



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Educação

ESCOLA ESTADUAL DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL - EEEP

ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL

CURSO TÉCNICO EM NUTRIÇÃO E DIETÉTICA

BIOQUÍMICA
APLICADA À NUTRIÇÃO



**GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ**
Secretaria da Educação

Governador

Cid Ferreira Gomes

Vice Governador

Domingos Gomes de Aguiar Filho

Secretária da Educação

Maria Izolda Cella de Arruda Coelho

Secretário Adjunto

Maurício Holanda Maia

Secretário Executivo

Antônio Idilvan de Lima Alencar

Assessora Institucional do Gabinete da Seduc

Cristiane Carvalho Holanda

Coordenadora da Educação Profissional – SEDUC

Andréa Araújo Rocha

Escola Estadual de Educação Profissional - EEEP

Ensino Médio Integrado à Educação Profissional
Curso Técnico em Nutrição e Dietética

BIOQUÍMICA APLICADA A NUTRIÇÃO

Fortaleza/Ceará
2013

Sumário

1.COMPONENTES MOLECULARES DA CÉLULA	5
1.1 Introdução	5
1.2 Citologia	5
1.3 Componentes químicos da célula.....	5
2.TRANSPORTE PELA MEMBRANA PLASMÁTICA	6
2.1 Transporte Passivo	7
2.1.1 Osmose.....	7
2.1.2 Difusão	9
2.1.3 Osmose na célula vegetal.....	8
2.2Transporte Ativo.....	11
2.2.1 Transporte acoplado	11
2.2.2 Endocitose e exocitose	12
2.2.3 Fagocitose.....	14
2.2.4 Exocitose.....	14
3.ÁGUA, pH e EQUILÍBRIO IÔNICO.....	15
3.1 O consumo da água pelos humanos	16
3.2 pH E Equilíbrio iônico	17
3.3 A caracterização de soluções ácidas ou básicas: pH e pOH	19
3.4 Soluções Tampão	22
4.ESTRUTURA, PROPRIEDADES E FUNÇÕES DOS MACRONUTRIENTES	22
4.1Proteínas.....	22
4.1.1 Estrutura química:.....	23
4.1.2 Classificação das proteínas:.....	23
4.1.3 Classificação dos aminoácidos:.....	23
4.1.4 Valor biológico	24
4.1.5 Funções das proteínas	24
4.1.6 Aminoácido limitante.....	25
4.1.7 Desnaturação protéica.....	25
4.1.8 Balanço nitrogenado	25

4.1.9 Digestão, absorção e metabolismo	25
4.1.10 Necessidades diárias	26
4.1.11 Fontes alimentares	26
4.2Carboidratos	26
4.2.1Estrutura química:	26
4.2.2Os monossacarídeos	27
4.2.3Oligossacarídeos	28
4.2.3Polissacarídeos.....	29
4.2.4Homopolissacarídeos	29
4.2.5Heteropolissacarídeos e glicoconjugados	30
4.2.6Funções dos carboidratos no organismo.....	30
4.2.7Digestão, absorção e metabolismo	31
4.2.8Necessidades diárias.....	32
4.2.9Fontes alimentares	32
4.3Lipídeos.....	32
4.3.1 Estrutura química.....	33
4.3.2 Classificação:	33
4.3.3 Ácidos graxos saturados, monoinsaturados e polinsaturados	33
4.3.4 Gorduras trans.	34
4.3.5 Fontes alimentares	35
4.3.6 Outros tipos de gorduras	35
4.3.7 Propriedades químicas	35
4.3.8 Funções das gorduras	36
4.3.9 Digestão, absorção e metabolismo	36
4.3.10 Necessidades diárias.....	36
4.3.11 Fontes alimentares	37
5.ENZIMAS	37
5.1 Conceitos gerais e funções.....	37
5.2 Nomenclatura das enzimas	37
5.3 Classificação das enzimas.....	37
5.4 Propriedades das enzimas	39
5.5 Cofatores enzimáticos e coenzimas	39

5.6 Especificidade substrato \ enzima: o sítio ativo	40
5.7 Cinética enzimática	41
5.8 Equação de Michaelis-Menten	41
5.9 Fatores externos que influenciam na velocidade de uma reação enzimática	42
5.10 Inibição enzimática	42
6. METABOLISMO E SUA REGULAÇÃO	43
6.1 As principais reações bioenergéticas	43
6.1.1 Glicólise	43
6.1.2 Ciclo de Krebs	46
6.1.3 Cadeia Respiratória	50
6.1.4 β -Oxidação dos ácidos graxos	53
6.1.5 Balanço energético do metabolismo da acetil-CoA	55
6.2 Metabolismo de ácidos graxos, aminoácidos e açúcares	57
6.2.1 Metabolismo dos Carboidratos	60
6.2.2 Metabolismo dos lipídios	76
6.2.3 Síntese de Corpos Cetônicos	91
6.2.4 Metabolismo das proteínas	93
6.2.5 Metabolismo das Bases Nitrogenadas	102
7. INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO	104
7.1 Integração Metabólica entre os Diversos Tecidos	108
7.2 Adaptações Metabólicas no Jejum Prolongado	112
7.3 Adaptações Metabólicas no Exercício	115
7.4 Transtornos do Metabolismo no Diabetes	116
7.5 Metabolismo do Etanol e a Relação NAD^+/NADH	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

1.COMPONENTES MOLECULARES DA CÉLULA

1.1 Introdução

As células são os menores e mais simples componentes do corpo humano. A maioria das células são tão pequenas, que é necessário juntar milhares para cobrir a área de um centímetro quadrado. As unidades de medida são o micrômetro (μm), o nanômetro (nm) e o angstrom ($\text{\AA}$).

- ▶ Células - rins, pele e fígado ($30\ \mu\text{m}$ em média); hemácias (entre $5\ \mu\text{m}$ e $7\ \mu\text{m}$).
- ▶ Óvulo - $0,1\ \text{mm}$.

1.2 Citologia

O termo **célula** (do grego **kytos** = cela; do latim **cella** = espaço vazio), foi usado pela primeira vez por Robert Hooke (em 1655) para descrever suas investigações sobre a constituição da cortiça analisada através de lentes de aumento. A teoria celular, porém, só foi formulada em 1839 por Schleiden e Schwann, onde concluíram que todo ser vivo é constituído por unidades fundamentais: as células. Assim, desenvolveu-se a **citologia** (ciência que estuda as células), importante ramo da Biologia. As células provêm de outras preexistentes. As reações metabólicas do organismo ocorrem nas células.

1.3 Componentes químicos da célula

❖ **Água** - 70% do volume celular é composto por água, que dissolve e transporta materiais na célula e participa de inúmeras reações bioquímicas.

❖ **Sais minerais** - São reguladores químicos.

❖ **Carboidratos** - Compostos orgânicos formados por carbono, hidrogênio e oxigênio. Exemplos: monossacarídeos (glicose e frutose); dissacarídeos (sacarose, lactose e maltose); polissacarídeos (amido, glicogênio e celulose). Que tem a função de fornecer energia através das oxidações e participação em algumas estruturas celulares.

❖ **Lipídios** - Compostos formados por carbono, hidrogênio e oxigênio; insolúveis em água e solúveis em éter, acetona e clorofórmio. Exemplos: lipídios simples (óleos, gorduras e cera) e lipídios complexos (fosfolipídios). Tem participação celular e fornecimento de energia através da oxidação.

❖ **Proteínas** - Compostos formados por carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio, que constituem polipeptídios (cadeias de aminoácidos). Exemplo: Albumina, globulina, hemoglobina etc. Sua função é na participação da estrutura celular, na defesa (anticorpos), no transporte de íons e moléculas e na catalisação de reações químicas.

❖ **Ácidos Nucléicos** - Compostos constituídos por cadeias de nucleotídeos; cada nucleotídeo é formado por uma base nitrogenada (adenina, guanina, citosina, timina e uracila), um açúcar (ribose e desoxirribose) e um ácido fosfórico.

❖ **Ácido Desoxirribonucléico (DNA)** - Molécula em forma de hélice formada por duas cadeias complementares de nucleotídeos. O DNA é responsável pela transmissão hereditária das características.

❖ **Ácido Ribonucléico (RNA)** - Molécula formada por cadeia simples de nucleotídeos. O RNA controla a síntese de proteínas.

❖ **Trifosfato de Adenosina (ATP)** - Tipo especial de nucleotídeo, formado por adenina, ribose e três fosfatos. Tem a função de armazenar energia nas ligações fosfato.

2. TRANSPORTE PELA MEMBRANA PLASMÁTICA

A capacidade de uma membrana de ser atravessada por algumas substâncias e não por outras define sua **permeabilidade**. Em uma solução encontram-se o **solvente** (meio líquido dispersante) e o **soluto** (partícula dissolvida). Classificam-se as membranas, de acordo com a permeabilidade, em 4 tipos:

- a) **Permeável**: permite a passagem do solvente e do soluto;
- b) **Impermeável**: não permite a passagem do solvente nem do soluto;
- c) **Semipermeável**: permite a passagem do solvente, mas não do soluto;
- d) **Seletivamente permeável**: permite a passagem do solvente e de alguns tipos de soluto.

Nessa última classificação se enquadra a membrana plasmática.

A passagem aleatória de partículas **sempre ocorre de um local de maior concentração para outro de concentração menor** (a favor do **gradiente de concentração**). Isso se dá até que a distribuição das partículas seja uniforme. A partir do momento em que o equilíbrio for atingido, as trocas de substâncias entre dois meios tornam-se proporcionais. A passagem de substâncias através das membranas celulares envolve vários mecanismos, entre os quais podemos citar:

Transporte passivo:

- Osmose
- Difusão simples
- Difusão facilitada

Transporte ativo:

- Bomba de sódio e potássio

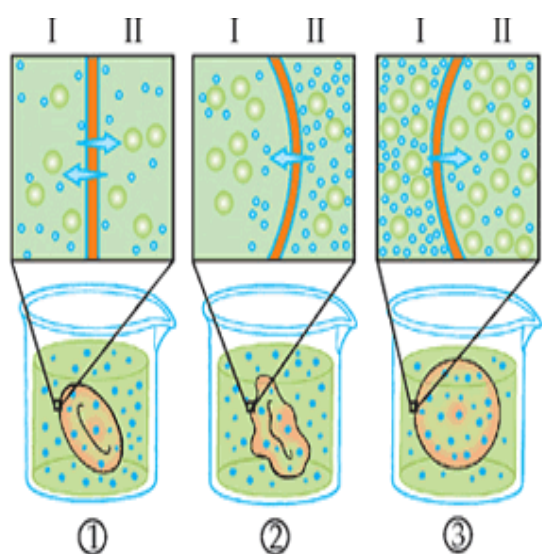
Endocitose e exocitose:

- Fagocitose
- Pinocitose

2.1 Transporte Passivo

Ocorre sempre a favor do gradiente, no sentido de igualar as concentrações nas duas faces da membrana. Não envolve gasto de energia.

2.1.1 Osmose



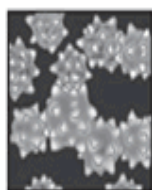
Legenda:

- - Solvente
- - Solute

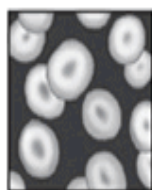
I - meio extracelular
II - meio intracelular



solução isotônica



solução hipertônica



solução hipotônica

A água se movimenta livremente através da membrana, sempre do local de menor concentração de soluto para o de maior concentração. A pressão com a qual a água é forçada a atravessar a membrana é conhecida por **pressão osmótica**. A osmose não é influenciada pela natureza do soluto, mas pelo número de partículas. Quando duas soluções contêm a mesma quantidade de partículas por unidade de volume, mesmo que não sejam do mesmo tipo, exercem a mesma pressão osmótica e são **isotônicas**.

Caso sejam separadas por uma membrana, haverá fluxo de água nos dois sentidos de modo proporcional. Quando se comparam soluções de concentrações diferentes, a que possui mais soluto e, portanto, maior pressão osmótica é chamada **hipertônica**, e a de menor concentração de soluto e menor pressão osmótica é **hipotônica**.

Separadas por uma membrana, há maior fluxo de água da solução hipotônica para a hipertônica, até que as duas soluções se tornem isotônicas.

A osmose pode provocar alterações de volume celular. Uma *hemácia humana* é isotônica em relação a uma solução de cloreto de sódio a 0,9% ("solução fisiológica"). Caso seja colocada em um meio com

maior concentração, perde água e murcha. Se estiver em um meio mais diluído (hipotônico), absorve água

por osmose e aumenta de volume, podendo romper (hemólise).

Se um paramécio é colocado em um meio hipotônico, absorve água por osmose. O excesso de água é eliminado pelo aumento de frequência dos batimentos do vacúolo pulsátil (ou contrátil).

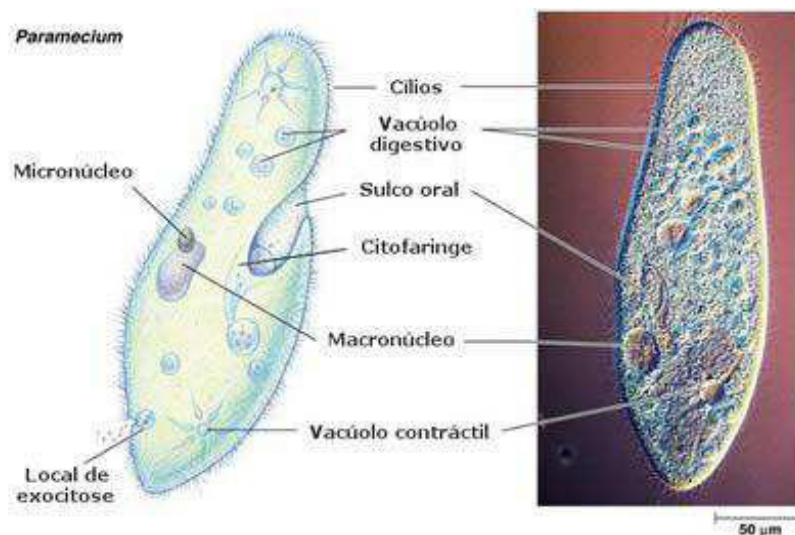


Fig 1. Célula de protozoário

Protozoários marinhos não possuem vacúolo pulsátil, já que o meio externo é **hipertônico**. A pressão osmótica de uma solução pode ser medida em um **osmômetro**. A solução avaliada é colocada em um tubo de vidro fechado com uma membrana semipermeável, introduzido em um recipiente contendo água destilada, como mostra a figura.

Por osmose, a água entra na solução fazendo subir o nível líquido no tubo de vidro. Como no recipiente há água destilada, a concentração de partículas na solução será sempre maior que fora do tubo de vidro. Todavia, quando o peso da coluna líquida dentro do tubo de vidro for igual à força osmótica, o fluxo de água cessa. Conclui-se, então, que a pressão osmótica da solução é igual à pressão hidrostática exercida pela coluna líquida.

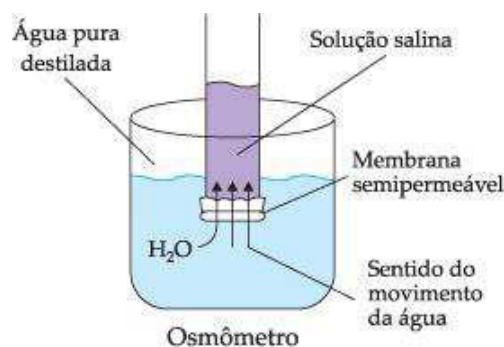
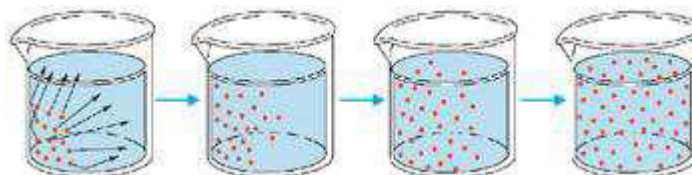


Fig 2. Osmômetro

2.1.2 Difusão

Consiste na **passagem das moléculas do soluto, do local de maior para o local de menor concentração**, até estabelecer um equilíbrio. É um **processo lento, exceto quando o gradiente de concentração for muito elevado ou as distâncias percorridas forem curtas**. A passagem de substâncias, através da membrana, se dá em resposta ao gradiente de concentração.



Difusão Facilitada

Certas substâncias entram na célula a favor do gradiente de concentração e sem gasto energético, mas com uma velocidade maior do que a permitida pela difusão simples. Isto ocorre, por exemplo, com a glicose, com alguns aminoácidos e certas vitaminas. A velocidade da difusão facilitada não é proporcional à concentração da substância. Aumentando-se a concentração, atinge-se um ponto de saturação, a partir do qual a entrada obedece à difusão simples. Isto sugere a existência de uma molécula transportadora chamada **permease** na membrana. Quando todas as permeases estão sendo utilizadas, a velocidade não pode aumentar. Como alguns solutos diferentes podem competir pela mesma permease, a presença de um dificulta a passagem do outro.

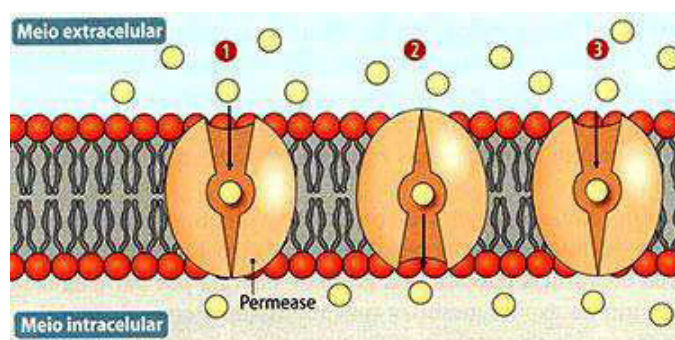
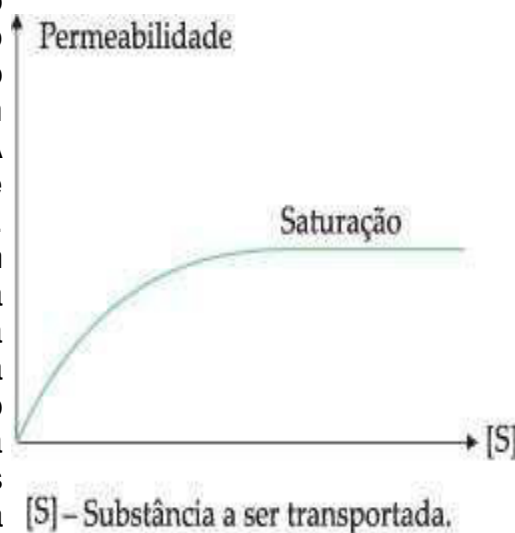


Fig 3. Difusão facilitada

2.1.3 Osmose na célula vegetal

Como já foi dito anteriormente, se duas soluções se mantêm separadas por uma membrana semipermeável, ocorre fluxo de água da solução mais diluída para a mais concentrada. Essa difusão do solvente chama-se **osmose**. Quando uma célula vegetal está em meio hipotônico, absorve água. Ao contrário da célula animal, ela não se rompe, pois é revestida pela **parede celular** ou **membrana celulósica**, que é totalmente permeável, mas tem elasticidade limitada, restringindo o aumento do volume da célula. Assim, a entrada de água na célula não depende apenas da diferença de pressão osmótica entre o meio extracelular e o meio intracelular (principalmente a pressão osmótica do suco vacuolar, líquido presente no interior do vacúolo da célula vegetal). Depende, também, da pressão contrária exercida pela parede celular. Essa pressão é conhecida por **pressão de turgescência**, ou resistência da membrana celulósica à entrada de água na célula.

As Relações Hídricas da Célula Vegetal

A *osmose na célula vegetal* depende da pressão osmótica (PO) exercida pela solução do vacúolo, que também é chamada de sucção interna do vacúolo (Si). Podemos chamar a pressão osmótica ou sucção interna do vacúolo de força de entrada de água na célula vegetal. Conforme a água entra na célula vegetal, a membrana celulósica sofre deformação e começa exercer força contrária à entrada de água na célula vegetal. Essa força de resistência à entrada de água na célula vegetal é denominada pressão de Turgor ou Turgescência (PT) ou resistência da membrana celulósica (M). Essa turgescência à entrada de água na célula vegetal pode ser chamada de força de saída de água da célula vegetal. A diferença entre as forças de entrada e saída de água da célula vegetal é denominada de diferença de pressão de difusão DPD ou sucção celular (Sc).

Assim, temos:

$$DPD = PO - PT$$

ou

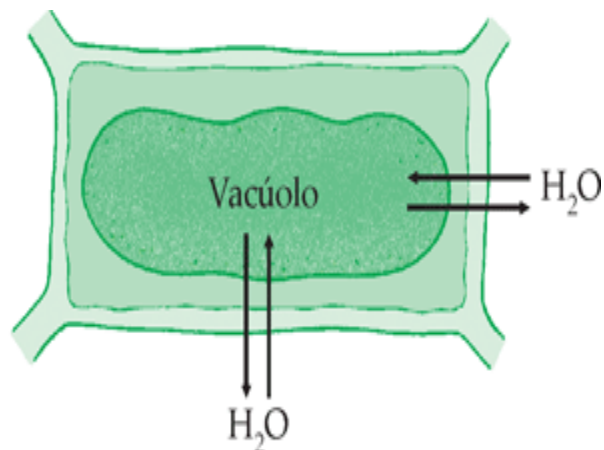
$$Sc = Si - M$$

A Célula Vegetal em Meio Isotônico

Quando está em meio isotônico, a parede celular não oferece resistência à entrada de água, pois não está sendo distendida ($PT = \text{zero}$). Mas, como as concentrações de partículas dentro e fora da célula são iguais, a diferença de pressão de difusão é nula.

A célula está **flácida**. A força de entrada (PO) de água é igual à força de saída (PT) de água da célula.

Como $DPD = PO - PT$ $DPD = \text{zero}$

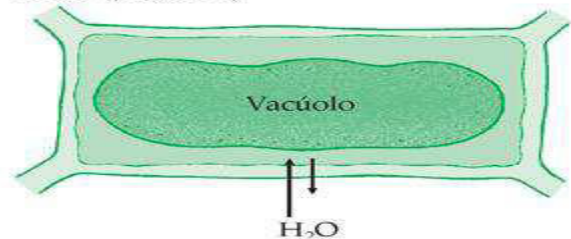


A Célula Vegetal em Meio Hipotônico

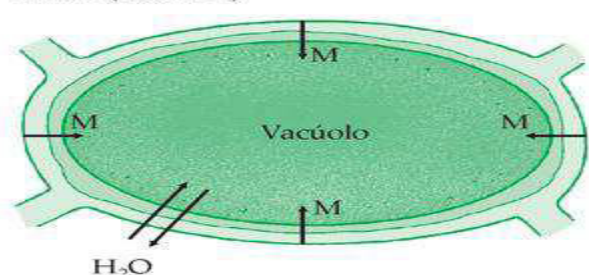
Quando o meio é hipotônico, há diferença de pressão osmótica entre os meios intra e extra-celular. À medida que a célula absorve água, distende a membrana celulósica, que passa a oferecer resistência à entrada de água. Ao mesmo tempo, a entrada de água na célula dilui o suco vacuolar, cuja pressão osmótica diminui. Em certo instante, a pressão de turgescência (PT) se iguala à pressão osmótica (PO), tornando a entrada e a saída de água proporcionais.

$PO = PT$, portanto $DPD = PO - PT$ $DPD = \text{zero}$ A célula está **túrgida**.

Início ($PO > PT$)



Final ($PO = PT$)

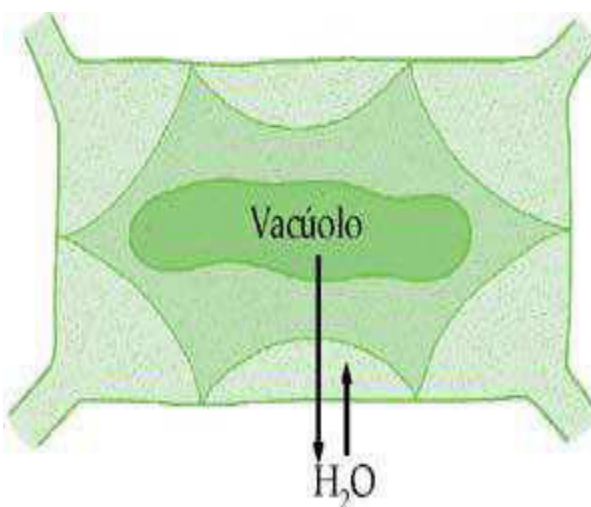


A Célula Vegetal em Meio Hipertônico

Quando a célula está em meio hipertônico, perde água e seu citoplasma se retrai, deslocando a membrana plasmática da parede celular. Como não há deformação da parede celular, ela não exerce pressão de turgescência (PT = zero). Nesse caso:

$$\text{DPD} = \text{PO}$$

Diz-se que a célula está **plasmolisada**. Se a célula plasmolisada for colocada em meio hipotônico, absorve água e retorna à situação inicial. O fenômeno inverso à plasmólise chama-se **deplasmólise** ou desplasmolise.

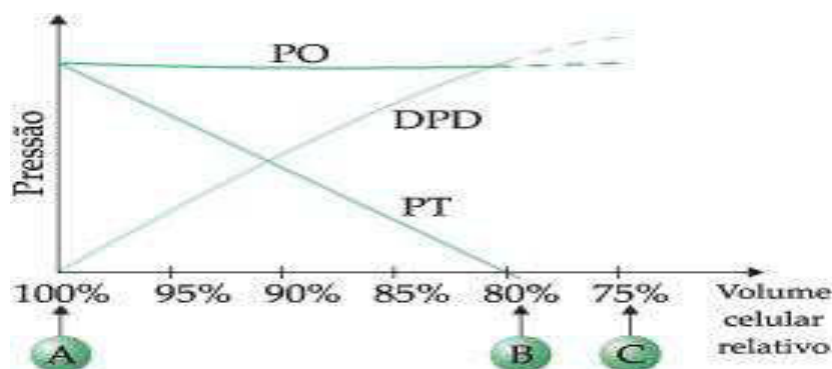


Quando a célula fica exposta ao ar, perde água por evaporação e se retrai. Nesse caso, o retraimento é acompanhado pela parede celular. Retraída, a membrana celulósica não oferece resistência à entrada de água. Pelo contrário, auxilia-a. A célula está **dessecada** ou **murcha**. Como a parede celular está retraída, exerce uma pressão no sentido de voltar à situação inicial e acaba favorecendo a entrada de água na célula vegetal. Assim, temos uma situação contrária da célula túrgida e o valor de (PT) ou (M) é negativo.

A expressão das relações hídricas da célula vegetal ficará assim:

$$\text{DPT} = \text{PO} - (-\text{PT}) \rightarrow \text{DPT} = \text{PO} + \text{PT}$$

O gráfico a seguir, conhecido por diagrama de Höfler, ilustra as variações de pressões expostas anteriormente.



Na situação A, a célula está túrgida ($\text{PO} = \text{PT}$ e $\text{DPD} = \text{zero}$). Em B, $\text{PT} = \text{zero}$ e $\text{DPD} = \text{PO}$, a célula está plasmolisada. Se a parede celular se retrai, a pressão de turgescência passa a auxiliar a entrada de água ($\text{DPD} > \text{PO}$), como indicado na situação C, de uma célula dessecada.

2.2 Transporte Ativo

Neste processo, as substâncias são transportadas com gasto de energia, podendo ocorrer do local de menor para o de maior concentração (**contra o gradiente de concentração**). Esse gradiente pode ser químico ou elétrico, como no transporte de íons. O transporte ativo age como uma “porta giratória”. A molécula a ser transportada liga-se à molécula transportadora (proteína da membrana) como uma enzima se liga ao substrato. A molécula transportadora gira e libera a molécula carregada no outro lado da membrana. Gira, novamente, voltando à posição inicial. A **bomba de sódio e potássio** liga-se em um íon Na^+ na face interna da membrana e o libera na face externa. Ali, se liga a um íon K^+ e o libera na face externa. A energia para o transporte ativo vem da hidrólise do ATP.

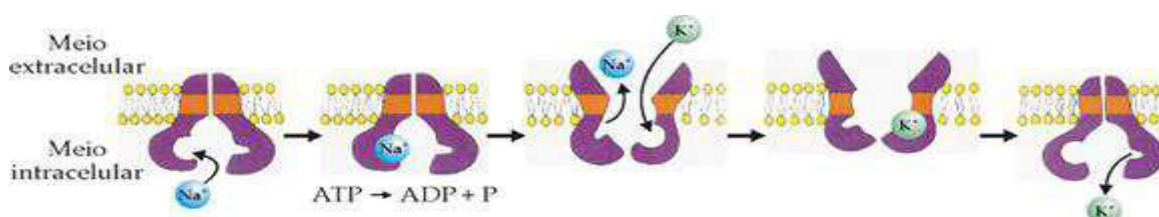


Fig 4. Transporte Ativo

2.2.1 Transporte acoplado

Muitas membranas pegam carona com outras substâncias ou íons, para entrar ou sair das células, utilizando o mesmo “veículo de transporte”. É o que ocorre por exemplo, com moléculas de açúcar que ingressam nas células contra o seu gradiente de concentração. Como vimos no item anterior, a bomba de sódio/potássio expulsa íons de sódio da célula, ao mesmo tempo que faz os íons potássio ingressarem, utilizando a mesma proteína transportadora (o mesmo canal iônico), com gasto de energia. Assim, a concentração de íons de sódio dentro da célula fica baixa, o que induz esses íons a retornarem para o interior celular. Ao mesmo tempo, moléculas de açúcar, cuja concentração dentro da célula é alta, aproveitam o ingresso de sódio e o “acompanham” para o meio intracelular.

Esse transporte simultâneo, ocorre com a participação de uma proteína de membrana “**cotransportadora**” que, ao mesmo tempo em que favorece o retorno de íons de sódio para a célula, também deixa entrar moléculas de açúcar cuja concentração na célula é elevada.

Note que a energia utilizada nesse tipo de transporte é indiretamente proveniente da que é gerada no transporte ativo de íons de sódio/potássio.

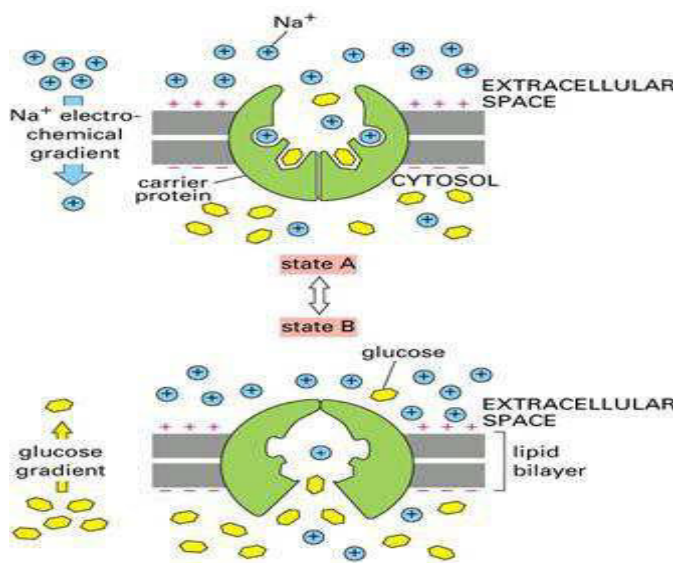


Figure 11-10. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

2.2.2 Endocitose e exocitose

Enquanto que a difusão simples e facilitada e o transporte ativo são mecanismos de entrada ou saída para moléculas e íons de pequenas dimensões, as grandes moléculas ou até partículas constituídas por agregados moleculares são transportadas através de outros processos.

Endocitose

Este processo permite o transporte de substâncias do meio extra para o intracelular, através de vesículas limitadas por membranas, a que se dá o nome de **vesículas de endocitose** ou endocíticas. Estas são formadas por invaginação da membrana plasmática, seguida de fusão e separação de um segmento da mesma. Há três tipos de endocitose: **pinocitose**, **fagocitose** e **endocitose mediada**.

Pinocitose

Neste caso, as vesículas são de pequenas dimensões e a célula ingere moléculas solúveis que, de outro modo, teriam dificuldades em penetrar a membrana. O mecanismo pinocítico envolve gasto de energia e é muito seletivo para certas substâncias, como os sais, aminoácidos e certas proteínas, todas elas solúveis em água.

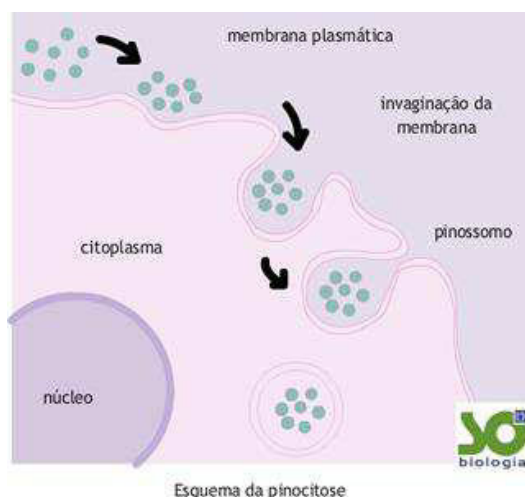


Fig 5. Pinocitose

Este processo, que ocorre em diversas células, tem uma considerável importância para a Medicina: o seu estudo mais aprofundado pode permitir o tratamento de grupos de células com substâncias que geralmente não penetram a membrana citoplasmática (diluindo-as numa solução que contenha um indutor de pinocitose como, por exemplo, a albumina, fazendo com que a substância siga a albumina até ao interior da célula e aí desempenhe a sua função).

Endocitose mediada

Se a invaginação da membrana for desencadeada pela ligação de uma determinada substância a um constituinte específico da membrana trata-se de um processo de endocitose mediada e chama-se a esse constituinte receptor. Para entrar na célula deste modo é necessário que a membrana possua receptores específicos para a substância em questão. Este mecanismo é utilizado por muitos vírus (como o HIV, por exemplo) e toxinas para penetrar na célula dado que ao longo do tempo foram desenvolvendo uma complementaridade com os receptores.

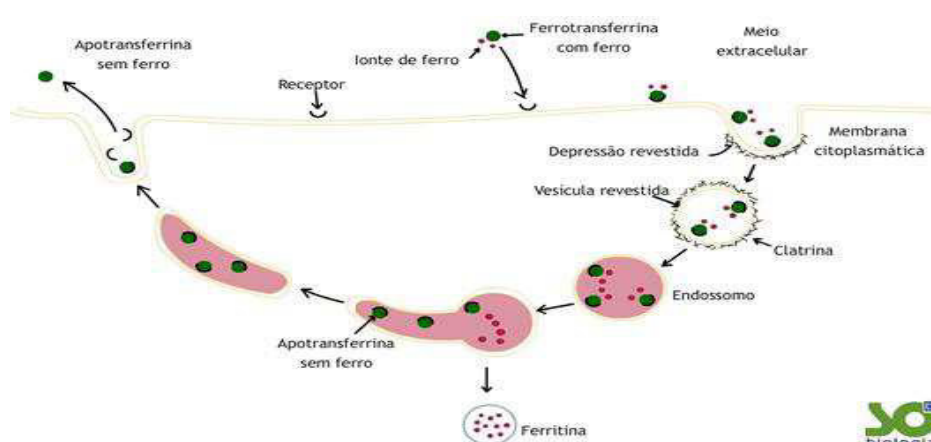


Fig 6. Endocitose mediada

Este processo é também importante para a Medicina, pois foram introduzidos em medicamentos usados para destruir células tumorais fragmentos que se ligam aos receptores membranas específicos das células que se pretende destruir.

2.2.3 Fagocitose

Este processo é muito semelhante à pinocitose, sendo a única diferença o fato de o material envolvido pela membrana não estar diluído. Enquanto que a pinocitose é um processo comum a quase todas as células eucarióticas, muitas das células pertencentes a organismos multicelulares não efetuam fagocitose, sendo esta efetuada por células específicas. Nos protistas a fagocitose é freqüentemente uma das formas de ingestão de alimentos. Os glóbulos brancos utilizam este processo para envolver materiais estranhos como bactérias ou até células danificadas. Dentro da célula fagocítica, enzimas citoplasmáticas são secretadas para a vesícula e degradam o material até este ficar com uma forma inofensiva.

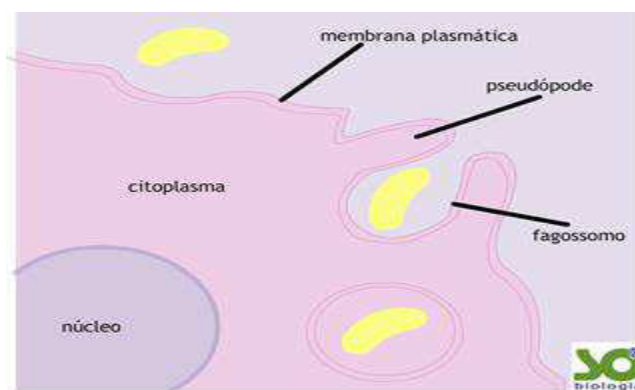


Fig 7. Fagocitose

2.2.4 Exocitose

Enquanto que na endocitose as substâncias entram nas células, existe um processo inverso: a exocitose. Depois de endocitado, o material sofre transformações sendo os produtos resultantes absorvidos através da membrana do organito e permanecendo o que resta na vesícula de onde será posteriormente exocitado. A exocitose permite, assim, a excreção e secreção de substâncias e dá-se em três fases: migração, fusão e lançamento. Na primeira, as vesículas de exocitose deslocam-se através do citoplasma. Na segunda, dá-se a fusão da vesícula com a membrana celular. Por último, lança-se o conteúdo da vesícula no meio extracelular.

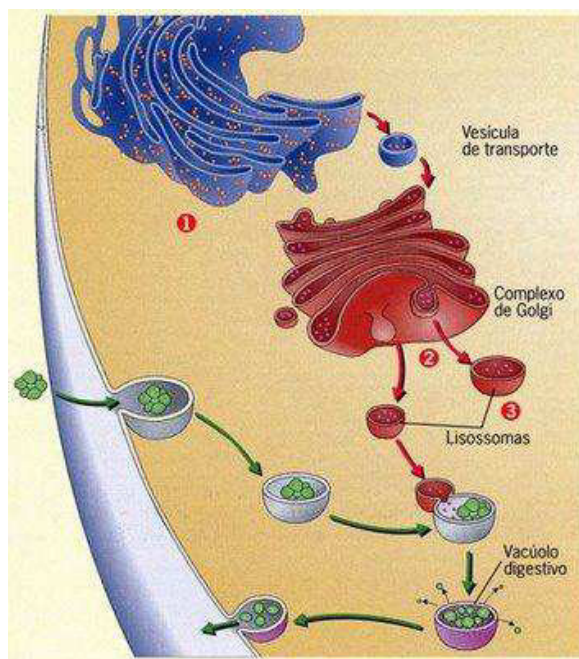


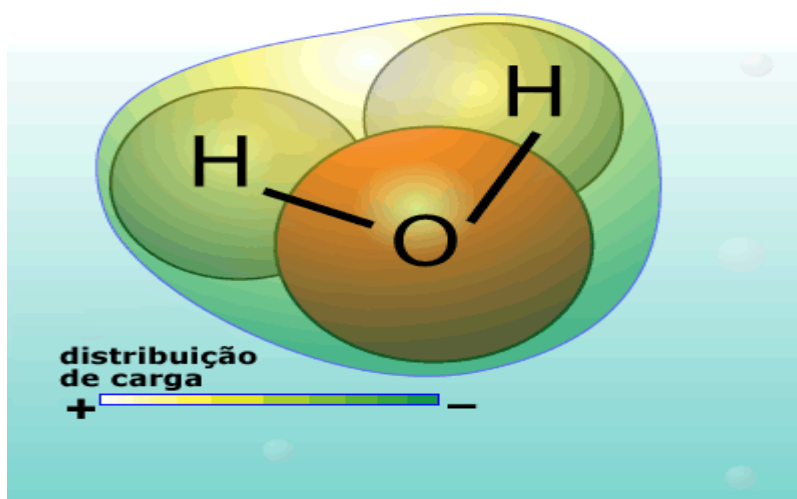
Fig 8. Exocitose

3.ÁGUA, pH e EQUILÍBRIO IÔNICO

A água é uma molécula com um átomo de oxigênio e dois de hidrogênio, unidos por elétrons compartilhados. É uma molécula polar em forma de V, o que significa que é carregada positivamente próximo dos átomos de hidrogênio e negativamente próximo do átomo de oxigênio. As moléculas de água são atraídas e ficam unidas naturalmente por causa de suas polaridades, formando uma ligação de hidrogênio. Essa ligação de hidrogênio é a causa de muitas propriedades especiais da água, como o fato de que ela é mais densa no estado líquido do que no sólido (o gelo flutua sobre a água).

Como funciona a água

©2007 HowStuffWorks



A água é a única substância que se transforma naturalmente em um sólido (gelo), um líquido e um gás (vapor de água). Ela cobre cerca de 70% do planeta Terra, um total de aproximadamente 1,386 milhão de quilômetros cúbicos. Se você conhece os versos "Água, água, por todos os lados, e nenhuma gota para beber" do poema "Rima do Velho Marinheiro", vai entender que a maior parte da água, 97% dela, não é potável porque é salgada. Apenas 3% da água do mundo é doce, e 77% dessa água está congelada. Dos 23% dessa água que não está congelada, apenas 0,5% está disponível para fornecer a quantidade de água de que toda planta, animal e pessoa na Terra precisa para sobreviver. Então a água é bem simples, certo? Na verdade, existem muitas coisas sobre ela que os cientistas ainda não entendem por completo. E o problema de garantir que a quantidade suficiente de água limpa e potável esteja disponível para todos que precisam dela está longe de ser simples.

3.1O consumo da água pelos humanos

Nosso corpo é composto de cerca de 60% de água. A água regula a temperatura corporal, transporta os nutrientes por meio das células, mantém as membranas mucosas umedificadas e elimina as impurezas do corpo. Os pulmões têm 90% de água, o cérebro tem 70% e o sangue tem mais de 80% de água. Em poucas palavras, não podemos funcionar sem ela. A maioria das pessoas transpira cerca de dois copos de água por dia (0,5 litros). Todos os dias, também perdemos um pouco mais de um copo (237 ml) quando expiramos, e, urinando, eliminamos cerca de seis copos (1,4 l) de água. Também perdemos eletrólitos - minerais como sódio e potássio que regulam os fluidos corporais. Então, como podemos repor tudo isso?



Fig 9. Água no organismo

Podemos conseguir cerca de 20% da água necessária por meio dos alimentos que comemos. Alguns alimentos, como a melancia, são feitos de quase 100% de água. Apesar da quantidade de água de que precisamos todos os dias ser variável, geralmente equivale a oito copos (2 litros). Você pode conseguir a quantidade necessária de água ingerindo outras bebidas, mas algumas delas, como as alcoólicas, podem deixá-lo mais desidratado. Se sua urina estiver com uma coloração amarelo-escuro, você pode não estar bebendo água o suficiente. Com certeza, você precisa de mais água quando estiver se exercitando, sofrendo de diarreia, vômitos e febre, ou quando estiver em um ambiente quente por muito tempo. A maioria das pessoas consegue sobreviver apenas alguns dias sem água, embora isso dependa de uma série de fatores, inclusive da saúde da pessoa e das condições do ambiente. Algumas pessoas sobreviveram por duas semanas. Quando uma pessoa não bebe água o suficiente ou perde muita água, ela fica desidratada. Sinais de desidratação moderada incluem boca seca, sede excessiva, tontura, delírio e fraqueza. Se a pessoa não receber fluidos nesse estágio, pode sofrer uma desidratação grave, causando convulsões, respiração acelerada, pulso fraco, descamação da pele e olhos fundos. Por fim, a desidratação pode causar insuficiência cardíaca e morte.

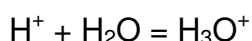
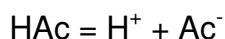
A desidratação provocada pela diarreia é a principal causa de morte em países subdesenvolvidos. Quase 2 milhões de pessoas, a maioria delas crianças, morrem de desidratação a cada ano. O consumo de água poluída por contaminação biológica e a falta de acesso a serviços de saneamento adequados podem causar doenças como malária e cólera, e propagação de parasitas como *Cryptosporidium parvum* (que provoca a esquistossomose) e *Schistosoma mansoni* (causador da "barriga d'água"). A água também pode ser contaminada por produtos químicos, pesticidas e outras substâncias naturais.

3.2pH e equilíbrio iônico

Equilíbrio iônico: é o estudo dos equilíbrios químicos envolvendo soluções aquosas de ácidos fracos e bases, que apresentam partículas iônicas e moléculas nas ionizadas.

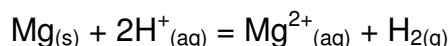
Substâncias ácidas:

De acordo com Arrhenius, substâncias ácidas são aquelas que em solução aquosa sofrem ionização liberando íons H^+ . Estes íons por sua vez reagem com a água formando o íon H_3O^+ também chamado de Hidrônio.



Substâncias ácidas são consideradas perigosas pelo fato de terem a propriedade de destruir estruturas moleculares assim como dissolver matéria orgânica com muita facilidade dependendo da força e da concentração do ácido. Existem ácidos fortes que em alta concentração conseguem diluir metais

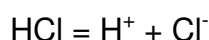
bastantes resistentes como o Magnésio por exemplo. Isto ocorre devido à oxidação promovida pelos hidrônios .



É extremamente perigoso trabalhar com substâncias ácidas sem o uso de equipamentos de proteção tais como luvas, óculos, avental, etc. Qualquer contato dessas substâncias com qualquer parte do corpo humano causaria queimaduras bastante sérias e danosas.

Como determinar a força do ácido:

A força do ácido é um parâmetro determinado através da sua constante de ionização K_a . Quanto maior o valor K_a , maior a quantidade de íons H^{+} liberados na solução e como consequência mais forte é o ácido. A constante de ionização é um valor semelhante à constante de equilíbrio, portanto varia apenas com a temperatura. Existem outras técnicas para perceber quando um ácido é forte ou não. Suponha um ácido do tipo H_xSO_y , se o valor $x-y$ for maior ou igual a 2 , o ácido pode ser considerado forte. Observação: No lugar do átomo S poderia estar outro átomo. Além dessa técnica, se o ácido for do tipo HX onde X é um átomo qualquer da família dos halogênios, o ácido também é considerado forte. O valor da constante de ionização K_a é obtido da mesma forma que se obtém a constante de equilíbrio em uma solução aquosa:



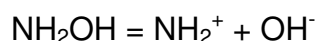
$$K_a = \frac{[\text{H}^{+}][\text{Cl}^{-}]}{[\text{HCl}]}$$

Substâncias básicas:

Ainda conforme Arrhenius, substâncias básicas são aquelas que em solução aquosa liberam o íon OH^{-} chamado hidroxila.

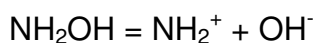


Substâncias básicas também são consideradas perigosas assim como os ácidos e requerem cuidados tais como o uso dos mesmos equipamentos de proteção e evitar contato com partes do corpo. Estas precauções são necessárias porque substâncias básicas também causam queimaduras graves. Ao contrário dos ácidos, as bases liberam hidroxilas OH^{-} que são responsáveis pela redução das outras espécies químicas que estão em contato.



Assim como os ácidos são classificados em fortes ou fracos, as bases também podem ser classificadas em bases fortes ou fracas. Esta classificação é

análoga aos ácidos, pois uma base forte é aquela que possui uma constante de dissociação alta. A constante de dissociação K_b também é obtida de forma semelhante à constante de equilíbrio para soluções aquosas:



$$K_b = \frac{[\text{NH}_2^+][\text{OH}^-]}{[\text{NH}_2\text{OH}]}$$

Algumas bases formadas por elementos pertencentes às famílias dos metais alcalinos e metais alcalinos terrosos são consideradas fortes. Substâncias anfipróticas são aquelas consideradas ácidas e básicas ao mesmo tempo.

3.3A caracterização de soluções ácidas ou básicas: pH e pOH

Por conveniência, a concentração do íon Hidrogênio é expressa sempre na forma de pH. Este termo foi introduzido por um químico dinamarquês chamado Sorensen em 1909. A letra "p" significa *potenz* palavra do vocabulário alemão que significa potência. A relação entre a concentração de íons Hidrogênio e o valor pH é definido pela equação :

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

Da mesma forma podemos utilizar essa terminologia para caracterizar a concentração de íons OH^- em uma solução básica :

$$\text{pOH} = -\log[\text{OH}^-]$$

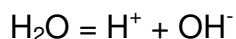
Ou uma solução qualquer :

$$\text{pK} = -\log K$$

Todos os logaritmos citados acima estão na base 10 e K pode ser qualquer valor de constante de equilíbrio. A relação entre os valores de pH e pOH é definida como:

$$\text{pH} + \text{pOH} = 14$$

Isso ocorre porque à 25° C o produto iônico da água é 10^{-14}



Portanto o produto das concentrações dos íons H^+ e OH^- deve ser 10^{-14}

Utilizando as propriedades dos logaritmos :

$$[H^+].[OH^-] = 10^{-14}$$

$$\log [H^+].[OH^-] = \log 10^{-14}$$

$$\log [H^+] + \log [OH^-] = -14$$

$$-\log [H^+] - \log [OH^-] = 14$$

$$pH + pOH = 14$$

Veja a escala feita com os valores calculados anteriormente:

CONCENTRAÇÃO (mol/L)	TIPO DE SOLUÇÃO	pH
1.10 ⁻¹⁴	Básica	14
1.10 ⁻⁷	Neutra	7
1.10 ⁻¹	Ácida	1

A faixa de pH varia de 0 a 14. O logaritmo é uma função utilizada para reduzir a escala. De acordo com cada pH, há um tipo de solução:

0 1 2 3 4 5 6	7	8 9 10 11 12 13 14
Ácida	Neutra	Básica

A determinação do pH hoje em dia, é muito importante, como por exemplo, em piscinas, num aquário, no solo, em um rio, no nosso organismo, etc. Pode determinar se uma solução é mais ácida ou mais básica. Observe a tabela com diferentes valores de pH encontrados no nosso cotidiano:

SISTEMA	pH a 25°C
Água de bateria	1,0
Suco gástrico	1,6
Suco de limão	2,2-2,4
Vinagre	2,6-3,0
Suco de laranja	3,0-4,0
Vinho	3,5
Cerveja	4,0
Chuva ácida	4,0
Café	5,0
Saliva	6,5
Leite de vaca	6,7
Água pura	7
Água potável	7,2
Sangue e lágrima	7,4

Clara do ovo	8,0
Água do mar	8,0
Creme dental	9,9
Sabonete	10,0
Leite de magnésia	10,5
Alvejante	12,0
Soda cáustica “diabo-verde”	14,0

Resumindo:

Água Pura	pH = 7	pOH = 7
Solução ácida	pH < 7	pOH > 7
Solução básica	pH > 7	pOH < 7

Indicadores:

Existem alguns ácidos fracos que possuem uma certa cor quando estão em sua forma molecular e uma cor diferente quando estão na forma ionizada. Isso pode ser muito útil, pois dependendo da cor da solução podemos saber se o ácido está ionizado ou não. Mais do que isso, podemos saber a concentração do íon Hidrogênio na solução. Por isso dizemos que esses ácidos fracos são indicadores da concentração do íon Hidrogênio. Podemos chamar essas substâncias de Indicadores.



Ao aplicar o princípio de Le Chatelier, sabemos que aumentando a concentração do íon Hidrogênio o indicador (ácido fraco) assume a forma molecular (não-ionizada). Por outro lado, se a concentração do íon Hidrogênio diminuir o indicador assume a forma ionizada. Assim como os ácidos se ionizam de acordo com sua constante de equilíbrio, os indicadores também possuem a constante de equilíbrio:

$$K_{\text{Ind}} = \frac{[\text{H}^+].[\text{Ind}^-]}{[\text{HInd}]}$$

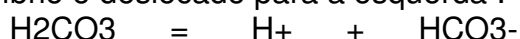
Através dessa equação podemos calcular a concentração mínima de íons Hidrogênio para surgir a cor "A" na solução. A partir disso podemos também calcular o pH dessa situação. Geralmente as substâncias indicadoras são utilizadas para identificar substâncias ácidas ou básicas. A cor do indicador varia de acordo com o pH da solução.

Indicador	Meio Básico	Meio Ácido
Tornassol	Azul	Vermelho
Fenolftaleína	Incolor	Vermelho
Metil Orange	vermelho	Amarelo

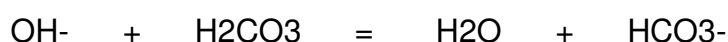
3.4 Soluções Tampão

Uma solução tampão, solução tamponada ou simplesmente tampão é aquela solução capaz de manter aproximadamente constante o valor do seu pH quando é adicionado à ela um ácido ou base. Podemos dizer que a concentração do íon Hidrogênio não sofre grandes alterações devido à adição de substâncias ácidas ou básicas. A solução tampão pode ser constituída de um ácido fraco e seu respectivo sal ou uma base fraca e seu respectivo sal. A importância das soluções tampão não estão apenas associadas ao uso nos laboratórios de pesquisa. A natureza utiliza soluções tampão em diversos lugares. Um exemplo de solução tampão é o plasma sanguíneo dos seres humanos. A nossa corrente sanguínea deve ter um pH apropriado para a respiração acontecer. Se o sangue não fosse uma solução tamponada, ninguém sobreviveria após ingerir molho de tomate, suco de maracujá ou mesmo refrigerante. Esses alimentos são ácidos e alteram o pH do sangue. Se não existisse solução tampão a respiração não continuaria acontecendo e o corpo humano poderia ser levado à morte.

O pH sanguíneo deve ser 7,4 para a respiração ocorrer. Qualquer alteração no valor desse pH é rapidamente compensado pelo tampão presente na circulação sanguínea para que a respiração continue acontecendo. No caso do tampão presente na circulação sanguínea, o ácido fraco envolvido e o sal são o ácido carbônico e o bicarbonato. No caso de excesso do íon H^+ o seguinte equilíbrio é deslocado para a esquerda :



No caso de excesso do íon OH^- , o seguinte equilíbrio é deslocado para a direita :



Dessa forma, a concentração do íon Hidrogênio é mantida constante (pH = 7,4) e com isso é possível ocorrer a respiração.

4. ESTRUTURA, PROPRIEDADES E FUNÇÕES DOS MACRONUTRIENTES

4.1 Proteínas

As proteínas apresentam funções e estruturas diversificadas e são sintetizadas a partir de apenas 20 aminoácidos diferentes. São formadas por conjuntos de 100 ou mais aminoácidos, que podem repetir entre si. Formam os hormônios, anticorpos, as enzimas (catalisam reações químicas) e os componentes estruturais das células. Encontram-se no tecido muscular, nos ossos, no sangue e outros fluidos orgânicos.

Proteína (>100 AA): AA – AA – AA – AA – AA – AA – AA – AA – AA....- AA

Polipeptídeos (50 a 100 AA): AA – AA – AA – AA – AA – AA....- AA

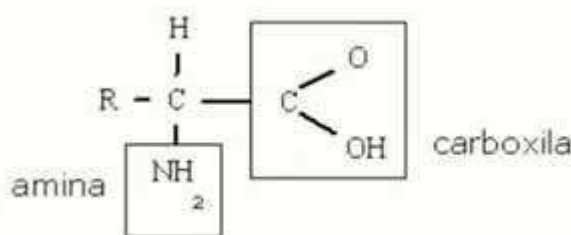
Tripeptídeo (3 AA): AA – AA – AA

Dipeptídeos (2 AA): AA – AA

Aminoácido: AA

4.1.1 Estrutura química:

As proteínas são compostas de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e quase todas apresentam enxofre. Algumas apresentam elementos adicionais, como fósforo, ferro, zinco e cobre. Seu peso molecular é extremamente elevado, devido ao número elevado de aminoácidos. Já os aminoácidos, apresentam na sua molécula, um grupo amina ($-NH_2$) e um grupo carboxila ($-COOH$). A única exceção é o aminoácido *prolina* que contém um grupo imino ($-NH-$) no lugar do grupo amina.



4.1.2 Classificação das proteínas:

1) Proteína de alto valor biológico (AVB): Possuem em sua composição aminoácidos essenciais em proporções adequadas. É uma proteína completa. Ex.: proteínas da carne, peixe, aves e ovo.

2) Proteínas de baixo valor biológico (BVB): Não possuem em sua composição aminoácidos essenciais em proporções adequadas. É uma proteína incompleta. Ex.: cereais integrais e leguminosas (feijão, lentilha, ervilha, grão-de-bico, etc.).

3) Proteínas de referência: Possuem todos os aminoácidos essenciais em maior quantidade. Ex.: ovo, leite humano e leite de vaca.

4.1.3 Classificação dos aminoácidos:



Aminoácidos são unidades estruturais das proteínas. Eles se unem em longas cadeias, em várias estruturas geométricas e combinações químicas para formar as proteínas específicas.

1) Aminoácidos essenciais: Precisam ser fornecidos através da dieta. São eles: Valina, lisina, treonina, leucina, isoleucina, triptofano, fenilalanina e metionina. A histidina e a arginina são essenciais para crianças até 1 ano de vida.

2) Aminoácidos não essenciais: Podem ser sintetizados pelo organismo em quantidades adequadas para uma função normal.



4.1.4 Valor biológico

Determina a quantidade de proteínas encontradas nos alimentos que realmente são absorvidas pelo corpo. As proteínas que contêm mais aminoácidos essenciais possuem melhor digestibilidade, tendo uma absorção no trato gastrointestinal mais eficiente. Para obter esta informação deve-se multiplicar o valor protéico de cada substância alimentar que compõem o cardápio, pelos fatores de utilização protéica, que são:



Fator de correção

Proteína de cereal = 0,5

Proteína de leguminosa = 0,6

Proteína animal = 0,7

Exemplo: 100g de arroz tem 7g de proteína
 $7\text{g de proteína} \times 0,5 = 3,5\text{g de proteína são absorvidas.}$

4.1.5 Funções das proteínas

1. Reparam proteínas corpóreas gastas (anabolismo), resultantes do contínuo desgaste natural (catabolismo) que ocorre no organismo;
2. Constroem novos tecidos;
3. Fonte de calor e energia (fornecem 4 Kcal por grama);
4. Contribuem para diversos fluídos e secreções corpóreas essenciais, como leite, esperma e muco;
5. Transportam substâncias;
6. Defendem o organismo contra corpos estranhos (anticorpos contra antígenos);
7. Exercem funções específicas sobre órgãos ou estruturas do organismo (hormônios);
8. Catalisam reações químicas (enzimas).



4.1.6 Aminoácido limitante

Para se avaliar a qualidade de uma proteína, compara-se sua composição de aminoácidos, com a proteína padrão (do ovo), verifica-se qual dos aminoácidos da proteína em estudo está mais deficiente em relação à padrão. O aminoácido que se apresentar em menor quantidade, é o limitante.

4.1.7 Desnaturação protéica

Caracteriza-se pela quebra das cadeias lipoprotéicas com a conseqüente desorganização da estrutura interna da proteína. Ocorre quando uma proteína é modificada em sua conformação, de tal modo que perde suas funções biológicas.

4.1.8 Balanço nitrogenado



É a diferença de nitrogênio (das proteínas) que é ingerido e a quantidade que é excretado.

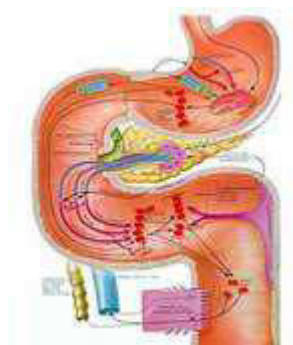
1) Balanço nitrogenado equilibrado: Quando a quantidade de nitrogênio ingerido é igual a excretado. Ex.: adultos normais que não estão perdendo e nem aumentando a sua massa magra (músculos).

2) Balanço nitrogenado negativo: Quando a quantidade de nitrogênio ingerido é menor que a excretado. Ex.: estado de jejum, dieta pobre em proteínas, dieta restritiva, doenças altamente catabólicas como câncer e AIDS, etc.

3) Balanço nitrogenado positivo: Quando a quantidade de nitrogênio ingerido é maior que o excretado. Ex.: crianças (fase de crescimento), gestantes, treino de musculação com o objetivo de hipertrofia muscular, etc.

4.1.9 Digestão, absorção e metabolismo

A digestão das proteínas começa no estômago, que devido a presença de ácido clorídrico, desnatura as proteínas (destrói as ligações de hidrogênio da estrutura química). Com isso, as cadeias proteolíticas perdem a forma e ficam mais acessíveis ao ataque das enzimas. A enzima pepsina transforma as proteínas em moléculas menores, hidrolisando as ligações peptídicas. No intestino delgado as proteínas sofrem a ação das enzimas produzidas pelo pâncreas (tripsina, quimotripsina, elastase e carboxipolipeptidase). Após, os peptídeos e aminoácidos absorvidos são transportados ao fígado através da veia porta. Apenas, 1% da proteína ingerida é excretada nas fezes. Os aminoácidos participam na construção e manutenção dos tecidos, formação de enzimas, hormônios, anticorpos, no fornecimento de energia e na regulação de processos metabólicos (anabolismo e catabolismo).



4.1.10 Necessidades diárias



As necessidades diárias situam-se em torno de 0,8 a 1 grama por quilo de peso. Em relação à contribuição total das proteínas na ingestão calórica, recomenda-se cerca de 10 a 15%.

4.1.11 Fontes alimentares



Origem animal: carnes (mamíferos, aves, pescados, etc.), vísceras, ovos, leite e derivados. Origem vegetal: leguminosas secas (feijões, ervilha, lentilha, grão-de-bico, etc.) e cereais integrais (milho, trigo, etc.).

4.2 Carboidratos



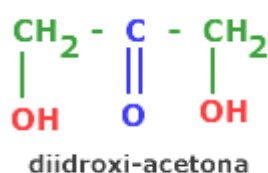
Os carboidratos (glicídios ou hidratos de carbono) são considerados as principais fontes alimentares para a produção de energia, além de exercer inúmeras funções metabólicas e estruturais no organismo. As principais fontes de carboidratos são grãos, os vegetais, o melado e açúcares. Fornecem combustível para o cérebro, medula, nervos periféricos e células vermelhas para o sangue. A ingestão insuficiente desse macronutriente traz prejuízos ao sistema nervoso central e outros. Estão presentes, na maioria das vezes, nos alimentos de origem vegetal.

4.2.1 Estrutura química:



São poliidroxialdeídos ou poliidroxicetonas. Apresentam inúmeras cadeias de carbonos, ricos em hidrogênio e oxigênio, na proporção de 1:2:1, respectivamente. Sua fórmula geral é $(CH_2O)_n$ onde n indica o número das proporções repetidas. Podem apresentar em sua

estrutura átomos de nitrogênio, enxofre ou fósforo.



Podem ser divididos em três classes principais de acordo com o número de ligações glicosídicas: monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos.

4.2.2 Os monossacarídeos

A Figura 1 mostra a glicose e a frutose, os dois monossacarídeos mais abundantes na natureza. Glicose e frutose são os principais açúcares de muitas frutas, como uva, maçã, laranja, pêssego etc. A presença da glicose e da frutose possibilita, devido à fermentação, a produção de bebidas como o vinho e as sidras, cujo processo é anaeróbico e envolve a ação de microrganismos. Nesse processo, os monossacarídeos são convertidos, principalmente, em etanol e dióxido de carbono com liberação de energia. Nos seres humanos, o metabolismo da glicose é a principal forma de suprimento energético. A partir da glicose, uma série de intermediários metabólicos pode ser suprida, como esqueletos carbônicos de aminoácidos, nucleotídeos, ácidos graxos etc.

Os monossacarídeos consistem somente de uma unidade de poliidroxialdeídos ou cetonas, as quais podem ter de três a sete átomos de carbono. Devido à alta polaridade, são sólidos cristalinos em temperatura ambiente, solúveis em água e insolúveis em solventes não polares. Suas estruturas são configuradas por uma cadeia carbônica não ramificada, na qual um dos átomos de carbono é unido por meio de uma dupla ligação a um átomo de oxigênio, constituindo assim um grupo carbonila. O restante dos átomos de carbono possui um grupo hidroxila (daí a denominação de poliidroxi). Quando o grupo carbonila está na extremidade da cadeia, o monossacarídeo é uma aldose. Caso o grupo carbonila esteja em outra posição, o monossacarídeo é uma cetose. Por maior simplicidade, os monossacarídeos são representados na forma de cadeia linear. Todavia, aldoses com quatro carbonos e todos os monossacarídeos com cinco ou mais átomos de carbono apresentam-se predominantemente em estruturas cíclicas quando em soluções aquosas. Outra importante característica dos monossacarídeos é a presença de pelo menos um carbono assimétrico (com exceção da diidroxicetona), fazendo com que eles ocorram em formas isoméricas opticamente ativas.

Uma importante propriedade dos monossacarídeos é a capacidade de serem oxidados por íons cúpricos (Cu^{2+}) e férricos (Fe^{3+}). Os açúcares com tal propriedade são denominados açúcares redutores. O grupo carbonila é oxidado a carboxila com a concomitante redução, por exemplo, do íon cúprico (Cu^{2+}) a

cuproso (Cu^{+}) Tal princípio é útil na análise de açúcares e, por muitos anos, foi utilizado na determinação dos níveis de glicose no sangue e na urina como diagnóstico da *diabetes melito*.

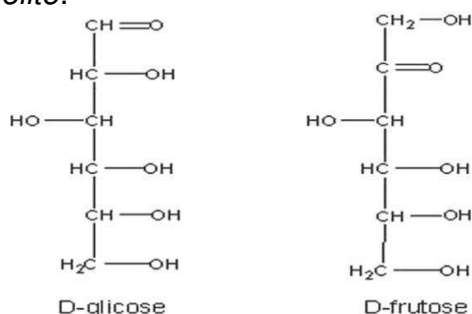


Figura 1: Representação das estruturas químicas da D-glicose e D-frutose, respectivamente uma aldose (poliidroxialdeído) e uma cetose (poliidroxicetona).

4.2.3 Oligossacarídeos

Os oligossacarídeos são formados por cadeias curtas de monossacarídeos. Os mais comuns são os dissacarídeos, dos quais se destacam a sacarose (açúcar da cana) e a lactose (açúcar do leite), ambos representados na Figura 2.

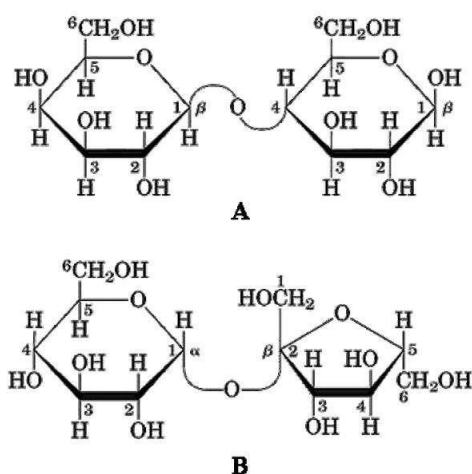


Figura 2: Moléculas de lactose (A) e sacarose (B), dois importantes dissacarídeos encontrados na cana e no leite, respectivamente.

A sacarose é hoje no Brasil um dos mais importantes produtos devido à produção do álcool combustível, cuja obtenção se dá também por fermentação. A primeira etapa é a hidrólise da sacarose, da qual se obtém uma mistura de glicose e frutose, também conhecida por açúcar invertido, comumente utilizado na fabricação de doces, para evitar a cristalização da sacarose e conferir maior maciez ao doce. O termo invertido é empregado porque, após a hidrólise, o desvio da luz polarizada sofre inversão de sentido, inicialmente para a direita e, após a hidrólise, para a esquerda. A etapa seguinte consiste na fermentação, semelhante à da produção de bebidas alcoólicas. Aspectos concernentes à produção de álcool, desde as questões químicas, até questões econômicas,

políticas e sociais, podem adentrar a sala de aula a partir de textos de jornais e revistas bem como reportagens televisivas. A lactose também pode sofrer fermentação. O processo de fermentação láctea é utilizado na produção de queijos e iogurtes. O tipo de produto depende do microrganismo empregado.

Os dissacarídeos têm em sua composição dois monossacarídeos unidos por uma ligação denominada glicosídica, as quais são hidrolisadas facilmente pelo aquecimento com ácido diluído. Tal ligação ocorre pela condensação entre o grupo hidroxila de um monossacarídeo com o carbono anomérico¹ de outro monossacarídeo. A extremidade na qual se localiza o carbono anomérico é a extremidade redutora. Quando o carbono anomérico de ambos os monossacarídeos reage para formar a ligação glicosídica, o açúcar não é mais redutor. Esse é o caso da sacarose (uma molécula de glicose e outra de frutose). A lactose (uma molécula de galactose e outra de glicose) comporta-se, diferentemente da sacarose, como açúcar redutor, pois o carbono anomérico encontra-se disponível.

4.2.3 Polissacarídeos

Açúcares contendo mais de 20 unidades são denominados polissacarídeos, os quais podem possuir milhares de monossacarídeos e são a forma predominante dos carboidratos na natureza. A diferenciação é dada pela unidade monomérica, comprimento e ramificação das cadeias. Quando os polissacarídeos contêm apenas um tipo de monossacarídeo, ele é denominado de homopolissacarídeo. Se estiverem presentes dois ou mais tipos de monossacarídeos, o resultado é um heteropolissacarídeo.

4.2.4 Homopolissacarídeos

Amido e glicogênio encerram funções preponderantes de armazenamento energético, sendo o primeiro nas células vegetais e o segundo nas células animais. O amido é composto por dois tipos de polímeros de glicose: a amilose e a amilopectina. A diferença básica entre estes é a ramificação da cadeia (Figura 3). Ambos possuem cadeias nas quais as unidades de glicose se unem mediante ligações ($\alpha 1 \rightarrow 4$)². Por sua vez, a amilopectina apresenta pontos de ramificação com ligações glicosídicas ($\alpha 1 \rightarrow 6$). Tais ramificações são encontradas de 24 a 30 unidades de glicose na cadeia principal. Amido e glicogênio são altamente hidratados devido à quantidade de hidroxilas que formam ligações de hidrogênio com a água. A estrutura do glicogênio é similar à amilopectina. A diferença é a frequência de ramificações, as quais aparecem de 8 a 12 unidades de glicose.

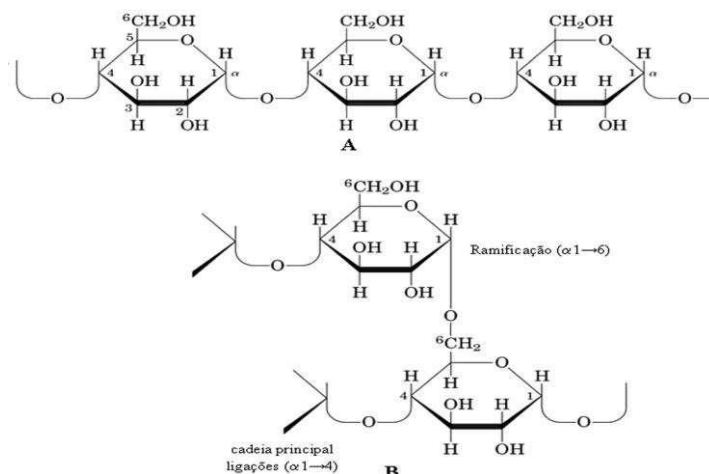


Figura 3: Representação da cadeia de amilose (A) e amilopectina (B).

A celulose (Figura 4), outro importante polissacarídeo, é encontrada na parede celular vegetal, perfazendo grande parte da massa da madeira e quase 100% da massa do algodão. A fixação do CO_2 pelos vegetais leva quase exclusivamente à produção de celulose. A celulose é uma substância fibrosa, resistente e insolúvel em água, sendo formada por unidades de glicose conectadas mediante ligações ($\beta 1 \rightarrow 4$), que lhe impõe propriedades estruturais características. Na celulose, as unidades de glicose formam cadeias retas e estendidas as quais se dispõem lado a lado, engendrando uma estrutura em fibras estabilizada por ligações de hidrogênio intra e intercadeias. Tal estrutura em fibras confere maior resistência à celulose.

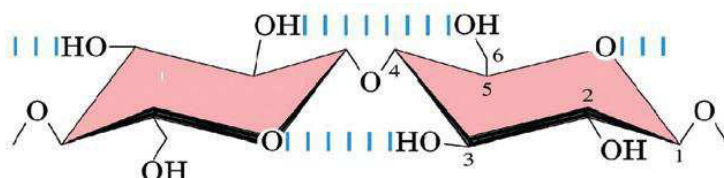


Figura 4: Cadeia de celulose com ligações ($\beta 1 \rightarrow 4$) e destaque para as ligações de hidrogênio responsáveis pela rigidez estrutural.

4.2.5 Heteropolissacarídeos e glicoconjugados

Heteropolissacarídeos aparecem ligados a proteínas fibrosas, as glicosaminas sendo componentes essenciais de tendões e cartilagens. Um carboidrato também é habitualmente ligado às proteínas ou aos lipídeos formando um glicoconjugado, isto é, uma molécula biologicamente ativa, que atua no endereçamento de proteínas e no reconhecimento e na adesão de células.

4.2.6 Funções dos carboidratos no organismo



carboidratos fornece 4 Kcal, independente da fonte (monossacarídeos, dissacarídeos, ou polissacarídeos).

2) Regulam o metabolismo protéico, poupando proteínas. Uma quantidade suficiente de carboidratos impede que as proteínas sejam utilizadas para a produção de energia, mantendo-se em sua função de construção de tecidos.

3) A quantidade de carboidratos da dieta determina como as gorduras serão utilizadas para suprir uma fonte de energia imediata. Se não houver glicose disponível para a utilização das células (jejum ou dietas restritivas), os lipídios serão oxidados, formando uma quantidade excessiva de cetonas que poderão causar uma acidose metabólica, podendo levar ao coma e a morte.

4) Necessários para o funcionamento normal do sistema nervoso central. O cérebro não armazena glicose e dessa maneira necessita de um suprimento de glicose sanguínea. A ausência pode causar danos irreversíveis para o cérebro.

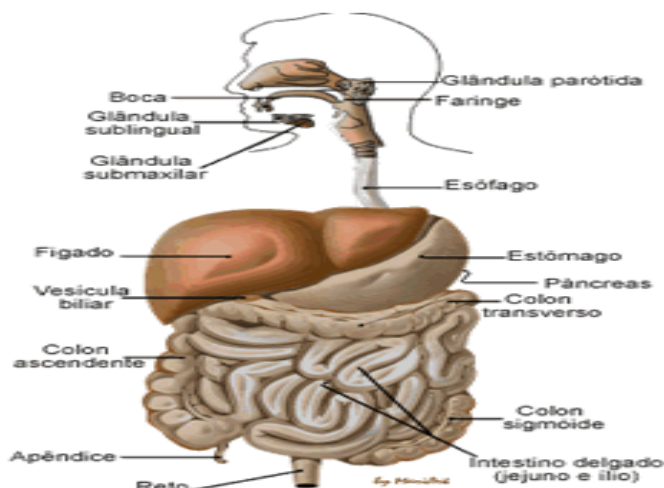


5) A celulose e outros carboidratos indigeríveis auxiliam na eliminação do bolo fecal. Estimulam os movimentos peristálticos do trato gastrointestinal e absorvem água para dar massa ao conteúdo intestinal.

6) Apresentam função estrutural nas membranas plasmáticas da células.

4.2.7 Digestão, absorção e metabolismo

A digestão inicia-se na boca, a mastigação fraciona o alimento e mistura-o com a saliva. A amilase salivar ou ptialina (enzima) é ativada e começa a ser secretada pelas glândulas salivares, com isso inicia a degradação do amido em maltose. No estômago o pH ácido bloqueia a atuação as amilase impedindo sua ação. No entanto, até que o alimento se misture completamente com o suco gástrico, 30% do amido foi degradado em maltose.



No duodeno, a enzima amilase pancreática (produzida pelo o pâncreas), completa a digestão do amido em maltose. Já no intestino delgado, onde se faz mais intensamente a digestão dos carboidratos, as células intestinais secretam as enzimas maltase, frutase e lactase. Que degradam os dissacarídeos em glicose, frutose e galactose para serem absorvidos e levados para a corrente sangüínea. Frutose e galactose são convertidas em glicose e a glicose restante é convertida a glicogênio para reserva. O glicogênio é constantemente reconvertido a glicose de acordo com as necessidades de cada organismo.

4.2.8 Necessidades diárias

As necessidades diárias situam-se em torno de 6 a 7g por quilo de peso, por dia. Em relação ao valor calórico total da dieta, cerca de 50 a 60% devem ser procedentes de carboidratos.

4.2.9 Fontes alimentares



As fontes são: Pães, massas, melados, cereais, frutas, açúcar, doces, geléias, legumes, verduras, vegetais feculentos, hortaliças e leite. Os alimentos refinados fornecem apenas calorias vazias, por isso devemos preferir os integrais que apresentam vitaminas, minerais e fibras.

4.3 Lipídeos

São substâncias orgânicas de origem animal ou vegetal, formadas predominantemente de produtos de condensação entre glicerol e ácidos graxos, chamados triacilgliceróis. Além de fonte de energia, são veículos importantes de nutrientes, como vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e ácidos graxos essenciais.

4.3.1 Estrutura química



São compostos de carbono, hidrogênio e oxigênio. Diferencia-se dos carboidratos pela a proporção desses nutrientes. Cada molécula de gordura possui glicerol (álcool) combinado com ácidos graxos (ácido).

4.3.2 Classificação:

Lipídios simples: São triglicerídeos, que quando decompostos originam ácidos graxos e glicerol. Podem ser encontrados na forma sólida ou líquida. Os sólidos à temperatura ambiente são chamados de gorduras e os líquidos constituem os óleos. A maioria dos triglicerídeos dos vegetais são líquidos à temperatura ambiente e contêm uma grande proporção de ácidos graxos insaturados. Os de origem animal contêm altas proporções de ácidos graxos saturados, sólidos ou semi-sólidos á temperatura ambiente.



Lipídios compostos: São combinações de gorduras e outros componentes, como por exemplo, fósforo, glicídios, nitrogênio e enxofre, dando origem as fosfolipídeos (lecitina e cefalina), glicolipídeos (glicídios e nitrogênio – cerebrosídeos) e lipoproteínas.

Lipídios derivados: São substâncias produzidas na hidrólise ou decomposição dos lipídeos. São os ácidos graxos saturados e insaturados, o glicerol e os esteróis. Os ácidos graxos insaturados possuem dupla ligação na molécula e os saturados possuem ligação simples.

4.3.3 Ácidos graxos saturados, monoinsaturados e polinsaturados

O grau de saturação de um ácido graxo é definido pelo número de ligações duplas entre os átomos de carbono nas cadeias. A cadeia que não apresentar ligações duplas é um ácido graxo saturado. Já, a cadeia que apresentar é um ácido graxo monoinsaturado ou pode ser um ácido graxo polinsaturado se conter várias duplas ligações.



Saturados: Presentes em carnes gordas, banha, manteiga, palma, cacau, laticínios, coco, etc. Deve ser limitada a menos de 10% do total de ingestão calórica. Aumentam o colesterol total e a LDL.

Monoinsaturados: Presentes no azeite de oliva, canola,

açai, abacate e frutas oleaginosas (amendoim, castanhas, etc.). Diminui o LDL e o colesterol total.



Polinsaturados: Presentes nos peixes, óleos vegetais (girassol, soja, milho, canola, açafrão, algodão, gergelim, etc.) e nas frutas oleaginosas (castanhas, nozes, avelãs, etc.). Diminuem a concentração de colesterol na LDL, possuem efeito antiinflamatório sobre as células vasculares, inibindo a expressão de proteínas endoteliais pró-inflamatórias. São os ácidos graxos essenciais, que o organismo não produz, necessitando serem incorporados na dieta. Têm papel importante no transporte de gorduras e na manutenção da integridade das membranas celulares.



1) Ômega 6 (ácido Linoléico): Carnes, primula, girassol, semente de abóbora, milho, cânhamo, soja, gergelim, borage, canola, linhaça, groselha negra, oliva e leite humano. Reduz o colesterol total, LDL e o HDL.

2) Ômega 3 (ácido Alfa-Linolênico): Óleo de peixe (salmão, atum, arenque, sardinha, etc.), linhaça, cânhamo, semente de abóbora, groselha negra, gema de ovo, canola e soja. Reduz os triglicerídeos e o colesterol total.

4.3.4 Gorduras trans



integrais)
gorduras.

consistência, sabor dos alimentos e aumentar a vida de prateleira de alguns produtos. O consumo excessivo aumenta a concentração de LDL e diminuem a concentração de HDL plasmático.

São formadas a partir do processo de hidrogenação industrial ou natural (rumem dos animais) dos ácidos graxos. Encontram-se nos alimentos industrializados. Alimentos de origem animal (carnes gordas e leites apresentam pequenas quantidades dessas Possuem a finalidade de melhorar a

É chamada de inimiga oculta, porque nem sempre está presente nos rótulos dos alimentos. Deve-se verificar nos ingredientes dos produtos se há a indicação "gordura hidrogenada" ou "parcialmente hidrogenada" ou "óleo vegetal hidrogenado" ou "parcialmente hidrogenado". Se houver, é porque o alimento apresenta gordura trans na sua composição.

<u>ALIMENTO</u>	<u>PORÇÃO</u>	<u>QUANTIDADE DE TRANS</u>
PIPOCA MICROONDAS	1 PACOTE GRANDE	2,5g

SALGADINHO PACOTE	1 PACOTE MÉDIO	2g
BOLACHA RECHEADA	1 UNIDADE	1,7g
BATATA FRITA FAST FOOD	1 PACOTE GRANDE	6g
TORTA MAÇÃ FAST FOOD	1 UNIDADE	4,5g
NUGGETS DE FRANGO	6 UNIDADES	1,7g
MARGARINA	1 COLHER DE SOPA	2g

A Organização Mundial da Saúde recomenda que a ingestão de gordura trans não ultrapasse 2,2g por dia. O ideal é consumir o mínimo possível, dando preferência a alimentos mais naturais e preparações caseiras para a obtenção de uma vida mais saudável.

4.3.5 Fontes alimentares

Naturais (carnes, leites e derivados) e industrializados (biscoitos, salgadinhos, frituras, bolos, margarinas, pães, sorvetes, doces, etc.).

4.3.6 Outros tipos de gorduras



Colesterol: É um álcool. Encontrado apenas em tecidos animais, mas alguns esteróides similares são encontrados nas plantas, como o ergosterol. É um componente das membranas celulares e é o principal componente das células cerebrais e

nervosas. Possui fonte endógena (produzido pelo próprio corpo) e exógena (alimentos). Sintetiza ácidos biliares, hormônios adrenocorticais, os andrógenos, os estrógenos e a progesterona. Presente na gema do ovo, no fígado, no rim, no cérebro e nas ovas de peixes. Em quantidades menores na carne, no leite integral, em cremes, em sorvetes, no queijo e na manteiga. Depósitos excessivos de colesterol nos tecidos podem levar a hipertensão, aterosclerose e diabetes mellitus.

Fosfolípidos: São lípidos que contêm fósforo na sua composição química. Possuem a função de manter a integridade estrutural das células. Exemplos: lecitinas, cefalinas e esfingomielinas.

Lipoproteínas: Encontradas nas células, nas membranas das organelas e no sangue. São uma combinação de triglicerídeos, fosfolípidos e colesterol com proteínas, as quais funcionam para transportar lípidos insolúveis em meio aquoso.

4.3.7 Propriedades químicas



1) Hidrólise: Os triglicerídeos quando hidrolisados originam um glicerol e três moléculas de ácidos graxos.

2) Saponificação: Hidrólise de ésteres de ácidos graxos realizada em um meio alcalino, resultam em álcool e em sais de ácidos graxos ou sabões, que são insolúveis em água.

3) Hidrogenação: Adição de hidrogênio nas duplas ligações dos ácidos graxos insaturados. Óleos vegetais são convertidos a gorduras sólidas pela hidrogenação. É um processo industrial de endurecimento de óleos e gorduras para a produção de margarinas e de gordura hidrogenada para produção de produtos industrializados.

4) Rancificação: Gorduras e óleos expostos ao ar quente e úmido por um período de tempo, levando à mudanças químicas as quais produzem sabores e odores desagradáveis comumente denominados de ranço. A hidrólise da gordura na presença de oxigênio, calor e de bactérias, libera ácido butírico e outros produtos com gosto forte, forma-se peróxidos que são tóxicos em grande quantidade.

4.3.8 Funções das gorduras



- 1) Componentes de estruturas celulares (membranas plasmáticas);
- 2) Principal fonte energética do organismo (1 grama fornece 9 Kcal);
- 3) Importante isolante térmico e físico;
- 4) Sintetizam hormônios e ácidos biliares;
- 5) Veículos de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K);
- 6) Proporcionam mais palatabilidade aos alimentos.

4.3.9 Digestão, absorção e metabolismo

A digestão das gorduras ocorre quase totalmente no intestino delgado, porém, a ação preparatória ocorre nas paredes anteriores do trato gastrointestinal. No estômago apenas as gorduras emulsionadas (gordura do leite e da gema do ovo) recebem a ação da lipase gástrica, que desdobra as gorduras em ácidos graxos e glicerol. As demais gorduras primeiramente devem ser emulsionadas pela bile. Isso divide a gordura em glóbulos pequenos, aumentando a superfície para a ação das enzimas. Sob ação da lipase entérica e da lipase pancreática, as gorduras já emulsionadas, decompõem-se em ácidos graxos e glicerol, e assim podem ser absorvidas. Após a absorção, há uma recombinação desses componentes formando gorduras neutras, que são levadas ao fígado para produzir substâncias específicas ou armazenadas sob forma de tecido adiposo para ser utilizada para fins calóricos.

4.3.10 Necessidades diárias



Deve-se ingerir uma grama de gordura por quilo de peso, no mínimo. Em relação ao valor calórico total da dieta, cerca de 25 a 35% das calorias devem ser de fontes lipídicas.

4.3.11 Fontes alimentares



Origem animal: creme de leite, manteiga, toucinho, banha, óleo de fígado de bacalhau, leite integral, queijos, carnes, gema do ovo, etc.

Origem vegetal: margarina, gordura hidrogenada, óleos (milho, soja, oliva, algodão...), azeitona, chocolate, abacate, nozes, castanhas, coco, etc.

5. ENZIMAS

5.1 Conceitos gerais e funções

As enzimas são proteínas especializadas na catálise de reações biológicas. Elas estão entre as biomoléculas mais notáveis devido a sua extraordinária especificidade e poder catalítico, que são muito superiores aos dos catalisadores produzidos pelo homem. Praticamente todas as reações que caracterizam o metabolismo celular são catalisadas por enzimas. Como catalisadores celulares extremamente poderosos, as enzimas aceleram a velocidade de uma reação, sem no entanto participar dela como reagente ou produto. As enzimas atuam ainda como reguladoras deste conjunto complexo de reações. As enzimas são, portanto, consideradas as unidades funcionais do metabolismo celular.

5.2 Nomenclatura das enzimas

Existem 3 métodos para nomenclatura enzimática:

- Nome Recomendado: Mais curto e utilizado no dia a dia de quem trabalha com enzimas; Utiliza o sufixo "ase" para caracterizar a enzima. Exs: Urease, Hexoquinase, Peptidase, etc.

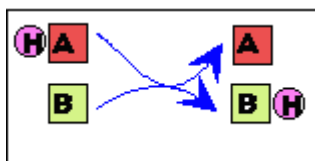
- Nome Sistemático: Mais complexo, nos dá informações precisas sobre a função metabólica da enzima. Ex: ATP-Glicose-Fosfo-Transferase

- Nome Usual : Consagrados pelo uso; Exs: Tripsina, Pepsina, Ptialina.

5.3 Classificação das enzimas

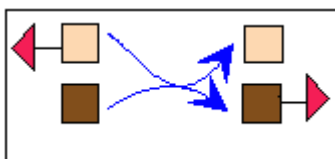
As enzimas podem ser classificadas de acordo com vários critérios. O mais importante foi estabelecido pela União Internacional de Bioquímica (IUB), e estabelece 6 classes:

- Oxidorredutases: São enzimas que catalisam reações de transferência e elétrons, ou seja: reações de oxi-redução. São as Desidrogenases e as Oxidases.

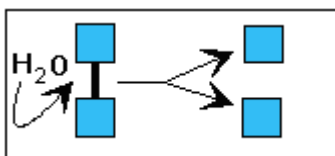


Se uma molécula se reduz, tem que haver outra que se oxide.

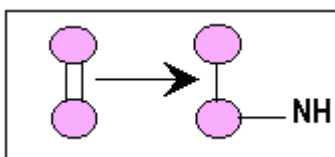
- Transferases : Enzimas que catalisam reações de transferência de grupamentos funcionais como grupos amina, fosfato, acil, carboxil, etc. Como exemplo temos as Quinases e as Transaminases.



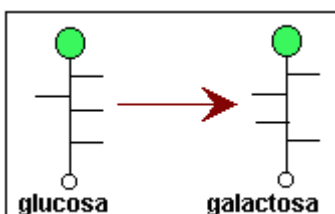
- Hidrolases : Catalisam reações de hidrólise de ligação covalente. Ex: As peptidases.



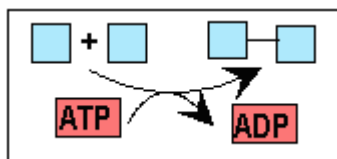
- Liases: Catalisam a quebra de ligações covalentes e a remoção de moléculas de água, amônia e gás carbônico. As Dehidratases e as Descarboxilases são bons exemplos.



- Isomerases: Catalisam reações de interconversão entre isômeros ópticos ou geométricos. As Epimerases são exemplos.



- Ligases: Catalisam reações de formação de novas moléculas a partir da ligação entre duas já existentes, sempre às custas de energia (ATP). São as Sintetases.

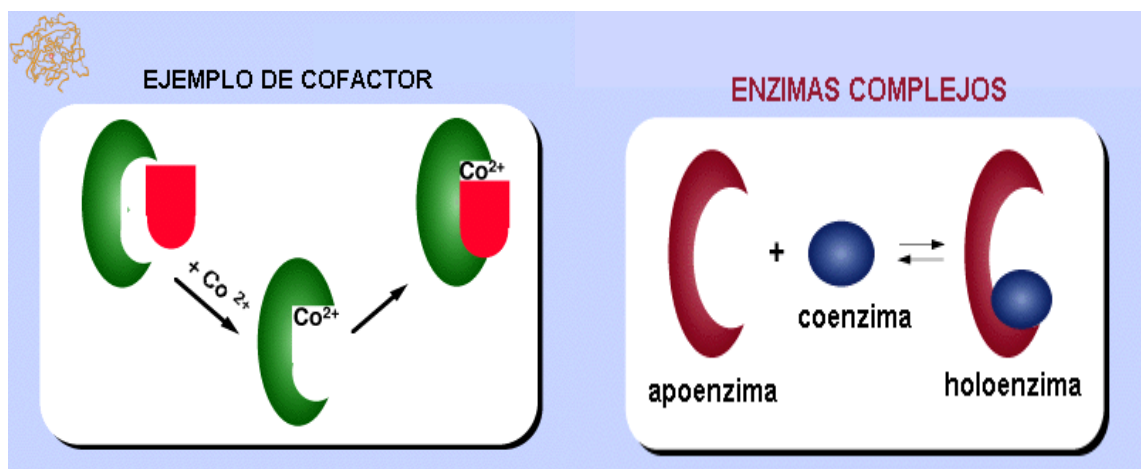


5.4 Propriedades das enzimas

São catalisadores biológicos extremamente eficientes e aceleram em média 10^9 a 10^{12} vezes a velocidade da reação, transformando de 100 a 1000 moléculas de substrato em produto por minuto de reação. Atuam em concentrações muito baixas e em condições suaves de temperatura e pH. Possuem todas as características das proteínas. Podem ter sua atividade regulada. Estão quase sempre dentro da célula, e compartimentalizadas.

5.5 Cofatores enzimáticos e coenzimas

Cofatores são pequenas moléculas orgânicas ou inorgânicas que podem ser necessárias para a função de uma enzima. Estes cofatores não estão ligados permanentemente à molécula da enzima mas, na ausência deles, a enzima é inativa. A fração protéica de uma enzima, na ausência do seu cofator, é chamada de apoenzima.



Enzima + Cofator, chamamos de holoenzima.

Coenzimas são compostos orgânicos, quase sempre derivados de vitaminas, que atuam em conjunto com as enzimas. Podem atuar segundo 3 modelos:

- Ligando-se à enzima com afinidade semelhante à do substrato.
- Ligando-se covalentemente em local próximo ou no próprio sítio catalítico da apoenzima.
- Atuando de maneira intermediária aos dois extremos acima citados.

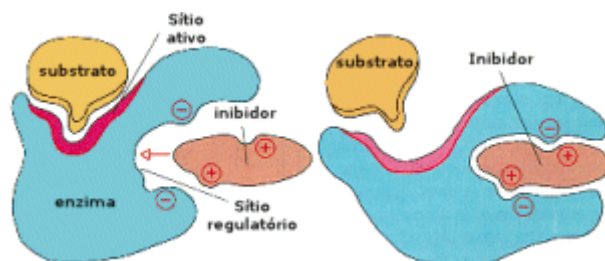
5.6 Especificidade substrato \ enzima: o sítio ativo

As enzimas são muito específicas para os seus substratos. Esta especificidade pode ser relativa a apenas um substrato ou a vários substratos ao mesmo tempo. Esta especificidade se deve à existência, na superfície da enzima de um local denominado sítio de ligação do substrato. O sítio de ligação do substrato de uma enzima é dado por um arranjo tridimensional especial dos aminoácidos de uma determinada região da molécula, geralmente complementar à molécula do substrato, e ideal espacial e eletricamente para a ligação do mesmo. O sítio de ligação do substrato é capaz de reconhecer inclusive isômeros óticos "D" e "L" de um mesmo composto. Este sítio pode conter um segundo sítio, chamado sítio catalítico ou sítio ativo, ou estar próximo dele; é neste sítio ativo que ocorre a reação enzimática. Composto que é transformado por uma enzima que se une a uma zona ativa, onde se produz uma catálise, que no exemplo conduz a uma formação de produtos.



A zona sombreada são os aminoácidos desta enzima (proteína) que configuram, neste caso, o centro ativo da enzima. Alguns modelos procuram explicar a especificidade substrato/enzima:

- Modelo Chave/Fechadura que prevê um encaixe perfeito do substrato no sítio de ligação, que seria rígido como uma fechadura. No exemplo da figura abaixo, uma determinada região da proteína - o módulo SH2 - liga-se à tirosina fosfatada, que se adapta ao sítio ativo da enzima tal como uma chave faz a sua fechadura.



- Modelo do Ajuste Induzido que prevê um sítio de ligação não totalmente pré-formado, mas sim moldável à molécula do substrato; a enzima se ajustaria à molécula do substrato na sua presença.

- Evidências experimentais sugerem um terceiro modelo que combina o ajuste induzido a uma "torção" da molécula do substrato, que o "ativaria" e o prepararia para a sua transformação em produto.

5.7 Cinética enzimática

É a parte da enzimologia que estuda a velocidade das reações enzimáticas, e os fatores que influenciam nesta velocidade. A cinética de uma enzima é estudada avaliando-se a quantidade de produto formado ou a quantidade de substrato consumido por unidade de tempo de reação.

Uma reação enzimática pode ser expressa pela seguinte equação:



O complexo enzima/substrato (ES) tem uma energia de ativação ligeiramente menor que a do substrato isolado, e a sua formação leva ao aparecimento do estado de transição "Ts".

A formação de "P" a partir de ES é a etapa limitante da velocidade da reação. A velocidade de uma reação enzimática depende das concentrações de enzima e de substrato.

5.8 Equação de Michaelis-Menten

Michaelis e Menten foram 2 pesquisadoras que propuseram o modelo acima citado como modelo de reação enzimática para apenas um substrato. A partir deste modelo, estas pesquisadoras criaram uma equação, que nos permite demonstrar como a velocidade de uma reação varia com a variação da concentração do substrato. Esta equação pode ser expressa graficamente, e representa o efeito da concentração de substrato sobre a velocidade de reação enzimática.

$$V_o = \frac{V_{m\acute{a}x} [S]}{K_m + [S]}$$

Onde:

V_o = velocidade inicial de uma reação enzimática

$V_{m\acute{a}x}$ = velocidade máxima da reação

K_m = constante do equilíbrio estacionário de Michaelis-Menten

$[S]$ = concentração do substrato

O K_m de um substrato para uma enzima específica é característico, e nos fornece um parâmetro de especificidade deste substrato em relação à enzima. Quanto menor o K_m , maior a especificidade, e vice-versa. Uma correlação matemática importante é observada no caso especial em que a velocidade inicial da reação é exatamente a metade da velocidade máxima, isto é, quando **$V_o = \frac{1}{2}V_{m\acute{a}x}$** , então teremos:

$$\frac{V_{\text{máx}}}{2} = \frac{V_{\text{máx}}[S]}{K_m + [S]}$$

Deduzindo esta fórmula, teremos que **$K_m=[S]$** , conforme demonstrado na análise gráfica da Figura 5-8. Podemos afirmar, então, que a constante de **Michaelis-Menten** é igual à concentração de substrato na qual a velocidade inicial da reação é metade da velocidade máxima. Esta constante é um valor importante na caracterização da cinética enzimática, pois uma enzima pode ter o mesmo valor de velocidade máxima que outra enzima, porém dificilmente terá o mesmo valor de K_m , que irá indicar que a concentração de substrato necessária para saturar a enzima é diferente. Desta forma, reações enzimáticas que possuam baixo K_m irão atingir a velocidade máxima em valores de $[S]$ bem menor, o que indica que a enzima será bem mais rapidamente saturada com o substrato do que uma enzima que tenha o K_m maior, indicando que quanto maior o K_m mais lenta é a reação enzimática.

5.9 Fatores externos que influenciam na velocidade de uma reação enzimática

- Temperatura: Quanto maior a temperatura, maior a velocidade da reação, até se atingir a temperatura ótima; a partir dela, a atividade volta a diminuir, por desnaturação da molécula.
- pH: Idem à temperatura; existe um pH ótimo, onde a distribuição de cargas elétricas da molécula da enzima e, em especial do sítio catalítico, é ideal para a catálise.

5.10 Inibição enzimática

Os inibidores enzimáticos são compostos que podem diminuir a atividade de uma enzima. A inibição enzimática pode ser reversível ou irreversível;

Existem 2 tipos de inibição enzimática reversível:

- Inibição Enzimática Reversível Competitiva:

- ◆ Quando o inibidor se liga reversivelmente ao mesmo sítio de ligação do substrato;
- ◆ O efeito é revertido aumentando-se a concentração de substrato
- ◆ Este tipo de inibição depende das concentrações de substrato e de inibidor.

- Inibição Enzimática Reversível Não-Competitiva:

- ◆ Quando o inibidor liga-se reversivelmente à enzima em um sítio próprio de ligação, podendo estar ligado à mesma ao mesmo tempo que o substrato;
- ◆ Este tipo de inibição depende apenas da concentração do inibidor.

Na inibição enzimática irreversível, há modificação covalente e definitiva no sítio de ligação ou no sítio catalítico da enzima.

6.METABOLISMO E SUA REGULAÇÃO

6.1 As principais reações bioenergéticas

Os carboidratos constituem os principais compostos energéticos, com a glicose possuindo um mecanismo de degradação presente em todos os seres vivos. De fato, a semelhança entre o processo de degradação da glicose nos seres vivos, indica sua importância no processo metabólico. As principais reações bioenergéticas, portanto, estão relacionadas com o metabolismo da glicose, onde o passo primordial é a quebra da molécula da glicose, de seis carbonos, em duas moléculas de ácido láctico, de três carbonos. Este processo citoplasmático, a **glicólise**, ocorre em todas os seres vivos, sejam anaeróbios ou aeróbios. Em aerobiose, particularmente, não há a formação de ácido láctico mas sim de ácido pirúvico, que é devidamente convertido em acetil-coA, iniciando, nas mitocôndrias, o ácido cítrico). Aqui, há a liberação de elétrons que são transportados por compostos especializados gerando energia capaz de unir moléculas de ADP com Pi formando ATP, na chamada **fosforilação oxidativa** ou **cadeia respiratória**.

Quando há um excesso de glicose alimentar, há o estímulo da síntese de glicogênio hepático e muscular (**glicogênese**), além da conversão da acetil-CoA em excesso em triglicerídeos e seu posterior depósito nos adipócitos. Os ácidos graxos correspondem às moléculas de maior poder calórico no metabolismo celular, mas são utilizados secundariamente à glicose. O processo enzimático mitocondrial da **β -oxidação dos ácidos graxos**, produz moléculas de acetil-CoA para o Ciclo de Krebs, além de NADH e FADH₂ para a cadeia respiratória.

O excesso de acetil-CoA é destinado à síntese de corpos cetônicos, outras moléculas energéticas. Os aminoácidos também são utilizados para a produção de energia fornecendo acetil-CoA ou intermediários para a gliconeogênese ou o Ciclo de Krebs. Outras reações bioquímicas importantes utilizando as moléculas energéticas ocorrem em vários locais da célula de maneira contínua, havendo a regulação da degradação dos substratos através de processos de regulação da atividade enzimática. Na tabela abaixo estão relacionadas as principais localizações de reações bioquímicas importantes.

6.1.1 Glicólise

A glicose é o principal substrato para as reações energéticas, sendo a **glicólise** o principal processo de utilização energética da glicose, presente em todos os seres vivos, desde a mais antiga e simples bactéria até o mais recente e complexo organismo multicelular. A glicólise, entretanto, é um processo essencialmente anaeróbico, com o metabolismo aeróbico produzindo quase vinte vezes mais energia para os processos metabólicos intracelulares. Desta

forma, o **ciclo de Krebs** e a **Cadeia respiratória** correspondem à sequência natural do metabolismo da glicose e dos demais compostos energéticos (ácidos graxos e aminoácidos).

Tabela 1 - Os principais sítios das reações bioquímicas intracelulares.

REAÇÃO BIOQUÍMICA	LOCAL
Glicólise	Citoplasma
Síntese de ácidos graxos	
Síntese de corpos cetônicos	
Síntese do colesterol	
Parte do ciclo da ureia	
Parte da gliconeogênese	
Ciclo de Krebs	Mitocôndrias
Cadeia respiratória	
β – oxidação dos ácidos graxos	
Formação da acetil-CoA	
Parte do Ciclo da uréia	
Parte da gliconeogênese	Retículo endoplasmático e aparelho de Golgi
Síntese e empacotamento de moléculas complexas (glicolipídios, glicoproteínas, lipoproteínas, hormônios protéicos).	
Síntese de proteínas	Ribossomos
Degradação de moléculas complexas	Lisossomos
Síntese de DNA e RNA	Núcleo

A glicólise, também conhecida como **via de Ebden-Meyerhof**, é a primeira via metabólica da molécula de glicose e outras hexoses. Todos os seres vivos (a exceção dos vírus) realizam, invariavelmente, a glicólise seja em condições de **aerobiose** ou de **anaerobiose**, com as enzimas glicolíticas presentes no citoplasma.

Primariamente, a glicólise é um processo anaeróbio onde se observa a formação de um produto final estável (**lactato**) e em condições de aerobiose, o metabolismo da glicose prossegue com as demais vias produtoras de energia (ciclo de Krebs e cadeia respiratória) mas somente se a célula possuir mitocôndrias funcionais, uma vez que esses processos são todos intramitocondriais.

A glicólise ocorre em uma sequência enzimática de 11 reações, divididas em duas fases: a primeira até a formação de duas moléculas de **gliceraldeído-3-fosfato** caracteriza-se como uma fase de gasto energético de 2 ATPs nas duas fosforilações que ocorrem nesta fase (Figura 10); a segunda fase caracteriza-se pela produção energética de 4 ATPs em reações oxidativas enzimáticas independentes de oxigênio, utilizando o NADH como transportador de hidrogênios da reação de desidrogenação que ocorre (Figura 11).

O rendimento energético final do metabolismo **anaeróbio** da glicose, portanto é:

- 1a. FASE: - 2 ATPs
- 2a. FASE: +4 ATPs (= saldo bruto: 2 por cada lactato formado)
- SALDO: + 2 ATPs (saldo líquido)

Em condições de **aerobiose**, porém, o piruvato não é reduzido e sim **oxidado** nas mitocôndrias pelo complexo enzimático **piruvato- desidrogenase** (também chamado **piruvato-descarboxilase**) havendo a formação de acetil-CoA e a liberação de uma molécula de CO₂ por cada piruvato oxidado. É formado, também, um NADH na reação de desidrogenação, indo para a cadeia respiratória, uma vez que já está dentro das mitocôndrias.

É importante observar que, sendo oxidado o piruvato, o NADH (produzido na glicólise) que seria utilizado para sua redução, é poupado o que possibilita que os elétrons por ele transportado, possam penetrar na mitocôndrias e convertidos em ATP, em última análise, na cadeia respiratória.

A primeira fase da glicólise é uma fase de gasto energético onde os produtos formados são mais energéticos que a glicose. A segunda fase, resgata a energia investida e libera parte da energia contida na molécula de glicose. As reações irreversíveis impedem a reversão do processo e a liberação de glicose para o meio extra-celular.

A neoglicogênese precisará "driblar" essas reações irreversíveis para gerar glicose. As enzimas desta via metabólica permitirão justamente nessa reversibilidade.

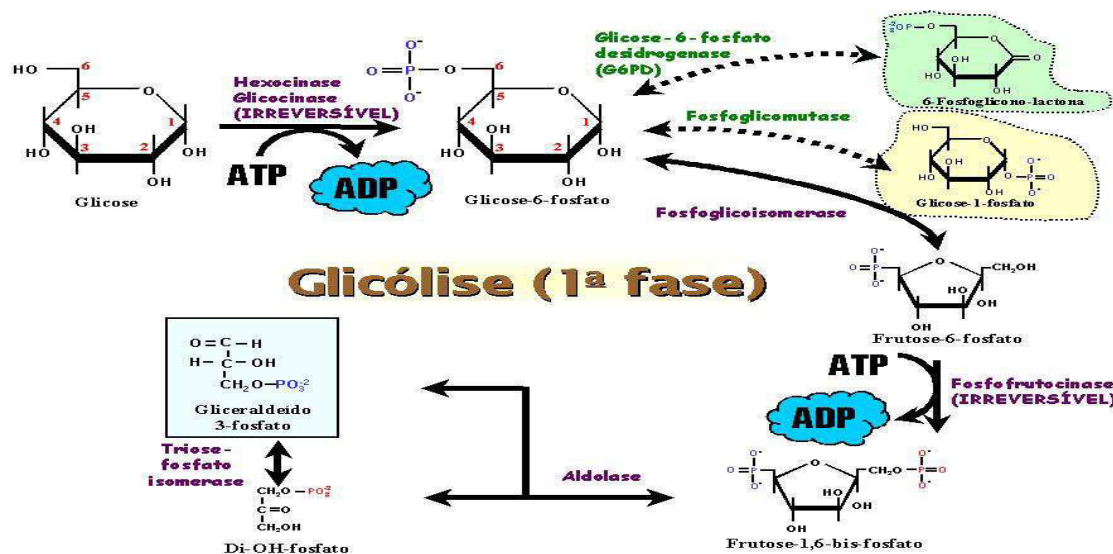


Figura 10 - Na primeira fase da glicólise há o gasto da energia da ligação fosfato de duas moléculas de ATP. É uma fase de investimento energético para a produção posterior maior da energia com a quebra da molécula. Duas reações de fosforilações são irreversíveis o que obriga a não formação de glicose a partir do aumento da concentração do produto. Essas reações irreversíveis serão alvo de enzimas da neoglicogênese.

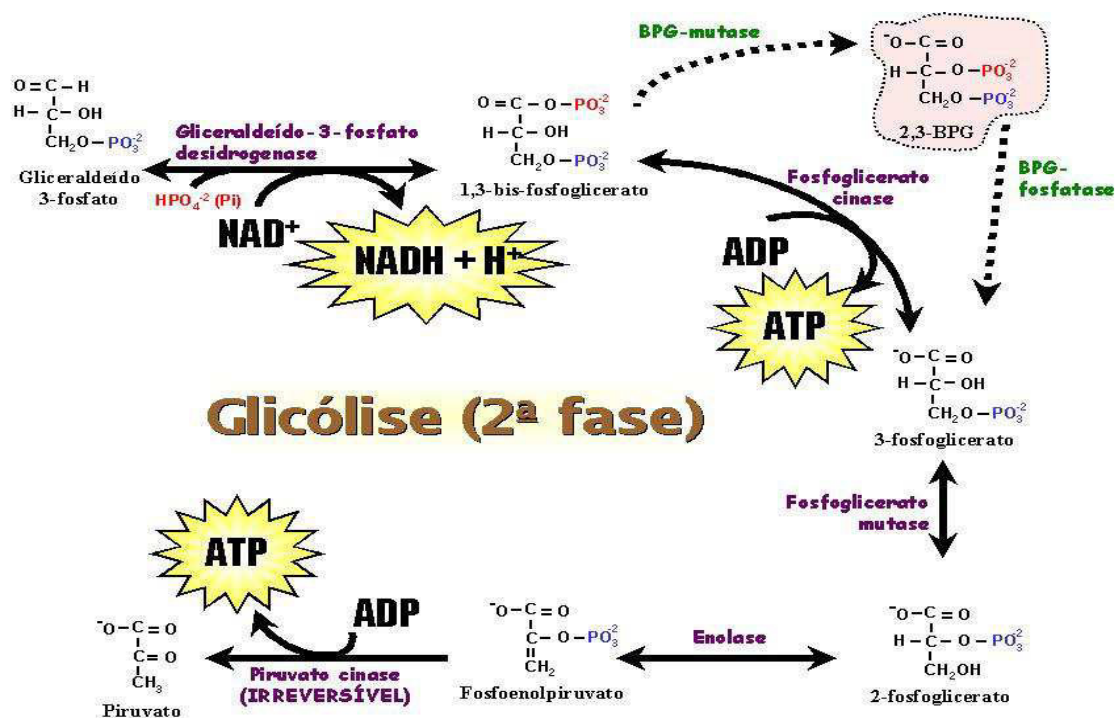


Figura 11 -A segunda fase da glicólise é responsável pela produção energética equivalente a quatro ligações de alta energia do ATP mais a formação de dois NADH. Parte do BPG formado é usado como sinalizador para a liberação de O_2 nos tecidos pela hemoglobina.

Alguns fungos possuem um tipo especial de glicólise, denominada **fermentação alcoólica**, pelo fato de degradar a glicose até piruvato (3C) e este até etanol (2C) com a liberação de CO_2 . Este é o principal motivo de se utilizar fungos (p.ex.: *Sacharomices cerevisiae*) para obter a base para as bebidas alcoólicas e também como fermento de pão (a massa aumenta de volume graças ao CO_2 liberado). A maioria das bactérias realiza o metabolismo anaeróbico da glicose, mesmo sendo aeróbias, pelo simples fato de não possuírem mitocôndrias. Algumas bactérias, entretanto, possuem na membrana citoplasmática enzimas transportadoras de elétrons que permite o metabolismo aeróbico semelhante ao observado no Ciclo de Krebs e Cadeia Respiratória. As hemácias realizam, também, somente o metabolismo anaeróbico pelo fato de suas mitocôndrias serem afuncionais.

Nas hemácias, durante a segunda fase da glicólise, o 1,3-bis-fosfo-glicerato pode ser isomerizado em 2,3-bis-fosfo-glicerato (BPG) e se ligar com a hemoglobina induzindo a liberação de O_2 nos tecidos.

6.1.2Ciclo de Krebs

O **Ciclo de Krebs** (assim denominado em homenagem ao bioquímico alemão Hans Krebs que estabeleceu, em 1937, as seqüências de reações a partir de estudos preliminares), também chamado **Ciclo do Ácido Tricarboxílico** ou **Ciclo do Ácido Cítrico**, é a mais importante via metabólica celular. Ocorre sob a regência de enzimas mitocondriais, em condições de aerobiose, após a descarboxilação oxidativa do piruvato a acetil-CoA, após o

final da glicólise. A acetil-CoA também é originária da degradação de ácidos graxos (β -oxidação) a partir da mobilização dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos e também dos aminoácidos originários da degradação das proteínas (alanina, treonina, glicina, serina, cisteína, fenilalanina, tirosina, leucina, lisina e triptofano). Corpos cetônicos também podem ser degradados em acetil-CoA e aproveitados pelos músculos e neurônios.

Todos esses compostos são sintetizados a partir da acetil-CoA e por isso podem ser convertidos nela quando há necessidade energética. Entretanto, isto não é verdade para todas as moléculas originárias da acetil-CoA, como é o caso do colesterol que não possui função energética, correspondendo, portanto a um “beco sem saída” do metabolismo energético a partir da acetil-CoA. O Ciclo de Krebs está associado a uma **cadeia respiratória**, ou seja, um complexo de compostos transportadores de prótons (H^+) e elétrons que consomem o oxigênio (O_2) absorvido por mecanismos respiratórios, sintetizando água e gerando ATPs através de um processo de **fosforilação oxidativa**.

Esses processos ocorrem dentro das mitocôndrias, com as enzimas do Ciclo de Krebs dispersas na matriz e os transportadores de elétrons estão fixos na cristas mitocondriais (Figura 12).

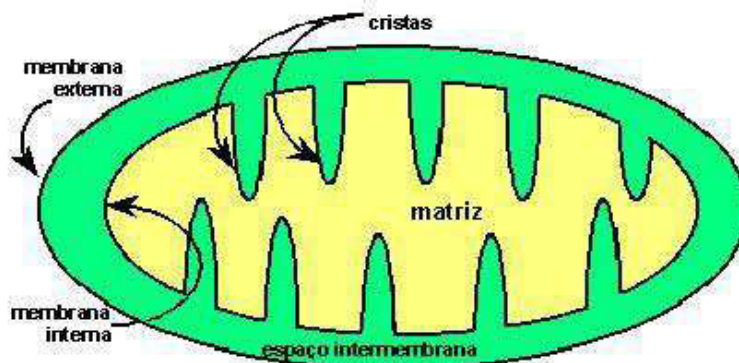


Figura 12 – A mitocôndria, sede do metabolismo energético. As enzimas do Ciclo de Krebs estão presentes na matriz mitocondrial, enquanto que os transportadores de elétrons encontram-se nas cristas mitocondriais (invaginações da membrana interna). O fluxo de prótons ocorre da matriz para o espaço intermembrana e daí de volta para a matriz, gerando um potencial protônico necessário para a síntese de ATP.

As mitocôndrias possuem uma estrutura de membrana peculiar que a assemelha a um organismo particular vivendo dentro de uma célula estranha. De fato, o DNA mitocondrial apresenta diferenças notáveis em relação ao DNA nuclear, assemelhando-se mais com bactérias do que com o próprio organismo na qual estão inseridas, sugerindo que a sua origem é resultante de um processo de endossimbiose ocorrido nos primórdios da evolução. A membrana externa das mitocôndrias é bastante permeável às moléculas que servem de substratos para as reações energéticas (piruvato, acetil-CoA, ácidos graxos ativados), porém a membrana interna corresponde a uma barreira para a entrada dessas moléculas para o interior da mitocôndria.

É na membrana interna que estão localizadas proteínas especializadas em introduzir os substratos citoplasmáticos para o interior, denominadas, genericamente, como **lançadeiras de substratos** que proporcionam a seleção

das moléculas a serem degradadas pelas enzimas mitocondriais. Dependendo do tipo de lançadeira, tem-se processos distintos de captação de moléculas do citoplasma, ou de saída de compostos da matriz mitocondrial para o citoplasma.

O Ciclo de Krebs inicia-se com a união de uma molécula de acetil-CoA (2C) com uma de oxalacetato (4C) gerando o citrato (6C) que possui três carboxilas.

O Ciclo de Krebs pode ser dividido em oito etapas consecutivas:

1. INÍCIO: condensação da acetil-CoA com o oxalacetato, gerando citrato: esta reação é catalisada pela enzima *citrato-sintase* e gera um composto de seis carbonos, uma vez que o *oxalacetato* possui 4C e a *acetil-CoA*, possui 2C que correspondem aos dois últimos carbonos da glicose que ainda estão unidos depois da oxidação do *piruvato*.

2. Isomerização do citrato em isocitrato: esta reação é catalisada pela enzima *aconitase*. Há a formação de *cis-aconitato* como um intermediário ligado à enzima, porém pode ser que ele constitua uma ramificação do ciclo.

3. Oxidação do citrato a α -cetoglutarato: catalisada pela enzima *isocitratodesidrogenase*, utiliza o NADH como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação, havendo o desprendimento de uma molécula de CO₂, a primeira da acetil-CoA. Há a formação de *oxalo-succinato* como intermediário ligado à enzima.

4. Descarboxilação oxidativa do α -cetoglutarato a succinil-CoA: é catalisada pelo complexo enzimático *α -cetoglutarato-desidrogenase* e utiliza o NADH como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação, havendo o desprendimento de mais uma molécula de CO₂ que corresponde ao último carbono remanescente da acetil-CoA, com as reações seguintes reorganizando o estado energético dos compostos com a finalidade de regenerar o *oxalacetato*, molécula iniciadora do ciclo, permitindo o prosseguimento do metabolismo da *acetil-*

5. Desacilação do succinil-CoA até succinato: a enzima *succinil-CoA sintase* catalisa esta reação de alto poder termogênico, gerando um GTP (guanosina-trifosfato) que é convertido em ATP (o único produzido no nível dos substrato do *Ciclo de Krebs*).

6. Oxidação do succinato a fumarato: catalisada pela enzima *succinato-desidrogenase*, utiliza o FADH₂ como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação.

7. Hidratação do fumarato a malato: catalisada pela enzima *fumarase* (ou *fumaratohidratase*) corresponde a uma desidratação com posterior hidratação, gerando um isômero.

8. TÉRMINO: desidrogenação do malato com a regeneração do oxalacetato: catalisada pela enzima *malato-desidrogenase*, utiliza o NADH como transportador de 2 hidrogênios liberados na reação. Na verdade, o *Ciclo de Krebs* não termina, verdadeiramente, com esta reação, pois outra molécula de *acetil-CoA* condensa-se com o *oxalacetato*, reiniciando um novo ciclo.

De uma forma resumida, pode-se dizer que o Ciclo de Krebs é um processo metabólico que inicia-se com a captação de uma molécula de 2C

(acetil-CoA) por um composto de 4C (oxalacetato), gerando uma molécula de 6C (citrato) que é trabalhado enzimaticamente para liberar os 2C iniciais como CO₂, regenerando a molécula original de oxalacetato, reiniciando o ciclo. Durante esta regeneração, são produzidos 4 substratos altamente energético derivados das reações de desidrogenação: 3 NADH e 1 FADH₂, além de um ATP no nível dos substratos.

Na verdade, os carbonos da acetil-CoA incorporados à molécula de citrato só são liberados como CO₂, na segunda volta do Ciclo de Krebs e não imediatamente após a formação do citrato. Entretanto, este detalhe não diminui o fato que cada duas moléculas de CO₂ liberado, corresponde a molécula de acetil-CoA que entrou no Ciclo. Na Figura 13 está representado esta importante via metabólica celular. Na sua essência, o Ciclo de Krebs representa a forma como a mitocôndria, utilizando poucas moléculas do substrato **oxalacetato** pode converter uma quantidade enorme de **acetil-CoA** já que no final do ciclo, o oxalacetato se regenera e possibilita a captação de nova molécula de acetil-CoA. Sendo assim, é a acetil-CoA a molécula iniciadora do Ciclo de Krebs, uma vez que o oxalacetato funciona como uma espécie de substrato temporário do ciclo. Desta forma qualquer biomolécula que ao ser degradada forneça acetil-CoA (p.ex.: glicose, ácidos graxos, certos aminoácidos, etanol, ácido acético) é potencial “combustível” mitocondrial para a formação de ATP pelo Ciclo de Krebs. Entretanto, moléculas que forneçam o oxalacetato ao serem degradadas (p.ex.: alguns aminoácidos), ou qualquer substrato do ciclo de Krebs que converta-se em oxalacetato aumenta apenas a velocidade de formação de ATP, mas não a sua quantidade já que o oxalacetato não é um “combustível” propriamente dito do ciclo de Krebs, mas o substrato para que ele aconteça.

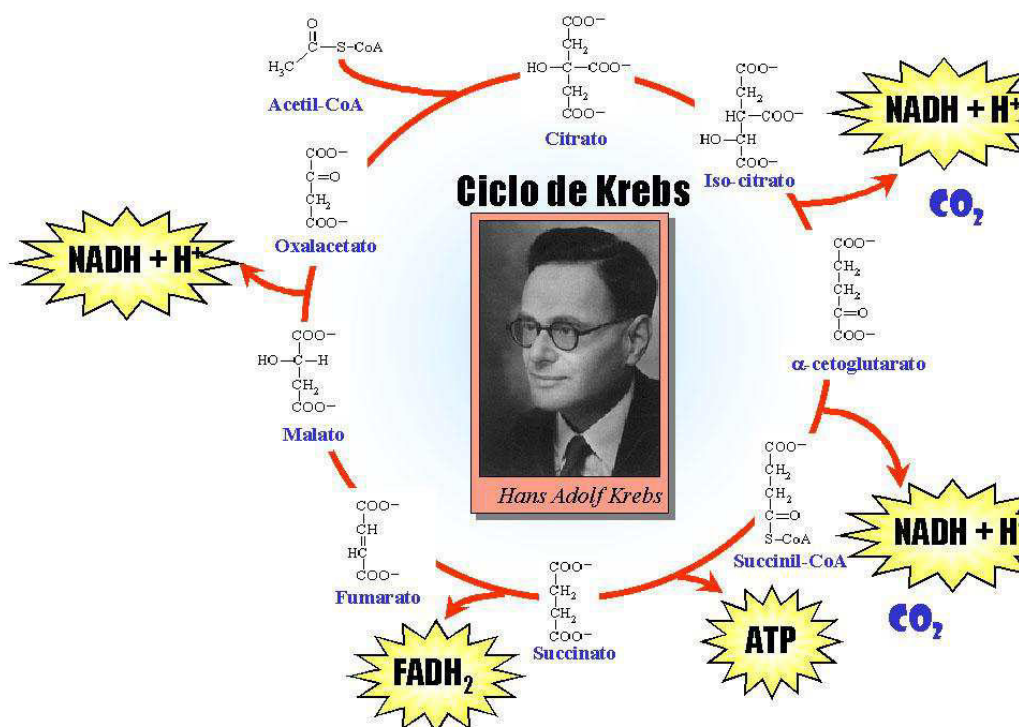


Figura 13 - O Ciclo de Krebs. É produzido somente um ATP no nível dos substratos, sendo necessário que os hidrogênios e os elétrons retirados durante o ciclo sejam transportados para a cadeia respiratória para a produção de ATP (3 ATPs por cada par de hidrogênios transportado

pelo NADH e 2 por cada FADH₂). Ao centro, a foto do cientista alemão que dá nome a esta importante via metabólica.

A acetil-CoA disponível na mitocôndria possui vários destinos metabólicos, além do Ciclo de Krebs. Dentre eles os principais são:

- 1) dar início à **síntese de ácidos graxos** pela ação da enzima **ácido graxo-sintase** (estimulada pela insulina);
- 2) duas moléculas podem condensar-se originando os **corpos cetônicos**;
- 3) pode ser incorporada, através de uma série de reações enzimáticas, em um núcleo ciclo-pentano-perhidro-fenantreno, indo sintetizar o colesterol.
- 4) pode ser requerida para a **síntese dos aminoácidos cetogênicos**.

As vias de síntese de colesterol e corpos cetônicos compartilham algumas enzimas e a “decisão” que qual via prosseguir dependendo da presença ou não de insulina, visto que a síntese de colesterol é estimulada por esse hormônio.

Todas essas vias alternativas da acetil-CoA, no entanto, não fazem parte da via glicolítica, mas uma espécie de desvio do ciclo de Krebs.

6.1.3 Cadeia Respiratória

Os 4 pares de hidrogênios (e seus elétrons) liberados no ciclo de Krebs são imediatamente transportado para a **cadeia respiratória** que é um processo gerador de ATPs onde o O₂ serve de aceptor final dos hidrogênios (e elétrons) gerando uma molécula de H₂O por cada par de elétrons que são transportados pelo NADH e FADH₂, gerados não só do ciclo de Krebs, mas de qualquer outra reação metabólica celular.

A síntese de ATP resultante do transporte de elétrons, ocorre em virtude da energia livre liberada durante o fluxo de prótons que ocorre entre os complexos transportadores de elétrons e prótons que comunicam a matriz mitocondrial e o espaço intermembrana.

Quando o NAD⁺ se reduz, formando NADH, nas reações de desidrogenação nas quais participa como co-fator enzimático dentro da matriz mitocondrial, há a passagem imediata dos elétrons, que retirou do substrato, para o complexo protéico denominado **Complexo da NADH-desidrogenase** ou **Complexo I**, que é composto por mais de 25 flavoproteínas fixas na matriz mitocondrial que comunicam a matriz com o espaço intermembrana.

Este complexo possui um NAD⁺ e sete sítios contendo ferro e enxofre que funcionam como receptores de elétrons, reduzindo-se e oxidando-se quando há o fluxo eletrônico. O receptor final de elétrons, deste complexo, é a **ubiquinona** que converte-se em **ubiquinol** quando recebe os elétrons (se reduz).

Quando os elétrons atravessam o complexo I e são transferidos até a ubiquinona, há a um fluxo de um próton que atravessa a matriz em direção ao espaço intermembrana. Com esta passagem do próton, os elétrons são transportados para o **complexo III**, denominado, também de **Complexo dos Citocromos bc₁** ou **Ubiquinona–citocromo c oxidoredutase**.

A ubiquinona desloca-se do complexo I em direção ao complexo III, correspondendo a um transportador móvel. Este complexo contém os

citocromos b562, b566, c1 e c, ligados a uma proteína ferro-enzofre e cerca de outras seis proteínas. Todo este complexo III está fixado na crista mitocondrial e é transmembrana, conectando a matriz e o espaço intermembrana (com exceção do citocromo c que conecta-se apenas com o espaço intermembrana).

O receptor final de elétrons deste complexo é o citocromo c que se reduz e transfere os elétrons para o **complexo IV**, denominado de **Citocromo oxidase**. Nesta transferência, gera-se um fluxo de um próton da matriz para o espaço transmembrana (o segundo fluxo protônico). O citocromo c, do complexo III, é um transportador móvel que leva os elétrons para o complexo IV.

O **complexo IV** contém os **citocromos a e a3** que possuem um grupamento heme (com um átomo de ferro) e estão ligados a uma proteína transmembrana que conecta a matriz com o espaço intermembrana e possui dois átomos de cobre que possibilita o transporte de elétrons para o receptor final, o **oxigênio (O₂)**.

Quando os elétrons atravessam este complexo IV, gera-se um terceiro fluxo de um próton da matriz para o espaço intermembrana, com os elétrons sendo transferidos para o oxigênio, que se reduz formando **água**. Os dois prótons necessários para formar a água são retirados da matriz mitocondrial, ficando a água na mitocôndria podendo atravessar para o citoplasma.

Observe que um único par de elétrons transportado seqüencialmente pelos complexos I, III e IV, geram o fluxo de três prótons para o espaço intermembrana, com a formação de uma molécula de água.

O **complexo II ou Complexo Succinato-ubiquinona**, é uma única enzima fixa na crista mitocondrial mas que não comunica a matriz com o espaço intermembrana. Esta enzima é a **succinato-desidrogenase** que participa da 6ª reação do Ciclo de Krebs.

Este complexo é formado um FAD+ligado a centros Ferro-enzofre. Ela transfere os elétrons provenientes do FADH₂ para a o complexo III, mas de maneira diferente como os elétrons do NADH são transportados para o complexo III. Em virtude de não ser uma proteína transmembrana, não gera o fluxo de prótons que o complexo I gera, fornecendo um sítio de fluxo de prótons a menos que os elétrons transportados pelo NADH.

Na Figura 14, observa-se a representação esquemática dos complexos I,II, III e IV e a relação dos prótons lançados para fora da mitocôndria e os pares de elétrons transportados. O fluxo de prótons gerado pela passagem dos elétrons pelos complexos I, III e IV (conhecidos, por isso, como **bomba de prótons**), fornece energia suficiente para a síntese de três ATPs, o que corresponde a uma relação de uma molécula de ATP para cada próton bombeado ou 3 moléculas de ATP para cada par de elétrons que passe pelos três complexos.

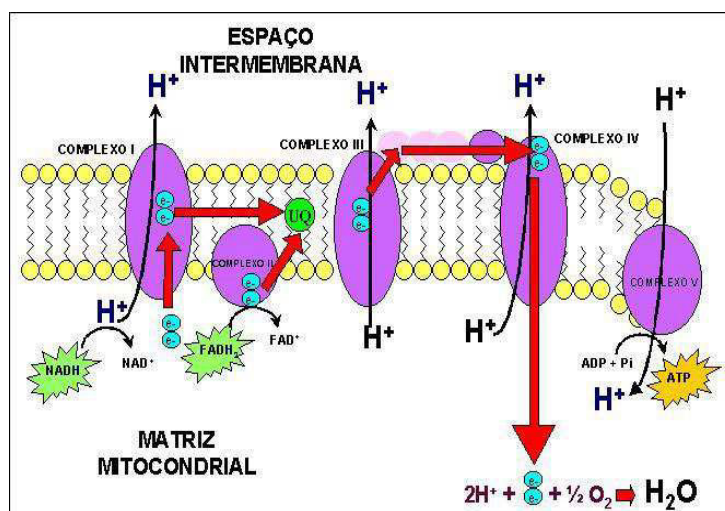
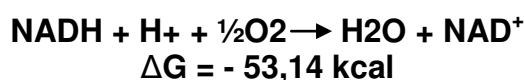


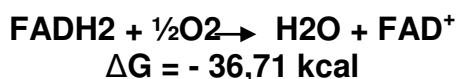
Figura 14 – A cadeia respiratória. Os elétrons transportados pelo NADH mitocondrial são doados para o complexo I que favorece a formação de três fluxos de prótons no sentido matriz-espaco intermembrana capazes de gerar, cada fluxo, um ATP com o bombeamento do próton no sentido inverso (espaco intermembrana → matriz). Os elétrons transportados pelo FADH₂ só geram dois fluxos de elétrons. A ubiquinona é um transportador móvel entre os complexos I e II para o complexo III, assim como o citocromo c é entre o complexo III e o IV.

Observe a equação exergônica que demonstra a redução do O₂ a partir dos elétrons transportados pelo NADH, liberando 53,14 kcal de energia.



A energia necessária para a síntese de uma molécula de ATP, *in vivo*, corresponde a 12,51kcal, muito maior que a energia livre padrão de 7,3 kcal necessárias para a síntese de ATP a partir de ADP e Pi. Isto se dá porque as concentrações dos substratos na célula são diferentes do valor de 1M que são utilizados no cálculo, além do que a temperatura intracelular é diferente de 25°C, o pH nem sempre é 7,0 nem a pressão é 1 ATM constantemente (condições padrões de temperatura, pressão e pH). Desta forma a energia liberada é suficiente para a síntese de até quatro ATPs ($53,14 \div 12,51 = 4,25$) por par de elétrons transportados pelo NADH.

Da mesma forma, a redução do O₂, a partir do par de elétrons transportados pelo FADH₂, libera energia livre na ordem de 36,71 kcal:



O que corresponde a energia suficiente para a síntese de quase três ATPs ($36,7 \div 12,51 = 2,93$). Como visto pela estequiometria das reações exergônicas acima descritas, energia livre não é problema para a síntese de ATP na mitocôndria. Entretanto, em estudos experimentais observou-se que há uma proporção de **3 moles de ATPs formados por cada mol de NADH oxidado** (e mol de O₂ reduzido em H₂O, por conseguinte), da mesma forma que **2 moles de ATPs são formados para cada mol de FADH₂ oxidado**.

A **teoria quimiosmótica** que justifica esta proporção, postulada por Peter Mitchell, ainda na década de 60) admite que os prótons para o espaço intermembrana, criam um gradiente de baixo pH (devido à alta concentração de H⁺) e carga elétrica positiva no espaço intermembrana. A partir dessas diferenças de gradientes há movimentação de uma outra bomba de prótons, agora no sentido do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, através de um complexo protéico denominado **complexo V** que corresponde à enzima **ATP sintase**.

Esta enzima possui é semelhante a uma maçaneta tanto na forma quanto no movimento rotatório que realiza quando há o fluxo de próton do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial. A porção correspondente à cabeça da maçaneta está voltada para a matriz mitocondrial e corresponde à subunidade F₁ que contém os sítios de ligação do ADP e Pi para a formação do ATP.

Quando os prótons são jogados para o lado de fora da matriz mitocondrial, há a formação de um potencial eletroquímico positivo externo que favorece a passagem dos prótons de volta para a matriz **por dentro** do complexo V. Nesta passagem há a liberação de calor suficiente para a união do Pi com o ADP para formar o ATP.

Assim sendo, como cada par de elétron transportado pelo NADH produz um fluxo de 3 prótons para fora da mitocôndria, a entrada desses próton pelo complexo IV favorece a síntese de 3 ATPs, bem como os elétrons transportados pelo FADH₂ produzem apenas 2 fluxos de prótons para fora da mitocôndria e, portanto, somente 2 ATPs são produzidos.

Desta forma, a cadeia respiratória corresponde a um passo fundamental e decisivo no processo de formação de energia química armazenada no ATP, uma vez que há uma grande produção de NADH e FADH₂ nos processos exergônicos da célula.

Um fato importante, entretanto, é que essa relação de 3 ATPs produzidos por cada NADH só é 100% verdadeira quando se trata de NADH produzido dentro da mitocôndria e que transfere seus elétrons para o complexo I.

Alguns NADH produzidos no citoplasma não entram na mitocôndria e tem que “entregar” seus elétrons para uma lançadeira na membrana interna para poder entrar na cadeia respiratória.

Quando a lançadeira é o **glicerol-3-Pidesidrogenase**, uma proteína superficial da membrana interna em contato somente com o espaço intermembrana, há a transferência dos elétrons direto par complexo III, via ubiquinona, de forma semelhante aos elétrons transportados pelo FADH₂.

Desta maneira, quando há o transporte de elétrons do NADH citoplasmático via esta lançadeira, cada NADH produz somente 2 ATPs. Porém, a maioria das vezes, o NADH citoplasmático transfere seus elétrons diretamente para o complexo I e a produção energética é idêntica ao NADH mitocondrial.

6.1.4β-Oxidação dos ácidos graxos

Os triglicerídeos são a principal forma de obtenção dos lipídios na alimentação, tanto de origem animal quanto vegetal. Os três ácidos graxos presentes na molécula são os substratos para uma via metabólica de extrema importância quando a glicose não consegue satisfazer as necessidades

energéticas ou quando o organismo está sobre intensa carência energética por exercício físico intenso.

A degradação de ácidos graxos é estimulada pelo glucagon, epinefrina e cortisol que promovem a mobilização dos triglicerídeos do tecido adiposo, ativando uma **lipase** intracelular sensível a esses hormônios que libera os ácidos graxos para o sangue onde são transportados para todas as células ligados à albumina.

Uma vez na célula, os ácidos graxos vão ser oxidados na mitocôndria liberando tantas moléculas de acetil-CoA quanto forem o número de carbonos na ordem de uma molécula de acetil-CoA para cada dois carbonos do ácido graxo.

Como o ácido graxo mais simples sintetizado pelos animais contém 16 carbonos, 8 moléculas de acetil-CoA no mínimo são liberadas por cada molécula de ácido graxo oxidada. Portanto, oxidar ácido graxo sempre vai levar a um excesso de acetil-CoA que não pode ser convertida novamente em ácidos graxos nem colesterol, uma vez que no momento metabólico não existe insulina para estimular essa via.

A via restante é a da síntese de corpos cetônicos que, apesar de possuírem função energética, podem trazer efeitos indesejáveis para o organismo.

A β -oxidação ocorre em cinco reações próprias, sendo uma primeira citoplasmática e as demais intramitocondriais.

1. INÍCIO: ativação do ácido graxo: a CoA é adicionada à molécula do ácido graxo formando o ácido graxo ativado ou **acil-CoA** (p.ex.: o ácido palmítico forma o palmitoli-CoA). Esta reação é catalizada pela enzima **acil-CoA sintase** que utiliza duas ligações fosfato de uma única molécula de ATP, gerando AMP + PPi. Na mitocôndria, a acil-CoA penetra com o auxílio de um composto transportador chamado **carnitina**.

2. Desidrogenação da Acil-CoA: catalisada pela enzima **acil-CoA desidrogenase**, utiliza o FADH₂ como transportador dos dois elétrons e dois H⁺ liberados, formando o **enoil-CoA**.

3. Hidratação do enoil-CoA: sob a ação da enzima **enoil-CoA hidratase**, forma o **3-OH-acil-CoA**.

4. Desidrogenação do 3-OH-acil-CoA: a enzima **3-OH-acil-CoA desidrogenase** utiliza o NADH como transportador de dois elétrons e um H⁺ retirados do substrato, formando o **3-ceto-acil-CoA**.

5. TÉRMINO: clivagem (quebra) do 3-ceto-acil-CoA: há a quebra da molécula gerando uma molécula de **acetil-CoA** e o restante do ácido graxo original, agora com dois carbonos a menos, que novamente liga-se a outra molécula de CoA gerando um novo acil-CoA. O ciclo recomeça até a formação da última molécula do acetil-CoA.

A β -oxidação é uma via extremamente eficaz na produção de energia, já que as moléculas de acetil-CoA, NADH e FADH₂ formadas já se encontram na

mitocôndria e podem seguir para o ciclo de Krebs e cadeia respiratória, rapidamente.

Porém, o excesso da acetil-CoA formado vai obrigar à sua saída para o citoplasma para iniciar a síntese de ácidos corpos cetônicos. Os ácidos graxos podem, ainda, ser metabolizados através da α -oxidação, um processo que produz menos energia que a β -oxidação pois fornece apenas 1 NADH por cada carbono oxidado, não produzindo nenhuma acetil-CoA.

Só são α -oxidados ácidos graxos de 13 a 18 carbonos. Geralmente este processo não é completo e gera ácidos graxos de número ímpar.

A maioria dos ácidos graxos possuem número par de carbonos. Entretanto os ácidos graxos de número ímpar quando β -oxidados e formam uma molécula de **propionil-CoA (3C)**.

Os ácidos graxos insaturados produzem um FADH₂ a menos por cada dupla ligação, em relação ao ácido graxo saturado de mesmo número de carbonos.

A ômega-oxidação é uma via muito menos freqüente realizada por **hidroxilases** envolvendo o citocromo P450 do retículo endoplasmático das células animais, não sendo um processo formador de energia, pois gera metabólitos excretados pela urina (ácido adípico e subérico).

6.1.5 Balanço energético do metabolismo da acetil-CoA

Cada reação metabólica de desidrogenação cujos transportadores de elétrons forem o NADH e o FADH₂, correspondem a processos extremamente exergônicos e que favorecem a síntese de ATP na cadeia respiratória. Dentro deste quadro, **o Ciclo de Krebs**, que fornece 3 NADH e 1 FADH₂ para a cadeia respiratória produz, indiretamente, 11 ATPs. Como gera, também, 1 ATP no nível dos substratos (5ª reação), há a formação de 12 ATPs por cada molécula de acetil-CoA que entra no ciclo (Tabela 2).

Tabela 2 – Saldo energético do ciclo de Krebs e cadeia respiratória a partir de um acetil – CoA.

Ciclo de Krebs	Cadeia Respiratória	Total
3 NADH	× 3 ATPs	9 ATPs
1 FADH ₂	× 2 ATPs	2 ATPs
1 ATP (no nível substratos)	-	1 ATP
Total	-	12 ATPs

Como cada molécula de glicose, quando degradada na via glicolítica aeróbica, fornece 2 acetil-CoA e NADH, além de produzir 4 ATPs no citoplasma (gastando 2 no início do processo), pode-se concluir que o saldo energético total do metabolismo aeróbico de uma molécula de glicose é de 38 ATPs (Tabela 3).

Este valor pode descer a 36 ATPs se considerarmos que o NADH citoplasmático produzido na glicólise pode utilizar a lançadeira glicerol-3-Pi-desidrogenase, como visto anteriormente.

Na β -oxidação dos ácidos graxos, há a produção de tantas acetil-CoA quantos forem o número de carbonos, além de 1 FADH₂ e 1 NADH para cada vez que as enzimas mitocondriais agem sobre o ácido graxo (o número de NADH e FADH₂ é sempre um a menos que o número total de acetil-CoA).

Tabela 3 – Saldo energético total (glicólise + Ciclo de Krebs + cadeia respiratória) do metabolismo aeróbico da glicose.

	ATP no nível dos substratos	NADH	FADH ₂	ATPs gerados na cadeia respiratória	Quantidade total de ATPs
Glicólise (1ª. Fase)	- 2	-	-	-	- 2
Glicólise (2ª. Fase)	+ 4	2	-	6	10
Oxidação de Piruvato	-	2	-	6	6
Ciclo de Krebs	+ 2	6	2	22	24
Total	+ 4	10	2	34	38

Desta forma, um ácido graxo de 20 carbonos possui o balanço energético bruto de 165 ATPs, devendo-se descontar desse total a energia correspondente a 2 ATPs gasta no início do processo (Tabela 4).

Tabela 4– Balanço energético bruto da β -oxidação de um ácido graxo saturado de 20C.

	Ácido graxo de 20C	ATPs		Total
		Ciclo de Krebs	Cadeia Respiratória	
Nº de moléculas de acetil-CoA	10	12		120
Nº de NADH	9	-	3	27
Nº de FADH ₂	9	-	2	18
Total	-	-	-	165

Nos vegetais e algumas bactérias, a acetil-CoA pode ser metabolizada por uma via alternativa do Ciclo de Krebs chamada **Via do glioxalato** que consome 2 moléculas de *acetil-CoA* formando uma molécula de **succinato** que é convertido em **fosfoenolpiruvato**, que pode ser, finalmente, metabolizada pelas enzimas da glicólise.

O ciclo do Glioxalato é muito ativo nas sementes em germinação onde a acetil-CoA fornecida na β -oxidação dos ácidos graxos são convertidos em moléculas de glicose.

Os animais não realizam este ciclo, pois não possuem as enzimas **isocitrato-liase** e **malato-sintase** que são fundamentais para esta via metabólica.

6.2 Metabolismo de ácidos graxos, aminoácidos e açúcares

Uma das principais funções da bioquímica é estudar o metabolismo celular, ou seja, a maneira como a célula sintetiza e degrada biomoléculas dentro de um processo coordenado para garantir sua sobrevivência com o máximo de economia energética.

O anabolismo (síntese das biomoléculas) é sempre um processo que necessita de energia para que ocorra. Isto é típico de situações onde o estado energético celular está com **excesso** de substratos para a síntese e, portanto, há bastante energia disponível no meio celular.

De maneira inversa, o catabolismo irá liberar energia quando as biomoléculas forem degradadas. Isto acontecerá sempre quando houver necessidade energética e as moléculas degradadas funcionarão como os substratos para a liberação de energia que o meio celular necessita.

As leis da termodinâmica estão intimamente relacionadas com este processo biológico, pois os princípios universais de manutenção das massas e da energia durante as reações bioquímicas são mantidos e garantem que a célula seja um perfeito “tubo de ensaio” para as reações bioenergéticas. Anabolismo e catabolismo correspondem a processos antagônicos, mas que ocorrem de maneira articulada permitindo a maximização da energia disponível dentro da célula. Dentro desse ponto de vista, cada molécula degradada libera energia para o meio que será utilizada por alguma reação de síntese num acoplamento perfeito das reações endergônicas e exergônicas.

As biomoléculas energéticas são os **carboidratos**, **lipídios** e **proteínas** que são obtidas em grandes quantidades durante a alimentação ou são mobilizadas das reservas orgânicas quando são ingeridas em quantidade insuficiente na alimentação ou quando o consumo energético aumenta grandemente (p.ex.: durante a realização de exercícios físicos). A forma final de absorção da energia contida nessas moléculas se dá na forma de ligações de alta energia do ATP o qual é sintetizado nas mitocôndrias por processos oxidativos que utilizam diretamente o O₂. Desta forma, é essencial a presença de mitocôndrias e de oxigênio celular para o aproveitamento energético completo das biomoléculas. Quando não há mitocôndrias (p.ex.: nas hemácias) ou quando a quantidade de O₂ disponível é insuficiente (p.ex.: em células musculares submetidas a extremo esforço físico), o metabolismo anaeróbico ocorre. Entretanto, enquanto o metabolismo aeróbico é comum a todas as biomoléculas energéticas, o metabolismo anaeróbico é exclusividade dos carboidratos, onde o produto final **lactato** pode ser reciclado e gerar novas moléculas de glicose (através da **neoglicogênese**), num processo que necessita de mitocôndrias. Não só o lactato é convertido em glicose por esta via, mas várias outras moléculas como aminoácidos e o glicerol.

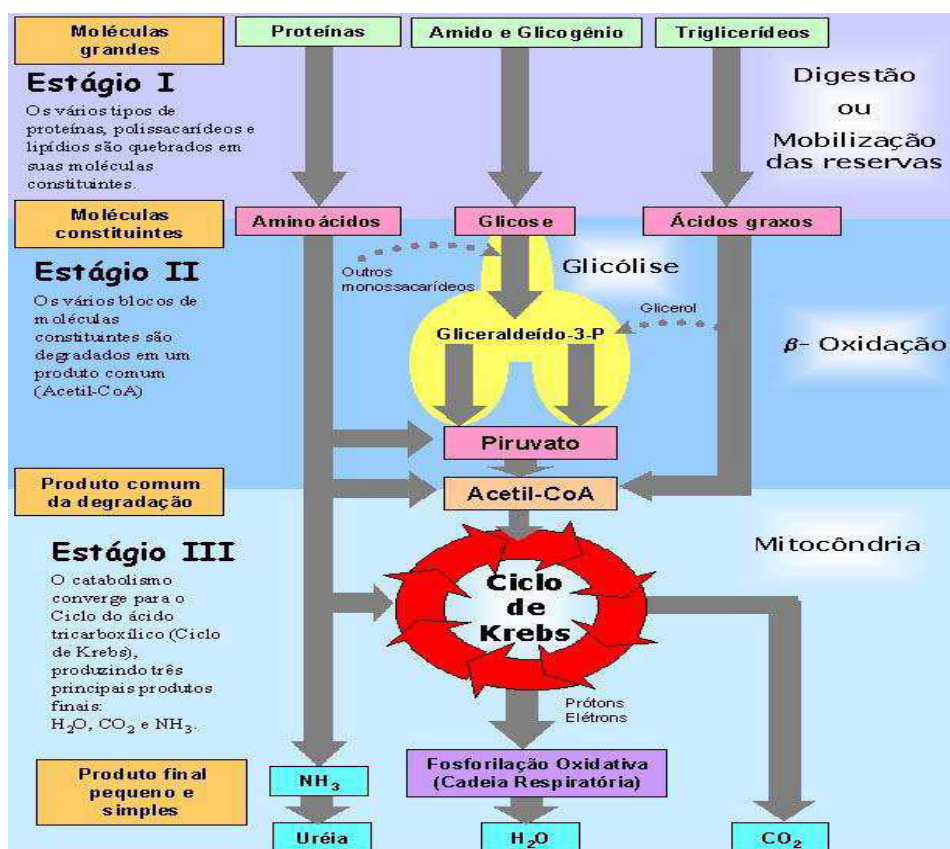
Algumas vias metabólicas são exclusivas de algumas biomoléculas, como é o caso da **síntese de glicogênio** a partir de glicose e da **síntese de uréia** no fígado, a partir do grupamento amino dos aminoácidos. Alguns processos, entretanto são comuns a todas as biomoléculas, como é o caso da

neoglicogênese que utiliza como substrato o lactato proveniente do metabolismo da glicose, o glicerol proveniente dos ácidos graxos e vários aminoácidos.

Nas hemácias, em particular, uma via metabólica não mitocondrial (a **via da pentose-fosfato**) produz grandes quantidades de NADPH que possui função antioxidante e constitui importante rota metabólica nesta célula, apesar de também ocorrer em tecidos onde a síntese biológica é alta (p.ex.: nos hepatócitos).

O metabolismo é dividido, didaticamente, em três estágios distintos onde a produção de energia será disponibilizada a partir de substratos específicos (Figura 15). Num primeiro estágio, as biomoléculas grandes são degradadas em suas moléculas constituintes em um processo que corresponde à **digestão**, quando há alimentos disponíveis. Dentro de um ponto de vista de necessidade energética, esses substratos serão mobilizados das reservas biológicas. Esta primeira fase promove a formação de 20 **aminoácidos** a partir da degradação protéica, **ácidos graxos** e **glicerol** a partir dos triglicerídeos e **glicose** a partir do amido alimentar ou do glicogênio muscular e hepático.

Numa segunda fase, essas moléculas simples são degradadas em vias metabólicas específicas onde o produto final principal é a molécula de **acetil-CoA** que é formada dentro das mitocôndrias. As maneiras como a acetil-CoA é formada são muito variadas. De uma forma geral, a **glicólise** forma piruvato a partir da glicose no citoplasma que é convertido em acetil-CoA na mitocôndria.



(Adaptado de Garrett, R.H. & Grisham, C.M. *Biochemistry*. Saunders College Publishing, USA, 1995, p. 555)

Fig 15. Estágios do metabolismo

Somente sete aminoácidos geram direto acetil-CoA com os demais gerando intermediários da neoglicogênese. Os ácidos graxos geram acetil-CoA

através da **betaoxidação**, um processo intramitocondrial, mas que se inicia no citoplasma com a ativação dos ácidos graxos.

Esta segunda fase do metabolismo possui uma diversidade muito grande de vias metabólicas próprias de cada biomoléculas, porém o produto final comum, a acetil-CoA, faz com que seja necessário perfeita integração para o início da próxima fase mitocondrial.

A terceira e última fase do metabolismo ocorre somente em condições de aerobiose e no interior das mitocôndrias. A acetil-CoA é a molécula que inicia esta fase com o **ciclo de Krebs** a etapa crucial onde a formação de citrato desencadeia o processo que levará a formação de alto potencial redutor verificado na formação de moléculas de NADH e FADH₂, além de ATP formados na matriz mitocondrial.

Associado a este ciclo, uma cadeia de transporte dos elétrons retirados dos substratos pelos NADH e FADH₂, presente na crista da mitocôndria, permite a síntese de ATP em grande escala a partir da oxidação do O₂ proveniente da respiração que se combina com os H⁺ mitocondrial e os elétrons liberados, formando H₂O. Este processo é extremamente eficaz e a concentração de acetil-CoA mitocondrial é fundamental para o sucesso deste processo.

Um excesso de acetil-CoA leva ao desvio da síntese de ATP e síntese de **ácidos graxos, colesterol e corpos cetônicos**. Este desvio do metabolismo energético é muito comum e é uma forma eficaz de impedir o excesso do metabolismo oxidativo mitocondrial com a superprodução de ATP. Apesar da síntese desses compostos ser citoplasmática, é o excesso de acetil-CoA mitocondrial que inicia esta síntese, em um processo ordenado e extremamente eficaz, típico de quando há excesso de substratos energéticos provenientes da alimentação ou da degradação dos ácidos graxos provenientes dos adipócitos. Como vemos, são dois processos de origem diferente, mas fornecem excesso de acetil-CoA.

Muitas doenças metabólicas instalam-se nestas vias, principalmente quando há excesso ou falta dos precursores metabólicos o que torna fundamental a compreensão do funcionamento dessas vias metabólicas para poder entender a gênese dessas doenças (p.ex.: diabetes mellitus, aterosclerose coronária, gota etc.).

A seguir, serão detalhadas as principais vias metabólicas envolvidas no metabolismo energético celular, que, apesar de serem apresentadas isoladamente, devem ser estudadas de maneira integrada, pois ocorrem dentro de uma entidade dinâmica e programada para sobreviver, a célula. No capítulo 9 sobre bioenergética, foram apresentados os principais processos energéticos celulares comuns a todas as células enquanto que neste capítulo serão apresentados as vias metabólicas próprias de cada biomolécula.

6.2.1 Metabolismo dos Carboidratos

Após a absorção dos carboidratos nos intestinos, a veia porta hepática fornece ao fígado uma quantidade enorme de glicose que é impossível ser totalmente degradada no metabolismo energético por extrapolar a capacidade de suporte calórico da hepatócito.

Já no fígado, o excesso de glicose tem vários destinos metabólicos, que serão os mesmos na maioria das células extra-hepáticas, porém possuem, sem dúvida nenhuma, maior importância para o hepatócito em virtude de receber o primeiro suprimento de glicose. As rotas metabólicas da glicose, além da produção de ATP, são:

- 1) síntese de glicogênio;
- 2) síntese de pentoses e redutores citoplasmáticos (NADPH);
- 3) síntese de ácidos graxos (e em seguida triglicerídeos), que são enviados para os adipócitos através de lipoproteínas sintetizadas no fígado;
- 4) síntese de colesterol (que pode ser excretado na bile como sais biliares ou transportado para as células extra-hepáticas através das mesmas lipoproteínas que os triglicerídeos);
- 5) síntese de corpos cetônicos (que possuem função energética para os tecidos extra-hepáticos, principalmente os neurônios e músculos).

O fígado é a única célula que pode liberar glicose da célula para o sangue, fato indispensável para suprir as necessidades energéticas de todas as células do organismo. Essa liberação só é possível graças à enzima **glicose-6-fosfatase**, que reverte a primeira reação da glicólise (a formação de glicose-6-fosfato, ver capítulo 9). As demais células, por não possuírem esta enzima, consomem integralmente a glicose baixando a glicemia, já que absorvem glicose do sangue mas não são capazes de liberá-la para o meio extracelular. Além dos hepatócitos, algumas células justaglomerulares (renais) possuem pequena atividade de glicose-6-fosfatase, mas não exercem papel significativo na manutenção da glicemia.

Apesar da grande quantidade de glicose liberada para o sangue pelo hepatócito, as concentrações normais de glicose plasmática (glicemia) não sofrem grande variação além de 70 - 110 mg/dl, devido à regulação hormonal pelos hormônios pancreáticos **insulina** e **glucagon**.

É importantíssima a manutenção dos níveis de glicemia dentro dessa faixa estreita, pois uma **hiperglicemia** contínua torna o sangue muito concentrado alterando os mecanismos osmóticos de reabsorção de água nos túbulos renais, induzindo a uma **diurese** excessiva que pode levar à desidratação e uma série de alterações patológicas específicas típicas de uma doença metabólica muito comum, a **diabetes mellitus** onde a falha no mecanismo de absorção celular leva a uma hiperglicemia crônica (ver capítulo 15 sobre Diabetes Mellitus).

A insulina e o glucagon não são os únicos hormônios que possuem ação regulatória sobre a glicemia plasmática. Vários outros hormônios (p.ex.: hormônios sexuais, glicocorticóides, tireoidianos, GH etc.) também têm ação

metabólica, porém possuem uma função energética secundária, sendo produzidos a partir de estímulos outros que não a hiperglicemia ou hipoglicemia, como é o caso da insulina e do glucagon. Outros hormônios do pâncreas, a **somatostatina pancreática** e a **amilina**, também são identificados como possuidores de função reguladora da glicemia.

a. Insulina

A insulina é um polipeptídeo (PM = 5.700d) formado por duas cadeias de aminoácidos (a cadeia A com 21 e a cadeia B com 31), unidas entre si por duas pontes dissulfeto de cistina e uma ponte dissulfeto interna na cadeia A (Figura 16). Promovendo a união entre as duas cadeias, existe o peptídeo de ligação com 36 aminoácidos (**peptídeo C**) que é responsável pelo alinhamento da molécula favorecendo a formação das pontes dissulfeto fundamentais pela estabilidade da molécula. As cadeias A e B da insulina, quando ligadas ao peptídeo C, no conjunto, são denominadas de **pró-insulina** que possui baixa atividade metabólica (cerca de 5 a 10% da atividade da insulina).

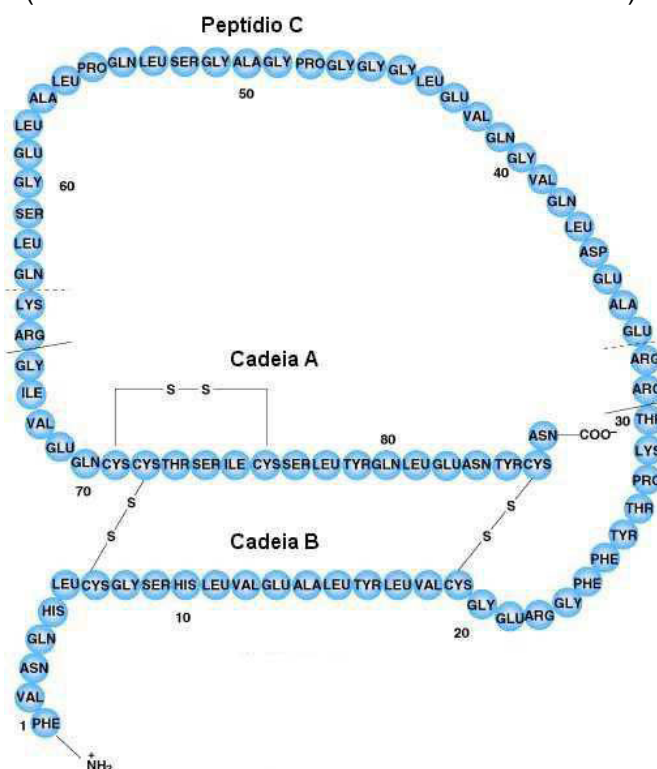


Figura 16 - A estrutura secundária da pró-insulina. Na forma de pró-hormônio, é composto por três cadeias polipeptídicas distintas (A, B e C) onde o peptídeo C é o conector entre as demais cadeias e é separado da molécula por hidrólise durante a secreção pancreática. (Adaptado de DEVLIN, 2000)

A insulina é produzida nas células β das ilhotas de Langerhans e é armazenada em vesículas do Aparelho e Golgi. Quando a concentração de glicose sanguínea atinge níveis acima de 110 mg/dl, há um excesso do metabolismo oxidativo mitocondrial nas células beta o que determina a liberação de insulina para a circulação sanguínea a partir de um mecanismo complexo (Figura 17). Sabe-se que esse excesso do metabolismo mitocondrial nas células beta é devido a pouca atividade das vias de desvio do metabolismo energético comuns nas demais células (síntese de glicogênio, lipídios e corpos cetônicos) o

que acarreta uma grande produção de ATP mitocondrial, fato que desencadeia a liberação de insulina para o sangue.

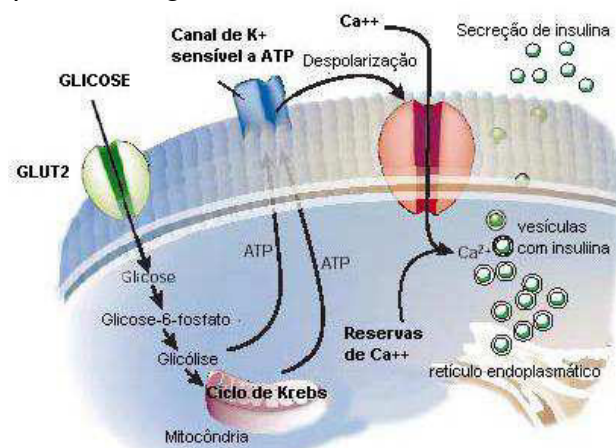


Figura 17 - A regulação da síntese e secreção de insulina está relacionada ao aumento da atividade oxidativa mitocondrial devido à hiperglicemia, uma vez que as vias naturais de desvios do metabolismo energético possuem baixa atividade nas células beta do pâncreas. O ATP gerado abre canais de K⁺ que despolariza a membrana levando à entrada de Ca⁺⁺ que, juntamente com o Ca⁺⁺ disponível nas reservas intracelulares estimula a secreção da insulina produzida no retículo endoplasmático

O estresse oxidativo indicado pelo aumento da produção de ATP pode levar a produção de produtos indesejados para a célula (p.ex.: radicais livre), que pode destruir a células beta.

Uma vez na corrente sangüínea, a insulina possui três efeitos principais: 1) estimula as células a captar a glicose; 2) estimula os músculos e fígado a armazenar glicose na forma de glicogênio; e 3) estimula a síntese de ácidos graxos e aminoácidos.

A forma como a insulina exerce essas funções na célula depende da interação com receptores específicos que desencadeiam reações intracelulares específicas. Após a liberação da insulina para a corrente sangüínea, ela liga-se a um receptor específico nas membranas celulares das células alvo. O receptor para insulina é uma glicoproteína com duas subunidades α e β (Figura 18). Após a ligação da insulina com a subunidade α , o complexo insulina-receptor estimula um sistema específico envolvendo a fosforilação de tirosina na subunidade β , o que ativa o sistema de segundo mensageiro responsável pelas ações fisiológicas celulares.

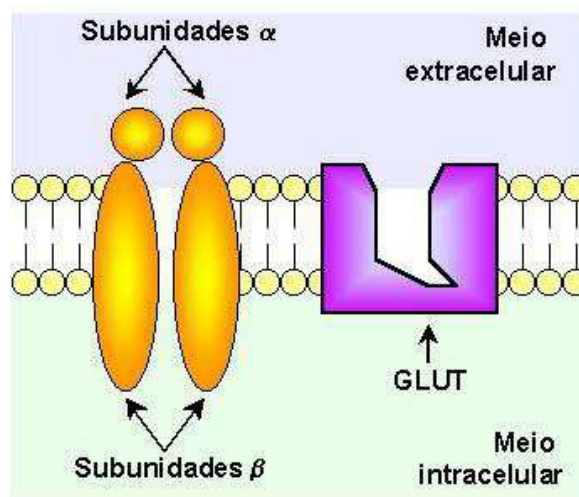


Figura 18 - O receptor de insulina possui duas subunidades α que fica no domínio extracelular e liga-s com a insulina. As duas subunidades β situam-se na porção citoplasmática e possuem atividade catalítica citoplasmática. Para a entrada de glicose na célula, há a necessidade da integração de um transportador de glicose (GLUT), específico para cada tipo de tecido.

O GLUT4 está presente na maioria das células do organismo, o que torna a presença de insulina indispensável para a entrada de glicose na célula. Entretanto, células importantes como as células beta-pancreáticas, os enterócitos, as hemácias, o hepatócito e os neurônios possuem outros tipos de GLUT que não dependem de insulina, o que significa que, para essas células, não necessitam da ativação inicial de um receptor para insulina para que a glicose penetre na célula.

Tabela 5 – Transportadores de glicose (GLUT)

Tipo	Localização	Insulino-dependente
GLUT1	Hemácias	Não
GLUT2	Hepatócito células beta	Não
GLUT3	Neurônios hemácias	Não
GLUT4	Músculos adipócitos a maioria das células	Sim
GLUT5	Enterócito	Não
GLUT7	Retículo endoplasmático dos hepatócitos	Não

O GLUT4 modifica sua conformação espacial quando há a ligação da insulina com o receptor, permitindo a entrada de glicose na célula. Entretanto, esta entrada não é contínua, devido a um processo de endocitose do GLUT4 que torna indisponível a entrada de novas moléculas de glicose até que haja a regeneração do GLUT4. Este processo regula a entrada de glicose na célula, possibilitando que todas as células tenham um aporte de glicose suficiente, não havendo um consumo exagerado por parte de nenhum tecido (Figura 19).

A insulina só é liberada pelo pâncreas quando há hiperglicemia, o que faz com que as células tenham uma quantidade garantida de glicose suficiente para o metabolismo energético.

Para a entrada de glicose nas células, há a necessidade de um transportador de glicose (GLUT, do inglês *Glucose Transporter*) que está acoplado ao receptor de insulina e modifica sua conformação espacial permitindo a entrada de glicose na célula. Há vários tipos de GLUT denominados GLUT1, 2, 3, 4, 5 e 7, sendo que somente o GLUT4 são insulino-dependentes (Tabela 5). Os demais tipos de GLUT permitem a entrada de glicose na célula independente da existência de receptor para insulina.

As células que além do GLUT4 possuem os demais tipos de GLUT, entretanto, não dependem da hiperglicemia para que absorvam glicose uma vez que esses transportadores não dependem da insulina. É o caso do enterócito que possui o GLUT5 e consegue absorver ativamente a glicose liberada na digestão e transportá-la para a veia porta hepática. Os hepatócitos, que além do GLUT4 possui os GLUT 2 e 7, absorvem toda a glicose vinda da digestão independente da existência de insulina plasmática.

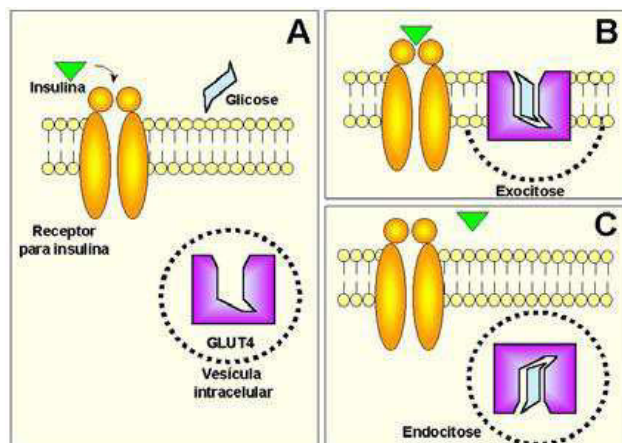


Figura 19 - A entrada de glicose na maioria das células é mediada pela interação da insulina, seu receptor e o GLUT4. A) o GLUT4 permanece em vesículas citoplasmáticas enquanto a insulina não se liga ao receptor. B) a interação insulina/receptor promove a exocitose do GLUT4 e sua ligação com a glicose extracelular. C) a retirada de insulina induz a endocitose do complexo GLUT4/glicose.

As hemácias possuem os GLUT1 e 3, o que permite a absorção direta de glicose. Os neurônios também são insulino-independentes uma vez que possuem no GLUT3 um importante transportador de glicose. As próprias células beta-pancreáticas possuem o GLUT2 como transportador de glicose o que as torna independente da insulina, fato que é crucial para que esta célula absorva glicose e possa liberar a insulina que será utilizada nas demais células.

b. Glucagon

É um polipeptídeo formado por uma cadeia única de 29 aminoácidos (PM = 3.500d), sintetizado pelas células alfa das ilhotas pancreáticas (Figura 20). Um peptídeo similar é produzido pelas células do trato gastrointestinal (principalmente pelo estômago), o que pode interferir nas dosagens deste hormônio.

O principal estímulo para sua secreção é a **hipoglicemia** e o aumento de ácidos graxos e aminoácidos livres no plasma (especialmente a alanina).

O glucagon possui ações contrárias às da insulina, principalmente no que diz respeito ao armazenamento energético, promovendo a degradação das reservas energéticas, aumentando a glicogenólise e a mobilização dos ácidos graxos dos adipócitos. É um potente estimulador da neoglicogênese.

c. Somatostatina

A **somatostatina pancreática** é produzida pelas células delta das ilhotas, possuindo forte ação parácrina (em células adjacentes), inibindo a secreção de insulina e glucagon. Apresenta-se sob duas formas: uma cadeia peptídica única de 14 aminoácidos e outra com o dobro, possuindo vida média de cerca de 2 minutos (Figura 21).

A somatostatina atua, ainda, inibindo a secreção dos hormônios gastro-intestinais gastrina e secretina, diminui a motilidade gastro-intestinal, da vesícula biliar e do pâncreas exócrino.

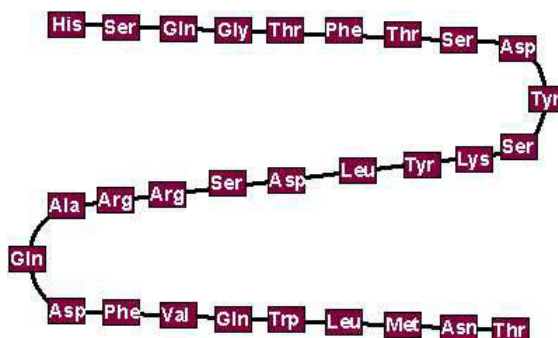


Figura 20 - Estrutura secundária do glucagon

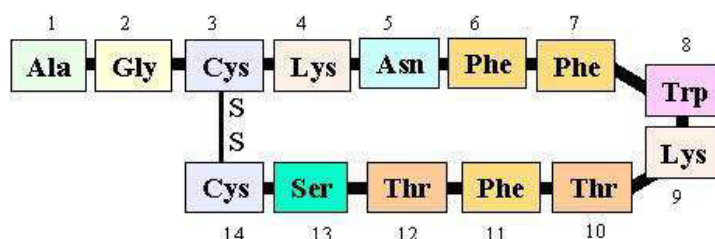


Figura 21 - Estrutura secundária da somatostatina pancreática de 14 aminoácidos.

d. Amilina

Este polipeptídeo pancreático foi identificado em células beta das ilhotas, possuindo 37 aminoácidos (Figura 22). Entre as funções observadas, destaca-se a estimulação da secreção do suco gástrico e pancreático, diminuindo, entretanto, a motilidade intestinal e da vesícula biliar, diminuindo o metabolismo absorptivo pós-prandial e, conseqüentemente, atrasando a absorção de carboidratos o que, em pessoas normais, age como um regulador da glicemia.

Sua secreção é estimulada pela hiperglicemia (de maneira idêntica à insulina), desconhecendo-se, porém, o significado fisiológico de tais ações, supondo-se tratar de um resquício evolucionário.

Existem evidências que a deposição de amilina nas células beta pancreáticas leva a sua destruição progressiva, estando este fato associado a gênese da diabetes mellitus.

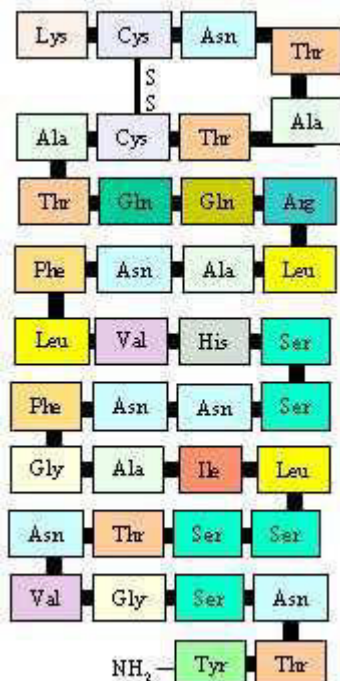


Figura 22 - Estrutura secundária da amilina

e. Síntese do glicogênio

Ocorre, principalmente no fígado e nos músculos, apesar de a maioria das células possuírem as enzimas necessárias para esta síntese. Os músculos, em razão de sua grande massa, apresentam cerca de 4 vezes mais glicogênio do que o fígado (Tabela 6). O glicogênio é uma fonte imediata de glicose para as células (principalmente os músculos) quando há a diminuição da glicose sangüínea.

A síntese de glicogênio ocorre sempre em condições de excesso de glicose e corresponde a importante rota de desvio do metabolismo energético. Como toda reação anabólica, é extremamente endergônica e produz uma macromolécula solúvel que se deposita em grânulos solúveis no citoplasma.

Esta propriedade do glicogênio torna o excesso de sua síntese um perigo para a célula, já que por ser solúvel e depositar-se no citoplasma, leva ao aumento da concentração do citoplasma, tornando-o muito “viscoso” e diminuindo a atividade enzimática celular, o que pode levar, inclusive, à morte celular. Por isso, é fundamental que a célula possua um mecanismo de regulação da síntese de glicogênio bem coordenado para impedir os efeitos nocivos de um acúmulo de glicogênio.

A síntese de glicogênio é estimulada pela insulina, o que permite a rápida retirada de glicose plasmática e seu depósito quase que imediato como glicogênio. É obvio que a glicose que penetra na célula terá que seguir outras vias metabólicas, além da síntese de glicogênio, uma vez que não possuímos

um órgão especializado para esse armazenamento, como é o caso dos vegetais que armazenam o amido nas raízes e sementes.

Tabela 6 – Armazenamento de carboidratos em adultos normais (peso médio de 70Kg).

Carboidrato	Peso Relativo	Massa Total
Glicogênio Hepático	4,0%	72g ¹
Glicogênio Muscular	0,7%	245g ²
Glicose extracelular	0,1%	10g ³
Total	4,8%	327g

(Adaptado de MURRAY *et al.*, 2000, p. 181)

1. Peso do fígado: 1800g
2. Massa muscular: 35Kg
3. Volume total: 10 litros

Como visto anteriormente, a primeira reação do processo glicolítico é a formação de glicose-6-fosfato a partir da fosforilação da glicose. A síntese de glicogênio se inicia pela ação da enzima **fosfoglicomutase** que forma glicose-1-fosfato a partir da glicose-6-fosfato. Esta enzima é ativada pela insulina e a glicose-1-fosfato não pode seguir para as vias glicolíticas, o que faz desta via um importante desvio do metabolismo energético e é freqüente, portanto, quando há um excesso de glicose como substrato energético.

A partir daí, há a incorporação de uma molécula de **uridina-tri-fosfato (UTP)** que proporciona a ligação entre o C1 de uma molécula com o C4 de outra (reação catalisada pela enzima **glicogênio sintase**), formando uma maltose inicial que logo será acrescida de outras, formando um polímero $\alpha(1 \rightarrow 4)$. A união inicial da molécula de UDP com a glicose-1-fosfato forma a **UDP-glicose** (uridinadifosfato-glicose) pela retirada do Pi do C1 da glicose-1-fosfato e do UTP.

Uma primeira molécula de UDPglicose é captada por uma proteína denominada **glicogenina** que se liga covalentemente à glicose e libera o UDP. Esta união glicoseglicogenina é indispensável para a ação da enzima glicogênio sintase que promove a adição de pelo menos mais sete moléculas de glicose, em ligações $\alpha(1 \rightarrow 4)$ sempre liberando o UDP.

A partir daí, há o crescimento da cadeia até cerca de 15 moléculas de glicose, a partir do qual, a **enzima ramificadora** (amido-1 $\rightarrow$ 4,1 $\rightarrow$ 6-transglucosidase) promove a retirada de um fragmento contendo cerca de 7 moléculas de glicose e o adiciona à molécula em uma cadeia paralela na oitava molécula de glicose em ligações do tipo $\alpha(1 \rightarrow 6)$. A glicogênio sintase volta a atuar acrescentando mais um fragmento de cerca de 15 moléculas de glicose para uma nova retirada de um fragmento de 7 moléculas pela enzima ramificadora.

Desta forma, estas duas enzimas trabalham coordenadamente possibilitando a formação de uma molécula de amido extremamente ramificada, o que garante sua alta solubilidade devido a estrutura tridimensional. A molécula de glicogenina permanece ligada covalentemente à molécula de glicogênio durante todo o processo.

O glicogênio fica disponível no fígado e músculos, sendo consumido totalmente dentro de um intervalo que varia de 12 a 24 horas após a última refeição, dependendo das necessidades energéticas.

A enzima **glicogênio sintase** é regulada por vários mecanismos, sendo que a ativação pela glicose-6-fosfato um dos mecanismos mais eficazes. Esta enzima existe em duas formas diferentes: forma inativa D (Dependente de glicose-6-fosfato, não fosforilada) e forma ativa I (Independente de glicose-6-fosfato, fosforilada). A forma inativa é ativada por fosforilação, em mecanismos envolvendo os segundos mensageiros AMPc, Ca^{++} e diacilglicerol, estimulados por vários hormônios. Um aumento da concentração de glicose-6-fosfato na célula leva a um aumento da forma D ativa da glicogênio sintase, o que estimula a síntese de glicogênio.

Para que haja uma grande quantidade de glicose-6-fosfato é preciso um alto grau de fosforilação mediado pela grande quantidade de glicose intracelular. A fosforilação é um fato celular importante para a ativação de várias vias metabólicas, além desta, e revela um estado de alta atividade metabólica e, portanto, uma situação de excesso de substratos energéticos.

Um grupo especial de enzimas denominadas **fosfoproteínas fosfatases** são identificadas como enzimas reguladoras da síntese de glicogênio e atuam inativando a atividade da glicogênio sintase.

Naturalmente, as fosfoproteínas fosfatases ligam-se ao glicogênio e promovem a inativação da glicogênio sintase retirando seu fosfato e incorporando à sua molécula. Esta ligação das fosfoproteínas fosfatases com o glicogênio não permite a síntese de mais glicogênio e ocorre quando alguns hormônios, como o glucagon, promovem sua fosforilação. Note que, neste estado metabólico, a fosforilação das fosfoproteínas fosfatases é oposta a defosforilação da glicogênio sintase, logo promove sua inativação.

Entretanto, quando há hiperglicemia, uma grande quantidade de glicose está disponível para o metabolismo celular e há o aumento da quantidade de insulina plasmática. A fosfoproteína fosfatase ligada ao glicogênio é fosforilada por proteínas ativadas pela insulina, o que leva à retirada da fosfoproteína fosfatase da molécula de glicogênio. Esta retirada permite que a glicogênio sintase permaneça fosforilada e, portanto, ativa induzindo a síntese de glicogênio.

Nas Figuras 23 e 24 estão resumidos os principais passos na regulação da síntese de glicogênio.

f. Glicogenólise

Quando há a necessidade de glicose para o metabolismo energético, o glicogênio é mobilizado a partir de uma sequência de reações que não são o inverso da sua síntese, por uma via metabólica complexa que se inicia a partir de estímulos hormonais reflexos à hipoglicemia (glucagon) ou estímulos externos (adrenalina, glicocorticóides). Esses estímulos possuem como segundo mensageiro o AMP cíclico (AMPc), que é formado a partir do ATP sob ação da enzima adenilato-ciclase.

O AMPc converte a enzima **fosforilase-quinase-b** (inativa) em **fosforilasequinase-a** (ativa), que por sua vez retira uma molécula de glicose do glicogênio, na forma de glicose-1-fosfato, liberando-a para o metabolismo em

uma reação que utiliza a mesma enzima que inicia a síntese de glicogênio, a fosfoglicomutase, formando glicose-6-fosfato.

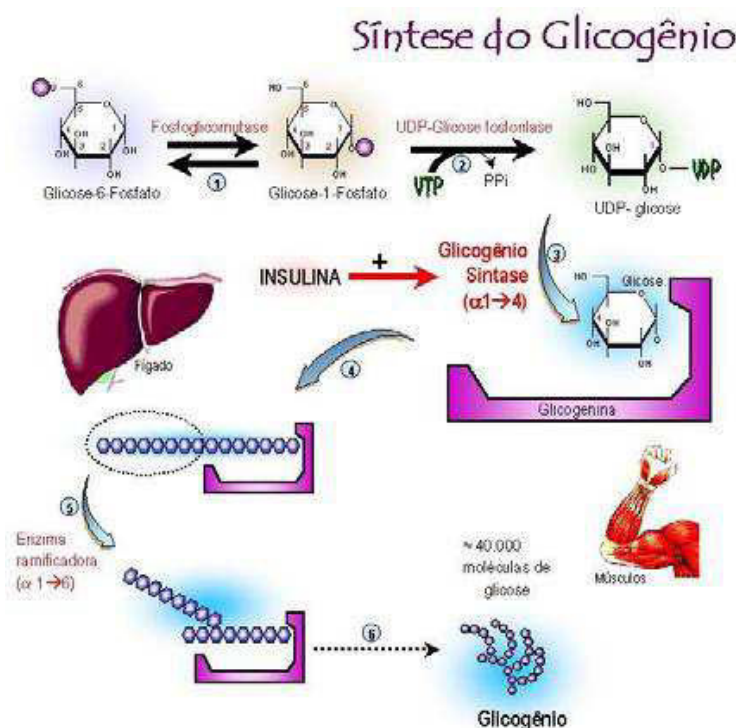


Figura 23 – A síntese do glicogênio. 1) a enzima *fosfoglicomutase* é convertida em glicose-1-fosfato; 2) a formação de UDP-glicose inicia a síntese de glicogênio; 3) a enzima *glicogênio sintase* torna-se ativa por estímulo da insulina iniciando a extensão da cadeia de glicogênio a partir da ligação covalente de uma molécula de glicose com a proteína *glicogenina*; 4) a molécula de glicogênio cresce até cerca de 15 fragmentos de glicose em ligações do tipo $\alpha(1 \rightarrow 4)$; 5) a enzima *ramificadora* promove a quebra de um fragmento com cerca de 7 moléculas de glicose e a acrescenta em uma cadeia paralela em ligações do tipo $\alpha(1 \rightarrow 6)$; 6) a molécula final de glicogênio contém cerca de 40.000 moléculas de glicose.

A ativação desta enzima, que tem como co-fator a vitamina B6, gera glicose-1-fosfato através da quebra das ligações $\alpha(1 \rightarrow 4)$. As ligações $\alpha(1 \rightarrow 6)$ dos pontos de ramificação são quebradas pela **enzima de desramificação**, denominada $\alpha(1 \rightarrow 6)$ - $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glicanotransferase.

No fígado, a existência da enzima **glicose-6-fosfatase** permite a conversão da glicose-6-fosfato em glicose livre que sai para o sangue e eleva a glicemia. Nas demais células, principalmente nos músculos, a glicose-6-fosfato não pode ser convertida em glicose livre e, portanto, segue para o metabolismo energético.

O aumento da glicemia faz com que cesse os estímulos do glucagon inibindo a glicogenólise. O AMPc que é produzido pela ação do glucagon, epinefrina e cortisol (estimulantes da glicogenólise) é degradado pela enzima **fosfodiesterase**. A insulina aumenta a atividade desta enzima, levando, portanto, ao bloqueio da glicogenólise.

A sequência de reações da glicogenólise, mediada pela inibição da glicogênio sintase e ativação da glicogênio fosforilase encontra-se resumida nas figuras 24.

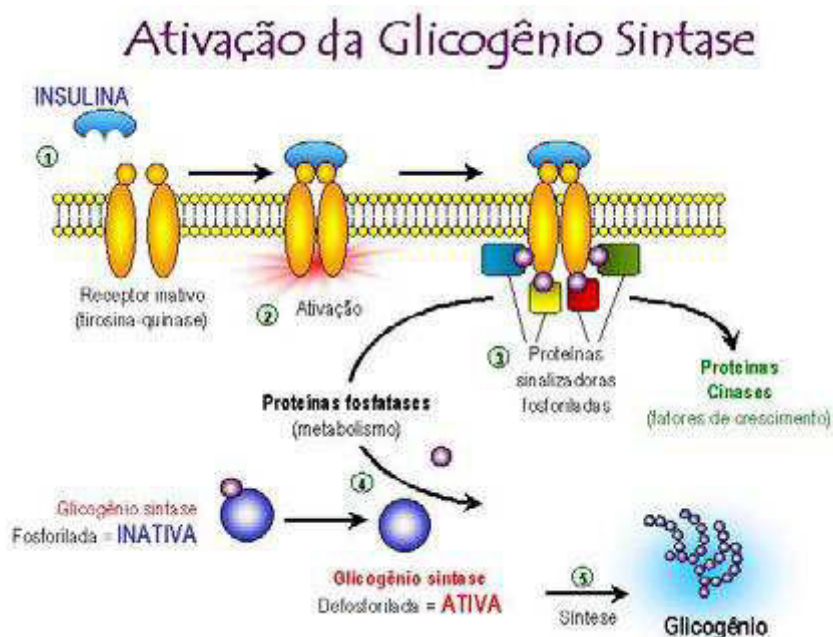
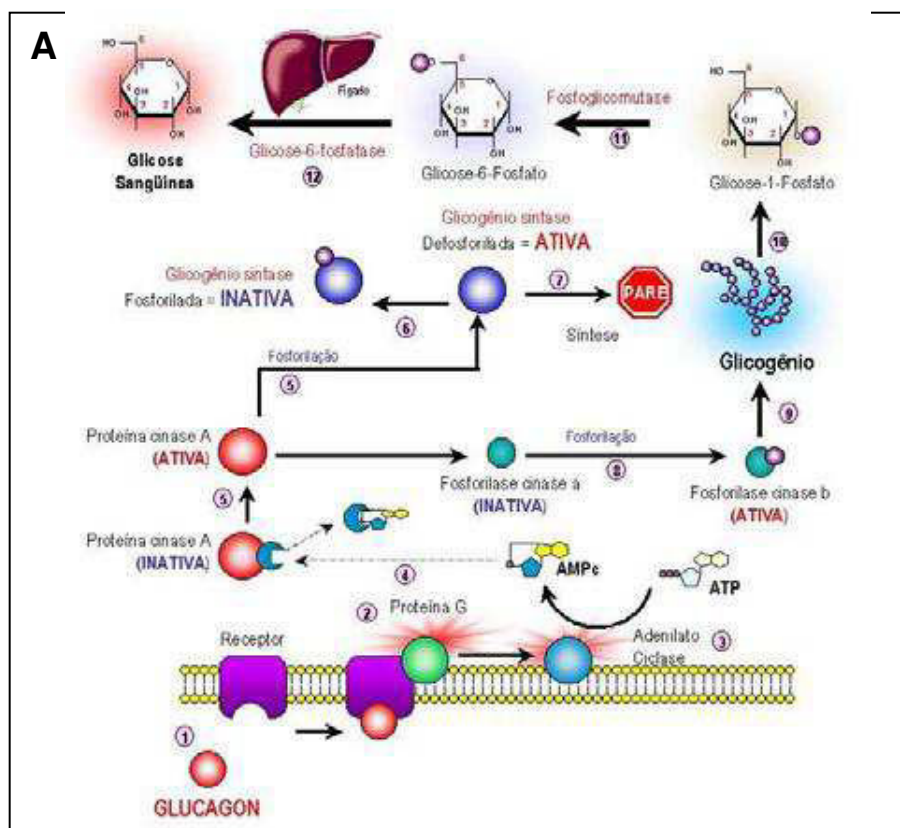


Figura 24 – A ativação da *glicogênio sintase*. 1) a insulina liga-se ao receptor inativo; 2) a ativação do receptor de insulina promove 3) a fosforilação de proteínas sinalizadoras que promovem a ativação de proteínas cinases que funcionam como fatores de crescimento e 4) proteínas fosfatases que atuam no metabolismo ativando a *glicogênio sintase* que, por sua vez, induz 5) a síntese do glicogênio.



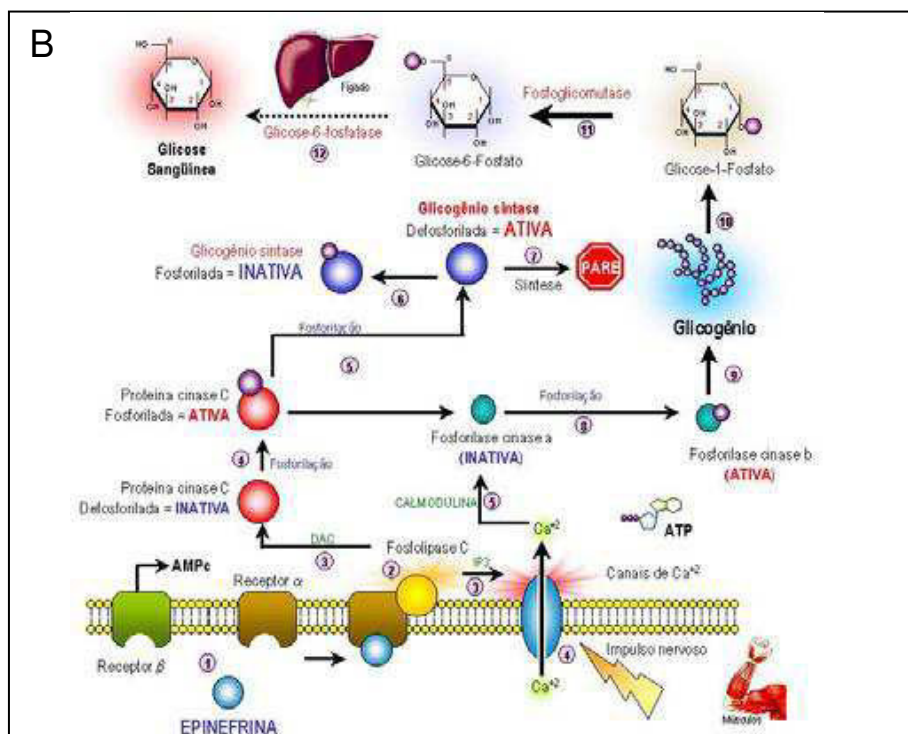


Figura 25 – Esquema geral da glicogenólise no jejum [A] e no exercício físico [B]. Ver o texto para detalhes.

Na figura 25 [A] representa a regulação da glicogenólise no jejum onde o glucagon conecta-se ao seu receptor e 2) ativa a proteína G que, por sua vez, 3) ativa a *adenilato ciclase* que possui função de converter ATP em AMPc que, na seqüência, 4) liga-se a forma inativa da proteína cinase A 5) ativando-a e, por fosforilação, 6) inativa a glicogênio sintase e, finalmente, 7) pára a síntese de glicogênio. A forma inativa da *fosforilase cinase* A pode 8) por fosforilação induzida pela mesma forma ativa da proteína cinase A ser ativada 9) e degradar o glicogênio formando 10) a glicose-1-fosfato que 11) pela ação da fosfoglicomutase gera glicose-6-fosfato que retorna ao sangue como glicose 12) pela ação da glicose-6-fosfatase hepática.

A Figura 25 [B] representa o mesmo mecanismo mediado pela epinefrina onde 1) a ligação com os receptores alfa ativa a enzima *fosfolipase C* que leva a formação dos segundo mensageiros 3) di-acil-glicerol (DAG) e inosina-3-fosfato (IP3). O DAG possui mecanismo idêntico de inibição da glicogênio sintase mediado pelo glucagon. O IP3, após 4) abrir canais de cálcio (da mesma forma que impulsos nervosos), promove 5) a ativação da calmodulina e a ativação da fosforilase cinase da mesma forma que o glucagon.

g. Neoglicogênese

Quando há uma queda na concentração de glicose plasmática são ativadas rotas metabólicas que proporciona uma liberação de glicose para o plasma e o retorno dos níveis normais de glicemia. A glicogenólise hepática é um processo muito eficaz, entretanto as reservas logo são exauridas e o fígado lança mão de uma nova via de síntese de glicose que utiliza substratos não glicídicos.

Esta nova via metabólica hepática, a neoglicogênese ou gliconeogênese, fornece glicose para o plasma. Porém quando ocorre em tecidos extra-

hepáticos, principalmente no músculo, a glicose formada é utilizada somente no metabolismo energético devido a ausência da enzima glicose-6-fosfatase, exclusiva do hepatócito.

Esta síntese de novas moléculas de glicose ocorre a partir de precursores mais simples como o **glicerol**, **lactato**, **piruvato** e **aminoácidos glicogênicos**. Não é um processo reverso da glicólise, porém utiliza os substratos comuns da via glicolítica para produzir glicose.

A razão de a neoglicogênese não poder utilizar a via reversa da glicólise, é que as fosforilações da primeira fase (conversão de glicose em glicose-6-fosfato e a conversão de frutose-1,6-fosfato em frutose-1,6-bi-fosfato) e a formação de piruvato a partir do fosfoenol-piruvato, são reações **irreversíveis**.

A neoglicogênese corresponde, portanto, no contorno dessas três reações em vias específicas da neoglicogênese, descritas a seguir e apresentadas de maneira esquemática na Figura 26.

1. Conversão de piruvato em fosfoenol-piruvato: ocorre em uma sequência de reações citoplasmáticas e mitocondriais. O piruvato citoplasmático é convertido a oxalacetato na mitocôndria, que é reduzido pelo NADH em malato e liberado para o citoplasma. No citoplasma, o malato é oxidado a malato pelo NAD⁺ gerando, novamente, o oxalacetato que é convertido em fosfoenolpiruvato pela *fosfoenol-piruvatocarboxiquinase*, cujo doador de Pi é GTP. Na carência de NAD⁺ citoplasmático (típico da glicose anaeróbica) o oxalacetato mitocondrial é convertido diretamente a fosfoenol-piruvato pela ação da enzima *fosfoenol-piruvato-carboxiquinase mitocondrial*.

2. Conversão de frutose-1,6-bi-fosfato em frutose-6-fosfato: é catalisada pela enzima *frutose-1,6-bifosfatase* que promove a retirada do Pi do C1 por hidrólise.

3. Conversão de glicose-6-P em glicose livre: ocorre no fígado, pois somente no RE dos hepatócitos encontra-se a enzima *glicose-6-fosfatase*. Esta reação é comum também a glicogenólise e permite que o fígado regule a concentração de glicose plasmática.

Através dessas três reações, todos os intermediários do ciclo de Krebs que são produzidos pelo catabolismo dos aminoácidos (citrato, isocitrato, α -cetoglutarato, succinato, fumarato e malato), assim como os que fornecem piruvato, podem produzir **oxalacetato** e fornecer glicose através da gliconeogênese.

O oxalacetato não consegue sair da mitocôndria, mas o malato sim. Desta forma, o acúmulo de oxalacetato leva a reversão para malato e a saída para o citoplasma onde ocorrem as demais reações da neoglicogênese.

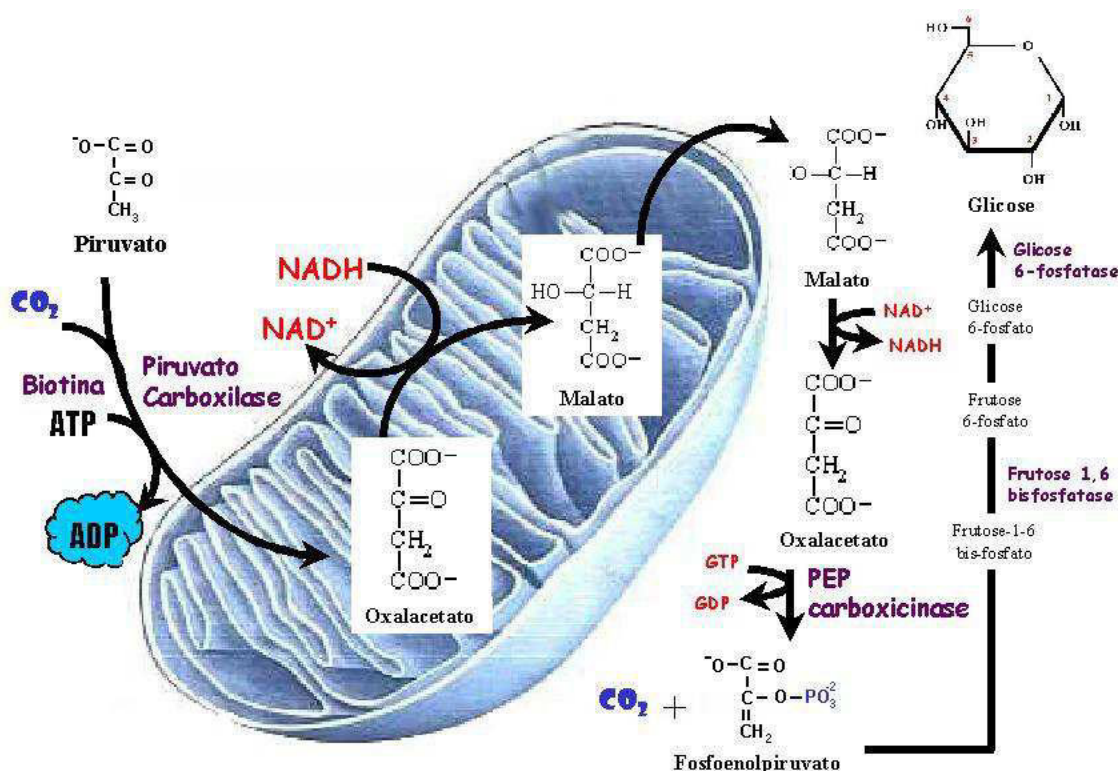


Figura 26 - A neoglicogênese é um processo mitocondrial e citoplasmático que ocorre como a reversão da glicólise onde as reações irreversíveis são substituídas por reações específicas da neoglicogênese, estimuladas pelo glucagon, epinefrina e cortisol.

As reações enzimáticas da neoglicogênese são estimuladas pelo glucagon, epinefrina e cortisol e é imprescindível que não haja acetil-CoA disponível na mitocôndria para que o oxalacetato formado não seja convertido em citrato e inicie o ciclo de Krebs. A ausência de acetil-CoA é compatível com o momento metabólico da célula onde há uma queda na degradação de glicose. O glucagon é um potente estimulador dessa via uma vez que é liberado pelo pâncreas após a hipoglicemia.

A neoglicogênese estimulada pelo cortisol e epinefrina corresponde a uma ação metabólica derivada não a um estímulo hipoglicêmico mas por uma necessidade metabólica derivada a um estresse energético.

Os aminoácidos são importantes fornecedores de substratos da neoglicogênese, porém aqueles que fornecem acetil-CoA diretamente (cetogênicos) não fornecem substratos para esta via metabólica e sim estimulam a produção de energia para o ciclo de Krebs.

Os aminoácidos glicogênicos permitem a formação de glicose que será utilizada como energia por todas as células pela neoglicogênese hepática, evitando os efeitos da hipoglicemia.

Os ácidos graxos não fornecem substratos para a neoglicogênese devido ao fato que a acetil-CoA é utilizada direta para a produção de energia ou é deslocada para o citoplasma para a produção de colesterol ou corpos cetônicos. Entretanto, quando os triglicerídeos são degradados, há a liberação de glicerol que pode ser utilizado como substrato para a neoglicogênese, porém convém lembrar que neste estado metabólico (de consumo de ácidos graxos) a grande quantidade de acetil-CoA não permite um acúmulo de oxalacetato devido a grande quantidade de acetil-CoA que estimula o Ciclo de Krebs.

6.2.1.1 Via das pentoses ou via do fosfogliconato

Esta rota metabólica (Figura 27) produz NADPH e ribose-5-fosfato a partir da desidrogenação da glicose-6-fosfato pela enzima **glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD)** formando a 6-fosfo-glicoconolactona que é convertido em 6-fosfogliconato pela ação da **lactonase**. Este composto é convertido a ribulose-5-fosfato pela retirada de CO₂ e por desidrogenação pelo NAD⁺, catalisada pela enzima **6-fosfogliconatedesidrogenase**.

A ribulose-5-fosfato formada é isomerizada a ribose-5-fosfato pela enzima **fosfopentose-isomerase** e é utilizada na síntese de ácidos nucleicos.

A formação da pentose, entretanto, não é o principal produto desta via, mas sim a formação de NADPH em tecidos que necessitam de seu poder redutor em reações biológicas (p.ex.: síntese de ácidos graxos, redução do ferro nas hemácias).

As hemácias realizam este desvio metabólico de maneira exclusiva (não realiza a síntese de glicogênio, colesterol nem corpos cetônicos). A G6PD está associada ao GLUT1 o que estimula a via das pentoses em grande escala permitindo que o NADPH formado mantenha a enzima **glutathione redutase** ativa e, em consequência, o ferro do grupamento heme reduzido. Este fato permite que a hemoglobina transporte o oxigênio de maneira reversível onde o ferro liga-se ao O₂ por atração eletrostática e não por ligação covalente, que aconteceria na ausência da glutathioneredutase.

Mutações no gene da G6PD favorecem a destruição da capacidade da hemoglobina em transportar o oxigênio de maneira reversível e a destruição da hemácia precocemente levando a anemias hemolíticas graves.

Em casos de extrema carência energética, a ribose formada pode ser requisitada pelo metabolismo celular. Neste caso, a ribose- 5-fosfato regenera a glicose-6-fosfato por uma via diferente de sua síntese (não gastando os NADPH produzidos) sob a ação sequencial de enzimas denominadas **transaldolases** e **transcetolases** que proporcionam a formação de trioses, tetroses e heptoses intermediárias.

Esses carboidratos se combinam entre si, através da ação dessas enzimas, e geram a glicose de várias maneiras diferentes, sempre reordenando os carbonos disponíveis nas reações.

Duas riboses (5C) formam uma heptose (7C) e uma triose (3C). Esses carboidratos formam a glicose (6C) e uma tetrose (4C). A tetrose (4C) liga-se com outra pentose (5C) gerando uma outra glicose (6C) e uma triose (3C). Esta triose liga-se a outra triose formando uma terceira glicose.

6.2.1.2 Metabolismo de outros carboidratos

A **frutose** é convertida em frutose-6-fosfato pela hexocinase no fígado, e a enzima **frutoquinase** promove a formação de frutose-1-fosfato que é quebrada em gliceraldeído e di-OH-cetona-fosfato pela enzima frutose-1-fosfato aldolase. Esses compostos são comuns a via glicolítica e prosseguem o metabolismo energético normal. A galactose é convertida em galactose-1-fosfato pela enzima **galactokinase**.

A enzima **UDP-glicose-galactose-1-P-uridiltransferase** é a responsável pela conversão da galactose-1-fosfato em glicose-6-fosfato e a continuidade do

metabolismo celular. A deficiência dessas enzimas proporciona o acúmulo de galactose plasmática (**galactosemia**) que pode acarretar em danos neurológicos graves.

A **manose** é convertida em manose-6-fosfato pela hexocinase que é isomerizada pela enzima **fosfomanose isomerase** formando a frutose-6-fosfato que prossegue no metabolismo glicolítico.

A **sacarose** é sintetizada nos vegetais a partir da UDP-glicose sendo a frutose-6-fosfato unida à UDP-glicose pela ação da enzima **sacarose-6-fosfato-sintase**, formando a sacarose-6-fosfato que tem seu Pi removido pela enzima sacarose-6-fosfatase disponibilizando a sacarose no citoplasma dos vegetais.

Nos animais, entretanto, há a ação da enzima **sacarase** intestinal liberando glicose e frutose para a captação hepática, não havendo sacarose disponível para o metabolismo celular.

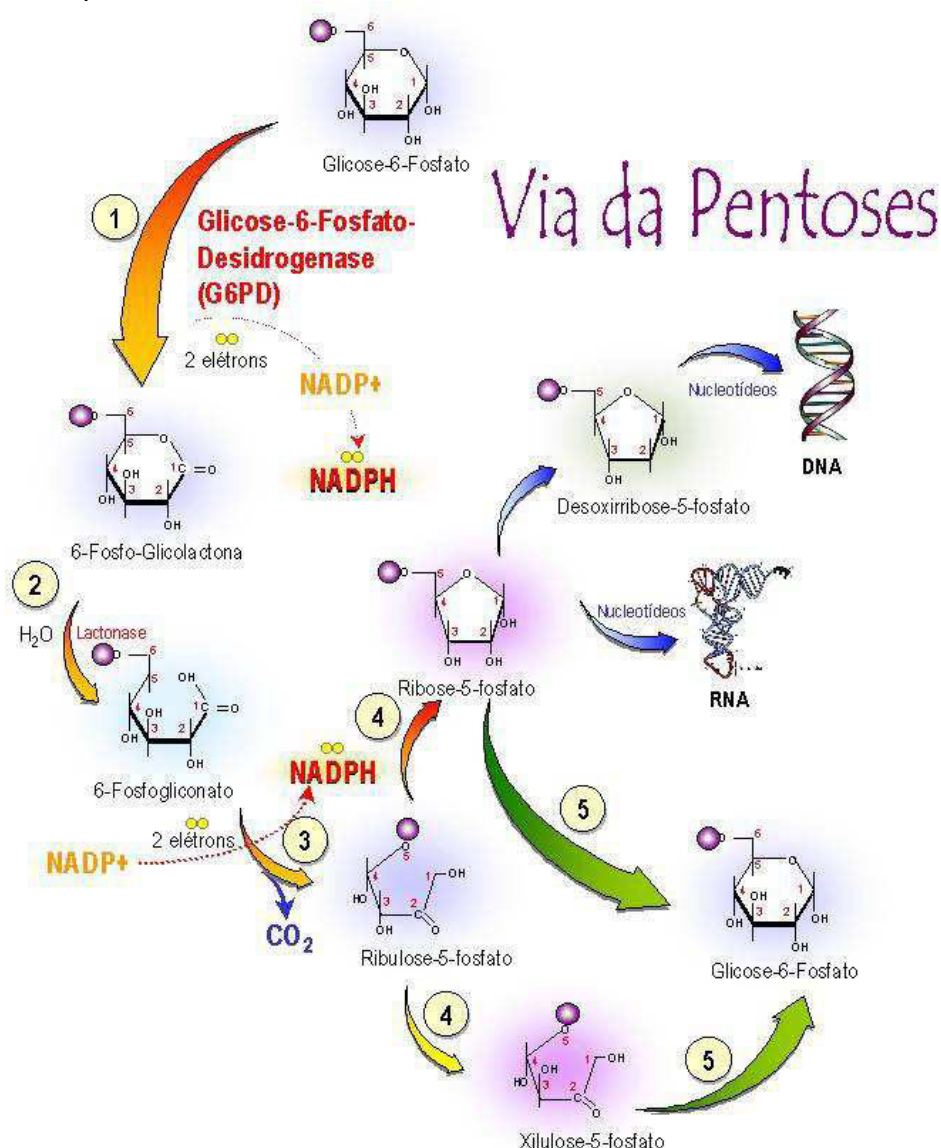


Figura 27- Na via das pentoses para cada seis moléculas de glicose degradadas, uma é convertida, novamente, a glicose-6-fosfato o que gera um ciclo sem fim. As cinco moléculas restantes são convertidas em ribose-5-fosfato que é requisitada para a síntese de nucleotídeos. Nas hemácias, no entanto, não há a formação de riboses e, portanto, a via das pentoses passa a ter no NADPH formado o produto principal, já que ele é utilizado no processo de manutenção da hemoglobina no estado reduzido, o que possibilita a ligação reversível com o oxigênio. A deficiência genética

da G6PD leva a formação de uma hemácia frágil pelo depósito de metahemoglobina (hemoglobina oxidada irreversivelmente) que sofre hemólise mais rapidamente que uma hemácia normal.

A **lactose** é sintetizada na glândula mamária de maneira similar ao glicogênio, ou seja, há a ligação da galactose da UDPgalactose com a glicose, e a respectiva liberação de UDP, a partir da ação da enzima **lactose sintase**. Entretanto, esta enzima em outros tecidos promove a ligação da galactose com a N-acetil-glicosamina formando a porção carboidrato das glicoproteínas, sendo denominada nesses tecidos de **galactosil transferase**. A diferença da atividade dessas enzimas é a presença de proteína α -lactoalbumina na galactosil-transferase, que é sintetizada a partir do estímulo hormonal da prolactina. A lactose alimentar é degradada em glicose e galactose no intestino sob a ação da enzima intestinal **lactase**.

Na maioria dos animais ocorre a síntese de ácido ascórbico a partir da UDP-glicose que é desidrogenada em **UDP-glicuronato** através da enzima UDP-glicosedesidrogenase.

O UDP-glicuronato é importante grupamento da detoxificação hepática existindo em todos os animais.

Na seqüência de reações que levam a síntese de ácido ascórbico, o UDP-glicuronato é convertido em gulonato pela enzima glicuronato-redutase (NAPH dependente) que é convertido em gulonolactona pela aldonolactonase.

A síntese de ácido ascórbico dá-se pela conversão da gulonolactona pela ação da enzima **gulono-oxidase**, o que não ocorre em alguns poucos animais (alguns primatas, inclusive o homem, pássaros peixes e roedores).

6.2.2 Metabolismo dos lipídios

Os lipídios possuem características especiais no que diz respeito ao seu metabolismo em virtude ao processo absorção intestinal diferenciada que favorece a sua captação pelo sistema linfático o que faz com que não seja captado pelo fígado, logo após a digestão. O duto linfático abdominal, que capta os lipídios da alimentação, transfere os lipídios para o duto linfático torácico que se conecta com o sistema circulatório na altura do encontro das veias subclávia e jugular que se conectam com a veia cava e o coração.

Os lipídios da dieta são, portanto, absorvidos no sistema circulatório sem passar pelo fígado o que permite que os triglicerídeos sejam captados pelos adipócitos (ou pelos músculos, caso haja necessidade energética) antes de serem submetidos ao poderoso metabolismo hepático, como acontece com os demais nutrientes.

A razão desta absorção diferenciada está nas propriedades lipossolúveis dos lipídios, o que faz toda a diferença no estudo do metabolismo lipídico. Uma vez que os triglicerídeos são primeiramente captados nos tecidos, resta somente o colesterol e os demais lipídios da dieta (sem função energética) a serem

metabolizados pelo hepatócito quando o sangue retorna ao coração e, obrigatoriamente, tem que passar pelo fígado.

O colesterol dietético que chega para o metabolismo hepático é adicionado ao colesterol e triglicerídeos produzidos endogenamente como resultado dos desvios metabólicos resultantes de um excesso de acetil-CoA, principalmente originário de uma hiperglicemia.

O colesterol pode ser degradado até sais biliares e são excretados pela bile (Figura 28). Entretanto existe uma efetiva reabsorção dos sais biliares (até 99,5%) para o fígado após a digestão o que torna a necessidade de colesterol para sua síntese bem pequena. Desta forma os triglicerídeos e o colesterol, sintetizados no fígado, devem ser encaminhados para os tecidos extra-hepáticos para serem metabolizados.

O transporte dos lipídios na linfa e no sangue é feito por **lipoproteínas** que possuem função importantíssima na gênese de doenças relacionadas aos lipídios, as dislipidemias.

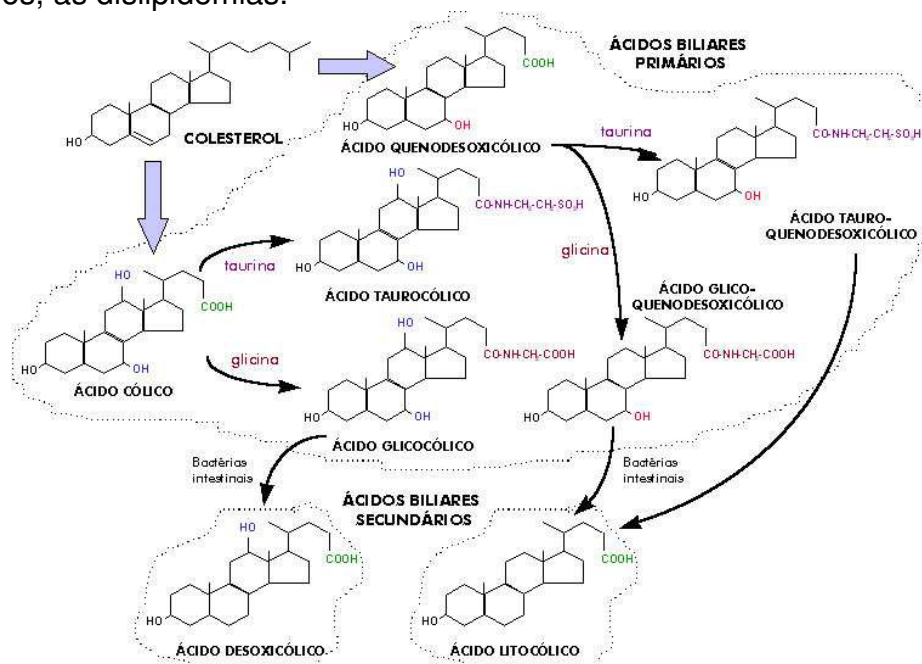


Figura 28 - Síntese dos ácidos biliares. A partir do colesterol há a síntese dos ácidos biliares primários no fígado que são excretados na bile. Uma vez no duodeno, sofrem a ação de bactérias intestinais produzindo os ácidos biliares secundários. Devido ao pH alcalino da bile e do conteúdo duodenal, os ácidos biliares apresentam-se na forma de **sais biliares**.

6.2.2.1 Metabolismo das lipoproteínas

Lipoproteínas são proteínas sintetizadas na mucosa intestinal e no fígado durante o processo metabólico dos lipídios, sendo a estrutura básica mostrada nas Figura 29 e 30.

As proteínas das lipoproteínas São denominadas de **apoproteínas** e possuem a função de solubilizar os lipídios e possibilitar o seu transporte plasmático, além de corresponder a elementos identificadores de cada tipo

de lipoproteína.

As apoproteínas podem ser **integrais** que penetram na matriz lipídica (apo A e apoB) ou **periféricas** que são superficiais à molécula (apoC, apoD e apoE). De uma maneira geral, a relação entre as apoproteínas com os lipídios é semelhante às membranas celulares que são, também, lipoprotéicas.

Os lipídios da alimentação são transportados pelos **quilomícrons** e os provenientes da síntese hepática são transportados pelas demais lipoproteínas.

A diferença básica entre cada lipoproteína diz respeito à quantidade de lipídios e proteínas na molécula, aumentando a densidade quanto maior a quantidade de proteínas presente em sua composição.

Desta forma existem lipoproteínas de baixa densidade (LDL = *low density lipoprotein*), muito baixa densidade (VLDL = *very low density lipoprotein*) e de alta densidade (HDL = *high density lipoprotein*). Os quilomícrons (do latim *quilo* = gordura e *micro* = pequena) são as de menor densidade enquanto que as de maior densidade são as albuminas ligadas aos ácidos graxos.

Nas Tabelas 7 e 8 podem ser observadas as composições relativas de lipídios e proteínas transportadas pelas lipoproteínas plasmáticas, assim como suas principais funções.

Os quilomícrons são as primeiras lipoproteínas do metabolismo lipídico. São sintetizadas na mucosa intestinal transportando os lipídios oriundos da dieta, principalmente os triglicerídeos devido a grande quantidade existente na alimentação.

São captados primeiro pelo duto linfático e depois pela circulação sanguínea indo, primeiro aos tecidos e somente depois para o fígado.

Tabela 7 – Composição lipoproteica relativa das lipoproteínas plasmáticas

Lipoproteína	Densidade	Proteína (%)	Lipídios (%)	TG	FL	Col (éster)	Col (livre)	FFA
Quilomícrons	↓ 0,95	1-2	98-99	88	8	3	1	-
VLDL	0,95-1,006	7-10	90-93	56	20	15	8	1
IDL	1,006-1,019	11	89	29	26	34	9	1
LDL	1,019-1,063	21	79	13	28	48	10	1
HDL2	1,063-1,125	33	67	16	43	31	10	-
HDL3	1,125-1,210	47	43	13	46	29	6	6
Alb-FFA ^(*)	↑ 1,210	99	1	0	0	0	0	100

(Adaptado de MURRAY *et al.*, 2000, p. 269)

TG = triglicerídeos

VLDL = *very low density lipoprotein*

LDL = *low density lipoprotein*

Col = colesterol

FL = fosfolípido

IDL = *intermediate density lipoprotein*

HDL = *high density lipoprotein*

(*) Alb-FFA = albumina ligada a ácidos graxos livres. Forma de transporte dos FFA após a mobilização dos adipócitos.

FFA = *free fat acid* (ácidos graxos livres)

Tabela 8 – Principais lipoproteínas plasmáticas e suas apoproteínas.

Lipoproteína	Funções	Apoproteínas
Quilomícron	Transportar os triglicerídeos da dieta e apresentá-los, aos adipócitos e tecidos periféricos cuja captação é mediada pela enzima <i>lipase-lipoproteína</i> , ativada pela apo-C2.	A1, A2, A4, B48, C1, C2, C3, E
Quilomícron remanescente	Apresentar os triglicerídeos e o colesterol remanescentes para a degradação hepática, mediada por endocitose mediada pelo receptor hepático que reconhece a apo-B48 e apo-E	B48, E
VLDL	Transportar os triglicerídeos endógeno para os depósitos no tecido adiposo, com captação e hidrólise mediada pela enzima <i>lipase-lipoproteína</i>	B100, C1, C2, C3, E,
VLDL remanescente ou IDL	Endocitose mediada por receptor hepático e conversão a LDL através remoção de apo-C2 e apo-E pela HDL plasmática	B100, E
LDL	Transportar o colesterol endógeno para a degradação hepática e de outros tecidos através de endocitose mediada por receptores para apo-B100.	B100
HDL	Retirada do colesterol livre da corrente sangüínea esterificando-o e transferindo-os à VLDL remanescente. Retirada do LDL da parede dos vasos.	A1, A2, A4, C1, C2, C3, D, E

(Adaptado de MURRAY *et al.*, 2000, p. 269)

Nos adipócitos, os quilomícrons deixam grande quantidade de seu conteúdo de triglicerídeos, convertendo-se em **quilomícrons remanescentes** que são absorvidos pelos hepatócitos para a degradação do colesterol restante.

O colesterol é excretado na bile como ácido biliar ou como colesterol livre até a saturação do sistema enzimático de síntese de ácidos biliares, levando a necessidade da exportação do colesterol em excesso para os tecidos extra-hepáticos.

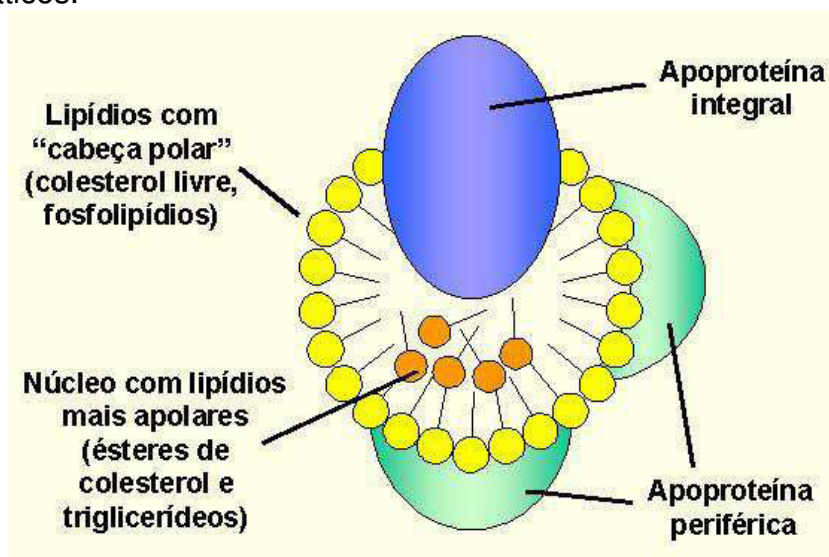


Figura 29 - Representação esquemática de uma lipoproteína. As apoproteínas integrais (apo A e apo B) estão inseridas firmemente na matriz lipídica, enquanto que as proteínas periféricas (apo C, apo D e apoE) ligam-se por forças fracas aos lipídios da periferia da molécula. Observe a semelhança com a estrutura lipoproteica da membrana celular.

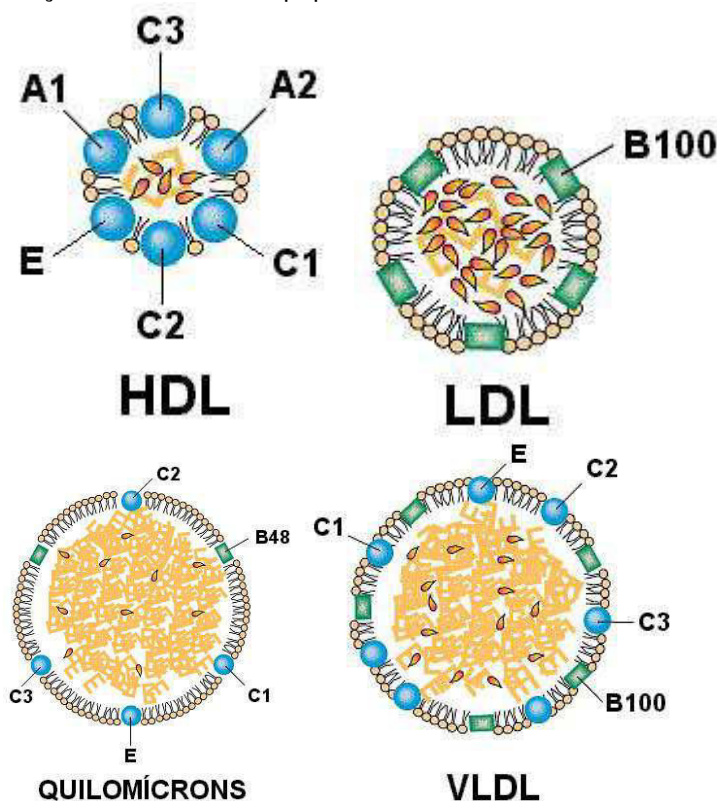


Figura 30 - Representação esquemática das lipoproteínas plasmáticas. (Adaptado de DEVLIN, 2000).

A **apoC2** é responsável pela identificação dos quilomícrons pelos adipócitos, induzindo a ação da enzima **lipase-lipoproteica** do adipócito para

favorecer a captação dos dos triglicerídeos. Os quilomícrons não possuem esta importante apoproteína quando são sintetizados na mucosa intestinal. AapoC2 é adicionada pela lipoproteína **HDL** durante o transporte plasmático.

A **apoB-48** é uma proteína integral dos quilomícrons responsável pela sua identificação e captação pelo hepatócito para o processo de degradação. A **apoE** também tem esta função e também é adicionada à molécula do quilomícrons pelo contato com a HDL da mesma forma que a apoC2. Outras apoproteínas estão presentes na composição dos quilomícrons com a função de torna-lo solúvel (ver tabela 8).

No fígado, há a síntese constante de colesterol e triglicerídeos a partir do excesso de acetil-CoA produzida durante o metabolismo energético. Esses lipídios endógenos são transportados pela lipoproteína **VLDL** que possui a **apoB100** como principal apoproteína.

Após ser liberada para a corrente sangüínea, a HDL transfere a apoC2 e apoE para a molécula de VLDL, da mesma maneira como faz com os quilomícrons. Desta forma, a VLDL pode ser reconhecida pelos adipócitos e ter o seu conteúdo de triglicerídeos retirado para o armazenamento no tecido adiposo.

Após a retirada dos triglicerídeos, a VLDL torna-se mais densa e de menor tamanho, sendo denominada de **VLDL remanescente** (ou **IDL**).

Esta lipoproteína remanescente pode ser captada pelo fígado e o seu conteúdo de colesterol degradado. Porém isso raramente acontece uma vez que a VLDL que lhe deu origem foi sintetizada em uma situação de excesso de lipídios hepáticos e, portanto, não é de se esperar que o fígado proceda a sua degradação, mesmo depois do depósito de triglicerídeos nos adipócitos.

Observe que o colesterol que está na VLDL remanescente corresponde ao excesso da síntese e da alimentação, logo é de se esperar que não haja uma degradação hepática a menos que aumente a necessidade de síntese de sais biliares. Isto pode ser conseguido caso diminua a absorção dos sais biliares no intestino o que leva a uma maior necessidade de colesterol para a síntese. As fibras alimentares e medicamentos da classe dos fibratos promovem esta diminuição da absorção intestinal de sais biliares e levam a queda do colesterol plasmático em consequência. Em pacientes com altas concentrações de colesterol plasmático por causas genéticas a retirada cirúrgica da última porção do intestino delgado, onde ocorre a reabsorção em massa dos sais biliares, promove uma queda na concentração de colesterol sangüíneo devido o aumento da necessidade hepática de colesterol para a síntese de sais biliares.

Desta forma, a VLDL remanescente corresponde a uma lipoproteína com alto teor de colesterol cujas apoC2 e apoE tendem a sair da molécula, já que perderam sua função, sendo transferidas de volta para a HDL.

A HDL, por sua vez, possui a capacidade de transferir colesterol livre e ésteres de colesterol do plasma para a molécula de VLDL.

Ao final deste processo de recombinação molecular entre as moléculas de HDL e VLDL, há a formação de uma nova lipoproteína, a **LDL**.

A LDL possui em sua composição quase que exclusivamente a apoB100 e uma grande quantidade de colesterol que não é captado pelo hepatócito.

O destino desse colesterol, entretanto, está assegurado em todas as células do organismo, devido à existência de receptores para LDL. A captação

de colesterol, entretanto, ocorre, preferencialmente, nas células de tecidos que possuam grande necessidade de colesterol para a síntese de membrana celular devido a grande produção de células (medula óssea, testículos, tecido epitelial) ou para a produção de hormônios esteróides derivados do colesterol (gônadas e supra-renais). O próprio fígado capta colesterol da LDL quando os níveis de sais biliares reabsorvidos diminuírem e houver necessidade de mais colesterol para a síntese de novos sais biliares.

A captação da LDL se dá pela presença de receptor celular para a apoB100 que promove a internalização do complexo receptor/ lipoproteína, possibilitando um controle da entrada de LDL na célula, uma vez que todas estas células são capazes de sintetizar colesterol (Figura 31).

O receptor para LDL é uma proteína transmembrana com até 822 aminoácidos distribuídos em cinco domínios diferentes (um citoplasmático, um transmembrana e três extra-celulares). Os 18 éxons do gene do receptor para o LDL são alvos de mais de 600 mutações diferentes responsáveis pela falha na captação do colesterol plasmático, levando a uma hipercolesterolemia de difícil tratamento denominada **hipercolesterolemia familiar**.

Na figura 32 está representado a estrutura do receptor para LDL. Para maiores detalhes sobre essa doença, ver capítulo 16 sobre Dislipidemias.

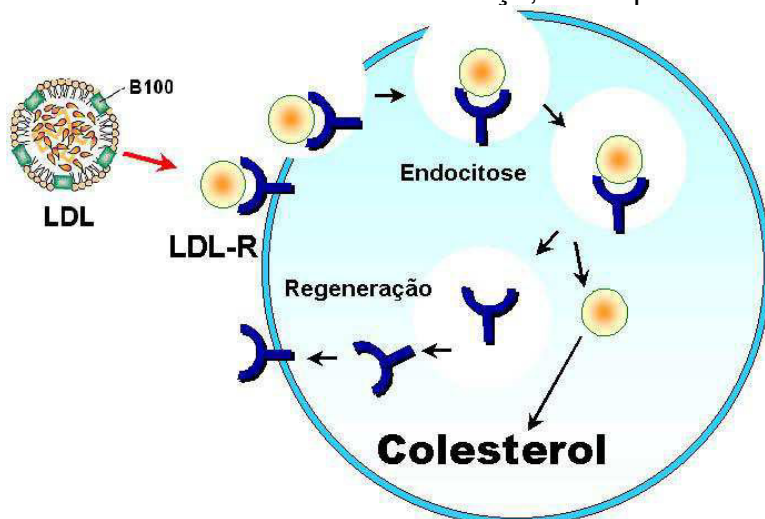


Figura 31 - A captação do colesterol da LDL é mediada por receptores celulares (LDL-R) que reconhecem a apoB100 da LDL. A regeneração do LDL-R é um importante mecanismo regulador da concentração de colesterol plasmático.

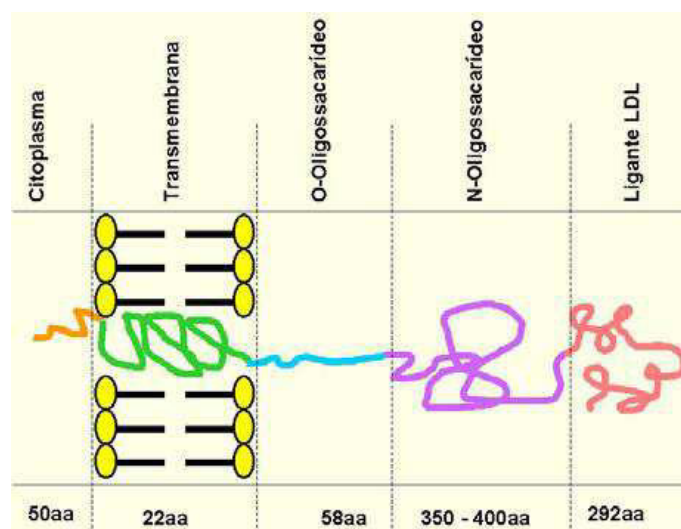


Figura 32 - A estrutura do receptor celular para LDL (LDL-R) revela cinco domínios distintos. Centenas de mutações no gene do LDL-R são responsáveis pelo acúmulo de LDL colesterol no plasma. (Adaptado de Stryer, 1992).

Com a endocitose do receptor celular de LDL, há uma regulação da entrada de colesterol na célula que é dependente da quantidade de colesterol necessária para a célula. As células com alta atividade biosintética de hormônios esteróides serão as que mais captarão o colesterol da LDL, porém todas as células tendem a captar o colesterol.

Entretanto quanto mais colesterol entra na célula, menos receptores se regeneram e, portanto, há um acúmulo fisiológico de LDL plasmática. Desta forma, uma grande quantidade de colesterol da alimentação e/ou da síntese hepática, leva a saturação do sistema de captação celular do colesterol e o consequente acúmulo de colesterol no sangue, uma vez que não pode ser excretado na urina por ser insolúvel e nem pelo fígado, já que o sistema de captação está saturado.

O último destino desse excesso de LDL é a deposição nos vasos sanguíneos uma vez que por ser um lipídio de baixa densidade a LDL flutua no sangue e deposita-se naturalmente nas paredes dos vasos. A fixação da LDL se dá em todos os vasos do organismo, havendo um tropismo especial para as artérias coronárias devido sua localização após a aorta, o que faz com que o sangue saia com alta pressão e em turbilhonamento graças à curva que a aorta faz ao sair do coração. Isto faz com que os componentes de baixa densidade percorram o vaso próximo à parede, o que favorece seu depósito quando estão em excesso (Figura 33).

O acúmulo de lipídios nos vasos pode levar a obstrução e nas artérias isto pode levar à necrose do tecido irrigado por ela. As artérias coronárias irrigam o miocárdio e o efeito principal de uma obstrução será o **infarto do miocárdio**. A obstrução da artéria coronária por LDL é denominada de **aterosclerose coronária** e é uma doença metabólica muito freqüente e de grande importância na clínica médica.

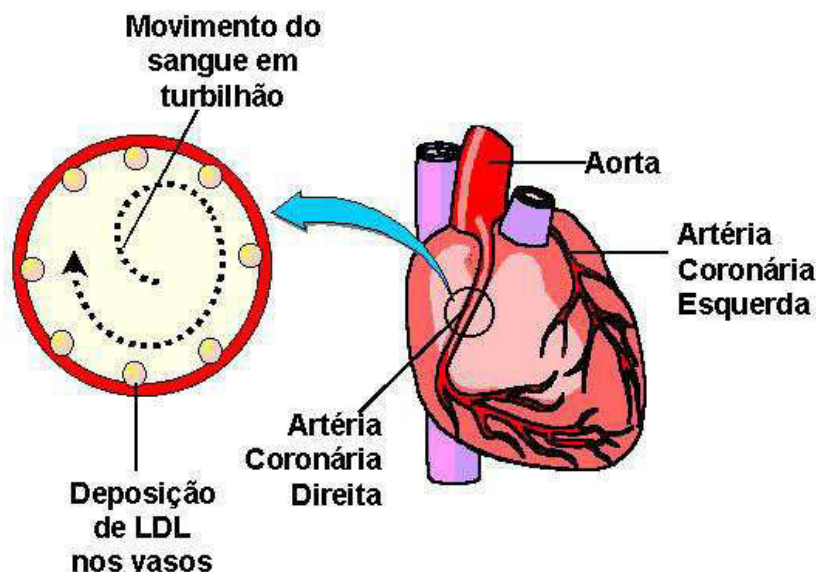


Figura 33 - Um excesso de LDL tende a se depositar naturalmente na parede das artérias coronárias vasos devido à baixa densidade dos lipídios e ao movimento em turbilhão do sangue nas artérias próximas à aorta.

O colesterol da LDL depositada na parede dos vasos pode ser retirado pelas moléculas de HDL pela ação da enzima **lecitina colesterol acil transferase** (LCAT) que esterifica o colesterol com triglicerídeos e o transporta para novas moléculas de VLDL ou LDL para que possam novamente ser metabolizadas nas células.

Porém, quanto maior a concentração de LDL (e menor a de HDL) o colesterol tende a se oxidar ao passar através do endotélio.

Essa oxidação impede que os macrófagos (células de defesa) reconheçam este LDL oxidado como estruturas próprias do organismo.

Então, os macrófagos endocitam a LDL. Esta endocitose, entretanto, ao invés de se constituir um importante processo para a retirada do colesterol da parede dos vasos, torna-se um desencadeador do enrijecimento da artéria coronária. Isto acontece porque após a endocitose os macrófagos não conseguem digerir o LDL e se tornam células grandes (**células espumosas**) sem função de fagocitose e se acumulam nas paredes dos vasos liberando fatores químicos que levarão à proliferação do músculo liso, a lesão do vaso e a calcificação do local, criando a **placa ateromatosa** que diminui a circulação sanguínea na área afetada, induzindo à necrose do tecido irrigado pelo músculo.

Na Figura 34 estão representados os eventos responsáveis pela formação da placa ateromatosa.

Como foi descrito, a molécula de **HDL** possui importante função na manutenção dos níveis plasmáticos de colesterol dentro de valores compatíveis com a ausência de risco para aterosclerose coronária, pois possibilita a retirada do colesterol livre do plasma esterificando-o com o triglicerídeos através da LCAT, transferindo este colesterol à molécula de VLDL e LDL favorecendo o consumo do colesterol pelas células periféricas e pelo próprio fígado. Uma outra função atribuída à HDL é a retirada física da molécula de LDL da parede dos vasos, por um processo não bem conhecido, ajudando na prevenção da placa ateromatosa. A HDL, ainda, é captada pelos hepatócitos onde tem o seu

colesterol degradado em ácidos biliares ou excretados como colesterol livre na bile.

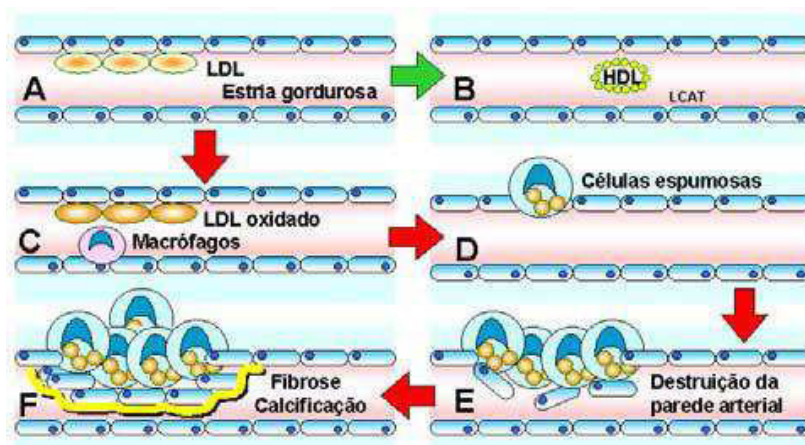


Figura 34 - Formação da placa aterosclerótica. A) o LDL em excesso deposita-se na parede dos vasos formando a estria gordurosa; B) a HDL pode retirar o colesterol pela ação da LCAT; C) o LDL em excesso se oxida e é endocitado por macrófagos; D) os macrófagos tornam-se células espumosas, incapazes em digerir a LDL oxidada; E) as células espumosas acumulam-se na camada íntima das artérias levando a sua destruição; F) a lesão contínua leva a fibrose e calcificação da placa aterosclerótica, impedindo a passagem de oxigênio para o miocárdio, levando ao infarto.

Por todos esses fatores, a HDL é considerada uma lipoproteína de proteção contra a aterosclerose coronariana, sendo denominado vulgarmente, como o **bom colesterol**. Em contrapartida, a LDL ganhou a “fama” de **mau-colesterol** por ser a partícula aterogênica.

Entretanto, é o LDL que possibilita a captação do colesterol pelas células periféricas e fígado. O mau-colesterol na verdade é aquele ingerido na dieta além da capacidade de excreção hepática diária do indivíduo (até 1g/dia).

Estudos recentes demonstram que uma lipoproteína sintetizada no fígado denominada de **lipoproteína (a)** é muito parecida com a LDL, possuindo uma **apo(a)** ligada através de ligação covalente com a **apo-B100**, o que lhe confere um poder extremamente aterogênico uma vez que possui uma função de retardo na degradação dos coágulos sanguíneos. Por isto, esta nova lipoproteína já vem sendo denominada como o **colesterol muito ruim**.

O metabolismo dos lipídios endógenos e exógenos é muito semelhante, variando no tipo de lipoproteína envolvida. Porém, as consequências de um aumento da LDL plasmática pode ter consequências desastrosas para o organismo, daí a importância do estudo detalhado deste metabolismo para a compreensão da fisiopatologia de doenças metabólicas de grande importância na prática médica.

Nas figuras 35 e 36 estão representados os passos do metabolismo lipídico.

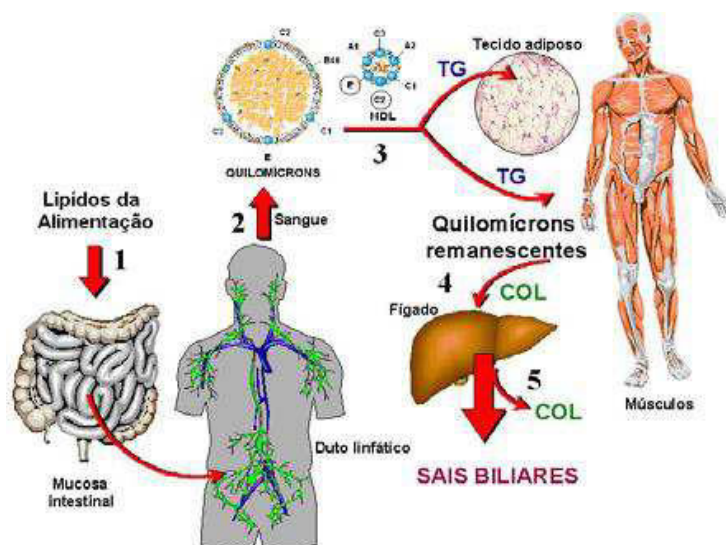


Figura 35 - O metabolismo dos lipídios exógenos. 1) Os lipídios da alimentação são digeridos no intestino delgado e absorvidos para o sistema linfático; 2) o duto linfático conecta-se com a circulação sanguínea e transporta os lipídios em quilomícrons; 3) a HDL cede apoC2 e E que favorecem a captação de triglicerídeos pelo adipócito e pelos músculos; 4) o colesterol que restou é captado pelo fígado; 5) o fígado converte o colesterol em sais biliares ou o excreta livre na bile.

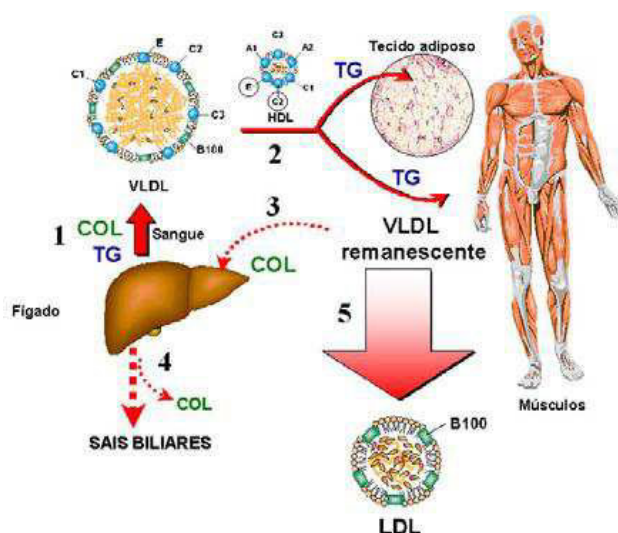


Figura 36 - O metabolismo dos lipídios endógenos. 1) o colesterol e triglicerídeos produzidos no fígado por um excesso de acetil-CoA são transportados para o sangue ligados à VLDL; 2) a HDL cede apoC2 e apoE para a VLDL facilitando a captação dos triglicerídeos pelos adipócitos e músculos; 3) o colesterol restante pode ser captado pelo fígado e 4) ser convertido em sais biliares ou excretado livre na bile. 5) a VLDL remanescente converte-se em LDL devido à impossibilidade da degradação hepática por saturação no processo de degradação do colesterol. A LDL plasmática pode ser captada pelas demais células do organismo.

6.2.2.2 Síntese do colesterol

O excesso de acetil-CoA é o sinal para o início da síntese hepática dos lipídios (colesterol e ácidos graxos) e corpos cetônicos. Esta síntese é citoplasmática o que significa que a acetil-CoA deve sair da mitocôndria para que as enzimas citoplasmáticas possam convertê-la nesses compostos.

Entretanto a acetil-CoA é impermeável à membrana mitocondrial, o que obriga um processo metabólico especial para sua saída.

Isso ocorre com a formação de **citrato** após a condensação com oxalacetato (primeira reação do Ciclo de Krebs) porém não há o prosseguimento das reações para formar ATP, devido à inibição alostérica das enzimas do Ciclo pelo ATP. Isso leva a um acúmulo de citrato e a sua saída para o citoplasma, uma vez que é permeável à membrana mitocondrial.

Uma vez fora da mitocôndria, o citrato é desdobrado pela enzima **citrato liase** liberando acetil-CoA e o oxalacetato que retorna à mitocôndria.

O colesterol existente no organismo pode ser de origem exógena (alimentação) ou endógena. Todas as células possuem o aparato enzimático para a síntese do colesterol a partir da acetil-CoA, porém grande quantidade de colesterol é sintetizada no fígado a partir do excesso de acetil-CoA proveniente do metabolismo dos carboidratos estimulado pela insulina. A acetil-CoA proveniente da betaoxidação não é comumente destinada para a síntese de colesterol devido a baixa de concentração de insulina típica deste estado metabólico.

Pelo contrário, a acetil-CoA destinada desse processo será aproveitada mais para a síntese de corpos cetônicos, como será vista adiante.

A síntese de colesterol compreende uma via metabólica de cinco fases. Nesta via metabólica é necessária a presença do redutor NADPH. Como este processo ocorre em um excesso de acetil-CoA típico de excesso de glicose, é de se esperar que a via das pentoses esteja ativa fornecendo este potencial redutor na forma de NADPH.

1) Síntese do mevalonato: 2 moléculas de acetil-CoA, formam **acetoacetil-CoA** que se converte em **hidróxi-metil-glutaril-CoA** (HMG-CoA) pela adição de uma terceira acetil-CoA. A formação de HMGCoA é etapa comum para a síntese de corpos cetônicos. A enzima **HMG-CoA redutase** é a responsável pela conversão de HMG-CoA em **mevalonato** (6C), sendo, portanto, uma enzima reguladora da síntese de colesterol.

2) Formação de unidades isoprenóides: forma-se o **isopentenil-pirofosfato** (5C) por fosforilação do ATP e perda de CO₂.

3) Formação de esqualeno: seis moléculas da unidade isoprenóide (5C), formadas na etapa anterior, condensam-se formando o **esqualeno** (30C), sendo necessário a presença de NADPH.

4) Conversão do esqualeno em lanosterol: o lanosterol é um composto cíclico que contém o núcleo ciclo-pentano-per-hidrofenantreno. Esta fase necessita de NADPH e FAD⁺.

5) Conversão do lanosterol em colesterol: ocorre no retículo endoplasmático, sendo necessários 4 NADPH e 1 NAD⁺. O colesterol possui 27 carbonos pois nesta fase há a perda de 2 CO₂ e um radical livre HCOOH. O colesterol não possui função energética, mas possui importante função na formação da membrana celular, na síntese de hormônios esteróides e na síntese dos ácidos biliares.

Nas figuras 37 e 38 estão apresentadas as etapas na síntese de colesterol.

A enzima **HMG-CoA redutase** é responsável pela regulação da síntese do colesterol, que acontece em de três níveis diferentes:

1) *Feedback* negativo da HMG-CoA redutase pelo próprio colesterol sintetizado. Esta inibição alostérica é extremamente eficaz e impede uma superprodução de colesterol citoplasmático.

2) Ativação da HMG-CoA-redutase pela insulina e inativação pelo glucagon, o que faz da concentração de glicose plasmática é um importante regulador da síntese de colesterol.

3) Redução na transcrição do gene da HMGCoA-redutase através do colesterol captado pela célula através da LDL. Alguns medicamentos (p. ex.: levatastina e meva tastina) são utilizados para diminuir os níveis plasmáticos de colesterol por inibir a ação enzimática da HMG-CoA-redutase

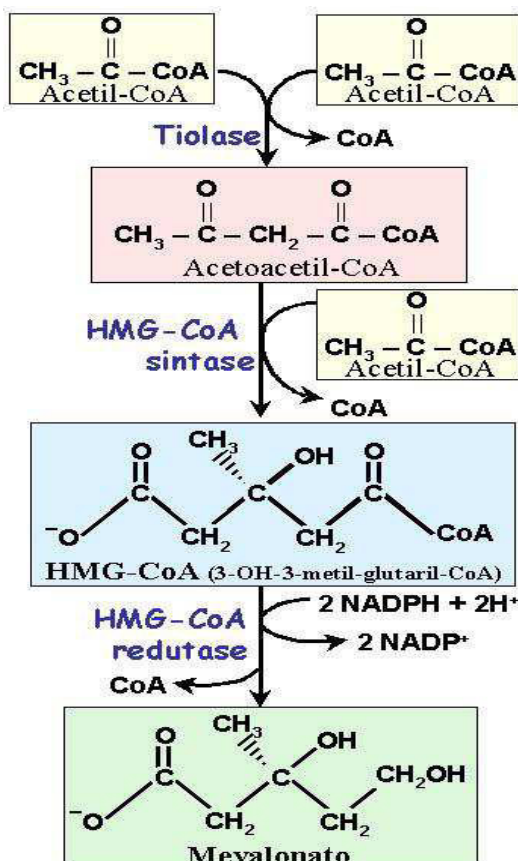


Figura 37 - A síntese do mevalonato é uma etapa inicial importante que diferencia a síntese de colesterol da síntese de corpos cetônicos. A enzima HMGCoA redutase é a responsável por essa diferenciação.

6.2.2.3 Síntese dos Ácidos Graxos e Triglicerídeos

É estimulada pela insulina, onde a acetil-CoA é oriunda, principalmente do excesso de glicose plasmático. A forma de obtenção da acetil-CoA citoplasmática é a mesma que a discutida para a síntese de colesterol, ou seja, o citrato mitocondrial é a forma de saída da acetil-CoA em excesso.

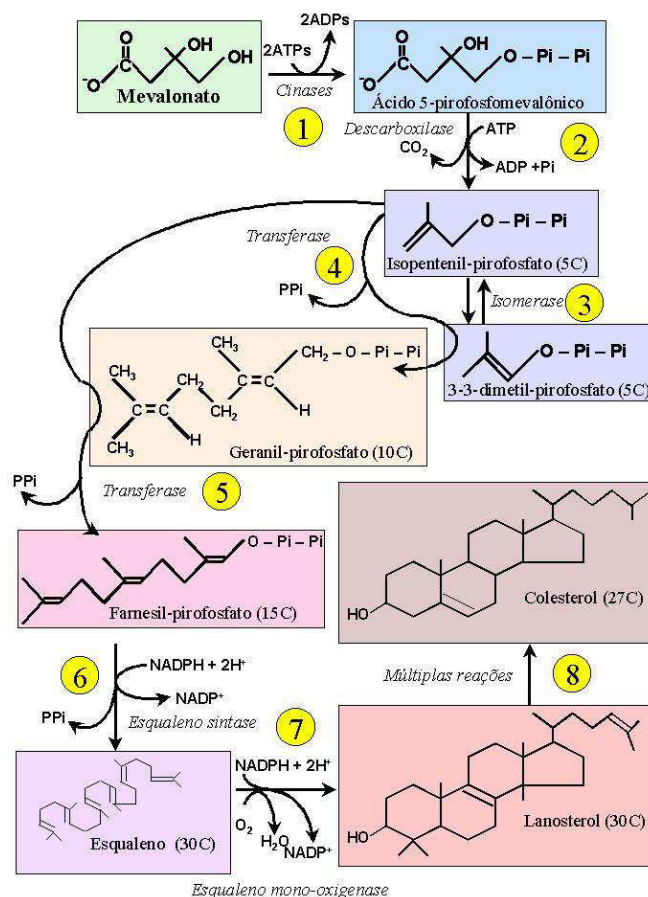


Figura 38 - A síntese do colesterol a partir do mevalonato ocorre em oito etapas distintas. 1) A ação de cinases acrescenta um grupamento pirofosfato (PPi) importante para a solubilização dos compostos a serem formados a partir daqui. A entrada e saída de PPi indica, também, reações irreversíveis o que impede o retorno do colesterol para formar acetil-CoA; 2) Descarboxilases são responsáveis pela retirada de CO₂ da molécula e a formação de uma unidade isoprenóide, o isopentenilpirofosfato (IPP); 3) O IPP se isomeriza em 3,3-di-metilpirofosfato (DPP); 4) IPP e DPP se unem para formar um composto de 10C; 5) Mais um IPP é adicionado para formar um composto de 15C. 6) Esses dois compostos de 15C se fundem formando o esqualeno de 30C; 7) O lanosterol é formado como produto da ciclização do esqualeno; 8) dezenas de reações enzimáticas adicionais encurtam a cadeia de lanosterol e formam o colesterol (27C).

A acetil-CoA no citoplasma é convertida em **malonil-CoA** (3C) pela adição de um CO₂ sob a ação da enzima **acetil-CoA carboxilase** (uma enzima dependente da vitamina biotina).

A partir daí, inicia-se a sequência de reações coordenadas por um complexo multienzimático de seis enzimas (**complexo enzimático ácido graxo sintetase**) que promove a adição de uma nova molécula de acetil-CoA (2C) ao malonil-coA (3C), formando um produto de 5C.

Em seguida, há a perda de uma molécula de CO₂ gerando o ácido butanóico (4C).

A este ácido carboxílico de 4C é adicionado uma nova molécula de malonil-coA (3C) formando um composto de 7C. Uma nova retirada de CO₂ leva à formação do ácido hexanóico (6C). Assim, sucessivamente, há a adição de moléculas de malonil-CoA e retirada imediata de CO₂ promovendo o crescimento da molécula de ácido graxo até a formação do ácido palmítico de 16C.

Estas reações utilizam o NADPH formado na via das pentoses como composto redutor nas reações de síntese de ácidos graxos.

Em animais, o alongamento da molécula de ácido graxo pode ocorrer na presença de um excesso de acetil-CoA sob a ação de enzimas específicas para esse fim (**elongases**) a partir do ácido palmítico. Os ácidos graxos insaturados são formados a partir da ação de enzimas denominadas **dessaturases** que também utilizam o ácido palmítico como substrato, o que faz com os ácidos graxos insaturados produzidos em animais nunca tenha a dupla ligação antes do 16º carbono. Os ácidos graxos que possuem dupla ligação em carbonos de numeração inferior a 16 (p.ex.: ácido aracdônico, ácido linólico) só são produzidos em vegetais e são, por isso, denominados de ácidos graxos essenciais.

Os hepatócitos e os adipócitos são as principais células produtoras de ácidos graxos e triglicerídeos, apesar de a maioria das células possuírem o aparato enzimático para a sua síntese.

A síntese de ácidos graxos é regulada por modulação da atividade da enzima **acetil-CoA carboxilase**, a primeira enzima dessa via metabólica. A insulina promove sua ativação, enquanto que o glucagon e a epinefrina a tornam inativa.

Essa enzima também é inibida alostericamente pelo malonil-CoA e pelo ácido palmítico, produto final da síntese, o que constitui em um importante mecanismo regulador.

Uma alimentação rica em ácido palmítico (presente em quase todo tipo de gorduras animais e vegetais) e ausente de carboidratos, portanto, promove a inibição da síntese de ácidos graxos. Pelo contrário, alimentação rica em carboidratos leva a um aumento da síntese de ácidos graxos. A enzima ácido graxo sintase também possui esse tipo de regulação.

A cada três ácidos graxos formados são combinados com uma molécula de glicerol (derivado do gliceraldeído-3-P do metabolismo da glicose) formando o triglicerídeo que é “embalado” em uma VLDL para ser armazenado no adipócito (como visto anteriormente). Os triglicerídeos são sintetizados no fígado sob ação estimulante da insulina, portanto, quando há uma condição metabólica de excesso de acetil-CoA, como no caso de um excesso de ingestão de carboidratos.

Na Figura 39, está representado o processo de síntese dos ácidos graxos.

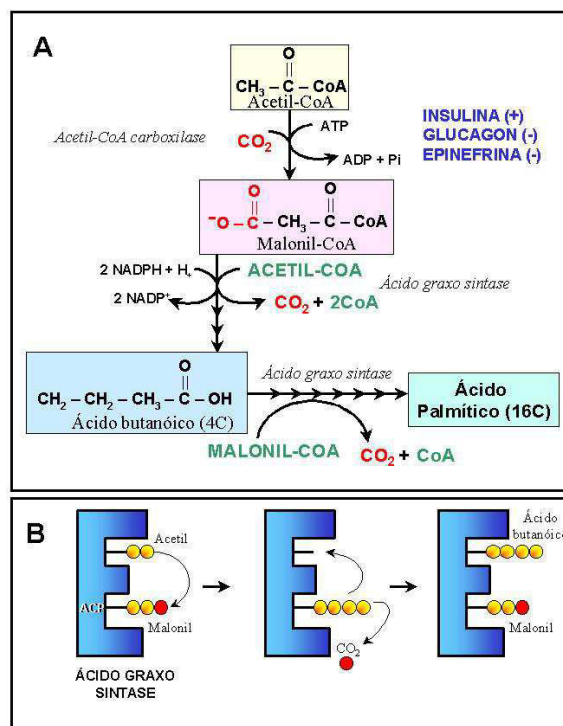


Figura 39 - A síntese dos ácidos graxos. A) O processo inicia-se com a formação de malonil-CoA (3C) a partir de acetil-CoA (2C) e a adição de outra acetil-CoA para a formação de ácido butanóico, com perda de CO_2 . A partir daí, há o aumento da cadeia pela adição de malonil-CoA e retirada de CO_2 até a formação de ácido palmítico (16C). B) A enzima ácido graxo sintase possui dois domínios: um de ligação ao malonil e outro de alongamento da cadeia.

6.2.3 Síntese de Corpos Cetônicos

O acúmulo de acetil-CoA devido ao excesso da β -oxidação, leva à síntese hepática dos **corpos cetônicos** (ácido ceto-acético, ácido β -hidróxi-butírico e acetona). A reação inicial da síntese dos corpos cetônicos é semelhante à da síntese do colesterol, com a condensação de duas moléculas de acetil-CoA através da enzima **tiolase** formando cetoacetil-CoA, que se condensa com outra molécula de **ceto-acetil-CoA** formando o HMGCoA (semelhante ao processo inicial de síntese do colesterol).

Na presença de glucagon, epinefrina ou altas quantidades de colesterol citoplasmático ou na ausência de insulina (quando há hipoglicemia ou em pacientes diabéticos) a enzima HMG-CoA redutase (que levaria a síntese de colesterol) está inibida o que promove um acúmulo de HMG-CoA e a ativação da enzima **HMG-CoA liase** que retira uma molécula de acetil-CoA e gera o primeiro corpo cetônico, o **ácido cetoacético**. Parte do ácido cetoacético é convertido, espontaneamente, em **acetona** pela perda de CO_2 , porém a maior parte é convertida em **ácido β -hidróxi-butírico**, através da enzima **3-OH-butiratosidrogenase**.

Os corpos cetônicos (com exceção da acetona) possuem função energética como substrato da neoglicogênese ou por oxidação direta gerando acetil-CoA a través da ação da enzima **tiolase** que gera cetoacetil-CoA e, posteriormente, a acetil-CoA. Os neurônios utilizam os corpos cetônicos como

fonte imediata na ausência de glicose, não utilizando nenhum outro substrato energético.

No jejum prolongado, os corpos cetônicos constituem-se importante fonte energética, entretanto, um excesso sangüíneo leva a uma queda acentuada do pH (cetoacidose) que pode levar ao coma e ao óbito.

A acetona, entretanto, não tem função energética e tende a destruir a bainha mielínica dos neurônios devido seu alto poder solvente de lipídios. A acetona formada pode ser excretada na urina ou pelos pulmões por ser volátil, o que leva a um hálito cetônico característico.

Em pacientes diabéticos, a ausência de insulina e a alta quantidade de acetil-CoA pela beta-oxidação estimulam intensamente a síntese de corpos cetônicos o que leva a sérias complicações patológicas.

O fígado é um grande produtor de corpos cetônicos, embora não tenha a capacidade de gradá-los uma vez que não possui a enzima tioforase. Desta forma, os hepatócitos liberam para o sangue quase todos os corpos cetônicos circulantes.

Quando se realiza uma dieta isenta de carboidratos e rica em lipídios, há uma inibição da síntese de ácidos graxos e a queda de insulina e aumento de glucagon observado, promove o desvio da grande quantidade de acetil-CoA resultante da beta-oxidação dos ácidos graxos para a única via metabólica disponível para o metabolismo energético que é a síntese de corpos cetônicos.

Na figura 40 está resumido o processo de síntese de corpos cetônicos.

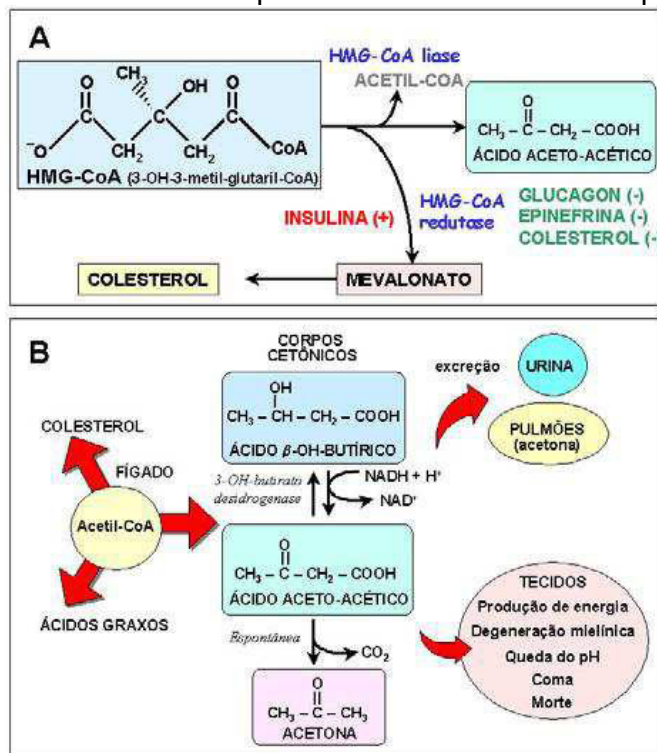


Figura 40 - A síntese dos corpos cetônicos. A) As reações iniciais são idênticas às da síntese de colesterol, com exceção da ativação da enzima HMG-CoA liase ao invés da HMG-CoA sintase. B) Os corpos cetônicos fazem parte de uma tríade de desvios metabólicos do excesso de acetil-CoA na mitocôndria e possuem importante função energética sendo, entretanto, danosos ao organismo quando em excesso.

6.2.4 Metabolismo das proteínas

Os aminoácidos são importantes fontes de energia para o metabolismo celular, porém só são utilizados quando há uma extrema carência energética ou durante a prática de exercícios físicos intensos. É importante frisar que os carboidratos e lipídios são melhores produtores de energia e a mobilização de aminoácidos pode estar relacionada a uma degradação de proteínas musculares ou plasmáticas levando o organismo a uma depleção dessas proteínas, o que pode trazer consequências desastrosas como a atrofia muscular e a hipoalbuminemia.

De fato, um dos maiores cuidados entre atletas é o balanceamento nutricional fornecendo fontes de carboidratos e lipídios compatíveis com suas atividades energéticas, além de proteínas suficientes para o gasto energético extra causado pelos exercícios físicos intensos ao qual são submetidos. Esta complementação alimentar de proteínas é fundamental para que haja aminoácidos suficientes para a síntese de novas proteínas musculares, aumentando a massa muscular ao invés de atrofiar os músculos.

O fígado, entretanto, utiliza frequentemente aminoácidos como fonte energética após a alimentação, uma vez que a glicose absorvida é grandemente desviada para a síntese de glicogênio devido à presença de insulina assim como a síntese dos lipídios e não sua degradação. Nos músculos também, a degradação proteica é freqüente e o metabolismo energético a custas de aminoácidos faz parte da rotina metabólica diária.

Após a absorção dos nutrientes da alimentação, o fígado recebe uma grande quantidade de aminoácidos constituem uma quantidade enorme de substratos que devem ser metabolizados ao invés de serem simplesmente repassados para o sangue. De fato, a concentração de aminoácidos no plasma sanguíneo é infinitamente menor do que a quantidade de aminoácidos ingeridos e presentes na veia porta-hepática.

O fígado mobiliza esses aminoácidos da alimentação (além dos que sintetiza, os não essenciais) principalmente para a síntese de proteínas especializadas a serem enviadas para o sangue.

A proteína plasmática presente em maior quantidade é a **albumina** e possui a importante função de transportar nutrientes, ácidos graxos, medicamentos, hormônios e vários compostos de importância para o metabolismo celular. As albuminas são proteínas de baixo peso molecular que podem ser captadas pelas células (principalmente pelos músculos) para fornecerem aminoácidos para o metabolismo energético. Uma outra importante função das albuminas é a manutenção do equilíbrio hídrico do sangue induzindo a passagem da água do líquido intersticial evitando **edema** (acúmulo de água nos tecidos).

Outras proteínas plasmáticas são sintetizadas no fígado e possuem importante função para a coagulação sanguínea. É o caso da protrombina, fibrinogênio, globulina aceleradora da coagulação e fator VII da coagulação.

Esta propriedade faz com que o fígado seja um órgão fundamental na manutenção da homeostase sanguínea e uma insuficiência hepática traz consequências graves no metabolismo proteico.

A síntese da uréia, um dos processos metabólicos mais importantes pois impede a formação de amônia tóxica ao organismo a partir do nitrogênio

protéico, é exclusiva do fígado o que o torna o centro da degradação de aminoácidos. Os músculos precisam ajustar o consumo de aminoácidos com a exportação da amônia para o fígado na forma dos aminoácidos glutamina ou alanina, em uma via metabólica extremamente importante e que permite o equilíbrio fisiológico, principalmente durante a realização de exercícios físicos, como será discutido adiante.

A seguir, serão apresentadas as principais vias envolvendo os aminoácidos dentro do metabolismo energético.

a. Transaminação e Desaminação

A maior parte do nitrogênio proteico não é utilizada em vias metabólicas nos seres humanos. Sendo assim, a retirada do grupamento amino ($-NH_3^+$) dos aminoácidos é o primeiro passo metabólico, com a formação de **amônia (NH_3)**, um composto altamente tóxico que é excretada, na forma de **ureia** pelos rins.

A uréia é a principal forma de excreção do nitrogênio protéico nos vertebrados terrestres. Em aves e répteis, o **ácido úrico** é a principal forma de excreção do nitrogênio protéico; em peixes e larvas de anfíbios a amônia é excretada intacta, permanecendo em alta concentração plasmática em peixes de água salgada para manter o equilíbrio osmótico.

O processo de síntese da uréia envolve enzimas tanto citoplasmáticas quanto mitocondriais.

A retirada do grupamento amino é a reação preparatória para essa síntese e é comum em todos os tecidos podendo ocorrer por dois processos diferentes: a **transaminação** e a **desaminação**.

A **transaminação** ou **aminotransferência** é catalisada por enzimas chamadas **transaminases** ou **aminotransferases**, que possuem como co-fator o piridoxal-fosfato, a forma ativa da vitamina B6 (Figura 41).

Esse processo metabólico consiste na transferência do grupamento amino para o **α -cetoglutarato** (um cetoácido) formando um outro **cetoácido** e o aminoácido **glutamato**.

Dependendo do aminoácido transaminado, haverá um tipo diferente de cetoácido formado (p.e.x.: a alanina forma o piruvato; o aspartato forma o oxalacetato) porém sempre o mesmo aminoácido glutamato é formado. Isso faz com que após essa reação, uma grande quantidade de glutamato seja produzida no fígado.

As principais transaminases do hepatócito são a **transaminase-glutâmico-pirúvica** (TGP) ou **alanina aminotransferase** (ALT) e a **transaminase-glutâmico-oxalacética** (TGO) ou **aspartato aminotransferase** (AST). Essas enzimas transaminam a alanina e o aspartato, respectivamente, possuindo também ação sobre os demais aminoácidos, apesar de haver uma transaminase para cada tipo de aminoácido.

Apenas doze dos vinte aminoácidos têm seu grupamento amino retirado por transaminação (alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina, triptofano, tirosina e valina). O processo metabólico dos demais aminoácidos (inclusive o glutamato produzido na transaminação) denomina-se **desaminação oxidativa**.

Por essa via podem ser degradados inclusive os doze aminoácidos que são transaminados.

Nessa desaminação há a retirada do grupamento amino por enzimas denominadas **aminoácido-oxidases**, que convertem o grupamento amino em **amônia** livre (NH_3), liberando o cetóácido correspondente (Figura 42).

Em virtude da grande quantidade de glutamato produzido por transaminação, a via **glutamato-desidrogenase** é a mais freqüente.

O acoplamento de transaminação e desaminação por essa via é denominado de **transdesaminação**.

A vantagem da transaminação é justamente a formação de glutamato e a necessidade de uma única via metabólica posterior para a degradação dos doze aminoácidos.

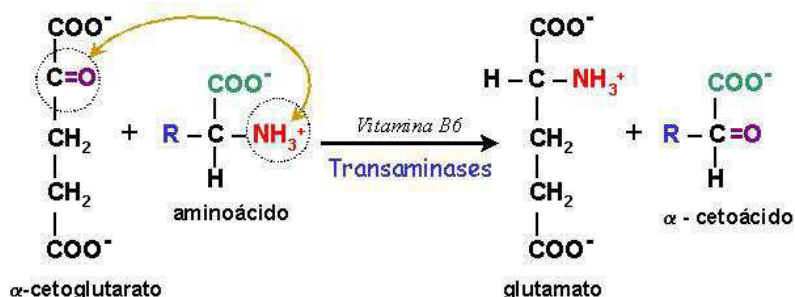


Figura 41 - A transaminação dos aminoácidos ocorre com a formação de um único aminoácido, o glutamato, e um cetóácido para cada tipo de aminoácido metabolizado. O aceptor de amino é o cetóácido α -cetoglutarato.

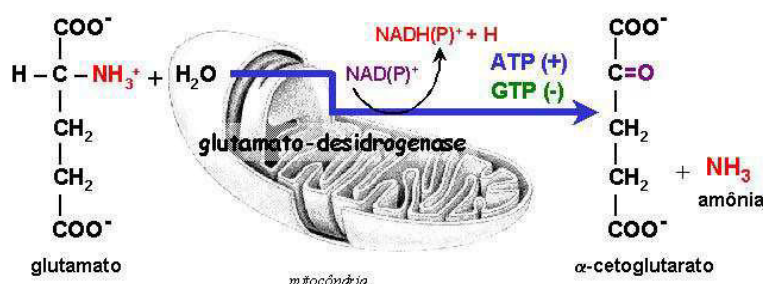


Figura 42 - A desaminação oxidativa é um processo intramitocndrial que gera amônia par a síntese de uréia. É estimulada pelo ATP e inibida pelo GTP. O α -cetoglutarato é regenerado para o citoplasma.

A toxicidade da amônia formada impede que esta reação seja citoplasmática pois poderia levar a sua saída para o sangue, o que acarretaria danos sérios, principalmente ao sistema nervoso central. A desaminação oxidativa é uma reação **intramitocondrial** e está acoplada a um processo eficaz de degradação da amônia formada, a **síntese da uréia**.

Essa desaminação mitocondrial, requer NAD^+ ou NADP^+ como receptor dos elétrons da reação. Com a retirada do grupamento amino do aminoácido, há a formação de um cetóácido.

No caso do glutamato (principal aminoácido dessa via) o cetóácido formado é o α -cetoglutarato que sai da mitocôndria e retorna ao citoplasma para servir de substrato para outra reação de transaminação.

O α -cetoglutarato é um intermediário do Ciclo de Krebs e a sua saída da mitocôndria só pode ocorrer quando o Ciclo de Krebs não está ativo, caso contrário ele será utilizado como substrato das enzimas.

O ATP é um inibidor alostérico do Ciclo de Krebs. Dessa forma quanto maior a produção de ATP, menos o Ciclo de Krebs "funcionará" e mais a via de regeneração do α -cetoglutarato para o citoplasma estará ativa.

A degradação de aminoácidos por essa via acontece após a alimentação quando a quantidade de glicose é suficiente para gerar o ATP necessário para o hepatócito e, logo, o excesso de ATP produzido estará contribuindo para a degradação dos aminoácidos. De fato, as enzimas da desaminação mitocondrial são estimuladas pelo ATP.

Outro regulador é o GTP, porém atua inibindo as enzimas da desaminação mitocondrial.

Como uma molécula de GTP é produzida diretamente no Ciclo de Krebs sem necessitar da cadeia respiratória, a desaminação é inibida quando o Ciclo de Krebs está em atividade.

Este fato garante que quando a atividade do Ciclo de Krebs está alta, a via de desaminação dos aminoácidos também tende a diminuir, tornando o α -cetoglutarato disponível para o Ciclo de Krebs garantindo sua continuidade.

Esses dois efeitos, embora antagônicos, são responsáveis por uma perfeita interação entre o metabolismo energético mitocondrial no que diz respeito à degradação de aminoácidos e o Ciclo de Krebs.

Os aminoácidos podem, ainda, serem desaminados espontaneamente no citoplasma sem o auxílio de enzimas. Porém essa desaminação é lenta e só ocorre quando há lesão hepática severa e a diminuição da atividade enzimática nos hepatócitos. Neste caso, a consequência imediata será um aumento da concentração de amônia plasmática, uma vez que o fígado tornou-se incompetente em sua função de degradar a amônia. Isto será responsável pela principal causa do coma observado em pacientes portadores de insuficiência hepática crônica.

b. Síntese da uréia

No fígado, irá haver a produção de grande quantidade de um composto nitrogenado atóxico formado por duas moléculas de amônia, conjugadas com CO_2 - a **uréia**. Esta reação se processa parte no citoplasma e parte na mitocôndria do hepatócito. Na sequência de reações envolvendo a síntese da uréia (Figura 43), há a síntese do aminoácido **arginina** e a participação dos aminoácidos não codificados **ornitina** e **citrulina**.

A arginina é consumida em grande quantidade na produção de uréia o que faz com que seja necessária na alimentação de animais jovens, em fase de crescimento. Portanto, esse aminoácido apesar de ser sintetizado torna-se essencial na alimentação.

As reações do ciclo da uréia podem ser agrupadas em cinco fases:

a) Formação da carbamoil-fosfato: na mitocôndria, há a hidratação de um CO_2 e uma NH_3 (proveniente da desaminação do glutamato), com o gasto de 2 ATP's;

b) Formação da citrulina: o carbamoilfosfato doa seu grupamento carbamoil para a ornitina, que penetrou na mitocôndria através de um transportador específico, formando a citrulina. A citrulina sai da mitocôndria pelo mesmo transportador de ornitina;

c) Formação do arginino-succinato: através da incorporação de aspartato na molécula de citrulina, com gasto de 1 ATP, no citoplasma. Esse

aspartato é mobilizado da mitocôndria através do mesmo transportador que promove a entrada de glutamato na mitocôndria;

d) Síntese da Arginina: o arginino-succinato sofre quebra, liberando uma molécula de **fumarato** e uma molécula de arginina. Esse fumarato é requerido para o Ciclo de Krebs, ativando-o, o que faz com que a síntese de uréia e o Ciclo de Krebs "rodem" juntos, via metabólica denominada por muitos de "Bicicleta de Krebs";

e) Síntese da Uréia: a arginina formada sofre ação da enzima **arginase**, que catalisa a síntese da **uréia** e a liberação de uma molécula de ornitina que retorna a mitocôndria, dando início um novo ciclo.

O Ciclo da Uréia pode ser resumido como um processo metabólico hepático que degrada amônia com a participação da ornitina e citrulina como transportadores dessa amônia mitocondrial, favorecendo a liberação da uréia formada no citoplasma.

A "Bicicleta de Krebs" é uma expressão que lembra a integração existente entre o ciclo da uréia e o metabolismo energético, pois não se pode esquecer que a cada amônia liberada significa que um aminoácido foi desaminado e o cetoácido formado está apto para o metabolismo celular. Por essas razões, pode-se perceber a importância dos aminoácidos para o metabolismo energético hepático, além de que a síntese de glicogênio e de ácidos graxos impedem uma maior utilização de carboidratos e lipídios exclusivamente para produzir energia para o hepatócito.

Um problema adicional enfrenta os músculos quando degradam aminoácidos para o metabolismo energético: a amônia formada e necessita ser convertida em uréia mas o músculo não possui as enzimas para essa síntese, somente o fígado. Logo, há a necessidade da formação de um produto não tóxico para transportar a amônia dos tecidos extrahepáticos para serem metabolizadas até ureia no fígado.

O aminoácido **glutamina** é o principal transportador de amônia plasmática após ser sintetizado a partir da união de glutamato com amônia pela ação da enzima **glutaminasintetase** existente no músculo (Figura 44). O glutamato não atravessa a membrana celular devido sua carga elétrica o que induz.

É uma reação que gasta ATP e produz a glutamina que será degradada até glutamato e amônia no fígado.

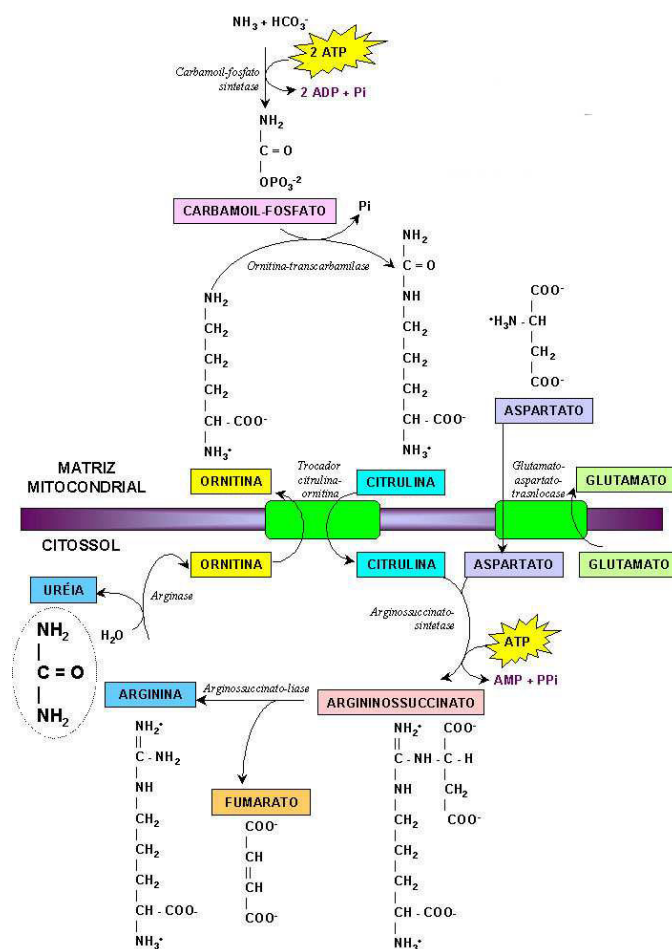


Figura 43 - O Ciclo de Uréia é uma via metabólica que se inicia no citoplasma e é concluída no citoplasma. A uréia produzida é quase que totalmente excretada nos rins e serve de bom parâmetro e avaliação da função renal.

A glutamina corresponde a um substrato importante para outros processos de síntese que requerem amônia como a síntese de aminoácidos e o metabolismo do nitrogênio em bactérias. Em seres humanos, ela possui uma função adicional ao funcionar como reguladora do pH em casos de acidoses.

Nesta situação patológica, a concentração de H^+ está perigosamente aumentada e os rins atuam de várias maneiras para inverter essa situação. Uma das formas de controle do pH é a ativação da enzima **glutaminase** das células justaglomerulares renais que converte a glutamina e glutamato e amônia.

A amônia formada se combina com os íons H^+ formando o íon amônio (NH_4^+) que é excretado na urina conjugado ao cloreto plasmático. Esse processo de excreção de amônia na urina (**amoniúria**) ocorre para diminuir a concentração de H^+ plasmático em casos de acidose. Em pacientes diabéticos existe uma acidose metabólica devido ao excesso de corpos cetônicos produzidos e a amoniúria vai estar particularmente acentuada devido ao aumento da degradação de proteínas musculares, uma vez que o metabolismo dos carboidratos não está ativo devido a falha na ação da insulina.

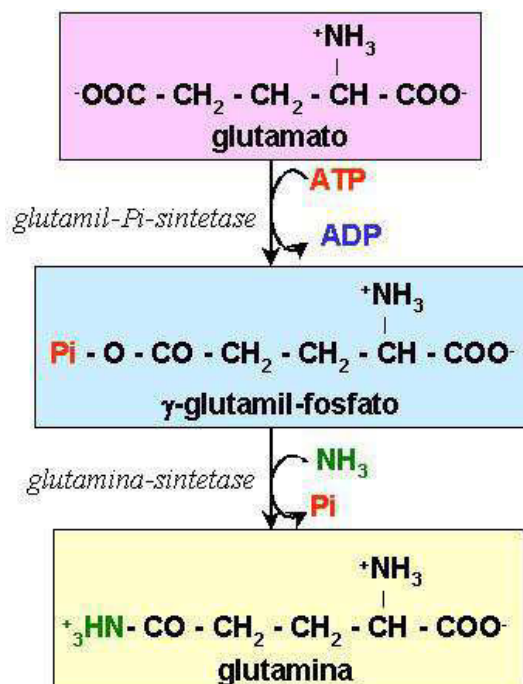


Figura 45 - A glutamina é sintetizada nos músculos a partir do glutamato como forma de absorver amônia e transportá-la até o fígado.

O aminoácido **alanina** também é um importante transportador de amônia dos tecidos extra-hepáticos. Entretanto, a sua síntese atende a algumas necessidades musculares específicas e só é observada quando há um intenso trabalho muscular. Nessa situação metabólica, o músculo tende a produzir muito lactato resultante da glicólise anaeróbica, a partir do piruvato.

O lactato Pode ser reciclado no fígado gerando nova molécula de glicose na neoglicogênese. Porém, o H^+ liberado para o sangue tende a levar a uma acidose que é uma das causas da fadiga muscular. Da mesma forma, o músculo está degradando muitos aminoácidos e aumentando perigosamente a amônia celular.

Assim sendo, a síntese da alanina resolve estes dois problemas de uma só vez, já que são necessários piruvato e amônia para sintetizar uma molécula de alanina (Figura 46). A alanina é captada pelo fígado e degradada gerando novamente o piruvato, que é reciclado na neoglicogênese fornecendo novas moléculas de glicose, garantindo um "segundo fôlego" para o praticante de exercício físico intenso com uma nova carga de glicose plasmática para o metabolismo energético.

Esta via metabólica denominada de **Ciclo da glicose-alanina** é um importante meio de economia energética do organismo.

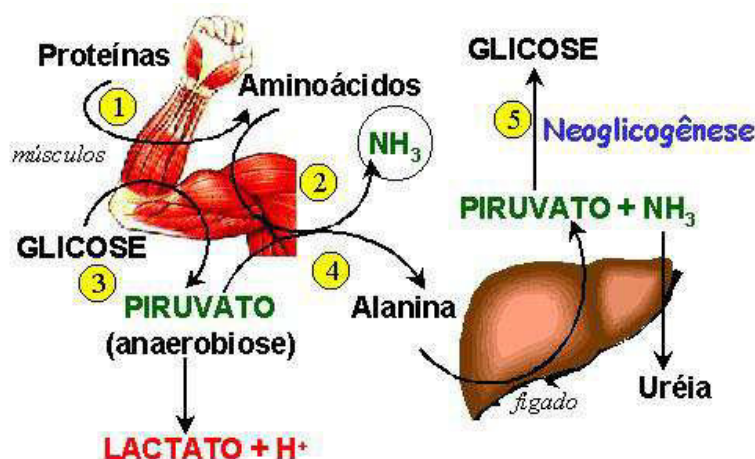


Figura 46 - A síntese muscular de alanina. 1) No exercício físico intenso há o consumo aumentado de proteínas para o metabolismo energético; 2) a amônia muscular tende a aumentar em resposta ao aumento do metabolismo energético dos aminoácidos; 3) o metabolismo anaeróbico da glicose também gera altas concentrações de lactato e H^+ para o sangue. 4) a síntese de alanina conjuga a amônia com o piruvato resolvendo os dois problemas metabólicos. 5) a alanina é metabolizada no fígado e gera mais glicose para o metabolismo energético através da neoglicogênese.

c. Catabolismo da cadeia carbonada dos aminoácidos

Diariamente, há uma renovação de cerca de 400g de proteínas o que significa que, durante o dia, cerca de 400g de proteínas são degradadas porém a mesma quantidade está sendo produzida o que garante uma certa estabilidade na quantidade total de proteínas no organismo.

Esta taxa de renovação, denominada de taxa de *turnover*, implica na necessidade da obtenção de aminoácidos essenciais na dieta além da síntese dos não-essenciais.

Apenas 11 aminoácidos são sintetizados no organismo, porém a **arginina** é sintetizada, mas totalmente consumida no ciclo da uréia o que a torna indispensável na dieta e a **cisteína** e a **tirosina** são sintetizadas a partir da **metionina** e **fenilalanina** (aminoácidos essenciais) o que faz com somente nove aminoácidos sejam **verdadeiramente** independentes da alimentação.

Entretanto, uma alimentação completa apresenta uma grande quantidade de aminoácidos, sejam essenciais ou não ou que favorece a uma absorção de aminoácidos sempre acima das necessidades diárias.

Desta forma, o catabolismo dos aminoácidos é intenso após uma refeição proteica, permitindo a formação de grande quantidade de uréia, resultado da degradação do grupamento amino, como visto anteriormente.

O cetoácido resultado das reações de transaminação e desaminação, entretanto, possuem diversos destinos metabólicos que podem ser reunidos em dois grandes grupos: 1) os cetogênicos; e 2) os glicogênicos.

O primeiro grupo (os cetogênicos) corresponde aos que são degradados em acetil-CoA (de forma direta ou indireta, na forma de acetoacetil-CoA) e fornecem energia de forma imediata no ciclo de Krebs. São fenilalanina, tirosina, triptofano, lisina, isoleucina, treonina e leucina.

A acetil-CoA produzida pelos aminoácidos cetogênicos não pode ser convertida em glicose, o que vai induzir à entrada obrigatória no Ciclo de Krebs

para a produção de energia. Desta forma, um excesso de catabolismo destes aminoácidos levará ao desvio para a produção de ácidos graxos, colesterol e corpos cetônicos de maneira idêntica a um excesso de acetil-CoA oriundo do catabolismo de carboidratos e lipídios. Os demais fornecem intermediários do ciclo de Krebs (oxalacetato, fumarato, succinil-CoA e α -cetoglutarato) bem como o piruvato.

Esses produtos podem ser convertidos em glicose através da neoglicogênese e, assim, produzirem energia para as reações metabólicas celulares, sendo os aminoácidos que os produzem chamados de glicogênicos por este motivo. Alguns aminoácidos cetogênicos (fenilalanina, tirosina, triptofano, isoleucina e teronina) podem ser utilizados como substratos para a neoglicogênese além de produzir acetil-CoA, sendo chamados, portanto, de glicocetogênicos.

A Figura 47 demonstra a entrada esquemática dos aminoácidos no metabolismo energético.

d. Síntese dos aminoácidos

Os aminoácidos essenciais são sintetizados nos vegetais através do aproveitamento do nitrogênio na forma de NH_4^+ , nitritos e nitratos presentes no solo e que são produzidos por bactérias capazes de fixar o N_2 atmosférico convertendo-os nos produtos nitrogenados absorvidos pelos vegetais (p.ex.: *Azobacter sp.* e *Rhizobium sp.* fixam o N_2 ; *Nitrossomonas sp.* e *Nitrobacter sp.* convertem amônia em nitritos e nitratos).

A decomposição bacteriana de animais mortos gera NH_4^+ , nitritos e nitratos, diretamente da degradação dos aminoácidos, independente da captação do N_2 atmosférico.

Os aminoácidos não-essenciais são sintetizados nos animais a partir de moléculas precursoras que fazem parte do ciclo de Krebs e do grupamento amino proveniente da degradação de aminoácidos. Como vários aminoácidos fornecem intermediários do ciclo de Krebs, há uma interdependência entre os aminoácidos no seu processo de degradação e síntese.

O glutamato, glutamina e prolina são sintetizados a partir do α -cetoglutarato. O aspartato é sintetizado a partir do oxalacetato (recebendo o grupo amino do glutamato). A asparagina é sintetizada a partir do aspartato e o grupo amino provém da glutamina. A alanina é oriunda da transaminação do piruvato e glutamato. A serina é sintetizada a partir do gliceraldeído-3-fosfato, sendo que a glicina e a cisteína derivam da serina. A arginina é utilizada durante o ciclo da uréia. A tirosina origina-se a partir da hidroxilação da fenilalanina.

A Figura 48 representa a esquematização das rotas de síntese dos aminoácidos.

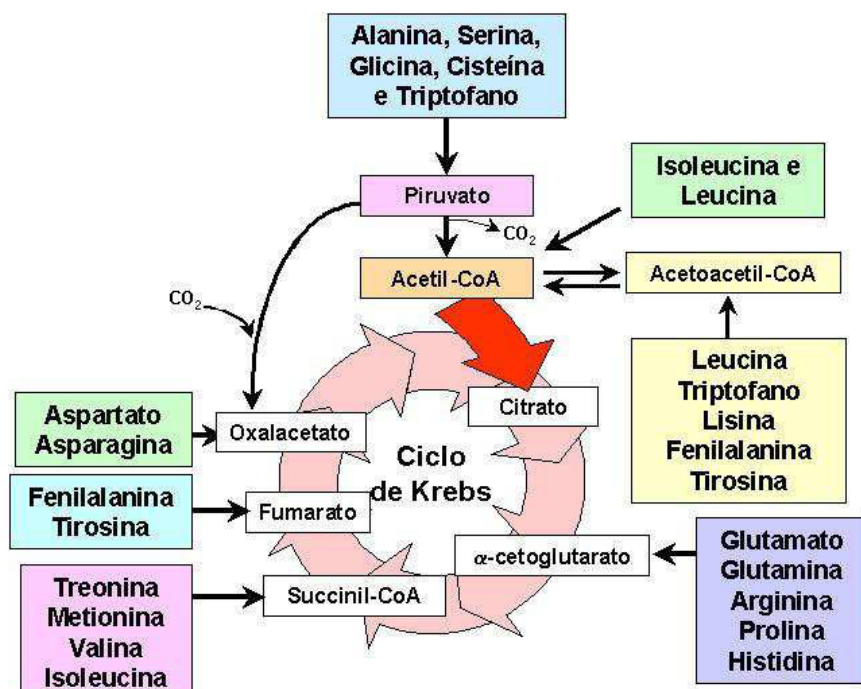


Figura 47 - Visão geral do metabolismo dos aminoácidos.

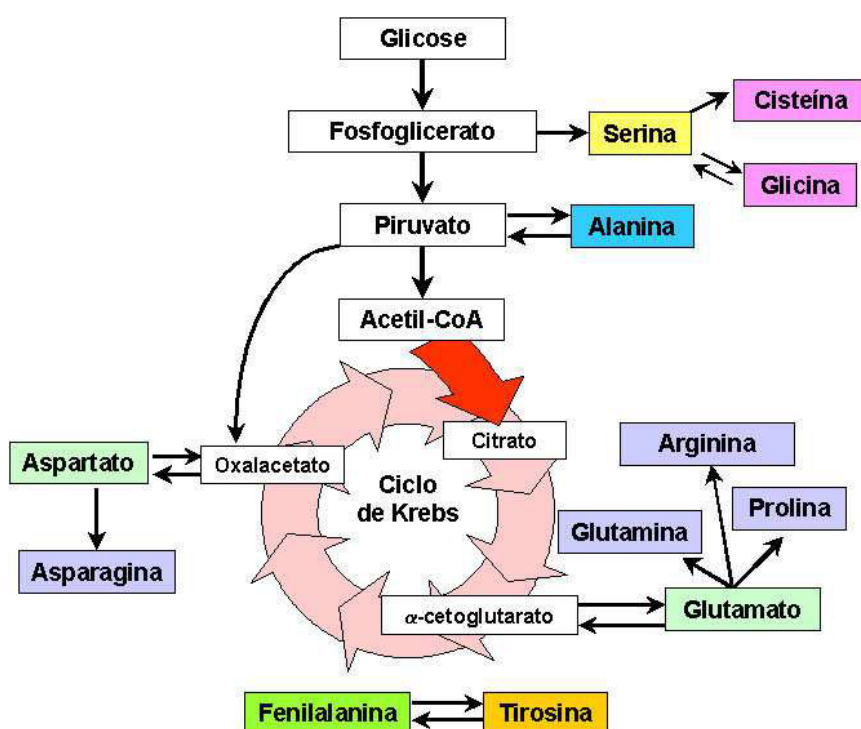


Figura 48 - Visão geral da síntese dos aminoácidos não-essenciais.

6.2.5 Metabolismo das Bases Nitrogenadas

a. Metabolismo das purinas

As bases nitrogenadas derivadas da purina (adenina e guanina) são sintetizadas a partir de um composto denominado **5-fosforribosil-1-pirofosfato** (PRPP) que corresponde a uma molécula de ribose-5-fosfato (formada no atalho

das pentoses, durante o metabolismo da glicose) adicionada de dois fosfatos inorgânicos (pirofosfato) no carbono 1 da ribose pela ação da enzima PRPPsintetase.

O produto final desta via glicolítica, gera um nucleotídeo denominado **inosinammonofosfato** (IMP) que é a base para a síntese de **adeninosina-monofosfato** (AMP) e **guanosina-monofosfato** (GMP). Esses nucleotídeos vão ser convertidos em ATP e GTP que são utilizados na síntese de DNA ou em funções energéticas celulares.

Participam desta síntese a vitamina **ácido fólico**, que fornece dois carbono para fechar a molécula de inosina que é “montada” na ribose-5-fosfato a partir dos aminoácidos não-essenciais **glicina, glutamina e aspartato** e CO₂.

As enzimas que catalizam estas reações estão presentes no citoplasma da maioria das células, permitindo uma independência celular quanto à necessidade da ingestão de ácidos nucléicos na dieta. Uma exceção importante está na incapacidade da hemácia de sintetizar purinas devido não possuir as enzimas necessárias, apesar da grande quantidade de ribose-5-fosfato produzida no desvio das pentoses da via glicolítica.

Devido a esta independência celular na síntese de purinas, a adenina e a guanina proveniente da alimentação são transformadas, ainda na mucosa intestinal, em **ácido úrico** que é excretado nas fezes sem que haja a sua absorção intestinal. Porém, esta não é a via principal de excreção, uma vez que grande parte das purinas é absorvida para o fígado e, este sim, encarrega-se de convertê-las em ácido úrico e excretá-lo por via urinária. Desta forma, um excesso de adenina e guanina na alimentação resultará em uma excreção aumentada de ácidos nucléicos, da mesma forma que uma alimentação em excesso dos aminoácidos envolvido na síntese de purinas.

As purinas são convertidas em **xantina** (a adenina, primeiramente em hipoxantina) que é convertida em ácido úrico pela enzima **xantina-oxidase**.

Uma enzima reguladora, a **hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase** (HGPRTase) catalisa a recuperação de adenina e hipoxantina (derivada da guanina) para uma síntese “de novo” de IMP, GMP ou AMP, conforme haja a necessidade celular para a síntese de ácidos nucléicos ou outras funções dos nucleotídeos.

O acúmulo de ácido úrico no organismo (**hiperuricemia**) é observado quando há uma hiperatividade enzimática da enzima PRPP-sintetase ou por diminuição da atividade da HGPRTase, levando, em ambos os casos, a uma superprodução de ácido úrico. Uma outra condição patológica de hiperuricemia é observada quando há a diminuição da atividade da enzima **glicose-6-fosfatase** que possibilita a liberação de glicose do fígado para o sangue, fazendo com que, desta forma, haja um excesso de glicose hepática aumentando a síntese de pentoses e, conseqüentemente, a de ácido úrico.

Todas essas alterações enzimáticas são hereditárias e caracterizam uma doença metabólica denominada **gota**, que caracteriza-se por acúmulo de ácido úrico nas articulações levando a um processo inflamatório doloroso que é reversível mediante a diminuição de alimentação rica em material celular (carnes vermelhas, principalmente) e uso de medicamentos bloqueadores da síntese de ácido úrico.

b. Metabolismo das pirimidinas

A partir dos aminoácidos nãoessenciais **glutamina** e **aspartato**, há a síntese de **ácido orótico**, que combina-se com o PRPP fornecendo a **uridina-monofosfato** (UMP) formando, posteriormente, UTP que pode ser convertido em **citidina-monofostato** (CTP) pela adição de glutamina. O UMP pode ser convertido em **timidina-monofosfato** (TMP) e este em TTP. Esses nucleotídeos são utilizados para a síntese das bases nitrogenadas uracila, citosina e timina, que fazem parte das moléculas de DNA e RNA, ou são utilizadas no metabolismo energético celular.

Da mesma forma que as purinas, essas bases nitrogenadas possuem uma independência celular de substratos alimentares (a exceção da ribose, é claro, considerando-se sua origem a partir da glicose).

Assim sendo, a ingestão de pirimidinas na alimentação leva à conversão hepática de **citosina** e **uracila** no aminoácido não codificado **β -alanina**, um importante precursor da coenzima-A junto com a vitamina ácido pantotênico, enquanto que a **timina** é convertida em **β -amino-iso-butirato**, um precursor da neoglicogênese e que pode ser excretada na urina.

Na Figura 49 está representado um esquema relatando as principais vias do metabolismo das bases nitrogenadas.

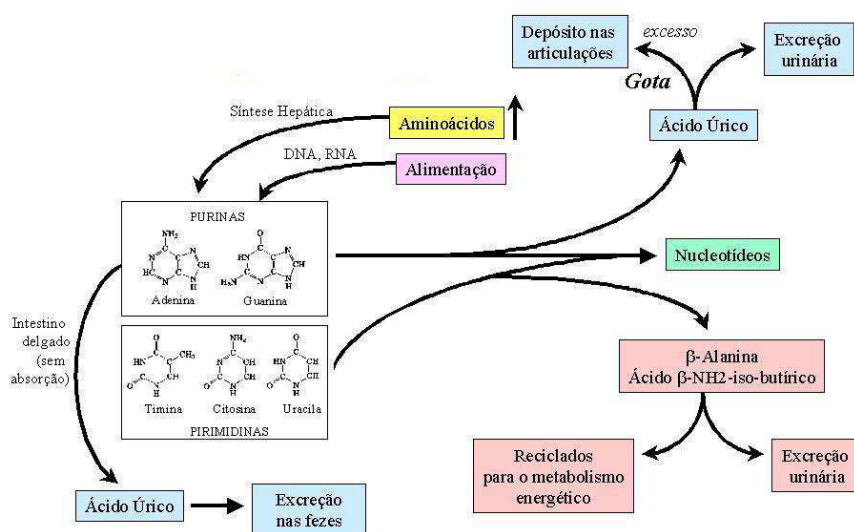


Figura 49 - O Metabolismo das bases nitrogenadas está relacionado com a formação de produtos de excreção (ácido úrico) ou de intermediários metabólicos (β -alanina e ácido β -NH₂-isobutírico).

7. INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO

Metabolismo é o conjunto total das transformações das moléculas dos nutrientes orgânicos nas células vivas. Através dessas transformações, catalisadas por enzimas, é extraída a energia química das moléculas dos nutrientes, que é utilizada na realização do trabalho celular.

Os organismos vivos podem ser divididos em dois grandes grupos: Os seres autotróficos (que se alimentam por si mesmos) podem utilizar o dióxido de

carbono da atmosfera como única fonte de carbono e produzir todas as biomoléculas essenciais à vida. Os seres heterótrofos (que se alimentam às custas de outros) necessitam obter os átomos de carbono do meio ambiente na forma de moléculas orgânicas relativamente complexas.

Além das fontes de carbono, oxigênio e energia, todos os organismos vivos necessitam de uma fonte de nitrogênio, necessário para a síntese dos compostos nitrogenados, como os aminoácidos, as bases púricas e pirimídicas, etc.

O metabolismo pode ser entendido, ainda, como o conjunto das diversas vias metabólicas, resultado da ação de seqüências multienzimáticas que, individualmente, catalisam os passos sucessivos dessas vias. As seqüências específicas de intermediários envolvidos nas vias do metabolismo celular é designado freqüentemente como metabolismo intermediário. A transformação dos nutrientes, como carboidratos, proteínas e lipídeos; em estruturas mais simples, como CO_2 e H_2O é chamada de catabolismo. Este é um processo de degradação dos nutrientes, acompanhado pela liberação da energia livre inerente à estrutura complexa das moléculas orgânicas. As vias catabólicas geram energia e convergem para poucos produtos finais.

O processo de síntese de macromoléculas, como proteínas e ácidos nucleicos, a partir de pequenas moléculas precursoras (as unidades fundamentais) é conhecido como anabolismo ou biossíntese. As vias anabólicas envolvem consumo de energia e divergem para a formação de muitos produtos diferentes.

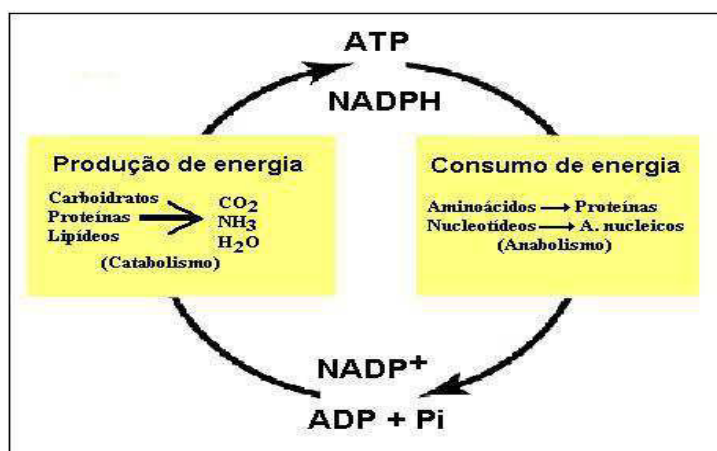


Fig 50. Produção de energia no catabolismo e sua utilização no anabolismo celular

A Figura 1 mostra que há, na célula, um ciclo energético em que o ATP serve como elo de transporte de energia química, favorecendo uma união entre o catabolismo e o anabolismo. Um outro elo importante entre estes dois processos metabólicos é o NADPH, que transporta energia na forma de força redutora. Com isso é possível entender que a estratégia do metabolismo é

formar ATP, poder redutor e unidades fundamentais para os processos de biossíntese.

No metabolismo celular existe um intrincado sistema de regulação, de tal forma que a liberação de energia nos processos catabólicos é controlada pelas necessidades celulares de energia na forma de ATP e de NADPH, e não pela simples disponibilidade dos nutrientes.

A regulação do metabolismo ocorre de várias formas:

1 – *Compartimentação* – A célula está dividida em compartimentos, separados uns dos outros por membranas. Alguns processos metabólicos como a glicólise, a via pentose fosfato, a síntese dos ácidos graxos ocorrem no citossol. Outros processos ocorrem na mitocôndria, como acontece com oxidação dos ácidos graxos, as reações do ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa. Existem ainda aqueles processos que dependem da interação de reações que ocorrem em ambos os compartimentos, como a gliconeogênese, a síntese de uréia. Com isso a utilização de um determinado nutriente pela célula vai depender do compartimento em que essa molécula se encontra. A separação entre as vias de síntese e as vias de degradação é de fundamental importância para a regulação do metabolismo.

2 – *Disponibilidade de substrato* – Com frequência, a concentração do substrato comanda direta ou indiretamente a velocidade de determinados processos. Embora muitas vezes seja ignorada a importância do suprimento de substrato como um fator de regulação do metabolismo, a concentração de ácidos graxos do sangue que entra no fígado é um fator determinante da velocidade da cetogênese. Gordura é sintetizada em excesso quando ocorre o consumo excessivo de substratos que contribuem para a lipogênese. Por outro lado, a ingestão deficiente de substratos glicogênicos (principalmente alanina) podem gerar hipoglicemia na gravidez ou no jejum prolongado.

3 – *Efetores alostéricos* – A primeira reação essencialmente irreversível em uma via metabólica é quase sempre fortemente regulada. As enzimas que catalisam estas reações são reguladas alostericamente. A quantidade e a atividade dessas enzimas vão determinar o fluxo de moléculas na maioria das vias metabólicas. Na via glicolítica, frutose 2,6-bisfostato estimula a fosfofrutocinase e inibe a frutose 1,6-bisfosfatase, dessa forma estimula a glicólise ao mesmo tempo em que inibe a gliconeogênese. Níveis elevados de ADP estimulam a atividade da isocitrato desidrogenase, no ciclo do ácido cítrico. O citrato ativa a acetil CoA carboxilase, estimulando a síntese de malonil CoA, na via de síntese de ácidos graxos. O aumento nos níveis de malonil CoA inibe a carnitina aciltransferase I, interrompendo a oxidação de ácidos graxos.

4 – *Modificação covalente* – Algumas enzimas quando são fosforiladas mudam sua conformação e sua atividade. A glicogênio fosforilase, por exemplo,

quando fosforilada tem a sua atividade catalítica aumentada, enquanto a glicogênio sintase fosforilada tem a sua atividade diminuída. Essas modificações covalentes são catalisadas por enzimas específicas. Entre as enzimas que sofrem regulação pela fosforilação reversível, podemos citar ainda: piruvato cinase, lipase sensível a hormônio, fenilalanina hidroxilase, frutose 2,6-bisfosfatase.

5 – Níveis de enzimas – A mudança nos níveis enzimáticos é um mecanismo de regulação que envolve mudanças da velocidade de síntese ou de degradação de enzimas chaves. Entre essas enzimas está a glicocinase, fosfrutocinase, piruvato cinase, glicose 6-fosfatase, frutose 1,6-bisfosfatase.

6 – Especialização metabólica dos órgãos – A existência de órgãos com diferentes características, afeta consideravelmente a regulação do metabolismo. Nem todas as principais vias metabólicas operam em todos os tecidos em um determinado momento.

Estas formas de regulação do metabolismo evidenciam o papel preponderante das enzimas. Mas vale ressaltar a relevância dos hormônios, como moduladores da velocidade de uma grande variedade de reações bioquímicas e vias metabólicas.

A Figura 2 apresenta um esquema relacionando às principais vias metabólicas e o local onde elas ocorrem na célula. Os fatores que dirigem o fluxo das moléculas no metabolismo podem ser melhor compreendidos pelo exame de três importantes junções metabólicas: glicose-6-fosfato, piruvato e acetil CoA. Cada uma dessas moléculas têm diversos destinos mas estão interrelacionadas:

A *Glicose-6-fosfato* pode ser armazenada como glicogênio, degradada a piruvato, gerando ATP, ou transformada em ribose 5-fosfato, para síntese de nucleotídeos, com a produção concomitante de NADPH. Por outro lado, glicose 6-fosfato pode ser formada pela mobilização do glicogênio ou pode ser sintetizada a partir de piruvato e aminoácidos glicogênicos pela via da gliconeogênese.

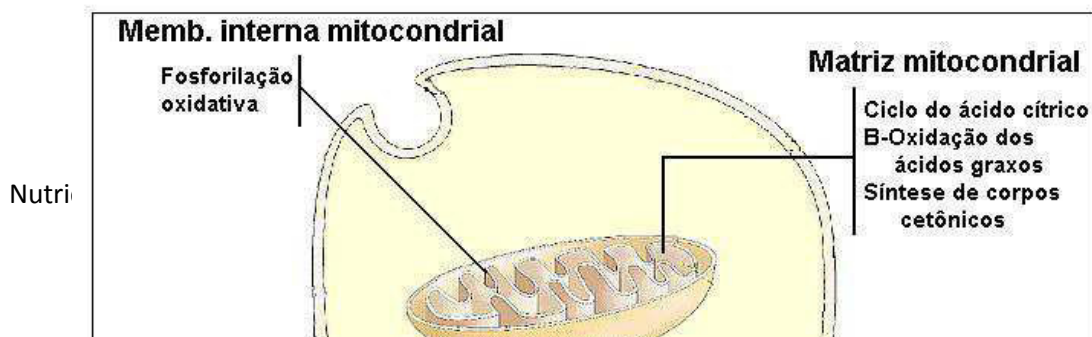


Fig 51 – Uma visão esquemática da compartimentação das principais vias metabólicas.

O *Piruvato* é primariamente derivado da glicose 6-fosfato, alanina e lactato. A fácil redução do piruvato, catalisada pela lactato desidrogenase, serve para regenerar NAD^+ , permitindo que a glicólise prossiga temporariamente em condições anaeróbicas. O lactato acumulado nos músculos é transferido para o fígado e sofre oxidação. Uma outra reação reversível no citossol é a reação de transaminação do piruvato gerando alanina, o que garante um elo de ligação entre o metabolismo de aminoácidos e de carboidratos. Além da alanina, outros aminoácidos podem ser convertidos em piruvato. Oxaloacetato, produto da carboxilação do piruvato, pode ser transformado em fosfoenolpiruvato e, por isso, permite que a glicose seja sintetizada a partir de piruvato.

Acetil CoA é produzido em maior quantidade pela descarboxilação oxidativa do piruvato e pela β -oxidação dos ácidos graxos. Esse composto pode ser totalmente oxidado a CO_2 e H_2O , através das reações do ciclo do ácido cítrico e cadeia transportadora de elétrons, ou pode gerar 3-hidroxi-3-metil glutaril CoA, precursor para a via de síntese do colesterol como também dos corpos cetônicos. Um outro destino do acetil CoA é a sua utilização para a síntese de ácidos graxos. O acetil CoA serve como elo de integração entre o metabolismo dos carboidratos, dos lipídeos e das proteínas e a integração destas vias metabólicas com o ciclo do ácido cítrico.

7.1 Integração Metabólica entre os Diversos Tecidos

A integração das diversas funções dos órgãos é um processo muito complexo, uma vez que os padrões metabólicos de cérebro, músculo, tecido adiposo, trato digestivo e fígado são muito diferentes. Para um perfeito entendimento destas inter-relações há necessidade, além da abordagem bioquímica, de uma abordagem fisiológica. Neste texto abordaremos somente alguns aspectos bioquímicos significativos.

Tabela 1 – Reserva energética em um homem adulto (~70kg)

ÓRGÃO	Energia disponível (kcal)		
	Glicogênio ou glicose	Triacilgliceróis	Proteínas Mobilizáveis*
Sangue	60	45	0
Fígado	400	450	400
Cérebro	8	0	0
Músculo	1.200	450	24.000
Tecido adiposo	80	135.000	40

*Embora proteína não constitua material de reserva, na inanição podem ser consumidos 50% do seu total.

A distribuição das reservas energéticas nos diversos tecidos (Tabela 1) mostra como esses tecidos diferem no uso dos alimentos para satisfazer as suas necessidades energéticas:

Cérebro – Não tem reservas energéticas e, por isso, necessita de um suprimento contínuo de glicose. Ele consome cerca de 120 g diariamente, o que representa cerca de 60% do consumo de glicose pelo organismo inteiro em repouso. Durante a inanição, o cérebro utiliza os corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxibutirato), gerados pelo fígado, como fonte de energia, substituindo parcialmente a glicose. Essa mudança no uso de combustível de glicose para corpos cetônicos tem por objetivo minimizar a degradação de proteínas durante a inanição. Os ácidos graxos não servem como alimento para o cérebro, por não atravessarem a barreira hematoencefálica, mas os corpos cetônicos, derivados dos ácidos graxos, podem ser utilizados como fonte de energia pelo cérebro.

Músculo – Difere do cérebro por ter grande reserva de glicogênio e além de glicose utiliza ácidos graxos e corpos cetônicos como fontes de energia. O músculo, como o cérebro, não tem a enzima glicose-6-fosfatase, por isso não pode exportar glicose, que é seu alimento preferido para surtos de atividade. A velocidade da glicólise no músculo esquelético em contração ativa, excede aquela do ciclo do ácido cítrico. Muito do piruvato formado nesse processo é reduzido a lactato, que flui para o fígado onde é transformado em glicose. A alanina, como o lactato, podem ser transformada em glicose pelo fígado. No

músculo em repouso os ácidos graxos são a principal fonte de energia, enquanto os corpos cetônicos podem também servir de alimento para o músculo cardíaco.

Tecido adiposo – Tem como função armazenar triacilgliceróis – produto da esterificação dos ácidos graxos, sintetizados no fígado, com glicerol. O glicerol 3-fosfato, intermediário nessa reação de esterificação, é um produto da degradação da glicose na via glicolítica. Como os adipócitos não podem fosforilar o glicerol, necessitam de glicose para a síntese de triacilgliceróis. As lipases do tecido adiposo são enzimas envolvidas com a liberação da maior parte de energia armazenada. A lipase que remove o primeiro ácido graxo de um triacilglicerol é sensível a vários hormônios circulantes (Figura 3). O controle da hidrólise de triacilgliceróis deve ser balanceado com o processo de síntese destes compostos, para assegurar um armazenamento de energia adequado e evitar a obesidade. Os níveis de glicerol 3-fosfato, produzidos a partir de glicose, nos adipócitos desempenham um papel importante sobre destino dos ácidos graxos. Níveis elevados de glicerol 3-fosfato estimulam a esterificação, enquanto baixos níveis deste composto nos adipócitos favorecem a liberação dos ácidos graxos para a corrente sanguínea.

Fígado - Suas atividades metabólicas são essenciais para o provimento de material energético para o cérebro, músculo e outros órgãos periféricos. A maioria dos compostos absorvidos pelos intestinos passa através do fígado, o que permite que ele regule o nível de muitos destes compostos no sangue. O fígado pode captar grandes quantidades de glicose e convertê-las em glicogênio, como pode liberar glicose para o sangue a partir das reservas de glicogênio ou através da gliconeogênese. Lactato e alanina, a partir dos músculos e glicerol, do tecido adiposo, bem como os aminoácidos glicogênicos, são os principais precursores de glicose na gliconeogênese. Assim como o fígado regula o metabolismo dos carboidratos, também desempenha papel central na regulação do metabolismo dos lipídeos. As lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) são sintetizadas no fígado e transportam os ácidos graxos para o tecido adiposo para a síntese de triacilgliceróis. E é o fígado que, no jejum, transforma os ácidos graxos em corpos cetônicos. Malonil-CoA, precursor para a síntese de ácidos graxos, inibe a enzima carnitina aciltransferase I, envolvida com o transporte de ácidos graxos para a mitocôndria. Dessa forma, quando os níveis de malonil CoA estão altos a síntese de ácidos graxos é favorecida e a β -oxidação, inibida. Quando os alimentos são escassos, os níveis de malonil CoA baixam e os ácidos graxos liberados do tecido adiposo são transformados em corpos cetônicos.

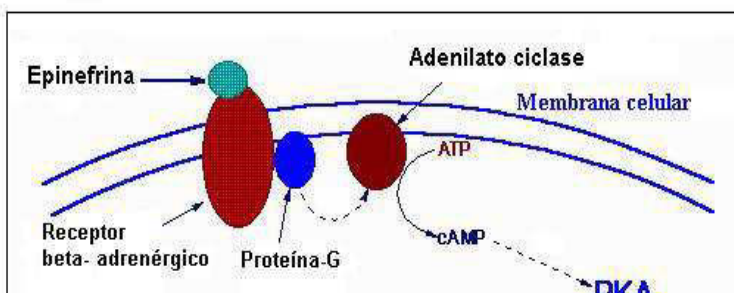


Figura 52 – Mobilização de ácidos graxos dos adipócitos induzida por hormônio. PKA – Proteína cinase, MAG, DAG, TAG – Mono, di e triacilglicerol

Entre os hormônios envolvidos com a integração metabólica, insulina, glucagon epinefrina e norepinefrina são de particular importância no armazenamento e na mobilização de alimentos:

Insulina – É secretada pelas células β do pâncreas estimulada pela presença de glicose e pelo sistema nervoso parassimpático. Esse hormônio atua nas cascatas de proteínas cinase. Estimula a síntese de glicogênio no músculo e no fígado. Estimula a glicólise hepática, favorecendo a síntese de ácidos graxos. Como já foi discutido, o aumento de ácidos graxos e glicose no tecido adiposo estimula a síntese e armazenamento de triacilglicerol. A insulina também promove a captação de aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina) pelo músculo e apresenta um efeito estimulador geral sobre a síntese proteica e inibe a degradação intracelular de proteínas.

Glucagon – É secretado pelas células α do pâncreas em resposta aos baixos níveis de glicose no sangue. O glucagon inibe a síntese de glicogênio e estimula a glicogenólise, porque dispara a cascata de cAMP. Além disso estimula a gliconeogênese e inibe a glicólise por reduzir os níveis de frutose 2,6-bisfosfato. O aumento de cAMP nos adipócitos ativa a lipase que mobiliza os triacilgliceróis.

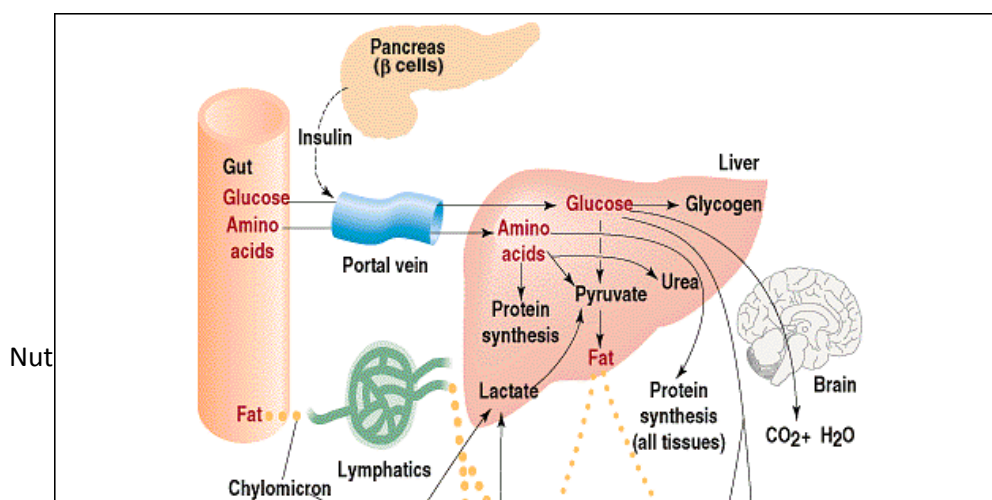


Figura 53 – Integração do metabolismo entre os principais tecidos no estado bem alimentado

Epinefrina e norepinefrina – São secretadas pela medula adrenal e terminações nervosas simpáticas em resposta ao baixo nível de glicose circulante. Têm efeito semelhante àquele do glucagon por disparar a cascata de CAMP. Esses hormônios diferem do glucagon porque seu efeito glicogenolítico é mais acentuado no músculo do que no fígado. Na presença desses hormônios a captação de glicose pelos músculos é inibida e os ácidos graxos, liberados do tecido adiposo, são utilizados como fonte de energia. A epinefrina também estimula a secreção de glucagon e inibe a secreção de insulina. Assim, as catecolaminas aumentam a liberação de glicose hepática no sangue e diminuem a utilização de glicose pelo músculo.

A Figura 53 mostra um panorama da integração metabólica entre diversos tecidos. O transporte dos diversos compostos entre os órgãos é geralmente assumida pelo sangue. Os lipídeos, a princípio constituintes dos quilomícrons, são removidos do intestino pelo sistema linfático, enquanto glicose passa das células epiteliais intestinais para o fígado através da veia porta. Ainda no intestino ocorre o metabolismo parcial dos aminoácidos, antes de serem liberados no sistema porta.

7.2 Adaptações Metabólicas no Jejum Prolongado

A energia necessária para um período de 24 horas varia de aproximadamente 1.600 kcal no estado basal a 6.000 kcal, dependendo do grau de atividade. Considerando os dados da Tabela 1, as reservas energéticas em um indivíduo com peso em torno de 70 kg são suficientes para satisfazer as necessidades calóricas na inanição por cerca de três meses. Mas as reservas de glicose se esgotam em apenas um dia. Mesmo assim, o nível de glicose circulante é mantido acima de 40 mg/dl. O cérebro não suporta níveis mais baixos, mesmo por períodos curtos. Além disso existem tecidos que só utilizam glicose como fonte de energia (Tabela 2). No entanto, os precursores de glicose não se encontram em grande quantidade. A maior parte da energia está armazenada nos ácidos graxos dos triacilgliceróis, mas esses compostos não podem ser convertidos em glicose, porque o acetil CoA não pode ser convertido em piruvato. O glicerol, que pode ser utilizado como precursor da glicose, é liberado em pequenas quantidades dos triacilgliceróis. Resta uma única fonte de precursores da glicose, os aminoácidos derivados da degradação proteica. Mas como o músculo é a maior fonte de proteínas e tem papel fundamental na estrutura do organismo, precisa ser preservado. Como é preciso prover os níveis de glicose acima de 40 mg/dl e preservar as proteínas do músculo, os ácidos graxos e corpos cetônicos passam a serem utilizados como combustível.

Tabela 2 – Combustíveis Usados pelos Diversos Tecidos

TECIDOS	GLICOSE	A. GRAXOS	C. CETÔNICOS
Eritrócitos	+	-	-
Leucócitos	+	-	-
Medula renal	+	-	-
Córtex renal	+	+	+
Cérebro	+	-	+
Músculo esquelético	+(exercício intenso)	+(repouso)	+
Músculo cardíaco	+	+	+
Retina	+	-	-
Fígado	+	+	-
Mucosa intestinal	+	-	-

As alterações metabólicas durante o primeiro dia de jejum são como aquelas após o jejum de uma noite. Com a redução nos níveis de carboidratos, aumenta a secreção de glucagon, estimulando a mobilização de triacilgliceróis do tecido adiposo e a gliconeogênese pelo fígado. A captação de glicose pelo músculo é reduzida com os baixos níveis de insulina circulante, enquanto os ácidos graxos entram livremente e a β -oxidação destes compostos no músculo geram aumento na concentração de acetil CoA e de citrato, inibindo a via glicolítica e impedindo a conversão de piruvato em acetil CoA.. Após várias semanas de inanição, os corpos cetônicos tornam-se o principal combustível para o cérebro, reduzindo a utilização de glicose e garantindo a preservação das proteínas do músculo (Tabela 3).

Tabela 3 – Regulação do Metabolismo no Jejum Prolongado

FONTES DE ENERGIA	QUANTIDADE GERADA OU CONSUMIDA EM 24 HORAS (GRAMAS)	
	3º DIA	40º DIA
<i>Consumo pelo cérebro</i>		
Glicose	100	40
Corpos cetônicos	50	100
Utilização de glicose por outros tecidos	50	40
<i>Liberação pelo fígado</i>		
Glicose	150	80
Corpos cetônicos	150	150
Lipólise no tecido adiposo	180	180
Degradação da proteína muscular	75	20

7.3 Adaptações Metabólicas no Exercício

A conversão da energia química em trabalho mecânico pelo músculo implica na necessidade instantânea do consumo de glicose. No exercício anaeróbico (como corrida de velocidade ou levantamento de peso) o músculo depende de suas reservas de glicogênio e creatina fosfato, para a produção de ATP. A creatina fosfato serve como fonte de fosfato de alta energia para síntese de ATP, até que a glicogenólise e a glicólise sejam estimuladas. A via glicolítica torna-se a fonte primária de ATP para o músculo, devido a falta de oxigênio. Durante uma corrida de velocidade (100 m em ~10 s) o nível de ATP do músculo cai de 5,2 mM para 3,7 mM, enquanto o nível de creatina fosfato cai de 9,1 mM para 2,6 mM. Com a glicólise anaeróbica aumenta o nível sangüíneo de lactato de 1,6 mM para 8,3 mM, favorecendo o abaixamento do pH sangüíneo de 7,42 para 7,24. Por isso essa marcha não pode ser mantida em uma corrida de 1000 m em ~132 s, porque as reservas de creatina fosfato seriam consumidas em poucos segundos e a glicólise seria interrompida por falta de NAD^+ ; sem falar na quantidade de ácido formado. Parte do ATP consumido será gerado pela fosforilação oxidativa.

A corrida de uma maratona (42.200 m em ~2 h) implica na utilização de ácidos graxos para a produção de ATP, uma vez que os depósitos de glicogênio são insuficientes para prover os 150 mol de ATP necessários para essa competição. No entanto, se a oxidação dos ácidos graxos fossem a única fonte de ATP a maratona deveria durar 6 h, uma vez que essa via metabólica é muito mais lenta do que a oxidação do glicogênio. Os melhores corredores consomem quantidades aproximadamente iguais de glicogênio e ácidos graxos, de tal forma que a glicose seja poupada para o final da maratona.

A taxa de oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa aumenta de cinco a oito vezes, quando humanos são submetidos a um esforço físico que exige menos de 85% do consumo de oxigênio. Dois fatores determinam a utilização de ácidos graxos: A duração e a intensidade do exercício. Dessa forma, exercício intenso por 5 a 10 min, implica na utilização de ATP gerado a partir da oxidação de carboidratos. Em um esforço com menor intensidade por um período de 30 min ou mais, gera um aumento na taxa de oxidação de ácidos graxos. Essa taxa é máxima, quando o esforço físico requer cerca de 60% do consumo máximo de oxigênio. Indivíduos bem treinados utilizam um percentual maior de ácidos graxos como fonte de energia, do que indivíduos sedentários, não treinados.

7.4 Transtornos do Metabolismo no Diabetes

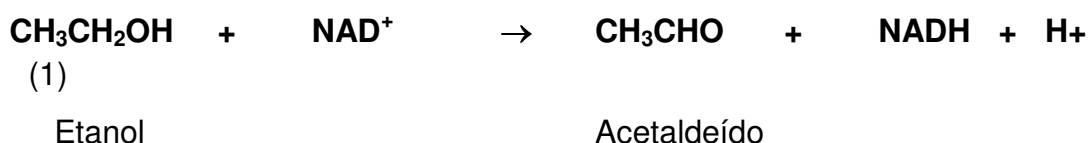
No *diabetes mellitus* há uma superprodução de glicose pelo fígado que é subutilizada pelos outros órgãos. Em um indivíduo não tratado, o nível sangüíneo de insulina é muito baixo e o de glucagon é muito alto em relação às necessidades do paciente. A alta relação glucagon/insulina no diabetes estimula a glicogenólise e gliconeogênese e inibe a glicólise, contribuindo para o aumento dos níveis de glicose circulante. A glicose é excretada na urina junto com a água, o que leva o diabético na fase aguda da doença sentir fome e sede.

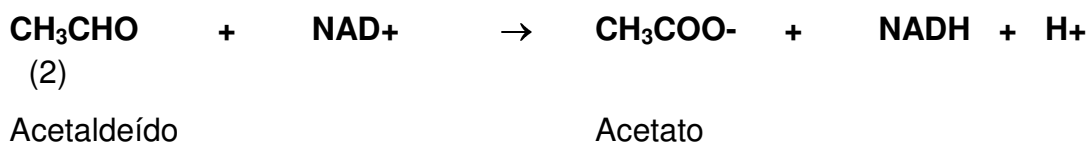
A utilização reduzida de carboidratos no diabético leva a um estímulo na quebra de lipídeos e proteínas. A oxidação de ácidos graxos promove a síntese de glicose através do aumento da concentração de Acetil-CoA, um efetor alostérico positivo da **piruvato carboxilase**. O aumento nos níveis de Acetil-CoA estimula a produção de corpos cetônicos, que podem suplantam a capacidade dos rins de manter o equilíbrio ácido-base e levar o diabético não tratado a entrar em coma, por causa do abaixamento do pH sangüíneo e da desidratação.

São conhecidas duas formas do *diabetes mellitus*: O tipo I, ou insulino-dependente, que em geral começa antes dos 20 anos de idade. Devido à produção defeituosa de insulina pelas células β do pâncreas, os níveis sangüíneos de insulina não aumentam em resposta aos níveis elevados de glicose no sangue. No tipo II, ou não insulino-dependente, a insulina não está ausente. Níveis elevados de insulina podem ser observados nesse tipo de diabetes, mas há resistência dos tecidos à ação do hormônio. O pâncreas do paciente diabético não insulino-dependente não produz insulina suficiente para superar a resistência à insulina, induzida por sua obesidade. Embora não esteja bem entendido o fenômeno da resistência à insulina, a maioria dos indivíduos com diabetes do tipo II são obesos.

7.5 Metabolismo do Etanol e a Relação NAD^+/NADH

Etanol é uma substância hidrossolúvel e de baixo peso molecular. Por isso é rapidamente absorvido, especialmente quando o estômago se encontra vazio. A concentração alcoólica no sangue pode atingir, em média, cerca de 0,1% uma hora após a ingestão de um copo de álcool a 50%, quatro copos de vinho, ou quatro garrafas de cerveja. O etanol chega ao fígado e é transformado em acetato, envolvendo duas etapas:





A etapa (1) – etapa lenta – é catalisada pela enzima **álcool desidrogenase**, no citossol enquanto a etapa (2) ocorre na matriz mitocondrial e é catalisada pela enzima **aldeído desidrogenase**. Em ambas as etapas ocorre a produção de NADH. Por esta razão, as vias metabólicas da gliconeogênese e da β -oxidação dos ácidos graxos, que têm enzimas cuja atividade é sensível à presença de NADH, sofrem inibição durante o metabolismo do etanol. No jejum, esta situação favorece à hipoglicemia e ao acúmulo de triacilgliceróis no fígado (fígado gordo). Pode, também, haver um acúmulo de ácido láctico, gerando acidose metabólica.

O consumo de álcool por uma pessoa subnutrida ou após exercício extenuante pode causar hipoglicemia. Os equivalentes de NADH em excesso bloqueiam a conversão de lactato em glicose e promovem a conversão de alanina em lactato, que acumula na corrente sangüínea. Com a redução da glicemia ocorre queda no desempenho motor e intelectual. Altas doses de etanol apresenta um efeito depressor, que pode levar a estupor e anestesia.

O etanol apresenta um alto conteúdo energético, produzindo cerca de 7,1 kcal/g, quando oxidado. O acetato derivado do metabolismo do etanol pode ser transformado em acetil-CoA, que é oxidado a CO_2 e H_2O , através das reações do ciclo do ácido cítrico e da cadeia transportadora de elétrons. No fígado as mitocôndrias têm uma capacidade limitada para oxidar o acetato, porque a ativação do acetato a acetil-CoA requer GTP. Com o aumento nos níveis de NADH, as reações do ciclo sofrem inibição. Isto leva a uma redução nos níveis de GTP, gerado na transformação de succinil-CoA a succinato, e oxidação do acetil-CoA também fica comprometida. Grande parte do acetato é exportado do fígado para o sangue e pode ser oxidado, na forma de acetil-CoA, em outros tecidos.

Como acetato, acetaldeído pode ser exportado do fígado para a circulação sangüínea. Este último composto reage, rapidamente, com grupos funcionais importantes, como as proteínas das células sangüíneas e dos demais tecidos, comprometendo a sua atividade biológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMPOS, S de. *Célula*. Disponível em: <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/5739>. Acesso em: 16/01/13.

Enzimas. Disponível em: http://www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc_eng.bioq/trabalhos_pos2003/const_microorg/enzimas.htm. Acesso em: 17/01/13.

Equilíbrio químico envolvendo ácidos e bases. Disponível em: <http://proquimica.iqm.unicamp.br/acidas.htm>. Acesso: 16/01/13.

FREEMAN, S. *Como funciona a água*. Disponível em: <http://ciencia.hsw.uol.com.br/h20.htm>. Acesso em: 15/01/13.

GUEDES, L. dos S. *Manual de aulas práticas*. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. mai. 2007.

JUNIOR, W. E. F. *Carboidratos: estrutura, propriedades e funções*. Revista Química Nova na Escola. n. 29, ago. 2008. Disponível em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc29/03-ccd-2907.pdf>. Acesso: 16/01/13.

Lipídeos. Disponível em: <http://www.sonutricao.com.br/conteudo/macro-nutrientes/p6.php>. Acesso em: 16/01/13.

Produto hidrogeniônico (ph). Disponível em: <http://www.soq.com.br/conteudos/em/equilibrioquimico/p6.php>. Acesso: 16/01/13.

Proteínas. Disponível em: <http://www.sonutricao.com.br/conteudo/macronutrientes/p3.php>. Acesso em: 16/01/13.

VIEIRA, R. *Fundamentos de bioquímica: textos didáticos*. Belém: Universidade Federal do Pará, 2003. 159p.

Hino Nacional

Ouviram do Ipiranga as margens plácidas
De um povo heróico o brado retumbante,
E o sol da liberdade, em raios fúlgidos,
Brilhou no céu da pátria nesse instante.

Se o penhor dessa igualdade
Conseguimos conquistar com braço forte,
Em teu seio, ó liberdade,
Desafia o nosso peito a própria morte!

Ó Pátria amada,
Idolatrada,
Salve! Salve!

Brasil, um sonho intenso, um raio vívido
De amor e de esperança à terra desce,
Se em teu formoso céu, risonho e límpido,
A imagem do Cruzeiro resplandece.

Gigante pela própria natureza,
És belo, és forte, impávido colosso,
E o teu futuro espelha essa grandeza.

Terra adorada,
Entre outras mil,
És tu, Brasil,
Ó Pátria amada!
Dos filhos deste solo és mãe gentil,
Pátria amada, Brasil!

Deitado eternamente em berço esplêndido,
Ao som do mar e à luz do céu profundo,
Fulguras, ó Brasil, florão da América,
Iluminado ao sol do Novo Mundo!

Do que a terra, mais garrida,
Teus risonhos, lindos campos têm mais flores;
"Nossos bosques têm mais vida",
"Nossa vida" no teu seio "mais amores."

Ó Pátria amada,
Idolatrada,
Salve! Salve!

Brasil, de amor eterno seja símbolo
O lábaro que ostentas estrelado,
E diga o verde-louro dessa flâmula
- "Paz no futuro e glória no passado."

Mas, se ergues da justiça a clava forte,
Verás que um filho teu não foge à luta,
Nem teme, quem te adora, a própria morte.

Terra adorada,
Entre outras mil,
És tu, Brasil,
Ó Pátria amada!
Dos filhos deste solo és mãe gentil,
Pátria amada, Brasil!

Hino do Estado do Ceará

Poesia de Thomaz Lopes
Música de Alberto Nepomuceno
Terra do sol, do amor, terra da luz!
Soa o clarim que tua glória conta!
Terra, o teu nome a fama aos céus remonta
Em clarão que seduz!
Nome que brilha esplêndido luzeiro
Nos fulvos braços de ouro do cruzeiro!

Mudem-se em flor as pedras dos caminhos!
Chuvas de prata rolem das estrelas...
E despertando, deslumbrada, ao vê-las
Ressoa a voz dos ninhos...
Há de florar nas rosas e nos cravos
Rubros o sangue ardente dos escravos.
Seja teu verbo a voz do coração,
Verbo de paz e amor do Sul ao Norte!
Ruja teu peito em luta contra a morte,
Acordando a amplidão.
Peito que deu alívio a quem sofria
E foi o sol iluminando o dia!

Tua jangada afoita enfune o pano!
Vento feliz conduza a vela ousada!
Que importa que no seu barco seja um nada
Na vastidão do oceano,
Se à proa vão heróis e marinheiros
E vão no peito corações guerreiros?

Se, nós te amamos, em aventuras e mágoas!
Porque esse chão que embebe a água dos rios
Há de florar em meses, nos estios
E bosques, pelas águas!
Selvas e rios, serras e florestas
Brotem no solo em rumorosas festas!
Abra-se ao vento o teu pendão natal
Sobre as revoltas águas dos teus mares!
E desfraldado diga aos céus e aos mares
A vitória imortal!
Que foi de sangue, em guerras leais e francas,
E foi na paz da cor das hóstias brancas!



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Educação