de degradar a celulose. Os seres humanos são incapazes de digerir a celulose, visto que não secretamos as enzimas 1,4 endoglicosidases, e a celulose contém ligações glicosídicas do tipo 1,4 entre os resíduos de glicose. Mesmo assim, a ingestão de alimentos ricos em fibras de celulose é muito recomendada para a manutenção da saúde, pois as fibras são capazes de absorver água (quimicamente falamos que são higroscópicas) e auxiliam, dessa forma, no volume e na consistência do bolo fecal.



Pesquise mais sobre glicólise e suas reações, assistindo à videoaula disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=fOUjDY7gIWw>>. Acesso em: 6 dez. 2016.

Para entender melhor sobre as proteínas desacopladoras e como elas podem auxiliar na maturação de frutos e na resistência das plantas ao frio, acesse o artigo científico publicado pela *Revista FAPESP*, cujo título é *A proteína da hibernação*, disponível em: <[http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2001/06/42\\_biologia.pdf?6b1ae6](http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2001/06/42_biologia.pdf?6b1ae6)>. Acesso em: 8 dez. 2016.

Pesquise mais sobre as vias metabólicas estudadas (glicólise, glicogenólise, Ciclo de Krebs, gliconeogênese, fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons) nos capítulos correspondentes a esses assuntos, nos livros de Bioquímica e Biologia celular:

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1396 p.

MARZZOCO, A; TORRES, B. B. **Bioquímica básica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

## Sem medo de errar

A bióloga, que estava estudando para prestar o processo seletivo do mestrado, achou que, inicialmente, seria interessante rever alguns conceitos básicos sobre a fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons e, em seguida, construiu uma tabela destacando os inibidores e os desacopladores desse processo:

Tabela 2.1 | Inibidores e desacopladores da fosforilação oxidativa

Proteína UCP	É considerada desacopladora devido à característica de dissociar os processos celulares: o transporte de elétrons na cadeia respiratória e a fosforilação oxidativa (que é a formação de moléculas de ATP, uma forma de energia química da célula).
Venenos que inibem a coenzima Q	Barbitúricos, alguns tipos de antibióticos e inseticidas, como a rotenona.
Venenos que atuam como desacopladores	O 2,4-dinitrofenol e alguns venenos de serpentes.
Venenos que inibem a conversão do citocromo B para o citocromo C	O sulfeto de hidrogênio (H <sub>2</sub> S), o monóxido de carbono e os cianetos.

Fonte: elaborada pela autora.

### O pulso ainda pulsa

#### Descrição da situação-problema

Ana Flávia é uma estudante de Biologia, roqueira e admiradora da MPB. Estava com a cabeça “ferendo” ao estudar bioquímica (ouvindo músicas do Titãs): glicogenólise, gliconeogênese, glicogênese, glicólise, Ciclo de Krebs, ciclo do ácido cítrico, coenzimas reduzidas, coenzimas oxidadas, cadeia transportadora de elétrons, fosforilação oxidativa, proteínas desacopladoras... “O pulso ainda pulsa, O pulso ainda pulsa”. A disciplina de Metabolismo Celular é complexa e envolve vários conceitos que dificultam a memorização, por isso. Ana Flávia fez uma paródia da música para auxiliar no processo de aprendizagem. Além disso, resolveu construir uma tabela com o glossário dos principais conceitos citados na sua versão da música:

O pulso ainda pulsa

O pulso ainda pulsa

Glicólise

Vias metabólicas

Coenzimas reduzidas, coenzimas oxidadas

Fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons

ATP sintase

Glicogenólise, gliconeogênese

Carboidratos e intolerância a lactose

Proteínas desacopladoras, UCPs

E o pulso ainda pulsa

E o pulso ainda pulsa

Acetil CoA

Piruvato, oxaloacetato

E o corpo ainda é pouco...

#### Resolução da situação-problema

Ana Flávia fez a seguinte tabela, contendo os conceitos envolvidos na versão da música que ela criou. Esse glossário irá auxiliá-la a assimilar os conceitos bioquímicos e a desmistificar a bioquímica:

Tabela 2.2 | Algumas enzimas e alguns conceitos envolvidos no metabolismo

ATP sintase	Enzima que participa na síntese do ATP a partir de ADP + Pi.
ATPase	Enzima que catalisa a hidrólise de ATP a ADP + Pi.
Acetil CoA	A Acetil-CoA participa como intermediário do ciclo de Krebs, pois ao condensar-se ao oxaloacetato, forma o citrato. É neste ciclo que o acetil-CoA será totalmente oxidado a CO <sub>2</sub> , em paralelo à produção de coenzimas reduzidas. É um composto chave no metabolismo celular.
Cadeia transportadora de elétrons	Uma série de transportadores de elétrons, associados na membrana mitocondrial, que passam elétrons de coenzimas reduzidas para o oxigênio molecular, para assim aproveitar a energia para gerar o ATP.
Ciclo de Krebs	Conjunto de oito reações enzimáticas, em ciclo, no qual se obtém energia na forma de ATP e NADH, a partir da oxidação do acetil CoA até CO <sub>2</sub> .
Coenzima	Substância orgânica que é necessária para a atividade catalítica de uma enzima.
Desacoplador	Agente que permite que o gradiente de prótons, através de uma membrana, se dissipe sem a formação do ATP, de forma que o transporte de elétrons ocorra independentemente (desacoplado) da fosforilação oxidativa.
Fosforilação oxidativa	É uma via metabólica que utiliza a energia liberada pela oxidação de nutrientes, de forma a produzir ATP.
Glicólise	Rota com 10 reações, na qual uma molécula de glicose é convertida a duas de piruvato, com a produção de 2 ATPs e a redução de 2 NAD <sup>+</sup> a 2 NADH.ç
Glicogenólise	Degradação enzimática do glicogênio a glicose 1-fosfato.
Gliconeogênese	Síntese de glicose a partir de precursores não glicídicos.

Fonte: elaborada pela autora.

## Faça valer a pena

1. A maioria dos seres vivos obtém energia através de uma sequência de reações investigadas no metabolismo. No metabolismo aeróbico, nos eventos que culminam com a síntese de ATP, temos três etapas: a glicólise, o ciclo do ácido cítrico e a cadeia transportadora de elétrons. Indique em quais compartimentos celulares ocorrem, respectivamente, as diferentes etapas da glicólise, Ciclo de Krebs e a cadeia transportadora de elétrons.
  - a) Citosol, mitocôndria e mitocôndria.
  - b) Citosol, citosol e mitocôndria.
  - c) Mitocôndria, mitocôndria e citosol.
  - d) Mitocôndria, citosol e mitocôndria.
  - e) Citosol, mitocôndria e citosol.

- 2.** As rotas do metabolismo devem ser coordenadas de maneira que a produção de energia ou síntese de substâncias atenda às necessidades celulares. O metabolismo de carboidratos é composto de diversas vias metabólicas, tais como a glicólise, gliconeogênese, glicogênese e glicogenólise.

Acerca dessas vias metabólicas, verifique as afirmativas a seguir e marque a alternativa correta.

- a) A via degradativa do glicogênio (glicogenólise) consiste na retirada sucessiva de resíduos de glicose, a partir das extremidades não redutoras, pela ação da enzima glicogênio fosforilase.
- b) A gliconeogênese é caracterizada por uma sequência de reações bioquímicas que levam à formação do glicogênio, uma importante reserva metabólica de glicose.
- c) A gliconeogênese é uma rota bioquímica exatamente inversa à glicólise, que se vale das mesmas enzimas e que ocorre nos mesmos compartimentos celulares.
- d) Todas as reações do metabolismo, incluindo a glicólise, gliconeogênese, glicogênese e glicogenólise ocorrem na matriz mitocondrial.
- e) A glicose-6-fosfatase é uma enzima que está presente na maioria dos tipos celulares. É graças à sua presença e à sua atividade que o fígado pode exportar a glicose, para auxiliar na manutenção da glicemia.

- 3.** A respiração celular permite obter energia de moléculas obtidas da dieta, tais como a glicose, formando compostos de elevada energia potencial, utilizados como moeda metabólica energética em múltiplos processos bioquímicos. Este processo combina diversas etapas, ocorrendo sob regulação.

Acerca dessas vias metabólicas, avalie as afirmativas a seguir e marque a alternativa correta:

- a) O aproveitamento da energia contida no gradiente de prótons é que possibilita a síntese de ATP, pelo complexo enzimático ATP sintase.
- b) O piruvato proveniente da glicólise não é uma das principais fontes de acetil CoA para o ciclo de Krebs.
- c) O cianeto é considerado um veneno metabólico, pois desacopla a fosforilação oxidativa da síntese de ATP.
- d) A cadeia de transporte de elétrons "bombeia" íons  $H^+$  para o espaço entre as membranas mitocondriais, gerando energia potencial para a síntese de ATP através da Acetil CoA desidrogenase.
- e) O oxaloacetato, produzido na mitocôndria, precisa passar para o citosol, e isso ocorre pela lançadeira do malonato-aspartato, através da ação da piruvatofosfoenolpiruvato carboxinase.

## Seção 2.3

### Regulação do metabolismo de carboidratos, fotossíntese e quimiossíntese

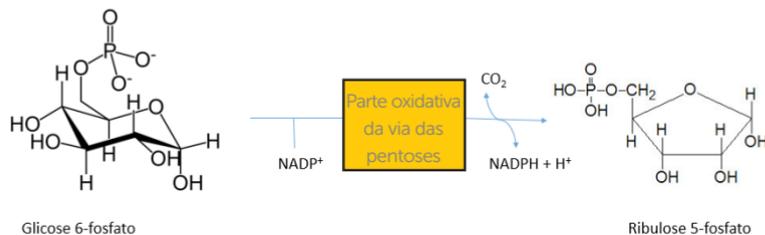
#### Diálogo aberto

Mateus é um estudante de Biologia apaixonado pela vida vegetal e por microrganismos. Na disciplina de metabolismo celular, ele se encantou com o tema sobre a fotossíntese. Ele se esmerou tanto no assunto, que buscou curiosidades sobre o assunto. Nisso, ele descobriu que, por ano, um número extremamente elevado de átomos de carbono ( $6 \times 10^{16}$  g) é transformado em compostos orgânicos por este processo. Dessa forma, os materiais orgânicos produzidos pelos seres fotossintéticos os sustentam, assim como os organismos que deles se alimentam. A capacidade de usar a luz solar como fonte de energia foi uma forma de evolução que se iniciou há cerca de 3,5 bilhões de anos. Os primeiros seres que conseguiram realizar a fotossíntese produziram pigmentos capazes de absorver a luz e, assim, impulsionar a redução dos metabólitos. Entre os descendentes desses seres estão as bactérias verdes e as púrpuras. Com a evolução, os vegetais “modernos” são resultantes da simbiose das primeiras células eucarióticas com as cianobactérias. A fotossíntese tem uma importância não somente para os ciclos globais de carbono e oxigênio, mas também para comparar as vias metabólicas que ocorrem nos mamíferos com a dos vegetais. Sendo assim, Mateus começou a visualizar aspectos similares entre mitocôndrias e cloroplastos, assim como foi apresentado a vários conceitos utilizados no estudo da fotossíntese, dentre eles, destacando-se os organismos quimiotróficos, fototróficos, autotróficos e heterotróficos. O estudante resolveu elaborar uma tabela resumindo esses principais conceitos, que o auxiliarão no aprendizado sobre a fotossíntese. Vamos ajudá-lo?

## Não pode faltar

Via das pentoses fosfato: é uma alternativa de oxidação da glicose que produz dois compostos importantes: ribose-5-fosfato e a forma reduzida de NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato). Lembrando que a ribose-5-fosfato é um açúcar constituinte dos nucleotídeos que fazem parte dos ácidos nucleicos e de diversas coenzimas (NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD, FMN e coenzima A), além de fazer parte do ATP e GTP. Vale ressaltar que o NADPH age como uma coenzima que doar hidrogênio em sínteses redutoras, também atuando como um antioxidante, em mecanismos que previnem o estresse oxidativo. A via das pentoses fosfato, também denominada como via da hexose monofosfato, tem uma parte metabólica oxidativa que ocorre no citoplasma e, assim como a via glicolítica, inicia com a glicose-6-fosfato. A via oxidativa da rota das pentoses fosfato converte glicose 6-fosfato em ribulose-5-fosfato, formando, ao mesmo tempo, uma molécula de CO<sub>2</sub> e dois NADPH + H<sup>+</sup>, conforme esquematizado na Figura 2.23. É importante ressaltar que, na via das pentoses fosfato, a energia oriunda da oxidação da glicose é armazenada exclusivamente na forma de NADPH (poder redutor) e não na de NADH e ATP; este último caso, como na glicólise. A parte regenerativa da via, com uma complexidade bem maior, converte a pentose-fosfato formada mais uma vez em hexose-fosfato ou a envia para a degradação na via glicolítica. Na maioria das células, menos de 10% da glicose 6-fosfato é degradada pela via das pentoses, entretanto, já enfatizamos a importância dessa via no metabolismo.

Figura 2.23 | Esquema da parte oxidativa da via das pentoses



Fonte: elaborada pelo autora.

A equação geral desta etapa é:



A conversão da glicose 6-fosfato em ribulose 5-fosfato ocorre através da ação de desidrogenases específicas, sendo a reação no sentido da formação de NADPH irreversível através da catálise pela lactonase. A outra etapa da via das pentoses é uma parte não-oxidativa ou também chamada regenerativa. É constituída por um sistema de rearranjos moleculares formando açúcares fosforilados contendo de 3 a 7 átomos de carbono. Dessa forma, a ribulose 5-fosfato pode ser convertida a ribose 5-fosfato ou xilulose 5-fosfato, sendo que as reações são reversíveis, o que permite a interconversão dos açúcares. O caminho a ser seguido pela glicose 6-fosfato será determinado pelas demandas celulares de NADPH ou ribose 5-fosfato. É uma via amplamente distribuída nos tecidos, sendo que as reações da parte oxidativa são mais ativas em tecidos que participam na síntese de ácidos graxos, colesterol e hormônios esteroides, visto que esses tecidos utilizam o NADPH como agente redutor (discutiremos novamente isso na seção que abordará o metabolismo de lipídeos).



### Exemplificando

O NADPH é fundamental nas sínteses que necessitam do seu poder redutor e para a prevenção do estresse oxidativo. Em diversas reações do metabolismo oxidativo, podem ser formadas espécies reativas de oxigênio (antigamente denominadas como radicais livres). Estas podem ser deletérias para o organismo, porque reagem praticamente com qualquer substância, incluindo as macromoléculas, causando alterações estruturais e metabólicas. Por isso, os organismos têm sistemas de defesa antioxidante, que podem ser enzimáticos (por exemplo, a catalase) ou não enzimáticos (por exemplo, as vitaminas), os quais podem neutralizar a ação dos radicais livres, participando na manutenção da integridade celular.



### Pesquise mais

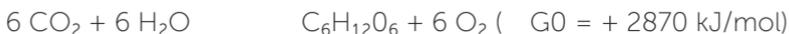
Pesquise mais sobre estresse oxidativo e antioxidantes lendo os artigos: *Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo* e *Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo*. Disponíveis em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n1/2075.pdf>>; <[http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol29No1\\_113\\_20-DV04221.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol29No1_113_20-DV04221.pdf)>. Acesso em: 16 dez. 2016.

## Fotossíntese

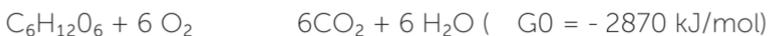
Para a realização de suas funções, os organismos utilizam, de maneira geral, a energia química contida em moléculas ricas em energia, como o ATP, além de uma fonte de poder redutor, exercida pelo NADPH. A formação de ATP, e de NADPH, é conseguida a partir da oxidação, ou seja, é dependente da geração de elétrons, conforme já estudamos em seções anteriores, sendo que essa forma de conversão de energia é semelhante entre os seres vivos. Entretanto, os organismos podem diferir quanto à energia utilizada para a aquisição desses elétrons, que pode ser luminosa ou química. Dessa forma, têm a possibilidade de serem categorizados em fototrópicos, que produzem ATP e NADPH usando a energia luminosa ou solar, ou seja, os seres que realizam a fotossíntese, e quimiotróficos, que formam essas mesmas moléculas utilizando a energia gerada pela oxidação de substâncias químicas, principalmente as orgânicas. A fotossíntese é o mecanismo pelo qual a energia luminosa é convertida em energia química, sob a forma de ATP, NADPH e carboidratos. São capazes de realizar a fotossíntese: as bactérias púrpuras e verdes, as cianobactérias, as algas e as plantas. Esses seres, que podem viver utilizando CO<sub>2</sub> como única fonte de carbono, são chamados autotróficos. Por outro lado, os organismos que não realizam a fotossíntese e dependem dos autotróficos para obterem átomos de carbono na forma de substâncias orgânicas são denominados heterotróficos. Outra vantagem da fotossíntese, a energia luminosa, é utilizada para acoplar a formação de O<sub>2</sub> à fixação de CO<sub>2</sub>, ou seja, ela participa na geração de uma atmosfera aeróbia, imprescindível para a manutenção da vida na Terra.

Fotossíntese *versus* oxidação da glicose: observando as equações gerais da fotossíntese em diferentes organismos e a equação da oxidação total da glicose, que ocorre em células aeróbias, podemos ter a impressão de que elas são simplesmente inversas.

Fotossíntese:



Oxidação da glicose:



Apesar das duas equações terem vários aspectos em comum, elas são simplesmente uma inversão de vias, sendo que a equação geral da fotossíntese resume um processo extremamente complexo, assim como a oxidação da glicose, obviamente. Nesse processo, o

hidrogênio utilizado como substância redutora é fornecido pela água e o oxigênio molecular formado poderia ser considerado um produto de descarte. A água é um agente redutor muito fraco, não apresentando condições de reduzir o  $\text{CO}_2$  sem a energia da luz. Acredita-se que a utilização da água como agente redutor propiciou um avanço na evolução, através da capacidade fotossintética, criando condições adequadas para o metabolismo aeróbio e, portanto, um ambiente propício para o desenvolvimento dos seres animais.

Usualmente, a fotossíntese vegetal é dividida em duas fases: a fase clara, em que a energia solar é usada para a síntese de ATP e NADPH na membrana tilacóide; e a escura, em que ATP e NADPH são utilizados para a fixação de  $\text{CO}_2$  no estroma do cloroplasto. Essa classificação das etapas da fotossíntese em clara e escura não é completamente adequada, visto que alguns mecanismos regulatórios fazem que a fase denominada "escura" seja também dependente de luminosidade.



### Pesquise mais

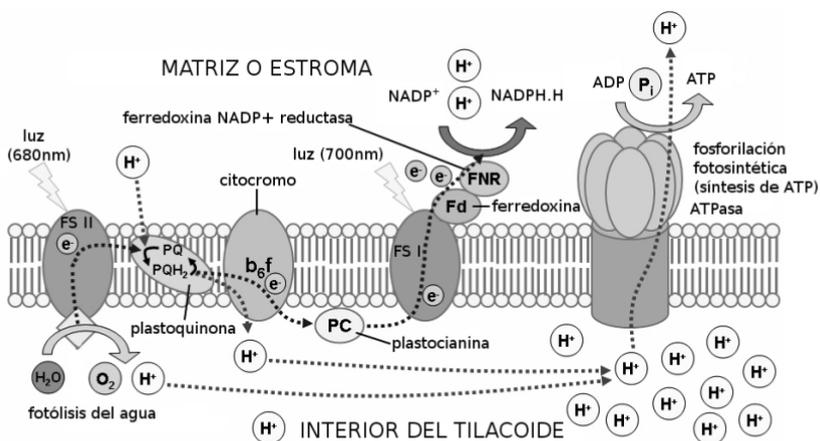
Em algas verdes e em plantas superiores, a fotossíntese ocorre em cloroplastos. São organelas semelhantes às mitocôndrias, tendo também uma dupla membrana, além de terem o próprio DNA. Em seu interior, no estroma, estão presentes os tilacoides, discos pequenos de membranas achatadas e empilhadas. O interior destes é chamado de lúmen. A reação luminosa, característica da fase clara, ocorre na membrana tilacóide, catalisada por enzimas presentes em sua membrana, e a fase escura acontece no estroma.

Para aprender um pouco mais sobre fotossíntese, assista ao vídeo produzido na Unicamp, disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=Xm9y2SvPN1U>>. Acesso em: 18 dez. 2016.

Semelhante à cadeia respiratória, os elétrons da reação luminosa são transferidos, em uma cadeia de transporte de elétrons, de um sistema de óxido-redução a outro. Entretanto, na cadeia respiratória, a direção do transporte de elétrons é em sentido oposto, visto que os elétrons fluem de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  para o oxigênio, formando água e energia. Na fase clara da fotossíntese, os elétrons são transferidos para o  $\text{NADP}^+$  pela água, com gasto energético. Para ser energeticamente possível, esse transporte é então estimulado em dois locais, através da absorção de energia luminosa; esses locais são dois fotossistemas (complexos proteicos que têm muitas moléculas de clorofila e outros pigmentos). Um outro componente da cadeia transportadora de

elétrons é o complexo citocromo b/f (um conjunto de proteínas integrais de membrana que têm os citocromos b563 e f). No final da cadeia, há uma enzima que transferirá os elétrons para  $\text{NADP}^+$ . Devido ao fato do fotossistema II e o complexo citocromo b/f doarem prótons, o transporte de elétrons gera um gradiente eletroquímico na membrana tilacoide, o qual é utilizado para a síntese de ATP, conforme demonstrado na Figura 2.24. Tanto o ATP quanto o  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ , necessários para a fase escura, têm origem no estroma. A Figura 2.24 demonstra, de forma esquemática, a absorção de luz pelos fotossistemas I e II (isso acontece em comprimentos de onda distintos). No fotossistema II, a água é dissociada em dois prótons ( $2 \text{H}^+$ ), dois elétrons e em oxigênio. Estes são transferidos através de uma cadeia de transporte de elétrons composta de: plastoquinona (PQ), plastocianina (PC), fotossistema I, ferredoxina e FAD, até que, com a participação de um próton, reduzem o  $\text{NADP}^+$  a  $\text{NADPH}$ , na superfície externa da membrana tilacoideal. É gerado um acúmulo de cargas positivas na parte interna, que tiveram por origem os prótons liberados na dissociação da água, também translocados do exterior da membrana, durante o transporte de elétrons. O fluxo de prótons provenientes do exterior da membrana, durante o transporte de elétrons, acoplado aos fatores de acoplamento (CFs), permite a síntese de ATP a partir do ADP. Dessa forma, a fase clara da fotossíntese produz  $\text{O}_2$ ,  $\text{NADPH}$  e ATP.

Figura 2.24 | Esquema da organização tilacoideal mostrando os fotossistemas I e II, além do gradiente eletroquímico gerado, utilizado para a síntese do ATP



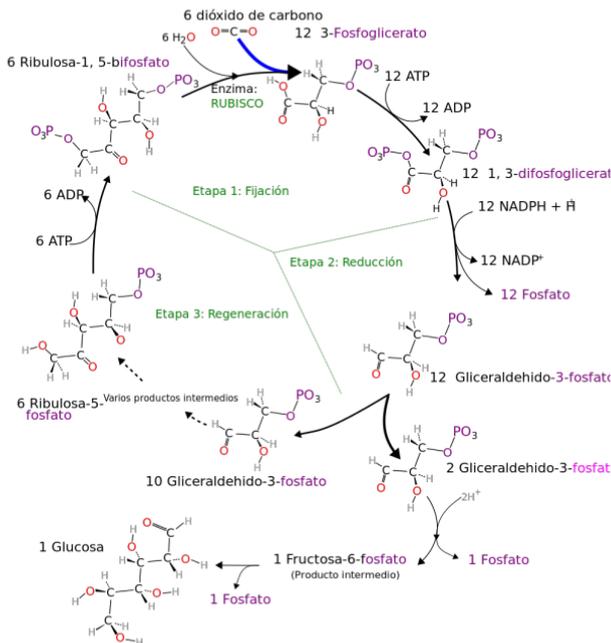
Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/10/Etapa.luminosa.jpg>>. Acesso em: 17 dez. 2016.



Pesquise mais sobre fotossíntese, assistindo à videoaula, principalmente, à fase clara da fotossíntese. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=YU6J44Gxbc0>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

Na fase escura da fotossíntese, são utilizados o ATP e o NADPH produzidos na fase clara; esses são necessários para a redução de  $\text{CO}_2$  a glicose. O conjunto de reações enzimáticas que atuam nessa síntese é chamado de ciclo de Calvin. A fixação de  $\text{CO}_2$ , ou seja, a transferência de  $\text{CO}_2$  para compostos orgânicos, é catalisada pela ribulose-bis-fosfato-carboxilase/oxigenase (rubisco). A rubisco é a enzima mais abundante na Terra; converte ribulose 1,5-bisfosfato,  $\text{CO}_2$  e água em duas moléculas de 3-fosfoglicerato, conforme demonstrado na Figura 2.25. No final do ciclo, são regeneradas seis moléculas de ribulose-1,5-bisfosfato, e o ciclo se inicia novamente. O ATP participa no ciclo de Calvin para a fosforilação de 3-fosfoglicerato e ribulose 5-fosfato, e o NADPH é gasto na redução de 1,2-bisfosfoglicerato a glicerol-3-fostato.

Figura 2.25 | Ciclo de Calvin, a fase “escura” da fotossíntese



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/51/Calvinzyklus-es.svg/1000px-Calvinzyklus-es.svg.png>>. Acesso em: 17 dez. 2016.



Pesquise mais sobre fotossíntese, assistindo à videoaula, principalmente, à fase escura da fotossíntese. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=SnvqbElStA>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

O ciclo de Calvin, embora seja denominado de fase escura, só ocorre em presença de luz; isso porque na regulação de enzimas do ciclo algumas são somente ativadas quando ocorre o transporte de elétrons, induzido pela energia luminosa. Um outro mecanismo que também opera na presença de luz e que estimula o ciclo de Calvin é a preservação de grupos SH em três enzimas (frutose 1,6-bisfosfatase, sedoheptulose 1,7-bisfosfatase e ribulose 5-fosfato quinase). Quando estas estão oxidadas, ou seja, fazendo ligações dissulfeto (R-S-S-R), encontram-se inativadas. As reações de redução dessas ligações dissulfeto acontecem através de elétrons resultantes da fotoativação do fotossistema I, mantendo os grupamentos SH dessas enzimas na forma reduzida, ativando, conseqüentemente, o ciclo de Calvin, que é inadequadamente denominado de fase escura.

Fotossíntese em bactérias: o processo de fotossíntese em bactérias varia de acordo com a espécie investigada. Nas bactérias, o aparelho fotossintetizador pode estar aderido à membrana plasmática ou em invaginações da membrana, chamadas cromatóforos. Esta fotossíntese envolve a fotofosforilação, formação de ATP à custa de energia luminosa. Os elétrons de alta energia, emitidos por pigmentos sob a luminosidade, são transportados por uma cadeia de substâncias contendo átomos de carbono em uma membrana, em ordem crescente de potencial de redução. Parte da energia liberada no processo gera um gradiente eletroquímico, utilizado para a síntese do ATP. A fotossíntese em cianobactérias é muito semelhante à que ocorre em plantas superiores e plantas, sendo a redução de NADP<sup>+</sup> a NADPH mediada pela luz. Os elétrons utilizados para essa redução são oriundos da fotólise da água, tendo como produto a formação de oxigênio. Então, a fotossíntese é do tipo oxigênica, tendo também dois fotossistemas, sendo os centros de reação constituídos por clorofila a. Nas bactérias verdes e nas de cor púrpura, a fotossíntese é não oxigênica, porque não há fotólise da água. Os doadores de elétrons utilizados são H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub> ou compostos orgânicos que estejam presentes no meio. Há apenas um fotossistema, sendo o pigmento fotorreceptor uma bacteriaclorofila, e este pode ou não envolver a redução de coenzimas.

A quimiossíntese é um termo geral utilizado para indicar a síntese de substâncias orgânicas, a partir de  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , usando a energia química de substâncias inorgânicas, tais como amônio ( $\text{NH}_4^+$ ), gás hidrogênio ( $\text{H}_2$ ), gás sulfídrico ou sulfeto de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{S}$ ), além de íons de ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Nesse processo, quem doa os elétrons também é uma substância inorgânica. É realizado por bactérias quimiossintetizantes, que podem ser denominadas como quimioautotróficas.

A fixação de  $\text{CO}_2$  nas bactérias que realizam a fotossíntese pode ser obtida pelo ciclo de Calvin ou por vias específicas diferenciadas.



### Assimile

Assimile mais sobre a fotossíntese, lendo o capítulo de livro intitulado: *Processos Biológicos na Captação e Transformação de Matéria e Energia – Metabolismo energético I: Fotossíntese e Quimiossíntese*. Você aprenderá mais sobre a regulação da fotossíntese, fotossíntese em bactérias e sobre a quimiossíntese.

Disponível em: <[http://nead.uesc.br/arquivos/Biologia/bloco2/M2\\_EB\\_U12.pdf](http://nead.uesc.br/arquivos/Biologia/bloco2/M2_EB_U12.pdf)>. Acesso em: 17 dez. 2016.



### Refleta

Refleta mais sobre a fotossíntese, lendo o artigo publicado na revista científica *Química Nova*, cujo título é uma indagação: *Fotossíntese: um tema para o ensino de ciências?* Este discute sobre o pensamento equivocado, ligado à ideia de que a preservação das matas é necessária para garantir e suprir a maioria do oxigênio que respiramos, dentre outros conceitos importantes, na assimilação dos processos ligados à fotossíntese.

Disponível em: <<http://qnesc.sbgq.org.br/online/qnesc12/v12a06.pdf>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

Estratégias de regulação do metabolismo: nesta unidade vimos a estrutura dos carboidratos e como eles são metabolizados no nosso organismo. Para que haja uma coordenação dos processos metabólicos, o consumo de nutrientes e a síntese de ATP devem ser constantemente regulados e adaptados às necessidades do organismo. A necessidade de adequar a produção e a utilização de ATP deve-se ao fato de a quantidade total de coenzimas no organismo ser relativamente baixa. Para você ter uma ideia, o corpo humano

forma por dia cerca de 65Kg de ATP, no entanto, tem apenas de 3 a 4g no total de nucleotídeos de adenina (AMP, ADP e ATP). Para que o nosso organismo consiga suprir a demanda de formação de ATP, cada molécula de ADP deve ser fosforilada milhares de vezes por dia, ou seja, o ATP é desfosforilado formando ADP e novamente é fosforilado para formar o ATP. Um mecanismo que permite regular o metabolismo faz-se através do controle da respiração, ou seja, do fato das etapas da fosforilação oxidativa estarem acoplados através de coenzimas e outros fatores. Dessa forma, se uma célula não utiliza ATP, quase não há ADP disponível nas células, especificamente, nas mitocôndrias. Na ausência de ADP, contudo, não há condições de formar um gradiente de prótons através da membrana mitocondrial interna, e a ATP-sintase não pode atuar. Se o gradiente de prótons não for formado, haverá inibição do transporte de elétrons na cadeia respiratória, tendo como consequência a impossibilidade de reoxidação do NADH para NAD<sup>+</sup>. A relação elevada NADH/NAD<sup>+</sup> inibe o ciclo de Krebs, sendo que o inverso, no qual há intensa utilização do ATP, estimula a degradação dos nutrientes e o funcionamento da cadeia respiratória.

Se for inibida a formação de um gradiente de prótons, a oxidação do substrato e o transporte de elétrons ocorrem com maior intensidade e rapidez, mas no lugar de se formar ATP, forma-se calor. Vimos na seção anterior sobre os desacopladores, substâncias que separam funcionalmente a oxidação e a fosforilação, desfazendo o gradiente de prótons e, portanto, impedindo a força motriz para a função da ATP-sintase. Um desacoplador natural, que estudamos, é a termogenina (proteína desacopladora UCP-1), presente no tecido marrom, intensificando a lipólise (degradação de lipídeos).

O fator mais importante na regulação do metabolismo, no Ciclo de Krebs, é a razão ou proporção entre NAD<sup>+</sup>/NADH. Algumas enzimas chave, como a piruvato desidrogenase, oxoglutaratodesidrogenase e a citrato sintase, são inibidas na ausência de NAD<sup>+</sup>, assim, como se a oferta de NADH + H<sup>+</sup> fosse elevada. Outros fatores auxiliam na regulação do metabolismo, incluindo a interconversão de processos e a ação de hormônios. Abordaremos isso em outras seções do livro didático.



## Exemplificando

Os principais processos envolvidos na regulação do metabolismo celular devem ser bem compreendidos. Quanto à regulação do metabolismo, podemos exemplificar a regulação alostérica e a hormonal. O *status* energético da célula tem influência direta na regulação metabólica, assim como os mecanismos de fosforilação e desfosforilação têm na regulação de atividades enzimáticas. O artigo, que pode ser acessado pelo *link* citado a seguir, descreve como as vias metabólicas importantes são reguladas de modo recíproco e antagônico. Disponível em: <<http://bioquimica.org.br/revista/ojs/index.php/REB/article/viewFile/21/19>> <<http://bioquimica.org.br/revista/ojs/index.php/REB/article/viewFile/21/19>>. Acesso em: 18 dez. 2016.

## Sem medo de errar

Mateus resumiu, em uma tabela, os principais conceitos envolvidos na fotossíntese, incluindo a própria fotossíntese e as funções de cloroplastos e mitocôndrias.

AUTOTRÓFICOS/ FOTOTRÓFICOS	São os seres vivos que sintetizam seu próprio alimento, ou seja, são capazes de produzir compostos orgânicos a partir de compostos inorgânicos através da fotossíntese ou da quimiossíntese. Os organismos fototróficos utilizam luz como fonte de energia e a convertem em energia química, desenvolvendo-se a partir da utilização de CO <sub>2</sub> . Alguns organismos dependem de pigmentos fotossensíveis, conhecidos como a clorofila, presente em plantas, em algumas bactérias e algas.
FOTOSSÍNTESE	Incorporação de CO <sub>2</sub> em compostos orgânicos impulsionada pela luz.
HETEROTRÓFICOS	São os seres vivos incapazes de produzir seu próprio alimento e, por isso, necessitam ingerir ou absorver moléculas orgânicas sintetizadas por outros seres vivos, para obtenção de energia e síntese das biomoléculas de que precisam.
CLOROPLASTOS	Organela vegetal na qual ocorre a fotossíntese. Tem duas membranas e seu próprio DNA, similarmente à mitocôndria.
MITOCÔNDRIAS	Organelas presentes em células eucarióticas, envolvidas em dupla membrana, na qual ocorrem as reações do metabolismo aeróbio, incluindo as reações do Ciclo de Krebs, da oxidação dos ácidos graxos e da fosforilação oxidativa.

### Por que são necessários os sistemas de regulação metabólica?

#### Descrição da situação-problema

Fatinha estava estudando o metabolismo celular e, ao examinar as diversas vias do metabolismo, as catabólicas e as anabólicas, assim como as principais fontes de energia metabólica e dos blocos de construção das macromoléculas – os glicídeos, ácidos graxos, aminoácidos e nucleotídeos, constatou que as vias de biosíntese e de degradação são diferentes por questões termodinâmicas. Percebeu também que a regulação dessas vias metabólicas ocorre para que não haja simultaneamente reações de degradação e de síntese, evitando o desperdício durante o metabolismo. As vias metabólicas não acontecem sempre com a mesma velocidade e intensidade. Pelo contrário, o acionamento de cada via terá uma intensidade variada, em razão da situação fisiológica vivenciada pelo organismo, de acordo com o estado nutricional e também de demandas energéticas diferenciadas, por exemplo, em situações de repouso ou exercício físico intenso. Uma maneira de regular o metabolismo é a compartimentalização de processos opostos: algumas reações ocorrem no citoplasma e outras na mitocôndria. Além disso, outros fatores podem auxiliar na regulação do metabolismo. Quais são eles? Ajude Fatinha a resumir algumas estratégias de regulação do metabolismo de carboidratos e, em uma tabela, ressaltar a modificação da atividade enzimática por fosforilação.

#### Resolução da situação-problema

Fatinha percebeu que o equilíbrio do metabolismo se ajusta às diferentes condições fisiológicas, graças ao conjunto de processos, aos quais podemos chamar de regulação metabólica. De forma resumida, a regulação metabólica é realizada por interferência direta em reações químicas específicas, que fazem parte do metabolismo, aumentando ou diminuindo sua velocidade. Dessa forma, uma maneira de interferir na velocidade de uma reação catalisada seria alterando sua concentração e/ou a eficiência da catálise enzimática. Assim, alterações na concentração e na atividade enzimática

influenciam as reações metabólicas. Além disso, a relação elevada NADH/NAD<sup>+</sup> inibe o Ciclo de Krebs, sendo que o inverso, no qual há intensa utilização do ATP, estimula a degradação dos nutrientes e o funcionamento da cadeia respiratória.

A fosforilação pode converter enzimas inativas em ativas, ou vice-versa, conforme demonstrado na tabela a seguir:

Tabela 2.1 | Modificação da atividade enzimática através da fosforilação.

VIA METABÓLICA	ENZIMA FOSFORILADA	INATIVA OU ATIVA
Glicólise e gliconeogênese	6-fosfofruto-2-quinase Frutose 2,6-bifosfatase Piruvato quinase	Inativa Ativa Inativa
Glicogenólise	Glicogênio fosforilase quinase Glicogênio fosforilase	Ativa Ativa
Piruvato → Acetil-coA	Piruvato desidrogenase	Inativa
Glicogênese	Glicogênio sintase	Inativa

Fonte: adaptada de Marzocco e Torres (2014).

## Faça valer a pena

**1.** A fotossíntese é um processo crucial para a sobrevivência da planta e para a manutenção e sobrevivência de outros seres no planeta. Tradicionalmente, as reações que compõem a fotossíntese são chamadas de fase clara e escura.

A fase clara ocorre na membrana dos tilacoides do cloroplasto, entretanto, a escura acontece:

- No estroma do cloroplasto.
- Nas mitocôndrias.
- Nas cristas mitocondriais.
- No citosol.
- Na clorofila.

**2.** O termo fotossíntese significa “síntese utilizando a luz”, sendo um processo em que a energia solar é absorvida e convertida em energia química. Por meio desta, muitos organismos denominados autotróficos podem sintetizar substâncias orgânicas, ou seja, conseguem produzir seu próprio alimento. No processo fotossintético ocorrem duas fases, a fotoquímica ou a fase clara e a química, ou a escura.

Na primeira etapa – fase clara, são formadas várias moléculas, exceto:

- a) Redução de  $\text{CO}_2$ .
- b) Produção de NADPH.
- c) Produção de  $\text{O}_2$ .
- d) Fotólise da água.
- e) Produção de ATP.

**3.** A biossíntese de ácidos graxos necessita de poder redutor, na forma de NADPH. Em tecidos que são menos ativos na produção de ácidos graxos, por exemplo, os músculos, a via das pentoses está praticamente ausente.

Analise as seguintes afirmativas:

- I. Permite a combustão total em uma série de reações independentes do Ciclo de Krebs.
- II. Atua como fonte de pentoses para a síntese dos ácidos nucleicos.
- III. Permite a degradação oxidativa de pentoses pela conversão a hexoses, as quais podem entrar na via glicolítica.
- IV. Produz ribose 5-fosfato e NADPH.

Estão corretas as afirmativas:

- a) I, II, III e IV.
- b) I, II e III.
- c) II, III e IV.
- d) III e IV.
- e) II e IV.

# Referências

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 1396.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. **Bioquímica básica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

POMIN, V. H.; MOURÃO, P. A. S. Carboidratos: de adoçantes a medicamentos. **Revista Ciência Hoje**, n. 39, v. 233, p. 24-31, dez. 2006.



# Introdução às proteínas, aos aminoácidos e aos lipídeos; e metabolismo de proteínas

## Convite ao estudo

Bem-vindo ao conhecimento introdutório sobre aminoácidos, lipídeos e proteínas, assim como o metabolismo de proteínas e lipídeos, objetos de estudo desta unidade. Relembrando que seu sucesso na disciplina, no curso e na sua vida profissional depende, em maior parte, do seu empenho em atuar de forma ativa nos estudos e no trabalho. Essa parte do Metabolismo Celular demonstrará que as proteínas são formadas por apenas vinte aminoácidos, mas que a disposição destes em uma proteína permite infinitas formações proteicas, com funções variadas (transporte, armazenamento, defesa do organismo, catálise enzimática, formação estrutural, dentre outras). Você sabia que as proteínas são as moléculas mais abundantes e funcionalmente diversificadas nos seres vivos? Praticamente todos os processos vitais dependem dessa classe de moléculas. Você verá que os aminoácidos são os blocos estruturais das proteínas com estruturas tridimensionais únicas, dando origem a funções biológicas específicas e diversificadas. Veremos como é o metabolismo de proteínas e que alguns aminoácidos podem auxiliar na manutenção da glicemia. Em seguida, estudaremos os lipídeos em nossa dieta, compostos que constituem um grupo heterogêneo de moléculas orgânicas insolúveis em água, que podem ser extraídas dos tecidos utilizando solventes orgânicos. Devido às suas características hidrofóbicas, os lipídeos encontram-se compartimentalizados, como no caso de lipídeos associados às membranas biológicas e os triacilgliceróis nos adipócitos, assim como ligados a proteínas formando as lipoproteínas.

São substâncias de reserva energética, mas têm outras funções, tais como precursores de hormônios esteroidais ou hormônios sexuais. O desequilíbrio no metabolismo lipídico pode levar aos principais problemas clínicos ligados à sociedade atual: a arteroesclerose e a obesidade. A seguir, investigaremos como ocorre o armazenamento e a expressão da informação genética e que os nucleotídeos são essenciais para todas as células: sem eles, nem o RNA nem o DNA poderiam ser sintetizados e, conseqüentemente, não haveria produção de proteínas nem a proliferação celular. Para conseguir assimilar todo o conteúdo, correlacionando os diferentes eventos celulares, é necessário acompanhar a disciplina pelo livro didático, acessar os *links* de pesquisa e sempre procurar aprender mais. Mais uma vez, em cada seção, você será instigado a resolver situações-problemas relacionadas à prática do conteúdo, por isso, a resolução da maior parte dos exercícios e problemas precisará da análise e compreensão da estrutura, função, regulação e integração dos conteúdos assimilados, assim como a estrutura e conformação molecular. O estudo é a construção do aprimoramento profissional! Vamos dar início a essa fundação solidificada no estudo?

# Seção 3.1

## Introdução às proteínas e aos aminoácidos

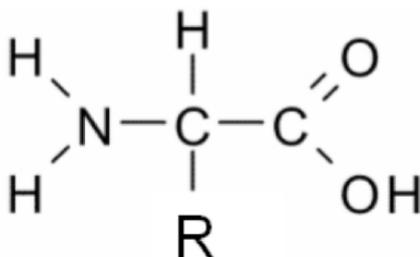
### Diálogo aberto

Luciana, uma aluna do curso de biologia, estava estudando sobre proteínas e observou que os tipos de estrutura primária, secundária, terciária e quaternária das proteínas são importantes para a arquitetura proteica, ou seja, funcionam como “tijolos e argamassa” em uma construção molecular. O arranjo dos aminoácidos, os quais são os elementos estruturais de fundamental importância na síntese das proteínas, em suas diferentes combinações, levam à formação de proteínas amplamente diversificadas. Vale a pena lembrar que elas podem ser construídas através de informações contidas no nosso material genético e são capazes de uma série de funções especializadas. É importante estudar/investigar a relação entre estrutura e função de proteínas; fazendo uma comparação, a ordem ou sequência dos aminoácidos em uma proteína é fundamental para a função biológica, da mesma forma que a ordem das letras em uma palavra alteram seu significado (por exemplo, AMOR, ROMA e MORA). Esse conceito da relação entre estrutura e função ficou claro para a Luciana, quando ela estudou a anemia falciforme. Essa é uma doença genética caracterizada por uma alteração dos glóbulos vermelhos do sangue, tornando-os parecidos com uma foice, originando, dessa forma, o nome falciforme (em forma de foice). Essa condição é mais comum em descendentes da raça negra, afetando no Brasil cerca de 8% dos indivíduos (negros, pardos ou brancos, devido à elevada miscigenação que temos no país). A hemácia (glóbulo vermelho) adquire uma forma de foice devido a uma variante da molécula de hemoglobina no interior dessa célula. De acordo com o que foi exposto, deu para perceber que a anemia falciforme tem a ver com a proteína denominada hemoglobina e também com a relação estrutura/função biológica. Mas como isso ocorre? Vamos auxiliar a Luciana na elucidação dessa doença?

### Conceito, classificação e estrutura química dos aminoácidos

Os aminoácidos são compostos que apresentam como estrutura molecular um grupamento amina ( $-\text{NH}_2$ ) e um grupamento carboxila ( $-\text{COOH}$ ), tendo como única exceção o aminoácido lisina, que, em vez de um grupamento amina, tem um grupamento imino ( $-\text{NH}-$ ). A fórmula básica comum de um aminoácido é demonstrada na Figura 3.1, na qual os grupamentos amina e carboxila estão ligados covalentemente ao carbono  $\alpha$ , no qual também estão ligados um hidrogênio e um grupamento variável, que podemos denominar como grupamento R. O carbono dos aminoácidos, excetuando-se a glicina, é assimétrico, o que permite que estas substâncias tenham atividade óptica e, portanto, apresentem pares de isômeros ópticos.

Figura 3.1 | Aminoácido



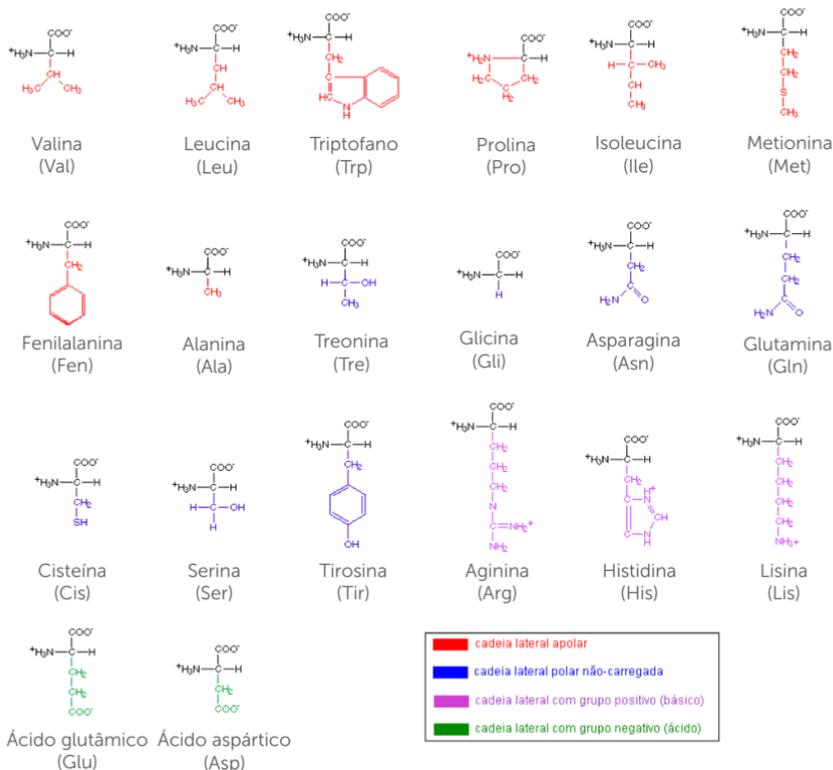
Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0e/Aminoacido.jpg>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Fórmula básica comum de um Aminoácido, mostrando os grupamentos amina e carboxila ligados ao carbono  $\alpha$ .

As proteínas têm uma diversidade enorme de estruturas e de funções, entretanto, elas são sintetizadas a partir de 20 aminoácidos diferentes (Figura 3.2). Como podemos encontrar uma diversidade tão grande de proteínas, tendo em vista um número aparentemente pequeno de monômeros constituintes? Lembre-se de que são apenas 20 aminoácidos, no entanto, como as proteínas são formadas por centenas deles, a probabilidade de síntese de moléculas dife-

rentes tende ao infinito, sendo que cada um dos aminoácidos pode estar presente em mais de uma vez na proteína. A função de uma proteína está relacionada com sua conformação, por isso, características das cadeias laterais dos aminoácidos, a exemplo do fato de algumas delas terem afinidade ou não pela água, são importantes para a função proteica. Dessa forma, os aminoácidos podem ser classificados de acordo com o grupamento R em duas categorias principais: aminoácidos polares (contendo grupamento R do tipo hidrofílico) e aminoácidos apolares (contendo grupamento R do tipo hidrofóbico), conforme demonstrado na Figura 3.2. Os aminoácidos classificados como polares são aqueles que têm, nas cadeias laterais, grupamentos com carga elétrica líquida ou grupamentos com cargas residuais, que possibilitam a esses aminoácidos interagirem com a água. Usualmente são encontrados na superfície da proteína e podem ser subdivididos em três tipos, de acordo com a carga apresentada pelo grupamento R, em pH neutro (pH 7): aminoácidos ácidos (se a carga líquida for negativa); aminoácidos básicos (se a carga líquida for positiva); e aminoácidos polares sem carga (se a carga lateral não apresentar carga líquida). Dessa forma, analisando a Figura 3.2, temos como exemplos os aminoácidos básicos: arginina, lisina e histidina. Resumidamente, isso significa que em pH neutro os grupamentos ionizáveis estão protonados. Os aminoácidos classificados como ácidos são o aspartato e o glutamato, que em pH neutro estão desprotonados (carga líquida negativa). Os aminoácidos polares sem carga são a serina, treonina, tirosina, asparagina, glutamina e cisteína. Por outro lado, os aminoácidos apolares têm cadeias laterais que não fazem ligações, nem doam prótons, nem participam na formação de pontes de hidrogênio ou ligações do tipo iônicas. As cadeias laterais desses aminoácidos podem ser consideradas "lipídicas ou oleosas", característica que promove interações do tipo hidrofóbica. Usualmente, esses aminoácidos apolares estão localizados e agrupados no interior das proteínas. Tanto as interações hidrofílicas quanto as hidrofóbicas auxiliam na estabilidade da estrutura proteica, portanto, na função da proteína.

Figura 3.2 | Aminoácidos



Fonte: <<http://www.infoescola.com/wp-content/uploads/2014/01/tabela-aminoacidos.gif>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Os 20 aminoácidos que fazem parte das estruturas das proteínas, ressaltando os aminoácidos com cadeia lateral: apolar, polar, com grupamento básico (positivo) e com grupamento negativo (ácido).

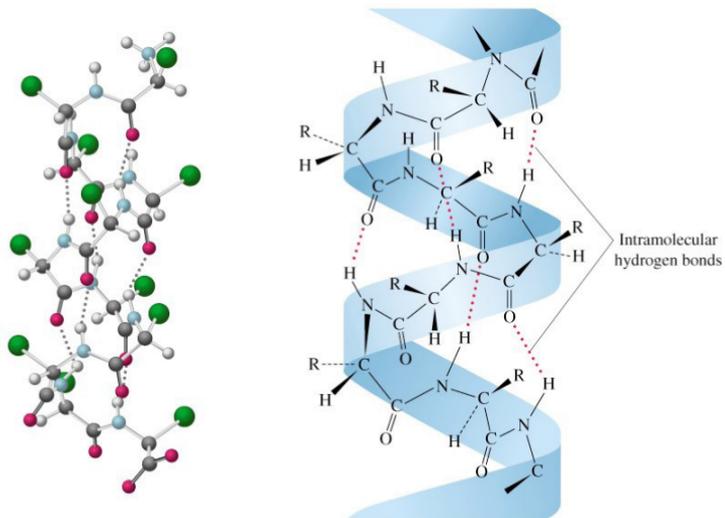
## Reações químicas dos aminoácidos

### Estrutura das proteínas

Os 20 aminoácidos encontrados comumente nas proteínas são ligados entre si por ligações peptídicas. A complexidade de uma estrutura proteica pode ser analisada estudando-se a molécula em quatro níveis organizacionais, os quais são: primário, secundário, terciário e quaternário. A organização de forma tridimensional de uma proteína, iniciando-se desde a sequência de aminoácidos, continuando pelo enrolamento da cadeia polipeptídica e pela associação das diversas

cadeias, é descrita como níveis estruturais com um crescente aumento na complexidade. A sequência de aminoácidos em uma proteína é denominada como estrutura primária da proteína. A ordem exata dos aminoácidos que compõem a cadeia polipeptídica em uma proteína específica é a estrutura primária dessa proteína; e é determinada geneticamente, sendo específica para cada uma. Convencionalmente, a estrutura primária é sempre escrita na direção amino terminal carboxila terminal. Exemplificando, a ordem dos aminoácidos em uma proteína origina proteínas diferentes, tais como a sequência de letras em uma palavra (AMOR e ROMA). Dessa forma, os peptídeos (Ser Lys Gli e Gli Lys Ser) são diferentes. A estrutura secundária está relacionada aos padrões regulares e repetitivos que ocorrem localmente no enovelamento do esqueleto proteico. Os dois arranjos mais comuns nas proteínas são a hélice e a -folha pregueada. A hélice e a -folha pregueada são estabilizadas por pontes de hidrogênio entre o nitrogênio e o oxigênio dos grupamentos  $-NH$  e  $-C=O$ , integrantes das unidades peptídicas. Em uma -hélice, o esqueleto polipeptídico se enrola em torno do eixo de uma hélice imaginária, no sentido horário (Figura 3.3). Na estrutura secundária denominada -folha, o esqueleto do polipeptídeo está quase completamente estendido. Os grupos R se alternam para cima e para baixo ao longo do esqueleto da molécula de forma estendida (Figura 3.4).

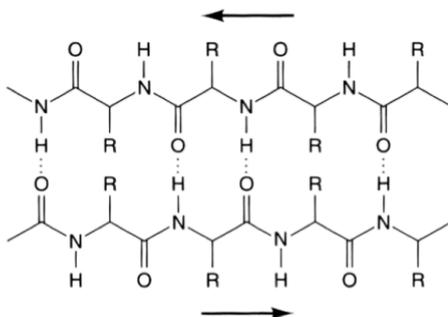
Figura 3.3 | Hélice imaginária



Fonte: <<https://goo.gl/uozT6X>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Modelo da  $\alpha$ -hélice: a cadeia polipeptídica forma uma espiral, sendo estabilizada por pontes de hidrogênio entre os grupos  $\text{-C=O}$  e  $\text{-NH}$  nas ligações peptídicas.

Figura 3.4 | Esqueleto do polipeptídeo



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/85/Alpha-helix.jpg?uselang=pt-br>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Diagrama de uma  $\beta$ -folha pregueada em uma proteína: o esqueleto do polipeptídeo está quase completamente estendido. Os grupos R se alternam para cima e para baixo ao longo do esqueleto estendido.

As proporções de  $\alpha$ -hélice e  $\beta$ -folha pregueada em cada proteína são determinadas pela sua estrutura primária, como já foi ressaltado. Como exemplo, temos a Concanavalina A, uma proteína que se organiza, em maior predominância, na forma de  $\beta$ -folha pregueada. A Concanavalina A é uma proteína vegetal do grupo das lectinas, que tem grande afinidade por açúcares específicos. Por outro lado, a mioglobina, uma proteína encontrada nos músculos, responsável pelo transporte de oxigênio, tem uma maior proporção de sua cadeia polipeptídica organizada na forma de  $\alpha$ -hélice (cerca de 80% da mioglobina). A estrutura terciária relaciona a forma tridimensional específica assumida pela proteína resultante do enovelamento global de toda a cadeia polipeptídica. Em outras palavras, a estrutura terciária resulta no dobramento final da cadeia polipeptídica através da interação de regiões com estruturas regulares ( $\alpha$ -hélice ou  $\beta$ -folha pregueada) ou de regiões da proteína sem definições estruturais. Essas ligações ou interações podem ser de diferentes tipos: pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e ligações iônicas ou salinas. Além dessas, a estrutura da proteína pode ser estabilizada através de

uma ligação covalente formada entre dois resíduos de cisteína, denominada ponte dissulfeto (-S-S-). Muitas proteínas têm uma única cadeia polipeptídica e são denominadas como proteínas monoméricas. Por outro lado, muitas outras têm duas ou mais cadeias polipeptídicas que podem ser estruturalmente diferentes ou idênticas. O arranjo dessas subunidades polipeptídicas é denominado como estrutura quaternária da proteína. Podem ser chamadas diméricas, triméricas (se têm duas ou três subunidades, respectivamente) e, se existem várias subunidades, são chamadas multiméricas. Essas subunidades podem funcionar de forma independente umas das outras ou trabalhar de forma cooperativa, como o exemplo da hemoglobina, na qual a ligação do oxigênio a uma subunidade do tetrâmero aumenta a afinidade das outras subunidades. A estrutura quaternária da hemoglobina consiste na associação de duas cadeias do tipo  $\alpha$  e duas cadeias do tipo  $\beta$ . A hemoglobina e a mioglobina são proteínas que têm funções similares, ambas apresentando afinidade pelo oxigênio molecular. A diferença é que a hemoglobina tem por função transportar o oxigênio pelo sistema arterial e capilares, enquanto que, por outro lado, a mioglobina “sequestra” o oxigênio no tecido muscular, atuando, dessa forma, como um armazenamento de oxigênio necessário para a contração do músculo em aerobiose. Há diferenças na afinidade do oxigênio pela hemoglobina e pela mioglobina, sendo que essa diferença garante um controle bem regulado na troca de oxigênio entre artérias e o músculo. A curva de interação hemoglobina-oxigênio tem caráter sigmoidal (alostérica), enquanto que a da mioglobina-oxigênio é hiperbólica. Outro exemplo é a curva de afinidade hemoglobina-oxigênio entre a mãe e o feto, visto que a hemoglobina fetal apresenta maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina da mãe, permitindo, assim, a troca eficiente de oxigênio da mãe para o feto.



### Exemplificando

Assista à vídeo aula que apresenta as diferenças entre as forças de ligação da hemoglobina, a forma tetramérica, assim como os diversos tipos de hemoglobina, tais como a fetal e a adulta. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=OPbIRT1tuyg>>. Acesso em: 16 jan. 2017.

## Classificação das proteínas

As proteínas podem ser classificadas segundo a função biológica e a forma (proteínas globulares e fibrosas). De acordo com a função biológica, podemos resumir e exemplificar algumas proteínas classificadas de acordo com esse critério (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 | Classificação das proteínas de acordo com a função

TIPO DE PROTEÍNA	FUNÇÃO/USO	EXEMPLO
ARMAZENAMENTO	Necessária para a produção da hemoglobina devido à função de armazenamento de ferro.	Ferritina
CONTRÁTIL	Fundamentais nos processos de contração muscular.	Miosina, actina
ENZIMAS	Nos processos digestórios, incluindo a digestão de proteínas.	Pepsina, tripsina
ESTRUTURAL	Na estrutura de tecidos conectivos.	Colágeno
HORMÔNIOS	No metabolismo de carboidratos.	Insulina
PROTEÇÃO	Na síntese de anticorpos.	Gamaglobulinas
TRANSPORTE	No transporte de oxigênio.	Hemoglobina.
TOXINAS	Na formação de venenos.	Venenos peçonhentos

Fonte: elaborada pelo autor.

De acordo com sua forma, as proteínas podem ser classificadas como globulares ou fibrosas. As proteínas globulares são constituídas por polipeptídeos dobrados na forma de uma esfera ou de uma “bola”, são solúveis em água ou formam dispersões coloidais. Exemplos de proteínas globulares são a hemoglobina, a albumina e as globulinas. A hemoglobina é uma proteína alostérica, cujas quatro subunidades se alternam entre duas conformações (a forma T e a forma R, desoxioxigenada – forma tensa e a oxigenada – forma relaxada), em resposta à ligação de oxigênio ao grupamento heme da hemoglobina. A conformação desoxi é favorecida por pH baixo (efeito Bohr) e pela presença de uma substância denominada BPG (bifosfoglicerato). As proteínas fibrosas são constituídas por cadeias polipeptídicas paralelas que se apresentam na forma espiralada e se apresentam na forma estirada; são geralmente insolúveis em água. Como exemplos de proteínas fibrosas temos o colágeno, a queratina, a fibrina e a miosina. As proteínas fibrosas têm forma alongada e desempenham um papel basicamente estrutural nas atividades biológicas.



## Assimile

Saiba como é a estrutura tetramérica da hemoglobina e o transporte do oxigênio, disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=xqG6-Zyjo9U>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Saiba mais sobre proteínas globulares e enzimas acessando o *link* a seguir. O texto demonstra a existência de mais de 4000 enzimas conhecidas, exercendo a catálise de diversos tipos de reações. Muitas doenças podem e são tratadas com medicamentos que atuam diretamente sobre as enzimas para isso, é necessário o conhecimento da estrutura e função enzimática. Um exemplo é o caso de inibidores de proteases específicas que são utilizados no tratamento do vírus HIV. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=xqG6-Zyjo9U>>. Acesso em: 14 mar. 2017.



## Refleta

Refleta sobre essas indagações:

- Por que os amaciantes de carne são utilizados para amolecer as carnes?
- Por que se pode utilizar abacaxi para amaciar carnes em churrascos?
- Qual é a relação do abacaxi com os amaciantes de carne?

Acesse o artigo publicado na revista Química Nova na Escola (*Proteínas: Hidrólise, Precipitação e um Tema para o Estudo de Química*) e reflita sobre essas questões. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc24/ccd1.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2017.



## Pesquise mais

Pesquise mais sobre proteínas de uma forma lúdica e simples, lendo o artigo *Nutribrinca: a busca dos sete poderes – Proteínas*. O texto explica que a palavra proteína tem origem na palavra Grega *proteicos*, que significa “de principal importância”. As proteínas desempenham um papel fundamental nos sistemas biológicos, estando associadas a todas as formas de vida. Disponível em: <[http://www.esb.ucp.pt/nutribrinca/docs/Unidade\\_2.2\\_guia\\_proteinas.pdf](http://www.esb.ucp.pt/nutribrinca/docs/Unidade_2.2_guia_proteinas.pdf)>. Acesso em: 15 jan. 2017.

## Sem medo de errar

Luciana continuou estudando sobre anemia falciforme e a relação entre a estrutura da hemoglobina e, conseqüentemente, a forma da hemácia. A anemia falciforme é o distúrbio mais comum oriundo da produção de uma variante genética da hemoglobina. A detecção pode ser feita através de exame de eletroforese da hemoglobina (em uma próxima seção aprenderemos mais sobre essa análise laboratorial). Esse teste deve ser realizado nas maternidades do país e é denominado teste do pezinho, um exame que proporciona a detecção inicial de várias doenças, incluindo a anemia falciforme. Mas qual é a alteração na hemoglobina? Por uma informação errada contida no material genético, há a substituição de um aminoácido na posição seis: na qual deveria ter um glutamato, na hemoglobina falciforme há uma valina. Essa simples troca de um aminoácido, em uma proteína que contém centenas de aminoácidos, altera a conformação da proteína interferindo em sua função. A troca desse aminoácido altera a conformação proteica, levando a interações hidrofóbicas que resultam em agregação das moléculas de hemoglobina na anemia falciforme, induzindo uma rigidez na molécula. A hemácia, na anemia falciforme, tem um tempo de vida menor e é destruída com frequência quando passa por capilares pequenos, originando o quadro de anemia. Luciana percebeu a importância da sequência de aminoácidos para o correto funcionamento de uma proteína, ao investigar mais sobre anemia falciforme.

## Avançando na prática

### Burros de carga celulares

#### Descrição da situação-problema

Luciana gostou muito do assunto proteínas, tendo em vista a diversidade de funções biológicas e as questões estruturais ligadas ao tema. Ela constatou que as proteínas são as moléculas do tipo “faz tudo” e “burros de carga” das células. Por que a Luciana pensa dessa maneira? As proteínas fornecem, além de estabilidade estrutural, motores que impulsionam os movimentos. Elas formam a maquinaria molecular responsável por coletar a energia livre e utilizá-la na

execução de várias reações metabólicas, além disso, participam na expressão da informação genética e na comunicação ou sinalização celular. As proteínas são sintetizadas em muitas formas e tamanhos, sendo que a essência de sua função biológica é sua interação com outras moléculas. Em cada uma é importante entender sua estrutura, incluindo as forças moleculares que estabilizam as moléculas. Tendo em vista esse aglomerado de informações, Luciana resolveu construir uma tabela contendo as principais funções das proteínas, assim como informações sobre as estruturas proteicas. Vamos auxiliar Luciana a elaborar essas informações?

### Resolução da situação-problema

Luciana construiu as seguintes tabelas, resumindo algumas funções das proteínas, assim como informações sobre as estruturas proteicas:

Tabela 3.2 | Classificação das proteínas de acordo com a função

ESTRUTURA	SIGNIFICADO
PRIMÁRIA	Sequência de aminoácidos na cadeia polipeptídica.
SECUNDÁRIA	Geralmente é resultante de ligações de hidrogênio que ocorrem entre o hidrogênio do grupo – NH e o oxigênio do grupo C=O. Assim, formam-se estruturas parecidas com uma mola (um exemplo ocorre com a queratina de nossos cabelos) ou com folhas de papel dobradas (esse tipo ocorre com a fibroína da teia de aranha).
TERCIÁRIA	Ocorre quando as estruturas primárias das proteínas são dobradas sobre si mesmas, originando a disposição espacial denominada de estrutura terciária. Ela ocorre geralmente resultante de ligações de enxofre, conhecidas como pontes dissulfetos, entretanto, podem ocorrer outras ligações espaciais também, como as realizadas por ligações metálicas.
QUATERNÁRIA	É o resultado da união de várias estruturas terciárias que assumem formas espaciais bem definidas. Um exemplo é a estrutura quaternária da hemoglobina, constituída por um tetrâmero.

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 3.3 | Tabela B: classificação das proteínas de acordo com a função

TIPO DE PROTEÍNA	FUNÇÃO/USO
ARMAZENAMENTO	Necessária para a produção da hemoglobina devido à função de armazenamento de ferro.
CONTRÁTIL	Fundamentais nos processos de contração muscular.
ENZIMAS	Nos processos digestórios, incluindo a digestão de proteínas.
ESTRUTURAL	Na estrutura de tecidos conectivos.
HORMÔNIOS	No metabolismo de carboidratos.
PROTEÇÃO	Na síntese de anticorpos.
TRANSPORTE	No transporte de oxigênio.
TOXINAS	Na formação de venenos.

Fonte: elaborada pelo autor.

## Faça valer a pena

**1.** As proteínas são substâncias que formam todos os seres vivos. Desde organismos microscópicos, plantas e animais de pequeno e grande porte, todos dependem das proteínas para seu desenvolvimento e crescimento. As proteínas têm as mais diversas funções biológicas.

Considere as seguintes alternativas:

- I. As proteínas são moléculas de grande importância para os organismos – atuam tanto de forma estrutural quanto de forma metabólica.
- II. As enzimas são proteínas que têm como função serem catalisadores biológicos.
- III. As proteínas podem atuar como substâncias de defesa no organismo e são conhecidas como anticorpos.

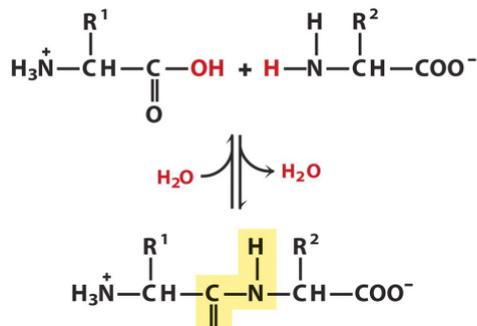
Marque a alternativa correta:

- a) Apenas I.
- b) Apenas II.
- c) Apenas III.
- d) II e III.
- e) I, II e III.

**2.** Uma proteína é uma macromolécula constituída basicamente por cadeias lineares de aminoácidos. As proteínas exercem funções diversificadas no organismo e participam de vias metabólicas, assim como as enzimas regulam várias reações químicas.

Na reação a seguir, um grupamento carboxila perde uma hidroxila e um grupamento amino perde um hidrogênio.

Figura 3.5 | Esquema de reação demonstrando a perda de uma hidroxila no grupamento carboxila e um hidrogênio no grupamento amino.



Fonte: <<https://goo.gl/LxCb28>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Essa reação é denominada:

- a) Ligação peptídica.
- b) Via glicolítica.
- c) Reação do tipo catabólica.
- d) Fosforilação.
- e) Desidratação oxidativa.

**3.** Além de serem as macromoléculas mais abundantes nos seres vivos, as proteínas desempenham funções diversificadas nas células, incluindo funções estruturais e fisiológicas no metabolismo celular.

Com relação às proteínas, é correto afirmar que:

- a) São todas constituídas por sequências monoméricas de monossacarídeos e por aminoácidos.
- b) Além de desempenharem uma função estrutural, elas também constituem a mais importante molécula de reserva energética e de defesa celular.
- c) São constituídas pela união de nucleotídeos por meio dos grupamentos carboxila e amino.
- d) A estrutura é determinada através da forma, mas isso não interfere na função ou especificidade.
- e) Cada indivíduo sintetiza suas proteínas, as quais são codificadas de acordo com o material genético.

## Seção 3.2

### Metabolismo de proteínas

#### Diálogo aberto

Valéria, uma comerciante na cidade de Campinas, está grávida e começou a ler sobre o desenvolvimento embrionário, em parte pela curiosidade por ser mãe de primeira viagem. Lendo várias revistas, começou a ter contato pela primeira vez com descrições sobre os **erros inatos do metabolismo**. Ela leu que estes compõem um grupo diversificado de distúrbios genéticos, ocasionados por deficiências em enzimas específicas, pelo acúmulo de substâncias ou por falhas no transporte de proteínas, dentre outras falhas metabólicas. Valéria sabe que a detecção dos erros inatos do metabolismo é realizada, na maioria das vezes, através de programas de triagem neonatal, entretanto, em outras situações, ocorrerá apenas após uma investigação dos sintomas do recém-nascido que, muitas vezes, não são específicos. Infelizmente, Valéria leu que cerca de 30% dos erros inatos do metabolismo progredem para anormalidades neurológicas, viu uma descrição grande de erros, incluindo o albinismo, a cistinúria (excreção de cistina na urina) e a fenilcetonúria. A fenilcetonúria é uma doença que é detectada no teste do pezinho, dentre outras, e é resultado de uma deficiência de **fenilalanina hidroxilase**. A fenilalanina não pode ser degradada, no entanto, pode sofrer **transaminação**. O **-cetoácido resultante**, derivado do fenilpiruvato, se acumula e é excretado na urina, provocando um odor semelhante ao de rato. Se não tratada, a fenilcetonúria causa retardo mental. Felizmente, a doença pode ser detectada em recém-nascidos. Apesar de ter ficado contente em saber que os portadores dessa doença se desenvolvem normalmente, se consumirem uma alimentação com baixo teor de fenilalanina (um **aminoácido essencial**), Valéria quis entender melhor os conceitos destacados no texto. Vamos auxiliá-la nessa compreensão?

## Não pode faltar

Aprendemos que a proteína é sintetizada pela célula, sendo que a estrutura primária sofre dobramentos espontâneos e interações químicas, dando origem às estruturas secundárias e terciárias das proteínas, assim como no caso das proteínas que têm estruturas quaternárias. Esses níveis estruturais em proteínas são denominados como conformação nativa de uma proteína, tendo como característica maior estabilidade molecular, devido às interações intra e intermoleculares. Em um laboratório, quando uma proteína precisa ser isolada e caracterizada, tendo como fonte as células nas quais ela é sintetizada, haverá conseqüentemente alterações nesse microambiente celular. Essas alterações físicas e químicas no ambiente podem afetar a configuração da proteína, interferindo, conseqüentemente, na função biológica. Quando isso ocorre, a proteína encontra-se desnaturada, sua conformação nativa foi alterada devido à quebra das interações não covalentes, no entanto, mantendo as ligações peptídicas. A desnaturação das proteínas ocorre em valores extremos de pH, em altas temperaturas, agitação mecânica ou através de solventes orgânicos, sais, detergentes e substâncias químicas, tais como a ureia. A desnaturação pode, raramente, ser reversível, sendo que a proteína se drobará novamente em sua conformação natural quando a substância desnaturante for removida. Entretanto, para a maioria das proteínas, a desnaturação é irreversível: uma vez desnaturadas ficam permanentemente alteradas. Usualmente, as proteínas desnaturadas são frequentemente insolúveis, por isso, formam precipitados em solução.



### Assimile

Assimile mais sobre desnaturação de proteínas, assim como os procedimentos para identificação delas, lendo o capítulo correspondente no livro de Bioquímica Básica (MARZZOCO; TORRES, 2014)

## Métodos de purificação de proteínas

A purificação de proteínas pode ser realizada através de uma série de etapas e técnicas cromatográficas diferentes, que devem proceder utilizando uma sequência lógica, que envolve a preparação, o isolamento, a transferência e o acondicionamento da proteína

recém purificada, dentre outras etapas. Uma purificação eficiente deve ser realizada com o mínimo de etapas possíveis, tendo em vista o custo do processo e seu rendimento.



### Refleta

Refleta e aprenda sobre os aspectos envolvidos em um processo de purificação de proteínas lendo o artigo científico publicado na revista Química Nova na Escola. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc07/atual.pdf>>. Acesso em: 27 jan. 2017.



### Exemplificando

Alguns fármacos, suplementos alimentares e produtos biotecnológicos são obtidos a partir do isolamento e da purificação de uma proteína. Mas como isso é realizado? Primeiramente, o pesquisador deve estudar a proteína que será purificada: quais são as propriedades dessa proteína? A partir dessas considerações, poderão ser trilhadas diferentes formas de isolamento. Quais são as considerações gerais que devem ser analisadas inicialmente? Devemos refletir sobre qual será o uso da proteína, qual será a fonte de extração da proteína, dentre outros exemplos e finalizando com a pergunta sobre qual o custo monetário a ser gasto nessa purificação. Se tiver interesse sobre o assunto, acesse a aula, disponível em: <<http://graduacao.iqsc.usp.br/files/Aula05Bioql-PurProte%C3%AD-nas.pdf>>. Acesso em: 7 fev. 2017.



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre métodos de isolamento e purificação de proteínas, assistindo à videoaula da profa. Dra. Natalie Kudell (MIT, Massachusetts Institute of Technology). Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=xcMiQePzzZs>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

Assista à videoaula sobre eletroforese de proteínas acessando o *link*: <<https://www.youtube.com/watch?v=hWsE09bBP3o>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

## Metabolismo de proteínas

Já destacamos a importância das proteínas, ressaltando que elas formam o grupo quantitativamente mais importante entre as macromoléculas do corpo. Para exemplificar, um adulto pesando

70kg possui cerca de 10kg de proteínas, a maioria nos músculos. No nosso organismo, a proporção de outros compostos nitrogenados é baixa. Dessa forma, o balanço nitrogenado é regulado principalmente pelo metabolismo de proteínas. A testosterona e o cortisol são os principais hormônios que regulam o balanço nitrogenado. Mas como é esse balanço nitrogenado? Geralmente, nos adultos, ele encontra-se em equilíbrio, isso significa que a quantidade de nitrogênio proteico absorvido é aproximadamente a mesma que é excretada. Em crianças, por estarem em crescimento, o balanço é positivo, porque apenas uma parte do nitrogênio absorvido é excretado. E, finalmente, o balanço nitrogenado negativo ocorre apenas em consequência de doenças, tais como o câncer. As proteínas ingeridas na alimentação são degradadas em aminoácidos, que são absorvidos e distribuídos no organismo através do sangue. O ser humano é capaz de sintetizar 10 aminoácidos dos 20 existentes, portanto, esses são designados como aminoácidos não essenciais. Os outros devem ser consumidos na alimentação e são designados como aminoácidos essenciais.

Tabela 3.4 | Aminoácidos essenciais e não essenciais

Não essenciais	Essenciais	
Alanina	Arginina*	*Arginina: só necessário nas fases de crescimento
Asparagina	Histidina	
Ácido Aspártico	Isoleucina	
Cisteína**	Leucina	**cisteína produzida a partir do aminoácido essencial metionina
Ácido Glutâmico	Lisina	
Glutamina	Metionina	
Glicina	Fenilalanina	
Prolina	Treonina	
Serina		
Tirosina***		***tirosina: produzida a partir do aminoácido essencial fenilalanina

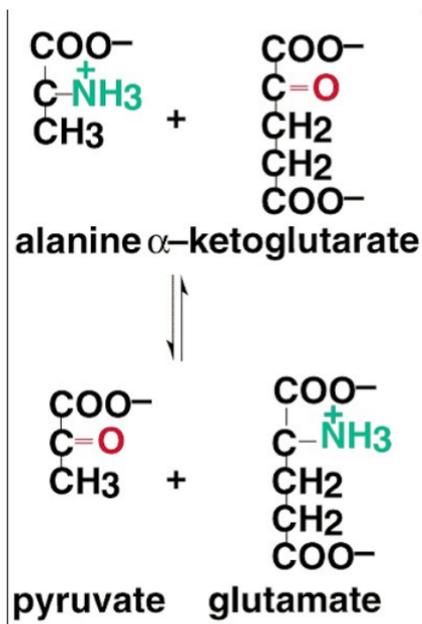
Fonte: elaborada pelo autor.

Vale destacar que a grande maioria dos seres vivos é incapaz de armazenar proteínas e/ou aminoácidos, dessa forma, os aminoácidos excedentes oriundos da alimentação são oxidados; isso corresponde a entre 10 e 15% das necessidades energéticas. Em um indivíduo adulto, com uma alimentação regular, cerca de 100g de aminoácidos são utilizados por dia, no fígado, para a biossíntese; ou são degradados. O nitrogênio é convertido em ureia e é excretado na urina. O esqueleto carbônico é utilizado para: a síntese de carboidratos, síntese de lipídeos ou para a formação do ATP. Um adulto degrada diariamente cerca de 300 a 400g de proteínas em aminoácidos, através do processo denominado proteólise. Por outro lado, quase que a mesma quantidade de aminoácidos é usada para a biossíntese de proteínas. A elevada taxa de formação e de degradação de proteínas no organismo é consequência do fato de que muitas proteínas têm uma meia-vida relativamente curta (uma média de 2 a 8 dias). No caso das enzimas-chave do metabolismo, elas têm uma meia-vida bem mais curta (cerca de poucas horas após sua síntese, elas são substituídas por novas enzimas). Até o momento, descrevemos o papel das proteínas no organismo nas reações químicas e na composição corporal, o que origina dois conceitos importantes: o pool de aminoácidos e o *turnover* de proteínas, os quais foram apresentados de forma resumida até o momento. Para a degradação total das proteínas a aminoácidos livres, há necessidade da atuação conjunta de várias enzimas com especificidades diferentes: as proteinases e as peptidases. Essas enzimas estão presentes tanto no trato gastrointestinal quanto no interior das células. Na degradação dos aminoácidos (transaminação e desaminação), é formado nitrogênio amínico, que, diferente do carbono, não é adequado para a oxidação e obtenção de energia. Dessa forma, os grupos amina dos aminoácidos são convertidos em ureia, caso não forem reutilizados em processos de biossíntese. A ureia produzida é excretada na urina.

Nas reações de transferência de grupamentos  $\text{NH}_2$ , denominadas como reações de transaminações, as enzimas que catalisam essas reações são denominadas de aminotransferases (também conhecidas como transaminases). O primeiro passo no catabolismo da maioria dos aminoácidos é a transferência do seu grupo -amino ao -cetoglutarato (Figura 3.6). Os produtos são um -cetoácido (oriundo do aminoácido original) e glutamato. O -cetoglutarato desempenha

um papel crucial no metabolismo, por aceitar os grupamentos amino de outros aminoácidos, convertendo-se, assim, em glutamato. O glutamato formado pela transaminação pode ser desaminado por oxidação ou ser usado como um doador do grupamento amino, na síntese dos aminoácidos não essenciais. As duas mais importantes reações catalisadas pelas aminotransferases são estas: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.

Figura 3.6 | Transaminases



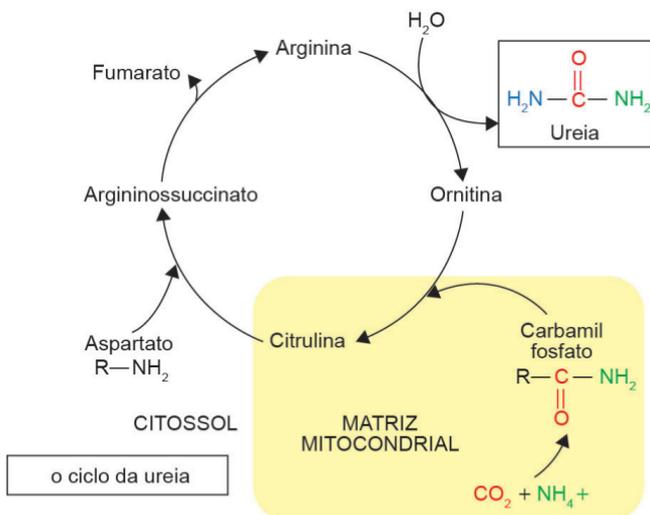
Fonte: <[https://www.ufpe.br/dbioq/portalbq04/metabolismo\\_de\\_aminoacidos.htm](https://www.ufpe.br/dbioq/portalbq04/metabolismo_de_aminoacidos.htm)>. Acesso em: 26 jan. 2017.

Ação das transaminases ou aminotransferases: transferência do grupamento -amino ao -cetoglutarato.

Por outro lado, se o grupamento  $\text{NH}_2$  é liberado como amônia, o processo é denominado como desaminação. Na desaminação oxidativa, o grupamento -amino é inicialmente oxidado a grupo imino, reduzindo  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$ . Essa reação ocorre principalmente no fígado, no qual se catalisa a conversão do glutamato em 2-oxiglutarato, liberando amônia (reação catalisada pela glutamato desidrogenase). A reação no sentido inverso leva à biossíntese de aminoácidos da família do glutamato.

**Ciclo da ureia:** a ureia é a principal forma de eliminação dos grupos amino oriundos dos aminoácidos e corresponde a mais de 90% dos componentes nitrogenados da urina. Um dos nitrogênios da ureia é fornecido pelo  $\text{NH}_3$  livre e o outro nitrogênio pelo aspartato. O glutamato é o precursor da amônia, devido à desaminação oxidativa catalisada pela glutamato desidrogenase e do nitrogênio do aspartato (obtido pela transaminação do oxaloacetato pela aspartato aminotransferase). O  $\text{CO}_2$  contribui com o carbono e o oxigênio da ureia. A ureia é produzida pelo fígado e é transportada no sangue até os rins, nos quais será excretada pela urina. A Figura 3.7 esquematiza o ciclo da ureia, mostrando resumidamente as principais etapas: a formação de carbamilo fosfato, em que são consumidas duas moléculas de ATP; a formação da citrulina, a qual é regenerada em cada volta do ciclo da ureia, da mesma forma que o oxalacetato é regenerado nas reações do ciclo de Krebs; síntese de arginossuccinato, em que a terceira e última molécula de ATP são consumidas na formação da ureia; clivagem de arginossuccinato; clivagem de arginina a ornitina e ureia, sendo que a arginase ocorre quase que exclusivamente no fígado, dessa forma, mesmo que os outros tecidos possam sintetizar a arginina, somente o fígado pode clivar a arginina, produzindo ureia.

Figura 3.7 | Ciclo da ureia



Fonte: <<http://3.bp.blogspot.com/-4dWrHMATqrl/T-tWJiRRjzl/AAAAAAAAAYI/UXpPwwwPrBY/s1600/cicloureia.jpg>>. Acesso em: 27 jan. 2017.

## **Metabolismo de aminoácidos: metabolismo dos esqueletos de carbono**

O catabolismo dos vinte aminoácidos oriundos das proteínas envolve a retirada dos grupos -amino, seguida pela degradação dos esqueletos de carbono restantes. O catabolismo das estruturas de carbono converge para a formação de sete produtos: oxaloacetato, -cetoglutarato, piruvato, fumarato, acetil CoA, acetoacetil CoA e succinil CoA. Essas substâncias entram nas vias do metabolismo intermediário, induzindo a síntese de glicose ou lipídio ou, dependendo das necessidades energéticas, na produção de energia através da oxidação a  $\text{CO}_2$  e água, pelo ciclo de Krebs. De acordo com a natureza dos seus produtos metabólicos, os aminoácidos podem ser classificados como cetogênicos ou glicogênicos, ou também como aminoácidos essenciais ou não essenciais. Os aminoácidos cujos processos catabólicos originam acetoacetato ou um de seus precursores (acetil CoA ou acetoacetil CoA) são classificados como cetogênicos, isso porque o acetoacetato é um membro do grupo de corpos cetônicos, o qual inclui o 3-hidroxiacetato e acetona (veremos esse assunto em outra seção, quando abordarmos o metabolismo e a formação dos corpos cetônicos). A leucina e a lisina são os únicos aminoácidos exclusivamente cetogênicos que podem ser encontrados nas proteínas. Por outro lado, os aminoácidos cujas reações catabólicas originam piruvato ou um intermediário do ciclo de Krebs são classificados como glicogênicos, visto que esses intermediários são substratos para a gliconeogênese (levam a formação de glicogênio no fígado e no músculo). A Tabela 3.5 resume os aminoácidos exclusivamente glicogênicos, glicogênicos e cetogênicos ou exclusivamente cetogênicos, assim como os essenciais e não essenciais.

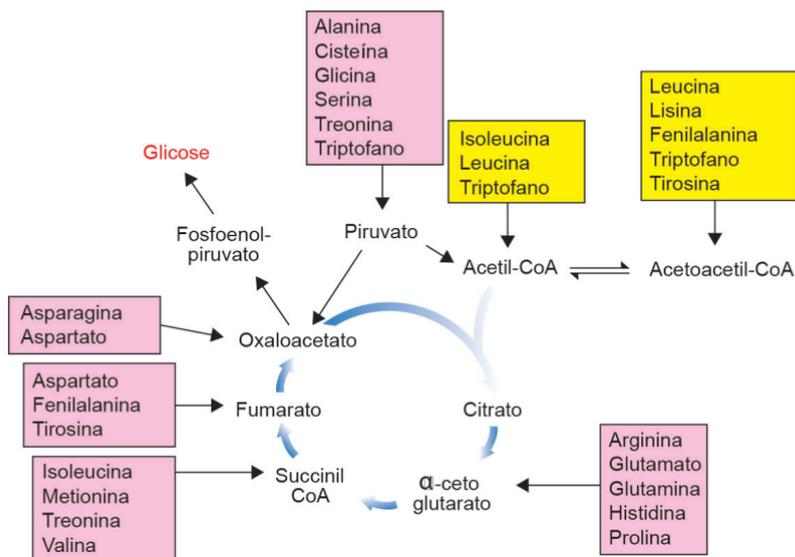
Tabela 3.5 | Classificação dos aminoácidos quanto a serem exclusivamente glicogênicos, glicogênicos e cetogênicos ou exclusivamente cetogênicos

	GLICOGÊNICOS	GLICOGÊNICOS E CETOGÊNICOS	CETOGÊNICOS
<b>Aminoácidos Não Essenciais</b>	Alanina	Tirosina	
	Asparagina		
	Aspartato		
	Cisteína		
	Glutamato		
	Glutamina		
	Glicina		
	Prolina		
	Serina		
<b>Aminoácidos Essenciais</b>	Arginina	Isoleucina	Leucina
	Histidina	Fenilalanina	Lisina
	Metionina	Triptofano	
	Treonina		
	Valina		

Fonte: elaborada pelo autor.

Para resumir e esquematizar o estudo da degradação dos aminoácidos, estes podem ser agrupados em seis grupos, de acordo com o principal produto formado, conforme mostrado na Figura 3.8. Alguns aminoácidos estão incluídos em mais de um grupo porque podem ter vias de degradação alternativas ou porque sua cadeia carbônica pode se dividir, originando substâncias diferentes.

Figura 3.8 | Destino dos esqueletos de carbono dos aminoácidos que foram agrupados de acordo com a substância que formam



Fonte: <[http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAAbf\\_4AC-39.jpg](http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAAbf_4AC-39.jpg)>. Acesso em: 26 jan. 2017.



### Assimile

Assimile mais sobre o ciclo da ureia, o metabolismo da amônia e de aminoácidos, estudando o capítulo correspondente ao metabolismo de aminoácidos no livro de *Bioquímica Básica*, 3a. edição (MARZZOCO; TORRES, 2014)

## Ácidos nucleicos (DNA e RNA), expressão e regulação da expressão gênica – visão geral

No armazenamento, na transmissão e expressão da informação genética, os ácidos nucleicos (DNA e os diferentes tipos de RNAs) cumprem funções cruciais. Fundamental é a capacidade de formação

do pareamento das bases nitrogenadas entre si. Vale ressaltar que a informação genética de todas as células está contida, armazenada, na sequência de bases do seu DNA, excetuando-se os vírus que têm o RNA como material genético. As partes funcionais, responsáveis por codificar estruturas ou funções hereditárias, são denominadas como genes. Em termos mais informais, o código genético se assemelha a um dicionário que fornece a correspondência entre uma sequência de bases nucleotídicas e uma sequência de aminoácidos. A maioria dos genes codifica proteínas, isso significa que tem informações para a diversidade de resíduos de aminoácidos de uma proteína, ou seja, sua sequência primária. Para que isso ocorra, cada resíduo de aminoácido é representado no DNA através de uma palavra-código (códon) de três pares de bases. Como exemplo, podemos citar o códon de DNA que para o aminoácido fenilalanina é TTC. Durante a divisão celular, todas as informações genéticas devem ser transmitidas da célula-mãe para as células-filhas. Para que isso ocorra, elas são totalmente copiadas durante a fase S (síntese) do ciclo celular, através do processo denominado replicação. Cada fita do DNA serve como matriz ou molde para a síntese de uma segunda fita, denominada fita complementar. Para que ocorra a expressão de um gene, isto é, para que ocorra a síntese da proteína codificada, a sequência de informação contida no DNA deve ser convertida em uma sequência proteica. Na verdade, o DNA não participa diretamente na síntese das proteínas; o que ocorre é que a informação deve ser transferida ou transportada do núcleo da célula para o citoplasma. Para que isso ocorra, a fita codificante da parte de relevância do gene deve ser reescrita ou, usando a palavra padrão em biologia molecular, deve ser transcrita em um RNA denominado RNA mensageiro (RNAm). A sequência desse RNA será complementar à fita codificante, se não considerarmos a troca de timina (DNA) por uracil (RNA). Voltando ao exemplo do códon de DNA para o aminoácido fenilalanina, a partir desse (TTC), será formado o códon de RNA (UUC). O RNAm, ao chegar no citoplasma, liga-se aos ribossomas, que convertem a informação do RNA em uma sequência peptídica. De forma resumida, a transmissão da informação depende da interação de códons de RNAm com um outro tipo de RNA, denominado RNAt (RNA transportador). Os RNAs transportadores inserem os aminoácidos correspondentes à sequência da informação presente no RNAm, presente nos ribossomas. Enzimas denominadas ligases de tRNA-aminoácidos são as que têm como função a transmissão ou

tradução da informação genética no nível de ácidos nucleicos para o nível de proteínas. O controle da expressão gênica é regulado por proteínas regulatórias, que podem ser denominadas como fatores de transcrição, ligando-se a sequências específicas de DNA e, assim, podendo ativar ou inibir a transcrição de genes. O controle da transcrição através desses fatores é reversível e é controlado por alguns ligantes ou por processos de interconversão. Os fatores de transcrição são denominados repressores, quando um fator bloqueia a transcrição, ou indutores, quando, ao contrário, induz a transcrição.



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre mecanismos da regulação gênica. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=-zz9CveVf6c>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

Assista à vídeoaula sobre transcrição e tradução – síntese proteica em: <<https://www.youtube.com/watch?v=rD9sDfvOxy8>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

Aprenda mais sobre mecanismos de expressão gênica lendo o artigo científico publicado na Revista de Biologia da USP. Disponível em: <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwisqo-yz-XRAhXCGJAKHRCmCwcQ-FggaMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ib.usp.br%2Frevista%2Fsystem%2Ffiles%2F02%2520express%25C3%25A3o%2520g%25C3%25AAnica.pdf&usq=AFQjCNHjqallTAIEVdz1dpbOawvmK0KVEg&sig2=xf6uMZGz-b6xLFy4anssBuQ&bv=bv.145822982,d.Y2l>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

## Sem medo de errar

Uma ligeira picadinha no calcanhar do bebê é o bastante para detectar precocemente algumas doenças graves, que podem interferir negativamente no desenvolvimento do bebê: esse é o teste do pezinho. A versão básica do teste do pezinho é oferecida na rede de saúde pública do país e detecta seis doenças: fenilcetonúria, hipotiroidismo congênito, fibrose cística, anemia falciforme, hiperplasia adrenal congênita e a deficiência de biotinidase. A fenilcetonúria, a doença sobre a qual Valéria está lendo, é causada pela deficiência no metabolismo do aminoácido fenilalanina. Seu acúmulo no organismo pode causar deficiência mental. Vamos responder os conceitos que a Valéria tem mais dúvidas?

Erros inatos do metabolismo: são alterações de origem genética que, na maioria das vezes, correspondem a um defeito enzimático capaz de interromper ou alterar uma via metabólica. Provocam, portanto, alguma alteração na síntese, na degradação, no armazenamento ou transporte de moléculas no organismo.

Aminoácido essencial: um aminoácido essencial é aquele que o organismo não é capaz de sintetizar, mas é fundamental para as funções biológicas e deve ser obtido da alimentação. Por outro lado, os aminoácidos não essenciais também são necessários para o organismo, mas podem ser sintetizados in vivo.

Transaminação: são reações de transferência de grupamentos NH<sub>2</sub>. As enzimas que catalisam essas reações são denominadas de aminotransferases (também conhecidas como transaminases). O primeiro passo no catabolismo da maioria dos aminoácidos é a transferência do seu grupo -amino ao -cetoglutarato. Os produtos são um -cetoácido (oriundo do aminoácido original) e glutamato.

## Avançando na prática

### Desnaturação de proteínas

#### Descrição da situação-problema

Afinal, “cozido” quer dizer cozido ou não? O ceviche é um prato feito com pequenos pedaços de peixe cru, marinados em suco de limão durante várias horas, dentro da geladeira. No final, são acrescentados azeite, cebola picada e temperos. A cozinha representa uma mistura de eventos físicos e químicos que ocorrem nela. Existe um livro chamado *O que Einstein disse a seu cozinheiro*, em que o escritor, um químico, imagina como seria a relação do Einstein com seu cozinheiro. Como Einstein explicaria o ceviche, o ovo cozido e as claras em neve para seu cozinheiro? O que ele diria em relação às proteínas presentes nesses alimentos?

#### Resolução da situação-problema

Einstein explicaria sobre o preparo do ceviche: o ácido cítrico presente no suco de limão altera as proteínas da carne do peixe devido a um processo chamado desnaturação. A conformação das proteínas dobradas ou torcidas perdem esses dobramentos

e torções, assumindo estruturas químicas diferentes. A conformação da proteína é responsável pela maioria de suas propriedades químicas e físicas, assim como por sua atividade biológica. Quando as conformações espaciais da proteína são alteradas, a proteína foi desnaturada, mantendo somente a estrutura primária, que é a cadeia peptídica formada pela sequência de aminoácidos ligados uns aos outros. Entre alguns fatores que alteram a estrutura de uma proteína estão alterações no pH, ação de solventes orgânicos, calor e até mesmo a agitação intensa (caso da obtenção das claras em neve através da agitação mecânica). Um exemplo comum é o que ocorre com o ovo quando ele é cozido ou frito. Na exposição ao calor intenso, ocorre a aglutinação e a precipitação da albumina, que é a proteína da clara do ovo, tornando-a branca.

## Faça valer a pena

**1.** Os componentes do corpo humano, incluindo as proteínas, estão em constante renovação através de reações de degradação e síntese. As concentrações de proteína são mantidas através da regulação dos processos de síntese e de degradação.

Qual das seguintes afirmativas está correta?

- a) Nos seres humanos, a principal via do metabolismo do nitrogênio, oriundo dos aminoácidos para a ureia, é catalisada pela ação conjunta e coordenada das enzimas aminotransferases e glutamato desidrogenase.
- b) Quantitativamente a amônia é o composto nitrogenado mais importante na urina.
- c) O metabolismo das proteínas promove a hidrólise e ressíntese de cerca de 56g de proteína corporal por dia.
- d) Os aminoácidos em excesso na dieta, ou seja, em excesso em relação às necessidades biossintéticas, são armazenados na forma de proteínas.
- e) A reação de aminotransferase usando alanina e alfa-cetoglutarato como substratos, originando glutamato e oxaloacetato como produtos.

**2.** O ciclo da ureia pode ser dividido em cinco reações principais. A ureia é sintetizada no fígado, secretada na corrente sanguínea, captada nos rins e excretada através da urina.

Qual das seguintes afirmativas sobre o ciclo da ureia está correta?

- a) A ureia excretada na urina é aumentada por uma dieta rica em proteínas.
- b) A ureia tem dois átomos de nitrogênio oriundos da amônia e alanina.
- c) A ureia é sintetizada diretamente através da hidrólise da ornitina.
- d) O ATP é necessário para a reação na qual o arginosuccinato sofre clivagem para dar origem à ornitina.
- e) O ciclo da ureia ocorre exclusivamente no citosol.

**3.** Se adicionarmos certos solventes, as proteínas podem sofrer alterações tanto em suas conformações quanto em suas funções biológicas. Entretanto, em algumas situações, a remoção do solvente permite que a proteína volte a assumir sua estrutura espacial inicial e as atividades biológicas.

Essas características demonstram que a conformação nativa das proteínas depende do tipo de estrutura de suas moléculas, que é:

- a) Primária.
- b) Secundária.
- c) Terciária.
- d) Quaternária.
- e) Desnaturação da proteína.

## Seção 3.3

### Introdução aos lipídeos

#### Diálogo aberto

João Gilberto é um aluno do primeiro ano do curso de Biologia, pai de duas crianças, Vitória e Vinícius (2 e 4 anos, respectivamente). A família toda é apaixonada por guloseimas – doces, sorvetes, biscoitos, batatas fritas e fast food em geral. Na disciplina de metabolismo celular, o professor deu um texto para os alunos lerem sobre os malefícios das gorduras trans. O texto iniciava descrevendo que as **gorduras trans** foram criadas para aumentar o sabor, melhorar a consistência e elevar o prazo de validade de alguns alimentos. Entre os alimentos industrializados que têm valores elevados de gordura trans estão: a pipoca de micro-ondas, os biscoitos, os sorvetes, os salgadinhos acondicionados em pacotes, vários itens de fast food, como a batata frita, os nuggets e aquelas tradicionais tortinhas doces. Por enquanto, essas características são benéficas e agregam vantagens aos alimentos, principalmente relacionadas ao sabor. No entanto, o texto continua descrevendo que a gordura trans provoca efeitos prejudiciais ao nosso organismo e que esses malefícios são superiores aos provocados pelo próprio **colesterol** e pelas **gorduras animais saturadas**, vilões já conhecidos da população em geral. Pesquisas recentes descrevem que as gorduras trans aumentam os riscos de doenças cardiovasculares, visto que o consumo excessivo contribui para o aumento dos níveis do colesterol do tipo **LDL** e diminui os níveis do colesterol do tipo **HDL**. Além disso, esses estudos demonstram que a gordura trans provoca um aumento dos hormônios pró-inflamatórios e inibição dos hormônios anti-inflamatórios, deixando a pessoa mais vulnerável aos processos inflamatórios. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que a ingestão diária máxima de gordura trans não deve ultrapassar o equivalente a 1% das calorias obtidas pela alimentação. Infelizmente, no Brasil, o consumo médio diário desse tipo de gordura alcança cerca de 3%, ou seja, 3 vezes superior à recomendação da OMS. Para se ter

uma ideia disso, é o equivalente a uma porção grande de batata frita comprada em fast foods ou a quatro biscoitos recheados de chocolate. O professor de metabolismo celular sugeriu que os alunos elaborassem uma tabela contendo o significado das palavras destacadas em negrito no texto. Vamos auxiliar João Gilberto na contextualização desses conceitos? Um resultado positivo da leitura desse texto é que João Gilberto começará a restringir o consumo diário de gordura trans por ele e por toda sua família.

## Não pode faltar

### Estrutura e função dos lipídeos

Quando pensamos em lipídeos, imediatamente lembramos das gorduras, que são uma das espécies de lipídeos. Constituem um grupo heterogêneo de substâncias orgânicas insolúveis em água que podem ser extraídas dos tecidos, usando-se solventes apolares (lipossolúveis). Devido às características hidrofóbicas, os lipídeos corporais encontram-se compartimentalizados (como exemplos, os lipídeos inseridos na membrana plasmática e os triacilgliceróis presentes nos adipócitos) ou associados a proteínas para serem transportados pelo sangue (na forma de lipoproteínas). Eles estão presentes em vários alimentos como, a gema do ovo, as gorduras animais, o leite e os óleos vegetais.

Os lipídios desempenham diversas e importantes funções biológicas, atuando, por exemplo, como:

- Combustível: reserva energética de plantas e animais.
- Isolantes: isolante térmico e mecânico do corpo de animais.
- Estrutural: os lipídeos anfipáticos são utilizados pelas células na formação de membranas.
- Funções especiais: os esteroides, eicosanoides e alguns metabólitos de fosfolipídeos têm a função de sinalização celular (atuam como hormônios, mediadores e segundo mensageiros).

Podem ter como função serem agentes emulsificantes (ácidos biliares), cofatores enzimáticos (por exemplo, a vitamina K), entre outras funções.

Os lipídeos podem ser classificados em algumas classes principais: Ácidos Graxos; Triacilgliceróis; Fosfolipídeos; Vitaminas A, D, E e K; Glicolipídeos; Ceras; Glicerofosfolipídeos; Esfingolipídeos e Esteróides. A maioria dos lipídeos é formada por ácido graxo (ácido orgânico mono carboxílico) e não apresenta um grupo químico que os caracterize, mas são agrupados devido à sua natureza oleosa e solubilidade em solventes apolares, tais como o clorofórmio e o éter. Vale ressaltar que são ácidos monocarboxílicos (contém apenas um grupo carboxila – COOH), sendo que esse grupamento carboxílico terminal se liga a uma longa cadeia de hidrocarbonetos, cujo número de átomos de carbono varia de 4 a 24 (Figura 3.9).

Figura 3.9 | Estrutura de um ácido graxo

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$	$\text{COO}^-$
<b>Cadeia de hidrocarbonetos hidrofóbicos</b>	<b>Grupamento carboxila hidrofílico</b>

Fonte: elaborada pelo autor.

Os ácidos graxos encontrados com maior abundância na natureza apresentam um número par de átomos de carbono, sendo que esse número “par” resulta na forma que estes são produzidos nas células (as reações de síntese dos ácidos graxos envolvem a condensação de unidades de acetato, que tem dois átomos de carbono). Existem ácidos graxos com número ímpar de átomo de carbono na natureza, mas são bastantes raros. As cadeias de ácidos graxos podem não conter ligações duplas, ou seja, serem saturados (um exemplo, o ácido palmítico). Por outro lado, alguns ácidos graxos têm uma ou mais ligações duplas isoladas, sendo, portanto, chamados insaturados (os mais comuns são o ácido oleico e o linoleico). Dois ácidos graxos são essenciais para os seres humanos: o ácido linoleico, precursor das prostaglandinas, e o ácido linolênico. Caso o ácido linoleico esteja ausente da dieta, o ácido araquidônico também será considerado essencial, visto que o ácido linoleico é precursor do ácido araquidônico. Quando existem



Tabela 3.6 | Alguns ácidos graxos com importância fisiológica

SATURADOS	Número de átomos de Carbono		SIGNIFICADO FISIOLÓGICO
Butírico	4		Os ácidos graxos com comprimento de cadeia de 4 a 10 átomos de carbono são encontrados, principalmente, no leite.
Cáprico	10		
Mirístico	14		
Palmitico	16		Os lipídeos estruturais e os triacilgliceróis apresentam, principalmente, ácidos graxos contendo no mínimo 16 carbonos
Esteárico	18		
Araquídico	20		
Lignocérico	24		Componente dos cerebrosídeos
INSATURADOS		Número de insaturações	
Palmitoleico	16	1	
Oleico	18	1	
Linoleico	18	2	Ácido graxo essencial
Linolênico	18	3	Ácido graxo essencial
Araquidônico	20	4	Precursor das prostaglandinas

Fonte: elaborada pelo autor.



### Exemplificando

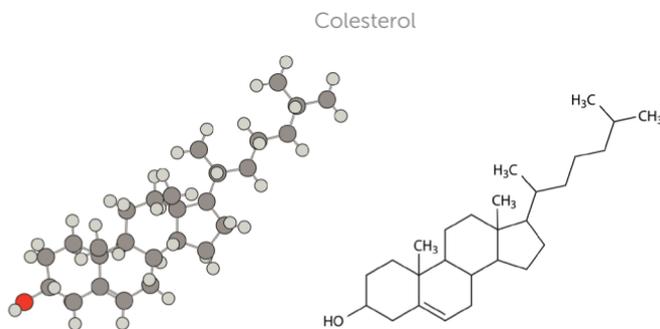
Os nomes comuns dos ácidos graxos, em geral, são oriundos das fontes nas quais eles são encontrados ou extraídos. Dessa forma, o ácido palmítico é extraído do óleo da palma, os ácidos linoleico e linolênico são extraídos do óleo de linhaça e o ácido oleico do óleo de oliva.

Os ácidos graxos saturados estão relacionados ao aumento do nível de colesterol sanguíneo, por outro lado, as gorduras insaturadas (mono e poli) induzem a diminuição dos níveis de colesterol total de sangue, atuando, principalmente, na redução de colesterol ruim. Dessa forma, a substituição da ingestão de gorduras saturadas, presentes em maior quantidade em alimentos de origem animal, pelas insaturadas correlaciona-se com o efeito protetor contra o surgimento de doenças coronarianas.

Lípídeos com importância fisiológica: entre estes, podemos destacar os triacilgliceróis, os glicerofosfolípídeos, os esfingolípídeos, os esteroides e as lipoproteínas plasmáticas. Os triacilgliceróis são os lípídeos mais abundantes da natureza e podem também ser denominados como triglicerídeos ou triglicérides. Os triacilgliceróis são substâncias essencialmente apolares, pois as partes polares de suas substâncias precursoras (hidroxila do glicerol e carboxilas dos ácidos graxos) se perdem na formação das ligações éster. Desta forma moléculas altamente hidrofóbicas, que podem ser armazenadas nas células de forma praticamente anidra. Os triglicerídeos podem ser hidrolisados, liberando ácidos graxos e glicerol, o que pode ser visualizado na Figura 3.10. Caso essa hidrólise seja feita em meio alcalino, formam-se sais de ácidos graxos, em uma reação chamada saponificação, dando origem aos sabões. Os glicerofosfolípídeos são substâncias derivadas do glicerol que contêm fosfato na sua estrutura. Um glicerofosfolípídeo mais simples é o ácido fosfatídico ou, em pH fisiológico, o fosfatidato, o qual tem uma molécula de glicerol esterificada a dois ácidos graxos nos carbonos 1 e 2, e a ácido fosfórico no carbono 3. O fosfatidato é um componente presente nas membranas celulares e é um intermediário na síntese de triglicerídeos e de outros glicerofosfolípídeos. Outros exemplos de glicerofosfolípídeos são a fosfatidiletanolamina, a fosfatidilcolina, a fosfatidilserina, o fosfatidilglicerol, o fosfatidilinositol e a cardiolipina. Essas substâncias têm funções cruciais no metabolismo celular. Podem existir como componentes estruturais da membrana plasmática os lípidios anfipáticos: um exemplo são os fosfolípídeos, em que a porção hidrofílica é constituída pelo grupamento fosfato, que apresenta carga negativa em pH fisiológico. Quanto aos esfingolípídeos, temos como exemplos as esfingomielinas (têm esse nome porque foram descobertas na bainha de mielina, que reveste os axônios de células nervosas), os cerebrosídeos e os gangliosídeos (são

encontrados predominantemente no cérebro). Os esteroides são lipídeos que têm um núcleo tetracíclico característico em sua estrutura, sendo a estrutura básica a molécula de colesterol. O colesterol, estrutura demonstrada na Figura 3.11, é o precursor dos hormônios esteroides (os hormônios sexuais e do córtex das glândulas supra-renais), dos sais biliares e da vitamina D. Além disso, o colesterol atua como componente estrutural importante nas membranas de células animais, sendo que o sistema de anéis da molécula de colesterol constitui um plano rígido, influenciando, assim, na rigidez da membrana plasmática. O colesterol, no organismo humano, é transportado pelas lipoproteínas plasmáticas, usualmente ligado a ácidos graxos insaturados, formando ésteres de colesterol.

Figura 3.11 | Estrutura do colesterol



Fonte: <<http://media.istockphoto.com/vectors/structural-chemical-formulas-of-cholesterol-molecule-vector-id475632162>>. Acesso em: 6 fev. 2017.

O grupo hidroxila, parte polar da molécula, é mostrado em vermelho na primeira estrutura; pode efetuar ligações com um ácido graxo, formando um éster de colesterol, uma substância mais apolar que o colesterol.

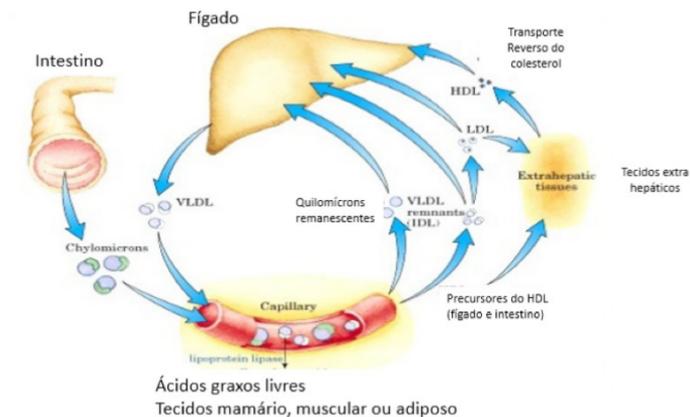
Apesar de exercer essas importantes funções no organismo que foram destacadas, o colesterol é bem conhecido por sua associação maléfica com a aterosclerose. Nas células vegetais, a concentração de colesterol é, em média, 100 vezes menor do que nas células animais, por isso que, em se tratando de finalidades dietéticas e nutricionais, os vegetais são considerados como índice zero em teor de colesterol. As plantas têm quantidades consideráveis de outros esteroides, denominados como fitoesteróis, que divergem estruturalmente do colesterol apenas quanto aos substituintes existentes na cadeia lateral. E, por último, descreveremos as lipoproteínas

plasmáticas, que são partículas esféricas constituídas por um núcleo central de lipídeos apolares – ésteres de colesterol e triacilgliceróis –, envolto por uma monocamada de lipídeos anfipáticos (fosfolipídeos e colesterol), na qual estão associadas moléculas de proteína. Como os lipídeos são insolúveis em meio aquoso, eles são transportados, no sistema circulatório, em agregados hidrossolúveis associados a proteínas, formando as lipoproteínas plasmáticas (Figura 3.12). A classificação das lipoproteínas está baseada nas propriedades físico-químicas de cada grupo, que têm diferenças na composição lipídica e proteica.

As lipoproteínas plasmáticas encontradas nos seres humanos normais são:

- Quilomícrons: constitui a principal forma de transporte dos triglicerídeos da dieta até os tecidos. São sintetizados na mucosa intestinal a partir dos lipídeos da dieta, os quais são transportados até os tecidos.
- Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, *very low density lipoproteins*): têm por função transportar triglicerídeos de origem endógena do intestino delgado e do fígado para os tecidos.
- Lipoproteínas de densidade baixa (LDL, *low density lipoproteins*): ricas em colesterol que são transportados até as células.
- Lipoproteínas de alta densidade (HDL, *high density lipoproteins*): atuam na captação do colesterol ao nível celular, levando-o até o fígado, no qual é catabolizado e eliminado.

Figura 3.12 | Transporte dos lipídeos no sangue – lipoproteínas



Fonte: adaptada de <<https://goo.gl/BzR6xr>>. Acesso em: 6 fev. 2017.



## Pesquise mais

Pesquise mais sobre "Lípídeos, lipoproteínas e apoproteínas" lendo o capítulo do livro *Bioquímica Clínica* que pode ser acessado em: <<http://www.laboratoriocentral.com.br/wp-content/uploads/2010/08/Bioq.Clinica-Lipídios-Lipoproteínas.pdf>>. Acesso em: 6 fev. 2017.



## Reflita

Reflita sobre o uso de esteróis vegetais na alimentação lendo o artigo científico que pode ser acessado pelo link: <<http://www.revista-fi.com/materias/288.pdf>>. Acesso em: 6 fev. 2017.

Efeitos de agentes físicos e químicos sobre os lípídeos: os ácidos graxos saturados são relativamente resistentes à oxidação fora do organismo, por outro lado, os ácidos graxos insaturados são oxidados na presença de oxigênio, levando a um processo denominado rancificação. Nos alimentos, os principais fatores relacionados à oxidação dos lípídeos estão correlacionados com a quantidade de oxigênio presente, visto que o processo de rancificação oxidativa não ocorre na ausência de O<sub>2</sub>. Além disso, outros fatores interferem nesse processo de rancificação, tais como o tipo de gordura (se tem ácido graxo insaturado e se o grau de saturação influencia na rancidez oxidativa). Dessa forma, os ácidos linolênico e linoleico sofrem processos de oxidação 64 e 100 vezes mais rapidamente que o ácido oleico, respectivamente. A exposição à luz também acelera a velocidade da reação, assim como a temperatura, assim, os alimentos susceptíveis a oxidação devem ser protegidos da incidência direta de luz e também armazenados em temperaturas mais baixas (manter os alimentos refrigerados). Para exemplificar, a cada aumento de 10°C na temperatura, a reação entre o oxigênio e os lípídeos contendo insaturações duplica.

A presença ou não de duplas ligações influencia muito nas características dos óleos e gorduras, dessa forma, quanto maior o número de insaturações, menor o ponto de fusão da substância. Assim, moléculas que têm muitas insaturações são líquidas em temperatura ambiente. Por outro lado, substâncias que apresentam pouca ou nenhuma insaturação têm maior ponto de fusão e, conseqüentemente, são

sólidas em temperatura ambiente. Vale ressaltar que, na área alimentícia, os lipídeos são utilizados em óleos de cozinha, maioneses, alguns tipos de cremes, manteigas, margarinas, dentre outros produtos; no entanto, para a extração e fabricação dessas substâncias lipídicas, são fundamentais três procedimentos químicos: a hidrogenação, a interesterificação e o fracionamento. A hidrogenação dos lipídeos é uma reação química que adiciona hidrogênio às ligações duplas presentes nos grupos acil insaturados. É uma reação muito importante para a indústria de alimentos, porque permite a conversão do óleo ou gordura líquida em produtos semissólidos, como a margarina. Além disso, a vantagem desse processo químico é a redução na susceptibilidade à rancificação ou deterioração oxidativa. No processo de interesterificação, há a substituição de ácidos graxos esterificados ao glicerol, através da reação química entre um triacilglicerol e um ácido graxo ou entre dois triacilgliceróis. Um novo triglicerídeo é formado, tendo características físicas, química e organolépticas diferentes. Na indústria, principalmente na alimentícia, interesterificação e o fracionamento são processos alternativos que auxiliam na resolução da produção de gorduras trans geradas pela hidrogenação parcial. Vale ressaltar que esta gordura é prejudicial à saúde, visto que aumenta o colesterol ruim e diminui o colesterol bom, causando problemas, como aterosclerose, diabetes, distúrbios inflamatórios, entre outros. A gordura trans está presente em alimentos, como as batatas fritas, os sorvetes, os biscoitos e a manteiga, dentre outros alimentos industrializados.



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre "Os tipos e os efeitos da rancidez oxidativa nos alimentos" lendo o artigo publicado na revista *Food Ingredients Brasil*. O processo de rancificação é a principal causa de deterioração de alimentos ricos em lipídeos, ocasionando alterações indesejáveis de sabor, cor, consistência e aroma do alimento. Disponível em: <<http://www.revista-fi.com/materias/379.pdf>>. Acesso em: 5 fev. 2017.

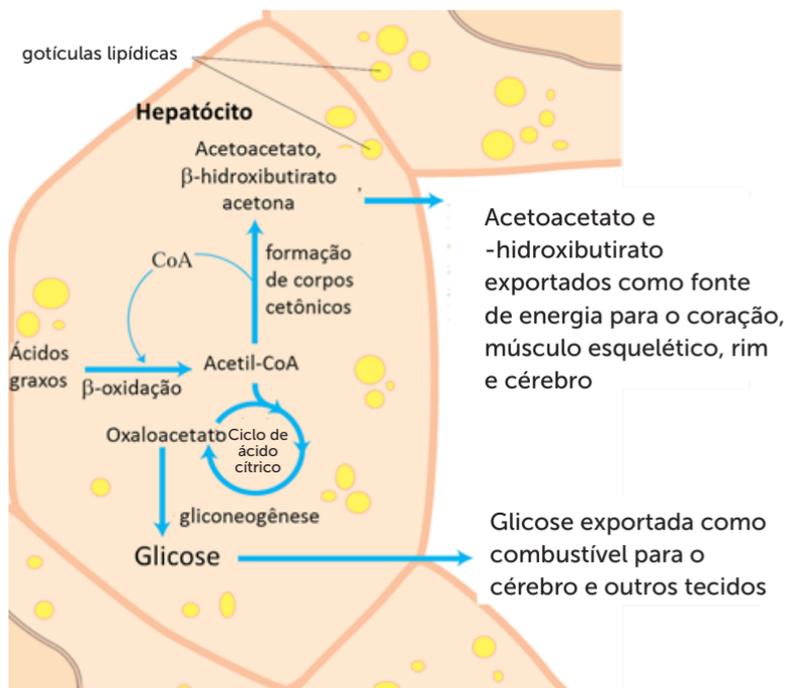
Uma maneira de classificar os lipídeos é baseada na presença ou não de ácidos graxos em sua constituição. Dessa forma, os que não são saponificáveis, uma vez que reagem com bases, formando sabões. Em termos de energia, fornecem acetil-CoA para o ciclo de Krebs, sendo consideradas as biomoléculas mais energéticas.



Assimile mais sobre os lipídeos e os principais conceitos envolvidos nesse tema lendo o artigo *Os lipídios e suas principais funções*, descrevendo as funções desempenhadas pelos lipídeos nos seres vivos, destacando-se como sendo os principais depósitos de energia. Fornecem aroma, sabor e palatabilidade aos alimentos. Disponível em: <<http://www.revista-fi.com/materias/541.pdf>>. Acesso em: 5 fev. 2017.

Corpos cetônicos: os corpos cetônicos são um combustível alternativo para as células. As mitocôndrias presentes no fígado têm a capacidade de desviar o excesso de acetil CoA (oriundo do metabolismo de ácido graxo ou da oxidação do piruvato) para a produção de corpos cetônicos. Os corpos cetônicos são as substâncias: acetoacetato, 3-hidroxiacetato e a acetona. Eles são produzidos quando a produção de acetil CoA excede a demanda de energia no hepatócito; isso ocorre quando há uma oferta aumentada de ácidos graxos no plasma sanguíneo. Esses eventos ocorrem tipicamente no diabetes e no jejum, em que o acetil CoA será convertido em corpos cetônicos, os quais serão utilizados para a formação de energia nos tecidos periféricos. São considerados como importantes fontes de energia porque: são solúveis em solução aquosa e, dessa forma, não precisam ser transportados pelas lipoproteínas ou pela albumina, como os outros lipídeos; são sintetizados no fígado durante períodos em que a quantidade de acetil CoA presente excede a capacidade de oxidação pelo fígado; são utilizados por tecidos tais como o músculo esquelético e cardíaco e córtex renal, de acordo com sua concentração no sangue. A Figura 3.13 demonstra a utilização dos corpos cetônicos pelos tecidos periféricos. Em situações de jejum prolongado, o cérebro pode utilizar os corpos cetônicos como combustível, quando o nível dessas substâncias estiver elevado. Como é a biossíntese dos corpos cetônicos? Em concentrações elevadas de acetil CoA nas mitocôndrias do fígado, duas moléculas de acetoacetil CoA sofrem uma reação de condensação. A incorporação de um outro grupo acetil forma o 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), que, através do ciclo de Lynen, leva à formação do acetato livre por meio da quebra do acetil CoA. Por sua vez, o acetoacetato pode ser reduzido em 3-hidroxiacetato ou, através de uma reação de descarboxilação, ser convertido em acetona. A acetona não pode ser metabolizada e é eliminada pelos pulmões ou excretada na urina.

Figura 3.13 | Formação de corpos cetônicos e utilização do acetoacetato e hidroxibutirato como fonte de energia



Fonte: <[http://2.bp.blogspot.com/-gdb58ZwfUyQ/UKWm9\\_JQe1/AAAAAAAAAg8/Echn-XwV104/s1600/figado+no+jejum8cm.png](http://2.bp.blogspot.com/-gdb58ZwfUyQ/UKWm9_JQe1/AAAAAAAAAg8/Echn-XwV104/s1600/figado+no+jejum8cm.png)>. Acesso em: 6 fev. 2017.



## Assimile

Assimile mais sobre os corpos cetônicos e a ocorrência típica em situações de redução drástica da ingestão de carboidratos (jejum ou dietas restritivas em carboidratos) ou distúrbios metabólicos (diabetes), consultando o livro de Bioquímica Básica (MARZZOCO; TORRES, 2014), capítulo 16, páginas 190 a 212, sobre o metabolismo de lipídeos.

## Sem medo de errar

Lendo o artigo científico apresentado pelo professor de metabolismo celular, João Gilberto teve noção do risco que ele e a família tinham com a ingestão excessiva e diária de gorduras trans. João Gilberto acredita que o ingresso na faculdade já está rendendo

resultados para a melhora na qualidade de vida, principalmente em relação aos seus filhos que têm menos de 5 anos de idade. João Gilberto elaborou a seguinte tabela, contendo os conceitos destacados em negrito no texto e que são importantes para a assimilação do conteúdo de bioquímica.

Tabela 3.7 | Conceitos relacionados a colesterol e gorduras trans

<p><b>GORDURA TRANS</b></p>	<p>As <b>gorduras trans</b> são formadas durante o processo industrial no qual há a hidrogenação dos ácidos graxos insaturados, com o intuito de transformar óleos vegetais líquidos em gordura semissólida. Além disso, esse processo é utilizado para melhorar a consistência dos alimentos, aumentar a vida de prateleira de alguns alimentos e melhorar o sabor dos alimentos.</p>
<p><b>GORDURAS ANIMAIS SATURADAS</b></p>	<p>A <b>gordura saturada</b> é um dos dois tipos de <b>gordura</b> ou de lipídeos que podem estar presentes nos alimentos. É diferente da <b>gordura insaturada</b>, visto que não há ligação dupla entre dois átomos de carbono numa cadeia de ácido graxo. Significa que a cadeia é completamente <b>saturada</b> com átomos de hidrogênio, tendo apenas ligações simples entre os átomos de carbono.</p>
<p><b>COLESTEROL LDL</b></p>	<p><b>Colesterol LDL</b>, é a sigla de <i>Low Density Lipoprotein</i>: significa lipoproteína de baixa densidade. Aumenta as chances de doenças cardiovasculares porque o <b>colesterol LDL</b> pode acumular nas paredes das artérias, por isso, ele é chamado de mau colesterol.</p>
<p><b>COLESTEROL HDL</b></p>	<p><b>HDL</b>, do inglês, <i>High Density Lipoproteins</i>, que significa lipoproteínas de alta densidade. Ao contrário do LDL (mau colesterol), o HDL é conhecido como bom <b>colesterol</b>. Este é capaz de absorver o colesterol depositado nas artérias, removendo-o das artérias e transportando-o de volta ao fígado, para ser eliminado.</p>

Fonte: elaborada pelo autor.

## Avançando na prática

### Fitoesteróis

#### Descrição da situação-problema

João Gilberto aprendeu muito que a prevenção e o tratamento das doenças cardiovasculares são objetos de estudo em saúde pública e que os fatores correlacionados aos maus hábitos alimentares, ao sedentarismo, à obesidade, dentre outros fatores, induzem

um aumento da incidência dessas doenças na população. Na metade do século passado foi demonstrado que os fitoesteróis presentes em óleos vegetais, incluindo a soja, poderiam ser utilizados para reduzir as concentrações plasmáticas de colesterol. Atualmente, os estudos demonstram que os fitoesteróis têm outras finalidades terapêuticas, que, em geral, acometem os idosos, uma vez que estão relacionados ao processo de envelhecimento. Assim, o câncer e outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo (Alzheimer, doenças neurodegenerativas, processos inflamatórios, dentre outros distúrbios) têm sido investigadas quanto ao uso dos fitoesteróis. Estes estão presentes em abundância em vegetais e em algumas espécies marinhas. São encontrados em alimentos que contêm alta concentração de lipídeos, como os frutos oleaginosos (nozes, amendoins, amêndoas etc.), em alguns tipos de legumes, frutas e grãos, em geral. Entretanto, as maiores fontes dos fitoesteróis são as frações insaponificáveis de óleos vegetais, incluindo o já citado óleo de soja, mas também estão presentes em óleos de girassol e de canola. Apesar desses estudos terem se iniciado na década de 1950, você conhece o mecanismo de ação dos fitoesteróis quanto à diminuição dos níveis de colesterol sanguíneo? João Gilberto gostaria de saber mais sobre isso, visto que agora quer aumentar a qualidade de vida dele e da família.

### **Resolução da situação-problema**

Os esteróis vegetais, também conhecidos como fitoesteróis, são substâncias orgânicas encontradas abundantemente na natureza, podem ser obtidos através do fracionamento das porções não saponificáveis de gorduras de animais e plantas. Todos têm o esqueleto básico peridrociclopentanofenantreno. Lendo mais sobre o assunto, foi verificado que os fitoesteróis apresentam, como mecanismo de ação, uma diminuição da absorção intestinal de colesterol exógeno (de origem alimentar) e endógeno (de origem biliar), por meio de competição nas micelas e consequente aumento da eliminação fecal. Entretanto, os processos pelos quais os esteróis vegetais interferem com a absorção de colesterol não estão ainda completamente elucidados, contudo, ainda, são reconhecidas três possíveis atividades para esse efeito. Efeitos físico-químicos, efeitos no local de absorção e efeitos do "tráfego" intracelular de esteróis.

## Faça valer a pena

- 1.** Os corpos cetônicos constituem um combustível alternativo para os tecidos periféricos. As mitocôndrias presentes no fígado têm a capacidade de desviar o excesso de acetil CoA (oriundo do metabolismo de ácido graxo ou da oxidação do piruvato) para a produção de corpos cetônicos. Qual das seguintes afirmativas sobre a utilização de corpos cetônicos como combustível está correta?
- a) Os corpos cetônicos são sintetizados em resposta a níveis elevados de ácidos graxos no fígado, quando a quantidade de acetil CoA excede sua capacidade de oxidação.
  - b) Os corpos cetônicos são insolúveis em solução aquosa e assim precisam de transportadores no sangue.
  - c) Os corpos cetônicos não podem ser utilizados pelo cérebro, da mesma forma que os ácidos graxos.
  - d) A acetona, uma forma de corpo cetônico, é utilizada pelo organismo como forma de energia.
  - e) Quando as concentrações plasmáticas de corpos cetônicos estão elevadas, o fígado oxida-os de forma eficiente para produzir energia.
- 2.** O colesterol é um tipo de lipídeo e participa de processos vitais no organismo, incluindo a síntese de sais biliares e hormônios esteroidais. Com relação ao colesterol, um tipo específico de lipídeo, é correto afirmar que:
- a) O colesterol faz parte da composição química das membranas das células e é precursor dos hormônios sexuais masculino (testosterona) e feminino (estrógeno).
  - b) Nas células vegetais, o excesso de colesterol diminui a eficácia da fotossíntese.
  - c) O colesterol é encontrado em alimentos de origem tanto animal quanto vegetal, uma vez que é derivado do metabolismo dos carboidratos.
  - d) Na espécie humana, o excesso de colesterol melhora a eficiência da passagem do sangue no interior dos vasos sanguíneos, acarretando a arteriosclerose.
  - e) O colesterol tem uma hidroxila, portanto, é uma substância polar.

**3.** Antigamente era usual, entre as famílias da população rural, armazenar os óleos utilizados em frituras com o intuito de fabricar sabão. Para isso, acrescentavam também água e soda cáustica (hidróxido de sódio, NaOH). A mistura era aquecida até obter a consistência do sabão desejado.

A respeito desse tipo de reação, assinale a alternativa correta:

- a) O óleo utilizado nas frituras é um tipo de lipídeo imiscível em água.
- b) O sabão produzido remove as gorduras, dissolvendo-as ao mesmo tempo, uma vez que toda sua cadeia é apolar.
- c) O hidróxido de sódio tem características ácidas.
- d) A reação que forma o sabão é chamada de esterificação.
- e) O óleo, por ser líquido, é miscível em água.



# Metabolismo de lipídeos, integração do metabolismo e sinalização celular

## Convite ao estudo

Seja bem-vindo ao estudo sobre o metabolismo de lipídeos, integração do metabolismo e sinalização celular. Ressaltando que sua pró-atividade será essencial na trajetória acadêmica e profissional, isso dependerá em maior parte ao seu empenho em investigar de forma sistemática os objetos de estudo apresentados nas disciplinas do seu curso. Esta unidade do Metabolismo Celular demonstrará que os lipídeos fornecem um meio eficiente para armazenar energia para uso posterior. O processo de biossíntese de ácido graxo, com o intuito de armazenar a energia, e o de degradação de ácido graxo, para a utilização da energia, são, em muitas maneiras, o inverso um do outro. Os ácidos graxos mobilizados a partir dos triacilgliceróis são oxidados com o intuito de suprir as nossas necessidades energéticas. Durante o repouso ou exercício físico moderado, os ácidos graxos são a nossa principal fonte de energia. Veremos que através da -oxidação de ácidos graxos será produzido acetil-CoA, demonstrando, dessa forma, que o ciclo de Krebs recebe acetil-CoA não somente a partir da degradação de carboidratos. Veremos como a transmissão de sinais está no contexto da regulação do metabolismo energético nas células, o que criará uma excelente oportunidade para resumirmos as principais características das vias metabólicas descritas em todas as unidades. Fundamentalmente, a regulação do metabolismo é realizada através da interferência direta em algumas reações bioquímicas que participam do metabolismo, aumentando, diminuindo ou inibindo sua atividade. Nos mamíferos, a ação hormonal auxilia para

que o metabolismo seja regulado de forma global e integrada. A coordenação das respostas de diferentes órgãos e tecidos à mesma sinalização permite que a reação química seja adequada ao organismo como um todo, e isso pode ser obtido pela ação hormonal. Veremos que eles atuam sobre tecidos específicos, induzindo respostas específicas, mas o surpreendente é que o conjunto das respostas celulares é integrado e ocorre de forma cooperativa, harmonizando e ajustando o organismo a determinadas condições fisiológicas. Aprenderemos que o mecanismo pelo qual há interação células-hormônios para efetuar alterações nos processos intracelulares é chamado de transdução de sinal, podendo culminar com a indução de um segundo mensageiro. Os segundos mensageiros pertencem a uma classe de compostos agrupados não pelas características químicas, mas de acordo com sua função. Seremos apresentados a alguns segundos mensageiros importantes: o AMP cíclico, os íons  $\text{Ca}^{2+}$  e derivados de fosfolípidos de membrana. Veremos que o aumento intracelular na concentração de AMP cíclico, consequência da ação hormonal, resultará na ativação de um tipo de proteína quinase, denominada proteína quinase dependente de AMP cíclico. Por sua vez, a ação catalítica da proteína quinase pode ser exercida sobre diversas proteínas: algumas serão ativadas em virtude da fosforilação e outras serão inibidas, perdendo sua atividade. Aprenderemos que os hormônios epinefrina, glucagon e insulina têm papel fundamental na regulação metabólica, sendo que a liberação de cada um deles é regulada pela concentração da glicemia; sendo assim, a insulina é liberada em resposta à hiperglicemia e o glucagon é liberado em resposta à hipoglicemia. Não custa lembrar que, para você conseguir assimilar todo o conteúdo, correlacionando os diferentes eventos celulares, é necessário acompanhar a disciplina pelo livro didático, acessar os *links* de pesquisa e sempre procurar aprender mais. Acreditamos que este livro didático fornecerá um equilíbrio ideal de informações que facilitará o trabalho dos professores, mas principalmente seu aprendizado, meu caro aluno!

# Seção 4.1

## Metabolismo de lipídeos

### Diálogo aberto

A história real de uma criança de oito anos é relatada no filme “O óleo de Lorenzo”. A criança possuía uma doença rara chamada **adrenoleucodistrofia (ALD)**. Os pais, inconformados com a situação do filho e com o pouco conhecimento que havia sobre a doença, passaram a pesquisar, eles mesmos, um possível tratamento para o filho. O filme descreve a descoberta de um óleo – o “**óleo de Lorenzo**” – que reduz fortemente o desenvolvimento da doença. Como podemos relacionar a doença de Lorenzo, o óleo que estagnou seu desenvolvimento e os neurônios que todos nós possuímos? A adrenoleucodistrofia é uma doença genética ligada ao cromossomo X, por isso acomete principalmente os homens. É uma doença extremamente rara e que resulta de alterações em uma **proteína transportadora presente na membrana dos peroxissomas**, interferindo na atividade funcional dessas organelas. Os sintomas da doença são progressivos e iniciam-se com uma fraqueza corporal e distúrbios neurológicos. As alterações neurológicas são os sintomas mais graves da doença e ocorrem por causa do **acúmulo dos ácidos graxos** nos tecidos cerebrais, reduzindo a transmissão dos impulsos nervosos. Na ALD, os distúrbios neuronais resultam da destruição da bainha da mielina (camada protetora presente nos neurônios, que auxilia na transmissão dos impulsos nervosos) devido ao **acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa**. Vamos explicar os conceitos destacados em negrito e entender melhor a relação entre ALD e os ácidos graxos de cadeia longa?

### Não pode faltar

## Metabolismo de lipídeos

Veremos agora o metabolismo de lipídeos no tecido adiposo e no fígado. Os triacilgliceróis constituem a mais importante reserva de

energia dos animais. As gorduras são armazenadas principalmente pelos adipócitos e, nesse tecido, estão em constante atividade de síntese e de degradação. Os triglicerídeos são utilizados pelos adipócitos como precursores para a lipogênese (biossíntese das gorduras), a partir das lipoproteínas do tipo VLDL e quilomícrons. Lembrando que, tanto as VLDL quanto as quilomícrons são formadas no fígado, no intestino e transportadas pelo sangue. Na superfície interna dos capilares sanguíneos está localizada a lipase lipoproteica, que degradará os triacilgliceróis em ácidos graxos e glicerol, os quais serão captados pelos adipócitos e convertidos novamente em gorduras. Por outro lado, a lipólise (degradação das gorduras) é catalisada pela lipase hormônio sensível, uma enzima que tem esse nome por ser regulada por diferentes hormônios através da interconversão dependente de AMPc. No sangue, os ácidos graxos são transportados na forma não esterificada (forma livre). Os ácidos graxos de cadeia longa são transportados ligados à albumina, e os de cadeia curta, mais solúveis em sistemas aquosos, estão dissolvidos no sangue.

Vimos, até agora, como é o metabolismo das gorduras no tecido adiposo e veremos, a seguir, como é a degradação de ácidos graxos no fígado. A captação de ácidos graxos por muitos tecidos, a partir do sangue, é intensa, porque eles formam gordura a partir dos ácidos graxos ou obtêm energia através da degradação oxidativa destes. Esse metabolismo é particularmente intenso no fígado. A degradação dos ácidos graxos ocorre principalmente através da -oxidação, uma via metabólica que ocorre na matriz mitocondrial. Primeiramente, os ácidos graxos são ativados à acil-CoA no citoplasma através da ligação com a coenzima A. A partir de um sistema de transporte, denominado transportador de carnitina, os ácidos graxos ativados chegam até a matriz mitocondrial na qual serão degradados, formando acetil-CoA. Os resíduos de acetil formados poderão ser oxidados no ciclo de Krebs, formando  $\text{CO}_2$ ; nesse processo são formadas coenzimas reduzidas e, através da fosforilação oxidativa, forma-se o ATP. Caso a produção de acetil-CoA exceda a demanda de energia das células hepáticas (fácil de entender: ocorre quando há oferta aumentada de ácidos graxos no plasma sanguíneo – típico em situações de jejum e no diabetes), o excesso é convertido em corpos cetônicos (vimos essa produção na Unidade 3, Seção 3.3). Por outro lado, a síntese dos ácidos graxos e gorduras ocorre principalmente no tecido adiposo e no fígado, mas são sintetizados

em menor quantidade nos rins, pulmões e nas glândulas mamárias. Nesse processo, a primeira etapa é a carboxilação do acetil-CoA a maloni-CoA, reação catalisada pela acetil-CoA carboxilase (essa enzima é chave na síntese de ácidos graxos). A biossíntese de ácidos graxos ocorre através da ácido graxo sintase. Através da multifuncionalidade da ácido graxo-sintase, parte de uma molécula de acetil-CoA é prolongada através da conversão de grupos malonil a palmitato em sete ciclos de reação. Em cada ciclo, uma molécula de  $\text{CO}_2$  é liberada. O ácido graxo é alongado em cerca de duas unidades de carbono por vez. O agente redutor participante dessa reação é o  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ , oriundo da via das pentoses fosfato ou das reações da isocitrato desidrogenase e enzima málica. O alongamento dos ácidos graxos, catalisado pelo ácido graxo sintase, termina com a formação do palmitato (contendo 16 átomos de carbono e nenhuma insaturação). A partir do palmitato, podem ser originados outros ácidos graxos mais longos e insaturados através de outras reações. A partir de ácidos graxos ativados (acil-CoA) e glicerol-3-fosfato serão formadas as gorduras. Para chegarem até os tecidos periféricos, são empacotadas como lipoproteínas do tipo VLDL e secretadas para o sangue.

De forma resumida, vimos até o momento o metabolismo de gorduras no fígado e no tecido adiposo e veremos a seguir como ocorre tanto a degradação e a síntese dos ácidos graxos (saturados e insaturados) quanto a biossíntese do colesterol.

### **Degradação de ácidos graxos (-oxidação)**

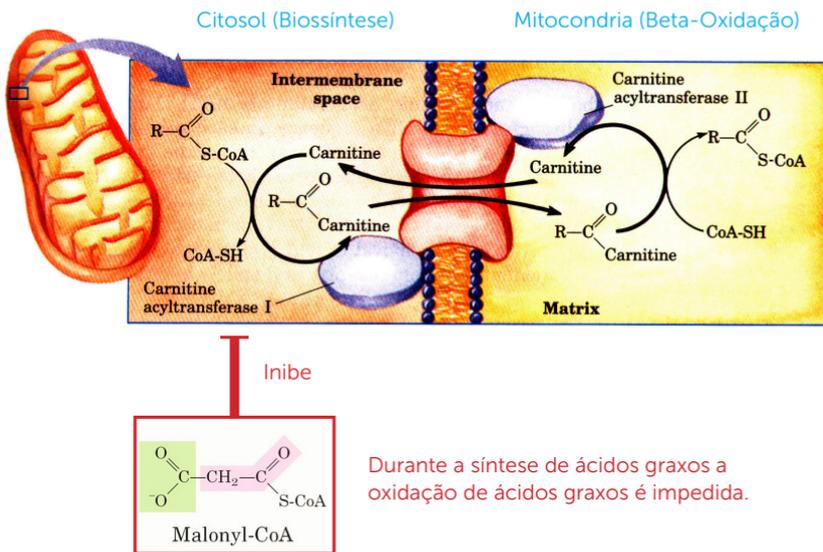
Para que ocorra a degradação dos ácidos graxos é necessário a ativação, o transporte e a oxidação dos ácidos graxos. Após entrar na célula, os ácidos graxos são ativados através da transferência de derivados CoA, formando-se acil-CoA. Para que isso ocorra, é necessário, a cada ácido graxo, a utilização de duas moléculas de ATP. Para entrar nas mitocôndrias, os resíduos acil são transferidos para a carnitina, formando a acil-carnitina, que pode ser transportada através da membrana mitocondrial interna. A degradação dos ácidos graxos ocorre na matriz mitocondrial, através de reações oxidativas cíclicas, nas quais são degradados em unidades com dois átomos de carbono, como acetil-CoA (denominado ácido acético ativado). Anterior à liberação de grupamentos acetil, cada grupo  $\text{CH}_2$  localizado no C-3 do resíduo acil (conhecido como carbono) será

oxidado a grupamento cetônico. Por isso, a via metabólica é chamada -oxidação, que está estreitamente relacionada ao ciclo de Krebs e à cadeia respiratória. A -oxidação consta em uma série cíclica de quatro reações; ao final das destas a acil-CoA é encurtada em dois carbonos, que são liberados na forma de acetil-CoA, com a produção de  $FADH_2$  e NADH. Resumidamente, as quatro reações e as enzimas que participam nessas catálises são:

1. A primeira etapa é a desidratação da acil-CoA em C-2 e C-3, formando enoil-CoA, com ligação dupla em formação trans, utilizando FAD que será convertido a  $FADH_2$ . É a única reação irreversível da via e é catalisada pela acil-CoA desidrogenase. Vale destacar que existem três isoenzimas da acil-CoA desidrogenase, cada uma com uma especificidade: uma especializada em ácidos graxos de cadeia longa (12-18 átomos de carbono), de cadeias médias (4-14 átomo de carbono) e de cadeias curtas (4-8).
2. A segunda etapa da degradação dos ácidos graxos é a adição de uma molécula de água (uma reação de hidratação) na ligação dupla da enoil-CoA, com a formação de -hidroxiacil-CoA. Reação catalisada pela enoil-CoA hidratase.
3. Oxidação do grupo hidroxila a carbonila, levando a formação de uma -cetoacil-CoA e NADH, catalisada pela -hidroxiacil-CoA desidrogenase; os equivalentes de redução são transferidos para  $NAD^+$ , que segue para a cadeia respiratória.
4. Cisão ou decomposição da -cetoacil-CoA por reação com uma molécula de CoA, formando acetil-CoA e uma acil-CoA com dois átomos de carbono a menos; essa acil-CoA refaz o ciclo várias vezes, até ser totalmente transformada em acetil-CoA, reação catalisada pela tiolase.

Para que ocorra a degradação completa de ácidos graxos de cadeia longa, o ciclo deve rodar várias vezes; como exemplo, para o ácido graxo estearil-CoA (contém 18 átomos de carbono), o ciclo ocorre oito vezes. A acetil-CoA produzida pode ser metabolizada no ciclo de Krebs ou ser utilizada para a síntese de ácidos graxos. Em excesso de acetil-CoA, o fígado levará a produção de corpos cetônicos. A Figura 4.1 esquematiza o local em que ocorre a biossíntese e a degradação dos ácidos graxos, assim como o transporte dos grupos acila pela carnitina na membrana mitocondrial.

Figura 4.1 | A biossíntese dos ácidos graxos ocorre no citosol e a -oxidação ocorre na mitocôndria



Fonte: adaptada de <<http://saude.hi7.co/saude/saude-561f2f13920a4.jpg>>. Acesso em: 21 fev. 2017.

A maioria dos ácidos graxos é saturada e tem número par de átomos de carbono, conforme citamos na Unidade 3, Seção 3.3. Vimos, até agora, que eles são degradados através da -oxidação, ou seja, beta-oxidação. Fora a -oxidação, existem outras vias de degradação dos ácidos graxos: a degradação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos, a degradação de ácidos graxos insaturados, a e a -oxidação, ou seja, alfa e a ômega-oxidação, além da degradação nos peroxissomas.

### Degradação de ácidos graxos insaturados

Após a retirada de algumas unidades de dois átomos de carbono (na forma de acetil-CoA) pelo ciclo de Lynen, o ácido graxo insaturado pode dar origem a dois tipos de enoil-CoA, de acordo com a posição original da dupla ligação na molécula (a posição da insaturação é denominada pela letra delta ( $\Delta$ ) e um número): caso a dupla ligação for de número ímpar, como a  $\Delta$ -9 presente no ácido oleico, será formada uma cis- $\Delta$ -3-enoil CoA; caso seja de número par, como

a 12 do ácido linoleico, resulta uma cis-4-enoil-CoA. Para que ocorra a oxidação dessas acil-CoA insaturadas, são necessárias, além das enzimas da -oxidação, outras enzimas que as transformarão em trans-2-enoil-CoA, o intermediário insaturado da -oxidação, substrato da enoil-CoA hidratase. Isso ocorre pelo fato da enoil-CoA-hidratase converter apenas substratos com ligação dupla em formação trans; a enoil-CoA correspondente é convertida através de uma isomerase de isômero cis no isômero trans.

### **Degradação de ácidos graxos com número ímpar de carbonos**

A -oxidação dos ácidos graxos que contêm número ímpar de átomos de carbono produz propionil-CoA, o qual é convertido a succinil-CoA. Os ácidos graxos que contêm número ímpar de átomos de carbono são minoritários entre os ácidos graxos da dieta e também são oxidados pela via da -oxidação. No entanto, na última volta do ciclo de Lynen tem início com uma acil-CoA que contém 5 átomos de carbono e produz uma molécula de acetil-CoA e uma de propionil-CoA, em vez de duas moléculas de acetil-CoA. Para que ocorra a oxidação do propionil-CoA, esse será convertido a succinil-CoA, um intermediário do ciclo de Krebs, e, através da conversão, a oxaloacetato poderá ser utilizada na gliconeogênese. Desta forma, através da formação de propionil-CoA, os ácidos graxos com cadeia ímpar podem levar à formação de glicose. Nas reações para a isomerização do metil-malonil-CoA a succinil-CoA, há necessidade da coenzima B12 para a atividade da mutase. Além disso, na reação de carboxilação do propionil-CoA a metil-malonil-CoA, a enzima carboxilase precisa, para sua atividade catalítica, da coenzima biotina.

### **Degradação de ácidos graxos com cadeias muito longas**

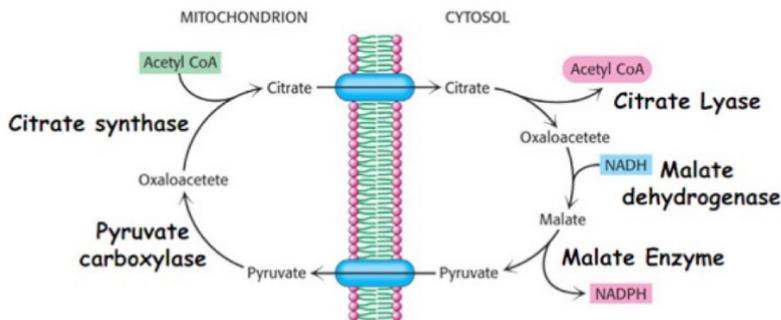
Uma forma alternativa da -oxidação ocorre nos peroxissomas do fígado, sendo que os produtos de degradação serão o acetil-CoA e o peróxido de hidrogênio, que será decomposto pela catalase, enzima presente nos peroxissomas.

### **Síntese de ácidos graxos**

Em animais vertebrados, a biossíntese de ácidos graxos é catalisada por uma enzima multifuncional denominada ácido graxo-sintase. É um sistema enzimático que fica localizado no citoplasma e utiliza

acetil-CoA como molécula inicial para a síntese de ácidos graxos. Através de uma reação cíclica, o resíduo acetil é sete vezes prolongado em cada unidade C2. O agente de redução é o NADPH + H<sup>+</sup>, sendo o produto final da reação o ácido graxo palmitato (contém 16 átomos de carbono). O ácido palmítico é o precursor usado para a produção de ácidos graxos saturados mais longos ou insaturados. Em seres humanos, a maior parte da produção endógena de ácidos graxos ocorre no fígado e, em menor quantidade, no tecido adiposo. Os ácidos graxos são produzidos principalmente a partir de carboidratos e do excedente de proteínas ingeridos na alimentação. Conforme descrevemos na via que leva à produção de ácidos graxos, o substrato inicial é o acetil-CoA e o produto final é o palmitato. A biossíntese ocorre no citosol, para onde deve ser transportado o acetil-CoA produzido na mitocôndria, principalmente a partir de piruvato, através do complexo piruvato desidrogenase. Os carbonos do grupo acetila são transportados sob a forma de citrato porque a membrana mitocondrial interna é impermeável à acetil-CoA, dessa forma, a primeira etapa da síntese de ácidos graxos é o transporte de acetil-CoA para o citossol. Precisamos realizar algumas considerações iniciais sobre a regulação das vias metabólicas: a síntese dos ácidos graxos é regulada a partir de diversos mecanismos de controle, mas ocorre primordialmente quando a carga energética na célula está elevada (razão ATP/ADP alta) e o acetil-CoA disponível pode ser utilizado para o armazenamento como gordura. Proteínas e carboidratos, que são os precursores de ácidos graxos, são degradados a acetil-CoA e oxaloacetato, que sofrerão condensação, levando à formação de citrato, através da primeira enzima do ciclo de Krebs, a citrato sintase. Em condições elevadas de aporte energético, o citrato não pode ser oxidado pelo ciclo de Krebs, devido à inibição da enzima isocitrato desidrogenase, e será transportado para o citosol pela tricarboxilato translocase, em que haverá a condensação com oxaloacetato e acetil-CoA, com um gasto de uma molécula de ATP, em uma reação catalisada pela citrato liase. A seguir, o oxaloacetato será reduzido a malato pela malato desidrogenase citosólica. O malato será substrato da enzima málica produzindo piruvato e NADPH. A Figura 4.2 esquematiza o transporte do grupo acetila da acetil-CoA, sob a forma de citrato, da mitocôndria para o citoplasma, além das enzimas envolvidas nesse processo.

Figura 4.2 | Transporte do grupamento acetila do acetil-CoA sob a forma de citrato, da mitocôndria para o citosol, mostrando as principais enzimas envolvidas no processo. O piruvato formado retorna à mitocôndria, através da piruvato translocase, em que será convertido a oxaloacetato pela ação da piruvato carboxilase



Fonte: <<http://1.bp.blogspot.com/-iQKC4sfUvU4/TfOD8f8JsdI/AAAAAAAAABw/MUUnkQoOHbHU/s1600/s%25C3%25ADntese+AG.png>>. Acesso em: 22 fev. 2017.

Após essa sequência de reações, a síntese de ácidos graxos terá acetil-CoA e malonil-CoA como doadores de átomos de carbono e NADPH como agente redutor. Para a síntese de ácidos graxos, haverá uma união em sequência de unidades de dois carbonos, sendo a primeira unidade proveniente de acetil-CoA e todas as reações subsequentes provenientes de malonil-CoA. Conforme citado anteriormente, a síntese de ácidos graxos é catalisada por um sistema enzimático chamado sintase de ácidos graxos, fazendo parte desse sistema uma proteína sem função enzimática denominada proteína carregadora de acila (ACP), que sempre estará ligada à cadeia do ácido graxo em crescimento.

### Pesquise mais

Pesquise mais sobre a síntese de ácidos graxos, especificamente o ácido palmítico, assistindo à videoaula do prof. Dorival Filho, acessando o [link](#), disponível em:

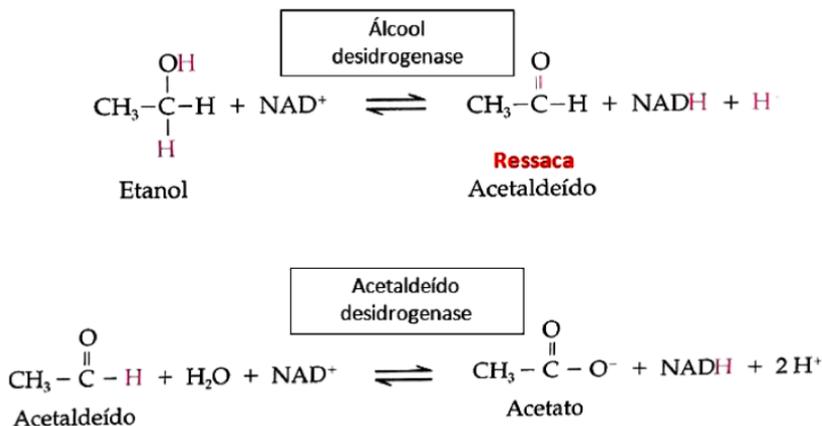
<[https://www.youtube.com/watch?v=8S5wQwwCj\\_8](https://www.youtube.com/watch?v=8S5wQwwCj_8)>. Acesso em: 22 fev. 2017.

## Metabolismo do etanol

A ingestão de etanol pelos seres humanos na alimentação garante uma rápida absorção pelo intestino, sendo detectado no sangue minutos após a ingestão. O nível máximo sanguíneo ocorre depois

de 60 a 90 minutos após a ingestão alcoólica, entretanto, a velocidade de absorção depende de diferentes condições (se o estômago está vazio ou não, a presença de açúcar, a presença de ácido carbônico, entre outras características). A partir do sangue, ele se difunde através das membranas celulares, distribuindo-se por todos os tecidos, inclusive o cerebral. O fígado é o principal órgão responsável pela metabolização do etanol, neste ele é oxidado a acetaldeído em uma reação catalisada pelo álcool desidrogenase citosólica (uma reação idêntica à última etapa da fermentação alcoólica que ocorre em leveduras, sendo, no caso do metabolismo de etanol em humanos, no sentido inverso). A Figura 4.3 mostra a reação de conversão do etanol em acetaldeído (uma substância responsável pela famosa ressaca).

Figura 4.3 | Reação de conversão do etanol em acetaldeído, sendo que o equilíbrio da reação favorece a formação do etanol, mas a oxidação continua levando à conversão do acetaldeído em acetato



Fonte: <[http://images.slideplayer.com.br/21/6809078/slides/slide\\_39.jpg](http://images.slideplayer.com.br/21/6809078/slides/slide_39.jpg)>. Acesso em: 22 fev. 2017.

O equilíbrio da reação favorece a formação do etanol, mas a oxidação continua prosseguindo, levando à conversão do acetaldeído em acetato, reação catalisada pela acetaldéido desidrogenase mitocondrial. Este é convertido em acetil-CoA através da catálise pelo acetato-CoA ligase, tendo gasto de ATP e, através dessa conversão, estabelecendo a conexão com o metabolismo intermediário (metabolismo de carboidratos). A etapa limitante da

degradação do etanol é limitada pela atividade do álcool desidrogenase, através da quantidade disponível de  $\text{NAD}^+$ . Os efeitos metabólicos do álcool ilustram o fato das concentrações relativas das formas oxidadas e reduzidas das coenzimas como fatores reguladores do metabolismo. A oxidação do etanol aumenta os níveis de NADH citosólico nas células hepáticas, em que fisiologicamente a concentração de  $\text{NAD}^+$  é bem maior que a de NADH. A elevada concentração de NADH desloca a reação catalisada pela lactato desidrogenase, no sentido da formação de lactato, impedindo que o piruvato derivado de aminoácidos possa ser transformado em glicose através da gliconeogênese. O lactato (ácido láctico) pode ter um aumento da concentração sanguínea em até cinco vezes os valores fisiológicos, podendo levar a uma acidose.



### Exemplificando

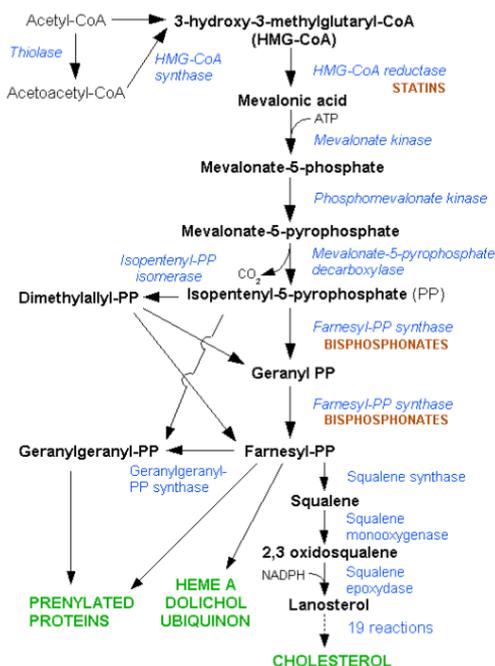
O álcool é socialmente aceito como uma substância de uso lícito, em outras palavras, é considerado como uma droga de abuso liberada. Apresenta elevado potencial para causar dependência e promove muito mais vítimas do que outras drogas, incluindo o uso de opiáceos (substâncias obtidas a partir do ópio, como a morfina, a codeína e a heroína). A ingestão elevada de etanol pode levar à ocorrência de hipoglicemia e levar ao coma. Isso pode ocorrer devido ao impedimento da gliconeogênese (conforme demonstrado na Figura 4.3) aliado à ingestão de álcool sem a ingestão concomitante de nutrientes, dessa forma, diminuindo a reserva de glicogênio hepático. Além disso, o aumento na produção de acetil-CoA associado à reduzida disponibilidade de glicose leva à cetose, agravando ainda mais a situação da acidose metabólica. Ainda, elevadas concentrações de acetaldeído causam efeitos tóxicos no fígado e em outros órgãos, devido ao extravasamento deste. O consumo elevado de etanol durante anos ocasiona lesões hepáticas e a formação do fígado gorduroso (armazenamento hepático de lipídeos). Isso ocorre devido aos elevados níveis de NADH e acetil-CoA formados na metabolização do etanol no fígado, levando a uma síntese aumentada de gorduras, incluindo o colesterol. Esse aumento no conteúdo de gordura hepática (de menos que 5% para mais de 50% do peso seco do órgão) pode ser reversível no início do processo de intoxicação e lesão hepática. No entanto, no alcoolismo crônico, o tecido hepático é substituído por tecido conjuntivo, levando a um quadro de cirrose hepática, cujo grau de lesão hepática é irreversível.

O consumo de álcool na gravidez tem efeitos deletérios em relação ao desenvolvimento do feto, especialmente sobre o sistema nervoso central, sendo uma das principais causas de deficiência intelectual e perda da visão em crianças.

## **Metabolismo do colesterol**

O colesterol é um componente essencial das membranas celulares em organismos animais. A necessidade diária (cerca de 1g) pode ser completamente sanada pelo corpo através da produção endógena. Entretanto, devido à alimentação, apenas cerca de metade do colesterol é proveniente da biossíntese corporal (a qual ocorre em maior concentração no fígado – cerca de 50% –; o restante na pele e intestino), o restante é obtido através da alimentação. No organismo, o colesterol está distribuído principalmente nas membranas plasmáticas (bicamada lipídica), ou foi utilizado na transformação em ácidos biliares. Outra parcela do colesterol serve para a biossíntese dos hormônios esteroidais. Cerca de 1g de colesterol é secretado na bile e, dessa forma, excretado. Conforme já ressaltamos, o colesterol pertence à classe de isoprenóides, cuja síntese se inicia com acetil-CoA. O acetil-CoA é precursor de todos os átomos de carbono constituintes do colesterol (tem 27 átomos de carbono) e o agente redutor é o NADPH, o mesmo agente utilizado na síntese de ácidos graxos. As enzimas que participam da síntese do colesterol estão presentes no citosol e no retículo endoplasmático. A síntese do colesterol pode ser dividida em quatro etapas, composta de dezenas de reações. Na primeira etapa, a partir de três moléculas de acetil-CoA é formado o mevalonato, um composto contendo 6 átomos de carbono. Na segunda etapa o mevalonato é convertido em isopentenil-difosfato, um composto do tipo isopreno ativo. Na terceira parte, seis dessas moléculas do tipo isopreno (cada uma contendo três átomos de carbono) são ligadas, formando o esqualeno (contém 30 átomos de carbono). E, por último, o esqualeno é ciclizado e, com a separação de três átomos de carbono, é convertido em colesterol.

Figura 4.4 | Representação esquemática da síntese do colesterol



Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/HMG-CoA\\_reductase\\_pathway.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/HMG-CoA_reductase_pathway.png)>. Acesso em: 22 fev. 2017.

Etapas da síntese do colesterol. O colesterol é sintetizado primariamente a partir do acetil -CoA através da cascata da enzima HMG-CoA redutase, formando HMG-CoA, o qual é reduzido a mevalonato. O mevalonato é convertido em isoprenóide (isopentenil-pirofosfato) através de fosforilação à custa de ATP e de uma reação de descarboxilação. A partir de seis unidades de isoprenóides há a formação do esqualeno (30 átomos de carbono), com redução por NADPH e produção de PPI (pirofosfato). Finalmente, através da ciclição do esqualeno haverá a conversão em colesterol, através de várias etapas que incluem a perda de grupos metila e o consumo de NADPH e O<sub>2</sub>.



### Assimile

Saiba mais sobre o metabolismo de lipídeos, incluindo o metabolismo de etanol e de colesterol, estudando o capítulo 16 do livro de Bioquímica Básica (Marzocco & Torres, 2014).



## Refleta

Existe na membrana mitocondrial interna um sistema de transporte específico. Os grupamentos acila dos ácidos graxos ativados são, no citoplasma e através da enzima carnitina-aciltransferase, transferidos para a carnitina, antes de serem “trocados” como acil-carnitina por carnitina livre na matriz mitocondrial. Esse transportador é a etapa limitante da degradação mitocondrial de ácidos graxos. O malonil-CoA, um precursor da biossíntese de ácidos graxos, inibe a carnitina-aciltransferase e, conseqüentemente, a entrada de ácidos graxos na matriz mitocondrial. Reflita também que o mais importante agente regulador da -oxidação de ácidos graxos é a relação  $\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$ . Se a cadeia respiratória não tiver gasto de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , para, por ausência de  $\text{NAD}^+$ , o ciclo de Krebs e também a -oxidação.



## Exemplificando

A degradação oxidativa completa de uma molécula de palmitato fornece aproximadamente 129 moléculas de ATP, o que representa uma energia grande. Essa elevada quantidade de energia faz das gorduras em formas ideais de reserva de energia metabólica. Para exemplificar, os ursos em hibernação utilizam a degradação de gorduras para cobrir as necessidades energéticas por cerca de seis meses e, ao mesmo tempo, através da cadeia respiratória, produzir a água necessária para a sobrevivência.

## Sem medo de errar

O filme “O óleo de Lorenzo” relata a história de uma criança portadora de uma doença rara chamada adrenolecodistrofia (parte da história e do filme pode ser visualizada acessando sites da internet ou alugando o filme em locadoras).

O óleo de Lorenzo, desenvolvido e extraído pelo pai do Lorenzo, conforme apresentado no filme, é uma mistura de ácidos graxos de cadeia curta que, juntamente com uma dieta restritiva em gorduras, reduz a formação de ácidos graxos de cadeia longa, dessa forma diminuindo seu acúmulo no organismo e a progressão na destruição da bainha de mielina. Os peroxissomas usualmente oxidam os ácidos graxos de cadeia longa e a síntese de acetil-CoA ocorre na primeira fase desse processo metabólico. Para que isso ocorra, há necessidade do transporte dos ácidos graxos de cadeia longa por

uma proteína transportadora presente na membrana dos peroxissomas, ativando-os em ácidos graxos de cadeia longa-CoA para que ocorra a -oxidação nos peroxissomas. Quando há uma mutação no gene responsável por codificar essa proteína transportadora na membrana dos peroxissomas, o resultado é a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. Relembrando que a energia dos ácidos graxos é liberada através da -oxidação, sendo que nos peroxissomas há o encurtamento das cadeias muito longas dos ácidos graxos, e na mitocôndria há a degradação completa dos ácidos graxos.

## Avançando na prática

### Degradação *versus* síntese de ácidos graxos

#### Descrição da situação-problema

O professor da disciplina de Metabolismo Celular resolveu inverter o processo de ensino-aprendizagem. Até o momento, ele pedia para os alunos realizarem a elaboração de tabelas a fim de resumirem alguns conceitos importantes para o conteúdo da disciplina. Desta vez, ele apresentou uma tabela que contém sumarizados os aspectos relevantes em relação a degradação e síntese de ácidos graxo, além de pedir que os alunos descrevessem os eventos que compõem a tabela. Vamos realizar essa contextualização por escrito da tabela?

Tabela 4.1 – Degradação e síntese de ácidos graxos.

	Degradação de ácidos graxos	Síntese de ácidos graxos
Localização celular	Matriz celular	Citosol
Carreador de acila	Coenzima A	Proteína carreadora de acila
Necessidade de ATP	Um ATP necessário para ativar o ácido graxo	Consome um ATP por dois carbonos incorporados no alongamento da cadeia de ácido graxo
Unidade de produto/ unidade doadora	Unidades acetila, de dois átomos de carbono (acetil-CoA)	Intermediário com 3 átomos de carbono (malonil-CoA)

Fonte: elaborada pelo autor.

## Resolução da situação-problema

À primeira vista, a síntese de ácidos graxos parece ser o inverso exato da sua degradação. Como exemplo, os grupamentos acila são formados e a degradação ocorre de dois em dois carbonos; diversos intermediários da reação nas duas vias são similares ou idênticos. No entanto, as vias de degradação e de síntese precisam ser diferentes por questões termodinâmicas. Devido ao fato da oxidação de ácidos graxos ser um processo termodinamicamente favorável, a simples inversão das etapas dessa via metabólica seria desfavorável em termos termodinâmicos. Para que isso ocorra, nas células, as vias metabólicas de síntese e de degradação de ácidos graxos são inteiramente separadas ou compartimentalizadas em ambientes celulares diversos. A -oxidação ocorre na matriz mitocondrial e a síntese ocorre no citosol. Fora isso, as duas vias utilizam co-fatores diferentes: na -oxidação, o grupamento acila liga-se à coenzima A, por outro lado, na cadeia de ácido graxo em crescimento está ligada uma proteína carreadora de grupamentos acila. A -oxidação necessita de duas moléculas de ATP para a ativação do grupamento acila, entretanto, na via de biossíntese, há o consumo de uma molécula de ATP para cada dois carbonos incorporados em um ácido graxo.

### Faça valer a pena

- 1.** A molécula de acetil-CoA é formada principalmente na mitocôndria. No entanto, a síntese de ácidos graxos tendo como precursor o acetil-CoA ocorre no citosol.

Identifique nas sentenças a seguir por qual dos mecanismos descritos o acetil-CoA deixa a mitocôndria e entra no citosol.

- O acetil-CoA condensa-se com o oxaloacetato formando citrato, o qual é transportado para o citosol, no qual é clivado gerando acetil-CoA e oxaloacetato, em uma reação que utiliza ATP.
- O grupamento acetil é transferido para a carnitina formando acetilcarnitina, que é transportada através da membrana mitocondrial interna para o citosol, regenerando acetil-CoA ao reagir com o grupamento CoA.
- A membrana mitocondrial interna é permeável ao acetil-CoA via transporte ativo.
- O acetil-CoA, depois de reagir com o dióxido de carbono, forma o malonil-CoA, que depois será transportado através da membrana mitocondrial interna.
- O acetoacetil-CoA forma o acetoacetato, que será transportado ao citosol, no qual será convertido em acetil-CoA.

**2.** A degradação de ácidos graxos ocorre na matriz mitocondrial através de um ciclo oxidativo, no qual são degradados em unidades contendo dois átomos de carbono.

O produto final da oxidação de um ácido graxo é:

- a) Acetil-CoA.
- b) Piruvato.
- c) Acetona.
- d) Corpos cetônicos.
- e) Lactato.

**3.** As vias centrais do metabolismo lipídico abrangem apenas poucas reações diferentes, a complexidade está na forma de isoenzimas com especificidades diferentes, em enzimas adicionais para o metabolismo de ácidos graxos com cadeia ímpar, par, ramificada e insaturada e, em reações específicas nos tecidos, que podem levar à formação de produtos particulares, tais como o colesterol e eicosanoides.

Tabela 4.2 | Degradação e síntese de ácidos graxos.

	Degradação de ácidos graxos	Síntese de ácidos graxos
<b>Localização celular</b>	Citosol	Matriz mitocondrial
<b>Carreador de acila</b>	Coenzima A	Proteína carreadora de acila
<b>Necessidade de ATP</b>	Um ATP necessário para ativar o ácido graxo	Consome um ATP por dois carbonos incorporados no alongamento da cadeia de ácido graxo
<b>Unidade de produto/ unidade doadora</b>	Unidades acetila, de dois átomos de carbono (acetil-CoA)	Intermediário com 3 átomos de carbono (malonil-CoA)

Fonte: elaborada pelo autor.

- a) A degradação de ácidos graxos ocorre na matriz mitocondrial e a síntese de ácidos graxos no citosol.
- b) O carreador de grupamentos acila na via de degradação de ácidos graxos é a proteína carreadora de acila e na síntese de ácidos graxos é a coenzima A.
- c) Tanto na síntese quanto na degradação de ácidos graxos são consumidas duas moléculas de ATP, na ativação do ácido graxo e a cada dois átomos de carbono incorporados no crescimento da cadeia de ácidos graxos, respectivamente.
- d) Na degradação de ácidos graxos é formado o malonil-CoA, e na síntese é formado o acetil-CoA.
- e) A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol, e a degradação no retículo endoplasmático rugoso.

## Seção 4.2

### Hormônios e o segundo mensageiro

#### Diálogo aberto

Paula, uma estudante do curso de Biologia, estava estudando processos de sinais e ficou muito interessada no tema. Começou a ler sobre como se propaga a sinalização celular ligada ao olfato. Muito provável que o olfato seja o mais primitivo dos nossos sentidos e tem a capacidade de nos fazer recordar experiências passadas. As mensagens olfativas são enviadas para partes do cérebro associadas à emoção, à criatividade e à memória. Sabemos que os seres humanos não estão entre os melhores no sentido olfativo, quando comparados com outros seres. Mesmo assim, o sistema olfativo humano pode detectar e diferenciar entre milhares de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. Um sistema ligado ao olfato presente em organismos complexos, abrangendo de moscas a mamíferos, é capaz de reconhecer sinais olfativos específicos de espécies (ferormônios), principalmente relacionados com a reprodução das espécies. Mas como é o mecanismo responsável pela identificação dos odores? As moléculas que emitem odores ligam-se a receptores de superfície celular, promovendo a ativação da proteína G associada, que estimula a adenilato ciclase a produzir AMPc. O AMPc atua como segundo mensageiro abrindo um canal iônico. O influxo resultante de íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  causa despolarização (o interior da célula torna-se menos negativo). Com a persistência do estímulo, o potencial de ação se propaga ao longo do neurônio e chega até o cérebro. Assim, a ligação da molécula odorífera é convertida em um sinal elétrico que é reconhecido pelo cérebro. Apesar da beleza visualizada pela Paula nos mecanismos de transdução de sinais, ela percebe que é um tema complicado para seus colegas de turma. Para ajudá-los, ela resolve esquematizar essa via de sinalização celular, para que o assunto fosse melhor assimilado. Vamos ajudá-la?

### Hormônios – fundamentos gerais

Os hormônios são substâncias químicas sinalizadoras. Eles são sintetizados em células especializadas, que muitas vezes estão agrupadas formando as glândulas endócrinas. Uma característica essencial dos hormônios é que eles são liberados para o sangue e, através deste, são transportados para o tecido-alvo. Nesse local, os hormônios exercem suas funções regulatórias em termos bioquímicos e fisiológicos. Vale ressaltar as diferenças entre hormônios e outras substâncias sinalizadoras, tais como os mediadores químicos, neurotransmissores e fatores de crescimento. As substâncias denominadas como mediadores químicos são substâncias que emitem sinais químicos, mas que não se originam de células especializadas na síntese de hormônios, e que são formadas por vários tipos de células. Como exemplos, temos a prostaglandina e a histamina, as quais exercem funções semelhantes aos hormônios, mas apenas nas suas proximidades.

Os neurotransmissores são, como o próprio nome indica, substâncias produzidas e liberadas pelas células nervosas. Os fatores de crescimento e as citocinas induzem a proliferação e a diferenciação celular. Existe mais de uma centena de hormônios e substâncias similares a hormônios nos animais, podendo ser classificados de acordo com sua estrutura ou função. Tendo em vista a estrutura química, a maioria dos hormônios é oriunda de aminoácidos, peptídeos e proteínas ou de substâncias esteroidais. Os hormônios regulam: o crescimento e a diferenciação celular; as diferentes vias metabólicas; os processos de digestão; a manutenção da homeostase celular, ou seja, regulam a concentração de íons, tais como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . Muitos hormônios regulam os processos fisiológicos e bioquímicos que acabamos de citar apenas indiretamente; eles controlam a produção e a liberação de outros hormônios. No tecido ou órgão-alvo, as células-alvo recebem a mensagem hormonal, para isso, elas têm receptores hormonais nos quais os hormônios se ligam.

Dessa forma, a informação é passada para a célula, tendo início uma resposta ou, melhor descrevendo, um efeito hormonal. Os receptores estão presentes em números variáveis nas células, podendo

variar o número de receptores para cada tipo de célula, com isso variando também o grau de resposta em função da concentração do hormônio circulante. A ligação do hormônio ao receptor é forte, mas não é do tipo covalente, podendo ser comparada à união de um efector alostérico com a enzima que o regula. O local de ligação é estereoespecífico, isso significa que poderão se ligar ao receptor o hormônio correspondente ou moléculas similares. As estruturas análogas, denominadas "agonistas", podem se ligar aos receptores, induzindo os mesmos efeitos que o hormônio.

Em contraste, as substâncias antagonistas são aquelas que bloqueiam os receptores, não induzindo o efeito hormonal. Nos animais, o metabolismo é regulado de forma integrada e global. Os processos de regulação metabólica influenciam o conjunto de enzimas sintetizadas em um órgão, induzindo capacidades metabólicas específicas. Vimos que os hepatócitos produzem e degradam lipídios, sendo que os tecidos musculares apenas degradam os lipídios; isso é o resultado de capacidades metabólicas diferenciadas. A ação hormonal sobre a velocidade das reações metabólicas depende do hormônio e do tecido específico, e essa interferência é exercida através da expressão gênica e pela atividade enzimática. Os hormônios são considerados os primeiros mensageiros do sistema endócrino, sendo sintetizados por esse sistema e secretados na corrente sanguínea.

Ao se ligarem às células-alvo, provocam modificações no seu metabolismo por interferência em atividades enzimáticas, no transporte através de membranas ou na regulação da expressão gênica. Entre os principais hormônios podemos citar os peptídicos (insulina e glucagon), as catecolaminas (norepinefrina e epinefrina), os esteroides (cortisol, estradiol, aldosterona, progesterona e testosterona), assim como os hormônios tireoideanos. A ação hormonal inicia-se com a interação do hormônio com receptores específicos situados na membrana plasmática, no citosol ou no núcleo das células-alvo, conforme demonstrado na Figura 4.5. Os receptores são proteínas que têm a capacidade de ligação aos hormônios mesmo em concentrações plasmáticas na ordem de nanomolar e/ou picomolar. Por serem transportados no sangue, os hormônios serão distribuídos por todo o organismo e a resposta hormonal ocorrerá devido à presença do receptor e à alta afinidade do hormônio por este. Os hormônios lipofílicos, incluindo nessa categoria os esteroidais e o

ácido retinóico, apresentam baixa solubilidade em sistemas aquosos. Eles não são armazenados nas células que os produzem, sendo secretados imediatamente após serem sintetizados.

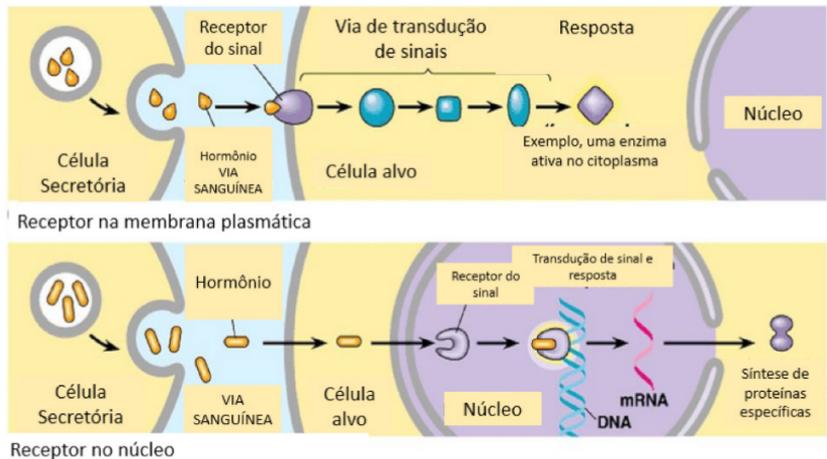
A característica hidrofóbica desses hormônios faz que eles consigam uma rápida difusão pela membrana plasmática, permitindo a ligação deles aos receptores específicos. Os complexos hormônio-receptor são deslocados para o núcleo, agindo sobre a transcrição, com consequente produção de proteínas. A resposta hormonal será o resultado do efeito dessas proteínas sobre os tecidos-alvo. Por outro lado, os receptores dos hormônios peptídicos e das catecolaminas estão localizados na membrana plasmática. A ligação do hormônio ao receptor desencadeia uma sequência de eventos intracelulares incluindo a produção e/ou liberação de um segundo mensageiro da ação hormonal.

Esse é um mecanismo básico para a transdução de sinais através de hormônios e neurotransmissores; inicia-se pela ligação aos receptores localizados na membrana plasmática. Diferente do que ocorre com os receptores intracelulares, os receptores presentes na superfície da célula não atuam diretamente sobre a expressão gênica, podendo ter apenas efeitos indiretos. O receptor presente na superfície celular reage a seu ligante específico através de mudanças conformacionais que desencadeiam um sinal transmembrana. Podemos citar três classes gerais de receptores que atuam na transdução de sinais na superfície celular: receptores de neurotransmissores ligados a canais iônicos; receptores catalíticos; receptores envolvendo moléculas mensageiras intracelulares. A seguir, vamos exemplificar cada uma dessas três classes.

Alguns receptores, como os neuronais e musculares, estão diretamente ligados a canais iônicos na membrana, levando, após a ligação de um neurotransmissor, a abertura de canais de íons, que são seletivamente permeáveis a íons específicos (cátions ou ânions). Os íons podem sair ou entrar na célula, dependendo do gradiente de concentração existente na membrana celular. Dessa forma, o potencial de membrana das células após a sinapse é modificado, promovendo ou inibindo a neurotransmissão. Os receptores catalíticos do tipo transmembrana têm uma atividade enzimática aliada à sua estrutura química. Na maior parte das situações, a atividade enzimática é uma proteína quinase específica

para tirosina. Como exemplo, temos a resposta mediada pela insulina, um hormônio hipoglicemiante que, ao se ligar a seu receptor, ativa a enzima tirosina quinase, a qual transfere o grupo fosfato do ATP para o grupo hidroxila de resíduos de tirosina de proteínas-alvo e do receptor em si (veremos esse assunto com mais detalhes na terceira seção desta unidade). E como exemplo de receptores envolvendo moléculas secundárias, podemos citar os sistemas mensageiros intracelulares, os quais têm por função a amplificação de sinais, tais como o sistema da adenilato ciclase, o sistema cálcio/fosfatidilinositol, o sistema da guanosina monofosfato cíclico (o GMPc) e o óxido nítrico.

Figura 4.5 | Mecanismos básicos da sinalização celular



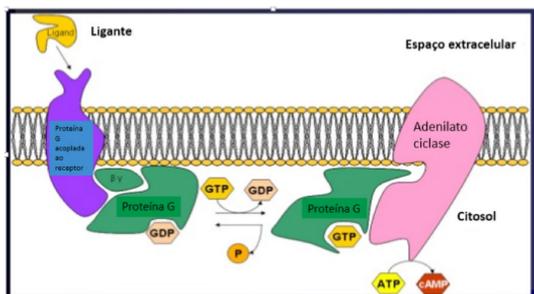
Fonte: adaptada de: <[http://docplayer.com.br/docs-images/40/10488352/images/page\\_12.jpg](http://docplayer.com.br/docs-images/40/10488352/images/page_12.jpg)>. Acesso em: 6 mar. 2017.

A transdução do sinal começa com a ligação do hormônio a seu receptor, na membrana plasmática, e continua, usualmente, com o acoplamento do complexo hormônio-receptor a uma proteína G, prosseguindo pela interação dessa proteína com uma enzima que catalisará a produção do segundo mensageiro. As proteínas G fazem parte de uma grande família de proteínas transdutoras, que são capazes de converter os sinais químicos externos em sinais intracelulares. Os hormônios que apresentam seus receptores na superfície externa da membrana plasmática das células-alvo normalmente exercem seus efeitos pela alteração da permeabilidade da membrana ou pela

ativação de enzimas, a adenilciclase e a guanilciclase, produzindo AMPc (adenosina monofosfato cíclica) e GMPc (guanosina monofosfato cíclico) respectivamente, conhecidos como “segundos mensageiros”. Essas substâncias têm suas concentrações aumentadas no interior celular em resposta ao hormônio primário, regulando e modificando a velocidade de transcrição de genes específicos. O AMPc é um mediador comum resultante do efeito de muitos hormônios. É formado após a ativação de uma enzima plasmática, adenilciclase, que converte ATP em 3`-5`-adenosina monofosfato cíclica (AMPc), devido a interação entre um hormônio e seu receptor específico. A transdução de sinal dos hormônios que usam o AMPc como segundo mensageiro é conduzida por três proteínas presentes na membrana celular: o receptor hormonal, a adenilato ciclase e uma proteína G, que realiza a conexão entre as duas primeiras proteínas. As proteínas G são assim denominadas por se ligarem a nucleotídeos de guanina (GDP e GTP). Essa enzima pode ser estimulada ou inibida, através de mecanismos que envolvem complexos proteicos regulatórios localizados na membrana plasmática ou proteína reguladora do nucleotídeo guanina, descritos como “Gs”, e “Gi”, que possuem subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . A subunidade  $\alpha$  é a que tem capacidade de se associar a GDP ou GTP; na falta do hormônio está ligada a GDP e na presença dele, a GTP. A sequência de eventos que levam à formação de AMPc a partir da estimulação hormonal está esquematizada na Figura 4.6 e segue:

1. A proteína G apresenta-se com as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  associadas, a subunidade  $\alpha$  ligada a GDP e a adenilato ciclase está inativa: esses eventos ocorrem na ausência do hormônio.
2. Haverá uma mudança conformacional quando o hormônio se ligar ao receptor, induzindo a ligação à proteína G; como consequência, haverá a alteração da estrutura da proteína G, levando à diminuição da afinidade da subunidade  $\alpha$  por GDP, aumentando sua afinidade por GTP, provocando a troca de GDP por GTP.
3. A ligação do GTP à subunidade  $\alpha$  induz sua dissociação das outras duas subunidades da proteína G; o conjunto  $\alpha$ -GTP associa-se à adenilato ciclase, formando o complexo  $\alpha$ -GTP-adenilato ciclase. A ligação de  $\alpha$ -GTP estimula a enzima, que catalisará a conversão de ATP em AMPc.

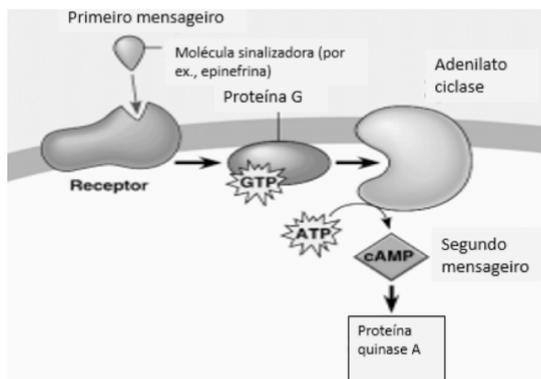
Figura 4.6 | Via de ativação da adenilato ciclase levando à formação de AMPc



Fonte: adaptada de: <<https://image.slidesharecdn.com/transduodesinaisqumica-130402093438-phppap02/95/transduo-de-sinais-qumica-17-638.jpg?cb=1364895319>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

A capacidade de um hormônio em estimular ou inibir a adenilato ciclase depende do tipo de proteína que está ligada ao receptor. Dessa forma, há uma família de proteínas G, umas denominadas como Gs e outras como Gi, estimulando e inibindo a adenilato ciclase, respectivamente. As ações do complexo proteína G-GTP são de curta duração, pois a proteína G tem uma atividade de GTPase, resultando na hidrólise rápida do GTP em GDP e na inativação da proteína G. As proteínas quinases constituem um próximo elo no sistema de mensageiro secundário do AMPc e são designadas como proteína quinase A (proteína quinase dependente de AMPc). A Figura 4.7 mostra como é essa cascata de sinalização celular culminando com a ativação da proteína quinase A.

Figura 4.7 | Cascata de sinalização celular demonstrando a “primeira mensagem” – ligação do hormônio ao receptor, induzindo a “segunda mensagem” – AMPc, que ativará a proteína quinase A



Fonte: adaptada de: <<http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAAfh0cAk-1.jpg>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

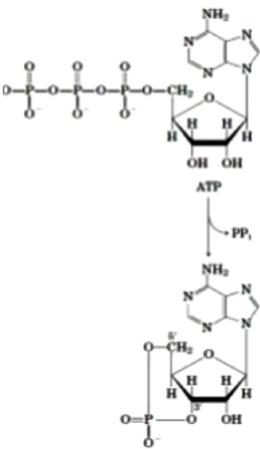


Saiba mais sobre as estratégias de regulação do metabolismo e os mecanismos de ação hormonal estudando o capítulo 19 do livro de Bioquímica Básica (Marzocco & Torres, 2014).

Assimile mais sobre a sinalização celular e as estratégias envolvidas na transdução de sinal assistindo à videoaula disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=BLQGtnUROuc>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

A ativação da proteína quinase A acontece pela ligação do AMPc às suas duas subunidades regulatórias, dessa forma, liberando as duas subunidades catalíticas ativas (esquema apresentado na Figura 4.8). Resíduos específicos de serina ou treonina serão fosforilados à custa de ATP através da catálise das subunidades ativas. As proteínas fosforiladas podem atuar diretamente nos canais iônicos celulares ou podem atuar de forma indireta, ativando ou inibindo enzimas. A proteína quinase A pode induzir regiões promotoras do DNA, causando aumento na expressão de genes específicos através da fosforilação de proteínas específicas.

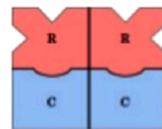
Figura 4.8 | AMPc e proteína quinase A mostrando a ativação desta e as subunidades regulatórias e catalíticas



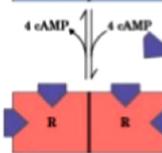
**Adenosina 3',5' - monofosfato cíclico (AMPc)**

**PKA inativa**

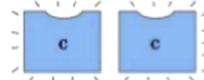
Subunidades regulatórias: sítios de ligação ao AMPc vazios.  
Subunidades catalíticas: sítios de ligação ao substrato bloqueadores por domínios autoinibitórios das subunidades R.



Subunidades regulatórias: domínios autoinibitórios bloqueados.



**PKA ativa:**  
Subunidades catalíticas: sítios para ligação ao substrato abertos.



Fonte: adaptada de: <<https://image.slidesharecdn.com/4bioquimicadosangue-tecidovascular-130203145040-phpapp02/95/4-bioquimica-do-sangue-tecido-vascular-20-638.jpg?cb=1359918325>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

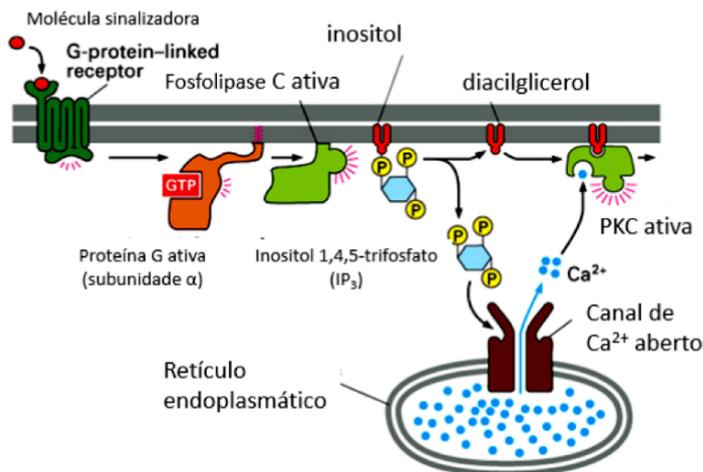


A atuação de muitos hormônios peptídicos, de catecolaminas e a manutenção de diversas atividades fisiológicas são resultantes da ativação da proteína quinase A, designada como via da PKA, e podem ter como exemplos:

1. Hormônios da hipófise: hormônio tireóide estimulante (TSH ou tirotrófina), hormônio luteinizante (LH) e foliculo estimulante (FSH), hormônios adrenocorticotrófico (ACTH), agindo sobre glândulas endócrinas, estimulam a liberação e/ou a formação de hormônios específicos, como os hormônios tiroideanos, sexuais e o cortisol.
2. Atividades ligadas a características sensoriais, como o olfato e a visão.
3. Epinefrina e glucagon, interferindo no metabolismo de forma global, assunto que será visto com maior detalhamento na Seção 4.3 desta unidade.
4. Atuação sobre os rins, através do hormônio antidiurético (vasopressina).

Os grupamentos fosfato adicionados às proteínas pelas quinases podem ser removidos pela ação das proteínas fosfatases, enzimas que realizam a clivagem hidrolítica dos ésteres de fosfato. Isso permite a regulação dos processos de fosforilação e desfosforilação de proteínas. De forma semelhante, o AMPc pode ser rapidamente hidrolisado através da ação da fosfodiesterase, formando 5'-AMP. Desta forma, os efeitos dos aumentos do AMPc mediados por hormônios ou neurotransmissores podem ser finalizados se o sinal extracelular for removido (conversão do AMPc em 5'-AMP). Muitos receptores respondem a hormônios ou neurotransmissores ativando uma fosfolipase ligada à membrana denominada, fosfolipase C. Essa enzima catalisa a hidrólise de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>), um fosfolípido da membrana plasmática, formando dois segundos mensageiros, o inositol 1, 4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) e o 1,2-diacilglicerol (DG), que têm funções celulares diferentes (Figura 4.9).

Figura 4.9 | Via de transdução de sinal do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) e dos produtos da sua hidrólise, catalisada pela fosfolipase C



Fonte: adaptada de: <<http://docplayer.com.br/docs-images/40/10216990/images/38-0.png>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

O inositol 1,4,5-trifosfato liga-se a receptores no retículo endoplasmático, induzindo uma liberação rápida de íons cálcio (Ca<sup>2+</sup>) dos depósitos intracelulares. Em consequência, haverá um aumento na concentração intracelular de cálcio, permitindo a formação de um complexo Ca<sup>2+</sup>-calmodulina, que intermedia uma variedade de efeitos. A calmodulina é uma proteína ligante de cálcio e está presente em todas as células do corpo, sendo que a ligação de quatro moléculas de Ca<sup>2+</sup> à calmodulina induz uma alteração conformacional, de forma que o complexo ativado Ca<sup>2+</sup>-calmodulina liga-se e ativa enzimas, que são inativas na ausência desse complexo. Desta forma, a calmodulina atua como uma subunidade essencial de muitas proteínas complexas. Alguns exemplos de casos conhecidos de regulação de enzimas pelo complexo Ca<sup>2+</sup>-calmodulina são: proteína quinase dependente de Ca<sup>2+</sup>-calmodulina, miosina quinase de músculos lisos, glicogênio fosforilase quinase, entre outras; ocorrerá sempre ativação. O inositol 1,4,5-trifosfato é um sinal químico que é rapidamente desfosforilado, sendo convertido a 1,4-difosfato e inositol 1-fosfato, que são inativos como segundos mensageiros. O diacilglicerol (DAG) ativa uma proteína quinase C ligada à membrana, uma enzima que fosforila proteínas. O mecanismo da ação do DAG parece ocorrer pelo aumento da afinidade da proteína quinase C

pelos íons cálcio. O AMPc e o cálcio são os dois sistemas de segundos mensageiros mais disseminados nas células. Entretanto, as células têm mais sistemas de sinalização com especializações diferenciadas, incluindo a guanosina monofosfato cíclica (GMPc) e o óxido nítrico. O óxido nítrico (NO) age como um neurotransmissor, impedindo a agregação plaquetária, e também causa vasodilatação através do relaxamento do músculo liso vascular, além de ter um papel essencial na função dos macrófagos, dentre outras funções. Vimos, nesta seção, que a regulação metabólica é feita pela interferência direta sob determinadas reações químicas que fazem parte do metabolismo, aumentando ou diminuindo a velocidade dessas reações. Analisamos também quais são as estratégias que o organismo tem para regular o metabolismo. A estabilidade da massa corporal e a fisiologia geral de um indivíduo sadio camuflam as diversas flutuações diárias de seu metabolismo.



### Refleta

Refleta sobre a importância dos processos de transdução de sinais, entendendo como a toxina da cólera consegue ativar de forma irreversível a adenilato ciclase, tendo como consequência final um enorme afluxo de íons e água para o lúmen intestinal, ocasionando a diarreia intensa característica da cólera.



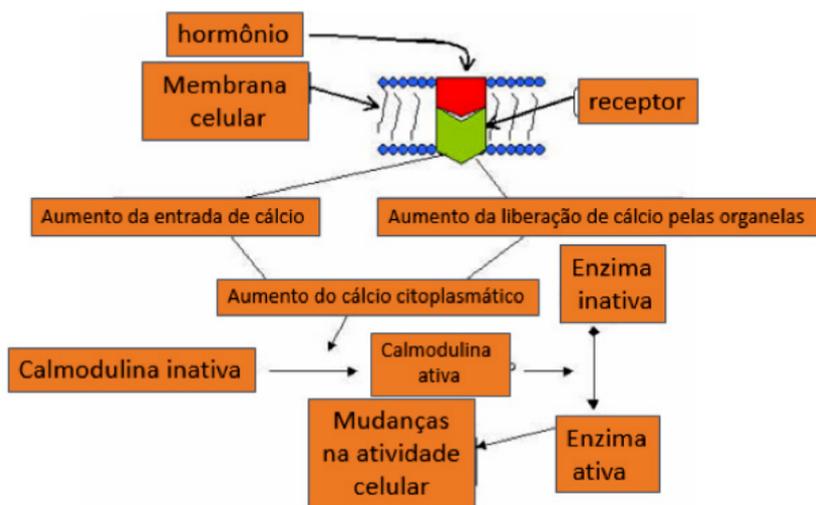
### Pesquise mais

Aprenda mais sobre a importância das proteínas G na transdução de sinais transmembrana, compreendendo que os estudos envolvendo essa proteína estão em rápida expansão, aumentando a lista de receptores e moléculas efetoras acopladas através das proteínas G. Elas apresentam um papel biológico fundamental na fisiologia humana, por isso, o conhecimento sobre as alterações na expressão ou na função das proteínas G é um assunto emergente. O artigo *O Papel das G-Proteínas na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares* (EVORA; NOBRE, 1999) demonstra que deficiências na expressão ou formas alteradas das proteínas G podem desencadear distúrbios metabólicos diversos, dependendo da distribuição e função das proteínas G. Diversas doenças, incluindo o alcoolismo, distúrbios endócrinos, cânceres e doenças cardiovasculares são consequência, pelo menos em parte, de desequilíbrios na expressão ou função das proteínas G. O artigo, importante como fonte para a revisão das funções das proteínas G, pode ser acessado pelo *link*: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1999/7202/72020009.pdf>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

## Sem medo de errar

Paula reescreveu o mecanismo de ação relacionado à transdução de sinal para que o nosso cérebro consiga sentir odores e fez um esquema resumido do processo, o qual você pode refazer inserindo mais detalhes do mecanismo de ação (Figura 4.10).

Figura 4.10 | Transdução de sinal na sensação de odores



Fonte: adaptada de: <<http://www.vetorial.net/~coriolis/image84.jpg>>. Acesso em: 14 mar. 2017.

Esquema representando a transdução de sinal na qual as moléculas que emitem odores ligam-se a receptores de superfície celular, promovendo a ativação da proteína G associada, que estimula a adenilato ciclase a produzir AMPc.

O AMPc atua como segundo mensageiro, abrindo um canal iônico. O influxo resultante de íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  causa despolarização (o interior da célula torna-se menos negativo). Com a persistência do estímulo, o potencial de ação se propaga ao longo do neurônio e chega até o cérebro. Assim, a ligação da molécula odorífera é convertida em um sinal elétrico que é reconhecido pelo cérebro. No esquema, temos uma representação de como ocorre esse processo de ativação da proteína G, produção de AMPc, culminando como a liberação de cálcio.

### Transdução de Sinais e Antraz

#### Descrição da situação-problema

Paula estava lendo o seguinte texto para a disciplina de Metabolismo Celular:

“O Antraz é uma doença bacteriana muito difundida entre os animais, entretanto, ela é rara entre os seres humanos, mas potencialmente fatal, por isso, você já deve ter ouvido falar (e ter se preocupado) sobre a exploração do antraz como um agente de guerra biológica. O *Bacillus anthracis* sintetiza uma toxina proteica. Nesse caso, a toxina é constituída por três partes denominadas como antígeno protetor (PA), fator letal (LF) e fator de edema (EF). A toxina consegue penetrar em células de vários tecidos, entretanto, ela é particularmente letal para os macrófagos (células do sistema imunológico responsáveis por englobar e destruir bactérias e substâncias estranhas ao organismo). Destruindo os macrófagos, a toxina impede o sistema imunológico de destruir as bactérias (as do *Bacillus anthracis* e qualquer outra que o organismo tiver contato). No início do processo infeccioso, o fator letal impede os macrófagos de agirem com eficiência no combate às infecções. No estágio tardio da infecção, o fator letal mata os macrófagos, que, como consequência, liberam grandes quantidades de mediadores inflamatórios incluindo o **óxido nítrico (NO)**, induzindo o choque séptico que causa a morte. Por outro lado, o fator de edema é uma **adenilato ciclase** que interfere com a transmissão de sinais, em maior interferência nos macrófagos. Os efeitos dessa toxina resultam das concentrações aumentadas de **AMPC**, que induzem ao edema (formação aumentada de líquido extracelular). Além disso, o fator de edema forma um complexo com a calmodulina, aumentando indiretamente e, ainda mais, a produção de AMPC, pois a calmodulina normalmente ativa a **AMPC fosfodiesterase**, a enzima responsável por degradar o AMPC”.

Após a leitura desse texto, Paula resolveu fazer uma tabela descrevendo o significado das palavras em negrito.

Vamos auxiliá-la nessa tarefa?

## Resolução da situação-problema

Tabela 4.3 | Termos destacados no mecanismo de ação da intoxicação por Antraz

PALAVRAS GRIFADAS	FUNÇÃO
Óxido nítrico (NO)	Age como um neurotransmissor, impedindo a agregação plaquetária; causa vasodilatação através do relaxamento do músculo liso vascular e tem um papel essencial na função dos macrófagos, dentre outras funções.
Adenilato ciclase	Enzima que catalisa a conversão do ATP em AMPc.
AMPc	Nucleotídeo sintetizado no interior das células a partir do ATP, sob ação de uma enzima ligada à membrana, a adenilato ciclase.
Calmodulina	Proteína de baixo peso molecular e um mediador potente, pois é capaz de regular pelo menos 40 proteínas funcionais, formando um complexo com o cálcio.

Fonte: elaborada pelo autor

### Faça valer a pena

**1.** Transdução de sinal é um processo envolvendo mecanismos nos quais as células podem empregar segundos mensageiros para se comunicarem, coordenando as diferentes atividades nos diversos tipos de tecidos e órgãos.

De acordo com o contexto, qual das seguintes afirmativas está correta?

- A transdução de sinais serve como agente de amplificação do efeito de um sinalizador agonista extracelular.
- Os efeitos do AMPc são mais frequentemente intermediados pela liberação de cálcio do retículo endoplasmático.
- A proteína G consiste em apenas duas subunidades idênticas funcionalmente.
- As proteínas G ligam-se ao receptor de insulina à ativação da tirosina quinase.
- Os receptores ligados à proteína G usualmente atravessam a membrana uma única vez.

- 2.** A transdução de sinal refere-se a qualquer processo através do qual uma célula converte um sinal ou estímulo em outro. A maioria dos processos de transdução de sinal envolve sequências ordenadas de reações bioquímicas intracelulares, nos quais há a participação de segundos mensageiros. O íon cálcio é considerado um segundo mensageiro importante na cascata de reações bioquímicas envolvidas na transdução de sinais.

Qual das seguintes sentenças sobre o íon cálcio está correta?

- a) Os efeitos do íon cálcio são mais frequentemente mediados pela calmodulina.
- b) A concentração de íons cálcio no meio intracelular é maior que a do líquido extracelular.
- c) A concentração de íons cálcio no citosol é transitoriamente diminuída pela ativação da fosfolipase C.
- d) O íon cálcio se opõe à ação do diacilglicerol na proteína quinase C.
- e) O íon cálcio intracelular é principalmente livre.

- 3.** Muitos receptores respondem a hormônios ou neurotransmissores ativando uma fosfolipase ligada à membrana denominada fosfolipase C. Essa enzima catalisa a hidrólise de um fosfolípido da membrana plasmática, formando dois segundos mensageiros que têm funções celulares diferentes.

Marque verdadeiro (V) ou falso (F), em relação à ativação da fosfolipase C:

- ( ) Clivagem do fosfatidilinositol 1,4,5,-trifosfato ligado a membranas.
- ( ) Produção de DAG (diacilglicerol).
- ( ) Liberação de íons cálcio dos depósitos intracelulares.
- ( ) Ativação da fosforilação de proteínas dependentes da calmodulina.
- ( ) Induz a desfosforilação de proteínas.

Marque a alternativa correta, de acordo com as sentenças analisadas como verdadeiras ou falsas:

- a) V, V, V, V, V.
- b) V, V, V, V, F.
- c) F, F, F, F, F.
- d) V, F, V, F, V.
- e) V, V, F, F, V.

## Seção 4.3

### Hormônios e o controle do metabolismo de carboidratos

#### Diálogo aberto

Maria da Penha é uma estudante do curso de Biologia e é uma das muitas batalhadoras da turma. Estuda à noite, trabalha durante o dia e é mãe de uma criança de sete anos, a Maria Eduarda. Esta, desde bem pequena, é acima do peso e na escola tem sofrido bullying por parte dos colegas. Maria da Penha já se preocupava com a situação da filha, mas ficou mais angustiada ainda ao estudar, na disciplina de Metabolismo Celular, sobre Diabetes e Obesidade, considerados distúrbios do metabolismo energético. Ela aprendeu que a obesidade tornou-se um grande problema de saúde pública. Além do impacto sobre a qualidade de vida, a obesidade interfere fisiologicamente no organismo: as massas de gordura impedem a expansão total dos pulmões, dessa forma, o coração precisa trabalhar de forma mais intensa para circular o sangue em um corpo maior. Não estamos exagerando quando descrevemos a obesidade como uma epidemia, pois, nos Estados Unidos, a obesidade afeta um terço dos adultos. Há uma frase alarmante sobre o excesso de peso em crianças: “obesidade infantil: uns quilos a mais hoje, uns anos a menos no futuro”. E qual a associação da obesidade com o diabetes? Embora tradicionalmente consideramos o diabetes um distúrbio do metabolismo da glicose, essa condição clínica também é um distúrbio do metabolismo lipídico. A Maria da Penha quer aprender mais sobre esse assunto e quer responder à questão sobre a relação entre obesidade e diabetes, além de entender melhor os efeitos metabólicos da diabetes. Vamos ajudar a Maria da Penha na elaboração desses conceitos?

### Hormônios que controlam o metabolismo de carboidratos

O metabolismo de carboidratos está submetido a mecanismos de regulação bem complexos, sendo os principais: a regulação hormonal, a regulação por metabólitos e a regulação por coenzimas. Os hormônios peptídicos (insulina e glucagon), os hormônios glicocorticóides e a catecolamina adrenalina atuam sobre o metabolismo de carboidratos. A insulina é sintetizada e secretada pelas células do pâncreas, quando a glicemia sobe. Por outro lado, o glucagon é produzido pelas células do pâncreas. A insulina ativa a glicogênio-sintase e também induz várias enzimas da via glicolítica. Simultaneamente, a insulina inibe a síntese de enzimas da gliconeogênese. O glucagon, hormônio que tem ação antagônica da insulina, de forma óbvia tem o efeito oposto à insulina: ele induz enzimas da gliconeogênese e inibe a piruvato-quinase (enzima chave da glicólise, que participa da décima etapa da via, catalisando a transferência irreversível de um grupo fosfato do fosfoenolpiruvato (PEP) para o ADP, gerando uma molécula de piruvato e uma de ATP). Outras atividades do glucagon incluem a interconversão de enzimas, que são intermediadas através do segundo mensageiro AMPc.

Dessa forma, a síntese do glicogênio é inibida e a degradação é ativada. A adrenalina tem atividade semelhante ao glucagon. Os glicocorticóides, de forma mais significativa o cortisol, induzem as enzimas-chave da gliconeogênese. Simultaneamente, induzem as enzimas da degradação de aminoácidos, levando à síntese de precursores da gliconeogênese. O cortisol, o glucagon e a tiroxina induzem a expressão da fosfoenolpiruvato-carboxiquinase, enquanto que a insulina inibe a indução. Relembrando de forma resumida, uma das mais importantes funções das células hepáticas é a de armazenar o excesso de glicose na forma de glicogênio e, a partir dele, de acordo com a demanda do organismo, liberar novamente a glicose. Elevadas concentrações de ATP e citrato inibem a via glicolítica através da regulação alostérica da enzima fosfofruto-quinase. O ATP também inibe a piruvato-quinase. De forma semelhante é a ação do acetil-CoA (também inibe a piruvato-quinase). Todos esses metabólitos são formados através da degradação da glicose e isso é denominado inibição pelo produto final. O AMP e o ADP sinalizam

para diminuições nas concentrações de ATP, ativam a degradação da glicose e inibem a gliconeogênese.

O glucagon é um peptídeo formado por 29 aminoácidos, é liberado na circulação sanguínea quando a concentração de glicose é baixa, ou seja, em situações de hipoglicemia. Tem como função principal restabelecer os valores sanguíneos da glicose, dessa forma, aumenta a produção e, portanto, a exportação de glicose pelos hepatócitos. Relembrando que o glucagon cumpre essas funções fisiológicas estimulando as vias que produzem glicose (degradação do glicogênio e gliconeogênese) e inibindo aquelas que consomem a glicose (síntese de glicogênio e glicólise). Seus efeitos metabólicos são principalmente do tipo degradativo, atuando sobre carboidratos, lipídeos e proteínas, de forma especial no fígado e adipócitos, conforme esquematizado na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 | Efeitos metabólicos do glucagon e insulina

	GLUCAGON	INSULINA
GLICEMIA	↑	↓
GLICÓLISE	↓	↑
GLICONEOGÊNESE	↑	↓
GLICOGENÓLISE	↑	↓
GLICOGÊNESE	↓	↑
LIPÓLISE	↑	↓
LIPOGÊNESE	↓	↑
CETOGÊNESE	↑	↓

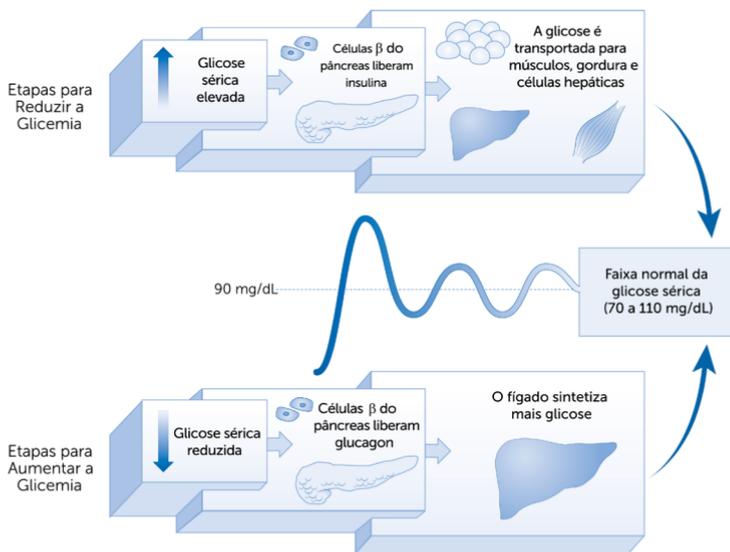
↑ = glicemia ou velocidade da via aumentada.

↓ = glicemia ou velocidade da via diminuída.

Fonte: adaptada de: Marzzoco e Torres (2014).

A Figura 4.11 demonstra como o glucagon e a insulina agem de forma coordenada para manter os níveis glicêmicos.

Figura 4.11 | Efeitos do glucagon e da insulina na regulação dos níveis de glicemia



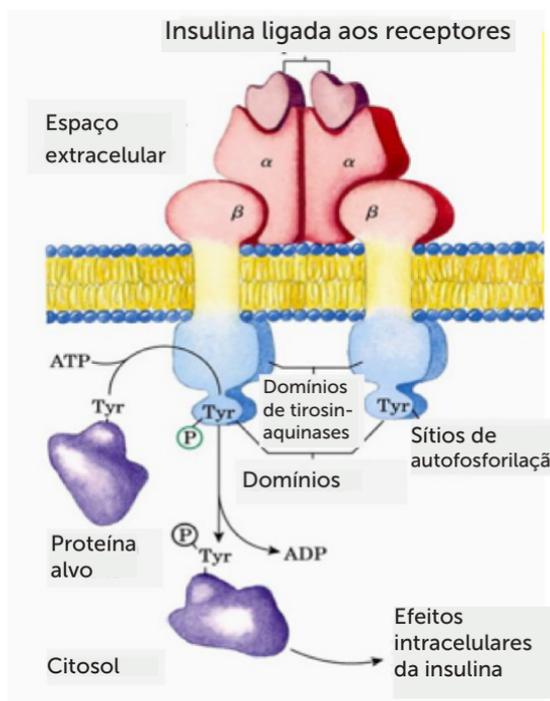
Fonte: <[http://unidiabetes.webmeeting.com.br/claci/monografia\\_diabetes\\_01.pdf](http://unidiabetes.webmeeting.com.br/claci/monografia_diabetes_01.pdf)>. Acesso em: 16 mar. 2017.

A transdução de sinal mediada pelo glucagon ocorre pela via da PKA (proteína quinase dependente de AMPc) e tem início com a interação do hormônio com receptores específicos na superfície celular. Essa ligação induz uma mudança na conformação do receptor, que, por sua vez, associa-se à proteína G (uma proteína transdutora de sinal). A proteína G é formada por três subunidades (α, β e γ), sendo que a subunidade alfa está ligada a GDP, e a ligação entre receptor de membrana e proteína G promove a troca GDP-GTP. A subunidade se dissocia das outras e, na sua forma livre "alfa-GTP", associa-se à enzima adenilato ciclase que, uma vez estimulada, catalisa a conversão de ATP em AMPc. O nível de AMPc aumenta, resultando na ativação da PKA. As reações de fosforilação catalisadas pelo PKA são responsáveis pela ação metabólica do glucagon e pelo efeito sobre a transcrição gênica. O resumo dessas ações fisiológicas do glucagon está esquematizado na Figura 4.12, ressaltando que esses efeitos constituem uma adaptação do organismo frente a situações de carência de nutrientes.



duas subunidades, ligadas por pontes dissulfeto (Figura 4.13). As subunidades contêm domínios ativáveis de tirosina-quinase no meio intracelular. A ligação do hormônio eleva a atividade de tirosina-quinase do receptor, fosforilando a si mesmo e também a outras proteínas em resíduos de tirosina. A autofosforilação do receptor induz um aumento na sua atividade intrínseca de tirosina quinase, desencadeando a fosforilação em cascata de várias proteínas sinalizadoras; muitas delas são proteínas quinases. Esse estímulo da atividade da tirosina quinase do receptor desencadeia todos os efeitos fisiológicos da insulina que repercutem em processos diversificados, tais como o transporte de metabólitos, a regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, assim como a proliferação e a diferenciação celulares.

Figura 4.13 | O receptor de insulina tem atividade proteína quinase



Fonte: adaptada de: <[http://images.slideplayer.com.br/1/46031/slides/slide\\_51.jpg](http://images.slideplayer.com.br/1/46031/slides/slide_51.jpg)>. Acesso em: 16 mar. 2017.

O receptor de insulina tem atividade proteína quinase, que é estimulada pela ligação da insulina e dimerização, envolvendo uma cascata de reações culminando com os efeitos intracelulares da insulina.

O transporte de glicose pelos tecidos corporais tem seu controle por meio da expressão e regulação por uma família de permeases denominadas GLUT (de GLUcose Transporter). Os transportadores de glicose (GLUTs) compreendem uma família de proteínas integrais da membrana, denominadas de 1 a 12, de acordo com a ordem de sua descoberta. A diferença entre os transportadores diverge em relação à distribuição nos tecidos, às propriedades cinéticas e quanto à especificidade em relação ao substrato, sendo que alguns são sensíveis ou não à insulina. Esses transportadores permitem a difusão facilitada da glicose a favor de seu gradiente de concentração (transporte passivo), através da membrana plasmática. As isoformas podem ser classificadas de acordo com a conservação de suas características funcionais, em três classes (Classes I, II e III). A Classe I abrange os transportadores (GLUTs) 1 – 4, sendo as proteínas integrais melhor caracterizadas. Dessas quatro permeases descritas, apenas GLUT 4 é dependente de insulina. Enquanto o GLUT-1 apresenta uma distribuição ubíqua, ou seja, sendo encontrado em todos os tecidos corporais, o GLUT-2 é expresso predominantemente nos hepatócitos e nas células do pâncreas. O GLUT-1 diverge em relação ao transportador de glicose 2, pois o primeiro apresenta um baixo  $K_M$ , o que significa que o torna responsável por garantir o transporte basal de glicose aos tecidos quando a glicemia se encontra em níveis fisiológicos baixos no sangue. Em contraste, o GLUT-2, por apresentar um alto  $K_M$ , tem uma maior capacidade de transportar a glicose em situações de hiperglicemia. Em conjunto com o GLUT-3, transportador de glicose expresso principalmente em neurônios, o GLUT-1 permite que a glicose possa atravessar a barreira hematoencefálica e, dessa forma, ser absorvida pelas células neuronais. GLUT-3 tem alta afinidade pela glicose, sendo o que apresenta o menor  $K_M$  para a glicose, o que é coerente com a necessidade de utilização de glicose pelo cérebro, permitindo a utilização mesmo quando a glicemia estiver baixa. O GLUT-2 atua como um sensor de glicose nas células pancreáticas, porque no estado pós-prandial (após uma refeição), quando o nível de glicose sanguínea aumenta, essas células responderão com a liberação de insulina. Essa característica de atuar como um sensor de glicose é devido ao  $K_M$  do GLUT-2; em condições de hiperglicemia, a velocidade do transporte de glicose por GLUT-2 é diretamente proporcional à concentração do substrato ( $K_M$  muito acima dos valores de glicemia considerados normais). O transportador de glicose GLUT-4 catalisa o transporte de glicose nos tecidos adiposo e muscular, que

pode ser elevado por insulina de 10 a 20 vezes, em poucos segundos. Ele é responsável pelo aumento da captação de glicose pelos tecidos adiposo e muscular, em resposta ao estímulo de sua translocação pela insulina. Na ausência da insulina, esse transportador se encontra localizado na membrana de vesículas intracelulares citoplasmáticas e da região perinuclear. Sob estímulo da insulina ou exercício físico, são translocados em direção à membrana plasmática, aumentando a captação de glicose pelos tecidos adiposo e muscular. Entretanto, o tecido adiposo contribui apenas com uma pequena parte da utilização da glicose dependente da insulina, de maneira que sua maior utilização (mais de 75%) ocorre no músculo esquelético. Vale destacar que o exercício físico induz igualmente o deslocamento do GLUT 4 do interior celular para a membrana, aumentando, dessa forma, a permeabilidade das fibras musculares à glicose. Essa atividade permanece a mesma na vigência da resistência à insulina (uma condição usualmente encontrada em pacientes portadores de diabetes do tipo II) e, por isso, a prática regular de exercícios físicos é recomendada para auxiliar no controle da glicemia em portadores de diabetes.

A mobilização de GLUT-4 dos estoques internos para a membrana plasmática tem a participação de ao menos duas vias de transdução de sinal envolvendo a insulina, apesar de que o mecanismo pelo qual a insulina estimula o transporte de glicose por insulina não está completamente elucidado. Na via da PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase), o receptor, na presença de insulina, sofrerá autofosforilação e se ligará a uma proteína denominada IRS (*Insulin Receptor Substrate*). Os produtos lipídicos da PI3K intermediam a ativação de várias serina/treonina quinases, incluindo a quinase 1 e 2, dependentes de fosfolipídio (PDK1/ PDK2), dentre diversas outras. Essas serina/treonina quinases realizam funções na regulação de várias respostas biológicas decorrentes da ativação de PI3K, dentre essas, podemos incluir a ativação do transporte de glicose, síntese de glicogênio, síntese de proteínas, lipogênese, antilipólise, mitogênese e inibição da morte celular por apoptose.



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre o mecanismo pelo qual a insulina estimula o transporte de glicose pela via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), lendo o capítulo "Estratégias de Regulação do Metabolismo" no livro de Bioquímica Básica, Marzocco & Torres (2014).



Sabemos que a glicose é um combustível importante para diversas células e tecidos. Como exemplo, a glicose é uma fonte vital de energia, os níveis de glicose plasmática são regulados por diversos órgãos que controlam a entrada e remoção da glicose do sangue, como intestino, fígado, pâncreas, músculo esquelético, tecido adiposo e rins. A glicemia é regulada pelo organismo e deve ser mantida entre 70 e 99mg/dL. Essa regulação é conseguida através da ação hormonal, sistema nervoso central e periférico, além de exigências metabólicas do corpo. Hormônios como insulina e glucagon elevam ou reduzem os níveis da glicemia. Entre os tecidos envolvidos na captação da glicose – cérebro, músculo, trato gastrointestinal (TGI), fígado, rim e tecido adiposo – as fibras musculares constituem os locais mais significativos para a captação periférica de glicose do ponto de vista quantitativo. Os rins filtram a glicose circulante de maneira contínua, reabsorvendo a glicose filtrada e sintetizando a glicose no córtex renal (gliconeogênese). Dessa forma, a regulação da glicose é um processo que envolve diferentes órgãos, e sua compreensão tem levado a um melhor entendimento de desequilíbrios glicêmicos, como ocorre no diabetes.

## Diabetes

A produção deficiente de insulina ou a resistência à sua atividade ocasiona o diabetes. O *diabetes mellitus* (doença do açúcar) é uma doença do metabolismo muito difundida, ocasionada pela falta relativa ou absoluta de insulina. A ausência desse hormônio interfere sobretudo sobre o metabolismo de carboidratos e de lipídeos, ocasionando a hiperglicemia. O diabetes pode ser dividido em duas formas principais: diabetes do tipo I (*diabetes mellitus* dependente de insulina) e diabetes do tipo II (forma não insulina dependente). No diabetes do tipo I, as células produtoras de insulina são destruídas, geralmente causada por uma doença do tipo autoimune. Manifesta-se frequentemente em crianças e adolescentes. Por outro lado, o diabetes do tipo II, que é a forma mais comum do diabetes, é caracterizado por resistência à insulina (condição em que os tecidos periféricos deixam de ser responsivos à insulina). Nessa resistência, há uma supressão dos efeitos fisiológicos da insulina, que são basicamente o estímulo da entrada de glicose nos tecidos, principalmente nas fibras musculares e no tecido adiposo, assim como a produção de glicose pelo fígado. Destaca-se particularmente o aumento da concentração de glicose sanguínea para valores superiores a 99mg/dL, condição denominada de hiperglicemia. Nos tecidos muscular e adiposo, que são os tecidos que mais consomem glicose, a falta

de insulina interfere de forma prejudicial à captação e à utilização de glicose. No fígado, a gliconeogênese estará aumentada, entre outros fatores, devido à proteólise aumentada nas células musculares. Isso induz um aumento maior ainda da glicemia. Se a capacidade dos rins em reabsorver a glicose for ultrapassada, haverá a remoção, com consequente excreção da glicose através da urina (glicosúria). Além disso, o aumento da degradação de lipídeos pela ausência de insulina tem consequências graves. Os ácidos graxos, provenientes em grandes quantidades, são usados em parte pelo fígado para a síntese das lipoproteínas, sendo o restante degradado a acetil-CoA. O ciclo de Krebs não pode usar toda a quantidade de acetil-CoA formado, por isso, o excesso leva à produção dos corpos cetônicos. O *diabetes mellitus* pode ter consequências graves ao organismo. Uma glicemia constantemente elevada causa, a longo prazo, alterações na circulação sanguínea (angiopatia diabética), lesões renais (nefropatias), assim como a incidência de catarata (opacificação do cristalino). O diabetes tipo II ocorre de forma associada a uma síndrome metabólica que, além da resistência à insulina, inclui obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia (níveis aumentados de triglicérides e colesterol do tipo LDL e níveis reduzidos de colesterol do tipo HDL). Cerca de 80% dos diabéticos do tipo II estão acima do peso adequado, por isso, a obesidade parece ser o principal fator determinante no desenvolvimento do diabetes do tipo II. Tanto o diabetes do tipo I quanto o diabetes do tipo II podem evoluir para as mesmas condições clínicas, que seriam doenças cardiovasculares, neuro e nefropatias, retinopatias, dentre outras complicações clínicas.



### Refleta

Várias das complicações do diabetes estão associadas à glicosilação de proteínas, provocada pela elevada concentração de glicose circulante. A glicosilação inapropriada ou inadequada de proteínas leva a disfunções proteicas. Um exame bioquímico para o monitoramento da hiperglicemia pode ser realizado com a medição da intensidade da glicosilação, sendo que a proteína-alvo utilizada nesse exame é a hemoglobina (o nome do teste é hemoglobina glicada). O teor de hemoglobina glicosilada reflete o valor médio da hemoglobina glicada, ao longo de três meses precedentes (meia vida da hemoglobina). No caso de indivíduos diabéticos, os valores da hemoglobina glicada podem ser até três vezes maiores que a dos indivíduos saudáveis.

Uma situação metabólica muito semelhante à descrita para o diabetes tipo I é encontrada em situações de jejum prolongado. A deficiência na formação da insulina impede a utilização da glicose pelos tecidos insulino-dependentes, aumentando a produção de glicose pelo fígado que ocasiona a hiperglicemia. Por não haver a inibição do glucagon pela insulina, uma hiper glucagonemia é induzida, agravando ainda mais o quadro de hiperglicemia. Apesar dos níveis sanguíneos elevados de glicose, no organismo há uma razão insulina/glucagon baixa, mimetizando uma situação de carência nutricional, típica de jejum prolongado. Prevalece o metabolismo do tipo degradativo, gliconeogênese aumentada, levando a intensa proteólise, lipólise também aumentada, com elevada produção de corpos cetônicos e balanço nitrogenado negativo. Todas essas alterações no metabolismo são ocasionadas pela carência celular de glicose e aminoácidos. Além disso, a hiperglicemia induz uma sobrecarga renal, devido ao fato de que os níveis glicêmicos elevados mantêm as células em hiperosmolaridade. A eliminação da glicose pela urina é acompanhada pela perda de grandes volumes aquosos, incluindo nesses a depleção de eletrólitos.



### Assimile

Saiba mais sobre as estratégias de regulação do metabolismo e os mecanismos de ação hormonal, estudando o capítulo 19 do livro de Bioquímica Básica (Marzocco & Torres, 3ª. Edição, 2014).

Assimile mais sobre a sinalização celular e as estratégias envolvidas na transdução de sinal, especificamente a sinalização mediada pela insulina e glucagon, assistindo à videoaula, disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=BLQGtnUROuc>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

Assimile mais sobre a regulação integrada do metabolismo, estudando o capítulo 21 do livro de Bioquímica Básica (Marzocco & Torres, 3ª. Edição, 2014).



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre insulina e glicose lendo o artigo publicado na Revista Fapesp intitulado *Insulina e Glicose Bem Reguladas*. Nesse artigo, há os relatos de vários pesquisadores demonstrando que a atividade física regular e a ingestão de ácidos graxos insaturados como o ômega-3 revertem a inflamação que desencadeia tanto a obesidade quanto a diabetes. Acesse o *link*: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2012/07/044-049-173.pdf?8bc394>>. Acesso em: 17 mar. 2017.

## Sem medo de errar

Maria da Penha quer entender melhor a associação entre obesidade e diabetes, por isso, viu que o diabetes também é um distúrbio do metabolismo lipídico, isso porque a insulina estimula a síntese de triglicerídeos e suprime a degradação de lipídeos nos adipócitos (inibe a lipólise). Os diabéticos que não controlam a glicemia tendem a metabolizar ácidos graxos e não carboidratos, levando à produção de corpos cetônicos, que pode induzir um quadro grave de cetoacidose diabética. No diabetes, o organismo comporta-se como se estivesse faminto (lembrando que, apesar da hiperglicemia, a glicose não consegue entrar nas células). Maria da Penha leu em um artigo científico que cerca de 80% dos pacientes com diabetes do tipo II são obesos, indicando que a obesidade está fortemente correlacionada com o desenvolvimento da diabetes do tipo II. Acredita-se que o aumento do armazenamento de triacilgliceróis induz um aumento dos ácidos graxos livres circulantes, que conseqüentemente interferem com o metabolismo de carboidratos. As células, nessas condições, têm menor possibilidade de captar glicose para usá-la no metabolismo energético. Como resposta, as células do pâncreas aumentam a síntese de insulina (o que ajuda a explicar, dentre outros fatores, os altos níveis de insulina nos diabéticos do tipo II). Além disso, o próprio tecido adiposo desempenha um papel importante no desenvolvimento do diabetes do tipo II. O tecido adiposo sintetiza peptídeos e hormônios esteroidais que atuam em diversos órgãos, incluindo o cérebro. Um dos exemplos de hormônios produzidos é a leptina, um hormônio que auxilia a regular o apetite, sinalizando a sensação de saciedade, no entanto, em obesos, há uma resistência à leptina.

## Avançando na prática

### Diabetes e obesidade versus exercícios físicos e alimentação

#### Descrição da situação-problema

Rafaela, uma estudante de Biologia, resolveu, após o término do curso, resolver fazer um mestrado na área de obesidade e diabetes. Por isso, ela começou a investigar sobre o assunto e verificou

que alguns dos conhecimentos da área são de “sabedoria popular”. Um deles é sobre a prática regular de exercícios físicos e alimentação. Todos sabem que fazer exercícios físicos com regularidade e evitar o consumo excessivo de carnes vermelhas gordurosas ajuda na prevenção da obesidade e do diabetes, mas entender os mecanismos fisiológicos do porquê essas recomendações funcionam, ainda é um assunto em aberto do ponto de vista científico. Entretanto, as pesquisas atuais permitem entender o porquê: a atividade física auxilia a proteger a região do cérebro que regula o apetite, justamente a que é atacada pelas gorduras saturadas, como as encontradas nas carnes vermelhas (incluindo aquela picanha com uma capa de gordura). Rafaela resolveu resumir algumas das explicações sobre como a regulação da insulina e da glicose Insulina, obtidas através da prática regular de atividades físicas, aliadas a uma alimentação rica em ácidos graxos insaturados, como o ômega-3, revertem os processos inflamatórios que desencadeiam a obesidade e diabetes.

### **Resolução da situação-problema**

Rafaela concluiu, baseada em pesquisas recentes, algumas delas realizadas no Brasil, que o efeito benéfico do exercício físico é similar ao gerado pelo consumo de outro tipo de gordura, as insaturadas da família ômega-3, presentes em óleos de peixe de clima frio. Essas pesquisas prometem novas possibilidades de combater a obesidade e o diabetes, em especial o do tipo II, quando o organismo produz insulina, mas não a utiliza adequadamente. Investigações sobre as causas dos desequilíbrios orgânicos que induzem à obesidade e ao diabetes levaram à identificação de uma causa específica para essas doenças: o consumo excessivo de gorduras saturadas de cadeia longa pode gerar uma inflamação nos neurônios de uma região na base do cérebro, o hipotálamo, que controlam a fome. O processo inflamatório instaurado impede o correto funcionamento do hormônio insulina (lembrando que é o hormônio que facilita a captação de glicose pelas células). Nessa situação, as células neuronais do hipotálamo perdem a capacidade de se ligar à insulina – processo conhecido como resistência à insulina, comum em pessoas obesas ou diabéticas – e, no final das contas, a fome predomina sobre a saciedade. A prática regular de praticar exercícios físicos, além de contribuir para a redução do peso por gastar calorias, como já se

sabia, ajuda a reduzir a inflamação nos neurônios do hipotálamo e a restabelecer a saciedade. Praticantes de exercícios físicos produzem proteínas anti-inflamatórias conhecidas como interleucinas. Essas interleucinas auxiliam na redução da inflamação nos neurônios do hipotálamo e a insulina também retorna ao funcionamento normal. E a alimentação? Rafaela aprendeu que os ácidos graxos insaturados ômega-3 (presentes principalmente em peixes de clima frio, como o salmão) podem ter o efeito oposto dos saturados, bloqueando em vez de estimular a inflamação.

## Faça valer a pena

1. Uma criança começou a perder peso de forma excessiva, ter sede intensa e a urinar de forma mais intensa. A mãe, receosa desses sintomas, levou o filho ao médico e, depois de alguns exames, o menino foi diagnosticado com *diabetes mellitus* do tipo I.

Esse tipo de diabetes é causado devido a uma redução na produção do hormônio \_\_\_\_\_. Esse hormônio é produzido nas \_\_\_\_\_ das ilhotas de Langerhans.

Marque a alternativa que preenche corretamente as lacunas das frases descritas:

- a) Insulina e células beta.
  - b) Insulina e células alfa.
  - c) Glucagon e células beta.
  - d) Glucagon e células beta.
  - e) Insulina e glucagon.
2. A glicose utiliza vários mecanismos para entrar nas células. Como a glicose não consegue se difundir facilmente pelas membranas celulares, ela entra em diversas células, com o auxílio de moléculas de transportadores de glicose (GLUTs). Os transportadores de glicose (GLUTs) compreendem uma família de proteínas integrais da membrana e são denominadas de 1 a 12, de acordo com a ordem de sua descoberta. A diferença entre os transportadores diverge em relação à distribuição nos tecidos, às propriedades cinéticas e quanto à especificidade em relação ao substrato, sendo que alguns são sensíveis ou não à insulina.

Em relação aos transportadores de glicose (GLUTs), assinale a alternativa correta:

- a) Enquanto o GLUT-2 apresenta uma distribuição ubíqua, ou seja, sendo encontrado em todos os tecidos corporais, o GLUT-1 é expresso predominantemente nos hepatócitos e nas células do pâncreas.

- b) O GLUT-3 tem alta afinidade pela glicose, sendo o que apresenta o maior KM para a glicose, o que é coerente com a necessidade de utilização de glicose pelo cérebro, permitindo a utilização mesmo quando a glicemia estiver baixa.
- c) O transportador de glicose GLUT-4 catalisa o transporte de glicose nos tecidos adiposo e muscular, que pode ser elevado por insulina de 10 a 20 vezes, em poucos segundos e é dependente de insulina.
- d) Os transportadores (GLUTs) 1 – 4 são as proteínas integrais melhor caracterizadas, sendo que apenas GLUT-3 é dependente de insulina.
- e) O GLUT-2 permite que a glicose possa atravessar a barreira hematoencefálica e, dessa forma, ser absorvida pelas células neuronais.

**3.** A insulina se liga a receptores específicos de alta afinidade, na membrana celular, em diversos tecidos, incluindo principalmente o fígado, as fibras musculares e os adipócitos. Essa é a primeira etapa de uma cascata de reações, culminando finalmente com um conjunto diversificado de ações biológicas. O mecanismo pelo qual a insulina induz o armazenamento da glicose no fígado envolve diversos processos descritos nas sentenças:

- ( ) A insulina ativa a fosforilase hepática, que é a principal enzima que leva à degradação do glicogênio em glicose.
- ( ) A insulina eleva a atividade da glicoquinase, que induz um aumento na captação da glicose do sangue pelo fígado. A glicoquinase induz a fosforilação da glicose, que, por sua vez, evita que a glicose saia para fora das células.
- ( ) A insulina aumenta as atividades enzimáticas de enzimas que induzem a síntese de glicogênio, como a glicogênio sintase hepática.

Assinale a alternativa correta, de acordo com as sentenças analisadas como verdadeiras ou falsas:

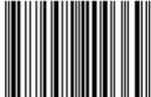
- a) V, V, V.
- b) F, V, V.
- c) V, F, V.
- d) V, F, F.
- e) F, F, F.

# Referências

- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 1396.
- ANTON, R. **Sinalização celular**. Videoaula on-line. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=BLQGtnUROuc>>. Acesso em: 6 mar. 2017.
- EVORA, P. R. B.; NOBRE, F. O Papel das G-proteínas na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. n. 72. p. 209-219. 1999. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1999/7202/72020009.pdf>>. Acesso em: 6 mar. 2017.
- FILHO, D. **Síntese de ácidos graxos**. Videoaula on-line. Disponível em: <[https://www.youtube.com/watch?v=8S5wQvwCj\\_8](https://www.youtube.com/watch?v=8S5wQvwCj_8)>. Acesso em: 22 fev. 2017.
- FIORAVANTI, C. Insulina e glicose bem reguladas. **Revista Pesquisa Fapesp**. n. 173. p. 44-49. 2010. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2012/07/044-049-173.pdf?8bc394>>. Acesso em: 17 mar. 2017.
- MARZZOCO, A.; TORRES, B. **Bioquímica básica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- NELSON, D. L.; COX, M. **Princípios de bioquímica de LEHNINGER**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.



ISBN 978-855-2200-36-9



9 788552 200369 >