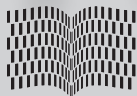


Débora Dalpai
Alethéa Gatto Barschak

Bioquímica Médica para iniciantes



Editora da
UFCSPA

Débora Dalpai
Alethéa Gatto Barschak

Bioquímica Médica para iniciantes

Ilustrações de
Raphael Sales Cerqueira

Porto Alegre
Editora da UFCSPA
2018

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Reitora

Lucia Campos Pellanda

Vice-reitora

Jenifer Saffi

Editora da UFCSPA

Diretora

Ana Carolina da Costa e Fonseca

Vice-diretor

Éder da Silveira

Conselho editorial

Alberto Antônio Rasia Filho, Ana Carolina Faedrich dos Santos, Ana Rachel Salgado, Cláudia de Souza Libânio, Katya Vianna Rigatto, Márcia Vignoli da Silva, Michely Lopes Nunes, Rodrigo de Oliveira Lemos

Revisão

Olívia Barros de Freitas, Ana Carolina da Costa e Fonseca

Ilustrações

Raphael Sales Cerqueira

Projeto gráfico

André Selbach Nasi (Ascom/UFCSPA)

Diagramação

Eduardo Coimbra Farias (Ascom/UFCSPA)

É permitida a reprodução sem fins lucrativos por meio digital desta obra, parcial ou total, desde que citada a fonte ou sítio da internet onde pode ser encontrada (www.ufcspa.edu.br).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D149b Dalpai, Débora

Bioquímica médica para iniciantes [recurso eletrônico / Débora Dalpai, Alethéa Gatto Barschak ; ilustrações de Raphael Sales Cerqueira. – Porto Alegre: Ed. da UFCSPA, 2018.
133 p. : il.

Modo de acesso: <https://ufcspa.edu.br/index.php/editora/obras-publicadas>

ISBN 978-85-92652-02-9

1. Bioquímica. 2. Medicina e saúde. 3. Proteínas. 4. Lipídeos. 5. Carboidratos. 6. Metabolismo energético. I. Barschak, Alethéa Gatto. II. Cerqueira, Raphael Sales. III. Título.

CDD 612.015

CDU 577.1

SUMÁRIO

Prefácio	7
1. INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA BIOQUÍMICA	
1.1 Era uma vez a bioquímica	9
1.2 Como as células se comunicam	12
1.3 Receptores e segundos mensageiros	15
2. PROTEÍNAS	
2.1 O maravilhoso mundo das proteínas	21
2.2 Leite de vaca é só para bezerrinhos?	25
2.3 HPV, Alzheimer e o sistema ubiquitina-proteassomo..	30
2.4 Para onde vão os aminoácidos?	33
2.5 Enzimas: atalho para reações bioquímicas	35
2.6 Enzimas: especificidade e propriedades	39
2.7 Enzimas na prática clínica	43
2.8 Homocisteinemia e a importância dos cofatores.....	46

3. LIPÍDIOS

3.1 Conhecendo as gorduras	51
3.2 Digerindo gorduras.	57
3.3 Queimando gorduras - Parte I	60
3.4 Queimando gorduras - Parte II	64
3.5 Produção de lipídios e a doença do fígado gorduroso	67

4. GLICÍDIOS

4.1 Conhecendo os açúcares	71
4.2 Digestão dos açúcares e a glicólise.	74
4.3 Gliconeogênese.	80
4.4 Metabolismo do glicogênio	83

5. BIOENERGÉTICA E METABOLISMO

5.1 A transformação de energia e o metabolismo	89
5.2 O ciclo de Krebs.	95
5.3 A cadeia transportadora de elétrons e a fosforilação oxidativa	100
5.4 O citocromo P450.	106
5.5 Integração do metabolismo - Parte I	111
5.6 Integração do metabolismo - Parte II.	115

PREFÁCIO

O objetivo desta obra é mostrar que a bioquímica médica é uma ciência que, apesar de abstrata, pode ser simplificada e aplicada ao cotidiano das pessoas. Por meio de ilustrações, explicações objetivas, correlações clínicas e aplicações práticas do conteúdo teórico, o leitor perceberá que o estudo da bioquímica metabólica pode ser bastante interessante e instigante. Ao ler este livro será possível notar que a bioquímica está por trás de todo fenômeno biológico que ocorre no organismo humano, e que, portanto, estudá-la vai muito além de memorizar vias metabólicas e nomes de enzimas. A bioquímica permite entender o funcionamento dos processos vitais em nível celular e até molecular, servindo de substrato para muitas outras ciências como fisiologia, farmacologia, patologia, entre outras que são estudadas pelos alunos de graduação da área da saúde, que são o público-alvo deste trabalho.

A intenção das autoras é apresentar o conteúdo de uma forma direta, descontraída e atraente, com uma linguagem simplificada. Uma das estratégias consiste no uso de questionamentos e reflexões ao longo do texto, a fim de estimular o raciocínio sobre o tema proposto em cada capítulo, para além de uma simples leitura. Com isso,

o leitor é desafiado a dar os primeiros passos rumo à compreensão das bases da bioquímica médica.

Bioquímica Médica para iniciantes é o resultado de um projeto desenvolvido no Programa de Iniciação à Docência (PID) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) durante o ano de 2015, intitulado “Desenvolvimento de novos materiais didáticos para as disciplinas de bioquímica”. O projeto recebeu prêmio de destaque na I Mostra de Trabalhos de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFCSPA em 2015.

Os textos são de autoria de Débora Dalpai, médica formada pela UFCSPA, e de Alethéa Gatto Barschak, doutora em bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e professora adjunta da UFCSPA. As ilustrações são de Raphael Sales Cerqueira, feitas a partir de vetores gráficos disponíveis gratuitamente na página www.freepik.com.

1 INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA BIOQUÍMICA

1.1 ERA UMA VEZ A BIOQUÍMICA...

Bom, para começo de conversa você precisa saber O QUE É essa tal de bioquímica, para depois começar a entendê-la!

De acordo com a Biochemical Society (2016), a bioquímica pode ser definida como o estudo dos processos químicos que ocorrem dentro de organismos vivos ou que estão relacionados a eles.

— *Certo, mas a bioquímica serve para quê?*

Serve para entender e resolver problemas biológicos usando conhecimentos agregados de química, fisiologia e biologia. Assim, ao pensar em bioquímica você deve lembrar de reações, vias metabólicas, moléculas, etc.

Na medida em que você for aprofundando seus estudos, vai se dar conta de que tudo, absolutamente TUDO, o que acontece no corpo humano começa dentro das nossas células, em nível molecu-

lar, envolvendo uma complexa interação entre a célula e o ambiente externo... e é aí que está a bioquímica!

Exemplificaremos como ela faz parte de nosso cotidiano: imagine-se na praia “pegando” um bronzeado. Os raios de luz ultravioleta vindos do sol vão atingir as células da sua pele, e os seus melanócitos irão iniciar a produção de melanina, o pigmento que dá cor à sua pele.

— *E como isso acontece?*

A bioquímica explica tudo, passo a passo:

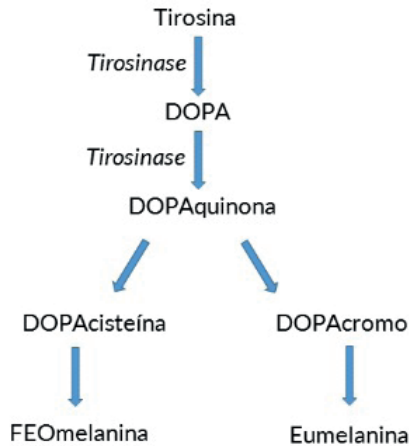
a) A radiação ultravioleta B aumenta a produção de um hormônio estimulante dos melanócitos, que, por sua vez, aumenta a atividade da enzima tirosinase.

b) A tirosinase é um complexo enzimático que age sobre a tirosina, um aminoácido essencial.

c) Na presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa e esta em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para a síntese de eumelanina (melanina marrom-preta) ou feomelanina (melanina amarela-vermelha).

d) E por fim, você “pega” uma corzinha e fica com a pele bronzeada. Veja o esquema a seguir:

Figura 1 - Produção de melanina



Ah, e só para lembrar: a melanina tem uma função que nos protege dos raios de luz ultravioleta, já que eles podem danificar o DNA (sigla em inglês para ácido desoxirribonucleico) e causar morte celular ou até mesmo câncer de pele! Por isso, é necessário ter cuidado com o sol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIOCHEMICAL SOCIETY. *What is Biochemistry?* London. Disponível em: <<http://www.biochemistry.org/education/schoolsandcolleges/whatisbiochemistry.aspx>>. Acesso em 8 out. 2016.

MIOTI, L. D. B.; MIOTI, H. A.; DA SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A. Fisiopatologia do melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, nov./dez., 2009.

1.2 COMO AS CÉLULAS SE COMUNICAM

O estudo da bioquímica nos ajuda a entender não apenas os processos que ocorrem dentro de uma célula e que permitem a sua sobrevivência, mas também nos permite compreender como as células interagem e como se comunicam. Tal interação faz com que não sejamos apenas uma grande “bola de células”, mas sim um organismo complexo cujo funcionamento depende de sistemas fisiológicos interconectados.

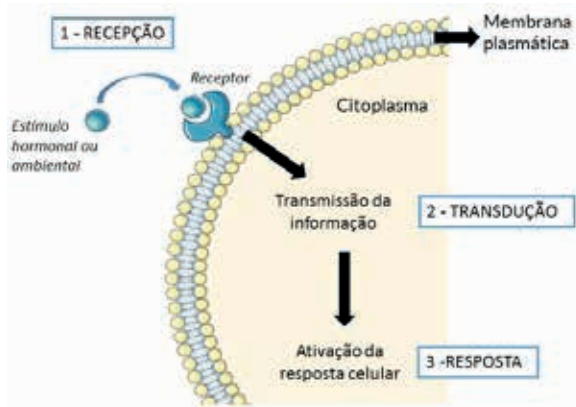
A transdução de sinais nada mais é do que a comunicação entre as células, o que permite a regulação de processos metabólicos, controle de crescimento e diferenciação celular, entre outras funções.

— *Como acontece essa comunicação entre as células?*

Tal comunicação acontece em um processo semelhante a quando você recebe uma mensagem pelo telefone celular. Imagine que a mensagem que você recebe é uma MOLÉCULA MENSAGEIRA e que o RECEPTOR é o seu telefone. Quando a mensagem chega ao aparelho ela desencadeia sons, imagens e sinais, indicando que foi recebida. De maneira similar, os SISTEMAS EFETORES são ativados ou inativados dentro das células para produzirem RESPOSTAS AO ESTÍMULO que está sendo sinalizado.

Para as células, os mensageiros (ligantes) ligam-se a proteínas específicas (receptores) na superfície da membrana ou no meio intracelular. O complexo mensageiro-receptor, uma vez estabelecido, poderá então ativar ou inativar os sistemas efetores, os quais, através de vários processos metabólicos, como a ativação de enzimas ou do DNA (pela expressão gênica), irão desencadear uma resposta celular específica. E é assim que a célula responde às mensagens que recebe do meio em que vive. Veja a figura a seguir:

Figura 2– Sinalização celular



PRINCIPAIS AGENTES DA COMUNICAÇÃO CELULAR

a) **Mensageiro.** Pode ser um hormônio, um neurotransmissor, um fator de crescimento ou até mesmo um medicamento que se liga ao receptor.

b) **Receptores.** Podem ser elementos da superfície da membrana plasmática ou intracelulares. Os receptores intracelulares podem ser citoplasmáticos ou nucleares, por exemplo, interagindo com os ligantes esteroides que são lipofílicos (não ionizados e solúveis em lipídios) e podem facilmente atravessar a bicamada lipídica da membrana celular e interagir diretamente com os receptores no citoplasma ou no núcleo.

c) **Sistemas efetores.** Podem ser as enzimas (adenilciclase, guanilciclase, tirosina cinase, fosfolipase A2 e fosfolipase C) capazes de converter um precursor inativo em um “segundo mensageiro” ativo, os canais iônicos ou os ativadores da transcrição gênica.

d) **Respostas ao estímulo.** Podem ser as mais diversas, como o aumento da multiplicação celular, a liberação de alguma proteína produzida na célula, a entrada em apoptose (morte celular programada), etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, W. A. et al. Biologia molecular dos receptores farmacológicos e seus sistemas efetores de interesse em anesthesiologia. *Revista Brasileira de Anesthesiologia*, v. 47, n. 2, p. 152-167, 1997.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Signal Transduction*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/signal-transduction.php>>. Acesso em: 8 nov. 2016.

1.3 RECEPTORES E SEGUNDOS MENSAGEIROS

Bem, você já sabe que para que uma célula possa se comunicar com outra, ou responder a um estímulo do ambiente onde ela está, há necessidade de que mensageiros se liguem a receptores e produzam os chamados “segundos mensageiros” (sistemas efetores) para que, a partir daí, uma resposta seja gerada. Mas não pense que a comunicação celular é tão simples assim, pois ali ocorrem processos metabólicos complexos e importantíssimos para a sobrevivência da célula e do organismo! Logo, existem diversos tipos de receptores e de segundos mensageiros, os quais vamos conhecer em seguida.

TIPOS BÁSICOS DE RECEPTORES

De acordo com a estrutura molecular e a natureza do mecanismo de transdução (decodificação) de sinal, podemos distinguir os receptores em pelo menos quatro:

a) *Receptores acoplados diretamente a um canal iônico.*
Exemplos: receptor colinérgico nicotínico, receptor GABAérgico, receptor NMDA para o aspartato e glutamato, etc.

b) *Receptores que penetram a membrana plasmática e têm atividade enzimática intrínseca.* Exemplos: tirosina cinases, fosfatases de tirosina, guanilciclases e cinases de serina/treonina e também vários fatores de crescimento.

c) *Receptores intracelulares que regulam a transcrição do DNA.*
Exemplos: receptores para esteroides (estrogênio, mineralocorticoides, progesterona, androgênio, glicocorticoides) e receptores para hormônio da tireoide.

d) *Receptores acoplados à proteína G*. Exemplos: receptor colinérgico muscarínico, receptores adrenérgicos, receptores serotoninérgicos, receptores opioides, receptores olfativos, alguns receptores hormonais (glucagon, angiotensina, vasopressina e bradicinina).

A seguir iremos detalhá-los.

RECEPTORES ACOPLADOS DIRETAMENTE A UM CANAL IÔNICO

São receptores que controlam canais de íons. Na transmissão sináptica rápida entre células eletricamente excitáveis (os neurônios), os mensageiros são os neurotransmissores que sinalizam a abertura ou o fechamento do canal de íons, interferindo na excitabilidade da célula que está recebendo a mensagem (pós-sináptica), o que pode afetar outros canais iônicos dependentes de voltagem, como os canais de sódio, cloreto, potássio e cálcio, que possuem regiões eletricamente carregadas na proteína do canal.

Exemplos:

- O receptor colinérgico nicotínico que é local de ação de fármacos, como os bloqueadores neuromusculares.
- Os receptores do tipo GABA-A que promovem, de forma dose-dependente, a abertura de canais iônicos cloro-seletivos. A elevação do influxo de íons Cl⁻ para o interior dos neurônios provoca uma hiperpolarização da membrana, inibindo as descargas neuronais. Os receptores GABA-A possuem em sua estrutura locais de ligação para drogas, como os barbitúricos, os anestésicos, os esteroides, os benzodiazepínicos e o etanol.

RECEPTORES QUE PENETRAM A MEMBRANA PLASMÁTICA E TÊM ATIVIDADE ENZIMÁTICA INTRÍNSECA

Os receptores com atividade de tirosina cinase intrínseca são capazes de autofosforilação, bem como a fosforilação de outros substratos. Além dessas, várias famílias de receptores que não têm atividade enzimática intrínseca estão acopladas às tirosina cinases intracelulares por interações diretas proteína-proteína.

RECEPTORES INTRACELULARES QUE REGULAM A TRANSCRIÇÃO DO DNA

São encontrados no meio intracelular. Quando o mensageiro se liga ao receptor, o complexo mensageiro-receptor chega ao núcleo e afeta diretamente a transcrição de genes.

RECEPTORES ACOPLADOS ÀS PROTEÍNAS G

Receptores acoplados às proteínas G são assim chamados porque suas atividades são reguladas por ligação e hidrólise de GTP (guanosina trifosfato) e GDP (guanosina difosfato), os quais são nucleotídeos de guanina. A proteína G, quando ligada à GTP, está em estado ativo, e quando ligada à GDP, está no estado inativo. As proteínas G possuem atividade intrínseca de GTPase que restaura a ligação com GDP.

Quando um receptor recebe um ligante, ele altera sua forma e as proteínas G acopladas são ativadas, ocorrendo uma troca de GDP

por GTP – assim, a proteína G transmite o sinal de ativação original para as proteínas efetoras. Portanto, as proteínas G representam transdutores intermediários do sinal para um componente do sistema, denominado efetor. O efetor geralmente é uma enzima capaz de converter um precursor inativo em um “segundo mensageiro” ativo. O segundo mensageiro será capaz de ativar uma cascata de enzimas e fosforilações ou de alterar a entrada e a saída de diversos íons na célula.

— *Mas QUEM SÃO e O QUE FAZEM os “segundos mensageiros”?*

a) **Sistema da adenilciclase.** A adenilciclase é uma enzima ligada à membrana celular que converte o ATP (adenosina trifosfato) intracelular em um segundo mensageiro, o AMPc (adenosina monofosfato cíclico). A elevação da concentração de AMPc ativa uma proteína cinase que ativa outras enzimas através de fosforilação, resultando em resposta celular.

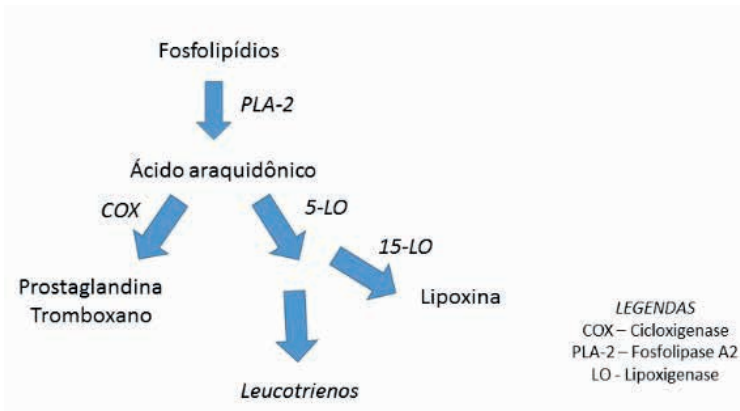
b) **Sistema da guanilciclase.** É muito semelhante ao sistema de adenilciclase descrito no item anterior: a guanilciclase forma a guanosina monofosfato cíclico (GMPc) a partir do GTP (guanosina trifosfato).

c) **Sistema da fosfolipase C.** A ativação de receptores *alfa*-1 adrenérgicos situados na membrana celular é capaz de ativar uma proteína G acoplada a esse receptor. A ativação da fosfolipase C resulta na hidrólise de um fosfolípido da membrana plasmática – o fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) – formando dois segundos mensageiros: o diacilglicerol (DAG) e o trifosfato de inositol (IP3).

d) **Sistema da fosfolipase A2.** Este sistema é capaz de agir sobre fosfolípidios da membrana celular, iniciando a cascata do ácido araquidônico. Assim, o ácido araquidônico pode seguir por duas vias enzimáticas distintas:

- Via da cicloxigenase (COX), que forma diversas prostaglandinas, como tromboxano A₂, prostaciclina e prostaglandinas do grupo E.
- Via da lipoxigenase (LO), que forma os leucotrienos. Veja a figura abaixo:

Figura 3 – Via da Lipoxigenase



Exemplos de atuação desse sistema:

- A ação anti-inflamatória dos glicocorticoides ocorre, em parte, devido à inibição da fosfolipase A₂.
- A ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética (“antifebre”) dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) decorre principalmente da inibição da enzima COX e do bloqueio da formação das prostaglandinas.

DESSENSIBILIZAÇÃO DE RECEPTORES ACOPLADOS ÀS PROTEÍNAS G

Uma característica dos ligantes de receptores acoplados às proteínas G é a perda progressiva de transdução de sinal mediada por receptores, fenômeno conhecido como dessensibilização ou adaptação. Ou seja, a célula passa a não responder mais ao mensageiro. Esse processo envolve a fosforilação dos receptores em um ou mais domínios intracelulares.

Em uma escala de várias horas após a ligação do receptor ao mensageiro ocorre o chamado *down-regulation*, que envolve a perda do receptor associado à membrana por degradação da proteína ou por alterações na transcrição da proteína que origina o receptor.

Observação: talvez você não tenha entendido completamente este capítulo sobre a comunicação entre as células e até esteja se sentindo um pouco confuso com tanta informação... mas, não desanime! Uma vez que você conhecer mais sobre proteínas, lipídios, glicídios e metabolismo, tudo irá fazer sentido! Se necessário, repita a leitura deste capítulo com mais atenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, W. A. et al. Biologia molecular dos receptores farmacológicos e seus sistemas efetores de interesse em anestesiologia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 47, n. 2, p. 152-167, 1997.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Signal Transduction*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/signal-transduction.php>>. Acesso em: 8 nov. 2016.

2 PROTEÍNAS

Geralmente quando se fala em proteínas, a primeira coisa que nos vem à cabeça é: músculos, *whey*, suplementos, etc., mas calma aí, que ainda não chegamos lá! Depois falaremos sobre isso, porque antes é preciso explicar todo o maravilhoso mundo de formas e funções das proteínas no nosso corpo.

2.1 O MARAVILHOSO MUNDO DAS PROTEÍNAS

As proteínas são macromoléculas naturais formadas por pequenas unidades de aminoácidos que, por meio de enovelamentos e ligações de hidrogênio, formam estruturas complexas.

As responsáveis por quase todas as tarefas da vida celular são as proteínas. São exemplos de suas atividades: a formação e a organização interna à célula, a fabricação de produtos, a limpeza de resíduos, a manutenção, o recebimento de sinais extracelulares e a mobilização de uma resposta intracelular aos sinais. Olha só quanta coisa! As proteínas são os verdadeiros trabalhadores que mantêm a célula funcionando, como robôs em uma fábrica. Vamos aos detalhes...

ALGUMAS FUNÇÕES DAS PROTEÍNAS

As proteínas são macromoléculas que possuem múltiplas funções dentro e fora das células, tais como: transporte, catálise de reações químicas, regulação do ciclo celular, função estrutural, entre outras. Assim, por vezes uma mesma proteína pode desempenhar mais de uma função. Veja alguns exemplos:

- Algumas proteínas dão formato ao citoplasma e organizam a distribuição das organelas por meio do citoesqueleto e dos seus filamentos de actina. Esses filamentos possibilitam o movimento da célula, a contração de células musculares e a divisão celular.
- Proteínas chamadas enzimas têm função de catalisador de reações bioquímicas, existem milhares delas em nossas células. As enzimas fazem com que as reações bioquímicas sejam muito mais rápidas do que seriam sem o seu poder catalisador.
- As proteínas da membrana plasmática fazem o transporte de nutrientes através da membrana plasmática, recebem sinais químicos de fora da célula, traduzem os sinais químicos em ação intracelular, fazem a ancoragem da célula em um local específico, entre muitas outras funções.

Bem, agora que já sabemos a importância e a grande variedade de funções desempenhadas pelas proteínas em nível celular, vamos descobrir o quanto elas têm relação com o nosso cotidiano.

Seria tão bom se para ganharmos massa muscular fosse necessário apenas a ingestão de proteínas, não é mesmo? Porém, infelizmente, isso não acontece porque nosso corpo só armazena açúcares (glicídios → glicogênio no fígado e nos músculos) e gordura (lipídios → no tecido adiposo).

Toda e qualquer proteína que não for usada e estiver “sobrando” no organismo não vai para os nossos músculos, mas é quebrada em aminoácidos que são transformados em compostos energéticos, como glicose (se for um aminoácido glicogênico) e em corpos cetônicos (se for um aminoácido cetogênico). E dessa quebra ainda resta o grupamento amino, que é tóxico e deve ser eliminado. Mas isso já é assunto para outro capítulo.

Enfim, é por isso que nós apenas ganhamos massa muscular se fizermos muita atividade física! E ainda assim, mesmo malhando, precisamos ingerir os aminoácidos necessários para a síntese das proteínas, o que pode ser obtido nos alimentos ou por suplementação.

— *Humm... Que tipo de suplementação?*

Certamente você já ouviu falar ou já experimentou *whey protein*. Mas o que é isso, afinal? *Whey protein* é um conjunto de proteínas do soro do leite, extraído durante o processo de fabricação do queijo. Essas proteínas são ricas em aminoácidos essenciais (aqueles que o corpo humano não produz, então precisam ser **ESSENCIALMENTE** obtidos na dieta). Por isso, quem faz musculação por vezes opta pela suplementação com *whey*, a fim de obter todos os aminoácidos necessários para a formação dos músculos. Entendeu?

No entanto, muito cuidado antes de sair por aí consumindo *whey*, porque, como já sabemos, todos os aminoácidos que não forem usados na formação de músculos depois de você ter malhado, não serão armazenados! Eles podem virar glicose, que por sua vez pode ser transformada em “gordurinhas” e o resultado final não vai ser bem aquele que você esperava.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HARAGUCHI, F.K.; DE ABREU, W.C.; DE PAULA, H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 4, p. 479-488, jul./ago. 2006.

NATURE EDUCATION. *Protein function*. Cambridge. Disponível em: <<http://www.nature.com/scitable/topicpage/protein-function-14123348>>. Acesso em: 8 nov. 2016.

2.2 LEITE DE VACA É SÓ PARA BEZERRINHOS?

Você já deve saber que ovos, carne bovina, peixes, leite de vaca e soja são importantes fontes de proteína na dieta humana.

— *Sei, e daí?*

E daí que, por acaso você já parou para pensar no PORQUÊ de nós, humanos, apesar de sermos estrutural e funcionalmente diferentes dos bezerros, termos em comum uma mesma fonte de proteínas, o leite de vaca?

A explicação para essa pergunta está na absorção e no metabolismo das proteínas que ocorre no corpo humano. Ou seja, a explicação é dada pela bioquímica!

Somente o bebê consegue absorver algumas proteínas inteiras do leite materno, como os anticorpos, pois o seu sistema de defesa ainda não está maduro o suficiente. No humano adulto, as proteínas não podem ser absorvidas inteiras e, por isso, devem passar por um processamento antes de fazerem parte de sua estrutura.

Há um complexo processo químico-físico de digestão das proteínas: primeiramente as proteínas são quebradas em polipeptídeos e peptídeos e, depois, em pequenas “peças” chamadas aminoácidos.

O que o corpo humano consegue absorver no trato gastrointestinal são essas “pecinhas” que depois serão “encaixadas” para montar suas próprias proteínas.

— *Mas COMO o corpo humano sabe juntar as “pecinhas” (aminoácidos) e montar suas próprias proteínas?*

Aí está a importância da macromolécula que herdamos dos nossos pais, a qual nos define como diferentes indivíduos: o famoso ácido desoxirribonucleico, ou apenas DNA, para os íntimos.

Saiba que todas as células de um indivíduo contêm no seu núcleo uma cópia do mesmo DNA. O que faz com que uma célula do sangue seja diferente de uma célula cerebral é a leitura do DNA que é feita em cada célula, e isso é influenciado pelos sinais extracelulares e pelo ambiente em que essa célula está inserida. Diferentes leituras do mesmo código genético (DNA) formam diferentes proteínas!

— *Uau! Mas como o DNA consegue fazer isso?*

Vamos resumir: o DNA está “quietinho”, dentro do núcleo, só administrando o funcionamento da célula. Porém, quando é necessário produzir uma proteína, por meio de um processo chamado de transcrição, o DNA origina um RNA (sigla em inglês para ácido ribonucleico) chamado mensageiro (RNAm) que sai do núcleo e vai para o citoplasma, até os ribossomos. Nos ribossomos, o RNA mensageiro leva a informação genética do DNA sobre a síntese de uma proteína. Então o RNA transportador (RNAt) será o carreador dos aminoácidos que precisam ser unidos dentro da célula, levando-os para os ribossomos, onde irão formar a proteína desejada. Tudo isso sob o comando do DNA!

— *Interessante... então quer dizer que os aminoácidos já estão dentro na célula, só esperando o RNA transportador? Como foram parar lá?*

Parte dos aminoácidos são produzidos pelas células no próprio corpo humano, são os chamados aminoácidos não essenciais. Porém, os aminoácidos essenciais foram parar dentro da célula a partir da alimentação, após o leite de vaca ou outra fonte proteica ter sido digerida em aminoácidos e absorvida pelo seu corpo!

Vamos agora entender como se dá a digestão das proteínas:

DIGESTÃO DE PROTEÍNAS

ESTÔMAGO

O ácido clorídrico faz a desnaturação das proteínas, ou seja, elas perdem o formato tridimensional, transformando-se em cadeias lineares (sem enovelamentos). O ácido também contribui para a ativação do pepsinogênio em pepsina, a primeira enzima capaz de quebrar ligações peptídicas das proteínas.

PÂNCREAS

O pâncreas sintetiza e secreta as enzimas inativas tripsinogênio, quimotripsinogênio, pró-elastase e pró-carboxipeptidase. As enteropeptidases do intestino ativam o tripsinogênio em tripsina e essa enzima ativa as demais em quimotripsina, elastase e carboxipeptidase para quebrarem mais proteínas em polipeptídeos.

INTESTINO

No epitélio do intestino há enteropeptidases e aminopeptidases, além de di e tripeptidases que degradam pequenos peptídeos em aminoácidos livres. Assim, oligopeptídeos e aminoácidos livres podem ser absorvidos.

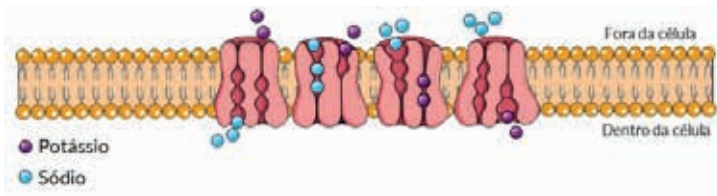
— *Bem, agora o aminoácido está livre, mas ele ainda precisa entrar na célula do epitélio intestinal (enterócito) e chegar até a célula de um tecido específico. Como isso tudo acontece?*

Ocorre o chamado “transporte ativo secundário” do lúmen intestinal para dentro do enterócito. Nesse tipo de transporte, o

aminoácido entra na célula com um íon sódio, no fluxo contrário à bomba sódio-potássio-ATPase ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$). Nunca ouviu falar nessa tal bomba ou não sabe exatamente o que ela faz?

Pois bem, a bioquímica está aqui para te ajudar! Essa bomba, muito importante para as células, nada mais é do que uma proteína cuja função é: transportar 3 íons sódio (Na^+) para fora da célula enquanto transporta 2 íons potássio (K^+) para dentro da célula, gastando uma molécula de energia chamada ATP (adenosina trifosfato). Ela faz isso para criar um meio intracelular mais concentrado em potássio e um meio extracelular mais concentrado em sódio, produzindo diferentes gradientes de concentração dentro e fora da célula. Veja a figura abaixo, que mostra a bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ em quatro momentos sequenciais, transportando íons:

Figura 4 – Bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$



Com essa diferença de gradientes de concentrações, fica mais fácil para o sódio entrar na célula, desde que haja uma proteína na membrana plasmática que permita a sua passagem. Esse fenômeno ocorre no enterócito, onde, com o sódio, um aminoácido “pega carona” e entra na célula!

Por isso o nome “transporte ativo secundário”, que se refere a um transporte ativo (pois gasta ATP) feito pela bomba de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, que vai criar o desequilíbrio de concentrações de só-

dio dentro e fora da célula, o que, secundariamente, permite a entrada do aminoácido no enterócito, junto do sódio.

— *Ok, agora o aminoácido já entrou no enterócito. Como ele sai e vai para os vasos sanguíneos?*

Ele chega ao sangue por difusão facilitada, isso quer dizer que há um canal proteico que permite que o aminoácido saia da célula e vá ao sangue, já que o aminoácido está mais concentrado na célula que no sangue.

— *Agora o aminoácido está no sangue, mas ainda precisa entrar em outra célula de um tecido do corpo humano que esteja precisando produzir proteínas. Como isso se dá?*

Do sangue para os tecidos ocorre o transporte ativo secundário novamente, da mesma maneira que o ocorrido na entrada do aminoácido para o enterócito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SMITH, Colleen; MARKS, Allan D; LIEBERMAN, Michael. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

2.3 HPV, ALZHEIMER E O SISTEMA UBIQUITINA-PROTEASSOMO

Como todo cientista curioso, após ter lido o título deste capítulo, você já deve estar se perguntando o que é o tal sistema ubiquitina-proteassomo e qual é a sua relação com o vírus HPV e com a Doença de Alzheimer, não é mesmo? Pois vamos descobrir!

Os aminoácidos provenientes da dieta juntamente com os aminoácidos componentes das proteínas celulares velhas que foram degradadas formam o conjunto, ou *pool*, de aminoácidos intracelular. Esse *pool* é dinâmico e há dois meios para a sua formação, que são:

a) **Lisossomos.** Organelas que contém catepsinas e proteases que fazem hidrólise ácida de proteínas extracelulares e dos receptores de membrana que precisam ser degradados. A hidrólise ocorre sem gasto de ATP.

b) **Sistema ubiquitina-proteassomo.** É um sistema que consome ATP. Na medida em que algumas proteínas da célula estão velhas ou sofreram danos oxidativos, elas precisam ser destruídas, originando aminoácidos livres que podem posteriormente construir novas proteínas.

— *Mas como isso acontece?*

A ubiquitina é uma proteína monomérica que faz ligação covalente com o aminoácido lisina. Geralmente ocorre a ligação de várias ubiquitinas a uma proteína que será destruída, ou seja, ocorre poliubiquitinação.

Proteínas marcadas para destruição devido a várias ligações com ubiquitina (proteínas poliubiquitinizadas) são conduzidas até o proteassomo.

O proteassomo é um complexo multiproteico de forma cilíndrica, com múltiplos sítios proteolíticos internos que quebra as pro-

teínas e libera aminoácidos livres e ubiquitinas intactas que podem ser reutilizadas.

— *E existe alguma aplicação prática desse conhecimento teórico tão específico?*

Claro que sim! Até o vírus chamado HPV (sigla em inglês para papiloma vírus humano), que nem é considerado um organismo vivo, sabe disso e você não...

— *Como assim? O que o HPV sabe que eu não sei?*

Nos Estados Unidos, aproximadamente 91% dos casos de câncer de ânus e de colo de útero diagnosticados anualmente são atribuíveis ao HPV.

Esse vírus possui uma proteína chamada E6 que promove a poliubiquitinação da proteína p53 das nossas células, a qual é, então, levada ao proteossomo e destruída. A p53 é chamada de “supressora tumoral”, pois é uma das responsáveis pela regulação do ciclo celular.

Em suma, a proteína E6 do HPV faz com que a nossa p53 seja poliubiquitinizada e destruída nos proteossomos, deixando o ciclo celular desregulado. Assim, uma célula com mutação no DNA que deveria sofrer morte programada (apoptose) poderá continuar viva e se multiplicar... o problema é que uma célula com mutações no DNA que se multiplica pode ser uma célula cancerígena! Eis a ligação entre o vírus do HPV e o câncer.

Assim, você acabou de descobrir como o HPV usa o nosso sistema ubiquitina-proteossomo para se multiplicar e acabar produzindo um câncer: o HPV promove a destruição de uma proteína importante e que NÃO DEVERIA ser destruída. Porém, você imagina o que pode acontecer caso o sistema ubiquitina-proteossomo não destrua proteínas quando DEVE?

A doença de Alzheimer é um exemplo disso, pois nessa doença neurodegenerativa existe uma disfunção no sistema ubiquitina-proteassomo que produz agregação de proteínas que prejudicam a vida dos neurônios. Na doença de Alzheimer ocorre atrofia, perda de neurônios e de sinapses em certas regiões do cérebro que estão relacionadas à memória e ao aprendizado, produzindo sintomas.

A morte dos neurônios ocorre porque se formam agregados de proteínas *tau* no meio intracelular e placas *beta*-amiloides no meio extracelular, prejudicando o funcionamento do sistema nervoso. Esses agregados de proteínas deveriam ser removidos pelo sistema ubiquitina-proteassomo, porém, devido a uma falha nesse sistema, os agregados ficam depositados e podem continuar acumulando até a morte de células cerebrais.

Assim, a atuação do HPV no câncer e a doença de Alzheimer foram dois exemplos do porquê estudar o sistema ubiquitina-proteassomo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *HPV and Cancer*. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>>. Acesso em 9 nov. 2016.

RIEDERER, B. M.; LEUBA, G.; VERNAY, A.; RIEDERER, I. M. The role of the ubiquitin proteasome system in Alzheimer's disease. *Experimental Biology and Medicine*, Maywood, v. 236, n. 3, p. 268-276, mar. 2011.

2.4 PARA ONDE VÃO OS AMINOÁCIDOS?

Nós já aprendemos que os aminoácidos que não são usados em nosso organismo não podem ser armazenados na forma de proteínas, por isso, eles são metabolizados.

Nesse processo de metabolismo há remoção dos grupos amino, enquanto as cadeias carbonadas irão originar glicose ou corpos cetônicos. Os processos de remoção do grupo amino são chamados de transaminação e desaminação.

Com a remoção dos grupos amino, os aminoácidos são transformados em *alfa*-cetoácidos, como por exemplo:

aspartato → oxaloacetato

alanina → piruvato

glutamato → *alfa*-cetoglutarato

Todos os aminoácidos transaminam para glutamato, exceto lisina e treonina. Esses dois aminoácidos sofrem desaminação direta pela enzima L-aminoácido oxidase.

Após a transaminação ou desaminação, os grupos amino (NH_3) formados nos tecidos são levados até o fígado na forma de glutamina (formada por glutamato + NH_3). Já quem leva os grupos amino dos músculos esqueléticos ao fígado é a alanina.

No fígado, o grupo amino (NH_3) é convertido em amônio (NH_4^+) e aspartato. O amônio (NH_4^+) é tóxico e deve ser convertido em ureia (no ciclo da ureia), produto que pode ser eliminado na urina.

Aminotransferases ou transaminases são as enzimas que fazem a transaminação, mas também fazem interconversões entre os aminoácidos, possibilitando que o balanço da quantidade intracelular de aminoácidos seja mantido.

— *O que acontece no ciclo da ureia?*

Os precursores NH_4^+ e o aspartato são metabolizados para formar ureia. Há gasto de 4 ATP.

— *E o que acontece se o nosso fígado falhar e o ciclo da ureia não converter amônio em ureia?*

Quando há falência hepática e a concentração de amônio começa a aumentar muito no sangue, pode ocorrer uma complicação clínica muito séria. Ocorre um distúrbio neuropsiquiátrico chamado encefalopatia hepática, caracterizado por alterações do estado mental e pelo coma. Veja só como o fígado e o ciclo da ureia são importantíssimos!

Por curiosidade, vale mencionar que a amônia, além de ser o produto do metabolismo de aminoácidos, também é produzida por bactérias intestinais urease-positivas. Portanto, em adultos com encefalopatia hepática crônica, o tratamento pode ser feito com lactulose (que diminui o pH na luz intestinal, fazendo com que as bactérias produzam amônio não absorvível, impedindo que mais amônio entre na corrente sanguínea) ou com antibióticos (para diminuir a existência de bactérias urease-positivas produtoras de amônio no intestino humano).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAISSANT, O.; MCLIN, V. A.; CUDALBU, C. Ammonia toxicity to the brain. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 36, n. 4, p. 595-612, jul. 2013.

2.5 ENZIMAS: ATALHO PARA REAÇÕES BIOQUÍMICAS

Para começar, tenha em mente que praticamente todos os processos essenciais à vida são dependentes da atividade das enzimas! Vamos entender isso melhor...

Enzimas são catalisadores biológicos, ou seja, elas aceleram as taxas de reações que seriam muito lentas para permitir a vida. Enzimas podem aumentar as taxas de reação em até milhões de vezes! As enzimas são encontradas em todos os tecidos e fluidos do corpo humano, tanto dentro quanto fora das células.

TIPOS DE ENZIMAS

a) Enzimas intracelulares: catalisam as reações de vias metabólicas.

b) Enzimas da membrana plasmática: catalisam reações químicas dentro de células, em resposta a sinais vindos de fora da célula.

c) Enzimas extracelulares: por exemplo, as enzimas do sangue, que são responsáveis pela coagulação, um processo importante na cicatrização de ferimentos.

— *O que é essa tal de catálise?*

As enzimas funcionam como um “atalho” para as rotas de reações químicas (lembre-se: em uma reação química um ou mais REAGENTES são transformados em um novo PRODUTO, usando nesse processo uma ENERGIA DE ATIVAÇÃO). Para que uma reação ocorra, é preciso que haja tanto energia suficiente quanto orientação correta das moléculas reagentes. Assim, as enzimas são um “atalho” porque a ação delas permite que as reações ocor-

ram com uma energia de ativação menor do que sem a participação enzimática.

— *O que é a chamada energia de ativação?*

Energia de ativação é a energia necessária para romper a barreira energética que dá início à reação química. E quem poderá nos ajudar com isso é a enzima, claro!

— *Como assim?*

As enzimas possuem um sítio ativo contendo a forma e o grupo funcional corretos para a ligação com os reagentes. Quando a enzima e o reagente (substrato) estão ligados, eles formam um complexo enzima-reagente cuja energia de ativação é muito menor, o que facilita o início da reação.

CARACTERÍSTICAS DAS ENZIMAS

- A macromolécula componente de quase todas as enzimas é a proteína, exceto para as ribozimas, cujo componente principal é o RNA, o ácido ribonucleico.
- Uma enzima faz parte da reação, porém permanece inalterada ao final do processo, pois é regenerada e pode participar de novas reações.
- Enzimas são catalisadores específicos para um determinado tipo de reagente, de acordo com a sua forma molecular.
- Uma vez que a maioria das enzimas são constituídas por proteínas, elas são suscetíveis à temperatura e ao pH (concentração de íons de hidrogênio no meio), fatores que podem alterar a forma da enzima e impedir o desempenho de sua função catalisadora.

CLASSIFICAÇÃO DAS ENZIMAS

De acordo com a International Union of Biochemistry (IUB), as enzimas são agrupadas em 6 classes funcionais:

Classificação da enzima	Propriedades
Oxidoredutase	Adiciona ou remove átomos de hidrogênio
Hidrolase	Adiciona uma molécula de água para quebrar outras moléculas
Liase	Adiciona água, amônia ou gás carbônico em ligações duplas ou remove-os para produzir ligações duplas
Isomerase	Realiza isomerização: altera a orientação espacial de uma molécula ou faz troca de grupos químicos
Ligase	Catalisa reações em que dois grupos químicos são ligados com o uso de energia em forma de ATP
Transferase	Transfere grupos funcionais entre moléculas de reagentes. Ex: cinases – transferem fosfato do ATP para outras moléculas

CLASSIFICAÇÃO DAS ENZIMAS PELA SUA COMPOSIÇÃO

a) **Simple.** Enzimas compostas inteiramente de proteína.

b) **Complexas ou holoenzimas.** Enzimas compostas de proteína e de uma pequena molécula orgânica. No caso das holoenzimas, a parte proteica somente é chamada de apoenzima quando a parte não proteica é a coenzima ou grupo prostético. Caso a ligação entre as partes seja covalente, será um grupo prostético, porque o grupo se liga de forma permanente à enzima.

Vale ressaltar que muitos grupos prostéticos e coenzimas são derivados solúveis de vitaminas e que, por isso, quando há insuficiência vitamínica os sintomas clínicos geralmente surgem devido ao mau funcionamento das enzimas, pois elas dependem de grupos prostéticos e coenzimas para cumprirem suas funções.

— *Mas o que as coenzimas fazem de tão importante para o bom funcionamento das enzimas?*

São fornecedores de elétrons ou transportadores de grupos químicos, carregando-os de um reagente para outro. Exemplos:

- NADH e FADH₂ que podem fornecer elétrons;
- Piridoxal fosfato que carrega amina (-NH₂).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CLARK, Jim. *Proteins as enzymes*. 2013. Disponível em: <<http://www.chemguide.co.uk/organicprops/aminoacids/enzymes.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Enzymes*. 2007. Disponível em: <<http://www.rsc.org/Education/Teachers/Resources/cfb/enzymes.htm>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Enzymes, Kinetics and Diagnostic Use*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/enzyme-kinetics.php#intro>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

2.6 ENZIMAS: ESPECIFICIDADE E PROPRIEDADES

ESQUEÇA O MODELO “CHAVE-FECHADURA”

De acordo com o modelo “chave-fechadura”, uma enzima liga-se de forma específica a um reagente. Porém, saiba que isso é uma simplificação da atuação das enzimas.

Ainda que as enzimas sejam altamente específicas para o tipo de reação que catalisam, o mesmo não é verdadeiro para os substratos que elas atacam. Por exemplo: álcool desidrogenase (ADH) sempre catalisa reações de oxidação-redução, mas ataca diferentes álcoois, variando a partir de metanol para butanol, sendo o etanol o substrato preferido. Isso ocorre porque as enzimas geralmente são mais ativas para um substrato particular. Além disso, existem as isoenzimas, que são enzimas diferentes, capazes de agir em um mesmo substrato produzindo um mesmo produto. Isoenzimas são produtos de genes que diferem ligeiramente.

Atualmente, o modelo mais aceito para explicar a especificidade da interação enzima-substrato é o modelo “encaixe-induzido”. Esse modelo propõe que a interação inicial entre a enzima e o substrato é relativamente fraca, mas que essas interações rapidamente induzem mudanças conformacionais na enzima, fortalecendo a ligação e trazendo sítios catalíticos mais próximos ao substrato. Veja a figura a seguir:

Figura 5 – Ação das enzimas



FATORES QUE AFETAM A ATIVIDADE DAS ENZIMAS

a) **Temperatura.** Com o aumento da temperatura, aumenta a energia cinética e, conseqüentemente, a chance de a reação ocorrer. Porém, há um pico máximo de temperatura para o aumento de energia cinética que, quando ultrapassado, altera a forma ideal das enzimas, pois desfaz as suas ligações e provoca desnaturação da sua parte proteica. Em geral, a temperatura ideal para as enzimas em humanos é a temperatura corporal fisiológica (aproximadamente $37,5^{\circ}\text{C}$).

b) **pH.** Assim como a temperatura muito elevada, o pH fora do ideal gera ruptura de ligações intra e intermoleculares das enzimas, causando perda de efetividade. Por isso, cada enzima possui uma faixa de pH ideal para a sua ação de catalisador, como por exemplo, as enzimas gástricas que atuam em pH ácido e as enzimas duodenais que atuam em pH básico.

c) **Concentração da enzima e do reagente.** A maior concentração de enzima e maior concentração do reagente aumentam a taxa

em que a reação ocorre. Porém, no caso do reagente, a partir de um determinado ponto o aumento em sua concentração não altera mais a taxa de ocorrência da reação devido à saturação dos sítios ativos das enzimas.

d) **Inibição enzimática.** Algumas substâncias reduzem ou mesmo cessam a atividade catalítica das enzimas porque bloqueiam ou distorcem o sítio ativo das enzimas, produzindo inibição das reações.

TIPOS DE INIBIDORES

a) **Competitivos.** São aqueles que se ligam exclusivamente à enzima livre. Esses inibidores impedem a ligação da enzima com o reagente quando estão ligados a ela. São assim denominados porque impedem que interações inibidor-enzima e reagente-enzima ocorram ao mesmo tempo.

b) **Não competitivos.** Fazem ligação tanto com a enzima livre quanto com o complexo reagente-enzima. Esses inibidores modificam o formato da enzima, o que prejudica a sua atividade, mas não impedem a interação reagente-enzima.

c) **Incompetitivos.** Ligam-se exclusivamente ao complexo reagente-enzima, e também prejudicam a atividade da enzima, porém sem impedir a interação reagente-enzima.

ENZIMAS ALOSTÉRICAS

Além das enzimas simples que interagem apenas com substratos e inibidores, existe uma classe de enzimas que se ligam a outras moléculas fisiologicamente importantes, as quais modulam a atividade dessas enzimas, denominadas enzimas alostéricas. As mo-

léculas que se ligam aos sítios alostéricos são conhecidas como efetores, os quais causam alterações conformacionais que são transmitidas através de toda a enzima e, assim, afetam o sítio catalítico.

Efetores que aumentam a atividade catalítica da enzima são conhecidos como efetores positivos. Os efetores que diminuem ou inibem a atividade catalítica são efetores negativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CLARK, Jim. *Proteins as Enzymes*. 2013. Disponível em: <<http://www.chemguide.co.uk/organicprops/aminoacids/enzymes.html>>.

Acesso em: 9 nov. 2016.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Enzymes*. 2007. Disponível em: <<http://www.rsc.org/Education/Teachers/Resources/cfb/enzymes.htm>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Enzymes, Kinetics and Diagnostic Use*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/enzyme-kinetics.php#intro>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

2.7 ENZIMAS NA PRÁTICA CLÍNICA

AS ENZIMAS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS

A medição dos níveis sanguíneos de várias enzimas é uma importante ferramenta no rastreamento e no diagnóstico de doenças. Por exemplo, a presença de algumas enzimas específicas no soro indica que houve dano tecidual ou celular, resultando na liberação de componentes intracelulares para o sangue. Assim, pode ser detectada uma lesão em órgãos como fígado, coração, entre outros.

PODEM SER PESQUISADAS NO SANGUE
AS SEGUINTEZ ENZIMAS:

a) **Aminotransferases ALT** (alanina transaminase ou TGP) e **AST** (aspartato transaminase ou TGO). Os seres humanos expressam uma AST citosólica e uma AST mitocondrial. Essas enzimas, quando em número elevado, podem indicar lesão no fígado. Normalmente, em doenças do fígado que não são de origem viral a proporção de ALT / AST é inferior a 1. No entanto, na hepatite causada por vírus a proporção de ALT / AST será maior do que 1.

b) **Troponina I cardíaca (T1c)**, **lactato desidrogenase (LDH)** e **creatina-cinase (CK)**. São geralmente analisadas no diagnóstico de infarto cardíaco. As troponinas são complexos compostos por três proteínas reguladoras (troponina C, I e T) ligados à tropomiosina e são encontrados no tecido muscular esquelético e cardíaco, mas não no músculo liso. Troponinas cardíacas encontradas no sangue, especificamente troponina I e T, são excelentes marcadores

de infarto do miocárdio, bem como para qualquer outro tipo de dano ao músculo cardíaco. A creatina-cinase é encontrada principalmente no coração, no músculo esquelético e no cérebro. A CK-MM é a isoenzima predominante no músculo esquelético; a CK-MB é presente em maior quantidade no coração; e a CK-BB é a isoenzima característica do cérebro.

c) **Gama-glutamiltransferase (GGT)**. Atua no metabolismo da glutatona e no transporte de aminoácidos através da membrana. A avaliação dos níveis de GGT no sangue é usada para o diagnóstico de doenças no fígado e no sistema biliar, bem como doenças do pâncreas. Além disso, agregados de proteínas contendo GGT circulam no sangue em determinadas patologias, como na síndrome metabólica, no alcoolismo e na doença hepática crônica.

d) **Anidrase carbônica (AC)**. Catalisa a formação de ácido carbônico (H_2CO_3) a partir de CO_2 e H_2O no sangue. Seres humanos expressam 15 isoformas de ACs. No líquido, o aumento de AC pode ser indicio de doenças cerebrais. O aumento dos níveis séricos de AC III está associado também ao infarto cardíaco. As ACs também são alvos farmacológicos no controle da hipertensão arterial, do glaucoma e da epilepsia. Além disso, inibidores de ACs renais podem ser úteis na cistinúria (doença caracterizada por aumento de cistina na urina).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CLARK, Jim. *Proteins as Enzymes*. 2013. Disponível em: <<http://www.chemguide.co.uk/organicprops/aminoacids/enzymes.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Enzymes*. 2007. Disponível em: <<http://www.rsc.org/Education/Teachers/Resources/cfb/enzymes.htm>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Enzymes, Kinetics and Diagnostic Use*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/enzyme-kinetics.php#intro>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

2.8 HOMOCISTEINEMIA E A IMPORTÂNCIA DOS COFADORES

Você já sabe que as enzimas catalisam as reações bioquímicas e que os cofatores são moléculas necessárias para que uma enzima esteja funcionando adequadamente. Agora vamos falar sobre alguns cofatores importantes no metabolismo de aminoácidos. São eles:

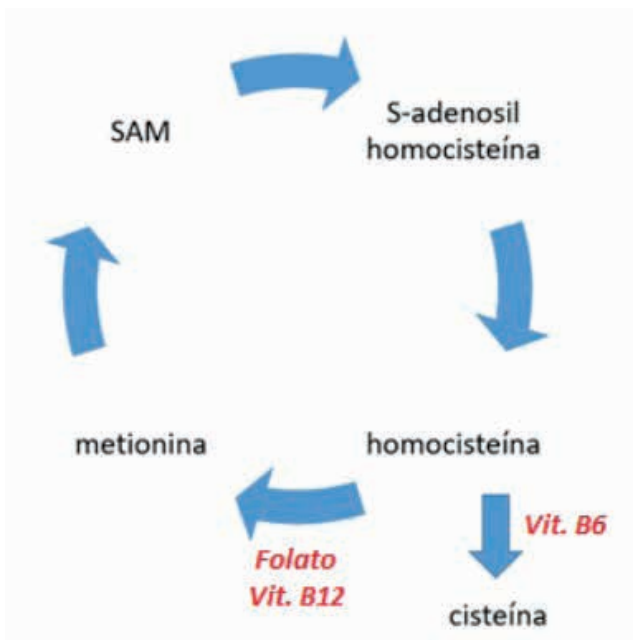
- SAM (S-adenosil-metionina)
- Vitamina B6 (piridoxal fosfato)
- Vitamina B12
- Ácido fólico (tetra-hidrofolato)
- Biotina
- Biopterina (tetra-hidrobiopterina)

SAM (S-ADENOSIL-METIONINA), VITAMINA B6,
VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO (FOLATO)

SAM é um cofator para reações de transferência do grupo metil, como por exemplo, para a conversão de noradrenalina à adrenalina e para a metilação do DNA.

Ao transferir o grupo metil, o SAM é transformado em S-adenosil-homocisteína que, quando clivada, origina homocisteína. Veja o esquema abaixo:

Figura 6 – Via metabólica da homocisteína



Legenda: Vit. = vitamina. Em preto - substratos; em vermelho – cofatores.

A homocisteína sofre a ação da enzima metionina sintetase e produz a metionina (um aminoácido essencial). Essa reação requer metil-tetra-hidrofolato para doar o grupo metil, o que só pode ocorrer com a participação da vitamina B12.

A homocisteína, quando convertida em cisteína, requer como cofator a vitamina B6.

— *Entendi. Mas o que eu ganho por saber disso?*

Além de boas notas em disciplinas de Bioquímica, você também entenderá como um paciente pode ter problemas se estiver com altos níveis de homocisteína no sangue, ou seja, com homocisteinemia.

A HOMOCISTEINEMIA

É uma família de distúrbios hereditários resultantes de defeitos em genes envolvidos na conversão de metionina em cisteína. Quando a metionina não é convertida em cisteína, há aumento dos níveis de homocisteína no sangue e na urina.

— *E qual o problema disso?*

A homocisteinemia é uma síndrome associada a osteoporose, ectopia ocular, defeitos ósseos, defeitos de coagulação, tromboembolismo, etc. Pode incorrer ou não em retardo mental.

Porém, existe ainda a homocisteinemia que não possui causa genética hereditária, mas que é resultado da deficiência vitamínica, ou seja, da deficiência de cofatores, tais como: vitamina B6, vitamina B12 e folato.

Agora, suponha que um paciente tem aumento de homocisteína e diminuição de metionina no sangue, por falha na reação cujos cofatores são a vitamina B12 e o folato. Como saber se a deficiência é de folato ou de vitamina B12?

A enzima metilmalonil-CoA mutase também requer vitamina B12 como cofator, mas não requer folato. Portanto, quando a deficiência de vitamina B12 é a causa da homocisteinemia, há também aumento de ácido metilmalônico no sangue (acidemia metilmalônica), por falha da via onde a metilmalonil-CoA mutase atua.

Por isso, em homocisteinemias de causa não genética, suscitadas por deficiência vitamínica, os níveis de metionina e de ácido metilmalônico no sangue permitem um diagnóstico diferencial. Assim:

Homocisteína alta + metionina alta + ácido metilmalônico normal = deficiência de vitamina B6.

Homocisteína alta + metionina baixa + ácido metilmalônico normal = deficiência de folato.

Homocisteína alta + metionina baixa + ácido metilmalônico alto = deficiência de vitamina B12.

Observação: não decore esse esquema! Tente compreender a explicação e exercite seu raciocínio clínico.

BIOTINA

A biotina é um cofator essencial para a síntese de succinil-CoA, o qual faz parte do ciclo de Krebs.

BIOPTERINA

A biopterina atua na biossíntese da tirosina, e age da seguinte forma: a hidroxilação do aminoácido essencial fenilalanina produz tirosina; o cofator dessa reação é a biopterina. Quando há um defeito nessa reação, ocorre uma doença chamada fenilcetonúria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAISSANT, O.; MCLIN, V. A.; CUDALBU, C. Ammonia toxicity to the brain. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 36, n. 4, p. 595-612, jul. 2013.

BYDŁOWSKI, S. P.; MAGNANELLI, A. C.; CHAMONE, D. A. Hiper- Homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 71, n. 1, p. 69-63, jul. 1998.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Amino Acid Synthesis and Metabolism*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/amino-acid-metabolism.php>>. Acesso em: 8 nov. 2016.

3 LIPÍDIOS

3.1 CONHECENDO AS GORDURAS

Gorduras ou lipídios são macromoléculas biológicas que, ao contrário das proteínas e ácidos nucleicos, não são agrupadas por suas semelhanças estruturais, mas sim por sua característica de solubilidade. Os lipídios são insolúveis em água (solvente polar) e são solúveis em solventes apolares. Eles interagem entre si por meio das forças de Van der Waals.

Algumas das funções dos lipídios no corpo humano são:

- Compor a estrutura das membranas biológicas. Exemplos: fosfoglicerídeos, esfingolipídios, colesterol.
- Reservar energia. Exemplo: especialmente os triacilgliceróis.
- Atuar como mensageiros extracelulares e componentes de cascatas de reações intracelulares. Exemplo: esteroides.

TIPOS DE LIPÍDIOS

A) ÁCIDOS GRAXOS

São moléculas de hidrocarbonetos (C-H) de cadeia longa com radical de ácido carboxílico (OH – C = O ou COOH) numa extremidade. Os ácidos graxos que não contêm ligações duplas carbono-carbono são denominadas ácidos graxos saturados. Aqueles que contêm ligações duplas são os insaturados.

Na nomenclatura, primeiro é designado o número de átomos de carbono, seguido do número de sítios de instauração. Por exemplo, o ácido palmítico é um ácido graxo de 16 carbonos com nenhuma insaturação, logo, é designado por 16:0.

Quanto maior o número de carbonos no ácido graxo, maior o seu ponto de fusão. No entanto, quanto maior o número de pontos de insaturação (ligações duplas), menor o ponto de fusão.

Dessa forma, os ácidos graxos saturados com menos de oito átomos de carbono são líquidos à temperatura fisiológica, enquanto aqueles contendo mais de dez carbonos são sólidos. Assim, os óleos de vegetais são mais insaturados e são líquidos à temperatura ambiente. Em contraste, as gorduras de origem animal contêm mais ácidos graxos saturados e são sólidos.

O ômega-3 é um exemplo de ácido graxo essencial, ou seja, um tipo que não é produzido pelo organismo humano e que, por isso, precisa estar na dieta para que seja absorvido e cumpra suas funções.

O termo ômega refere-se à extremidade mais distante do átomo de carbono do grupo do ácido carboxílico (-COOH). Por exemplo: no ácido graxo ômega-3 a posição do primeiro local de insatura-

ção (ligação dupla carbono-carbono) está entre o terceiro e o quarto átomos de carbono, a partir da extremidade ômega.

B) TRIACILGLICERÓIS

São compostos formados por um glicerol e três ácidos graxos esterificados. Eles são componentes do tecido adiposo, o qual serve como reserva energética e também como isolante térmico na camada subcutânea.

C) FOSFOGLICERÍDIOS

São formados por glicerol, dois ácidos graxos e um ácido fórfico. São moléculas anfipáticas, ou seja, há uma extremidade apolar e uma cabeça polar.

Os fosfoglicerídeos são o principal componente lipídico das membranas biológicas, mas o componente extra pode ser: o hidrogênio, formando ácido fosfatídico; a colina, formando fosfatidilcolina; a serina, formando a fosfatidilserina; a etanolamina, formando a fosfatidiletanolamina; e o inositol, formando o fosfatidilinositol.

D) ESFINGOLIPÍDIOS

Consiste em um amino-álcool ligado aos ácidos graxos através de uma ligação amida. Também são componentes de membranas biológicas.

E) CERAS

São formadas por um ácido graxo de cadeia longa e um álcool alifático de cadeia longa. São impermeabilizantes e protetores de plantas e animais. Exemplo: glândula uropigial de aves, cera de abelha.

F) ESTEROIDES

Não possuem ácidos graxos em sua estrutura. Um esteroide importante é o colesterol, que possui um grupamento hidroxila polar que lhe confere um fraco caráter anfipático. O colesterol é componente de membranas biológicas, e, além disso, é o precursor metabólico de:

- Hormônios sexuais femininos e masculinos, como estrógeno e testosterona, por exemplo;
- Glicocorticoides e mineralocorticoides que são produzidos nas glândulas adrenais e apresentam funções vitais na regulação do metabolismo e no balanço hídrico;
- Ácidos e sais biliares que atuam como emulsificantes para absorver gorduras no intestino;
- Vitamina D, fundamental no metabolismo do cálcio e na formação do tecido ósseo.

G) TERPENOS

Formados por isoprenoides. Exemplo: vitaminas E e K, óleos aromáticos de vegetais. A vitamina E é antioxidante e, por isso, protege as células de danos feitos por radicais livres que podem levar ao câncer e que causam envelhecimento celular. A vitamina K é importante para o bom funcionamento da coagulação sanguínea.

H) LIPOPROTEÍNAS

São formadas por proteínas e lipídios e sua função é transportar lipídios no sangue e regular o seu metabolismo. Apolipoproteína é a fração proteica da lipoproteína. Veja a seguir as principais lipoproteínas:

- Quilomícron: lipoproteína menos densa, transportadora de triacilglicerol proveniente da dieta.
- VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*): transporta triacilglicerol produzido no corpo humano.
- IDL (*Intermediary Density Lipoprotein*): é produzida na transformação de VLDL em LDL.
- LDL (*Low Density Lipoprotein*): é a principal transportadora de colesterol no sangue, por isso, é chamada de “colesterol ruim”, uma vez que está associada à formação de placas de gordura nas artérias.
- HDL (*High Density Lipoprotein*): sua função é retirar o colesterol do sangue, por isso, é chamado de “colesterol bom”.

I) EICOSANOIDES

Quando os fosfolipídios das membranas celulares sofrem ação da fosfolipase A2, é formado o ácido araquidônico. Os metabólitos do ácido araquidônico são os eicosanoides, tais como: prostaglandinas, tromboxanos, epóxidos, leucotrienos, hidroperóxidos.

Os eicosanoides são mediadores da resposta inflamatória e as enzimas responsáveis pela sua produção, particularmente as cicloxigenases (COX-1 e COX-2), são, muitas vezes, os alvos farmacológicos de anti-inflamatórios como a aspirina e o ibuprofeno. Esses fármacos inibem a formação de tromboxanos e de prostaglandinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LABORATÓRIO DE PROTEÍNAS TÓXICAS DA UFRGS. *Ativação da rota dos eicosanoides*. Porto Alegre, 2011. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/laprottox/o-que-fazemos/linhas-de-pesquisa/ureases-propriedades-nao-enzimaticas/ativacao-da-rota-dos-eicosanoides>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Biochemistry of Lipids*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/lipids.php#omega>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA. *Lipídios*. Disponível em: <http://www.dbm.ufpb.br/DBM_bioquimica_monitoria.htm>. Acesso em: 9 nov. 2016.

3.2 DIGERINDO GORDURAS

Na dieta humana, a maior parte dos lipídios corresponde a triacilgliceróis (TAG), cuja digestão se dá pela enzima lipase, a qual transforma TAG em dois ácidos graxos livres e 2-monoacilglicerol.

Há duas lipases que são as principais responsáveis pela digestão dos TAG, a lipase gástrica (que atua no estômago) e a lipase pancreática (que é produzida pelo pâncreas, mas atua no intestino). Esta última é a responsável por 70-90% da hidrólise dos TAG e aquela por 10-30%.

a) **Lipase gástrica.** Sua atividade é máxima no pH ácido, entre 5 a 5,4, quando faz a conversão de TAG para um ácido graxo livre e um diacilglicerol.

b) **Lipase pancreática.** Transforma o TAG em 2 ácidos graxos livres + 2-monoacilglicerol. Exige a presença de uma coenzima, a colipase. A colipase é uma proteína anfipática que faz a ancoragem da lipase sobre as partículas de gordura. Além dessas lipases, há outras enzimas responsáveis pela hidrólise dos demais lipídios da dieta, como fosfolipídios e galactolipídios.

No entanto, há um problema: como você já sabe, os lipídios são apolares e o trato digestivo onde está a lipase é polar! Assim, essa enzima tem dificuldade para entrar em contato com os lipídios, pois eles estão passando pelo trato gastrointestinal em forma de grandes glóbulos de gordura. Para resolver isso, convocamos o fígado!

O fígado produz uma substância chamada bile, a qual fica armazenada na vesícula biliar. Sob ação hormonal da colecistoquinina, a vesícula se contrai e libera a bile diretamente no duodeno (parte do intestino) onde ela encontra os lipídios e facilita a ação da lipase.

— *E o que exatamente a bile faz quando encontra os lipídios?*

A bile faz a emulsificação das gorduras, ou seja, desmancha os grandes glóbulos de gordura que vinham pelo trato digestivo em

partículas menores. Os sais biliares e fosfolipídios da bile são anfipáticos, ou seja, contêm uma porção polar e uma outra apolar. Assim, quando entram em contato com os lipídios, eles permitem que os grandes glóbulos de gordura fiquem separados em partículas menores, mesmo estando em um meio polar. Isso aumenta a superfície de contato com a lipase, facilitando a digestão das gorduras.

— *Então com a ajuda da bile, a lipase consegue liberar ácidos graxos livres e 2-monoacilglicerol no intestino?*

Na verdade, os ácidos graxos livres e 2-monoacilglicerol continuam sendo muito pouco solúveis no meio aquoso do intestino, por isso, eles são transportados em micelas.

— *O que são micelas?*

São formadas pelos sais biliares e fosfolipídios da bile em conjunto com os ácidos graxos livres e monoacilglicerol. Elas são bem menores que as partículas de gordura e existem apenas para que seja feito o transporte ao longo do intestino até que ocorra a sua completa absorção. Também são transportados junto com as micelas as vitaminas lipossolúveis e o colesterol.

As micelas não são absorvidas inteiras, mas são pequenas o suficiente para adentrarem entre os microvilos (reentrâncias da membrana celular das células do intestino) e permitirem o contato dos lipídios com a superfície dos enterócitos que vão absorvê-los.

Os ácidos graxos livres e 2-monoacilglicérol são absorvidos aos poucos, ultrapassando a membrana de células intestinais (enterócitos) sem maiores problemas, porque as membranas biológicas são lipoproteicas e, conseqüentemente, permeáveis a solutos apolares como os lipídios. Dentro do enterócito, o 2-monoacilglicerol e os ácidos graxos formam novamente os TAG, os quais se unem ao co-

lesterol e a vitaminas lipossolúveis, formando uma lipoproteína chamada quilomícron, produzida no retículo endoplasmático.

O quilomícron é uma lipoproteína, pois sua capa exterior é formada por proteínas (polares) e fosfolipídios, além de conter em seu interior as moléculas apolares (TAG, vitaminas lipossolúveis e colesterol). A capa polar é o que permite aos quilomícrons sua solubilidade no sangue.

Porém, os quilomícrons são partículas grandes demais para entrarem direto na luz dos capilares intestinais, logo, eles são transportados via sistema linfático (pelo ducto torácico) até as grandes veias do pescoço, quando adentram a circulação sanguínea.

No endotélio dos vasos sanguíneos há a enzima lipoproteína lipase, a qual degrada os TAG para que as células dos tecidos possam absorver os ácidos graxos e o glicerol dos quilomícrons. Os quilomícrons, após cumprirem sua função de transporte, são degradados no fígado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIOACTIVE FOODS. *Omega in your Body*. Disponível em <<http://www.1life63.com/en/omega-in-your-body-digestion-of-lipids/digestion-of-lipids>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

CONJOINT. *Digestion and Absortion of Fats*. Disponível em: <<http://courses.washington.edu/conj/bess/fats/fats.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

3.3 QUEIMANDO GORDURAS - PARTE I

Vamos revisar alguns conceitos...

O ácido graxo é a molécula que junto com o glicerol forma os triacilgliceróis (TAG = 3 ácidos graxos + 1 glicerol).

A reação de oxidação/redução envolve a transferência de elétrons entre os reagentes, sendo o doador de elétrons quem se oxida e o receptor de elétrons quem se reduz.

— *Assim, com base nesses dois conceitos, o que é oxidação de ácidos graxos?*

A oxidação de ácidos graxos consiste na liberação da energia dos ácidos graxos, transformando-os em acetil-CoA (que entra no ciclo de Krebs), NADH e FADH₂ (que entram na fosforilação oxidativa) para formação de ATP.

— *Mas como os ácidos graxos são transformados em acetil-CoA, NADH e FADH₂?*

Logo vamos descobrir! Antes disso vamos contextualizar onde e quando essa transformação ocorre.

AS FONTES DE ÁCIDOS GRAXOS

As principais fontes de ácidos graxos são:

- a) os triacilgliceróis da dieta;
- b) os triacilgliceróis que estão armazenados no tecido adiposo.

No caso dos ácidos graxos provenientes da dieta, eles só serão oxidados e produzirão energia no corpo humano quando a ali-

mentação for rica em gorduras e pobre em carboidratos, caso contrário, o corpo prefere usar como fonte energética os carboidratos e só vai armazenar os lipídios!

— *Mas por que isso? O que os carboidratos têm que os lipídios não têm?*

Vamos tomar como exemplo de carboidrato o amido, cujo metabolismo origina glicose, e como exemplo de lipídio o triacilglicerol, que forma ácidos graxos.

Ainda que a gordura tenha 9 kcal por grama e a glicose apenas 4 kcal, a glicose é a principal fonte de energia no corpo humano. Isso ocorre porque a maioria dos tecidos celulares metaboliza glicose para obter energia em forma de ATP, tanto por via anaeróbia (glicólise – sem uso de O_2) quanto por via aeróbia (ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa – com uso de O_2), sendo que a via aeróbia exige a presença de mitocôndrias.

Já o uso de ácido graxo para obter energia requer O_2 e a presença de mitocôndrias. Por isso, a grande maioria dos tecidos tem preferência pela glicose, especialmente o sistema nervoso, as hemácias, os testículos e os ovários. Alguns tecidos fazem uso dos lipídios (ácidos graxos), tais como: fígado, coração e músculo esquelético. E é por isso que fazer exercícios físicos “queima” gordura, porque os músculos são capazes de gastar as reservas lipídicas para liberar energia!

Os triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo podem ser usados, por exemplo, em períodos de jejum.

— *Então a maioria dos tecidos do corpo humano só quer saber de glicose? Mas, no jejum, eles mudam de ideia?*

Na verdade, durante o jejum entram em cena novos elementos: os corpos cetônicos!

— *De onde vêm esses tais corpos cetônicos?*

Eles são produzidos pelo fígado, depois da OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS.

Diferentemente dos músculos esqueléticos e do coração, o fígado é “generoso”, pois quando usa os ácidos graxos e produz os corpos cetônicos, libera-os na corrente sanguínea para que sejam usados em outros tecidos do corpo humano, como, por exemplo, no sistema nervoso, que não pode parar de funcionar durante o jejum!

Assim, com a ajuda do fígado, os demais tecidos do corpo humano que preferem glicose, na falta dela, acabam usando corpos cetônicos para produzir ATP.

Agora você já sabe qual a importância da oxidação dos ácidos graxos para o nosso corpo, vamos aprender mais sobre esse processo.

OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

Há regulação da oxidação de ácidos graxos pelos hormônios, especialmente insulina, glucagon, adrenalina e cortisol. Os três últimos induzem a lipólise (quebra do tecido adiposo), enquanto a insulina contribui para a formação de mais tecido adiposo.

Quando glucagon (liberado no jejum), cortisol (que aumenta seus níveis no estresse fisiológico) e adrenalina (produzida no exercício físico) estão em alta na corrente sanguínea, há lise de gorduras e liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo. Os ácidos graxos então são transportados pela albumina para os tecidos que os oxidam (fígado, coração e músculos esqueléticos).

Quando os ácidos graxos adentram as células hepáticas, eles podem ser oxidados tanto dentro das mitocôndrias, onde ácidos graxos de cadeia curta e média entram por difusão passiva, quanto

nos peroxissomos, onde os ácidos graxos de cadeia muito longa são transformados em cadeia longa.

Mas, para entrar na membrana mitocondrial interna, os ácidos graxos de cadeia longa (que são os principais da dieta e do tecido adiposo) precisam primeiro ser ativados em uma reação com a coenzima A no citoplasma e, depois, precisam de um transporte especial, o sistema transportador da carnitina.

Esse transporte é um ponto importante na regulação do metabolismo de ácidos graxos, pois o transporte da carnitina é inibido pelo malonil-CoA após a ingestão de refeições ricas em carboidratos. Ou seja, se você quer queimar gorduras, não fique devorando carboidratos o dia todo!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYNES, John; DOMINICZAK, Marek H. *Bioquímica médica*. Barueri: Manole, 2000.

OREGON STATE UNIVERSITY. Disponível em: <<http://oregonstate.edu/dept/biochem/hhmi/hhmiclasses/biochem/lectnoteskga/2kjan14lecturenotes.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

3.4 QUEIMANDO GORDURAS - PARTE II

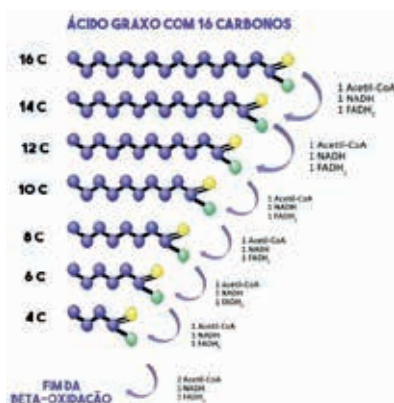
Agora que você já entendeu o contexto da oxidação dos ácidos graxos, vamos para o que interessa...

A BETA-OXIDAÇÃO

Na beta-oxidação dos ácidos graxos o carbono *beta* do ácido graxo é oxidado e, em seguida, há clivagem entre os carbonos *alfa* e *beta* pela tiolase. Há também ação da acetil-CoA desidrogenase.

Esse ciclo da *beta*-oxidação se repete formando acetil-CoA, FADH₂ e NADH em cada ciclo, sendo que o número de repetições do ciclo depende do número de carbonos do ácido graxo envolvido. O ciclo prossegue até que o ácido graxo inteiro tenha sido convertido em vários acetil-CoA, os quais liberam energia durante o ciclo de Krebs. Veja a figura abaixo:

Figura 7 - A *beta*-oxidação dos ácidos graxos



Legenda: C = carbonos

Já FADH₂ e NADH produzidos na *beta*-oxidação, ainda na própria mitocôndria, participam da fosforilação oxidativa, liberando muita energia em forma de ATP.

Porém, quando há excesso de acetil-CoA no fígado, este órgão passa a usá-los na produção de corpos cetônicos (cetogênese) para que haja liberação do CoA e, assim, possa continuar ocorrendo a *beta*-oxidação.

Apesar de o fígado não usar como fonte energética os corpos cetônicos, estes são liberados na corrente sanguínea e são usados por outros tecidos que não fazem *beta*-oxidação de ácidos graxos.

CETOGÊNESE

A partir do acetil-CoA, a enzima HMG-CoA sintase produz HMG-CoA, a qual depois é quebrada originando acetoacetato. Acetoacetato é um dos corpos cetônicos, que é capaz de produzir os demais corpos cetônicos: o *beta*-hidroxibutirato e a acetona.

Nos tecidos extra-hepáticos, o *beta*-hidroxibutirato sofre metabolismo até formar novamente acetil-CoA, o qual pode liberar energia no ciclo de Krebs. Note que o *beta*-hidroxibutirato é o corpo cetônico preferido, porque a acetona é volátil e pode ser dissipada pelo pulmão, enquanto o acetoacetato é convertido em *beta*-hidroxibutirato, pois produz mais ATP.

DIABETES

Uma aplicação prática importante da matéria discutida neste capítulo é a enfermidade chamada *diabetes mellitus*, doença que cursa com a deficiência relativa ou completa de insulina. Na cetoacidose

diabética (estado metabólico que um paciente diabético, geralmente do tipo 1, pode desenvolver quando sua doença não está controlada) há falta de insulina. Conseqüentemente, a glicose não consegue entrar nas células para liberar energia. Então o corpo humano age como se estivesse em jejum e começa a oxidar ácidos graxos e a produzir corpos cetônicos. Com isso, há uma série de complicações clínicas graves como acidose e desidratação, sendo um dos sinais identificáveis o hálito cetônico (acetona volátil sendo eliminada pela expiração). Veja a figura abaixo:

Figura 8 - Características da Diabetes



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYNES, John; DOMINICZAK, Marek H. *Bioquímica médica*. Barueri: Manole, 2000.

OREGON STATE UNIVERSITY. Disponível em: <<http://oregonstate.edu/dept/biochem/hhmi/hhmiclasses/biochem/lectno-testkga/2kjan14lecturenotes.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

3.5 PRODUÇÃO DE LIPÍDIOS E A DOENÇA DO FÍGADO GORDUROSO

A DOENÇA DO FÍGADO GORDUROSO

A doença do fígado gorduroso ou a esteatose hepática é histologicamente caracterizada pelo acúmulo anormal de gotículas de lipídios no fígado, sendo que pode haver progressão para hepatite e cirrose. Ocorre o acúmulo de ácido fosfatídico e diacilglicerol nos hepatócitos e sobrecarga de células estreladas com colesterol. Nessa patologia há aumento na produção e diminuição da degradação de lipídios hepáticos. Sabe-se que existe uma relação entre a obesidade e a resistência à insulina. Ou seja, essa é uma doença que tem por base uma alteração na síntese de ácidos graxos!

SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

Você pode pensar que a via de síntese de ácidos graxos (AG) é o inverso da sua via de degradação/oxidação mas, para o seu próprio bem, as coisas não são tão simples assim no corpo humano...

Essas vias precisam ser muito bem reguladas, por isso ocorrem em compartimentos celulares diferentes: a síntese ocorre no citoplasma e a degradação/oxidação ocorre na mitocôndria. Além disso, há diferenças nos cofatores envolvidos, sendo que a síntese gasta energia, ou seja, oxida o NADPH a NADP^+ , enquanto a oxidação produz NADH e FADH_2 . O que há em comum entre essas duas vias é o acetil-CoA.

1º PASSO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

Síntese da malonil-CoA pela acetil-CoA carboxilase (ACC). ATENÇÃO: Essa enzima é o principal sítio de regulação da via, ela precisa de ATP, biotina e CO₂ para reagir. Além disso, para a regulação dessa enzima há também:

- necessidade de modificação conformacional da enzima: o citrato induz conformação que ativa a síntese de malonil-CoA, enquanto os AG de cadeia longa inibem a via (o que é bastante óbvio, pois se há bastante AG disponíveis, não há necessidade de sintetizar mais!);
- controle hormonal da ACC, cuja ação é estimulada pela insulina e inibida pela adrenalina.

2º PASSO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

O malonil-CoA sofre ação da enzima ácido graxo sintase, que após uma série de reações, produz o ácido palmítico (palmitato). Por fim, o palmitato poderá passar por alongamento da cadeia ou formação de insaturações para produzir outros ácidos graxos.

As reações de alongamento ocorrem na mitocôndria e no retículo endoplasmático, sendo que requerem NADPH como cofator, tal como para as reações catalisadas pela enzima ácido graxo sintase.

— *Então, qualquer ácido graxo pode ser produzido a partir de palmitato?*

Na verdade, não! As nossas enzimas não conseguem produzir insaturação além do carbono 9, portanto, nossas células não podem sintetizar linoleato ou linolenato e esses ácidos graxos devem ser adquiridos a partir da dieta (são os ácidos graxos essenciais).

O ácido linoleico é necessário para a síntese de ácido araquidônico, precursor de eicosanoides e, conseqüentemente, das prostaglandinas, dos tromboxanos, e dos leucotrienos presentes nas reações inflamatórias, de cicatrização e de coagulação, entre outras funções. Além disso, o ácido linoleico é um constituinte de esfingolipídios das células epidérmicas que atua como impermeabilizante.

— *Mas COMO começa todo esse processo? De onde veio o acetil-CoA?*

Primeiro, a enzima ATP-citrato liase (que gasta energia da hidrólise do ATP) transforma citrato em oxaloacetato e acetil-CoA no citosol. Observação: a ATP-citrato liase faz uma reação inversa àquela que ocorre dentro da mitocôndria para produzir citrato no ciclo de Krebs.

Posteriormente, o acetil-CoA é direcionado para a via de síntese de ácidos graxos que armazenam energia. Já o oxaloacetato será transformado em malato pela enzima malato desidrogenase.

— *E QUANDO esse processo ocorre?*

O processo ocorre quando o gasto de energia diminui e os depósitos de glicogênio já estão em nível máximo no fígado. Então o excesso de glicose é desviado para a via de síntese de lipídios.

A glicose é catalisada a acetil-CoA, que é utilizado para a síntese de ácidos graxos que formarão triacilgliceróis. Estes serão transportados como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e, finalmente, serão armazenados no tecido adiposo.

SÍNTESE DE FOSFOLIPÍDIOS

Os fosfolipídios são sintetizados por esterificação de um álcool (principalmente serina, etanolamina e colina) a 1,2-diacilglicerol 3-fosfato. A maioria dos fosfolipídios tem um ácido graxo saturado no carbono 1 e um ácido graxo insaturado no carbono 2, em um esqueleto de glicerol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KAWANO, Y.; NISHIUMI, S.; SAITO, M.; YANO, Y.; AZUMA, T.; YOSHIDA, M. Identification of Lipid Species Linked to the Progression of Non-alcoholic *Fatty Liver Disease*, *Current Drug Targets*, v. 16, n. 2, p. 1293-300, 2015.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Fatty Acid Synthesis*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/lipid-synthesis.php>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

4 GLICÍDIOS

4.1 CONHECENDO OS AÇÚCARES

Carboidratos, hidratos de carbono ou glicídios, popularmente conhecidos como açúcares, são as macromoléculas responsáveis primariamente pelo fornecimento de energia aos sistemas bioquímicos. A unidade básica que forma um açúcar é o monossacarídeo. Por sua vez, dois a dez monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas são chamados oligossacarídeos. Já os polissacarídeos são muito maiores, contendo centenas de unidades de monossacarídeos. Vamos conhecer mais sobre cada um deles.

MONOSSACARÍDIOS

Os monossacarídeos comumente encontrados em seres humanos são classificadas de acordo com o número de átomos de carbono que contêm em suas estruturas. Veja os exemplos:

a) Pentoses (monossacarídeos com 5 átomos de carbono): ribose, ribulose, xilulose.

b) Hexoses (monossacarídeos com 6 átomos de carbono): glicose, galactose, manose, frutose.

DISSACARÍDIOS

Os dissacarídeos fisiologicamente mais importantes são:

a) Sacarose (glicose + frutose): encontrada na beterraba, na cana-de-açúcar e em outros vegetais.

b) Lactose (glicose + galactose): é encontrado exclusivamente no leite.

c) Maltose (2 monômeros de glicose): é o principal produto de degradação do amido.

POLISSACARÍDIOS

A maioria dos carboidratos encontrados na natureza são polissacarídeos, sendo que o monossacarídeo predominante em sua formação é a glicose. Dentre os polissacarídeos, os principais são o glicogênio (que armazena a glicose nos animais), o amido (que armazena glicose nos vegetais) e a celulose.

— *Mas por que os animais simplesmente não armazenam glicose em forma de monossacarídeo?*

Porque assim tomaria muito espaço dentro das células e, além disso, a glicose é uma molécula osmoticamente ativa, ou seja, que “puxa” muita água para dentro da célula, o que poderia fazer com que nossas células explodissem! Portanto, há uma forma mais efi-

ciente e compacta de armazenamento de energia: por meio do glicogênio, que nada mais é do que o resultado do enrolamento de polímeros de glicose. Isso permite que grandes quantidades de energia possam ser armazenadas em um volume pequeno, com pouco efeito sobre a osmolaridade celular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SMITH, Colleen; MARKS, Allan D; LIEBERMAN, Michael. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Carbohydrates*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/carbohydrates.php>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

4.2 DIGESTÃO DOS AÇÚCARES E A GLICÓLISE

Os carboidratos são encontrados na nossa dieta em formas complexas, como dissacarídeos e polímeros do amido (amilose e amilopectina), além do glicogênio. O polímero de celulose também é consumido, mas não pode ser digerido.

A primeira etapa da digestão dos carboidratos já começa na boca. A saliva tem um pH ligeiramente ácido (aproximadamente 6,8) e contém a enzima amilase salivar. Já no estômago, o pH ainda mais ácido contribui para a degradação dos carboidratos. Quando chega ao intestino delgado, a enzima *alfa*-amilase, secretada pelo pâncreas, auxilia nesse processo. Ela tem a mesma atividade que a amilase salivar, ou seja, degrada grandes polímeros de carboidratos em dissacarídeos e trissacarídeos.

Em seguida, os dissacarídeos entram em contato com as enzimas dissacaridases, que estão na borda das células do intestino (a chamada “borda em escova”), e são quebrados em monossacarídeos. Dentre as enzimas dissacaridases, a maltase é quem hidrolisa dissacarídeos e trissacarídeos, mas há também outras enzimas mais específicas que atuam na digestão, como a sacarase-isomaltase, a lactase (*beta*-galactosidase) e a trealase.

Por fim, restam apenas os monossacarídeos (glicose, frutose e galactose) que, por serem moléculas mais simples, podem ser absorvidos pelas células intestinais. Entretanto, vale lembrar que, para entrar nas células do intestino, os monossacarídeos precisam ser auxiliados por proteínas transportadoras. SGLT1 (transportador de glicose dependente de sódio) é o principal transportador de glicose a partir do lúmen do intestino delgado. A galactose também é absorvida por meio da ação do SGLT1.

Já a frutose é absorvida pelo transportador que não depende de sódio, o chamado GLUT5, o qual tem uma afinidade muito mais

elevada com a frutose que com a glicose. Depois de estarem dentro das células intestinais, os monossacarídeos são transportados para a circulação sanguínea pelo transportador GLUT2 presente na membrana basolateral das células. A partir da circulação sanguínea, os monossacarídeos podem ser usados para fornecer energia pelo processo de oxidação chamado de GLICÓLISE, ou podem ser armazenados na forma de GLICOGÊNIO.

A GLICÓLISE

É o processo de oxidação da glicose a piruvato ou a lactato. Em condições aeróbicas (quando há oxigênio disponível), o produto dominante é o piruvato, mas quando o oxigênio não está disponível de forma adequada, a glicose é oxidada e forma lactato pela via anaeróbia.

A VIA DA GLICÓLISE AERÓBICA (COM OXIGÊNIO)

A degradação da glicose compreende 10 etapas, nas quais a oxidação de uma glicose requer dois ATP para ativar o processo. Ao final, são produzidos dois piruvatos, 4 ATP e duas moléculas de NADH.

O NADH gerado durante a glicólise será posteriormente utilizado para a síntese mitocondrial de ATP num processo chamado “fosforilação oxidativa”, produzindo aproximadamente 2,5 equivalentes de ATP por NADH. Enquanto isso, os mols de piruvato produzidos serão catalisados pela enzima piruvato desidrogenase e formarão acetil-CoA, a qual inicia o ciclo de Krebs.

Assim, o rendimento líquido a partir da oxidação de uma glicose para dois mols de piruvato é, portanto, 7 mols de ATP. Mas, a oxidação completa de dois mols de piruvato, através do ciclo de Krebs, produz um adicional de 25 mols de ATP e o rendimento total será de aproximadamente 32 ATP (7 + 25).

A VIA DA GLICÓLISE ANAERÓBIA (SEM OXIGÊNIO)

Essa via é menos eficiente no fornecimento de energia a partir de glicose, porém ocorre quando não há oxigênio suficiente ou quando não há mitocôndrias na célula. Por exemplo, as hemácias que não contêm mitocôndrias no seu citoplasma realizam somente a glicólise, que é anaeróbia. Sob condições anaeróbicas, o piruvato produzirá lactato, ao ser convertido pela enzima lactato desidrogenase (LDH), e haverá também a oxidação de NADH em NAD⁺. Essa oxidação é necessária, uma vez que NAD⁺ é um substrato sem o qual a glicólise cessará. Uma das grandes vantagens da via anaeróbia é que a taxa de produção de ATP a partir de glicose é aproximadamente 100 vezes mais rápida do que a partir da fosforilação oxidativa na via aeróbia.

O DESTINO DO PIRUVATO

O piruvato produzido na via aeróbia entra no ciclo de Krebs sob a forma de acetil-CoA, produto da reação da enzima piruvato desidrogenase. O destino do piruvato durante a glicólise anaeróbica é a redução a lactato.

A REGULAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLICOSE NO SANGUE

Manter o nível sanguíneo de glicose (glicemia) adequado é de grande importância para a sobrevivência do organismo humano, especialmente porque essa é uma fonte de energia essencial para o cérebro. A fim de manter esse equilíbrio, a ação do fígado é fundamental, pois ele pode tanto armazenar glicose na forma de glicogênio (o que diminui a glicemia) quanto produzir glicose no processo chamado gliconeogênese (o que aumenta a glicemia).

— *Mas como o fígado sabe quando deve armazenar ou produzir mais glicose?*

Uma das maneiras é responder a sinais de certos hormônios produzidos pelo pâncreas. Ou seja, a glicemia baixa desencadeia a liberação do hormônio glucagon e a glicemia elevada desencadeia a liberação de insulina a partir de células pancreáticas.

OS MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA GLICEMIA

a) **Hormônio do crescimento (GH) e adrenocorticotrófico (ACTH).** Inibem a absorção de glicose pelos tecidos extra-hepáticos, tais como o tecido adiposo e o músculo esquelético.

b) **Glicocorticoides.** Também inibem a captação de glicose e estimulam a gliconeogênese. Exemplo: cortisol.

c) **Epinefrina.** Estimula a produção de glicose através da quebra do glicogênio hepático e da gliconeogênese.

d) **Insulina.** Faz com que a glicose seja absorvida pelos tecidos extra-hepáticos, onde há os transportadores de glicose e as proteínas GLUT, as quais ficam nas membranas celulares desses tecidos para transportar glicose, sem gasto de energia. No entanto, os hepa-

tócitos (células do fígado), ao contrário da maioria das outras células, são essencialmente permeáveis à glicose e não são diretamente afetados pela ação da insulina.

OS TIPOS DE TRANSPORTADORES GLUT

GLUT1. Está presente no cérebro, na placenta e nas hemácias. É o principal responsável pelo transporte de glicose através da barreira hematoencefálica. Não responde à insulina.

GLUT2. Encontra-se principalmente no intestino, no pâncreas, nos rins e no fígado. Pode transportar moléculas de glicose e frutose. Quando a concentração de glicose no sangue aumenta em resposta à ingestão de alimentos, as moléculas de GLUT2 pancreáticas aumentam a captação de glicose, o que leva a um aumento na secreção de insulina. Por isso, GLUT2 é um “sensor” de glicose. Não responde à insulina.

GLUT3. É encontrado principalmente em neurônios, mas também no intestino. Possui alta afinidade por glicose, o que assegura aos neurônios acesso facilitado à glicose, especialmente sob condições de baixa glicose no sangue. Não responde à insulina.

GLUT4. Está presente nos tecidos sensíveis à ação da insulina, tais como no músculo esquelético e no tecido adiposo. A insulina faz com que mais desses transportadores sejam mobilizados para a superfície celular, a fim de aumentar a entrada de glicose nessas células.

GLUT5. Transporta principalmente frutose. É encontrado no intestino, nos rins, nos testículos, no músculo esquelético, no cérebro e no tecido adiposo.

GLUT9 (SLC2A9). Não transporta açúcares, mas é um transportador de ácido úrico, abundante nos rins e no fígado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SMITH, Colleen; MARKS, Allan D; LIEBERMAN, Michael. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Digestion of Dietary Carbohydrates*. Disponível em:<<http://themedicalbiochemistrypage.org/glycolysis.php>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

4.3 GLICONEOGÊNESE

Gliconeogênese é o processo de biossíntese de “nova” glicose, (isto é, formação de glicose que não seja a partir de glicogênio). Consiste na produção de glicose endógena.

— *Qual a importância desse processo? Por que é preciso produzir glicose endógena?*

A produção de glicose a partir de esqueletos de carbono é necessária, uma vez que em alguns tecidos, como nos testículos, as hemácias e a medula renal utilizam exclusivamente a glicose para a produção de ATP. Portanto, na falta de glicose no sangue esses tecidos morreriam. Além disso, o cérebro também utiliza grandes quantidades de glicose diariamente, provenientes da dieta ou produzidas via gliconeogênese. A diferença é que o cérebro também pode usar como fonte de energia os corpos cetônicos que são convertidos em acetil-CoA e levados para o ciclo de Krebs.

— *Como começa a gliconeogênese?*

Os esqueletos de carbono primários utilizados para a gliconeogênese são derivados de piruvato, lactato, glicerol, e dos aminoácidos alanina e glutamina. O fígado é o principal local onde ocorre gliconeogênese.

SUBSTRATOS DA GLICONEOGÊNESE

a) **Lactato.** Durante a glicólise anaeróbica no músculo esquelético, o piruvato é reduzido a lactato pela lactato desidrogenase (LDH). Então, o lactato produzido é liberado para a corrente sanguínea e transportado para o fígado onde é convertido em glicose. A glicose

é então novamente liberada no sangue, para utilização pelo músculo como fonte de energia. Este é o chamado CICLO DE CORI.

b) **Piruvato.** É gerado no músculo e em outros tecidos periféricos, podendo ser transaminado para alanina, que é devolvida para o fígado na gliconeogênese. Esta via é denominada CICLO GLICOSE-ALANINA. Consiste em um mecanismo indireto de o músculo eliminar formas nitrogenadas enquanto reabastece o seu fornecimento de energia. Assim, permite que os tecidos não hepáticos liberem a porção amino de aminoácidos para o fígado, a fim de que sejam eliminados na forma de ureia. Dentro do fígado, a alanina é convertida de volta para piruvato e utilizada como um substrato da gliconeogênese, ou é oxidada no ciclo de Krebs.

c) **Aminoácidos.** Todos os aminoácidos presentes em proteínas, exceto leucina e lisina, podem ser degradados em intermediários do ciclo de Krebs. Assim os esqueletos de carbono dos aminoácidos podem ser convertidos em oxaloacetato e, subsequentemente, em piruvato e glicose. Durante o jejum, o catabolismo de proteínas musculares em aminoácidos consiste na principal fonte de carbono para a manutenção dos níveis de glicose no sangue. Por isso, muito cuidado com o jejum prolongado, pois você poderá estar queimando massa muscular, e não gordura!

d) **Glicerol.** A oxidação de ácidos graxos resulta em enormes quantidades de energia. Entretanto, os átomos de carbono dos ácidos graxos não podem ser utilizados para a síntese líquida de glicose. Quando os triacilgliceróis são quebrados, o esqueleto de glicerol poderá ser usado como um substrato para a gliconeogênese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SMITH, Colleen; MARKS, Allan D; LIEBERMAN, Michael. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Gluconeogenesis: Endogenous Glucose Synthesis*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/gluconeogenesis.php>>. Acesso em: 9 nov. 016

4.4 METABOLISMO DO GLICOGÊNIO

O glicogênio é um polímero de resíduos de glicose unidos por ligações glicosídicas *alfa*-1,4 e *alfa*-1,6. Portanto, o glicogênio é uma forma de armazenamento de glicose, especialmente no fígado e no músculo esquelético. O fígado tem o maior teor específico de glicogênio em relação a qualquer tecido do corpo, sendo que mais de 10% do seu peso consiste em glicogênio. O músculo esquelético tem uma quantidade muito menor de glicogênio por unidade de massa de tecido, mas a massa total de músculos no corpo humano é muito maior do que a do fígado. Então, o glicogênio total armazenado no músculo corresponde a cerca de duas vezes o total do armazenado no fígado.

As principais vantagens de armazenamento de carboidratos na forma de glicogênio são:

a) a energia liberada a partir de glicogênio é mais rápida que a liberada a partir de gordura;

b) em células musculares, há necessidade de uma fonte rápida de energia — assim, o uso da glicose armazenada em forma de glicogênio permite que ocorra o metabolismo anaeróbio, o qual é mais rápido que o metabolismo dependente de O₂;

c) o glicogênio armazenado no fígado permite a manutenção dos níveis de glicose no sangue, a fim de que essa glicose seja usada no cérebro, por exemplo, em períodos de jejum, o que não pode ser fornecido da mesma forma por gordura.

— *Mas qual a grande diferença entre o glicogênio do fígado e o glicogênio muscular?*

O glicogênio muscular não está disponível para outros tecidos, porque o músculo não possui a enzima glicose-6-fosfatase, que tira um fosfato da glicose. A glicose ligada ao fosfato é incapaz de

sair da célula muscular; por isso, quando o glicogênio muscular é clivado, este serve apenas como fonte de energia para o próprio músculo, pois não há liberação de glicose livre no sangue. Já o fígado pode fornecer essa energia armazenada em glicogênio para qualquer tecido extra-hepático, pois possui a enzima glicose-6-fosfatase que permite a liberação de glicose sem a ligação com o fosfato, o que ajuda a manter os níveis de glicemia dentro do que seria adequado para o organismo.

A REGULAÇÃO DAS RESERVAS DE GLICOGÊNIO

A regulação da glicogênese (formação de glicogênio) e da glicogenólise (degradação de glicogênio) é complexa, ocorrendo tanto alostericamente, quanto por meio de controle hormônio-receptor, o que resulta em fosforilação de proteínas ou desfosforilação.

A fim de evitar um ciclo fútil de síntese e de degradação de glicogênio simultaneamente, as células desenvolveram um elaborado conjunto de formas de controle para assegurar que apenas uma via permaneça ativa de cada vez.

A regulação ocorre nas enzimas GLICOGÊNIO-FOSFORILASE e GLICOGÊNIO SINTASE, e envolve fatores alostéricos (ATP, glicose-6-fosfato, AMP – adenosina monofosfato), modificação covalente de enzimas e, em última análise, o controle hormonal.

A GLICOGÊNIO FOSFORILASE é regulada pelas necessidades de energia da célula, ou seja, substratos de alta energia (ATP, glicose-6-fosfato, glicose) inibem a enzima, enquanto substratos de baixa energia (AMP, entre outros) ativam-na. Essa enzima utiliza um cofactor, o piridoxal-fosfato (vitamina B6).

A GLICOGÊNIO SINTASE sofre ação do glucagon nos hepatócitos pela ativação de três cinases que fosforilam e inibem essa enzima. Assim, há diminuição da afinidade da sintase para a UDP-glicose (glicose ligada a um nucleotídeo uridilato) e para glicose-6-fosfato, bem como aumento da afinidade entre a sintase por ATP e o fosfato inorgânico.

Glucagon, cortisol, adrenalina e noradrenalina são hormônios que estimulam a glicogenólise e inibem simultaneamente a glicogênese. A insulina, que dirige o corpo para armazenar o excesso de carboidratos para uso futuro, estimula a glicogênese enquanto inibe a glicogenólise.

Mas há algumas diferenças na regulação dos estoques de glicogênio no músculo esquelético e no fígado. As células do músculo esquelético respondem à liberação de adrenalina e à ligação de acetilcolina na junção neuromuscular, mas não respondem ao glucagon liberado pelas células do pâncreas quando os níveis de glicose no sangue estão baixos. Isso ocorre porque as células musculares não possuem receptores de glucagon.

A presença de receptores de glucagon em células musculares seria inútil de qualquer maneira, pois o papel de liberação do glucagon é aumentar as concentrações de glicose no sangue. Os estoques de glicogênio muscular não podem contribuir para a elevação da glicemia como contribuem os estoques de glicogênio do fígado.

A GLICOGENÓLISE

A ação da glicogênio fosforilase consiste em remover resíduos de glicose de ligações *alfa*-1,4 dentro das moléculas de glicogênio. O produto desta reação é a glicose-1-fosfato. Assim, a glicose é

removida em um estado ativado, isto é, fosforilada. Não há hidrólise de ATP.

A glicose-1-fosfato produzida pela ação da fosforilase é convertida em glicose-6-fosfato pela enzima fosfoglicomutase. No músculo esquelético essa glicose é usada na via glicolítica. Mas, no fígado, a existência de enzima glicose-6-fosfatase permite gerar glicose livre de fosfato para a manutenção dos níveis de glicose no sangue.

A enzima glicogênio fosforilase não é capaz de remover resíduos de glicose nos pontos de ramificação, onde há ligações *alfa*-1,6. Nesse ponto atua a enzima glicosidase.

A glicogênio fosforilase é uma enzima homodimérica que existe em dois estados conformacionais distintos: o estado T (tenso), menos ativo, e o estado R (relaxado), mais ativo. A fosforilase é capaz de se ligar ao glicogênio quando a enzima se encontra no estado R. Essa conformação é reforçada pela ligação de AMP (ativador alostérico) e inibida pela ligação de ATP ou de glicose-6-fosfato (inibidores alostéricos). Essa enzima também está sujeita à modificação covalente por fosforilação.

A SÍNTESE DE GLICOGÊNIO

Para a síntese de um novo glicogênio a partir “do zero” é necessário que o primeiro resíduo de glicose seja fosforilado pela enzima hexocinase ou glicocinase em glicose-6-fosfato (G6P). G6P é então convertido pela fosfoglicomutase em glicose-1-fosfato (G1P). G1P é ligada a uma proteína conhecida como glicogenina.

A glicogenina tem a propriedade incomum de catalisar a sua própria glicosilação, anexando ao carbono-1 de uma molécula UDP-glicose um resíduo de tirosina. A glicose ligada ao resíduo de tirosina serve como iniciador para a enzima GLICOGÊNIO SINTASE,

que é capaz de anexar moléculas de glicose adicionais ao glicogênio que está sendo formado.

DOENÇAS DO ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO

Uma vez que o glicogênio pode se tornar um polímero extremamente grande, a incapacidade de degradação do glicogênio pode levar as células a ficarem patologicamente ingurgitadas, e também pode haver perda funcional de glicogênio como uma fonte de energia e como fator de manutenção da glicemia.

As doenças do armazenamento de glicogênio são divididas em duas categorias principais: aquelas que resultam, principalmente, de defeitos na homeostase do glicogênio no fígado (que cursam em aumento de volume do fígado, fibrose e hipoglicemia) e aquelas que representam defeitos na homeostase do glicogênio muscular (que resultam em miopatias esqueléticas e cardíacas e/ou deficiência de energia). Veja a seguir o exemplo da Doença de Von Gierke.

DOENÇA DE VON GIERKE

Nessa doença há ausência da atividade de glicose-6-fosfatase, por isso, a glicose livre não pode ser liberada a partir do fígado, o que contribui para hipoglicemia grave no jejum. Ainda, o aumento dos níveis de glicose-6-fosfato leva ao aumento da atividade da via da pentose fosfato, bem como ao aumento da glicólise e à formação de piruvato e, conseqüentemente, de lactato e de alanina. Além disso, o piruvato é oxidado através do complexo piruvato-desidrogenase que conduz ao aumento da produção de acetyl-CoA que é, por sua vez, utilizado para a síntese de ácidos graxos e, conseqüentemente, de trigliceróis e de colesterol. Ocorre, assim, o estado de hiperlipidemia,

a infiltração de gordura em hepatócitos, o aumento do volume do fígado e a cirrose hepática (fibrose crônica do fígado).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

OREGON STATE UNIVERSITY. *Glycogen Metabolism Notes*. Disponível em: <<http://oregonstate.edu/instruct/bb450/summer09/lecture/glycogennotes.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

SMITH, Colleen; MARKS, Allan D; LIEBERMAN, Michael. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Glycogen Metabolism*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/glycogen.php>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

5 BIOENERGÉTICA E METABOLISMO

5.1 A TRANSFORMAÇÃO DE ENERGIA E O METABOLISMO

Na maioria das vezes, a energia é liberada na forma de calor. Sabe-se que os sistemas não biológicos conseguem usar a energia do calor para transformá-la em energia mecânica ou elétrica; já os sistemas biológicos são isotérmicos (possuem temperatura constante) e, por isso, a energia térmica não pode ser usada para conduzir os processos vitais (tais como síntese, transporte ativo, contração muscular, etc.). Diante disso, os seres vivos obtêm energia por meio de reações de oxidação.

Bem, você certamente sabe que a fonte de energia do corpo humano é a alimentação. Assim, existem as reações chamadas exergônicas (que liberam energia) e que são as reações de oxidação dos nutrientes absorvidos, que permitem a liberação de energia no nosso metabolismo.

Então, ao acoplar reações exergônicas com reações endergônicas (que consomem energia), os seres vivos criam um complexo mecanismo de rotas bioquímicas para, por fim, obter a homeostasia de que precisam para sobreviver. Por meio de intermediários metabólicos partilhados pelas reações químicas, outras reações vitais ocorrem.

A ENERGIA NO METABOLISMO

Como, então, transcorre a energia no metabolismo humano?

a) **Primeira fase.** As moléculas grandes de alimentos são divididas em unidades menores. Não há energia útil liberada.

b) **Segunda fase.** As moléculas pequenas são degradadas produzindo algumas unidades de importância metabólica, como acetil-CoA e certa quantia de ATP.

c) **Terceira fase.** As vias finais comuns da oxidação de moléculas de diversos combustíveis são o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa. Mais de 90% da geração de ATP ocorre a partir da degradação de produtos alimentares dentro da organela chamada mitocôndria, a grande responsável pela produção de ATP na célula.

BIOENERGÉTICA DE COMPOSTOS DE FOSFATO

O ATP é a moeda universal de energia livre em sistemas biológicos, devido às suas ligações com o fosfato. A hidrólise (quebra de ligações pela água) de ATP libera uma grande quantidade de energia.

Além do ATP, há o fosfato de creatina (fosfocreatina), um reservatório de grupos fosforila que permite a liberação de alguma quantidade de energia no músculo esquelético, o qual pode transferir facilmente o seu grupo fosfato para formar ATP.

MOLÉCULAS TRANSPORTADORAS UNIVERSAIS

Processos que envolvem a transferência de elétrons são de imensa importância bioquímica, como ocorre nas reações de oxidação-redução. Nessas reações são transferidos elétrons de um doador para um receptor de elétrons. Assim, temos o seguinte quadro:

NADPH é o principal doador de elétrons na biossíntese redutora.

NADH e *FADH*₂ são os principais transportadores de elétrons na oxidação de moléculas de combustível, ou seja, na liberação de energia dos nutrientes da dieta.

Coenzima A é o transportador do grupo acila, uma molécula essencial no metabolismo.

A REGULAÇÃO DOS PROCESSOS METABÓLICOS

O metabolismo é regulado através do controle da quantidade de enzimas específicas, das atividades catalíticas e da acessibilidade de substratos. Além disso, muitas reações do metabolismo são

controladas pelo estado de energia da célula. Um índice alternativo do estado de energia é o potencial de fosforilação, que depende da concentração de fosfato inorgânico na célula, e está diretamente relacionado à energia livre disponível a partir de ATP.

AS DOENÇAS DO METABOLISMO ENERGÉTICO

Como já foi explicado, a organela responsável pela produção de ATP aeróbio (quando há uso de oxigênio) na célula é a mitocôndria. É na sua matriz e nas suas cristas que ocorrem os processos chamados ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa, respectivamente.

Por isso, vamos agora discutir brevemente as doenças que podem acometer essa organela, a fim de que você tenha uma compreensão de como esses processos de geração de energia são importantes.

Doenças mitocondriais primárias são relativamente raras, provavelmente porque grandes defeitos no ciclo de Krebs ou na cadeia transportadora de elétrons são incompatíveis com a vida e muitos embriões afetados acabam sendo abortados em um estágio muito precoce da gravidez. Existem cerca de 150 tipos diferentes de defeitos hereditários mitocondriais relatados.

Para a compreensão das doenças mitocondriais, precisamos retomar algumas informações de genética, tais como:

a) As mitocôndrias e todo o DNA mitocondrial do ser humano é herdado da mãe por meio do óvulo, pois as mitocôndrias do espermatozoide do pai são perdidas na fecundação.

b) Mesmo assim, muitos dos defeitos hereditários mitocondriais ocorrem por problemas no DNA nuclear, já que a maioria das proteínas mitocondriais são importadas do citosol.

c) A heteroplasmia é um confundidor, ou seja, as células afetadas podem conter uma população mista de mitocôndrias e diferentes DNAs mitocondriais. Assim, o defeito genético pode envolver apenas parte das mitocôndrias. Conseqüentemente, defeitos mitocondriais podem ser limitados a alguns tecidos.

d) Os tecidos que dependem mais do metabolismo mitocondrial (aeróbio) são mais gravemente afetados por essas doenças, de modo que os pacientes normalmente apresentam miopatia (doença muscular) ou encefalopatia (doença cerebral), ou ambas. Acidose láctica, fraqueza muscular, surdez, cegueira, ataxia e demência são achados comuns. As miopatias são frequentemente mutações não herdadas, por isso não há história familiar.

e) Em muitos casos, as doenças são óbvias a partir do nascimento, mas, às vezes, podem se desenvolver ao longo da vida caso o número de mitocôndrias defeituosas aumente com a idade. Por isso, mesmo quando a natureza da mutação for identificada por sequenciamento de DNA, ela não está limitada apenas à correlação do defeito genético com o curso de tempo da doença, mas também à gravidade dos sintomas apresentados.

São sintomas típicos dessas doenças: epilepsia mioclônica, encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e acidente vascular cerebral, fraqueza muscular neurogênica, ataxia, retinite pigmentosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHANDIGARH UNIVERSITY. *Bioenergetics*. Fundamentals of Biochemistry. Disponível em: <http://www.cuchd.in/e-library/resource_library/University%20Institutes%20of%20Sciences/Fundamentals%20of%20Biochemistry/Chap-20.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2016.

RAPID LEARNING CENTER. *Introduction to Metabolism and Bioenergetics*. Disponível em: <<http://www.rapidlearningcenter.com/chemistry/biochemistry/introduction-to-metabolism-and-bioenergetics.html>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

SCHOOL OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY. *Mitochondrial Diseases*. Disponível em: <<http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/oxphos/disease.htm>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

5.2 O CICLO DE KREBS

O ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico (ou ciclo dos ácidos tricarboxílicos), é uma via metabólica central que ocorre dentro da mitocôndria, cuja função principal é fazer a degradação oxidativa de metabólitos que fornecem energia para a célula, além de ter caráter anfibólico (tanto participa do catabolismo quanto do anabolismo).

— *Ok. Mas o que exatamente anfibólico quer dizer?*

Significa que moléculas grandes são quebradas em outras menores para a liberação de energia na forma de ATP (CATABOLISMO). Ao mesmo tempo, o ciclo também fornece moléculas precursoras para a biossíntese de moléculas maiores, de acordo com a necessidade da célula em um determinado momento (ANABOLISMO).

ANABOLISMO A PARTIR DOS COMPONENTES DO CICLO DE KREBS:

- a) Citrato → ácidos graxos e colesterol
- b) Alfa-cetoglutarato → aminoácidos e nucleotídeos
- c) Succinil-CoA → heme (componente da hemoglobina)
- d) Malato → piruvato
- e) Oxaloacetato → monossacarídeos (glicose) = processo chamado de Gliconeogênese

CATABOLISMO E OS METABÓLITOS FORNECEDORES DE ENERGIA AO CICLO DE KREBS:

- a) Lipídios → triacilgliceróis → ácidos graxos → acetil-CoA
- b) Proteínas → peptídios → aminoácidos → acetil-CoA
- c) Glicídios → oligossacarídios → monossacarídios → acetil-CoA

Perceba que a quebra das grandes moléculas permite a produção de acetil-CoA, que dá início ao ciclo de Krebs! Com o uso de oxigênio, há formação de ATP, NADH, FADH₂ e de produtos intermediários para a biossíntese de outras moléculas. Dentre as macromoléculas, somente os ácidos nucleicos não participam do catabolismo que culmina no ciclo de Krebs, pois eles não podem originar acetil-CoA.

Além de ser uma via comum de anabolismo e catabolismo, uma terceira função do ciclo de Krebs é a redução para produção de NADH e FADH₂ (ou seja, fornecimento de elétrons para essas moléculas transportadoras). Assim, o NAD⁺ é reduzido a NADH e o FAD é reduzido a FADH₂. O NADH e o FADH₂ são carreadores de elétrons que serão úteis posteriormente na fosforilação oxidativa, ao transferir elétrons para a produção de mais ATP.

Agora vamos ver detalhadamente como as macromoléculas produzem acetil-CoA para dar início ao ciclo de Krebs. Lembrando que no ciclo de Krebs o acetil-CoA é oxidado até formar ATP e CO₂, e também são produzidos NADH e FADH₂.

Monossacarídios

Antes de entrarem no ciclo de Krebs, os monossacarídios precisam passar por uma outra via chamada glicólise – quando algum ATP é produzido, mas sem o uso de oxigênio. Ao final da glicólise, é

formado o piruvato. O piruvato, por sua vez, sai do citosol e entra na mitocôndria para ser metabolizado pelo complexo piruvato-desidrogenase, por intermédio de 2 carbonos que reagem com a coenzima A para formar acetil-CoA, que vai para o ciclo de Krebs.

Ácidos graxos

No processo de *beta*-oxidação que ocorre dentro da mitocôndria, os ácidos graxos reagem com a coenzima A e formam acetil-CoA, como descrito no capítulo 3, que trata sobre os lipídios.

Aminoácidos

Após múltiplas reações, os carbonos dos aminoácidos reagem com a coenzima A e originam acetil-CoA.

REGULAÇÃO DO CICLO DE KREBS

O ciclo de Krebs é regulado basicamente em 3 pontos, quando as seguintes enzimas são ativadas ou inibidas:

- a) citrato sintase: inibida por citrato.
- b) isocitrato desidrogenase: inibida por NADH, e ativada por Ca^{2+} e ADP;
- c) *alfa*-cetoglutarato desidrogenase: inibida por NADH e succinil-CoA; ativada por Ca^{2+} .

De uma forma geral, quando há atividade celular intensa, há mais ADP do que ATP e mais NAD^+ do que NADH na célula; então, há estímulo ao funcionamento de todo o ciclo de Krebs para mais produção de ATP, FADH_2 e NADH.

SALDO FINAL DA VIA AERÓBIA

Glicólise:

2 ATP

2 NADH (aproximadamente 5 ATP)

Conversão do piruvato a acetil-CoA:

2 NADH (aproximadamente 5 ATP)

Ciclo de Krebs:

2 GTP = 2 ATP

6 NADH (aproximadamente 15 ATP)

2 FADH_2 = (aproximadamente 3 ATP)

Total = 32 ATP

Observações:

a) A produção de NADH corresponde a ATP porque eles serão produzidos após o uso de NADH, que transfere elétrons na fosforilação oxidativa.

b) GTP (guanossina trifosfato) é uma moeda energética da célula semelhante ao ATP.

c) FADH_2 também é um transportador de elétrons, semelhante ao NADH.

AS REAÇÕES ANAPLERÓTICAS

As reações anapleróticas são importantes para que o ciclo de Krebs continue funcionando e liberando energia na célula, pois tais reações repõem os intermediários do ciclo. Exemplos:

a) Os aminoácidos são metabolizados para repor: succinil-CoA, fumarato, oxaloacetato, *alfa*-cetoglutarato.

b) Os ácidos graxos de cadeia ímpar degradados repõem o succinil-CoA.

c) A carboxilação do piruvato repõe o oxaloacetato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MCGRAW-HILL GLOBAL EDUCATION HOLDINGS. *Animation: How the Krebs Cycle Works*. Disponível em: <http://highered.mheducation.com/sites/0072507470/student_view0/chapter25/animation__how_the_krebs_cycle_works__quiz_1_.html>. Acesso em: 9 nov. 2016.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Pyruvate Dehydrogenase (PDH) and the TCA Cycle (Krebs cycle)*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/tca-cycle.php>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

WILEY. *The citric acid cycle*. Disponível em: <http://www.wiley.com/college/pratt/0471393878/instructor/animations/citric_acid_cycle/index.html>. Acesso em: 9 nov. 2016.

5.3 A CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS E A FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Agora que você já estudou como o ciclo de Krebs atua na produção de NADH e FADH₂ poderá entender como esses transportadores de elétrons usam os elétrons para produzir ATP nos passos seguintes da respiração celular: a cadeia transportadora de elétrons e a fosforilação oxidativa.

A cadeia transportadora de elétrons basicamente transfere elétrons de nucleotídeos reduzidos para o oxigênio molecular, após um percurso de várias etapas que veremos a seguir.

COMO TUDO COMEÇA...

O NADH e o FADH₂ formados no ciclo de Krebs são oxidados na membrana mitocondrial interna por uma série de transportadores redox catalíticos, que são proteínas de membrana dispostas em cadeia. Assim, a cadeia transportadora de elétrons é composta por quatro complexos proteicos grandes (I, II, III e IV) e dois componentes pequenos e independentes, a ubiquinona e o citocromo c.

Os elétrons são conduzidos por esse sistema em uma sequência definida de nucleotídeos reduzidos até o oxigênio. Após cada etapa, os elétrons ficam em um estado de menor energia. Esse é um processo muito exergônico, ou seja, em que há liberação de muita energia e por isso há simultaneamente transporte de prótons de hidrogênio (H⁺) a partir da matriz mitocondrial para o espaço intermembranas (entre as membranas mitocondriais interna e externa). Com a redistribuição de prótons há formação de um gradiente eletroquímico.

Assim, ao passar pelos complexos da cadeia transportadora, a energia redox dos elétrons do NADH e do FADH₂ é convertida para a energia do gradiente de prótons (H⁺). Os quatro complexos da cadeia transportadora de elétrons, bem como a ubiquinona e o citocromo c são detalhados a seguir, na ordem em que ocorre a transferência de elétrons na cadeia:

Complexo I. Contém FMN (flavina mononucleotídeo), enquanto os outros três complexos contêm FAD (flavina adenina dinucleotídeo) e conjuntos do ferro-enxofre (Fe-S).

Complexo II (succinato desidrogenase - SDH). Recebe os elétrons do succinato e transfere via FAD (formando FADH₂) para a coenzima Q.

Coenzima Q (ubiquinona). Um dos carreadores móveis de elétrons, recebe os elétrons da oxidação dos ácidos graxos e da lançadeira glicerol-3-fosfato, que não passam pelo complexo II. Ela também recebe elétrons das quatro principais flavoproteínas mitocondriais e os transfere para o complexo III. Pode carrear tanto um quanto dois elétrons e é considerada a maior fonte de radicais superóxidos na célula.

Complexo III. Contém citocromo b, citocromo c₁ e uma proteína Fe-S.

Citocromo c. É outro carreador móvel de elétrons da cadeia transportadora. Trata-se de uma hemoproteína pequena ligada à membrana interna que lança elétrons do complexo III para o complexo IV.

Complexo IV. Contém citocromo a₃ e dois íons de cobre. Transfere elétrons ao oxigênio produzindo água.

A cada 2 elétrons que passam pelo complexo I ou pelo complexo III, 4 prótons (H⁺) são bombeados para o espaço intermem-

branas. Da mesma forma, a cada 4 elétrons usados para reduzir O_2 a H_2O no complexo IV, 4 prótons (H^+) são bombeados.

— *E o que é feito com a energia do gradiente de prótons?*

Os prótons (H^+) retornam à matriz pelo transportador ATP sintase, que é capaz de acoplar o transporte de elétrons ao bombeamento de prótons, e, conseqüentemente, leva à produção de ATP. Ou seja, os prótons (H^+) fluem a favor do seu gradiente termodinâmico e do seu gradiente eletroquímico, do meio mais concentrado (espaço intermembranas da mitocôndria) para o meio menos concentrado (matriz mitocondrial). É exatamente por isso que esse processo que libera energia é acoplado a uma reação que requer energia: a produção de ATP a partir de ADP pela ATP sintase. Em resumo, a energia obtida na oxidação dos nutrientes no ciclo de Krebs é usada na fosforilação oxidativa para produzir a moeda energética da célula, o “querido” ATP.

ATP SINTASE

A ATP sintase é um complexo de 11 subunidades proteicas. O complexo liga-se ao ADP e ao fosfato inorgânico no sítio catalítico, dentro da mitocôndria, e exige um gradiente de prótons para sua atividade. A ATP sintase é composta de 3 fragmentos: o F_0 , localizado na membrana; o F_1 , que se projeta a partir do interior da membrana interna para o interior da matriz; e um outro fragmento, que une F_0 a F_1 .

ESTEQUIOMETRIA DA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Estequiometria é o cálculo das proporções dos elementos que se combinam ou que reagem em uma reação química. Dessa forma, na fosforilação oxidativa, para cada par de elétrons provenientes de NADH, 2,5 equivalentes de ATP são sintetizados, exigindo 22,4 kcal de energia. Já os elétrons provenientes do succinato têm $\frac{2}{3}$ da energia de elétrons do NADH e, portanto, conduzem à síntese de apenas 1,5 mols de ATP por mol de succinato oxidado.

INIBIDORES DA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Alguns agentes são inibidores do transporte de elétrons em locais específicos dos complexos, enquanto outros alteram o transporte de elétrons descarregando o gradiente de prótons. Por exemplo, antimicina A é um inibidor específico do citocromo b. Na presença de antimicina A, o citocromo b pode ser reduzido, mas não oxidado.

Uma classe importante de antimetabólitos são os agentes de desacoplamento exemplificados por 2,4-dinitrofenol (DNP). Esses agentes causam taxas de respiração celular máximas, mas o transporte de elétrons não gera ATP, uma vez que os prótons translocados não voltam para o interior através da ATP sintase.

OUTROS INIBIDORES DA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

- a) Rotenona: inibidor do complexo I.
- b) Cianeto: inibidor do complexo IV.
- c) Monóxido de carbono: inibidor complexo IV.

d) Pentaclorofenol: gera desacoplamento do transporte transmembrana de prótons (H^+).

e) Oligomicina: inibe a ATP sintase.

PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (REACTIVE OXIGEN SPECIES - ROS)

O sistema de transporte de elétrons da cadeia transportadora de elétrons é o principal local para a geração celular de ROS. Os ROS produzidos por processos celulares são o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e a hidroxila (OH^{\cdot}).

Na cadeia transportadora de elétrons ocorre um vazamento de oxigênio molecular (O_2) que resulta na formação de superóxido. A enzima cobre-zinco-superóxido-dismutase atua sobre o superóxido para produzir H_2O_2 . Após a geração de H_2O_2 no interior da mitocôndria, há difusão para o citosol, onde este é eliminado por diversas enzimas antioxidantes que incluem as glutationa-peroxidases (GPx1-GPx8), a catalase e as peroxirredoxinas (PRDX1-PRDX6).

A produção de ROS contribui para os processos de envelhecimento, bem como a progressão de numerosas doenças, tais como diabetes tipo 2 e doenças neurodegenerativas. Componentes alimentares podem levar ao aumento da produção de ROS, o que é evidente na obesidade, associada à progressão da resistência à insulina. O consumo de uma dieta rica em gordura resulta em um superávit de NADH e $FADH_2$ que, em seguida, aumenta o fluxo através da cadeia transportadora de elétrons e, conseqüentemente, aumenta a produção de ROS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYNES, John; DOMINICZAK, Marek H. *Bioquímica médica*. Barueri: Manole, 2000.

THE MEDICAL BIOCHEMISTRY PAGE. *Mitochondrial Functions and Biological Oxidations*. Disponível em: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/oxidative-phosphorylation.php#oxphos>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

5.4 CITOCROMO P450

O citocromo P450, ou, para os íntimos, CYP450, consiste em uma superfamília de enzimas, sendo funcionalmente uma das mais diversificadas de todas. No corpo humano essas enzimas são predominantemente expressas no fígado, mas também são encontradas no intestino delgado, nos pulmões, nos rins e na placenta.

Essa classe de enzimas tem o nome de P450 pois absorve fortemente a luz a 450 nanômetros, que é azul no espectro visível. A molécula chamada porfirina, a qual contém um átomo de ferro, realiza a absorção de luz, sendo capaz de fazer ligação com oxigênio. Tal molécula é o sítio ativo para as reações que as enzimas da família P450 catalisam.

— *De onde surgiu essa família de enzimas?*

Tal vasta gama de enzimas evoluiu ao longo do tempo por interações de genes, *splicing* e mutagênese aleatória. Há bilhões de anos, a evolução competitiva exigiu que plantas desenvolvessem novos compostos tóxicos para impedi-las de serem devoradas por animais, enquanto os animais desenvolveram novos métodos de combate a esses venenos, sendo que ambos necessitaram das enzimas da família P450 para isso. Assim, hoje, além de outras funções, tais enzimas permitem que o nosso organismo seja capaz de lidar com muitos dos produtos químicos perigosos que encontramos em nossas vidas diariamente.

— *E qual é a função dessas enzimas atualmente?*

Tais enzimas atuam nas plantas como mecanismo de defesa e também na produção de pigmento colorido. Em humanos, essa família é muito conhecida por fazer o metabolismo de medicamentos, além de ser essencial para a produção de colesterol, hormônios este-

roides, prostaciclina e tromboxano A₂. Vale ressaltar que uma única enzima P450 é capaz de agir em diferentes substratos.

— *Como as enzimas do CYP450 fazem isso?*

Exemplos importantes são o metabolismo de medicamentos e a eliminação de compostos estranhos ao nosso organismo (xenobióticos). O metabolismo de drogas e toxinas do corpo é um processo essencial para a proteção da toxicidade dos alimentos e dos compostos que ingerimos.

Embora essa família contenha mais de 50 enzimas, apenas seis delas metabolizam 90% dos medicamentos, sendo CYP3A4 e CYP2D6 as duas enzimas mais importantes. Simplificadamente, há adição de um átomo de oxigênio (na forma de uma hidroxila) na molécula-alvo enquanto se faz a redução de outro átomo para a produção de água. A fonte de elétrons para reduzir o oxigênio das enzimas do CYP450 é a coenzima NADPH.

O fígado é órgão responsável por desintoxicar os compostos antes de eles serem distribuídos através do sistema circulatório. No fígado existem dois tipos principais de metabolismo que lidam com xenobióticos, e um terceiro, que lida com o respectivo transporte. Tais metabolismos são descritos a seguir:

Metabolismo fase I. Promove alterações químicas pequenas que tornam um composto mais hidrofílico, ou seja, mais solúvel em água e mais facilmente excretável pelos rins. São reações que envolvem adição ou retirada de um grupo hidroxila (OH⁻), ou algum outro grupo hidrófilo, tal como um grupo amina ou sulfidril, e geralmente envolvem a hidrólise, oxidação ou mecanismos de redução. As enzimas do citocromo P450 são as responsáveis pela maioria das reações de fase I.

Metabolismo fase II. Ocorre quando a fase I é insuficiente para desintoxicar um composto, ou quando a fase I gera um metabólito reativo. Essas reações geralmente envolvem a adição de um grande grupo polar (reação de conjugação), como o glucuronido, a fim de aumentar ainda mais a solubilidade do composto. Enzimas transferases são responsáveis pela maioria das reações de fase II, como por exemplo, a N-acetil-transferase (NAT), a glutatona S-transferase (GST).

Metabolismo fase III. Envolve transportadores de fármacos, os quais influenciam no efeito, na absorção, na distribuição e na eliminação de uma droga. Transportadores de fármacos movem drogas através das barreiras celulares. Eles estão localizados em células epiteliais e endoteliais do fígado, trato gastrointestinal, rins, barreira hematoencefálica e em outros órgãos.

APLICAÇÕES CLÍNICO-FARMACOLÓGICAS

Nem todas as pessoas possuem e expressam igualmente os mesmos genes, e isso se chama variabilidade genética ou polimorfismo. Por consequência, indivíduos diferentes expressam enzimas diferentes da família do CYP450. Portanto, as enzimas da família do citocromo P450 que um indivíduo expressa podem influenciar na sua resposta a certas drogas, incluindo por exemplo, antidepressivos.

Além disso, as enzimas do citocromo P450 podem ser inibidas ou induzidas por drogas, resultando em interações medicamentosas clinicamente significativas, como reações adversas inesperadas ou falhas terapêuticas.

— *O que quer dizer inibição e indução enzimática do CYP450?*

A **inibição** ocorre quando uma droga bloqueia a atividade metabólica de uma ou mais enzimas do CYP450.

Já a **indução** acontece quando uma droga aumenta a atividade enzimática do CYP450, aumentando a síntese dessa enzima. Ao contrário da inibição metabólica, geralmente há um atraso antes do aumento da atividade da enzima, o que depende da meia-vida do medicamento indutor.

Em resumo, algumas drogas podem aumentar e outras podem diminuir a atividade das enzimas da família do CYP450. Se isso ocorrer, em consequência do aumento ou da diminuição dessas atividades, haverá uma alteração no metabolismo sobre as drogas em que essas enzimas atuam.

— *Qual a importância de estudarmos esse assunto?*

A importância desse tema pode ser compreendida por meio de um exemplo: o uso do medicamento metoprolol (*beta*-bloqueador, cuja função é diminuir a frequência cardíaca) junto de paroxetina (antidepressivo). Nesse caso, a paroxetina é um potente inibidor do CYP2D6 e o metoprolol é metabolizado e inativado por CYP2D6. Com a combinação desses dois medicamentos, o metoprolol vai estar presente em maiores níveis sanguíneos no paciente, por causa da utilização da paroxetina, que bloqueia o CYP2D6 e impede a metabolização do metoprolol. Isso pode causar efeitos adversos graves. Portanto, o médico precisa estar atento às possíveis interações medicamentosas sujeitas à atividade das enzimas da família do CYP450.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHEMISTRY WORLD. *Cytochrome p450*. Disponível em: <<http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/06/cytochrome-p450-enzyme-catalysis-podcast>>. Acesso em: 9 nov. 2016

LYNCH, T.; PRICE, A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *American Family Physician*, n. 76, n. 3, p. 391-396, ago. 2007.

MCDOWALL, Jeniffer. *Cytochrome p450*. 2006. Disponível em: <http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_10/Page1.htm>. Acesso em: 9 nov. 2016.

5.5 INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO - PARTE I

Agora que você já possui uma base de conhecimentos sobre glicídios, lipídios, proteínas e bioenergética, será possível compreender qual é a conexão entre o metabolismo dessas macromoléculas e também conhecer como ocorre a regulação energética no nosso organismo nos estados de anabolismo e catabolismo.

A GLICEMIA

É essencial para o organismo humano manter níveis estáveis de glicose no sangue. Para o bom funcionamento cerebral, um nível mínimo de glicose disponível é necessário para evitar até mesmo perda de consciência e coma. Sabe-se que o exercício físico pode rapidamente reduzir a glicemia e que as reservas de glicose no fígado são tão pequenas que podem ser consumidas em minutos. Da mesma forma, grandes quantidades de insulina também são capazes de acabar com a glicose disponível no sangue.

Assim, o balanço metabólico da glicose pode ser facilmente afetado por atividades físicas ou desarranjos hormonais. Por isso, processos fisiológicos ajustam o metabolismo de carboidratos e lipídios, para que a glicemia não diminua a um nível prejudicial. Quando há pouca reserva de glicose, o metabolismo de lipídios é acionado e, dessa forma, a integração metabólica nos protege de uma catástrofe!

Para compreender o que foi dito, veja o exemplo que segue: em uma maratona, 20 gramas de glicose do sangue são gastos em apenas 4 minutos e mais 80 gramas de glicose proveniente do fígado são esgotados em 18 minutos. Ou seja, antes que essas fontes se esgotem, o corpo necessitará de reservas proteicas e gordurosas, a fim de poupar glicose para o cérebro.

Vale ressaltar que o organismo também não pode ultrapassar os níveis de glicemia adequados, porque a glicose em excesso é TÓXICA!

— *Como assim?*

Pois pergunte a algum conhecido seu diabético que ele saberá lhe explicar. Provavelmente não será uma explicação com detalhes bioquímicos, mas ele deve saber que a glicemia elevada é capaz de danificar a visão, os rins, o coração, entre outros órgãos, especialmente em pacientes que são diabéticos há muitos anos e que não fazem um bom controle da doença. Segue a explicação bioquímica: níveis elevados de glicose no sangue causam desnaturação de proteínas e lesionam nervos periféricos. Além disso, há aumento na circulação de triacilgliceróis, pois no paciente diabético a glicose não consegue entrar nas células para ser usada como energia e, por isso, os lipídios começam a ser usados.

FONTES DE ENERGIA NO CORPO HUMANO

O corpo humano captura energia de alimentos e das reservas de glicose e gordura. No entanto, eles não são usados diretamente, pois há “queima” dessa energia para ser transformada em ATP, a chamada moeda energética do metabolismo. O grande diferencial do ATP é que ele pode ser tanto consumido quanto formado rapidamente! Em torno de 50% da reserva total de ATP é renovada a cada hora, quando o corpo está em repouso. Da mesma forma, todo o ATP dos músculos esqueléticos pode ser usado e regenerado em poucos minutos.

— *O corpo consegue manter as reservas de ATP estáveis?*

Sim, por meio de alguns processos que veremos a seguir.

Adenilato cinase. É uma enzima encontrada em todos os tecidos, a qual catalisa a transferência de uma ligação de fosfato rica em energia de um ADP (adenosina difosfato) para outro, formando ATP e AMP (adenosina monofosfato). Os níveis de ADP são essenciais para:

- manter o balanço entre carboidratos e ácidos graxos;
- fazer a sinalização intracelular sobre os níveis energéticos;
- ativar a mobilização de glicogênio quando necessário.

Creatina fosfocinase/fosfocreatina. Consiste em uma reserva de fosfatos de alta energia, a qual pode ser transferida ao ADP, regenerando o ATP usado. Essa é a forma mais rápida de formar ATP; no entanto, a quantidade produzida é muito pequena. Em situação de exercício extremo, as reservas de fosfocreatina são usadas de 30 a 40 segundos, permitindo aos músculos “força explosiva”, como fazem os atletas de corrida de alta intensidade em pequenas distâncias.

Metabolismo anaeróbio/glicólise. Consiste na formação de ATP no citosol, por meio da oxidação de glicose (ou de glicosil proveniente do glicogênio), formando piruvato e lactato. Esse processo é capaz de formar ATP muito rápido, em torno de 50% da velocidade da fosfocreatina. No entanto, apenas duas moléculas de ATP são formadas a partir de 1 molécula de glicose e três ATPs são formados a partir de um glicosil. Outra importante e “dolorosa” desvantagem é a produção de ácido lático que se acumula nos músculos e provoca dor muscular.

Metabolismo aeróbio. É o processo que ocorre dentro de organelas chamadas mitocôndrias, presentes em quase todas as células, exceto em algumas, como as hemácias. Nas mitocôndrias, carboidratos, lipídios e alguns aminoácidos, todos previamente transformados em acetil-CoA, podem ser totalmente transformados em água e CO₂, produzindo muito ATP! Para isso é necessário oxigênio. Assim, 10 mols de ATP são formados a partir de um acetil-CoA.

Aproximadamente 30% da energia do acetil-CoA será transformada em ATP, enquanto o restante produzirá calor. O metabolismo aeróbio é a forma mais eficiente de extrair energia, no entanto, é uma forma lenta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MEDBIO.INFO. *Integration of metabolism*. Disponível em: <http://www.medbio.info/horn/intmet/integration_of_metabolism%20v4.htm>. Acesso em: 9 nov 2016.

MILES, Bryant. *Integration of metabolism*. Disponível em: <https://moodle2.units.it/pluginfile.php/152970/mod_resource/content/1/integration%20%281%29.pdf>. Acesso em 10 nov. 2016.

5.6 INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO - PARTE II

Abaixo listamos quais são as **principais vias metabólicas**:

- glicólise;
- gliconeogênese;
- metabolismo do glicogênio;
- metabolismo dos ácidos graxos;
- ciclo de Krebs;
- fosforilação oxidativa;
- metabolismo dos aminoácidos.

Somente o fígado é capaz de fazer todas as reações dessas principais vias metabólicas! Para melhor entender a integração metabólica, é preciso que você relembre de algumas moléculas que são os verdadeiros “pontos-chave” nas reações bioquímicas.

OS PONTOS-CHAVE DAS VIAS METABÓLICAS

Tem-se os seguintes pontos-chaves das vias metabólicas:

a) *Glicose-6-fosfato*:

- dentro da célula a glicose é rapidamente transformada em glicose-6-fosfato;
- pode ser catalisada a piruvato;
- pode ser armazenada como glicogênio;
- pode ser convertida em ribose-5-fosfato pela via das pentoses.

b) *Piruvato*:

- é gerado a partir de glicose-6-fosfato na glicólise;
- é convertido em lactato na via anaeróbia para regeneração de NAD^+ , mas o lactato produzido precisa ser oxidado de volta a piruvato;
- vários aminoácidos são degradados a piruvato;
- pode ser transaminado para formar alanina;
- pode ser carboxilado a oxaloacetato como ocorre no ciclo de Krebs ou na matriz mitocondrial, no primeiro passo da gliconeogênese;
- pode ser oxidado a acetil-CoA pelo complexo piruvato desidrogenase, passo irreversível que compromete o piruvato com a sua oxidação.

c) *Acetil - CoA*:

- produzido a partir da descarboxilação oxidativa do piruvato;
- produzido a partir da *beta*-oxidação de ácidos graxos;
- produzido pela degradação de aminoácidos cetogênicos;
- pode ser totalmente oxidado em CO_2 e água na mitocôndria;
- pode ser convertido em HMG-CoA, a qual origina corpos cetônicos e colesterol;
- pode ser convertido em ácidos graxos no citosol.

A REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO

Como você já estudou, os níveis de glicose no sangue precisam ser mantidos mais ou menos estáveis. Para isso, agem os hormônios, os sinalizadores do metabolismo. São eles:

a) **Insulina**. Sinaliza que a glicemia está elevada. Consequentemente, permite que a glicose vá para dentro das células.

las, sendo o excesso convertido em glicogênio e triacilgliceróis. Além disso, a insulina promove a absorção de ácidos graxos do VLDL, promovendo a síntese de triacilgliceróis.

b) **Glucagon.** Sinaliza que a glicemia está baixa e o corpo responde mobilizando reservas energéticas via glicogenólise, gliconeogênese e uso de ácidos graxos.

c) **Adrenalina.** É o hormônio que prepara o organismo para um estado de “luta ou fuga”. No fígado, ativa a gliconeogênese, mobiliza o glicogênio armazenado e inativa a síntese de glicogênio. No músculo, promove a glicólise. No tecido adiposo, mobiliza os ácidos graxos.

d) **Cortisol.** É um hormônio esteroideal que sinaliza estresse crônico, o qual pode ocorrer devido a medo, ansiedade, dor, infecção, glicemia cronicamente baixa, etc. É produzido pelo córtex das glândulas adrenais. Sua ação é mais demorada porque altera o metabolismo a partir da expressão de genes das enzimas. No tecido adiposo, aciona a liberação de ácidos graxos. No músculo, ativa a quebra de proteínas para que os aminoácidos liberados sejam usados no fígado para formar glicose. Também aumenta a expressão da enzima piruvato carboxilase para aumentar a gliconeogênese.

OS ESTADOS METABÓLICOS

O ESTADO ALIMENTADO

1) Glicose + triacilgliceróis (na forma de quilomícrons) + aminoácidos são absorvidos no intestino delgado.

2) Como resposta, os níveis de insulina aumentam e os de glucagon diminuem.

3) No fígado a glicose é convertida em acetil-CoA para ir ao ciclo de Krebs ou ser transformada em triacilgliceróis.

4) As reservas de glicogênio são regeneradas no fígado.

5) A glicose é usada como fonte energética aeróbia no cérebro.

6) As hemácias usam a glicose na via anaeróbia, pois não contêm mitocôndrias.

7) Nos músculos a glicose regenera as reservas de glicogênio e pode formar acetil-CoA para ser usada no ciclo de Krebs.

8) Os quilomícrons formados na absorção de lipídios e o VLDL formado no fígado vão até o tecido adiposo para o armazenamento na forma de triglicerídios.

9) Os aminoácidos absorvidos no intestino sintetizam as proteínas nos tecidos. Os aminoácidos também são convertidos em heme para formar hemoglobina e em outros cofatores, sendo o restante degradado para formar ATP no ciclo de Krebs.

ESTADO ENTRE REFEIÇÕES

1) Cerca de uma hora após a refeição, a glicemia começa a cair, bem como a insulina.

2) Glucagon estimula a glicogenólise para manter a glicemia, que dura em torno de 30 minutos.

3) Simultaneamente, há ativação da gliconeogênese a partir de lactato, alanina e glicerol.

4) Em seguida, começa o catabolismo de aminoácidos que gera amônia, a qual é convertida em ureia no fígado, para que seja excretada pelos rins.

5) Os ácidos graxos são oxidados pelos músculos, incluindo-se o coração.

6) No fígado os ácidos graxos são transformados em corpos cetônicos, os quais são liberados no sangue para que sejam usados pelos diversos tecidos extra-hepáticos, deixando a glicose para o cérebro e para as hemácias.

ESTADO DE JEJUM PROLONGADO (APÓS 4 A 5 DIAS DE JEJUM)

1) A glicemia está baixa, assim como a insulina. Os níveis de glucagon estão elevados.

2) Triacilgliceróis são metabolizados do tecido adiposo em glicerol e ácidos graxos.

3) Os ácidos graxos no fígado são convertidos a acetil-CoA e, conseqüentemente, em corpos cetônicos, os quais podem ser usados pelo cérebro.

4) O glicerol sofre gliconeogênese no fígado e forma glicose.

e) A glicose produzida no fígado serve para alimentar o cérebro e as hemácias.

5) No cérebro a glicose é transformada em acetil-CoA e é usada na via aeróbia, enquanto nas hemácias a glicose é usada na via anaeróbia e forma lactato, o qual pode ser convertido posteriormente no fígado em glicose.

6) A proteína muscular é quebrada em aminoácidos para produzir glicose no fígado, via gliconeogênese. A amônia produzida será transformada em ureia, para ser excretada pelos rins.

7) Os ácidos graxos liberados no tecido adiposo também podem ser usados pelos músculos para formar acetil-CoA e produzir ATP.

A SÍNDROME METABÓLICA

Consiste em uma importante aplicação clínica do mau funcionamento da integração metabólica, em que há uma alteração na regulação do metabolismo de lipídios (especialmente pelo acúmulo de gordura visceral e desequilíbrio na produção de lipoproteínas) bem como, alteração no metabolismo de carboidratos, devido à dificuldade de a insulina agir para fazer a glicose entrar nas células (o que pode cursar com hiperglicemia, hiperinsulinemia e estado inflamatório).

Assim, a síndrome metabólica é um complexo de múltiplos fatores de riscos para doença cardiovascular e para diabetes tipo 2, além de outras doenças como síndrome do ovário policístico, fígado gorduroso, asma, distúrbios do sono e alguns tipos de câncer.

A síndrome metabólica parece ter três etiologias principais: obesidade e distúrbios do tecido adiposo; resistência à insulina; fatores independentes como moléculas de origem hepática, vascular ou imunológica. Outros fatores como idade, estado pró-inflamatório e outras alterações hormonais também estão envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GRUNDY, S. M. et al. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*, v. 109, p. 433-438, jan. 2004.

MEDBIO.INFO. *Integration of metabolism*. Disponível em: <http://www.medbio.info/horn/intmet/integration_of_metabolism%20v4.htm>. Acesso em: 9 nov 2016.

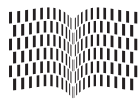
MILES, Bryant. *Integration of metabolism*. Disponível em: <https://moodle2.units.it/pluginfile.php/152970/mod_resource/content/1/integration%20%281%29.pdf>. Acesso em 10 nov. 2016.

Caro leitor,

Ao término desta obra, as autoras esperam que você não se sinta mais um “iniciante” ou um “peixe fora d’água” no mundo da bioquímica! Torçermos para que você fique mais à vontade para seguir estudando e para aprofundar o seu conhecimento sobre esta ciência tão rica, que se faz tão presente no seu cotidiano.

Bons estudos!

Débora Dalpai e Alethéa Gatto Barschak



Editora da
UFCSPA