



Bioquímica aplicada

volume 1

Luciano de Oliveira Siqueira
Organizador



UPF

EDITORIA



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Bernadete Maria Dalmolin

Reitora

Edison Alencar Casagrande

Vice-Reitor de Graduação

Antônio Thomé

Vice-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação

Rogério da Silva

Vice-Reitor de Extensão e Assuntos Comunitários

Cristiano Roberto Cervi

Vice-Reitor Administrativo

UPF Editora

Editora

Janaína Rigo Santin

Revisão

Cristina Azevedo da Silva

Daniela Cardoso

Programação visual

Rubia Bedin Rizzi

Conselho editorial

Altair Alberto Fávero (UPF)

Alvaro Sanchez Bravo (Universidad de Sevilla)

Andrea Michel Sobottka (UPF)

Andrea Oltramari (Ufrgs)

Antônio Thomé (UPF)

Carlos Alberto Forcelini (UPF)

Carlos Ricardo Rossetto (Univali)

Cesar Augusto Pires (UPF)

Fernando Rosado Spilki (Feevale)

Gionara Tauchen (Furg)

Héctor Ruiz (Uadec)

Helen Treichel (UFFS)

Jaime Morelles Vázquez (Ucol)

Janaína Rigo Santin (UPF)

José C. Otero Gutierrez (UAH)

Kenny Basso (Imed)

Luís Francisco Fianco Dias (UPF)

Luiz Marcelo Darroz (UPF)

Nilo Alberto Scheidmandel (UPF)

Paula Benetti (UPF)

Sandra Hartz (Ufrgs)

Walter Nique (Ufrgs)



Bioquímica aplicada

volume 1

Luciano de Oliveira Siqueira

Organizador

2020



UPF

| EDITORA

Copyright do organizador

Cristina Azevedo da Silva

Revisão

Rubia Bedin Rizzi

Projeto gráfico, diagramação e produção da capa

Este livro, no todo ou em parte, conforme determinação legal, não pode ser reproduzido por qualquer meio sem autorização expressa e por escrito do(s) autor(es). A exatidão das informações, das opiniões e dos conceitos emitidos, bem como das imagens, das tabelas, dos quadros e das figuras, é de exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).

CIP – Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B615 Bioquímica aplicada [recurso eletrônico] : volume 1 / Luciano de Oliveira Siqueira, organizador. – Passo Fundo: EDIUPF, 2020.
15.900 kb ; PDF.

Inclui bibliografia.

Modo de acesso gratuito: <www.upf.br/editora>.

ISBN 978-65-5607-001-8 (E-book)

1. Bioquímica. 2. Metabolismo. 3. Bioenergética.
4. Macromoléculas. 5. Enzimas. I. Siqueira, Luciano de Oliveira, org.

CDU: 577.1

Bibliotecário responsável Luís Diego Dias de S. da Silva - CRB 10/2241



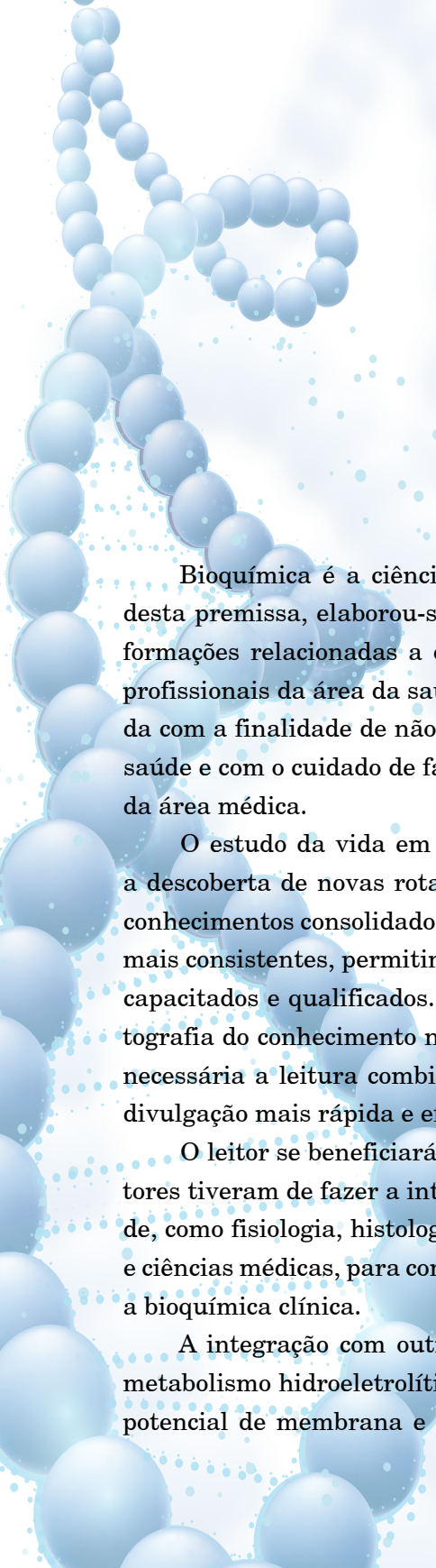
Campus I, BR 285, Km 292,7, Bairro São José
99052-900, Passo Fundo, RS, Brasil
Telefone: (54) 3316-8374



Sumário

Introdução.....	7
Capítulo 1 – Metabolismo hidroeletrólítico.....	9
Gabriela Kohl Hammacher, Anna Laura Duro Barp, Luciano de Oliveira Siqueira, Vanessa Guse	
Capítulo 2 – Metabolismo mineral e ósseo	32
Anna Laura Duro Barp, Gabriela Kohl Hammacher, Luciano de Oliveira Siqueira, Vanessa Guse	
Capítulo 3 – Introdução ao estudo da regulação hormonal.....	50
Larissa Rosa Eckert, Gabriela Kohl Hammacher, Luciano de Oliveira Siqueira, Luísa Fanton Pelle	
Capítulo 4 – Estrutura dos carboidratos	65
Gabriela Kohl Hammacher, Anna Laura Duro Barp, Luciano de Oliveira Siqueira, Déborah Glimm	
Capítulo 5 – Glicólise anaeróbica.....	81
Luísa Fanton Pelle, Luciano de Oliveira Siqueira, Rodrigo Alberton da Silva, Thiago de Bittencourt Buss	
Capítulo 6 – Bioenergética: cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa	93
Vanessa Guse, Cristian Roman Bonez, Luciano de Oliveira Siqueira, Martina Souilljee Birck	
Capítulo 7 – Glicólise aeróbica	105
Vanessa Guse, Cristian Roman Bonez, Luciano de Oliveira Siqueira, Martina Souilljee Birck	

Capítulo 8 – Metabolismo do glicogênio	115
Victor Emanuel Angeliero, Luciano de Oliveira Siqueira, Rodrigo Alberton da Silva, Saulo Bueno de Azeredo	
Capítulo 9 – Gliconeogênese	124
Victor Emanuel Angeliero, Luciano de Oliveira Siqueira, Rodrigo Alberton da Silva, Saulo Bueno de Azeredo	
Capítulo 10 –Ciclo das pentoses ou ciclo da hexose-monofosfato	136
Rodrigo Alberton da Silva, Martina Souilljee Birck, Déborah Glimm, Luciano de Oliveira Siqueira	
Capítulo 11 – Aminoácidos e peptídeos	146
Saulo Bueno de Azeredo, Lucas Zeni Montenegro, Luciano de Oliveira Siqueira, Victor Emanuel Angeliero	
Capítulo 12 –Proteínas.....	158
Martina Souilljee Birck, Francisco Costa Beber Lemanski, Luciano de Oliveira Siqueira, Thiago de Bittencourt Buss	
Capítulo 13 –Metabolismo dos esqueletos de carbono	169
Cristian Roman Bonez, Lucas Zeni Montenegro, Luciano de Oliveira Siqueira, Thiago de Bittencourt Buss	
Capítulo 14 –Enzimas.....	181
Cristian Roman Bonez, Lucas Zeni Montenegro, Luciano de Oliveira Siqueira, Victor Emanuel Angeliero	
Sobre os autores.....	192



Introdução

Bioquímica é a ciência da vida em termos moleculares, partindo desta premissa, elaborou-se o presente livro com intuito de fornecer informações relacionadas a ciências da vida para todos os estudantes e profissionais da área da saúde. Sua redação foi cuidadosamente elaborada com a finalidade de não se distanciar das demais ciências básicas da saúde e com o cuidado de fazer ligações e conexões com aspectos clínicos da área médica.

O estudo da vida em termos moleculares evolui diariamente com a descoberta de novas rotas, processos e moléculas. De outro modo, os conhecimentos consolidados de aspectos metabólicos continuam cada dia mais consistentes, permitindo a formação de profissionais cada vez mais capacitados e qualificados. A redação deste livro constitui-se de uma fotografia do conhecimento no momento de sua elaboração, em que se faz necessária a leitura combinada de artigos cada vez mais atuais e com divulgação mais rápida e eficaz.

O leitor se beneficiará da leitura deste livro pelo cuidado que os autores tiveram de fazer a interlocução com outras ciências básicas da saúde, como fisiologia, histologia, anatomia, patologia, toxicologia, genética e ciências médicas, para conexões com aspectos clínicos que caracterizam a bioquímica clínica.

A integração com outras ciências básicas da saúde se verifica no metabolismo hidroeletrolítico com conteúdos abordados em fisiologia no potencial de membrana e transmissão neuromuscular. O metabolismo

mineral e ósseo é relacionado com anatomia e histologia, no que tange à abordagem do tecido ósseo. O metabolismo dos carboidratos é abordado de forma integral, desde sua estrutura até sua metabolização. Alguns autores costumam classificar o estudo da bioquímica estrutural de carboidratos, aminoácidos, proteínas e lipídios, para somente após abordar os aspectos metabólicos.

Optamos por abordar os conteúdos das macromoléculas por classes (carboidratos, aminoácidos, proteínas e lipídios) de forma linear, desde sua estrutura molecular até sua metabolização. No volume 1, este livro aborda o metabolismo hidroeletrolítico, mineral e ósseo, bem como o metabolismo dos carboidratos (estrutura até metabolização).

Durante a elaboração deste manuscrito, tivemos a participação de dezenas de alunos, professores e colaboradores, que enriqueceram a estrutura e a forma de redação deste livro. Assim, agradecemos a participação de todos os autores e de todos os apoiadores deste projeto: amigos, colegas, companheiros, cônjuges, pais e familiares, por compreenderem a importância deste projeto que acaba de se tornar realidade.

Luciano de Oliveira Siqueira



Capítulo 1

Metabolismo hidroeletrólítico

Gabriela Kohl Hammacher

Anna Laura Duro Barp

Luciano de Oliveira Siqueira

Vanessa Guse

Objetivos

Destacar o funcionamento hídrico relacionado com os principais íons do organismo. Conhecer os mecanismos e a atuação hormonal relacionados com controle hídrico corpóreo. Pontuar fatores que provocam desregulação homeostática e suas principais consequências. Salientar o metabolismo dos principais íons do organismo. Evidenciar distúrbios que provocam desidratação. Demonstrar alterações hidroeletrólíticas que provocam a hipertensão.

Metabolismo hidroeletrólítico

A água é o componente químico em maior quantidade nos organismos vivos, representando em média 70% da constituição corporal do homem. A regulação do controle da água ocorre por meio de mecanismos

hipotalâmicos que controlam a sede, a retenção ou exceção de água pelos rins, do hormônio antidiurético (ADH) e da perda por evaporação.

Neste capítulo, apresentam-se o metabolismo da água e a sua interação com diversos hormônios, como o hormônio aldosterona, o hormônio antidiurético e o hormônio natriurético atrial. O hormônio aldosterona está presente no sistema-renina angiotensina-aldosterona e, por meio de uma cascata de sinais, é liberado nos rins, especificamente no túbulo contorcido proximal, em uma resposta à diminuição da pressão. Esse hormônio controla a osmolaridade, impedindo a perda de água, mantendo-a nos túbulos renais. Essa situação de “represamento” da água aumenta a volemia, o que aumenta a pressão arterial. Já o hormônio antidiurético – produzido pelo hipotálamo e liberado pela neuro-hipófise – é liberado quando ocorrem alterações na osmolaridade, provocando alterações luminais na parede das células principais nos rins. Isso aumenta a permeabilidade de água e, dessa forma, impede a perda da água, elevando a volemia. Por fim, o hormônio natriurético atrial responde ao aumento da pressão a partir do estiramento das paredes atriais do coração. Age principalmente nos rins, inibindo o transporte de sódio e suprimindo a renina e aldosterona, o que leva à diminuição da pressão.

Além disso, apresentam-se a atuação e o papel dos íons na manutenção do organismo e sua relação com a água. Os principais íons são: sódio, cloro e potássio – que serão discutidos neste capítulo –, além de cálcio e magnésio, que serão discutidos no próximo capítulo. O sódio, principal cátion extracelular, regula o volume intracelular e seu desequilíbrio se expressa, principalmente, por meio do edema. Somado a isso, o cloro, principal ânion extracelular, é essencial para o equilíbrio hídrico e a regulação acidobásica. Por fim, o potássio, principal cátion intracelular, atua na regulação neuromuscular e seus potenciais de ação, desse modo, sua principal atuação é na contração muscular e, em um segundo plano, na regulação acidobásica.

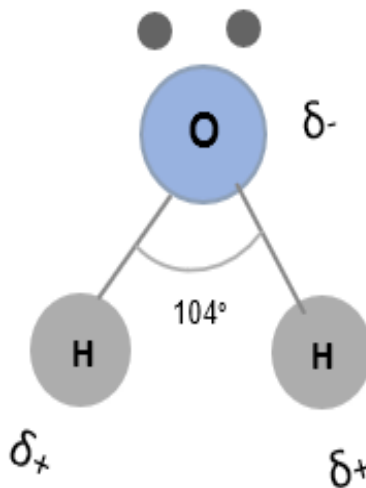
Tendo em vista a fisiologia e a bioquímica do metabolismo hidroeletrólítico, neste capítulo, é evidenciada sua aplicação clínica, com base nos distúrbios hormonais e eletrólíticos que provocam alterações no funcio-

namento corporal. Exemplos de desregulação osmótica são os quadros de hipertensão e desidratação, que têm alta prevalência entre os brasileiros.

Metabolismo da água

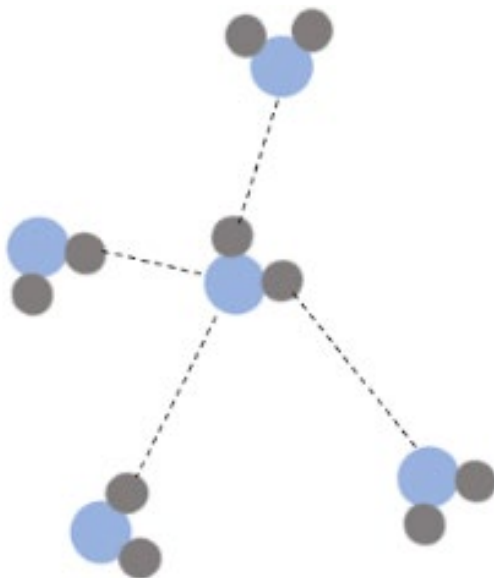
Como dito anteriormente, a água é o principal constituinte dos organismos vivos. Além disso, é o solvente biológico ideal, isso se relaciona com sua molécula – um tetraedro irregular, que apresenta um oxigênio central. Ainda, o átomo de oxigênio fortemente eletronegativo na molécula atrai os elétrons para longe dos núcleos de hidrogênio, formando uma carga parcialmente positiva, somados a isso, os pares de elétron disponíveis formam uma região negativa (Figura 1). Destacam-se também as pontes de hidrogênio formadas entre as moléculas de água (Figura 2), o que resulta na autoassociação entre elas. As pontes de hidrogênio estão profundamente relacionadas com as propriedades físicas da água e contribuem para sua alta viscosidade, sua tensão superficial e seu ponto de ebulição (NELSON; COX, 2014).

Figura 1 – Forma molecular da água, com os pontos de eletronegatividade, eletropositividade e pares de elétrons disponíveis no oxigênio



Fonte: elaboração dos autores com base em Nelson e Cox (2014).

Figura 2 – Representação da ligação entre as moléculas de água, ligações de hidrogênio

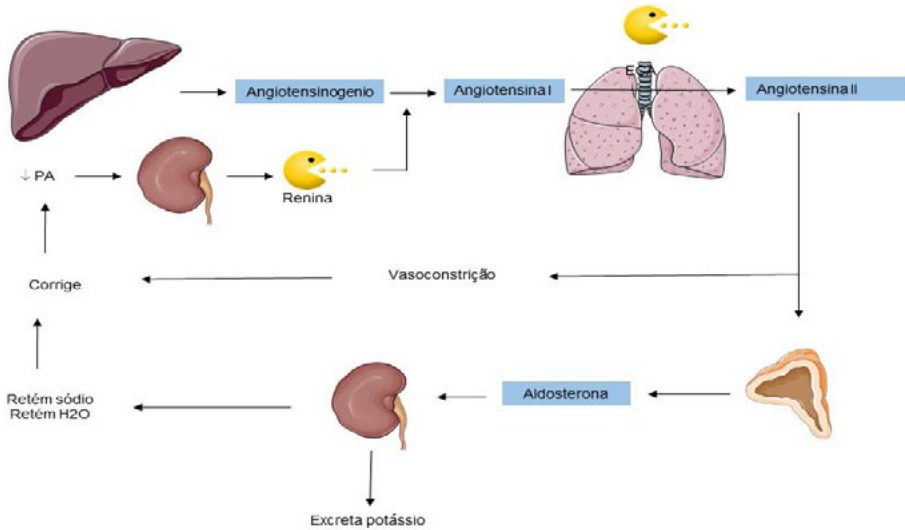


Fonte: elaboração dos autores com base em Nelson e Cox (2014).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é uma cascata hormonal relacionada com o controle da volemia, pressão arterial e homeostase hidroeletrólítica. Fisiologicamente, os principais elementos desse sistema neuroendócrino são o angiotensinogênio, a renina, a angiotensina I, a enzima conversora de angiotensina (ECA) e angiotensina II (Figura 3) (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010). O rim percebe uma redução da pressão sistêmica, hipoglicemia ou redução da concentração de NaCl e libera renina. A enzima renina age na ativação do angiotensinogênio, convertendo-o em angiotensina I. A enzima conversora de angiotensina (ECA) é produzida pelo pulmão, e quando liberada na corrente sanguínea e em contato com a angiotensina I, converte essa em angiotensina II. A angiotensina II age no córtex das adrenais, estimulando a síntese de aldosterona. Por fim, a aldosterona promove um aumento na reabsorção de Na^+ , consequentemente na reabsorção de água, o que aumenta a perfusão sanguínea e a pressão sistêmica.

Figura 3 – SRAA



Fonte: elaboração dos autores com base em Guyton e Hall (2017).

O angiotensinogênio é um composto polipeptídico segregado no fígado e sua produção ocorre por meio de estímulos a glicocorticoides, citocinas inflamatórias e estrogênios, além de servir como substrato para a renina. A renina é sintetizada pelas células justaglomerulares nos rins e se ativa a partir da remoção proteolítica de seu segmento péptico na região N-terminal da pró-renina. A secreção e a ativação da renina são estimuladas principalmente pelo *feedback* negativo por ação da angiotensina I nas células justaglomerulares:

- a) mecanismos dos barorreceptores renais sensíveis a alterações da pressão e perfusão;
- b) alterações na concentração de cloreto de sódio (NaCl);
- c) estimulação adrenérgica dos receptores adrenérgicos.

Assim, a secreção da renina é estimulada pela redução da pressão de perfusão ou pela queda da concentração de cloreto de sódio e pelo aumento da atividade simpática (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é responsável pela ativação de um potente vasoconstritor ao converter a angiotensina I em angiotensina II. Além disso, exerce um efeito antivasodilatador ao ina-

tivar o sistema das sininas, como a bradicinina. Aproximadamente 60% da ECA está presente no endotélio vascular sistêmico, o restante está presente no endotélio vascular pulmonar. A angiotensina II origina-se no pulmão e tem ação cardiovascular, possuindo efeitos vasoconstritores com atuação no receptor tipo I de angiotensina II, o que eleva a pressão (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010).

A síntese de angiotensina II, na maioria das vezes, depende da renina, que é liberada em resposta a hipotensão arterial, diminuição na quantidade de sódio e estímulos do sistema nervoso simpático. A renina circulante converte o angiotensinogênio em angiotensina I. Na cascata, a ECA é responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010).

O Quadro 1 apresenta um resumo da modulação farmacológica, apresentando os fármacos e seu nível de ação (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010).

Quadro 1 – Fármacos bloqueadores do SRAA e os mecanismos de ação

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO
Bloqueadores β	Bloqueador do sistema nervoso simpático
Losatan e valsartan	Inibidor do receptor tipo 1 de Angiotensina II
Ramipril e lisinopril	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Eplerenona e espironolactona	Antagonismo competitivo com receptores de aldosterona
Aliscereno	Inibidor de Renina

Fonte: elaboração dos autores com base em Giestas, Palma e Ramos (2010).

Sistema hormônio antidiurético

O hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como vasopressina, é sintetizado no hipotálamo por núcleos de neurônios que formam os núcleos supraóptico e paraventricular, próximos ao centro da sede. Após sua síntese, é armazenado na forma de grânulos e transportado até a neuro-hipófise. Para a liberação desse hormônio, ocorrem estímulos

osmóticos e não osmóticos. O estímulo osmótico está relacionado com alterações na osmolaridade, como quando ocorre um déficit de água no organismo, isso aumenta a osmolaridade, o que reduz o volume da célula devido à desidratação. Desse modo, o hormônio antidiurético é liberado. Somando-se a isso, existe uma imensa variedade de estímulos não osmóticos para que o ADH seja liberado, entre eles estão: diminuição da pressão arterial, dor, náusea, hipóxia, diminuição da tensão na parede atrial, hipoglicemia, estresse emocional, ação da angiotensina e drogas – morfina, nicotina, betadrenérgicos e colinérgicos (isoproterenol e acetilcolina, respectivamente).

O ADH provoca a resposta celular e é o primeiro mensageiro, seu efeito intracelular é promovido por segundo mensageiro, que resulta da interação entre o receptor e o primeiro mensageiro. Esses receptores estão localizados na membrana das células principais renais e, quando estimulados, promovem uma resposta bioquímica intracelular, que promove alterações na membrana luminal, aumentando permeabilidade à água e, conseqüentemente, elevando a conservação da água e a concentração urinária.

Balanço hídrico

O balanço de água no organismo é dado pela quantidade de água ingerida e quantidade de água excretada. Em condições basais, a relação entre perdas e ingesta está em torno de 2 a 2,5 L, desse modo, o balanço aquoso pode ser mantido por um longo período sem que ocorra a intervenção de mecanismos reguladores específicos. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio, mecanismos homeostáticos entram em ação, aumentando ou diminuindo a ingesta ou excreção de água e solutos. Essa regulação está relacionada não só com a ação da secreção de ADH, já discutida anteriormente, mas também com a eliminação de líquidos e a regulação da sede (RIELLA, 2010).

Regulação da ingesta: mecanismo da sede

A sede é a principal defesa do organismo contra a depleção dos fluidos corporais. Seu estímulo é dado pelas mesmas variáveis do ADH, como o aumento da osmolaridade. O nível efetivo de osmolaridade do plasma que produz vontade consciente de ingesta de água é chamado de limiar de sede. As vias neurais que medeiam a dipsogênese osmótica estão localizadas na área ventromedial do hipotálamo, próximas às que regulam a secreção do ADH. Essas permitem que o indivíduo tenha consciência da necessidade de ingerir líquidos (RIELLA, 2010).

Hormônio natriurético atrial

O peptídeo natriurético atrial (ANP) é um potente hormônio produzido pelos miócitos cardíacos perante uma distensão da parede atrial. Sua liberação pelos miócitos atriais é estimulada quando ocorre estiramento cardíaco, promovida, principalmente, por um aumento da pressão arterial, que apresenta como fatores a sobrecarga de sal, situações clínicas em que há aumento da pressão intra-arterial (insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva), sobrecarga de volume, aldosteronismo primário e síndrome na produção de ADH.

O ANP age nos rins, no sistema vascular e nas glândulas suprarrenais, por meio de receptores específicos. Os principais efeitos são a inibição do transporte de sódio e a supressão de renina e aldosterona, além do relaxamento do músculo liso dos vasos. Esses mecanismos levam à natriurese, à diurese, à diminuição da pressão arterial e, em consequência, à diminuição do volume extracelular (RIELLA, 2010).

Metabolismo eletrólítico

Metabolismo do sódio

O sódio (Na^+) é o íon mais abundante no meio extracelular e sua concentração determina o volume desse meio. Em contrapartida, a quan-

tidade de sódio no meio intracelular é pequena, isso ocorre porque há mecanismos que expulsam sódio de dentro das células. A concentração de solutos é igual nos dois compartimentos, devido à livre passagem de água pela membrana plasmática, que ocorre por meio das aquaporinas pela diferença de concentração. Desse modo, se ocorre retenção de sódio no líquido extracelular, a pressão osmótica aumenta e a água do meio intracelular passa para o extracelular, na tentativa de igualar a concentração do soluto. Fatores que determinam um balanço positivo da água ocorrem quando há hiperosmolaridade do líquido extracelular: mecanismos de regulação hormonal, como liberação do hormônio antidiurético, além de mecanismos hipotalâmicos, como estimulação da sede.

No metabolismo do sódio, os rins mantêm o líquido extracelular constante por meio da modulação e excreção do sódio. Desse modo, um aumento no volume do compartimento extracelular determina um aumento na expressão de sódio. Da mesma forma, qualquer distúrbio que diminua o volume extracelular promove uma redução na excreção do sódio (RIELLA, 2010).

Balanço do sódio

A ingesta média de cloreto de sódio em um adulto normal é 7 g ou 150 mEq/d. Para manter a homeostase, a mesma quantidade ingerida deve ser excretada. A concentração plasmática do sódio está entre 135 mEq/l e 145 mEq/l. O sódio é expelido do organismo por meio de suor, fezes e, principalmente, urina. Devido à baixa concentração de sódio no suor, essa perda só é importante no caso de sudorese excessiva. Nas fezes, isso também ocorre, sendo que diarreias graves podem determinar perdas consideráveis de sódio (RIELLA, 2010).

Distúrbios clínicos do metabolismo do sódio

Alterações do metabolismo do sódio são diagnosticadas por meio do líquido extracelular, pois distúrbios desse mecanismo promovem a depleção do volume extracelular, e as manifestações clínicas dependem da

magnitude do desequilíbrio. Um aumento significativo de sódio no organismo produz aumento do volume extracelular, que irá apresentar como manifestação clínica o edema. Desse modo, a avaliação e o diagnóstico dos distúrbios clínicos são feitos por meio da história clínica e do exame físico, detectando sua depleção ou seu excesso. Além disso, o diagnóstico dos distúrbios do metabolismo de sódio é feito a partir de dosagem do sódio plasmático (RIELLA, 2010).

Excesso de volume extracelular – edema

Quando o excesso de sódio no organismo promove uma expansão significativa do meio extracelular, há formação de edema. Esse sinal é o acúmulo anormal de líquido em alguma parte do organismo. Normalmente, isso ocorre em pacientes com cardiopatia, nefropatia, hipoproteïnemia e hepatopatia.

Quando se fala de edema, é fundamental compreender a sua fisiologia. Desse modo, edema é um acúmulo excessivo de líquido no interstício, ou seja, na parte não vascular do líquido extracelular. A transdução, que é a passagem do líquido ultrafiltrado do plasma para o interstício, decorre de alterações das forças de Starling. Exemplos desse processo são obstrução venosa e edema pulmonar cardiogênico. Além disso, o aumento da permeabilidade dos capilares e de solutos, como proteínas, caracteriza outro tipo de edema que se desencadeia por um mecanismo de exsudação, esse processo ocorre em queimaduras, abscessos e traumas. O edema pode ser localizado ou generalizado, como em inflamações e na insuficiência cardíaca, respectivamente (Quadro 1).

Quadro 1 – Fatores que influenciam para formação de edema

1. Redução da pressão osmótica
• Hipoproteïnemia
• Obstrução linfática
• Aumento da permeabilidade capilar
2. Aumento da pressão venosa
• Cirrose hepática
• Insuficiência cardíaca congestiva
3. Dilatação arteriolar
• Calor
• Toxinas
• Inflamação
4. Retenção de sódio
• Elevada reabsorção tubular renal de sódio
• Redução de perfusão renal

Fonte: elaboração dos autores com base em Riella (2010).

Um importante sinal clínico em casos de edema é a presença de caci-fo, que se manifesta quando, ao pressionar a pele do paciente com a polpa digital, forma-se uma depressão transitória na pele (RIELLA, 2010).

Hipernatremia: déficit de água e estado hiperosmolar

Hipernatremia ocorre quando os volumes plasmáticos de sódio estão acima de 145 mEq/l. Um déficit de água no organismo é seguido por um aumento na concentração de sódio. Como já dito, o sódio é um importante regulador da osmolaridade no meio extracelular, e, desse modo, a hipernatremia é a principal causa de hiperosmolaridade. O sódio tem acesso limitado ao meio intracelular, e o modo que acompanha a hiperosmolaridade relacionado com a hipernatremia é um estado de déficit de água total, principalmente no líquido intracelular. Ainda nesse sentido, a hiponatremia pode estar relacionada principalmente com hipervolemia, no entanto, casos podem apresentar volemia normal ou hipovolemia, essa análise se baseia no exame físico do paciente (Quadro 2).

Quadro 2 – Principais causas de hipernatremia

1. Perda de água
• Hipodipsia
• Perdas insensíveis (suor e respiração)
• <i>Diabetes insipidus</i> (nefro gênico e central)
2. Sobrecarga de sódio
• Uso de soluções hipertônicas de sódio
• Síndrome de Cushing
• Hiperaldosteronismo primário
3. Perda de fluido hipotalâmico
• Perdas renais
•  Diuréticos de alça
•  Diurese osmótica
•  Diurese pós-obstrutiva
•  Poliúria de NTA
• Perdas gastrointestinais
•  Diarreia
•  Vômitos
• Perdas cutâneas
•  Queimaduras

Fonte: elaboração dos autores com base em Riella (2010).

As manifestações clínicas da hipernatremia ocorrem principalmente no sistema nervoso central. Esse quadro aparece principalmente em jovens e idosos não internados, pois esses grupos apresentam alterações no mecanismo da sede, redução na capacidade de concentração de urina e falha a respostas ao ADH. Já em crianças, são comuns: hiperpneia, fraqueza muscular, choro, letargia e insônia, normalmente nessa faixa etária os sintomas aparecem quando a concentração de sódio ultrapassa os 160 mEq/l. Em pacientes hospitalizados, as manifestações são de difícil detecção, pois muitos apresentam doenças neurológicas preexistentes, sendo que, na maioria das vezes, apresentam alterações mentais, estupor e alterações sensoriais.

O tratamento da hipernatremia depende do volume do meio extracelular e da velocidade do aparecimento do desequilíbrio. Tendo em vista essas alterações, na hipernatremia relacionada com a depleção do líquido extracelular, o primeiro passo é restaurar a volemia com soro fisiológico. O manejo com pacientes que apresentam hipernatremia com excesso do volume extracelular é baseado na reposição de água por via oral ou parenteral e na remoção do sódio por ação dos diuréticos de alça. Finalmente, para pacien-

tes que apresentam volemia normal, o tratamento é a interrupção da perda do líquido e a administração de água sob forma de soro glicosado a 5%.

Hiponatremia: excesso de água e estado hipo-osmolar

Em condições fisiológicas, a concentração de sódio é mantida entre 135 a 145 mEq/l, por meio da regulação da sede e do hormônio antidiurético. Uma das principais causas da hiponatremia é a dificuldade de excreção de água livre. Os idosos apresentam uma diminuição na excreção, o que explica a suscetibilidade desse grupo a desenvolver hiponatremia (Quadro 3).

Quadro 3 – Causas de hiponatremia

1. Insuficiência cardíaca congestiva
2. Cirrose hepática avançada
3. Pseudo-hiponatremia
4. Agentes farmacológicos
5. Síndrome de secreção de ADH
6. Síndrome nefrótica
7. Distúrbios endócrinos
(Hipotireoidismo e insuficiência adrenal)
8. Estresse emocional e físico

Fonte: elaboração dos autores com base em Riella (2010).

Os sintomas e os sinais da hiponatremia podem variar de acordo com o nível de concentração de sódio no plasma e a idade do paciente. Na hiponatremia aguda – com níveis de sódio entre 120 mEq/l e 130 mEq/l –, podem ocorrer alterações no sistema nervoso central, depressão no nível de consciência, convulsão e morte. Essas manifestações relacionam-se ao edema cerebral, causado pela rápida diminuição plasmática de sódio. Outros sinais e sintomas precoces relacionados com a hiponatremia são náuseas e mal-estar, que podem ser sucedidos de cefaleia, obnubilação, letargia e, eventualmente, convulsões, parada respiratória e coma. Além disso, sintomas relacionados com a doença de base também estão presentes.

Na avaliação da hiponatremia, a história clínica é de grande importância para o diagnóstico. Somado a isso, é importante a análise do ba-

lanço hídrico, de perdas e aporte de fluidos nos dias posteriores ao início da avaliação. Tendo em vista que a hiponatremia está relacionada com um desvio de água para dentro das células, o tratamento de pacientes assintomáticos será por meio de restrição de água livre, nesses casos, o tratamento com solução salina não é indicado. Além disso, deve ser tratada e avaliada a doença base e interrompido qualquer medicamento que interfira no manejo da água. Já em pacientes sintomáticos, o tratamento de escolha é a administração de solução salina hipertônica a 3%, pela necessidade imediata de correção do quadro (RIELLA, 2010).

Metabolismo do cloro

O cloro (Cl^-) é o principal ânion extracelular, apenas 12% de sua constituição corpórea está presente no interior das células. Esse eletrólito é fundamental para a regulação do equilíbrio hídrico, a regulação da pressão e o equilíbrio acidobásico, tendo como função hematológica o desvio de cloreto. Somado a isso, no suco gástrico, o cloreto é importante para a produção do ácido clorídrico. Esse íon é derivado do sangue e, na maioria das vezes, reabsorvido no intestino grosso. Além disso, a ingestão e a excreção do cloro estão relacionadas com a do sódio. Por fim, é importante ressaltar que o hormônio antidiurético aumenta a excreção de cloro e reduz sua absorção nos túbulos renais.

Hipercloremia

A hipercloremia ocorre quando os níveis de cloro no organismo excedem o normal, sendo gerada por quadros de falha renal, desidratação grave e hemodiálise. Em casos de desidratação, é observado aumento proporcional de cloro e sódio. No entanto, em casos de acidose metabólica não ocorrem associação de hipercloremia e aumento da concentração de sódio, essa decorre da ingestão excessiva ou da redução da excreção de cloreto.

Os sintomas começam a se manifestar apenas quando os níveis de cloro estão extremamente elevados, e, em quadros graves, os sinais clínicos estão vinculados com a acidose metabólica. Entre esses sintomas estão: fraqueza, desidratação, hipertensão, hiperventilação persistente

e letargia. Para diagnóstico, incluem-se: avaliação dos níveis séricos de cloreto, CO_2 e pH e exames de urina. O tratamento da hipercloremia consiste na eliminação da fonte base de cloreto, na reidratação e administração de bicarbonato de sódio.

Hipocloremia

A hipocloremia é a baixa quantidade de cloro no organismo. Esse distúrbio normalmente ocorre associado a outras alterações metabólicas hidroeletrólíticas – como hiponatremia e hipocalemia –, assim, os sintomas de deficiência de cloro estão intimamente relacionados com os sintomas de outros desequilíbrios. Outro ponto de destaque é a associação dos sintomas da hipocloremia com os distúrbios ácido-base. Casos de hipocloremia associados com hipocalemia decorrem da super-hidratação, no entanto, em quadros que não ocorrem esse aumento simultâneo, há relação com a alcalose metabólica ou uma compensação de acidose respiratória. Além disso, a hipocloremia pode estar relacionada com episódios de vômitos e administração de diuréticos. O tratamento da hipocloremia consiste na administração intravenosa de líquidos com concentrações expressivas de cloreto, como cloreto de sódio a 0,9% suplementados com cloreto de potássio.

Metabolismo do potássio

O potássio (K^+) é o principal cátion intracelular e influencia diversos processos metabólicos das células. A ação neuromuscular e os potenciais de ação estão intimamente relacionados com a concentração de potássio nos meios intracelular e extracelular. O potássio total do corpo está em torno de 55 mEq/l, e, em média, 90% estão contidos no reservatório intracelular, sendo a maior parte alojada nas células musculares. É importante destacar, ainda, que o potássio é o principal determinante de osmolaridade do meio intracelular.

Alterações na distribuição do potássio estão relacionadas com: estado acidobásico, insulina, aldosterona e agentes adrenérgicos. Nesse sentido, a acidose aumenta a saída de potássio da célula, enquanto a alcalose promove a redução sérica de potássio. Além disso, a insulina e a

epinefrina, um agente adrenérgico, promovem a entrada de potássio na célula. A aldosterona modifica a excreção urinária de potássio, enquanto a deficiência de aldosterona provoca retenção de potássio, o que provoca aumento do potássio extracelular.

Excesso de potássio: hipercalemia

O excesso de potássio está relacionado com aumento do potássio total em relação ao nível de capacidade do organismo, identificado como um aumento na concentração plasmática acima de 5 mEq/l. As principais causas de hipercalemia estão relacionadas com alterações renais, nas quais os rins não conseguem excretar corretamente o potássio ingerido ou proveniente de liberação endógena.

Quadros de hipercalemia podem não apresentar manifestações clínicas, porém, quando essas ocorrem, são agravadas por hiponatremia, hipocalemia ou acidose. Exemplo dessa situação é a facilidade de gerar um potencial de ação somado com o acúmulo de potássio dentro da célula. Isso provoca despolarização das células musculares, o que bloqueia os canais de sódio e provoca alteração na condução cardíaca e paralisia muscular, resultando em alterações cardiovasculares, como bradicardia, hipotensão, fibrilação ventricular e parada cardíaca.

O tratamento para hipercalemia inicia com suspensão de qualquer medicamento que forneça ou retenha potássio. A administração de cálcio plasmático não diminui a concentração de potássio, mas antagoniza os efeitos tóxicos nos miócitos cardíacos resultantes do aumento do potássio. O bicarbonato e a administração endovenosa de agonistas β -adrenérgicos desviam o potássio para dentro da célula e apresentam maior eficácia em pacientes que apresentam quadro de acidose.

Depleção de potássio: hipocalemia

Hipocalemia é a diminuição do potássio total e está relacionada com a redução da concentração de potássio do plasma, que apresentará concentração menor que 3,5 mEq/l. Alterações no estado acidobásico constituem a principal causa de hipocalemia, pois, na alcalose respiratória

ou metabólica, os íons de hidrogênio saem da célula para minimizar as mudanças do pH e, na tentativa de manter a eletroneutralidade, ocorre a entrada de potássio na célula. Além disso, existem causas da hipocalcemia relacionadas com perdas gastrointestinais, dieta de baixo índice de potássio, diarreias, vômitos e perdas renais. A perda renal está relacionada com patologias renais ou uso de diuréticos, pois todos os diuréticos provocam excreção de potássio com exceção dos “poupadores de potássio”. Exemplos disso são os diuréticos tiazídicos que causam maior perda de potássio, porque aumentam o fluxo de urina no néfron distal.

A hipocalcemia pode causar alterações no metabolismo proteico e dificultar a obtenção de um balanço positivo de nitrogênio. Ademais, a hipocalcemia impacta o potencial de membrana, o que provoca irregularidades no ritmo cardíaco. Somada a isso, ocorre a diminuição da excitabilidade neuromuscular, o que pode causar apatia, parestesia e fraqueza. Sintomas digestivos também podem estar presentes, como náuseas e distensão abdominal.

Para tratamento da hipocalcemia, pode ser utilizada a reposição de potássio, para pacientes que apresentam causa não relacionada com redistribuição entre os compartimentos. A via oral para reposição de soluções de potássio deve ser feita sob a forma de cloreto. A via endovenosa apenas deve ser utilizada se houver necessidade de administração rápida e incapacidade de administração via oral.

Principais distúrbios hidroeletrólíticos

Desidratação

A desidratação ocorre quando há uma diferença significativa entre ingestas e perdas. Nesse distúrbio, a perda de líquidos no organismo é muito maior e, conseqüentemente, ocorre diminuição do volume intracelular e extracelular, além de alterações teciduais. A desidratação possui como causas principais o consumo insuficiente de água e a perda acentuada de líquidos. Essas causas estão relacionadas com (1) vômito e diarreia, em que ocorre elevada perda de eletrólitos e líquidos, o que promove desidratação, e (2) insuficiência renal, pois o rim é responsável pela regulação hidroeletrólítica, e desordens perturbam o bom funcionamento desse mecanismo.

É possível classificar a desidratação em três tipos, com relação à tonicidade: desidratação hipertônica, desidratação isotônica e desidratação hipotônica. A desidratação hipertônica ocorre quando há perda de água e pouca perda de eletrólitos. Nesses casos, a concentração de sódio tende a aumentar, um exemplo é a redução de ingestão de água. A desidratação isotônica ocorre quando a perda de água é acompanhada de perda de eletrólitos, como ocorre na diarreia e no choque hipovolêmico. Já a desidratação hipotônica ocorre em casos de perda excessiva de sódio com consequente queda da osmolaridade do plasma, como na administração errônea de diuréticos.

Os principais sinais clínicos começam a aparecer quando há diminuição de 8% do peso corpóreo, entre eles estão taquicardia, oligúria, pulso fraco, perda de apetite, convulsão, debilidade muscular, perda de função renal, uremia e morte.

Implicações metabólicas na desidratação

A desidratação causa diminuição da disponibilidade de líquido corpóreo, do volume circundante e da quantidade de líquido nos tecidos. A primeira resposta é a diminuição do líquido intersticial, para conservar o volume sanguíneo. Secundariamente, ocorre diminuição do volume circundante, com aumento da concentração dos solutos, o que aumenta a viscosidade sanguínea. Além disso, ocorre aumento do catabolismo de gordura, proteínas e carboidratos, na intenção de produzir água por meio do organismo. A desidratação também causa hipertermia, pois não ocorre perda do calor na forma adequada, além de acidose, devido à redução da irrigação tecidual, gerando metabolismos anaeróbicos com produção de lactato.

É fundamental ressaltar, ainda, que a desidratação provoca alterações no equilíbrio hidroeletrólítico, pois ocorrem perdas de eletrólitos juntamente com a água. Essa mudança de eletrólitos ocasiona hipernatremia, hipercalemia, hipocalemia e hipercloremia.

A hipernatremia ocorre no estado desidratado quando as perdas de água excedem a perda de sódio. A hipernatremia apresenta como principais causas episódios de vômitos, diarreias, intoxicação por sal, doença renal e diabetes insípida. Já a hipercalemia é praticamente rara e está

associada a falhas de excreção renal de potássio. Além disso, a hipocalcemia ocorre de uma maneira mais frequente, como causas mais comuns apresenta diarreia, vômito, uso exagerado de diuréticos e insuficiência renal. Por fim, a hipercloremia é observada na desidratação com aumento proporcional de sódio.

Hipertensão

Considera-se hipertensão qualquer valor de pressão sistólica igual ou superior a 140 mmHg ou pressão diastólica igual ou superior a 90 mmHg, dependentes do débito cardíaco (DC) e da resistência periférica (RP). Mesmo pequenas elevações na pressão arterial podem reduzir a expectativa de vida. Essas elevações provocam efeitos letais que estão relacionados com o excessivo trabalho cardíaco, o que leva a insuficiência cardíaca e doenças coronarianas precoces. Além disso, a alta pressão lesa vasos sanguíneos cerebrais importantes, o que pode provocar paralisia, cegueira, demência e até morte. Por fim, a pressão alta quase sempre provoca lesão renais, provocando insuficiência renal (RIELLA, 2010).

Mecanismos reguladores da hipertensão arterial

Mecanismos reguladores da pressão atuam com objetivo de manter a pressão arterial dentro dos limites considerados normais e um fluxo sanguíneo constante para as diferentes áreas. Desse modo, vários mecanismos se articulam para garantir a homeostasia da tensão arterial, entre eles estão a relação entre volume circundante e débito cardíaco, sistema nervoso central e autonômico e sistemas hormonais. Nesse sentido, quando ocorre um desequilíbrio hipertensivo, os principais mecanismos relacionados com a tentativa de equilíbrio são: relação sódio volume, sistema nervoso e hormônio péptico natriurético (RIELLA, 2010).

Excesso de volume de sódio

Quando o sódio é ingerido acima das necessidades diárias, que é equivalente a 6 g/dia, parte é retida juntamente com a água no organis-

mo. O aumento da concentração de sódio total e no líquido extracelular provoca aumento na pressão arterial pelos seguintes mecanismos: aumento do débito cardíaco, aumento da resposta das arteríolas às diferentes substâncias vasoconstritoras e aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Assim, recomenda-se restrição moderada de sal (máximo 6 g/dia) indistintamente para todos os hipertensos (RIELLA, 2010).

Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso sofre influência dos barorreceptores, e isso ocorre pela ativação do núcleo do trato solitário (NTS), localizado no tronco cerebral, que recebe aferências de receptores de pressão presentes na parede aórtica e das carótidas. O NTS promove um efeito inibitório sobre o centro vasomotor, e o sistema barorreceptor arterial possui como principal função a regulação pressórica imediata em relação a mudanças na pressão arterial. Desse modo, quando ocorre aumento da pressão, os barorreceptores são menos estimulados, aumentando a aferência ao NTS, que exerce maior inibição sobre o centro vasomotor, o que diminui a atividade simpática. Ao mesmo tempo, ocorre aumento da aferência parassimpática, o que diminui a frequência cardíaca. Assim, quando ocorre aumento da pressão arterial, o sistema barorreceptor diminui a atividade simpática e a frequência cardíaca, na tentativa de reduzir a pressão (RIELLA, 2010).

Peptídeos natriuréticos

Os hormônios peptídicos possuem múltiplas ações no sistema circulatório e no sistema renal. O fator natriurético atrial, principal peptídeo da família dos natriuréticos, é liberado quando a pressão arterial se eleva e age no sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueando a liberação de renina e aldosterona. Além disso, esse peptídeo pode reduzir a pressão arterial, pois eleva a excreção de sódio, possui efeito vasodilatador direto, reduz o volume circundante, por meio da diurese, translocando os líquidos do meio intracelular para o meio extracelular pela natriurese. Por fim, são agonistas de vários sistemas hormonais vasoconstritores: SRAA, catecolaminas, vasopressina e endotelina (RIELLA, 2010).

Aplicação do conhecimento

Importância clínica

Tendo em vista a abordagem clínica deste capítulo, é visível sua importância na aplicação diária no manejo dos pacientes. Isso ocorre porque qualquer desregulação eletrolítica, acima ou abaixo dos níveis de concentração esperados, provoca alterações significativas nos indivíduos. Além disso, a água como principal constituinte do corpo humano, em média 70%, também está relacionada com essas alterações, juntamente com os hormônios que as regulam. Tem como exemplo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, no qual o rim percebe a redução da pressão sistêmica e desencadeia uma complexa cascata de regulações para promover a reabsorção de Na^+ e, conseqüentemente, de água, para aumentar a perfusão sanguínea e a pressão sistêmica.

Além disso, o edema e a hipertensão são outros quadros clínicos relacionados com essa temática, os quais são de grande importância na clínica médica, alterações explicadas detalhadamente neste capítulo. Por fim, os níveis fisiológicos de concentração dos eletrólitos – sódio, cloro e potássio – e da água são fundamentais para a regulação e o funcionamento dos sistemas.

Referências

- RIELLA, M. C. (ed.). *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda., 2010.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- GIESTAS, A.; PALMA, I.; RAMOS, M. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica. *Acta Médica Portuguesa*, Porto, v. 23, n. 4, p. 677-688, 2010.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Guyton & Hall tratado de fisiologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Exercícios

1) (PR-4) Em relação ao sistema renina-angiotensina, assinale a afirmativa correta:

- a) O angiotensinogênio é um potente vasoconstrictor sintetizado no fígado.
- b) A angiotensina I é convertida em angiotensina II principalmente no rim.
- c) A angiotensina II estimula a liberação de aldosterona na medula da suprarrenal.
- d) A aldosterona diminui a reabsorção de sódio no túbulo renal distal.
- e) A renina é uma enzima proveniente do aparelho justaglomerular do rim.

2) (UFF-2018) O distúrbio eletrólítico mais comumente observado em decorrência do emprego de diurético de alça é a:

- a) Hipermagnesemia.
- b) Hipopotassemia.
- c) Hipercalcemia.
- d) Hipernatremia.
- e) Hipofosfatemia.

3) (CESPE-2012) Com relação aos distúrbios hidroeletrólíticos, é correto afirmar que:

- a) O sódio é o eletrólito de maior concentração extracelular, sendo a hiponatremia uma consequência de super-hidratação com líquidos não eletrólíticos.
- b) O potássio é o eletrólito de maior concentração no líquido intracelular, sendo que, na hipocalcemia, surgem manifestações de fraqueza generalizada, arritmias cardíacas e anúria.
- c) O cálcio tem maior concentração no líquido intracelular, sendo que, na hipocalcemia, surgem sintomas de formigamento nas pontas dos dedos, tremores e convulsões.

- d) O magnésio tem maior concentração extracelular, sendo que, na hipomagnesia, ocorrem sintomas de contração muscular, tremores, convulsões e distúrbios psiquiátricos.
- e) A desidratação apresenta como sinais e sintomas: pele e mucosas secas, sede, oligúria ou anúria, perda de peso, hipotensão e bradicardia.

Gabarito: 1-E; 2-B; 3-A.



Capítulo 2

Metabolismo mineral e ósseo

Anna Laura Duro Barp
Gabriela Kohl Hammacher
Luciano de Oliveira Siqueira
Vanessa Guse

Objetivos

Conhecer os mecanismos hormonais de regulação do metabolismo mineral e ósseo. Conhecer os principais distúrbios ósseos. Entender o metabolismo e conhecer os distúrbios metabólicos de cálcio, fósforo e magnésio.

Metabolismo mineral e ósseo

Além da função estrutural do sistema esquelético, o osso é metabolicamente muito ativo, pois constantemente se remodela a fim de garantir a homeostase eletrolítica corporal. Há dois tipos de ossos no esqueleto: o cortical, que compõe 80% do esqueleto e possui função basicamente estrutural, e o trabecular, que compõe a parte interna dos ossos longos, corpos vertebrais e a pelve, é o primeiro a fornecer suprimento em caso de

deficiência mineral e é o principal afetado na osteoporose. Os minerais cálcio e fósforo são responsáveis por 65% do peso de um osso e, em contraste, 99% do cálcio do corpo é encontrado nos ossos e a grande maioria encontra-se na forma de cristais na fase mineral.

No metabolismo ósseo, ocorre um constante ciclo de remodelação regulado principalmente por hormônios como calcitriol, PTH, fator de necrose tumoral alfa, GH, hormônios sexuais, prostaglandinas, entre outros. Essa atividade de remodelação óssea ocorre com base em dois processos antagônicos, porém acoplados: a deposição e a reabsorção óssea – consequência da ação de, principalmente, dois tipos celulares, os osteoblastos e os osteoclastos. Neste capítulo, detalharemos os principais reguladores sistêmicos das células que agem no remodelamento ósseo a partir do cálcio: o paratormônio (PTH), o calcitriol (vitamina D) e, menos relevante, a calcitonina.

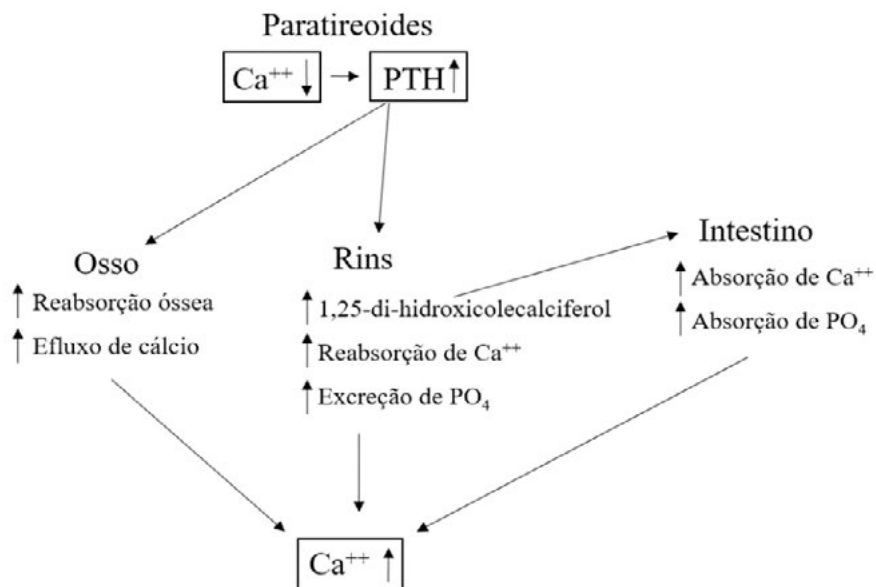
Regulação hormonal: hormônio paratireoidiano (PTH)

As paratireoides, quatro glândulas de cerca de 40 g cada e localizadas na região cervical, produzem PTH, o polipeptídeo de 84 aminoácidos mais importante na regulação do metabolismo do cálcio no organismo. Sua função primordial é manter a concentração de cálcio ideal no líquido extracelular, para isso, age diretamente nos ossos e rins e indiretamente no intestino, para aumentar a concentração sérica do cálcio. As paratireoides possuem receptores sensores extremamente sensíveis às variações do cálcio, portanto, a produção do paratormônio é regulada por um *feedback* dependente da concentração de cálcio ionizado no sangue. Além disso, o PTH aumenta a síntese renal do calcitriol (1,25-di-hidroxicolicálciferol), a forma ativa da vitamina D, que age no intestino aumentando a absorção do cálcio alimentar, além de promover o fluxo de cálcio dos ossos e rins para o sangue. Sendo assim, o PTH se autorregula, pois o aumento do cálcio sérico causado pela vitamina D inibe a produção de PTH pelas paratireoides.

Mecanismo de ação

Nos ossos, o paratormônio estimula a ação osteoclástica de reabsorção e liberação de cálcio para o líquido extracelular por consequência do aumento da produção de fatores locais, como IL-6, IGF-1 e prostaglandinas. Nos rins, atua no túbulo contorcido distal, estimulando a reabsorção de cálcio, e no túbulo contorcido proximal, inibindo a reabsorção do potássio. É responsável também, nos rins, pela conversão da forma inativa da vitamina D (25-hidroxicolescalciferol) em 1,25-di-hidroxicolescalciferol, que, por sua vez, aumenta a absorção do cálcio no intestino. O mecanismo de ação está resumido na Figura 1.

Figura 1 – Fisiologia do PTH no organismo



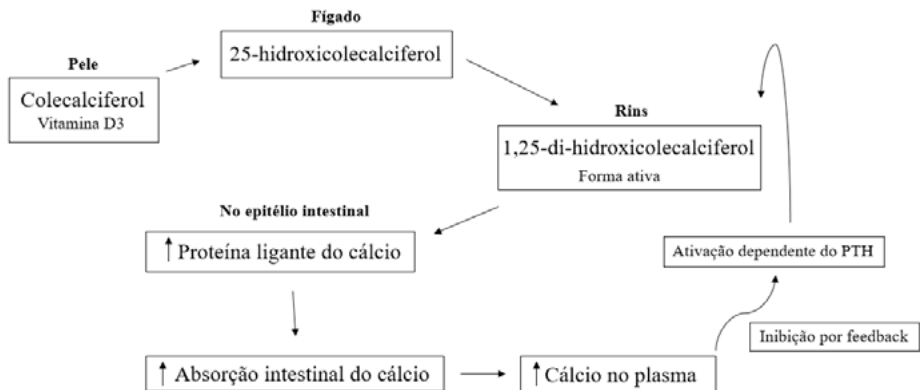
Fonte: adaptado de Hall, Guyton e Araújo Filho (2017).

Regulação hormonal: calcitriol (vitamina D)

A vitamina D tem, em sua forma ativa, um potente efeito de aumentar a absorção do cálcio no trato gastrointestinal, além de interferir significativamente na reabsorção e deposição óssea. Produzido inicial-

mente na pele, esse hormônio passa por uma série de processos no fígado e nos rins, até chegar em sua forma final, o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, que efetivamente irá atuar na regulação do cálcio. A Figura 2 apresenta um resumo da ativação desse hormônio. Peixes com alto teor de gordura, ovos e leite são as principais fontes de vitamina D provenientes da dieta.

Figura 2 – Ativação da vitamina D no organismo



Fonte: adaptado de Hall, Guyton e Araújo Filho (2017).

- Colecalciferol (vitamina D₃): o início

Produzido na pele, derivado de esteróis, o colecalciferol forma-se pela irradiação do 7-di-hidrocolesterol, substância normalmente presente na pele, e é então transportado ao fígado, ligado à *vitamin D binding protein* (DBP). Explica-se, assim, a recomendação da exposição solar para pacientes com deficiência de vitamina D, além da suplementação do colecalciferol.

- 25-hidroxicolecalciferol: no fígado

A ativação do colecalciferol ocorre no fígado, por meio de uma enzima do grupo citocromo P450, a qual promove sua conversão em 25-hidroxicolecalciferol. A 25-hidroxicolecalciferol tem pouca atividade metabólica, porém é a forma mais circulante – tanto é a forma dosada nos exames laboratoriais – e, então, é transportada aos rins. O processo de conversão é controlado por *feedback* negativo, sendo a presença desse composto

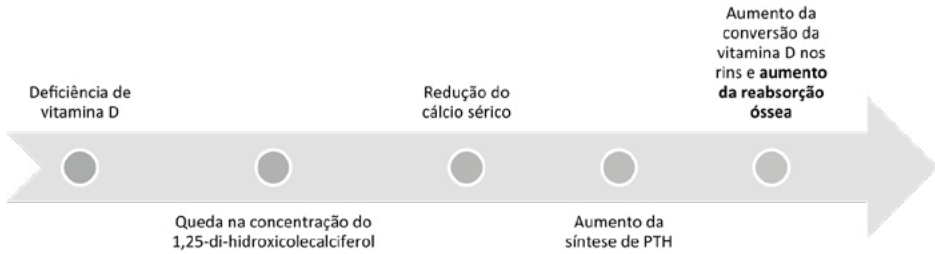
fator inibitório para a conversão de mais vitamina D₃ em 25-hidrocolecalciferol. Isso ocorre de modo que, mesmo que a ingestão de vitamina D₃ aumente muito, a concentração no plasma do 25-hidroxicolecalciferol não se altera significativamente.

- 1,25-di-hidroxicolecalciferol: nos rins

Nos túbulos contorcidos proximais, ocorre a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol pela enzima 1 α -hidroxilase – estimulada pelo PTH e pela concentração sérica de cálcio. A substância formada é a forma mais ativa de todos esses compostos. Destaca-se que a conversão é dependente da presença do PTH e, contrariamente, é inibida pelo aumento do cálcio sérico. Primeiro, porque a simples presença do cálcio no plasma apresenta uma pequena capacidade de inibir a enzima e, segundo, e mais importante, a produção do PTH é dependente e inibida caso a concentração do cálcio aumente no plasma.

Mecanismo de ação

O efeito biológico é desencadeado pela ligação com receptores nucleares específicos: *vitamin D receptor* (VDR), que são, em maioria, nucleares e possuem afinidade muito maior pela 1,25-di-hidroxicolecalciferol. No epitélio intestinal, a forma ativa da vitamina D age induzindo a síntese da calbindina, proteína ligante do cálcio na membrana celular que facilita a entrada do íon nos enterócitos. Além disso, aumenta o fluxo de fosfato pelo epitélio gastrointestinal. Nos rins, aumenta a reabsorção de cálcio e fosfato nos túbulos renais. Nos ossos, a vitamina induz a síntese de proteínas como osteocalcina e fosfatase alcalina nos osteoblastos. Em quantidades pequenas, promove a calcificação óssea pelo aumento da disponibilidade do cálcio, devido ao aumento da absorção intestinal e ao aumento do transporte através das membranas celulares já mencionadas. Na deficiência, ocorre redução do cálcio sérico e estímulo à produção de PTH, tendo como consequência o aumento da conversão renal e reabsorção óssea. A Figura 3 apresenta um resumo do mecanismo de funcionamento do hormônio.

Figura 3 – Resumo do mecanismo de ação da vitamina D

Fonte: elaboração dos autores, 2019.

Regulação hormonal: calcitonina

Produzida pelas células C na tireoide, a calcitonina consiste em um polipeptídeo de 32 aminoácidos. A sua produção depende do aumento do cálcio iônico no líquido extracelular, ao contrário do PTH, que se eleva com a queda do cálcio. Por isso, diz-se que tem efeito oposto ao deste, apesar disso, seu papel na regulação do cálcio é significativamente menor que o PTH e seu funcionamento em humanos ainda não foi completamente esclarecido nem confirmado. Primeiramente, porque a redução do cálcio sérico causada pela calcitonina é imediatamente regulada e suplantada pelo PTH, que possui ação muito mais intensa. Além disso, foi demonstrado que, quando uma tireoidectomia total é realizada e a calcitonina deixa de ser secretada, não há efeitos significativos a longo prazo pela ausência desse hormônio. A calcitonina possui papel mais relevante em crianças, pois, nessa fase, a remodelação óssea ocorre com muito mais intensidade, com deposição e absorção de até 5 g de cálcio por dia. Em algumas osteopatias, como na doença de Paget, em que a atividade dos osteoclastos está acelerada, a calcitonina apresenta um efeito muito mais potente na absorção do cálcio.

Aplicação do conhecimento

Principais distúrbios ósseos: raquitismo

No raquitismo ocorre deficiência de cálcio ou de fosfato no líquido extracelular, principalmente em crianças, e, geralmente, ocorre pela de-

ficiência de vitamina D. É interessante notar que o raquitismo costuma aparecer na primavera, pois no inverno a criança ainda guarda reservas no fígado da vitamina D produzida no verão. Mais notavelmente, o fosfato tem uma queda muito maior que o cálcio, pois as paratireoides secretam intensamente o PTH, buscando reduzir a deficiência do cálcio e, em contraste, não há sistema regulador satisfatório no corpo que evite a queda do fosfato. Esse aumento do PTH provoca a reabsorção intensa dos ossos, com atividade intensa dos osteoclastos e dos osteoblastos como reação compensatória. A deposição dos osteoblastos na deficiência dos minerais é ineficiente e o osteoide recém-formado é fraco e gradativamente ocupa o lugar do osso que está sendo reabsorvido.

O quadro clínico apresenta-se, inicialmente, assintomático, já que o PTH age para manter os níveis de cálcio sérico normais. No entanto, quando ocorre uma depleção quase total desse íon nos ossos e o valor sérico fica abaixo de 7 mg/dl, pode ocorrer tetania e espasmos respiratórios, que podem levar ao óbito. A suplementação adequada de cálcio, fosfato e vitamina D na dieta e, nos casos graves, a suplementação intravenosa do cálcio podem ser realizadas para tratar o distúrbio.

Principais distúrbios ósseos: osteomalacia – o raquitismo do adulto

Ocorre uma depleção de vitamina D ou de cálcio em adultos por certos motivos, por exemplo: (1) deficiência na ingestão (mais raro) e (2) esteatorreia – em que ocorre falha na absorção dos lipídios e a lipossolubilidade da vitamina D provoca a sua excreção aumentada nas fezes. Além disso, a doença renal crônica pode levar a uma deficiência em vitamina D, devido ao papel fundamental dos rins na conversão da 25-hidroxicoilecalciferol em 1,25-di-hidroxicoilecalciferol, a forma ativa da vitamina D, como foi explicado anteriormente.

Principais distúrbios ósseos: osteoporose

A osteoporose é uma doença caracterizada por perda de massa óssea, defeitos na microestrutura óssea com consequente fragilidade e redução na força dos ossos. Afeta principalmente mulheres no período pós-menopausa, devido às consequências da deficiência no estrogênio e ao aumento da idade. É a osteopatia mais comum em adultos, principalmente em idade avançada, em que ocorre uma deficiência na matriz óssea orgânica, ou seja, a atividade dos osteoblastos pode estar reduzida ou a atividade dos osteoclastos pode estar aumentada, ao contrário da osteomalacia. A busca ativa do clínico pela doença é essencial nos grupos de risco, pois a doença é silenciosa até ocorrer a primeira fratura. Na prática, então, é importante investigar o risco de fratura do paciente e outros fatores que possam contribuir para a perda óssea. O diagnóstico e o tratamento precoces são vitais devido à possibilidade de desacelerar a progressão da doença ou revertê-la. Outros fatores possíveis causadores do distúrbio estão listados no Quadro 1.

Quadro 1 – Causas mais comuns de osteoporose

1. Falta de estresse físico nos ossos por inatividade;
2. Desnutrição grave o suficiente para prejudicar a formação de matriz óssea;
3. Deficiência de vitamina C, necessária para a formação do osteoide pelos osteoblastos;
4. Redução abrupta de secreção de estrogênio, que ocorre nas mulheres no período pós-menopausa, já que esses hormônios reduzem o número e a atividade dos osteoclastos;
5. Idade avançada: reduz fatores de crescimento como o GH;
6. Síndrome de Cushing: a quantidade elevada de glicocorticoides provocam redução na deposição proteica e aumentam o catabolismo proteico, além de possuírem o efeito específico de reduzir a atividade osteoblástica.

Fonte: adaptado de Bandeira (2009).

Eletrólitos: metabolismo de cálcio, fósforo e magnésio e respectivos distúrbios

Metabolismo e distúrbios do cálcio

No corpo humano, o cálcio encontra-se principalmente nos ossos e dentes (99%) sob a forma de cristais, outra pequena porção é constantemente trocada com o cálcio extracelular para desempenhar papéis fundamentais na fisiologia, como:

- na contração do músculo esquelético, cardíaco e liso, ao permitir a ativação das forças atrativas entre os filamentos de actina e miosina, para que o processo contrátil ocorra;
- em ação conjunta aos neurotransmissores nas fendas sinápticas no processo de liberação de acetilcolina;
- na promoção ou aceleração de todas as reações de coagulação sanguínea.

Na circulação, está principalmente ligado a proteínas como albumina e globulinas e a sua porção de cálcio intracelular age, na maioria das vezes, como segundo mensageiro em mecanismos de resposta celular. A manutenção da homeostase do cálcio depende do controle integrado do TGI, dos rins e dos ossos. A regulação fina é feita pelo próprio íon por receptores nos órgãos-alvo e por hormônios calcitrópicos, como o paratormônio e a vitamina D. Sendo assim, torna-se óbvio que alterações dos valores fisiológicos desse íon resultam em consequências ao organismo. A concentração sérica normal do cálcio iônico (ou livre) é de 4,4 mg/dl a 5,2 mg/dl, já a de cálcio total é de 8 mg/dl a 10,5 mg/dl.

As formas de apresentação séricas do cálcio são o cálcio livre, o cálcio ligado a proteínas e o cálcio formando complexos – sendo o cálcio sérico total o conjunto desses três (Tabela 1). Clinicamente, o cálcio livre (ou ionizado) é o que possui papel mais relevante, pois desempenha função regulatória em alguns processos metabólicos. Além disso, aproximadamente 40% do cálcio plasmático estão ligados de modo reversível a proteínas, principalmente a albumina, por isso é importante a dosagem da

albumina sérica em conjunto com a dosagem do cálcio. Assim, alterações nessa proteína impactam profundamente na concentração do cálcio, pois, se houver redução na albumina sérica, o cálcio total também diminuirá.

Tabela 1 – Fração em % das formas de apresentação do cálcio em relação ao cálcio total

Estado	Cálcio (em % do total)
Livre (ou ionizado)	50
Ligado a proteína	40
Complexado	10
Total	8-10,5 mg/dl

Fonte: adaptado de Riella (2010).

Hipocalcemia

Hipocalcemia caracteriza-se pelo cálcio ionizado menor que 4 mg/dl ou cálcio total menor que 8 mg/dl. Normalmente, envolve distúrbio nos hormônios de mobilização do cálcio e, conseqüentemente, causa redução da entrada do cálcio na circulação. Além disso, a deposição de cálcio nos tecidos ou a formação de complexo com outros íons também pode ocorrer. É importante notar que a hipocalcemia transitória é comum em pacientes graves em uso de múltiplas medicações, entretanto, podem haver outras causas (Quadro 2) (RIELLA, 2010).

Quadro 2 – Principais causas de hipocalcemia

1. Dependentes de PTH	2. Dependentes de vitamina D	3. Outras causas
Destruição das paratireoides	Deficiência na produção ou absorção	Deposição tissular e formação de complexos
Desenvolvimento deficiente das paratireoides	Deficiência de hidroxilação	Hipocalcemia do paciente criticamente enfermo
Deficiência na secreção de PTH	Resistência em órgão-alvo	Medicações e outros agentes terapêuticos
Resistência à ação do PTH		

Fonte: adaptado de Riella (2010).

Como explicado anteriormente, o cálcio desempenha diversas funções no organismo e os sinais e sintomas que o paciente apresentará estão relacionados com essas funções. A hipocalcemia leve à moderada pode ser completamente assintomática, no entanto, em casos em que a depleção se torna mais grave, podem ocorrer parestesias, tetania, convulsões, alterações no eletrocardiograma (ECG) com prolongamento do intervalo QT e hipotensão. Ainda, podem ocorrer alterações psiquiátricas, como presença de irritabilidade, alucinações e depressão, se o distúrbio afetar o sistema nervoso.

O tratamento deve ser iniciado em pacientes com cálcio sérico total menor que 7 mg/dl e nos sintomáticos. A albumina sérica deve ser dosada concomitantemente. Na hipocalcemia crônica, a suplementação de cálcio e vitamina D geralmente é prescrita independentemente da causa do distúrbio.

Hipercalcemia

Hipercalcemia caracteriza-se pelo cálcio total maior que 10,5 mg/dl, sendo a principal causa o hiperparatireoidismo primário (90% dos casos) – é a terceira patologia endócrina mais comum – e, em segundo lugar, as neoplasias malignas (Quadro 3) (LOPES; LOPES; VENDRAME, 2005).

Quadro 3 – Principais causas de hipercalcemia

1. Relacionadas ao PTH;
2. Relacionadas à malignidade;
3. Relacionadas à vitamina D;
4. Relacionadas a um maior remanejamento ósseo;
5. Relacionadas à insuficiência renal;
6. Relacionadas ao uso de medicamentos.

Fonte: adaptado de Riella (2010).

O quadro clínico é, geralmente, assintomático, apesar disso, podem ocorrer graves crises hipercalcêmicas, dependendo da seriedade do distúrbio. Deve-se levar em consideração o comprometimento de outros sistemas,

como do sistema renal. No sistema nervoso, o excesso de cálcio pode reduzir a velocidade de condução nervosa e causar distúrbios psiquiátricos, como ansiedade, depressão, letargia e, em casos mais graves, confusão mental e coma. Alterações no sistema cardiovascular podem ocorrer, como hipertensão arterial, aumento da contratilidade cardíaca e alterações no ECG. Além disso, constipação, náuseas, vômitos e alterações na função renal com apresentação de polidipsia e poliúria também são comuns.

O tratamento é recomendado para pacientes sintomáticos com o objetivo de diminuir a absorção intestinal, aumentar a excreção renal e reduzir a mobilização óssea. É urgente o tratamento quando o cálcio total está acima de 12 mg/dl.

Metabolismo e distúrbios do fósforo

Componente fundamental para a existência de vida, o fósforo participa da formação de moléculas estruturais, moléculas fontes de energia para processos químicos no organismo, além de compor a unidade fundamental para o armazenamento de informação genética, os nucleotídeos. Encontra-se principalmente nos ossos (85%), sendo o ânion mais abundante em nosso organismo. A regulação desse íon se dá pela vitamina D – pois é ela quem controla a absorção intestinal, principalmente no duodeno e jejunoproximal – do PTH –, quem controla a reabsorção do potássio nos túbulos renais proximais e promove a fosfatúria – e do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) –, que promove também a fosfatúria, independentemente do PTH. A concentração sérica normal encontra-se entre 2,5 mg/dl e 4,5 mg/dl (KRONENBERG *et al.*, 2010; RIELLA, 2010).

Hipofosfatemia

Considerada leve quando entre 2 mg/dl e 2,5 mg/dl e grave quando abaixo de 1,5 mg/dl. É importante lembrar que apenas 1% do fósforo está presente no extracelular, portanto, pode ocorrer depleção do fósforo corporal total com concentrações séricas aparentemente normais.

A hipofosfatemia é observada em aproximadamente 2% dos pacientes hospitalizados e as principais causas são a sua diminuição da absorção intestinal, a redistribuição do fósforo extracelular para o esqueleto e tecidos moles e, por último, o aumento da perda urinária do íon (Quadro 4). Além dessas causas, a deposição de cálcio e fósforo nos ossos pós-paratireoidectomia pode levar à hipocalcemia e à hipofosfatemia aguda em uma condição chamada síndrome do osso faminto (CARVALHO, NASCIMENTO, RIELLA, 2010).

Quadro 4 – Principais causas de hipofosfatemia

1. Diminuição da ingestão e absorção intestinal;
2. Redistribuição interna;
3. Associadas ao uso de drogas;
4. Aumento da excreção urinária.

Fonte: adaptado de Riella (2010).

Os sintomas aparecem em pacientes com concentrações menores que 1 mg/dl, nesses casos, ocasionará defeitos no metabolismo energético e diminuição do 2,3 DPG, levando à hipóxia tecidual. Desse modo, podem ocorrer encefalopatia metabólica, insuficiência cardíaca de baixo débito, insuficiência respiratória por falência diafragmática, hemólise e outros variados defeitos no metabolismo celular (LOPES; LOPES; VENDRAME, 2005).

É necessária a identificação do mecanismo de depleção desse ânion, para que a medida terapêutica seja efetiva. Em valores abaixo de 1,0 mg/dl, a reposição é indicada.

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia é diagnosticada quando o nível plasmático de fosfato se encontra acima de 4,5 mg/dl. A principal causa está na incapacidade renal de excretar o fósforo adequadamente, todavia, pode ocorrer também pelo desvio do fósforo intracelular para o plasma (Quadro 5). A ingestão elevada não acarreta na hiperfosfatemia em indivíduos hígidos.

Na insuficiência renal crônica, com a diminuição progressiva do número de néfrons, se não houver redução da ingestão do íon, a hiperfosfatemia ocorrerá. Geralmente, é detectável com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 20 ml/min e 25 ml/min. Além disso, por ser um íon predominantemente intracelular, se houver lise celular excessiva, ocorrerá o excesso do fósforo no plasma (CARVALHO; NASCIMENTO; RIELLA, 2010).

Quadro 5 – Principais causas de hiperfosfatemia

1. Aumento da ingestão e absorção intestinal;
2. Diminuição da excreção renal;
3. Desvios transcelulares de fósforo;
4. Pseudo-hiperfosfatemia: situações em que ocorre hemólise durante uma coleta sanguínea podem causar falsas elevações.

Fonte: adaptado de Riella (2010).

As manifestações clínicas agudas desse distúrbio são a hipocalcemia e a tetania, que ocorrem mesmo com a elevação moderada, em torno de 6 mg/dl. É interessante destacar que a hipocalcemia ocorre porque o excesso de fósforo inibe a enzima 1 α -hidroxilase renal, causando a inibição da síntese da vitamina D e, conseqüentemente, reduzindo a absorção intestinal do cálcio. Cronicamente, a hiperfosfatemia leva à deposição de cálcio e fósforo em tecidos moles e ao hiperparatireoidismo secundário. O tratamento consiste na restrição da ingesta e em medidas para aumentar a excreção renal e diminuir a absorção intestinal desse ânion (GIODARNI; VENDRAME, 2004).

Metabolismo e distúrbios do magnésio

O magnésio é o quarto cátion mais abundante em nosso organismo, de modo que metade se encontra nos ossos e metade nos músculos e outros tecidos moles. Tem participação importante junto ao cálcio na atividade neuromuscular e, no intracelular, está vinculado a muitas moléculas, como a adenosina trifosfato (ATP), além de outras enzimas, re-

gulando o funcionamento celular e o metabolismo energético. Além disso, o magnésio pode ser facilmente mobilizado do osso para servir como tampão, evitando, assim, grandes variações no nível sérico desse íon. Desse modo, estudos sugerem que o déficit na ingesta desse mineral pode significativamente reduzir a concentração óssea, podendo ser associada à osteoporose em humanos (CARVALHO; NASCIMENTO; RIELLA, 2010).

Diferentemente dos outros eletrólitos, o controle do magnésio no organismo não está ligado a apenas um hormônio. Há a interferência dos hormônios calcitrópicos, porém a relevância específica de cada um deles ainda não foi completamente esclarecida. A concentração normal do magnésio sérico é de 1,8 mg/dl a 2,3 mg/dl. Novamente, é preciso lembrar que a determinação da magnesemia não se correlaciona com a reserva do magnésio total corporal, pois é um íon predominantemente intracelular, portanto, podem haver distúrbios desse íon mesmo com a quantidade total inalterada.

Hipomagnesemia

Caracteriza-se o distúrbio de hipomagnesemia se a concentração sérica de magnésio se encontrar menor que 1,7 mg/dl. As principais causas de perda de magnésio são: má absorção intestinal, excreção urinária excessiva e desvio intracelular do íon. Além disso, a desnutrição severa pode ser uma das causas, porém é rara. Por fim, o uso de diuréticos de alça causa a hipermagnesiúria, devido à alteração no potencial elétrico; estados de hiperglicemia que acarretam em diurese osmótica também são causas de perda do magnésio.

O quadro, frequentemente, apresenta-se assintomático e os sinais ou sintomas só aparecem quando as concentrações séricas se encontram abaixo de 1 mg/dl. Frequentemente, a hipomagnesemia é acompanhada de outros distúrbios eletrólitos, devido à dependência geral do bom controle da excreção e da reabsorção renal. No sistema neuromuscular, ocorre o aumento da contração e retardamento do relaxamento muscular, portanto, o paciente pode apresentar irritabilidade neuromuscular e tetania. Convulsões, tremores e mioclonia também podem estar presentes.

Além disso, taquiarritmias e alterações no ECG ocorrem devido à redução do íon no citoplasma das células miocárdicas, levando a um encurtamento do potencial de ação dessas células. Por fim, a hipomagnesemia grave suprime a secreção e aumenta a resistência óssea à ação do PTH, causando hipocalcemia. A reposição oral ou intravenosa é recomendada a depender do grau do distúrbio.

Hipermagnesemia

Hipermagnesemia ocorre quando os níveis séricos de magnésio se encontram maiores que 2,5 mg/dl. O distúrbio apresenta-se em apenas duas situações: na redução na eliminação renal – os rins possuem grande capacidade de excretar magnésio, portanto, o distúrbio é, geralmente, observado nos portadores de insuficiência renal grave – ou pela entrada excessiva do íon no organismo, que supere a capacidade de excreção. Esse último caso pode ocorrer pela administração excessiva via oral, retal ou intravenosa, tanto intencionalmente – para reduzir a irritabilidade neuromuscular em gestantes com pré-eclâmpsia, por exemplo – quanto de maneira acidental – como no abuso de laxativos ou antiácidos.

A hipermagnesemia é mais comumente assintomática, seus sintomas, naturalmente, variam conforme a gravidade do desequilíbrio. Pode ocorrer diminuição dos reflexos, letargia e, por fim, apneia, ao afetar o sistema nervoso. No sistema cardiovascular, por ser um bloqueador dos canais de cálcio, o excesso de magnésio causa distúrbios na contratilidade, gerando alterações no ECG. Em relação ao balanço eletrolítico, níveis séricos maiores que 6 mg/dl podem inibir, assim como na hipomagnesemia, a secreção de PTH, causando hipocalcemia. A hipercalcemia também pode aparecer como consequência do bloqueio dos canais de secreção de potássio.

Nos casos de insuficiência renal, a suspensão do aporte é o suficiente para normalizar os valores séricos. A suplementação de cálcio antagoniza os efeitos do magnésio e os diuréticos de alça podem ser usados para intensificar a excreção urinária do íon.

Referências

HALL, J. E.; GUYTON, A. C.; ARAÚJO FILHO, J. P. de (rev.). *Tratado de fisiologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

RIELLA, M. C. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

KRONENBERG, H. M. *et al. Williams Tratado de Endocrinologia*. 11. ed. [S. l.]: Elsevier, 2010.

LOPES, A. C.; LOPES, R. D.; VENDRAME, L. S. *Equilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BANDEIRA, F. *Endocrinologia e diabetes*. 2. ed. Rio de Janeiro: Med Book, 2009.

Exercícios

1. (FCC - 2012 - TRT - 6ª Região PE) O metabolismo ósseo tem sua fisiologia baseada essencialmente nas inter-relações entre as concentrações de cálcio e fosfato séricos e no tecido ósseo, e também na atividade da vitamina D e do hormônio paratireoidiano (PTH). É correto afirmar:

- a) A forma ativa da vitamina D exerce vários efeitos sobre o intestino, o rim e os ossos, que aumentam a absorção de cálcio e de fosfato para o líquido extracelular.
- b) O PTH age essencialmente na absorção intestinal de cálcio e fosfato e nas trocas desses íons entre o líquido extracelular e o osso, exercendo efeito pouco significativo sobre a excreção renal.
- c) A forma ativa da vitamina D aumenta a excreção renal de cálcio e fosfato.
- d) O PTH diminui a absorção de cálcio e fosfato a partir do osso e aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato.
- e) A vitamina D promove a absorção de cálcio e diminui a absorção de fosfato pelo intestino.

2. (TRT - 14ª Região (RO e AC) – 2011) Habitualmente encontramos num paciente com insuficiência renal crônica:

- a) hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipomagnesemia.
- b) hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia.
- c) hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia.
- d) hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia.
- e) hipercalcemia, hipofosfatemia e hipermagnesemia.

Gabarito: 1-A; 2-D.



Capítulo 3

Introdução ao estudo da regulação hormonal

Larissa Rosa Eckert

Gabriela Kohl Hammacher

Luciano de Oliveira Siqueira

Luísa Fanton Pelle

Objetivos

Caracterizar bioquimicamente o mecanismo da insulina e seus efeitos metabólicos. Descrever e analisar o mecanismo de ação dos principais hormônios contrarregulatórios.

Introdução ao estudo da regulação hormonal

Insulina

Em 1921, os pesquisadores Frederick Banting e Charles Best, na tentativa de isolar a secreção interna pancreática para entender e tentar curar patologias, descobriram, durante experimentos, o hormônio cha-

mado insulina. A partir de então, a insulina foi o primeiro hormônio a ser dosado, sequenciado e obtido por tecnologia de DNA recombinante. Tal descoberta marcou o tratamento do diabetes melito e deu aos doentes melhores qualidade e expectativa de vida.

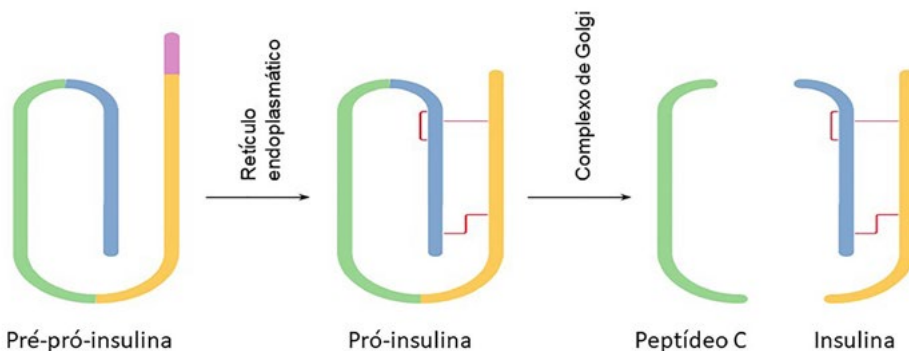
A insulina é um hormônio polipeptídico produzido na forma de zimogênio pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Zimogênio ou pró-enzima é um precursor enzimático ou hormonal inativo que, mediante um estímulo, passa à forma ativa. No caso da insulina, a sua ativação se dá mediante elevação dos níveis glicêmicos, que ocorre no período pós-prandial. Assim, a insulina é um hormônio hipoglicemiante que age corrigindo um quadro de hiperglicemia (MARZZOCO; TORRES, 2015).

Síntese

A síntese de insulina começa no retículo endoplasmático rugoso (RER) com a pré-pró-insulina (contendo 100 aminoácidos), onde irá perder um peptídeo de 37 aminoácidos (amilina), gerando a pró-insulina (formada pelo peptídeo C + insulina). Essa é armazenada no Complexo de Golgi, onde é armazenada e direcionada para a extremidade da célula, nesse processo o peptídeo C (12 aa) é clivado e fica somente a insulina. A determinação de peptídeo C é uma forma laboratorial de utilizar este composto como biomarcador de função de célula beta, tendo como vantagem o fato de não ser influenciada pela insulina exógena, uma vez que a insulina exógena não possui peptídeo C por ser administrada na forma ativa.

A insulina é formada por 51 aminoácidos dispostos em duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia alfa (21 aa) e uma cadeia B (30aa), mantidas por 3 pontes dissulfeto (BAYNES; DOMINICZAK, 2015; HARVEY, 2015).

Figura 1 – Estrutura da insulina (A) e formação da insulina humana (B) a partir da pré-pró-insulina



Fonte: adaptado de Harvey (2015).

O transporte de glicose é passivo e realizado por uma família de permeases chamadas de GLUT (*glucose transporter*). As GLUTs são divididas em subtipos de transportadores identificados por números de 1 a 4, desenvolvendo as isoformas de GLUT 1, 2, 3 e 4. As GLUTs 1, 3 e 4 têm alta afinidade pela glicose, enquanto que a GLUT 2 apresenta baixa afinidade, mas contribui para captação de glicose quando a glicemia aumenta, como após as refeições.

- GLUT 1: é abundante em células que obtêm energia exclusivamente da glicose, como hemácias e cérebro;
- GLUT 2: é um sensor de glicose nas células β do pâncreas, existente também no fígado, nos rins e no intestino delgado, transportando frutose nos dois últimos órgãos;
- GLUT 3: é o principal transportador dos neurônios do cérebro, garantindo a utilização da glicose mesmo quando a glicemia é baixa;
- GLUT 4: é insulino dependente e faz o transporte de glicose para os tecidos adiposo e muscular (esquelético e cardíaco) (VILAR, 2017).

Secreção da insulina

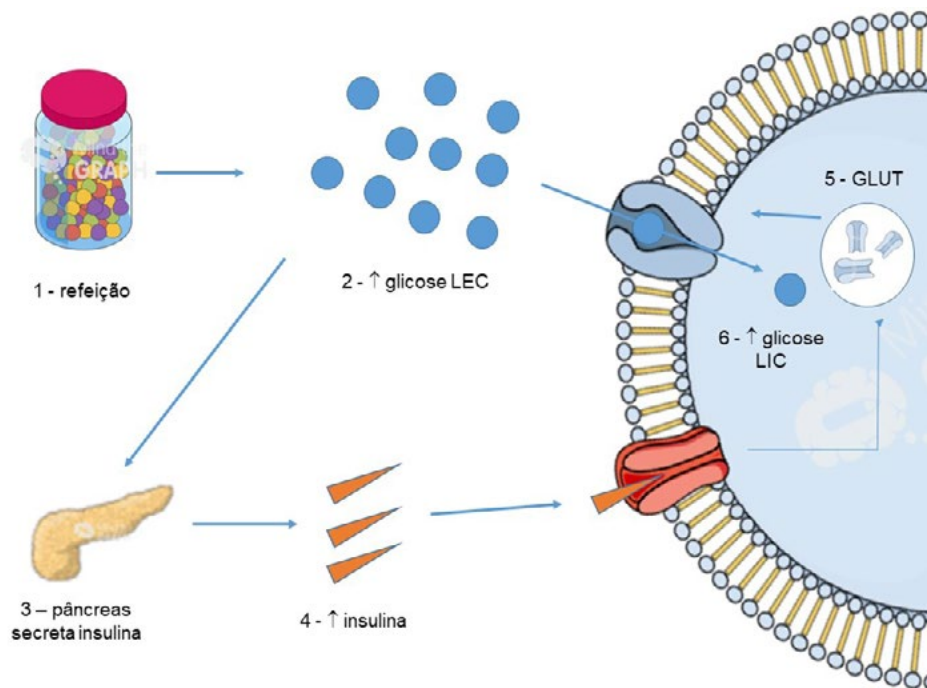
A glicose chega nas células β por meio do transportador GLUT 2. Quando isso ocorre, a glicose é fosforilada e transformada em glicose-6-fosfato, entra no Ciclo de Krebs gerando ATP. Esse efeito provoca o fechamento dos canais de K, despolarizando a membrana da célula. A subsequente abertura dos canais de Ca^{2+} estimula a exocitose da insulina através de vesículas, sendo essa secretada para o sangue, em seguida, segue para a veia porta se difundindo para circulação sistêmica (NELSON; COX, 2014; VILAR, 2017).

A cinética de liberação tem duas fases, a liberação rápida, que é a insulina que estava estocada, e a liberação lenta, que é a insulina pré-formada, recém-sintetizada e a pró-insulina. Além disso, as incretinas (GLP) preparam o corpo para impedir que haja picos de glicose pelo aumento da liberação de cálcio, o que promove a liberação de insulina, auxiliando na regulação da glicose.

Ação da insulina

Após uma refeição rica em carboidratos, o corpo reage secretando insulina pelas células β . A elevação glicêmica seguida de uma elevação insulinêmica permite a ligação da insulina a receptores de membrana do tipo tirosina quinase. A fosforilação deste receptor promove uma reação pós-receptor, que promove o deslocamento de vesículas repletas de GLUTs do citoplasma em direção à membrana celular. A presença de GLUTs na membrana promove a abertura de canais seletivos que permitem que a glicose extracelular entre para o meio intracelular. Esse movimento promove uma reação hipoglicêmica, em que a concentração plasmática de glicose diminui, enquanto a intracelular aumenta.

Figura 2 – A insulina causa o recrutamento dos transportadores de glicose (GLUT)



Fonte: adaptado de Harvey (2015).

No fígado, a insulina ativa a enzima glicogênio sintetase, que armazena glicose em forma de glicogênio. Além disso, a glicose-6-fosfato é oxidada, e isso gera acetil-CoA, sendo que seu excesso é usado para síntese de ácidos graxos, exportados do fígado para o tecido adiposo (MARZZOCO; TORRES, 2015; VILAR, 2017).

Hormônios contrarreguladores

Os hormônios contrarreguladores apresentam características catabolizantes, aumentam a produção de glicose hepática, inicialmente, pela glicogenólise (degradação do glicogênio) e, posteriormente, pela gliconeogênese (HARVEY, 2015; NELSON; COX, 2014).

São hormônios hiperglicemiantes agindo no intuito de corrigir quadros de hipoglicemia. Entre eles estão: glucagon, epinefrina, hormônio do crescimento e cortisol. Apesar de também apresentar efeito hipergli-

cemiente, a tiroxina é um hormônio que não tem consenso em ser considerado um hormônio contrarregulatório ou não, pois sua ação tem o efeito de acelerar ou desacelerar o metabolismo e, conseqüentemente, o consumo de glicose, mais em longo prazo, se comparado aos demais.

Glucagon

É um peptídeo formado por 29 aminoácidos, sintetizado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas e liberado na corrente sanguínea em quadros de jejum prolongado. Ele tem um papel de mobilização dos estoques de glicogênio (glicogenólise hepática) e aumento de produção hepática (gliconeogênese) com subsequente exportação de glicose do fígado para circulação, promovendo elevação da glicemia (BAYNES; DOMINICZAK, 2015; RODWELL *et al.*, 2017; VILAR, 2017).

O glucagon se liga a seus receptores (Rs) na membrana plasmática das células alvo, une-se a uma proteína Gs e aumenta o nível de cAMP (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico). Esse aumento reduz a concentração da frutose-6-bifosfato, inibidor alostérico da enzima gliconeogênica frutose-1,6-bifosfatase e ativador da enzima glicolítica fosfofrutocinase, ou seja, estimula a gliconeogênese e a glicogenólise (vias que produzem glicose).

Embora o alvo do glucagon seja o fígado, ele atinge também o tecido adiposo, ativando a degradação de triacilgliceróis, por causar fosforilação. Pela fosforilação ser dependente da lipase sensível a hormônio, a ativação das lipases libera ácidos graxos livres que são usados como combustível para o fígado e outros tecidos, poupando, assim, glicose para o cérebro. Em resumo, o efeito final do glucagon é estimular a síntese e a liberação da glicose pelo fígado e mobilizar ácido graxo do tecido adiposo para usá-lo no lugar da glicose pelos tecidos (com exceção do cérebro).

Epinefrina

A epinefrina é um hormônio contrarregulador sintetizado na medula das glândulas suprarrenais (adrenais) e em neurônios autonômicos, atuando como neurotransmissor. Além disso, é chamada de catecolami-

na, juntamente com a dopamina, por suas semelhanças estruturais ao catecol. Sua secreção é provocada por estímulo nervoso autônomo sobre as adrenais em situações de extremo (medo, luta ou fuga), exercício físico, hipoglicemia e exposição a baixas temperaturas, preparando o corpo para aumento de atividade. Sua ação ocorre principalmente no tecido muscular (desprovido de receptores de glucagon, por isso predomina ação da epinefrina), em menor fração, atua no tecido adiposo e no tecido hepático. Assim como o glucagon, ela ativa a glicogênio-fosforilase e inativa glicogênio sintetase, estimulando a conversão do glicogênio hepático em glicose no sangue (combustível para trabalho muscular aeróbico). Além disso, ela também promove a degradação anaeróbia do glicogênio muscular, isso ocorre pela fermentação em lactato (MARZZOCO; TORRES, 2015; VILAR, 2017).

Entre seus efeitos mais importantes estão:

- a) relaxamento de alguns músculos lisos (brônquios e arteríolas dos músculos esqueléticos por exemplo), facilitando a captação de O_2 ;
- b) contração dos músculos lisos dos vasos abdominais, fazendo com que mais sangue alcance os músculos esqueléticos;
- c) aumento da força e da frequência cardíacas;
- d) glicogenólise muscular e hepática;
- e) lipólise no tecido adiposo e gliconeogênese hepática.

Portanto, suas diferentes ações somam-se com as do glucagon e se contrapõem às da insulina, o que resulta da presença de diversos receptores adrenérgicos nas células alvo.-

Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento (GH) é um hormônio contrarregulador e é um peptídeo secretado pela adeno-hipófise, com síntese controlada pelo hormônio liberador de GH, sob regulação do hipotálamo. Sua secreção é em pulsos, com picos à noite ou após estímulo de liberação aguda. Sua secreção é maior em crianças quando comparadas a adultos, diminuindo conforme as décadas. Atua como um hormônio contrarregulador e tem

as funções de estimular a gliconeogênese, aumentar a lipólise e se opor à captação de glicose pela insulina (HARVEY, 2015; ROTUNNO; ZAIA, 2001).

O GH age no fígado, dando origem a polipeptídeos chamados somatomedinas (IGFs), ou fatores de crescimento, que estimulam o crescimento dos tecidos por serem hiperglicemiantes e estimularem a síntese e a liberação de insulina. Esse hormônio tem efeito anabolizante, fazendo aumentar a formação de proteínas e impedindo a degradação dessas (proteólise). Além de hiperglicemiante, o GH diminui a utilização e a oxidação de glicose pelos tecidos e favorece a utilização de ácidos graxos livres.

A estimulação da secreção de GH é feita por hipoglicemia, jejum prolongado, redução de ácidos graxos livres, privação proteico-calórica, exercícios, glucagon, estrógenos, andógenos e sono. Já sua inibição decorre de substâncias como somatostatina, hiperglicemia, ácidos graxos livres, cortisol e obesidade.

A deficiência de hormônio do crescimento pode causar diversas complicações, como baixa estatura nas crianças e, em adultos, diminuição de absorção de cálcio, de produção de colágeno, de rendimento cardíaco e físico e aumento do tecido subcutâneo, do visceral adiposo e do LDL (lipoproteína de baixa densidade).

Cortisol

O cortisol é um hormônio contrarregulador corticosteroide secretado pelo córtex das suprarrenais, estimulado por agentes agressores, entre eles ansiedade, medo, dor, hemorragia, infecção, glicemia sanguínea baixa e jejum. É liberado em pulsos, com pico antes das 8 horas da manhã, e possui um ciclo circadiano. É o hormônio do estresse e do alerta, atua conjuntamente com a adrenalina e o glucagon, respondendo a situações estressantes do organismo com aumento da disponibilidade de combustível.

Esse hormônio age no tecido adiposo, provocando lipólise e, consequentemente, um aumento da liberação dos ácidos graxos a partir dos

triacilgliceróis armazenados, sendo os ácidos graxos combustíveis para outros tecidos, e os gliceróis usados para gliconeogênese no fígado. Somado a isso, tem ação no fígado, estimulando a degradação das proteínas musculares e exportando os aminoácidos até ele, servindo, assim, de precursor para a gliconeogênese. Além disso, nesse mesmo órgão, o cortisol estimula a síntese da enzima-chave PEP carboxicinase e, por conseguinte, promove a gliconeogênese como o glucagon e em contraste com a insulina.

Aplicação do conhecimento

Insulina

No diabetes melito tipo 1, as células β , devido a um ataque autoimune, secretam pouco ou não secretam insulina, impedindo todo o processo de captação de glicose. Acredita-se que o processo da agressão às células β seja por fator ambiental em indivíduos suscetíveis geneticamente. Essa suscetibilidade é conferida, geralmente, pelo sistema HLA (antígeno leucocitário humano), pois esses indivíduos, em um quadro de infecção viral, produzem anticorpos contra os antígenos da patogenia que lesam as células β devido à semelhança molecular entre os antígenos virais e o antígeno dessas células (BAYNES; DOMINICZAK, 2015).

O déficit de glicose dentro das células do corpo provoca uma hiper-glucagonemia compensatória, promovendo o catabolismo de gorduras utilizando ácidos graxos como combustível para gasto energético, o que leva a alterações metabólicas, como oxidação excessiva. Isso ocasiona um quadro de cetoacidose diabética, pois, apesar de ter muita glicose no sangue, ela não consegue ir para dentro do músculo e dos órgãos, fazendo o corpo entender que não tem glicose suficiente no corpo, gerando um ciclo vicioso, se não tratado devidamente (ver capítulo 14) (VILAR, 2017).

O diabetes tipo 2 está associado a um quadro de resistência à insulina e à obesidade (em particular à abdominal), pois aumenta a produção de glicose, reabsorve mais glicose no rim, ao mesmo tempo que o corpo quer mais glicose, por entender que não está chegando glicose no mús-

culo e nos órgãos, conseqüentemente, o indivíduo come mais por não ter saciedade precoce. Isso leva ao desenvolvimento de hiperlipidemia, sendo grave fator de risco para aterosclerose e doença cardíaca, conhecida como síndrome metabólica (MARZZOCO; TORRES, 2015).

Fármacos como a sulfonilureais são utilizados para estimular a secreção de insulina no diabetes melito tipo 2, aumentando sua secreção através dos canais de K⁺. A metformina atua na resistência insulínica, aumentando a sensibilidade hepática ao promover ativação da AMP quinase, receptor de glicose do fígado e músculo, conseqüentemente, aumenta também a captação periférica da glicose. Além disso, esse medicamento causa oxidação dos ácidos graxos e diminui gliconeogênese e LDL, reestabelecendo o equilíbrio basal e sendo um bom fator para a diminuição da gordura corporal, se associado a boas práticas de vida, como boa alimentação e atividade física (NELSON; COX, 2014).

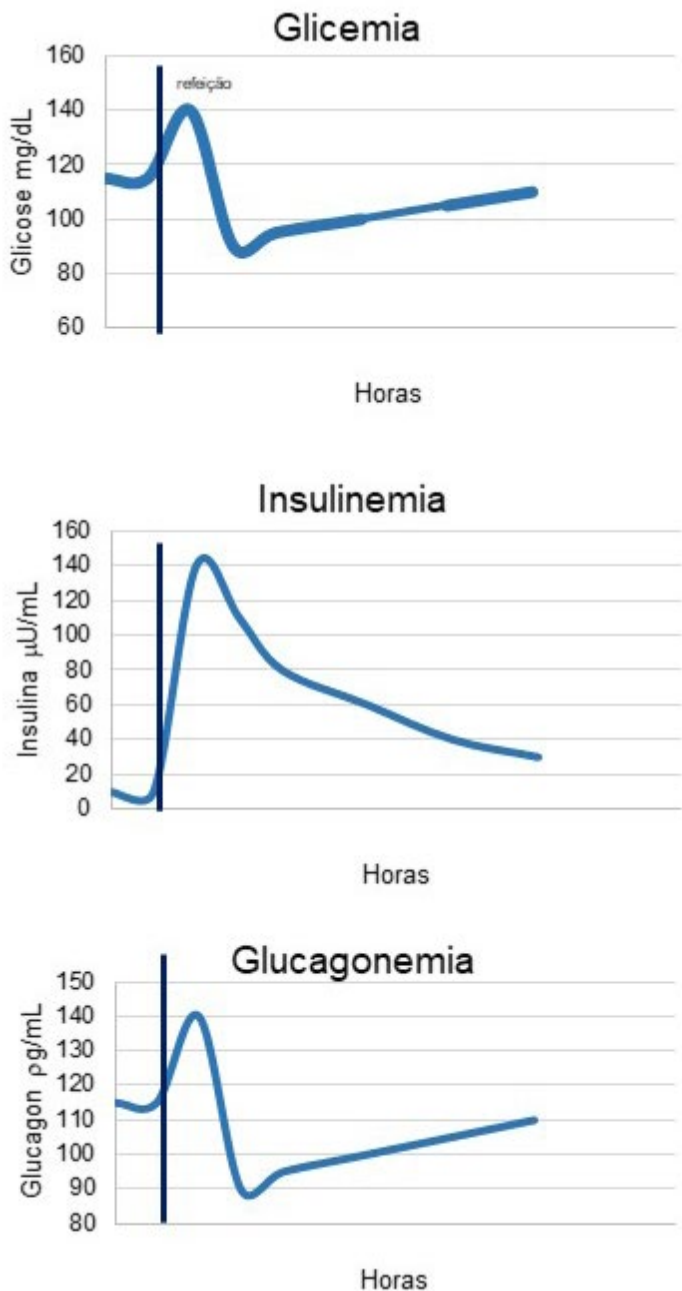
Atividade física promove o deslocamento da GLUT 4 para a membrana, por essa razão, o exercício é recomendado e exigido para o controle da glicemia.

Alguns efeitos da insulina no sistema nervoso central coincidem com o da leptina, ambas sinalizam saciedade e diminuem o apetite por reconhecerem a entrada de glicose nos tecidos alvo (VILAR, 2017).

Glucagon

No quadro de jejum prolongado, a secreção de insulina é diminuída, enquanto a secreção de glucagon aumenta. Tais sinais hormonais fazem o triacilglicerol do tecido adiposo ser o principal combustível para o músculo e o fígado. Porém, os ácidos graxos liberados do tecido adiposo são oxidados, a acetil-CoA no fígado pode exceder a capacidade oxidativa do ciclo do ácido cítrico, favorecendo a formação de corpos cetônicos (acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato) (VILAR, 2017).

Figura 3 – Alteração nos níveis sanguíneos de glicose, insulina e glucagon depois de uma refeição com demasiado carboidrato



Fonte: adaptado de Harvey (2015).

Epinefrina

A câimbra pós-exercício físico se dá pela fermentação em ácido láctico da degradação anaeróbia do glicogênio muscular (ver capítulo 6) (MARZZOCO; TORRES, 2015).

Hormônio do crescimento

O sono profundo favorece a elevação de GH. Na criança, altos níveis de GH são observados nessa fase. Como o hormônio tem o ciclo circadiano e seu pico no período noturno, quando se retarda o sono, o pico de GH pode ser também retardado ou até mesmo evitado. Devido a isso, é necessário que a criança durma em horário apropriado, favorecendo então os benefícios do GH, nesse caso em especial, o crescimento. Com o passar da idade, tende a diminuir essa liberação de GH durante o sono. Além do papel do crescimento da criança, o hormônio do crescimento exerce papel central no desenvolvimento cognitivo humano, independentemente da idade (HARVEY, 2015; ROTUNNO; ZAIA, 2001).

Por ter papel hiperglicemiante, o GH pode estimular a secreção de insulina, que, por sua vez, é um hormônio anabolizante, aumentando a formação de proteínas, impedindo a degradação dessas e favorecendo o crescimento. O GH também aumenta a absorção de cálcio no trato gastrointestinal, favorecendo a osteogênese. O crescimento dos ossos longos resultante da multiplicação celular do tecido cartilaginoso do disco epifisário é estimulado em especial pela IGF-I (somatostatina importante que mantém produção normal de GH). O efeito desse crescimento estimula síntese de colágeno e promove crescimento das células em tamanho e número. Logo, o papel da somatotrofina no crescimento é, direta ou indiretamente, essencial. Um desequilíbrio na sua produção e secreção pode causar nanismo (quando diminuídas produção e secreção) ou gigantismo/acromegalia (quando exacerbada). Tal desequilíbrio pode ocorrer por vários fatores: tumores adenoipofisários, deficiência do hormônio ou das suas somatomedinas e receptores, ou até mesmo desregulação do sono.

Referências

HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. *Bioquímica médica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

RODWELL, V. *et al.* *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto alegre: AMGH, 2017.

ROTUNNO, L.; ZAIA, C. *Hormônio do crescimento (gh) e somatomedinas (igfs): suas funções no metabolismo e no crescimento*. 2001. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=1665&fase=imprime. Acesso em: 10 out. 2018.

NELSON, D.; COX, M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6. ed. Porto Alegre: Armed, 2014.

VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

Exercícios

1. Um indivíduo foi diagnosticado com diabetes tipo I. Esse tipo de diabetes é causado em razão de uma redução na produção do hormônio _____. Esse hormônio é produzido nas _____ das ilhotas de Langerhans.

Marque a alternativa que completa corretamente as frases acima:

- a) Insulina e glucagon.
- b) Insulina e células alfa.
- c) Glucagon e pâncreas.
- d) Insulina e células beta.
- e) Glucagon e células beta.

2. Marque a alternativa onde são descritas a função da insulina e do glucagon, respectivamente:

- a) Facilita a absorção de glicose e aumenta o nível de glicose disponível no sangue.
- b) Aumenta a quantidade de glicose disponível no sangue e aumenta a produção de glicose.
- c) Aumenta a quantidade de insulina no sangue e diminui a taxa de respiração celular.
- d) Facilita a absorção da glicose e diminui a concentração de glicose no sangue.
- e) Ambos atuam facilitando a absorção de glicose.

3. (UFLA) Considere os seguintes hormônios:

- 1. Glucacon
- 2. Adrenalina
- 3. Somatotrófico
- 4. Noradrenalina
- 5. Insulina

As glândulas responsáveis pela secreção desses são, respectivamente:

- a) Pâncreas, suprarrenais, hipófise, pâncreas, suprarrenais.
- b) Suprarrenais, pâncreas, hipófise, suprarrenais, pâncreas.

- c) Pâncreas, hipófise, suprarrenais, suprarrenais, pâncreas.
- d) Pâncreas, suprarrenais, hipófise, suprarrenais, pâncreas.
- e) Pâncreas, suprarrenais, suprarrenais, pâncreas, hipófise.

4. Sobre o hormônio GH, julgue as afirmativas:

- a) Sendo um corticosteroide, é produzido pelo córtex das adrenais.
- b) É produzido no hipotálamo pelas células neurosecretoras.
- c) Também conhecido como somatotrofina, age no crescimento de vários tecidos e órgãos, particularmente nos ossos.
- d) É um hormônio hipofisário, e o seu excesso no adulto causa gigantismo.
- e) Atua acelerando o metabolismo, e sua deficiência na infância leva ao cretinismo, com retardamento físico e mental.

5. A cetoacidose diabética (CAD) é uma grave complicação associada ao diabetes melito. Acerca dessa emergência clínica, julgue se verdadeiro ou falso o item a seguir:

- () A deficiência absoluta ou relativa de insulina associada à elevação dos hormônios contrarregulatórios do metabolismo da glicose (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento) formam a base fisiopatológica para os mecanismos da CAD.

Gabarito: 1-D; 2-A; 3-D; 4-C; 5-V.



Capítulo 4

Estrutura dos carboidratos

Gabriela Kohl Hammacher
Anna Laura Duro Barp
Luciano de Oliveira Siqueira
Déborah Glimm

Objetivos

Conceituar carboidratos. Apresentar a estrutura dos carboidratos. Pontuar as classificações dos carboidratos. Destacar o funcionamento e a importância das fibras. Entender o processo da constipação relacionada com o déficit de fibras. Relacionar as fibras com obesidade e diabetes.

Estrutura dos carboidratos

Carboidratos

Os carboidratos são moléculas orgânicas formadas por carbono, hidrogênio e oxigênio, de forma molecular genérica $C_nH_{2n}O_n$, também conhecidos como carbono hidratado ou açúcar. Os carboidratos apresentam múltiplas funções no organismo, no entanto, por muito tempo, o conhe-

cimento era limitado à sua atuação como importante fonte energética e aos seus componentes estruturais. Atualmente, sabe-se que sua ação é ampla, os carboidratos estão presentes no revestimento de todas as células do organismo, em forma de uma densa e complexa camada. Além disso, proteínas secretadas possuem em sua composição estrutural carboidratos essenciais, o que determina a função da proteína. A matriz extracelular dos eucariontes superior, grupo complexo dos eucariontes, é rica em carboidratos secretados, os quais são fundamentais para a manutenção da vida das células e a comunicação dessas com outras células. Outra importante atuação dos carboidratos é no desenvolvimento e no funcionamento dos organismos, não apenas como fonte de energia, mas também como armazenadora de informações. Desse modo, além de meros produtores de energia e componentes estruturais, os carboidratos contribuem para definir a estrutura, a singularidade e a funcionalidade das células (NELSON; COX, 2014).

Tendo em vista essa dimensão de atuação dos carboidratos, este capítulo aborda a organização estrutural e suas classificações. Existem três classes principais de carboidratos: monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos. Os monossacarídeos, ou açúcar simples, são constituídos por uma única unidade poli-hidroxiketona ou poli-hidroxialdeído. Os oligossacarídeos são formados de cadeias curtas de monossacarídeos, ou resíduos, formados por ligações glicosídicas. Os mais abundantes são os dissacarídeos, constituídos por duas unidades de monossacarídeo, com a sacarose, formada por monossacarídeos de seis carbonos, D-glicose e D-frutose. Já os polissacarídeos são polímeros de açúcar que contêm mais de 20 unidades de monossacarídeos, ligadas entre si por ligações glicosídicas. Desse modo, essas estruturas apresentam formas variadas, por exemplo, alguns possuem centenas ou milhares de unidades, e alguns polissacarídeos, como a celulose, possuem cadeias lineares; outros, como o glicogênio, são ramificados. Como consequência disso, possuem propriedades e funções biológicas diferentes (NELSON; COX, 2013).

Classificação

Quanto ao número de carboidratos

A fórmula geral dos monossacarídeos, ou de qualquer carboidrato, é $C_n(H_2O)_n$, pelo motivo de que o monossacarídeo representa o monômero dos carboidratos mais complexos. Por isso, os carboidratos também são conhecidos por carbono hidratado. Além disso, essas moléculas recebem uma classificação de acordo com a quantidade de carbono presente em sua estrutura, isto é, pelo número de moléculas de água que podem formar. Exemplificando a situação, uma tetrose, $C_4H_8O_4$, é igual a $C_4(H_2O)_4$, desse modo, “n” é igual a 4 (Tabela 1).

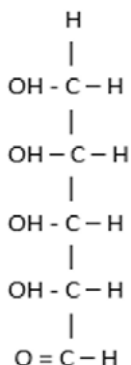
Tabela 1 – Representação da relação entre número de carbonos e a formação de moléculas de água

Número de carbono	Classificação	Fórmula molecular	
Esquema genérico		$C_nH_{2n}O_n$	$\longrightarrow C_n(H_2O)_n$
“n”= 3	TRIOSES	$C_3H_6O_3$	$\longrightarrow C_3(H_2O)_3$
“n”= 4	TETROSES	$C_4H_8O_4$	$\longrightarrow C_4(H_2O)_4$
“n”= 5	PENTOSES	$C_5H_{10}O_5$	$\longrightarrow C_5(H_2O)_5$
“n”= 6	HEXOSE	$C_6H_{12}O_6$	$\longrightarrow C_6(H_2O)_6$

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

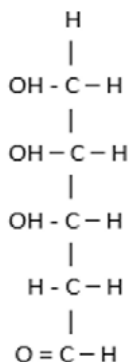
Em relação a isso, é importante destacar que nos seres vivos existem apenas pentoses e hexoses. As pentoses estão relacionadas ao papel biológico, pois são a matéria-prima para a formação do ácido nucleico RNA, de fórmula molecular $C_5H_{10}O_5$, e também para o ácido nucleico DNA, de fórmula molecular $C_5H_{10}O_4$ (Figuras 1, 2 e 3). Nesse sentido, agrupamento de nucleotídeos formará uma dupla fita de DNA e uma simples fita de RNA. Já as hexoses estão relacionadas com a função energética do organismo, por exemplo a glicose, molécula envolvida na respiração aeróbica para a produção de energia (Figura 7).

Figura 1 – Ácido ribonucleico de fórmula molecular $C_5H_{10}O_5$



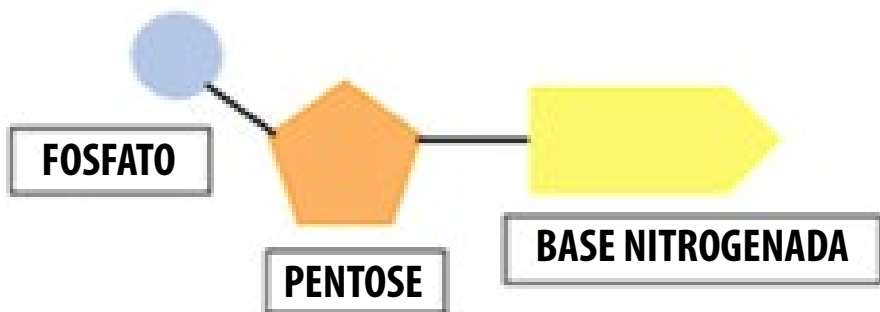
Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 2 – Ácido desoxirribonucleico de fórmula molecular $C_5H_{10}O_4$



Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 3 – Representação de um nucleotídeo composto pela pentose, mais um grupo fosfato e uma base nitrogenada



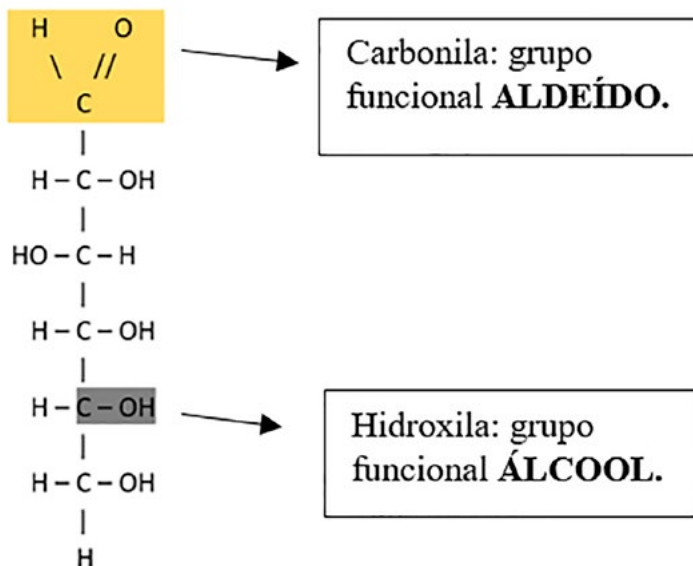
Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Classificação quanto ao grupo funcional

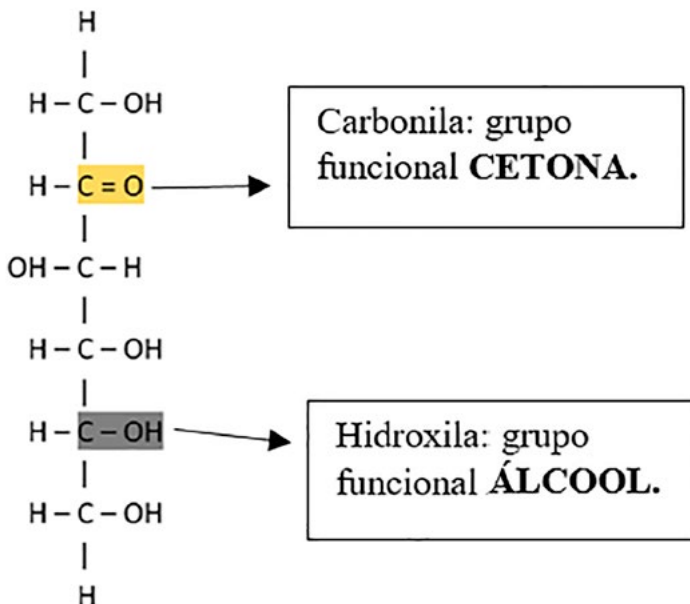
Os carboidratos apresentam função mista, isto é, em seu esqueleto de carbono, estão ligados grupos hidroxila, nesse caso representado pelo álcool, e carbonila, que apresenta aldeído ou cetona. Desse modo, cada monossacarídeo contém grupos álcool-aldeído ou grupos álcool-cetona, o que caracteriza a função mista. Assim, os glicídios possuem uma divisão de acordo com o seu grupo funcional, caracterizados como aldose e cetose.

Aldose é o carboidrato que possui as funções álcool e aldeído, esquematicamente aldeído mais ose, o que forma a palavra de classificação. Um exemplo dessa molécula é a glicose, açúcar presente no mel (Figura 4). O carboidrato que possui os grupos funcionais álcool e cetona são classificados como cetose ($C_6H_{12}O_6$), o qual obedece à mesma lógica para nomenclatura da classificação do grupo, cetona mais ose. Uma molécula presente nesse grupo é a frutose ($C_6H_{12}O_6$), o açúcar das frutas (Figura 5).

Figura 4 – Molécula de glicose, exemplo de aldose



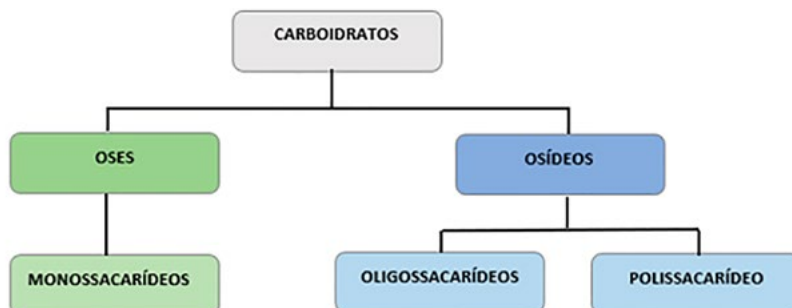
Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 5 – Molécula de frutose, exemplo de cetose

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Quanto ao número de oses

Uma divisão dos carboidratos é realizada por sua característica de sofrer hidrólise ou de não sofrer hidrólise, classificados como osídeos e oses, respectivamente. Isso significa que, ao sofrer hidrólise, o carboidrato se desdobra em moléculas menores, nesse caso, em oses, já quando não sofre hidrólise, não é transformado pela ação da água (Figura 6).

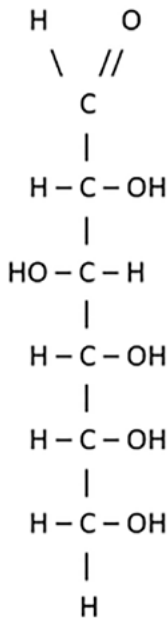
Figura 6 – Classificação dos carboidratos em relação a oses

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Oses

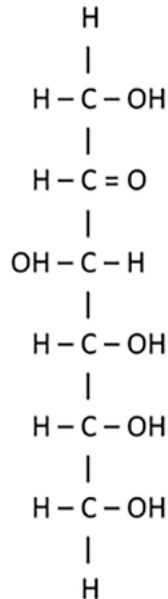
Os carboidratos mais simples são classificados como oses. Esses não sofrem alterações quando em contato com a água, no caso, não sofrem hidrólise. Esse grupo é representado pelos monossacarídeos. Exemplos de oses são a glicose e a frutose (Figuras 7 e 8).

Figura 7 – Glicose



Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 8 – Frutose



Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Osídeos

Os carboidratos mais complexos, nomeados como osídeos, sofrem hidrolização, ou seja, desdobram-se pela ação da água, transformando-se em oses, que são moléculas menores e mais simples. Além disso, os osídeos dividem-se em oligossacarídeos e polissacarídeos. Os oligossacarídeos, quando hidrolisam, fornecem um pequeno número de oses, duas ou três, que são denominados dissacarídeo e trissacarídeo, nessa ordem. Essa reação ocorre com a sacarose quando em contato com a água, que

se transforma em glicose e frutose, duas oses. Já os polissacarídeos fornecem um número maior de oses ao sofrerem hidrólise, formando, assim, “n” moléculas de oses. Exemplo disso é o que ocorre com o glicogênio, reserva energética animal que, ao sofrer hidrólise, forma “n” moléculas de glicose (Tabela 2).

Tabela 2 – Esquema dos osídeos

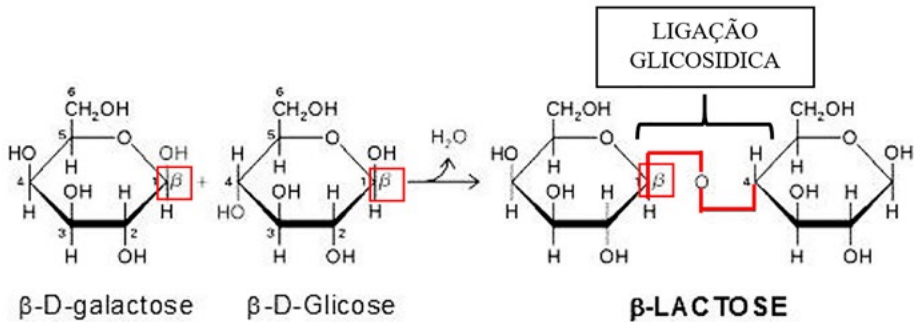
OSÍDEOS			OSE	OSE
	OLIGOSSACARÍDEO	SACAROSE	Hidrólise →	GLICOSE + FRUTOSE
		MALTOSE	Hidrólise →	GLICOSE + GLICOSE
	POLISSACARÍDEO	AMIDO	Hidrólise →	“n” moléculas de glicose
		GLICOGÊNIO	Hidrólise →	“n” moléculas de glicose

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Quanto ao tipo de ligação osídica

Quando monossacarídeos se unem para formar oligossacarídeos e polissacarídeos, a ligação glicosídica é a responsável por fazer essa junção. Essa ligação é a formação química entre dois ou mais carboidratos que promovem a liberação de uma molécula de água. Ela ocorre por meio da condensação de hemiacetal de um carboidrato com uma hidroxila de outro carboidrato. O hemiacetal é aquele que possui um grupo hidroxila e outro grupo alcoxia, ligados sobre o mesmo carbono, e a hidroxila apresenta função álcool nos carboidratos (Figura 9). É importante destacar que essa formação é reversa, isso significa que os carboidratos são quebrados. Isso ocorre por meio da hidrólise, na qual é adicionada água, desfazendo a ligação glicosídica, o que transforma os carboidratos mais complexos em carboidratos mais simples.

Figura 9 – Formação da ligação glicosídica por meio da união da β -Dgalactose e β -D-glicose resultando na β -lactose



Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Dissacarídeos

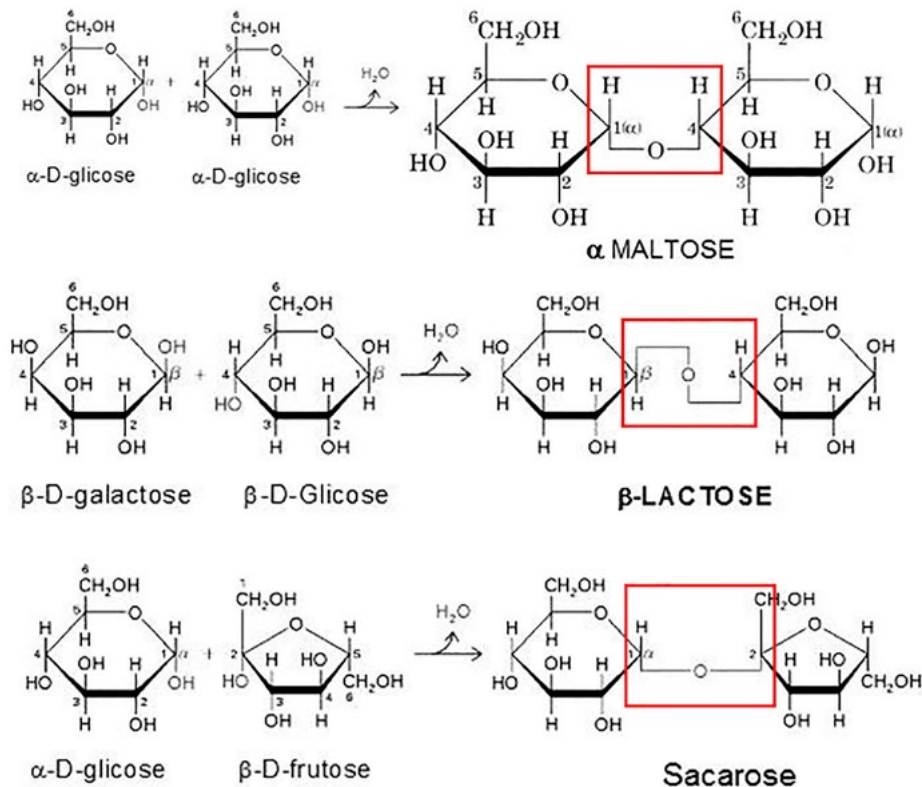
Os dissacarídeos são carboidratos formados pela união de dois monossacarídeos através das ligações glicosídicas. Os tipos de ligações glicosídicas são definidos pelos carbonos que estão envolvidos pelas configurações de suas hidroxilas (Tabela 3 e Figura 10).

Tabela 3 – Sacarídeos e suas respectivas ligações glicosídeas

SACARÍDEO	LIGAÇÃO
MALTOSE	Gli α (1,4) - Gli
LACTOSE	Gal β (1,4) - Gli
SACAROSE	Gli α (1,2) – β - Fru

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 10 – Formação de maltose, lactose e sacarose – em destaque a formação da ligação peptídica de cada dissacarídeo



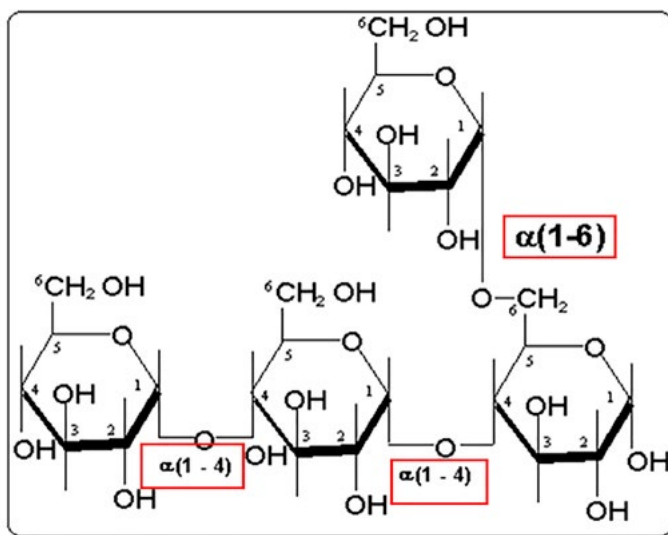
Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Polissacarídeos

Os polissacarídeos são unidades complexas, macromoléculas, as quais são formadas por unidades monossacarídicas unidas por ligações glicosídicas. Os principais polissacarídeos – amido, celulose e glicogênio – são formados pela polimerização da glicose. O amido é o polissacarídeo presente na reserva vegetal, o qual é constituído de moléculas de glicose ligadas entre si por numerosas ligações $\alpha(1,4)$ e poucas ligações $\alpha(1,6)$ (Figura 11). A celulose é o carboidrato mais abundante na natureza, que possui funções estruturais da célula vegetal, como componente da parede celular, é formado por ligações do tipo $\beta(1,4)$ (Figura 12). O glicogênio

é o polissacarídeo de reserva animal, possui um número elevado de ligações $\alpha(1,6)$ (Figura 13).

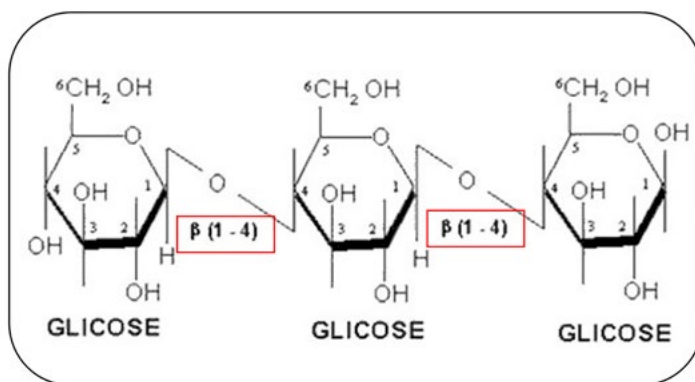
Figura 11 – Fórmula química do amido e seus tipos de ligações glicosídicas – $\alpha(1-4)$ e $\alpha(1-6)$ – em destaque



AMIDO

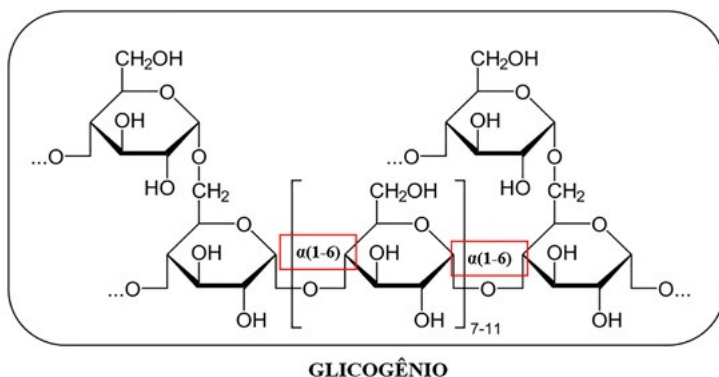
Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 12 – Fórmula química da celulose e sua ligação glicosídica – $\beta(1-4)$ – em destaque



CELULOSE

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Figura 13 – Fórmula química do glicogênio e sua ligação glicosídica – $\alpha(1-6)$ – em destaque

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

Fibras, uma abordagem clínica dos carboidratos

A fibra alimentar é a parte comestível de plantas ou carboidratos análogos que são resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado de humanos, com fermentação completa ou parcial no intestino grosso. Fibras alimentares incluem os polissacarídeos vegetais, como hemicelulose, pectina, celulose, mucilagens e gomas, e os oligossacarídeos, como lignina. Essas fibras podem ser divididas em solúveis – pectina, gomas e mucilagens – e insolúveis – celulose, lignina e hemicelulose (Tabela 4).

Tabela 4 – Tipos de fibras de acordo com sua classificação em solúveis e insolúveis e suas respectivas fontes alimentares

TIPOS DE FIBRAS FONTES DE ALIMENTOS	
SOLÚVEIS	
Gomas	Aveia, legumes, feijão.
Pectinas	Legumes, raiz de vegetais, grãos inteiros, frutas cítricas, limão, laranja, maçã, repolho.
Mucilagens	Sementes e algas (ágar-ágar).
INSOLÚVEIS	
Lignina	Trigo, vegetais, ervilha, aspargos.
Hemicelulose	Cereais, grãos inteiros, farelos, soja, centeio.
Celulose	Grãos inteiros, farelo, ervilhas, feijão, raiz de vegetais, maçã, frutas com casca.

Fonte: elaboração dos autores com base nas referências.

As principais funções das fibras em aplicação clínica são suas ações contra a constipação intestinal, o diabetes melito e a obesidade e nos benefícios em nutrição enteral. Outro ponto de destaque é que as fibras podem diminuir a biodisponibilidade de minerais. No entanto, estudos indicam redução somente em casos de ingestão deficiente. Os oligossacarídeos não digeríveis têm sido associados ao aumento na biodisponibilidade de minerais como ferro, cálcio, magnésio e zinco (CATALANI *et al.*, 2003).

Recomendações nutricionais

A indicação de fibras para crianças acima de 2 anos é calculada pela soma de 5 g mais a sua idade, por exemplo, uma criança de 5 anos deverá consumir 10 g/dia. Crianças com menos de 2 anos não possuem uma recomendação específica, sendo sugerido apenas o consumo de frutas e hortaliças. Já para adultos, geralmente, recomenda-se ingestão de 20 g a 35 g de fibra alimentar por dia ou 10 g a 13 g de fibra alimentar por 1.000 kcal. Para idosos, o consumo de 10 g a 13 g de fibra alimentar por 1.000 kcal, com adequada ingestão hídrica, pode ser recomendado com segurança (CATALANI *et al.*, 2003).

Fibras e a constipação intestinal

Hábitos alimentares influenciam na fisiologia do cólon, pois mudam as características do bolo alimentar. As fibras alimentares solúveis aumentam o volume fecal devido ao acúmulo de massa bacteriana durante sua degradação, já as fibras insolúveis aumentam o volume fecal por reterem água. O conteúdo fecal obtido estimula o peristaltismo intestinal e aumenta a frequência de evacuações. Essas duas questões são de suma importância para evitar a constipação, tendo em vista o aumento do volume fecal e a aceleração do trânsito alimentar. Assim, nesse caso, uma dieta rica em fibras e com abundante ingestão de água é recomendada, visto que o funcionamento efetivo das fibras nessa situação se dá com o acompanhamento hídrico. Caso pouca água seja consumida, o quadro de constipação se agravará (CATALANI *et al.*, 2003).

Fibras e a obesidade

As fibras alimentares são um atuante no tratamento e na prevenção da obesidade, pois aumentam a saciedade, reduzem a sensação de fome e, consequentemente, a ingestão energética. Influenciam também na regulação do peso corpóreo por meio de mecanismos fisiológicos relacionados com efeitos intrínsecos, hormonais e colônicos. Esses mecanismos promovem a redução da ingestão alimentar pela sensação de saciedade, pelo aumento da oxidação de lipídios e pela redução das reservas da gordura corporal (CATALANI *et al.*, 2003).

Fibras e a diabetes

As fibras possuem uma capacidade de melhorar a homeostase da glicose nos indivíduos diabéticos. Essa regulação está relacionada com diminuição da absorção de carboidratos pela inclusão de açúcares na matriz da fibra, alteração na secreção hormonal e retardo do esvaziamento gástrico. Esses fenômenos estão relacionados com a retenção de líquidos, ocasionada pelas fibras solúveis, e a diminuição do acesso da enzima pancreática em alcançar os polissacarídeos provenientes da dieta, isso ocorre pelo aumento da viscosidade do quimo, o que reduz a difusão da glicose pelo enterócito. Além disso, fibras possuem efeito sobre a liberação de hormônios gastrintestinais, como do peptídeo inibidor gastrointestinal (GIP), da colecistoquinina e do glucagon, que, quando ativados, retardam o esvaziamento gástrico, aumentam a motilidade intestinal e a liberação de glicose pelo pâncreas (CATALANI *et al.*, 2003).

Aplicação do conhecimento

Discussão de caso clínico

No caso de B.A.C., 48 anos, sexo feminino, cor parda, casada, do lar, natural e residente de Goiânia, GO, portadora de constipação intestinal, a terapia indicada foi que se tomasse o suco concentrado de tamarindo,

1 copo, 2 vezes ao dia. O resultado foi satisfatório. Isso porque essa fruta tem ação laxativa por ter em sua composição ácidos orgânicos, como ácido tartárico, açúcar, pectina, pirazinas e tiazóis. Esses componentes (principalmente os ácidos orgânicos e a pectina) agem como laxativos suaves. A pectina, por se tratar de uma fibra com boa hidrossolubilidade, incorpora água rapidamente e sofre ótima fermentação. Isso aumenta a quantidade de bactérias e o volume do bolo fecal. Ocorrendo o aumento do volume das fezes, há distensão da parede do intestino grosso e aumento da motilidade, resolvendo o problema inicial de constipação. As fibras também contribuem ao diminuir a consistência do bolo fecal.

Deve-se ter em conta as interações medicamentosas que podem ocorrer com o uso do tamarindo. Um exemplo é o aumento da biodisponibilidade da aspirina, o que pode ocasionar sangramento gastrointestinal. Além disso, o consumo exagerado pode diminuir a absorção de alguns fármacos, devido à diminuição do tempo do trânsito intestinal. Também pode ocorrer diarreia, com perda hidroeletrolítica (LINO, 2010).

Referências

- CATALANI, L. A. *et al.* Fibras alimentares. Dietary fibers. Fibras dietarias. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 178-182, 2003.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Exercícios

1. (Mack-SP) As substâncias que se destinam a fornecer energia, além de serem responsáveis pela rigidez de certos tecidos, sendo mais abundantes nos vegetais, são os _____ sintetizados no processo de _____.
 - a) lipídios, fotossíntese.
 - b) ácidos nucleicos, autoduplicação.
 - c) ácidos nucleicos, fotossíntese.
 - d) álcoois, fermentação.
 - e) carboidratos, fotossíntese.

2. Podemos classificar os glicídios em três grupos principais: monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos. Marque a alternativa onde encontramos apenas glicídios formados pela união de dois monossacarídeos.
 - a) amido e celulose.
 - b) sacarose e celulose.
 - c) frutose e glicose.
 - d) celulose e glicogênio.
 - e) sacarose e lactose.

3. (COPESE- 2016) Paciente de 65 anos refere quadro de constipação iniciado há cerca de 3 meses, com piora progressiva. Refere ainda uma evacuação a cada 5 dias, com fezes afladas. Em relação a este paciente, a conduta correta é:
 - a) Medidas dietéticas serão suficientes para a resolução do quadro clínico.
 - b) Iniciar laxantes irritantes.
 - c) Realizar um toque retal imediatamente.
 - d) Solicitar uma Manometria Anorretal.
 - e) Realizar uma lavagem intestinal.

Gabarito: 1-E; 2-E; 3-A.



Capítulo 5

Glicólise anaeróbica

Luísa Fanton Pelle

Luciano de Oliveira Siqueira

Rodrigo Alberton da Silva

Thiago de Bittencourt Buss

Objetivos

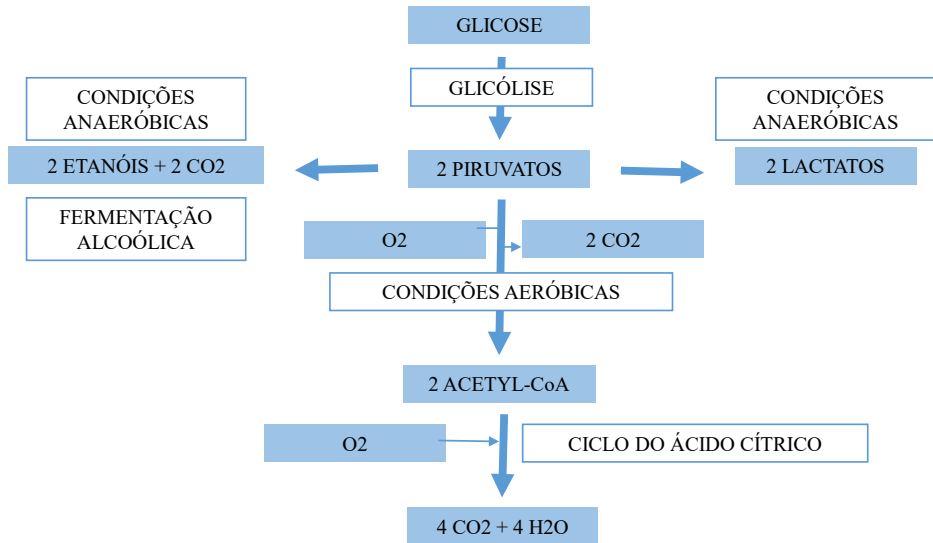
Explicar as características da glicólise anaeróbica, descrevendo o seu substrato, bem como a sequência das reações da glicólise anaeróbica. Exemplificar sobre o papel da glicólise anaeróbica no desenvolvimento de cáries dentárias e na câimbra.

Introdução

Glicólise (do grego *glykys*, “doce” ou “açúcar”, e *lysis*, “quebra”), na sua forma anaeróbica, foi a primeira forma de obtenção de energia na terra devido à ausência de oxigênio na atmosfera primitiva. A via glicolítica é um processo essencial para a manutenção da vida, uma vez que o metabolismo da glicose faz a interface com o metabolismo das gorduras, das proteínas e dos ácidos nucleicos, assim como outras vias de

metabolismo de carboidratos, produzindo metabólitos precursores para o metabolismo intermediário. Vale ressaltar que a glicólise anaeróbica é uma via universal para produção de energia, sendo definida como a principal via do catabolismo da glicose, uma vez que apresenta o maior fluxo de carbono na maioria das células. Além disso, algumas células são potencialmente capazes de atender suas demandas energéticas a partir desta rota. Fato que ocorre, por exemplo, em eritrócitos, os quais não têm mitocôndrias em seu citosol e em células em que o oxigênio esteja em quantidade insuficiente.

A glicólise anaeróbica é o processo bioquímico pelo qual a glicose é convertida em piruvato no citosol da célula (Figura 1), resultando na produção de dois mols de adenosina trifosfato (ATP) e dois mols do cofator reduzido nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH+H), em que, na ausência ou indisponibilidade de oxigênio, ocorre a reoxidação do NADH+H mediante a conversão de piruvato em lactato ou, em microrganismos fermentadores, a produção de etanol. Essa via é relativamente ineficiente para extrair energia a partir da glicose, sendo o saldo energético de 5% do que pode ser obtido em um processo aeróbico, já que, na presença de oxigênio, o piruvato oriundo da glicólise entra na mitocôndria, para que, em conjunto com a respiração celular, produza uma quantidade maior de ATP (36-38 ATPs) com a oxidação completa da molécula de piruvato em CO_2 e H_2O , processo metabólico chamado de glicólise aeróbica, que será abordado no capítulo 7.

Figura 1 – Reações da glicólise anaeróbica

Fonte: elaboração dos autores.

Glicose, o substrato energético

A glicose é, quantitativamente, o principal substrato oxidável para a maioria dos organismos, uma vez que é utilizada desde microrganismos até o homem. Muitas células e tecidos, como as hemácias e o tecido nervoso, têm a glicose como único substrato, que esses tecidos são capazes de oxidar para obter energia.

A glicose é encontrada na dieta humana principalmente de maneira indireta, mediante a ingestão de amido dos farináceos, sacarose do açúcar comum e lactose do leite. A glicose, além de excelente combustível, também é um precursor versátil, capaz de suprir uma enorme variedade de intermediários metabólicos em reações biosintéticas. Por exemplo, uma bactéria como a *Escherichia coli* pode obter, a partir da glicose, os esqueletos carbônicos para cada aminoácido, nucleotídeo, coenzima, ácido graxo ou outro intermediário metabólico necessário para o seu crescimento.

A glicose não se difunde diretamente para dentro das células, seu transporte é feito por difusão facilitada mediada pelos GLUTs (transportadores de glicose), os quais têm 14 isoformas, ou pelo sistema de cotransporte monossacarídeo- Na^+ .

Reações da glicólise

A conversão de glicose em piruvato ocorre em dois estágios. As cinco primeiras reações da glicólise correspondem a uma fase de investimento de energia, ou seja, para que as formas fosforiladas dos intermediários sejam sintetizadas, há gasto de ATP. As reações subsequentes da glicólise constituem uma fase de produção de energia, gerando um saldo líquido de duas moléculas de ATP por molécula de glicose metabolizada.

Etapas da glicólise

a) Fosforilação da glicose

As moléculas fosforiladas de glicídeos não atravessam facilmente a membrana celular, pois não há carreadores específicos na membrana. Além disso, esses compostos são muito polares, fato que dificulta a passagem pela membrana celular. Dessa forma, para que ocorra a fosforilação irreversível da glicose e a formação de glicose-6-fosfato, uma molécula de ATP deve ser consumida ou investida na reação de fosforilação, assegurando, dessa forma, o posterior metabolismo na célula. Essa reação é catalisada pela enzima *hexocinase*, que está presente em mamíferos em diversas isoformas e apresenta ampla especificidade quanto ao substrato, sendo capaz de fosforilar diversas hexoses, além da glicose. Ela é inibida pela glicose-6-fosfato, com isso, acumula-se quando a metabolização dessa hexose-fosfato está reduzida. Vale lembrar que essa reação pode ser regulada pela frutose-6-fosfato, pela insulina e pela própria glicose, que atuam de maneira indireta na enzima *glicocinase*.

b) Isomerização da glicose-6-fosfato

A isomerização da glicose-6-fosfato, com produção de frutose-6-fosfato, é catalisada pela enzima *fosfoglicose-isomerase*. Essa reação é reversível e não é um passo limitante ou regulado.

c) Fosforilação da frutose-6-fosfato

A reação irreversível de fosforilação, catalisada pela *fosfofrutocinase-1*, é o passo limitante da velocidade da glicólise, portanto, o mais importante ponto de controle. A enzima *fosfofrutocinase-1* é regulada por uma série de fatores e substâncias reguladores, como índices elevados de ATP, que sinalizam uma abundância de compostos de alta energia, e frutose-2,6-bifosfato, que, no estado alimentado, é liberada pela diminuição do glucagon e pelo aumento da insulina, indicando alta concentração de glicose. Portanto, a frutose-2,6-fosfato ativa a enzima fosfofrutocinase-1, para que ocorra um aumento da glicólise e o consumo do substrato.

d) Clivagem da frutose-1,6-bifosfato

A *aldolase A* cliva a frutose-1,6-bifosfato, resultando em di-hidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato. Essa reação é reversível e não regulada.

e) Isomerização da di-hidroxiacetona-fosfato

A triose-fosfato-isomerase interconverte a di-hidroxiacetona-fosfato, que isomeriza formando o gliceraldeído-3-fosfato, para posterior metabolismo da via glicolítica. Essa isomerização resulta na produção líquida de duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato pelos produtos da clivagem da frutose-1,6-bifosfato.

f) Oxidação da gliceraldeído-3-fosfato

A conversão do gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-bisfosfoglicerato pela *gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase* é a primeira reação de oxidação-redução da glicólise. Essa reação ocorre com a oxidação do grupo aldeído do gliceraldeído-3-fosfato a um grupo carboxila que está acoplada à ligação de um fosfato a esse grupo carboxila. O grupo fosfato de alta energia no carbono um do 1,3-bisfosfoglicerato conserva boa parte de energia livre produzida pela oxidação do gliceraldeído-3-fosfato. A energia desse fosfato de alta energia estimula a síntese de ATP na próxima reação da glicólise.

Nos eritrócitos, há uma elevada concentração de *bisfosfoglicerato-mutase*, que faz com que parte do 1,3-bisfosfoglicerato seja convertida em 2,3-bisfosfoglicerato, que é hidrolisado por uma fosfatase, dando 3-fosfoglicerato, o qual também é um intermediário da glicólise. Dessa forma, a glicólise nos eritrócitos é modificada em relação a outras células.

g) Síntese do 3-fosfoglicerato, com produção de ATP

Quando o 1,3-bisfosfoglicerato é convertido 2,3-bisfosfoglicerato, o grupo fosfato de alta energia do 1,3-bisfosfoglicerato é utilizado na síntese de ATP a partir de adenosina difosfato (ADP). Essa reação repõe as duas moléculas de ATP consumidas na formação inicial de glicose-6-fosfato e frutose-1,6-bisfosfato, já que cada molécula de 1,3-bisfosfoglicerato gera um ATP. Essa reação é catalisada pela *fosfoglicerato-cinase*, que é fisiologicamente reversível, e a troca do grupo fosfato do carbono três para o carbono dois do fosfoglicerato pela *fosfoglicerato-mutase* também é livremente reversível.

g) Desidratação do 2-fosfoglicerato

A desidratação do 2-fosfoglicerato pela enolase redistribui a energia dentro da molécula do 2-fosfoglicerato, resultando na formação do fosfoenolpiruvato, que contém um enol fosfato de alta energia. Essa reação, mesmo que com um produto de alta energia, é reversível.

i) Formação de piruvato, com produção de ATP

A conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato é catalisada pela *piruvato-cinase*, sendo uma reação irreversível. O equilíbrio dessa reação favorece a síntese de ATP. A enzima *piruvato-cinase* é ativada, no fígado, pela frutose-1,6-bisfosfato, por uma regulação de proação, já que o aumento da atividade da *fosfofrutocinase* resulta em níveis elevados de frutose-1,6-bisfosfato, ativando a enzima. Além disso, a fosforilação por uma proteína-cinase depende de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que leva à inativação da piruvato-cinase no fígado, pois, quando os níveis de glicose

no sangue estão baixos, um aumento no glucagon induz à elevação nos níveis intracelulares de AMPc, levando à fosforilação e à consequente inativação da piruvato-cinase. Isso faz com que o fosfoenolpiruvato não possa seguir na via glicolítica, e sim na via da gliconeogênese.

j) Redução de piruvato a lactato e seu consumo

O lactato é o produto final da glicólise anaeróbica nas células eucarióticas devido à ação da *lactato-desidrogenase*. Esse produto é o principal destino do piruvato nos eritrócitos, no cristalino e na córnea do olho, na medula renal, nos testículos e nos leucócitos, além de células musculares em exercícios intensos. O consumo do lactato depende das concentrações intracelulares relativas de piruvato e lactato e da razão NADH/NAD⁺ na célula. Por exemplo, no fígado e no coração, a razão de NADH/NAD⁺ é mais baixa que no músculo em exercício. Esses tecidos oxidam o lactato presente no sangue, produzindo piruvato. No fígado, o piruvato pode ser convertido em glicose pela gliconeogênese ou oxidado no ciclo do ácido cítrico. Já o músculo cardíaco oxida o lactato a CO₂ e H₂O, via ciclo do ácido cítrico. Vale lembrar que, em condições como acidose láctica, há elevações de lactato no plasma, que não é totalmente convertido ou oxidado. Sendo resultado de má oxigenação e perfusão sanguíneas, em muitas situações clínicas, a medida dos níveis sanguíneos de ácido láctico fornece uma detecção rápida e precisa do débito cardíaco do paciente, servindo também para monitorá-lo.

k) Produção de energia com a glicólise anaeróbica

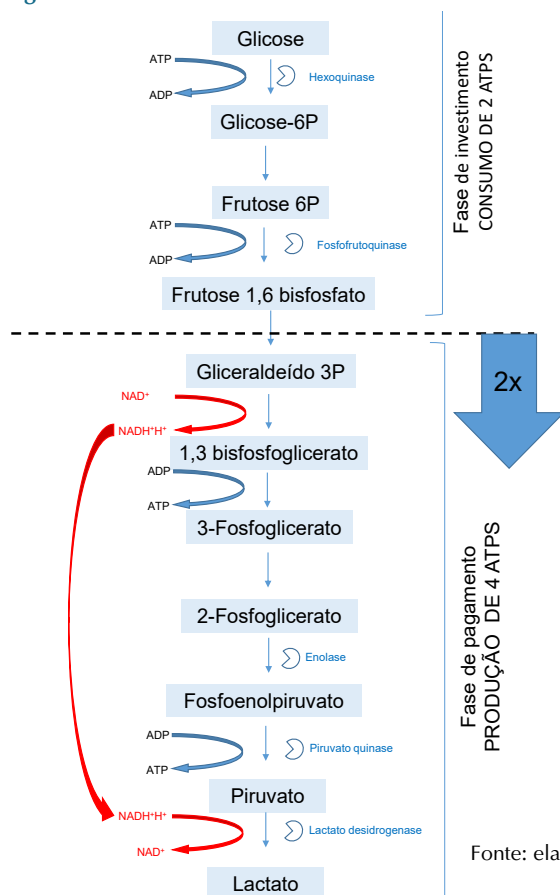
O produto final na glicólise anaeróbica é de duas moléculas de ATP, que são geradas para cada molécula de glicose convertida em duas moléculas de lactato. Não há produção ou consumo líquido de NADH.

Resumindo a glicólise

Para entender esse processo de uma maneira simplificada, usaremos o exemplo da glicólise anaeróbica (Figura 2) ocorrida no eritrócito. A glicose entra por difusão facilitada no eritrócito, através do transportador

de glicose independente de insulina, o GLUT-1. Depois, a glicólise progride por meio de uma série de intermediários fosforilados, iniciando pela síntese de glicose-6-fosfato. Durante esse processo, o qual envolve dez etapas catalisadas por enzimas, duas moléculas de ATP são gastas (estágio de investimento) para produzir um intermediário aproximadamente simétrico, a frutose-1,6-bisfosfato, a qual é, depois, clivada, ou seja, dividida em duas trioses fosfato de três carbonos. Estes são eventualmente convertidos em lactato, com produção de ATP, durante o estágio de rendimento da glicólise. O estágio de rendimento inclui tanto reações redox quanto de fosforilação, levando à formação de quatro moléculas de ATP durante a conversão de duas trioses fosfato a lactato. A consequência é um saldo de dois moles de ATP por mol de glicose convertido a lactato.

Figura 2 – Glicólise



Fonte: elaboração dos autores.

Aplicação do conhecimento

Anemias hemolíticas

A anemia observada na deficiência de enzimas glicolíticas, como a piruvato-cinase e a glicose-6-fosfato-desidrogenase, é uma consequência da redução da velocidade da glicólise, levando à diminuição na produção de ATP, gerando alterações na membrana da célula vermelha do sangue, que, por não ter mitocôndrias quando madura, depende exclusivamente da energia proveniente da glicólise para suprir as necessidades energéticas e, também, para alimentar as bombas necessárias para a manutenção da sua forma bicôncava e flexível, o que permite que ela force seu caminho por capilares pequenos. Com a produção insuficiente de glicose, a célula muda seu formato e, por fim, tem sua fagocitose por células do sistema reticuloendotelial, especialmente por macrófagos do baço, que não reconhecem os eritrócitos como viáveis. Dessa forma, a lise à morte prematura dessas células vermelhas resulta em anemia hemolítica (HARVEY, 2015).

Exercício físico

Durante o exercício de elevada intensidade, no músculo esquelético em exercício, a produção de NADH excede a capacidade oxidativa da cadeia respiratória. Isso resulta em um aumento da razão NADH/NAD⁺, favorecendo a redução de piruvato a lactato. Portanto, o lactato se acumula no músculo, causando diminuição no pH intracelular, podendo levar a quadros de câibras. Porém, esse é um quadro momentâneo, já que o lactato acabará se difundindo para a corrente sanguínea, podendo ser utilizado pelo fígado para produzir glicose (MARSHALL *et al.*, 2016).

Cáries dentárias

A cavidade oral é colonizada por bactérias anaeróbicas – *Streptococcus mutans* e *Streptococcus lactobacillus* –, que se desenvolvem em microambientes ácidos e anaeróbicos encontrados nas fissuras dentárias e em bolsas gengivais, devido ao acúmulo de carboidratos refinados, os quais sofrem glicólise pelas bactérias e excretam ácidos orgânicos, como o lactato. Esses ácidos corroem o esmalte do dente e a dentina, e a dissolução crônica da matriz de fosfato de cálcio (hidroxiapatita) do dente leva ao estágio de formação de uma cavidade. Para prevenir essa ação, usa-se fluoreto, que é administrado topicamente ou em pastas de dente. O fluoreto, mesmo em pequenas quantidades, consegue inibir a enolase, integrando-se à superfície do dente, formando a fluoroapatita, a qual é mais resistente à desmineralização (BJARNASO; SHERWOOD, 2015).

Referências

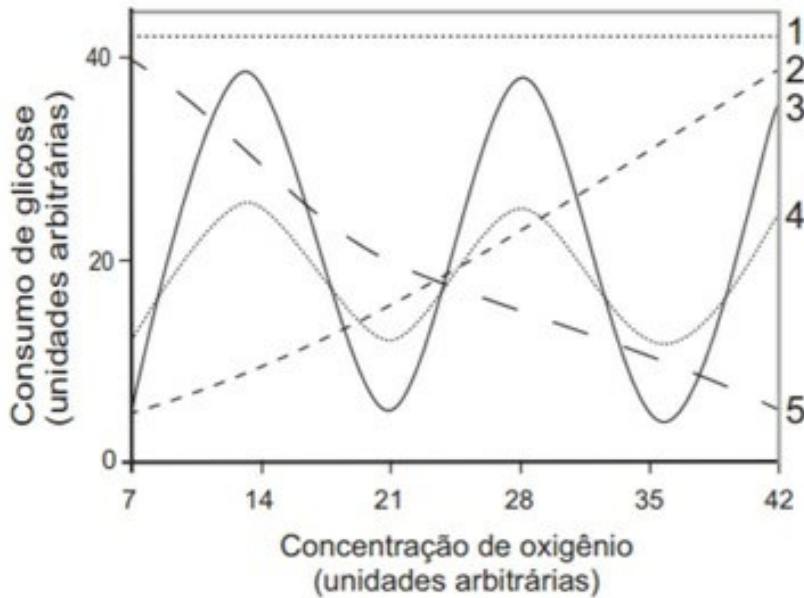
HARVEY, R. A. *Bioquímica ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2015.

MARSHALL, W. J. *et al.* *Bioquímica clínica: aspectos clínicos e metabólicos*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BJARNASO, I. T.; SHERWOOD, R. A. *Clinical biochemistry of the gastrointestinal tract*. Clinical Biochemistry. Metabolic and Clinical aspects. 3. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2015.

Exercícios

1. Normalmente, as células do organismo humano realizam a respiração aeróbica, na qual o consumo de uma molécula de glicose gera 38 moléculas de ATP. Contudo em condições anaeróbicas, o consumo de uma molécula de glicose pelas células é capaz de gerar apenas duas moléculas de ATP.



Qual curva representa o perfil de consumo de glicose, para manutenção da homeostase de uma célula que inicialmente está em uma condição anaeróbica e é submetida a um aumento gradual de concentração de oxigênio?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5

2. O músculo em contração vigorosa, comparado com o estado de repouso, apresenta:

- a) um aumento na conversão de piruvato em lactato;
- b) redução na oxidação de piruvato a CO_2 e água;
- c) diminuição na razão NADH/NAD^+ ;
- d) diminuição na concentração de AMP;
- e) redução nos níveis de frutose-2,6-bifosfato.

Gabarito: 1-E; 2-E.



Capítulo 6

Bioenergética: cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa

Vanessa Guse

Cristian Roman Bonez

Luciano de Oliveira Siqueira

Martina Souilljee Birck

Objetivos

Caracterizar bioquimicamente a cadeia de transporte de elétrons e a fosforilação oxidativa. Identificar as características morfofuncionais da mitocôndria e definir a hipótese quimiosmótica de Mitchel. Determinar a regulação da cadeia respiratória, caracterizar os inibidores da cadeia de transporte de elétrons e caracterizar os desacopladores da cadeia de transporte de elétrons oxidativa. Identificar as características morfofuncionais da mitocôndria e definir a hipótese quimiosmótica de Mitchel. Determinar a regulação da cadeia respiratória, caracterizar os inibidores da cadeia de transporte de elétrons e caracterizar os desacopladores da cadeia de transporte de elétrons.

Bioenergética: cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa

Quando falamos em bioenergética, estamos falando de transferência, conversão e utilização de energia em processos biológicos. Essa área é regida por princípios da termodinâmica, e o conceito de variação de energia livre de Gibbs (ΔG) se faz essencial para sua compreensão, já que é ele que determina o sentido de uma reação e diz se a reação é favorável (ocorre espontaneamente) ou não. Esse conceito relaciona-se com a energia disponível para realização de trabalho e aproxima-se do zero quando as reações estão perto do equilíbrio. A cadeia de transporte de elétrons ou cadeia respiratória possui ΔG negativo, ou seja, é uma reação exotérmica (libera calor) e espontânea. Já a fosforilação oxidativa possui ΔG positivo, sendo, portanto, uma reação endotérmica não espontânea, ou seja, necessita de fornecimento de energia para acontecer. Por essa razão esses dois processos estão acoplados e ocorrem de forma sincronizada. O acoplamento desses dois processos faz com que a energia liberada pela cadeia respiratória não seja totalmente perdida, como acontece com muitos processos exotérmicos. Nesse caso, uma parte da energia colabora para a homeostase da temperatura corporal, enquanto a outra é utilizada para ativar uma série de outros processos, dentre eles a fosforilação oxidativa e o transporte de Ca^{++} para o interior da mitocôndria. No entanto, esses acoplamentos só podem acontecer se a soma das ΔG continuar negativa.

Esse complexo processo de produção energética através da transferência gradual de elétrons ocorre nas mitocôndrias, mais especificamente nas cristas mitocondriais, e é responsável pela captação da energia livre oriunda dos substratos respiratórios, razão pela qual o ATP é considerado a “moeda energética” da célula.

A membrana externa das mitocôndrias é consideravelmente mais permeável que a interna, permitindo a passagem de diversos metabólitos. Porém, é na membrana interna que estão as proteínas da cadeia respiratória, a ATP-sintase e os transportadores de membrana, e é dela que se formam as invaginações que originam as cristas mitocondriais. A

capacidade de oxidação e, conseqüentemente, de produção energética da mitocôndria é diretamente proporcional ao seu número de cristas, uma vez que, quanto mais invaginações, maior a área de contato.

O saldo energético da oxidação completa de uma molécula de glicose é de 36 a 38 moléculas de ATP (depende do tipo de lançadeira de elétrons envolvida), destas, de 32 a 34 moléculas de ATP são oriundas da cadeia respiratória, a qual acontece em etapas, para garantir um melhor aproveitamento energético. No entanto, o ATP não é uma molécula exclusiva para impulsionar reações com ΔG positivo. Existem outras moléculas que fazem a mesma ação e possuem equivalente energético, porém, o ATP tem como vantagem principal o fato de produzir dois carreadores de elétrons: o $FADH+H^+$ e o $NADH+H^+$. Cabe ressaltar que, apesar de acopladas, o acoplamento da cadeia respiratória e da fosforilação oxidativa é incompleto, já que as mitocôndrias são capazes de consumir oxigênio mesmo na ausência de ADP. Isso acontece porque existe um pequeno vazamento de prótons pela membrana mitocondrial interna.

Por ser um processo complexo, para facilitar a compreensão, vamos estudar a cadeia respiratória em etapas.

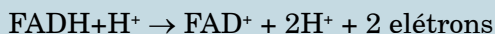
1) Captação dos elétrons e do H^+ do $NADH+H^+$ e do $FADH+H^+$

Processos oxidativos como o ciclo do ácido cítrico e a β -oxidação de ácidos graxos originam $NADH+H^+$ e $FADH+H^+$, os quais irão doar elétrons para a cadeia respiratória através de processos de oxidação que ocorrem na membrana interna da mitocôndria.

A remoção dos elétrons do $NADH+H^+$ é feita por meio da redução da flavina mononucleotídeo (FMN), um derivado da riboflavina que compõe o complexo I. Essa redução acontece em duas etapas: conversão em semiquinona (um radical livre), que acontece quando a FMN recebe um próton e um elétron; e a conversão da semiquinona, ao receber outro próton e outro elétron, em $FMNH_2$ que é sua forma totalmente reduzida. A redução da FMN em $FMNH\bullet$ implica a transferência de um próton da matriz da mitocôndria para o espaço intermembranas, iniciando a formação de um gradiente de prótons.

A liberação dos elétrons do $\text{FADH}+\text{H}^+$ acontece no complexo II, a segunda porta de entrada de elétrons na cadeia respiratória, também chamado de succinato desidrogenase. Essa liberação é feita nos centros Fe-S, que compõem a proteína Fe-S presente na estrutura do complexo II. No entanto, esses centros não têm a capacidade de receber os prótons do $\text{FADH}+\text{H}^+$, os quais são devolvidos à matriz mitocondrial e não translocam a membrana interna. Por esse motivo, diz-se que a transferência de elétrons no complexo II não contribui para a formação do gradiente de prótons.

Esse processo de liberação de elétrons resulta em 4 elétrons e 4 H^+ , conforme as equações a seguir:



Ou seja, tanto o $\text{NADH}+\text{H}^+$ quanto o $\text{FADH}+\text{H}^+$ têm a mesma contribuição para o número de elétrons, o que os difere é a formação do gradiente de prótons pelo $\text{NADH}+\text{H}^+$ e a porta de entrada de cada um.

2) Trânsito de elétrons na cadeia respiratória

Após a remoção dos elétrons do $\text{NADH}+\text{H}^+$, eles são transferidos para os centros Fe-S, da mesma maneira que acontece com os elétrons removidos do $\text{FADH}+\text{H}^+$. Esses centros Fe-S são encontrados nos complexos I, II e III e entregam os elétrons à coenzima-Q por meio da oxirredução do átomo de Fe, caracterizando uma das vias de transferências dos elétrons para essa coenzima. Outras vias envolvem a glicerol 3-fosfato desidrogenase e a acil-CoA desidrogenase. No entanto, todas essas vias envolvem a oxidação do substrato por uma desidrogenase, que é uma flavoproteína. A coenzima-Q é o ponto de convergência dos elétrons, os quais, a partir dela, seguem um caminho comum, independente de qual foi sua porta de entrada. Essa coenzima, móvel, é considerada um elo entre as flavoproteínas e os citocromos, demais membros da cadeia, pois é ela quem transfere os elétrons para o complexo III.

O complexo III é formado pelos citocromos B e C1 e é responsável pela transferência dos elétrons da Co-Q para o citocromo C, uma proteína solúvel que é o outro componente móvel da cadeia. Em concomitância com essa transferência, ocorre uma movimentação de prótons para o espaço intermembranas, auxiliando no processo de formação do gradiente. Isso é explicado pelo citocromo Q, que se refere ao transporte dos elétrons, o qual é catalisado pelo complexo III, resultando no bombeamento de 4 prótons para o espaço intermembranas e na transferência dos elétrons para o citocromo C. O citocromo C carrega os elétrons até o complexo IV, também chamado de citocromo C- oxidase, por fazer a oxidação deste e de duas moléculas de O_2 . Esse processo retira $8H^+$ da matriz mitocondrial, desses, 4 contribuem para o gradiente e 4 são usados juntamente com o O_2 e 4 elétrons para formar 2 moléculas de água. Por essa razão, o O_2 é considerado o aceptor final de hidrogênios e elétrons na cadeia respiratória.

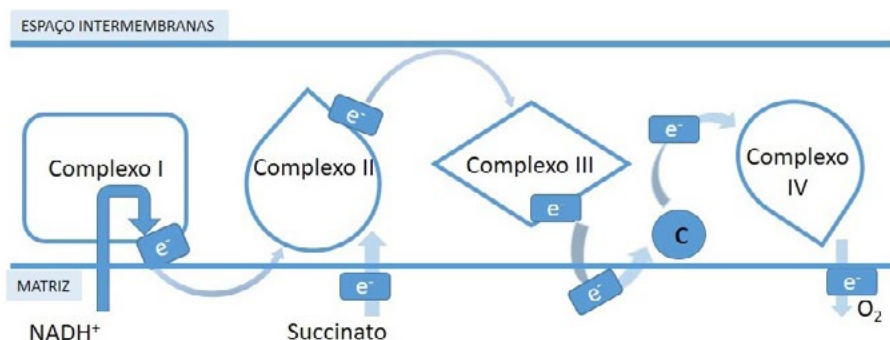
O consumo de O_2 nessa parte do processo corresponde a 95% de todo o consumo corporal, por essa razão, o processo é chamado de cadeia respiratória. Além disso, são produzidos aproximadamente 300 ml de água diariamente (também chamada de água metabólica); essa produção é essencial em animais que passam dias sem ingestão de água, como camelos e animais que hibernam. Vale ressaltar que, durante esse processo de transferência de elétrons, estes vão “perdendo” sua energia ao passar de um complexo a outro, e essa energia é utilizada para a formação do gradiente de H^+ . Esse acoplamento da formação do gradiente de H^+ com o transporte de elétrons foi proposto em 1961 por Peter Mitchell, em sua hipótese quimiosmótica, que explica a formação do ATP a partir de uma força motora gerada por esse gradiente, a qual será explicada no item a seguir.

3) Síntese de ATP ou fosforilação oxidativa

O gradiente de H^+ formado no espaço intermembranas pelos complexos I, III e IV (Figura 1) gera uma força motora capaz de ativar uma proteína presente na membrana mitocondrial interna, a ATP-sintase, também chamada de complexo V. Essa força motora é causada pela diferença de potencial (aproximadamente 0,1V a 0,2V) que acontece entre a

matriz mitocondrial (negativa) e o espaço intermembranas (positivo). A ATP-sintase produz o ATP a partir de $\text{Pi} + \text{ADP}$, por meio da energia da força motora. O processo que ocorre pode ser comparado a uma hidrelétrica, a qual converte a energia motora do fluxo da água – H^+ , nesse caso – em energia elétrica, que seriam os ATPs. Ou seja, o retorno dos H^+ do gradiente para o interior da mitocôndria libera energia, que será utilizada para formar o ATP. Esse retorno ocorre por meio da ATP-sintase, a qual funciona como um canal para a passagem dos H^+ , já que a membrana interna das mitocôndrias é bastante impermeável a eles.

Figura 1 – Organização dos complexos I, II, III e IV na membrana mitocondrial interna



Fonte: Marzzoco e Torres (2015).

A síntese de ATP pode ocorrer mesmo sem o transporte de elétrons, desde que haja previamente o gradiente de prótons. Pode-se estimar que 90% dos ATPs produzidos na cadeia respiratória têm origem na fosforilação oxidativa, visto que, para cada NAD^+ oxidado na cadeia respiratória, são formados 2,5 ATPs na fosforilação oxidativa; para cada FAD^+ , são formados apenas 1,5 ATPs, já que sua contribuição para o gradiente de prótons é menor.

Regulação da cadeia respiratória

O mecanismo regulatório da cadeia de transporte de elétrons e da síntese da ATP chama-se controle respiratório, o qual, inicialmente, foi definido como estimulação de consumo de O_2 por mitocôndrias isoladas.

Esse estímulo relacionava-se ao aumento de ADP e, posteriormente, à sua depleção, conforme era convertido em ATP. Nesse sentido, o aumento da disponibilidade de ADP é capaz de ativar a ATP-sintase e reduzir o potencial eletroquímico da membrana, devido ao retorno dos prótons à matriz mitocondrial. Isso faz com que a cadeia respiratória seja acelerada para repor os prótons que saíram do espaço intermembranas. A conversão em ATP reduz a concentração de ADP e, consequente e gradativamente, reduz o processo de transporte de elétrons até que um equilíbrio seja atingido. Outros fatores, além da concentração de ADP, influenciam na velocidade do processo, como: a disponibilidade de P_i e a possibilidade da ADP/ATP translocase. No entanto, o fator dominante conhecido é a concentração de ADP.

Inibidores da cadeia de transporte de elétrons

Existem inúmeras substâncias capazes de inibir a cadeia respiratória e paralisar a produção de ATP. Apesar de cada uma atuar em um sítio específico do processo, o resultado produzido por elas é semelhante, já que, ao inibir qualquer um dos complexos, o transporte de elétrons é interrompido e, consequentemente, o gradiente de H^+ não é produzido. A ausência do gradiente culmina na falta da força motora para a geração de prótons pela ATP-sintase, ou seja, culmina na incapacidade de produção de ATP, que pode ser potencialmente letal. Primeiramente, esses compostos provocam asfixia, para então inibir a produção de ATP. No entanto, esse tempo entre os processos é basicamente simbólico, já que estes ocorrem praticamente em concomitância.

Os inibidores podem atuar em inúmeros lugares distintos, dentre eles:

- 1) entre o complexo I e a coenzima Q: impedem a transferência de elétrons para a coenzima Q; são exemplos os barbitúricos (como o amobarbital, o fenobarbital e o amital), a piericidina A e a rotenona, substância química utilizada como inseticida e pesticida; em doses suficientes, são fatais;

- 2) no complexo II: impedem também a transferência de elétrons para a coenzima Q; o malonato é o exemplo de maior relevância por atuar competitivamente com esse complexo;
- 3) entre o complexo III e o citocromo C: travam a cadeia no complexo III; são exemplos a antimicina A e o dimercaprol;
- 4) no complexo IV: impedem a aceitação dos H^+ pelo O_2 , podendo cessar completamente a respiração; nessa classe se enquadram os venenos usuais, como o H_2S (sulfeto de hidrogênio), o CO (monóxido de carbono) e o CN^- (cianeto);
- 5) na ATP-sintase: impossibilitam o fluxo de prótons por meio do complexo V, impedindo a oxidação e a fosforilação por completo; a oligomicina, um antibiótico, é o melhor exemplo; contudo, sua forma de ação permanece desconhecida;
- 6) nos transportadores da membrana mitocondrial: o atractilossídeo é um dos exemplos e atua na ADP/ATP translocase, impedindo que ocorra a fosforilação oxidativa, já que o ADP não será capaz de adentrar na célula.

Desacopladores da cadeia de transporte de elétrons

Enquanto algumas substâncias são capazes de inibir a transferência de elétrons, outras bloqueiam a produção de ATP, dissociando (desacoplando) a fosforilação oxidativa da cadeia de transporte de elétrons. Nesses casos, o transporte de elétrons, por ser termodinamicamente autônomo, continua ocorrendo de forma descontrolada, pois sua velocidade já não é mais determinada pela concentração de ADP ou de P_i . No entanto, apesar de a cadeia respiratória ocorrer, os desacopladores tornam a membrana interna mais permeável, permitindo o retorno dos H^+ à matriz mitocondrial ou dissipando-os para o meio externo, impossibilitando, dessa maneira, a formação do gradiente de H^+ . Por esse motivo, a energia produzida pelo transporte de elétrons é dissipada na forma de calor, em vez de ser utilizada para formar ATP.

Existem dois grandes grupos de desacopladores: os sintéticos, que são potencialmente tóxicos ao organismo, e os fisiológicos, que possuem

função essencial à homeostase corporal. Apesar da diferença de origem, esses compostos desempenham ação semelhante: tornam a membrana mitocondrial interna mais permeável.

Os desacopladores sintéticos são compostos exógenos descobertos durante a Primeira Guerra Mundial, no início do século XX, quando muitos trabalhadores das fábricas de explosivos, ao entrarem em contato com o trinitrofenol, apresentavam os mesmos sintomas, que eram frequentemente sucedidos de óbito. Os sintomas principais envolviam hipertermia e emagrecimento. Por essa razão, anos depois, com a descoberta de novos compostos com propriedades semelhantes, dentre eles o dinitrofenol (DNP), essas substâncias passaram a ser utilizadas como agentes emagrecedores por proporcionarem uma rápida perda de peso ao acelerar a lipogênese. No entanto, os efeitos adversos desses compostos eram ainda desconhecidos, vindo à tona anos mais tarde e provocando a interrupção do uso de fármacos que continham tais compostos. Posteriormente, descobriu-se também que o DNP tem efeito mutagênico. A aspirina e outros salicilatos, em doses tóxicas, atuam como desacopladores também, provocando febre nesses casos.

Como dito anteriormente, os desacopladores fisiológicos atuam de forma semelhante aos sintéticos e são representados, em sua maioria, por proteínas desacopladoras: as UCPs (*uncoupling proteins*). Essas proteínas se localizam na membrana mitocondrial interna, promovendo a passagem dos prótons para a matriz da mitocôndria. Cinco variações dessas proteínas estão presentes em seres humanos adultos: a UCP1, a UCP2 (presente na maior parte dos tecidos), a UCP3 (presente principalmente no coração), a UCP4 e a UCP5 (estas presentes no cérebro). No entanto, somente o funcionamento da UCP1 é realmente conhecido, as outras proteínas têm ação bastante indeterminada ainda.

A UCP1, antes chamada de termogenina, é ativada por ácidos graxos e está presente no tecido adiposo marrom, o qual é rico em mitocôndrias e é responsável pela manutenção da temperatura corporal de mamíferos, ao nascer e após o período de hibernação. Em humanos, esse tecido é abundante nos recém-nascidos, sendo pouco presente e pouco

efetivo em indivíduos adultos, nos quais só é ativado em casos de temperaturas muito baixas. O tecido gorduroso marrom gasta cerca de 90% da energia produzida na cadeia respiratória para a termogênese e é capaz de sintetizar UCPs quando necessário. Apesar de sua importância, o mecanismo de transporte de prótons pela UCP1 ainda não é totalmente conhecido.

O pouco que se sabe sobre as demais UCPs tem grande relevância, pois pode permitir o desenvolvimento de terapias para muitas doenças, como obesidade, diabetes e doenças neurodegenerativas. Sabe-se que essas proteínas atuam na diminuição do estresse oxidativo, na regulação da homeostase celular e na regulação da fome, já que participam da via de sinalização da secreção de glucagon e insulina.

Aplicação do conhecimento

Como descrito nos dois últimos itens da seção anterior, alguns compostos são potencialmente fatais por alterarem o processo da cadeia respiratória e da fosforilação oxidativa. Apesar de atuarem em partes diferentes desse processo, o resultado promovido no organismo por esses compostos é o mesmo: interrupção da respiração celular e possível asfixia. É importante reler os itens citados para facilitar o entendimento da relação dessas substâncias com cada etapa do processo.

Referência

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. *Bioquímica básica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

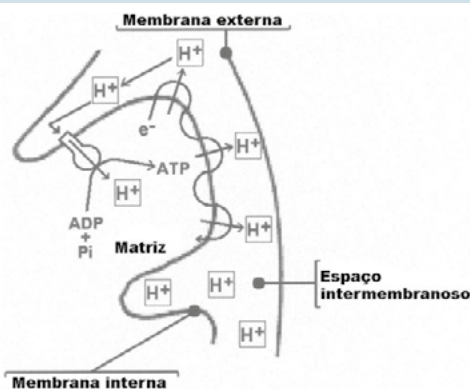
Exercícios

1. Sobre os inibidores e desacopladores da cadeia de transporte de elétrons julgue os itens a seguir em verdadeiro ou falso e assinale a alternativa correta:

- () Os barbitúricos impedem a aceção dos H^+ pelo O_2 , atuando no complexo IV.
- () A aspirina em doses tóxicas pode atuar como um desacoplador da cadeia de transporte de elétrons
- () A termogenina é um desacoplador fisiológico presente na gordura marrom dos mamíferos e atua de forma semelhantes aos desacopladores sintéticos.
- () Os venenos usuais como CO , CN^- e o H_2S são potencialmente fatais, pois inibem o complexo IV da cadeia respiratória e provocam asfixia.

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

2. (UFPB, adaptado) O esquema a seguir mostra parte das reações da cadeia respiratória que ocorre nas membranas internas das mitocôndrias, com detalhe para a produção de ATP (adenosina trifosfato), de acordo com a teoria quimiosmótica. Considerando a estrutura mitocondrial, o processo destacado na figura e a utilização do ATP pelas células, julgue os itens em verdadeiro e falso:



- () O ADP é transformado em ATP, a partir da energia resultante de um gradiente de prótons, liberada durante as reações da cadeia respiratória.
- () A síntese de ATP é maior em células que realizam intenso trabalho, como as células da musculatura cardíaca.
- () O ATP é a moeda universal de transferência de energia entre os produtores de bens (respiração celular) e os consumidores de bens (trabalho celular).
- () A quantidade de invaginações (cristas) da membrana interna é inversamente proporcional à atividade celular.
- () O cianeto, um veneno de ação rápida que bloqueia o transporte de elétrons, não altera a síntese do ATP.

Gabarito: 1-D; 2-V, V, V, F, F.



Capítulo 7

Glicólise aeróbica

Vanessa Guse

Cristian Roman Bonez

Luciano de Oliveira Siqueira

Martina Souilljee Birck

Objetivos

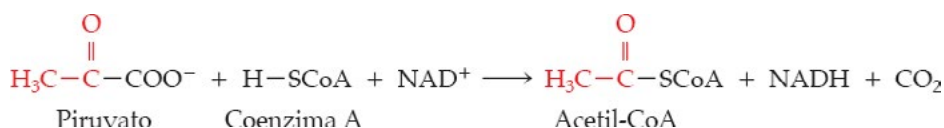
• Caracterizar a rota bioquímica da glicólise aeróbica e diferenciar os tipos de fibras musculares.

Glicólise aeróbica

• A glicólise ou via de Ebden-Meyerhof é a principal rota do metabolismo dos carboidratos, uma vez que a maioria dos glicídios pode ser transformada em glicose, a principal molécula do processo. Todo ser vivo realiza a glicólise, seja aeróbica, seja anaerobiamente. Essas duas vias da glicólise são iguais até a formação do piruvato, a partir disso é que o processo se diferencia e ocorre a interferência do oxigênio. A formação do piruvato foi descrita detalhadamente no capítulo 6, neste capítulo, focaremos no que acontece a partir de então.

O potencial oxidativo do oxigênio foi incorporado aos mecanismos bioquímicos de produção energética há, aproximadamente, 1 bilhão de anos. Algumas células eucarióticas desenvolveram essa capacidade, o que tornou mais rentável sua produção energética. No entanto, apesar de o uso do oxigênio tornar o processo mais eficiente, as células eucarióticas não abandonaram a fase anaeróbia, apenas incorporaram mais uma fase a esse processo.

A etapa inicial da glicólise é comum às duas vias (aeróbia e anaeróbia) e necessita um investimento prévio de 2 adenosinas trifosfato (ATPs) para acontecer. No entanto, enquanto no processo anaeróbio o piruvato é reduzido e transformado em ácido lático; na presença de O_2 , esse substrato é oxidado pelo complexo piruvato desidrogenase presente nas mitocôndrias, formando um acetil-CoA e um NADH+ e liberando uma molécula de CO_2 (Equação 1). O NADH+ formado é incorporado à cadeia respiratória (descrita no capítulo 7). Vale ressaltar que o processo de redução do piruvato utiliza um NADH+, e o processo de oxidação produz um, ou seja, a glicólise aeróbia poupa um NADH+ e produz outro, tendo teoricamente um saldo positivo de dois NADH+ quando comparada à glicólise anaeróbia.



O produto decorrente da via aeróbia da glicólise, o acetil-CoA, pode ser utilizado em outras rotas, que juntas fazem parte da respiração celular – processo que começa no momento em que o oxigênio entra na glicólise, ou seja, a glicólise aeróbia seria a etapa inicial do que é considerada a respiração celular. A formação do acetil-CoA acontece por descarboxilação oxidativa do piruvato e é dependente de quatro vitaminas: B1, B2, B3 e B5. A falta de uma delas compromete todo o processo e leva ao acúmulo de metabólitos. A deficiência da vitamina B1, por exemplo, pode causar acidose lática e pirúvica, por comprometer o funcionamento da piruvato-desidrogenase e promover o acúmulo de piruvato. Esse quadro é relativamente comum em alcoólatras pelo fato de o álcool dificultar a absorção dessa vitamina.

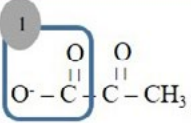
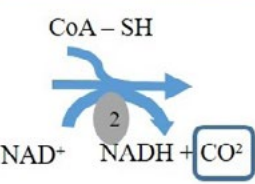
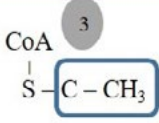
Esse processo une a glicólise ao ciclo de Krebs e é essencial para alguns tecidos, especialmente para o músculo cardíaco, o qual é bastante intolerante a situações de isquemia.

Oxidação do piruvato

Na glicólise ocorre a formação de dois piruvatos, uma molécula de três carbonos, rica energeticamente. A oxidação desses produtos é um processo intermediário que facilita a extração da energia contida neles. Em seres eucariontes, ela ocorre na matriz mitocondrial; em procariontes, ela acontece no citoplasma.

Esse processo ocorre em três etapas, que são realizadas por um complexo multienzimático formado por inúmeras cópias de três enzimas: o complexo piruvato desidrogenase. Primeiramente, uma carboxila é extraída do piruvato e é liberada na forma de CO_2 . A molécula resultante é então oxidada, formando um grupo acetil. Os elétrons liberados durante a oxidação são utilizados para formar um NADH. Por fim, o acetil formado une-se com a Coenzima-A, uma molécula derivada da vitamina B5, formando então o acetil-CoA, que é a porta de entrada para o ciclo de Krebs (Figura 1).

Figura 1 – Etapas da oxidação do piruvato

Oxidação do Piruvato		
1  Piruvato	CoA-SH  NAD⁺ → NADH + CO₂ Reação de Oxidação	3  Acetil CoA
1 Um grupo carboxila é removido do piruvato, liberando dióxido de carbono.	2 NAD⁺ é reduzido para NADH.	3 Um grupo acetil é transferido para a coenzima A, resultando em acetil CoA.

Fonte: adaptado de "Oxidation of pyruvate and the citric acid cycle: Figure 1", por OpenStax College, Biology, CC BY 3.0 (ZEDALIS; EGGBRECHT, 2018).

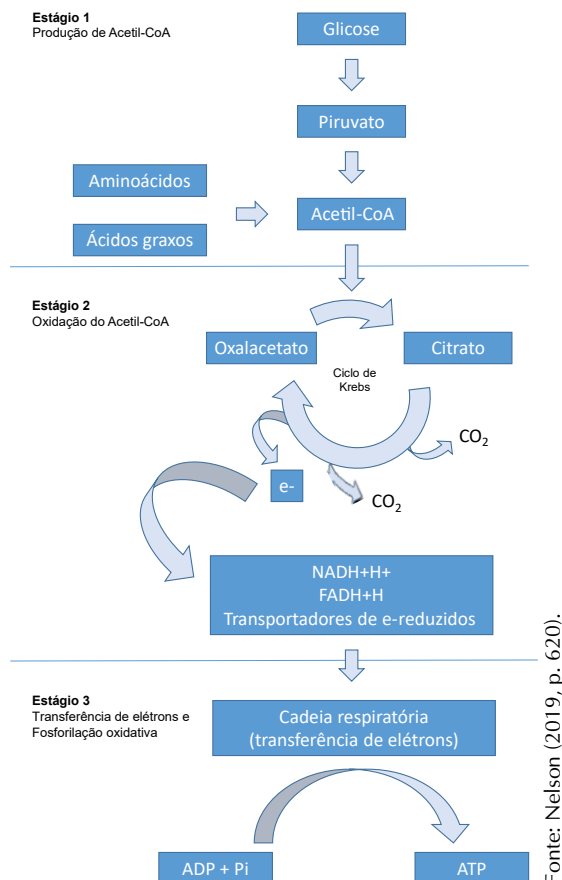
Ciclo de Krebs

O acetil-CoA originado na oxidação do piruvato é captado pelo ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico ou ciclo do ácido tricarboxílico. Essa molécula junto com o oxalacetato inicia um circuito que ocorre na mitocôndria e é dito fechado, pois a molécula inicial é regenerada no final do processo.

A oxidação de carboidratos, lipídios e proteínas tem o ciclo de Krebs como sua rota final comum, já que a metabolização desses produtos origina acetil-CoA ou algum intermediário do ciclo.

Se considerarmos a glicólise aeróbica a primeira parte da respiração celular, o ciclo de Krebs é então a segunda etapa (Figura 2).

Figura 2 – Estágios da respiração celular



O ciclo acontece em oito etapas que seguem uma sequência quimicamente lógica, que oxida ou facilita a oxidação dos compostos do processo.

1. Formação de citrato: o acetil-CoA que entrou no ciclo reage com o oxalacetato, formando o citrato e liberando o grupo Coa. Essa reação é catalisada pela enzima citrato-sintase e transforma o grupo metil do acetil-CoA em metileno no citrato, isso torna a molécula mais reativa, já que o grupo metila é pouco reativo quimicamente.
2. Formação de isocitrato: essa etapa é intermediada pela aconitase e acontece em duas fases: a retirada e, depois, a reposição de uma molécula de água do citrato, transformando-o em seu isômero, o isocitrato, que é rapidamente consumido na etapa seguinte.
3. Oxidação do isocitrato: essa etapa resulta na liberação de uma molécula de CO_2 e na formação do alfacetoglutarato e de um NADH e é catalisada pela isocitrato desidrogenase- enzima, que auxilia na regulação da velocidade do ciclo. Aqui se faz necessária a presença de íons magnésio ou manganês para que as reações ocorram, pois esses elementos são intermediários do processo.
4. Oxidação do alfacetoglutarato: é semelhante à etapa anterior, liberando um CO_2 e formando outro NADH. É catalisada pelo complexo alfacetoglutarato desidrogenase, um complexo multienzimático semelhante ao piruvato desidrogenase presente na oxidação do piruvato. Essa etapa resulta na formação do succinil-coa e pode ser inibida na presença de arsenito ou em altas concentrações de amônia.
5. Formação de succinato: essa etapa é catalisada pela enzima succinato-tiocinase e resulta na formação de ATP e do composto succinato. O succinil-coa perde o grupo coa e recebe um fosfato, que logo é transferido para o ADP, para formar o ATP. Existem duas isoenzimas da succinato-tiocinase, uma específica para ADP e outra específica para GDP, mais comum em tecidos que realizam a gliconeogênese. No entanto, ATP e GTP são equivalentes energeticamente.
6. Oxidação do succinato: essa etapa forma o fumarato e é catalisada pela succinato-desidrogenase, enzima que está presente

na membrana mitocondrial interna e apresenta FAD e proteínas Fe-S em sua composição. Os elétrons do succinato são incorporados à cadeia de elétrons pelo FAD, que, ao receber elétrons, torna-se FADH₂.

7. Formação do malato: é uma reação reversível que ocorre pela hidratação do fumarato e é catalisada pela fumarase.
8. Regeneração do oxalacetato: na última etapa do ciclo, catalisada pela malato desidrogenase, há a formação de outro NADH, e o malato é oxidado regenerando o oxalacetato- composto inicial, que agora pode entrar outra vez no ciclo. O equilíbrio dessa reação é favorecido termodinamicamente para a esquerda, porém, além de a concentração de oxalacetato ser bastante baixa nas células, esse composto é rapidamente recaptado no início do ciclo, fazendo com que o equilíbrio seja deslocado para a direita e a regeneração do oxalacetato seja favorecida.

Todo esse processo corresponde a uma volta no ciclo, ou seja, às reações que sofre uma molécula de acetil-CoA. Ao finalizar o ciclo, o rendimento de uma molécula de acetil-CoA é de um ATP ou um GTP, três NADH e um FADH₂, além da liberação de duas moléculas de CO₂. Já o rendimento de uma glicose é o dobro do apresentado, pois cada glicose gera dois acetil-CoA, sendo necessárias duas voltas no ciclo para que a glicose seja metabolizada.

A produção de ATP pelo ciclo de Krebs parece irrelevante, no entanto, a formação de NADH e FADH₂ pelo ciclo é essencial para a última etapa da respiração celular – a cadeia de transporte de elétrons. Nessa etapa, NADH e FADH₂ atuam como carreadores de elétrons, contribuindo para uma grande produção de ATP.

Aplicação do conhecimento

Fibras musculares

O sistema muscular humano é constituído por mais de 600 músculos esqueléticos, que dão sustentação e movimento ao corpo e auxiliam

na produção de calor. Toda essa massa muscular é formada por dois principais tipos de fibras musculares: as fibras vermelhas ou de tipo I e as fibras brancas ou de tipo II. Essa diferenciação é feita pelas características contráteis, metabólicas e histoquímicas das fibras e apresenta diferentes sistemas de classificação (como será visto a seguir). A classificação mais usada atualmente é a que separa as fibras em tipos I e II, por essa razão, esses termos serão adotados neste capítulo.

Um mesmo músculo é composto pelos dois tipos de fibras em diferentes proporções, que são determinadas por fatores genéticos e durante os primeiros anos de vida. Essas proporções podem ser alteradas com o treinamento, porém, essa alteração não é muito significativa, chegando no máximo a 10% de mudança. Com o envelhecimento, essa proporção tende a se alterar também, pois idosos têm predisposição a reduzir a porcentagem de fibras do tipo II.

Quanto ao tipo da fibra, o que o determina são as características do motoneurônio alfa que a inerva. Essa classificação apresenta subtipos, mas, para fins didáticos, abordaremos somente as fibras principais: tipos I e II. As fibras de tipo I apresentam um motoneurônio com o corpo celular menor e com uma menor capacidade de inervação. Já nas fibras de tipo II, esse neurônio possui um corpo celular maior e é capaz de inervar um maior número de fibras, promovendo uma contração com maior força do que as fibras de tipo I.

Quanto à velocidade de contração das fibras, essa é determinada pelas diferentes formas da miosina ATPase – enzima responsável pela degradação do ATP e pela liberação de energia para que haja o movimento. As fibras de tipo I possuem mais ATPases de resposta lenta quando comparadas com as fibras de tipo II. Portanto, as fibras de tipo I são consideradas fibras de contração lenta, enquanto as fibras de tipo II são consideradas de contração rápida. O retículo sarcoplasmático (RS) também influencia na velocidade da fibra. Fibras de tipo II possuem RS mais desenvolvido, liberando mais Ca^{2+} no interior da célula, o que favorece a velocidade de contração.

Quanto à coloração, as fibras são classificadas em vermelhas ou brancas, baseando-se na quantidade de mioglobina presente nelas. Quanto

mais mioglobina, mais vermelha a fibra será. Essa classificação determina também o tipo de metabolismo da fibra, pois a mioglobina é carreadora de oxigênio nas fibras. Quanto mais mioglobina, mais oxigênio haverá e o metabolismo será aeróbio. Ou seja, as fibras consideradas vermelhas são aeróbias, enquanto as consideradas brancas são anaeróbias.

Fibras de tipo I

Também conhecidas como fibras vermelhas ou de contração lenta, por serem aeróbias, as fibras de tipo I possuem uma maior capacidade de resistência, demorando mais para entrar em fadiga. São bastante vascularizadas, apresentam um maior consumo de oxigênio, um grande número de mitocôndrias e uma alta capacidade de produção de ATP, além de serem capazes de continuar a produção energética por um período mais longo. Essas fibras são recrutadas em atividades mais demoradas que exigem mais resistência e menos força, como maratonas e caminhadas, por exemplo.

Fibras de tipo II

Também conhecidas como fibras brancas ou de contração rápida, as fibras de tipo II desenvolvem mais o metabolismo anaeróbio, consumindo, portanto, menos oxigênio. Apresentam uma maior força de contração, mas fadigam mais rapidamente do que as fibras do tipo I, pois são pouco vascularizadas e apresentam um número menor de mitocôndrias. São recrutadas em atividades que exigem força e rapidez, como em provas de 100 metros rasos. Por esse motivo, apresentam uma maior reserva de ATP intramuscular, já que necessitam de energia rapidamente.

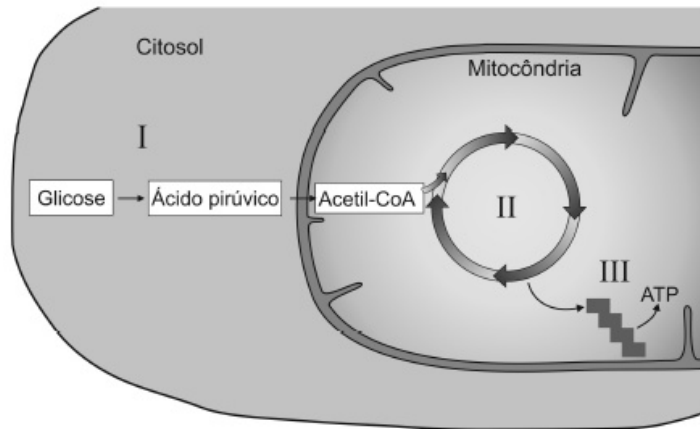
Referência

NELSON, D. L. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

ZEDALIS, J.; EGGEBRECHT, J. *Biology for AP courses*. Houston, Texas: OpenStax, 2018.

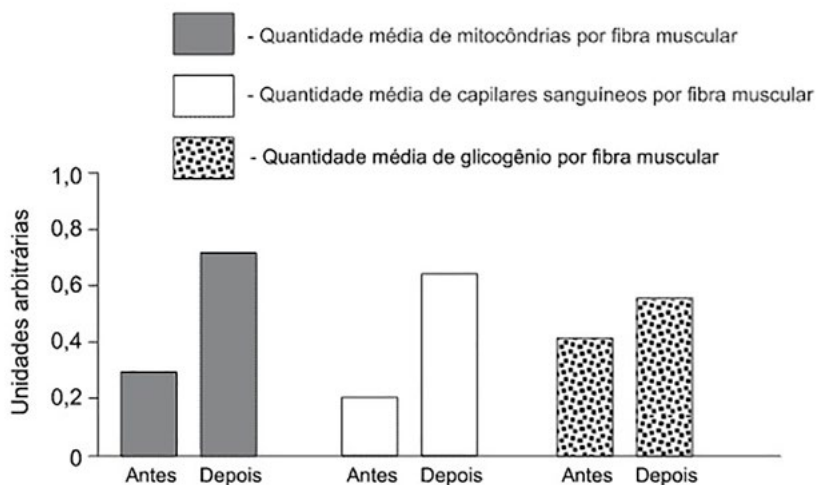
Exercícios

1. (UCS RS/2012) A glicose é a principal fonte de energia utilizada pelas células. O caminho realizado pela glicose, desde a sua entrada nas células até a produção de ATP, envolve uma série de reações químicas, que geram diferentes intermediários e diferentes produtos. Considere a seguinte rota metabólica.



- Os números I, II e III podem representar, respectivamente, os processos,
- a) Glicólise, Ciclo de Krebs e Fosforilação Oxidativa.
 - b) Glicogênese, Ciclo de Calvin e Fotofosforilação.
 - c) Glicólise, Ciclo de Pentoses e Ciclo de Krebs.
 - d) Ciclo de Krebs, Ciclo de Calvin e Fosforilação Oxidativa.
 - e) Glicogênese, Ciclo de Krebs e Fotofosforilação.
2. (PUC-SP) Certa substância tóxica foi introduzida em um meio de cultura contendo células em crescimento. Após algum tempo, as células tiveram seu metabolismo alterado, uma vez que a substância bloqueou a atividade de algumas enzimas catalisadoras de reações da glicólise. Pode-se dizer que a substância em questão atuou nas células ao nível de:
- a) Hialoplasma.
 - b) Mitocôndria.
 - c) Ergastoplasma.
 - d) Núcleo.
 - e) Ribossomo.

3. (PUC-MG, adaptado) O gráfico abaixo apresenta as variações de três parâmetros adaptativos de músculo estriado esquelético após algum tempo de treinamento físico aeróbico.



Fonte: TERJUNG, R. L., (1995) *Muscle adaptations to aerobic training* SPORTS SCIENCE EXCHANGE, 54 V. 8: (1)

Com base na análise dos resultados e outros conhecimentos sobre o assunto, é INCORRETO afirmar:

- A capacidade aeróbica muscular pode também depender da quantidade de mioglobina no interior das fibras musculares.
- O aumento da quantidade de capilares nas fibras representa aumento na vascularização capaz de melhorar as trocas gasosas e a nutrição muscular.
- O aumento na quantidade de mitocôndrias nas fibras musculares representa aumento na capacidade oxidativa.
- O aumento na quantidade de glicogênio nas fibras musculares determina obrigatoriamente o aumento na capacidade aeróbica dos músculos.

Gabarito: 1-A; 2-A; 3-D.



Capítulo 8

Metabolismo do glicogênio

Victor Emanuel Angeliero
Luciano de Oliveira Siqueira
Rodrigo Alberton da Silva
Saulo Bueno de Azeredo

Objetivos

Neste capítulo, o estudante entenderá os mecanismos pelos quais o glicogênio é formado e degradado, bem como as doenças resultantes de falhas nesses processos.

Metabolismo do glicogênio

O glicogênio é um polissacarídeo formado por uma grande quantidade de moléculas de glicose, unidas entre si por ligações glicosídicas alfa 1,4 (linear) e alfa 1,6 (ramificada) nos pontos de ramificação. Têm-se de 8 a 10 resíduos de glicose com ligação alfa 1,4 para cada ligação alfa 1,6.

Tal como o amido é para os vegetais, o glicogênio é a forma de armazenamento de glicose dos vertebrados e está presente principalmente

no fígado e no tecido muscular, representando cerca de 10% do peso do fígado e de 1% a 2% do peso do músculo.

O glicogênio hepático mantém a concentração de glicose plasmática constante durante períodos entre refeições ou no jejum, fornecendo a glicose necessária para a manutenção da atividade celular, principalmente do sistema nervoso, eritrócitos, medula renal, cristalino, córnea e testículos, os quais são estritamente dependentes da glicose para desempenhar suas funções.

Contudo, o glicogênio muscular está relacionado somente com a manutenção do metabolismo energético das fibras musculares, especialmente durante exercícios físicos extenuantes.

Embora os mecanismos gerais de síntese e mobilização do glicogênio no fígado e nos músculos sejam os mesmos, há diferenças tênues entre as enzimas atuantes nesses processos, o que se reflete em funções diferentes do glicogênio em ambos os tecidos. A síntese (glicogenogênese) e a mobilização (glicogenólise) do glicogênio são abordadas a seguir e demonstradas, esquematicamente, nas Figuras 1 e 2, respectivamente (HARVEY; FERRIER, 2012; NELSON; COX, 2014).

Glicogenogênese

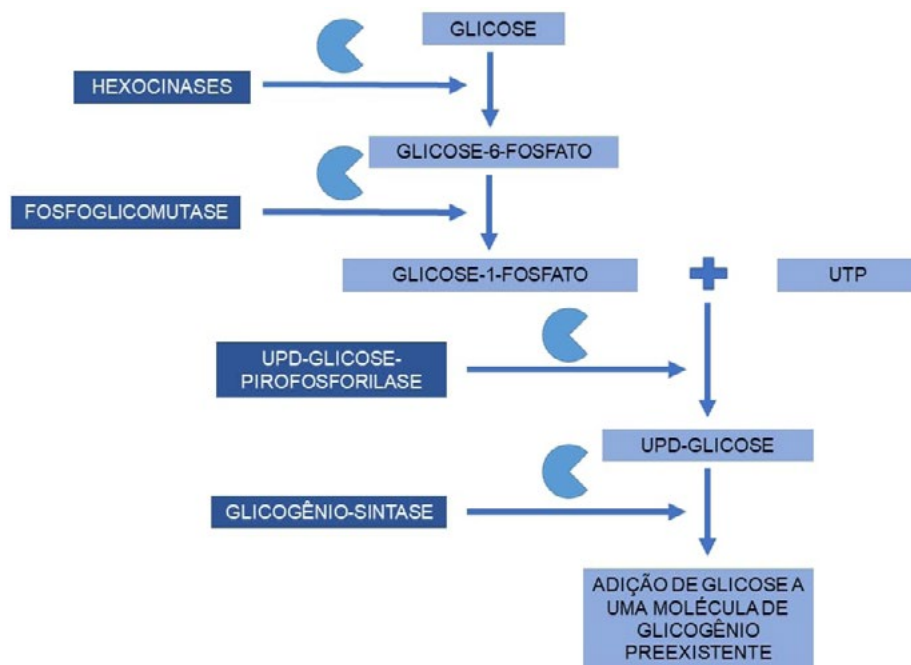
A glicogenogênese inicia-se com a glicose-6-fosfato (a mesma molécula envolvida na glicólise e com a gliconeogênese) derivada da atuação de hexocinases sobre a glicose livre no citoplasma das células hepáticas e musculares. Vale salientar que as hexocinases que atuam no fígado (tipo IV) são diferentes daquelas que atuam nos músculos (tipo I, II e III), possuindo propriedades cinéticas e reguladoras distintas que, por sua vez, se relacionam com as funções do glicogênio nesses tecidos. A glicose-6-fosfato, em uma reação catalisada pela fosfoglicomutase, é transformada em glicose-1-fosfato. A glicose-1-fosfato mais o UTP (uridina trifosfato) são transformados em UPD-glicose mais pirofosfato (PPi), em uma reação catalisada pela UPD-glicose-pirofosforilase. A UPD-glicose é um nucleotídeo de açúcar que atua como doador de substrato (glicose) para o alongamento das extremidades de uma molécula de glicogênio preexis-

tente por intermédio da glicogênio-sintase, além de fornecer glicose para a síntese inicial do glicogênio por intermédio da glicogenina.

Desse modo, tendo em vista a incapacidade da glicogênio-sintase de formar uma nova molécula de glicogênio, um mecanismo específico para isso deve existir: uma proteína especial conhecida como glicogenina é concomitantemente o segmento inicial sobre o qual são adicionadas novas moléculas de glicose e a enzima que catalisa essa adição, constituindo o núcleo do grânulo do glicogênio – atua como aceptor de moléculas de glicose oriundas da UPD-glicose. As consequências clínicas, relacionadas a alterações no gene que codifica a glicogenina, incluem depleção do glicogênio no fígado, arritmia cardíaca, fraqueza e fadiga muscular.

Além disso, convém destacar que a glicogênio-sintase, por razões moleculares, é incapaz de adicionar glicose no ponto de ramificação do glicogênio, cabendo a uma enzima de ramificação específica a adição de 6 a 7 resíduos de glicose para formar uma nova ramificação – após, a glicogênio-sintase volta a atuar. A formação de ramificações tem efeitos importantes: torna o glicogênio mais solúvel e facilita a ação da glicogênio-fosforilase, o que permite que o glicogênio corrija um quadro de hipoglicemia ou libere energia para a contração muscular mais rapidamente.

A insulina, liberada pelo pâncreas, após uma refeição rica em carboidratos, estimula a glicogenogênese (Figura 1), tanto no fígado como nos músculos, pelo fato de, em última análise, estimular a ação da glicogênio-sintase, além de aumentar a quantidade de hexocinase (do tipo IV) citoplasmática nos hepatócitos e a migração de transportadores GLUT4, captadores de glicose, para a membrana plasmática dos miócitos (NELSON; COX, 2014).

Figura 1 – Glicogenogênese

Fonte: adaptado de Nelson e Cox (2014).

Glicogenólise

A degradação do glicogênio ocorre a partir da ação de três enzimas: glicogênio-fosforilase, enzima de desramificação do glicogênio e fosfoglicomutase. Primeiramente, em uma reação catalisada pela glicogênio-fosforilase, as ligações glicosídicas (alfa 1,4) das extremidades do glicogênio são atacadas por fosfatos inorgânicos (fosforólise), resultando em uma glicose-1-fosfato e o restante do glicogênio.

Essas reações ocorrem sucessivamente sobre as extremidades até que se aproxime de um ponto a quatro resíduos de glicose de uma ramificação. Neste, as enzimas de desramificação atuam e, logo em seguida, a glicogênio-fosforilase volta a atuar.

Um processo adicional, catalisado pela fosfoglicomutase, transforma a glicose-1-fosfato em glicose-6-fosfato, a qual poderá seguir na via glicolítica para produzir energia, no caso dos músculos, ou ser transfor-

mada pela glicose-6-fosfatase em glicose, no caso do fígado. Esta última enzima está presente apenas na superfície luminal do retículo endoplasmático das células hepáticas e renais, fato que separa a glicólise (que ocorre no citosol) da síntese da glicose (no retículo) e torna a função do glicogênio hepático distinta daquela existente nos músculos (NELSON; COX, 2014).

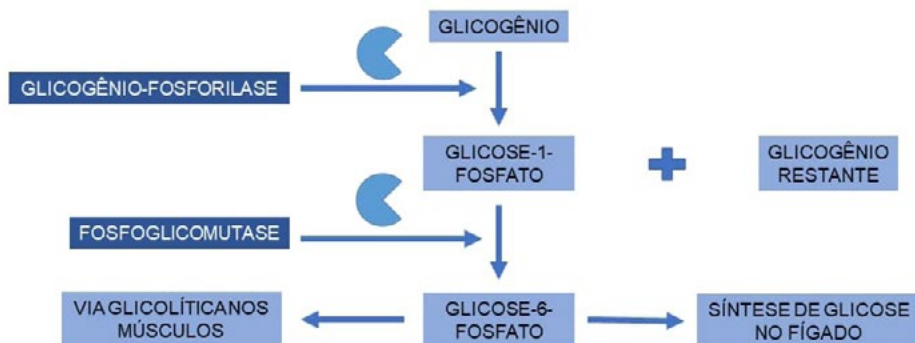
Uma pequena quantidade do glicogênio, cerca de 1% a 3%, é degradada por uma enzima lisossômica conhecida como alfa-1,4-glicosidase. Não obstante, o objetivo de tal fato é desconhecido (HARVEY; FERRIER, 2012).

O glucagon, liberado pelo pâncreas durante períodos de jejum, e a adrenalina, liberada pela suprarrenal em situações que envolvem luta e fuga, aumentam a glicogenólise nos hepatócitos.

No tecido muscular, apenas a adrenalina aumenta a degradação do glicogênio, pois não há receptores para o glucagon. Tanto no tecido muscular como nos hepatócitos, em última instância, os hormônios causam um aumento na atividade da glicogênio-fosforilase (HARVEY; FERRIER, 2012; RODWELL *et al.*, 2017).

A glicose-6-fosfato resultante irá se transformar em glicose no fígado e ir para a circulação, através do transportador GLUT2, nutrir outros tecidos e irá seguir a via glicolítica nos músculos para aumentar a síntese de ATP, necessário nas circunstâncias de luta e fuga. Salienta-se, ainda, que o mesmo sinal neuronal gerado para a contração muscular estimula a glicogenólise (Figura 2), a qual ocorre pelo fato de o cálcio, indutor da contração, aumentar a atividade da glicogênio-fosforilase (NELSON; COX, 2014; RODWELL *et al.*, 2017).

Figura 2 – Glicogenólise



Fonte: adaptado de Nelson e Cox (2014).

Aplicação do conhecimento

Glicogenoses (doenças de armazenamento do glicogênio)

As glicogenoses são um grupo de doenças genéticas que resultam na formação de glicogênio com estrutura anormal ou no acúmulo excessivo do glicogênio em tecidos específicos, devido a defeitos nas enzimas responsáveis pela síntese ou pela degradação do polissacarídeo. A doença de Pompe e a doença de Von Gierke são exemplos de glicogenoses (RODWELL *et al.*, 2017).

Doença de Pompe (glicogenose tipo II)

A doença de Pompe foi descrita pela primeira vez em 1932, pelo patologista holandês Pompe, após a realização de uma autópsia de uma menina de 7 meses, na qual observou uma intensa cardiomegalia. Essa glicogenose, uma doença autossômica recessiva, está baseada em uma deficiência da enzima lisossomal alfa-1,4-glicosidase (também chamada de maltase ácida), que culmina em alterações morfológicas caracterizadas pelo acúmulo de glicogênio intralisossomal em todos os tecidos, com ênfase para o músculo esquelético e coração. Tal acúmulo gera destruição tecidual. Estima-se que a incidência dessa doença seja de 1 a cada

40.000 nascimentos (HARVEY; FERRIER, 2012; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; RABEN; PLOTZ; BYRNE, 2002; WINCHESTER *et al.*, 2008).

A doença de Pompe pode ser classificada em três principais formas de apresentação, com base no início dos sintomas e na severidade: infantil, juvenil e adulta. O fenótipo infantil, com mínima ou nula atividade enzimática, cujos sintomas aparecem nos primeiros meses de vida, é progressivo e seu desfecho geralmente é fatal nos primeiros dois anos de doença, devido, principalmente, à insuficiência cardiorrespiratória decorrente da cardiomiopatia hipertrófica e da hipotonia generalizada, características principais da doença. Fraqueza e dificuldade para se alimentar são alguns achados. Também decorrentes da doença cardíaca e da hipotonia, hepatomegalia e ocorrência de infecções respiratórias recorrentes são sinais relevantes que devem ser considerados.

Por fim, a forma juvenil (2 aos 18 anos de idade) e a forma adulta (acima dos 18 anos de idade), com atividade enzimática inconstante comumente menor que 30%, caracterizam-se habitualmente pela ausência de envolvimento cardíaco e pela presença de miopatia. O envolvimento muscular precoce do diafragma e dos músculos intercostais gera hipoventilação. A mortalidade é dependente do tempo de duração da doença, isto é, quanto maior o tempo de progressão da doença, maior a mortalidade, e da gravidade, correlacionada inversamente com o nível restante de atividade enzimática (BEMBI *et al.*, 2008; LOUREIRO NEVES *et al.*, 2013).

Doença de Von Gierke (glicogenose tipo I)

A doença de Von Gierke resulta de um defeito na glicose-6-fosfatase que culmina em alterações morfológicas caracterizadas pelo acúmulo de glicogênio nos citoplasmas das células hepáticas e renais. É caracterizada, clinicamente, por hepatomegalia, renomegalia, hipoglicemia, hiperlipidemia (podendo isso ser decorrente da baixa atividade da enzima lipase lipoproteica) e hiperuricemia (BANDSMA *et al.*, 2008; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Referências

- BANDSMA, R. H. J. *et al.* Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatric Research*, Cary, EUA, v. 63, n. 6, p. 702-707, 2008.
- BEMBI, B. *et al.* Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*, Nova York, v. 71, n. 23, p. S4-S11, 2008.
- HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. *Bioquímica ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. *Robbins e Cotran – patologia – bases patológicas das doenças*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- LOUREIRO NEVES, F. *et al.* Doença de Pompe juvenil: estudo retrospectivo de casuística clínica. *Acta Medica Portuguesa*, Lisboa, v. 26, n. 4, p. 361-370, 2013.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- RABEN, N.; PLOTZ, P.; BYRNE, B. J. Acid α -Glucosidase Deficiency (Glycogenosis Type II, Pompe Disease). *Current Molecular Medicine*, Hilversum, Holanda, v. 2, n. 2, p. 145-166, 2002.
- RODWELL, V. W. *et al.* *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- WINCHESTER, B. *et al.* Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting The Pompe Disease Diagnostic Working Group. *Molecular Genetics and Metabolism*, Los Angeles, v. 93, n. 3, p. 275-281, 2008.

Exercícios

1. Qual é o hormônio que está envolvido com a síntese de glicogênio?

- a) Glucagon.
- b) Cortisol.
- c) Insulina.
- d) Adrenalina.

2. Quais são os efeitos dos hormônios adrenalina e cortisol?

- a) Aumentam a atividade enzimática da enzima glicogênio-sintase.
- b) A síntese de glicogênio está aumentada.
- c) Aumentam a atividade enzimática da enzima glicogênio-fosforilase.
- d) Aumento da atividade enzimática da UPD-glicose-pirofosforilase.

3. Criança de 3 anos apresenta hipoglicemia ao chegar no pronto-socorro. Hepatomegalia e hiperuricemia são relatados no exame físico e laboratorial, respectivamente. Qual enzima pode estar com sua atividade alterada?

- a) Glicogênio-sintase.
- b) Fosfoglicomutase.
- c) UPD-glicose-pirofosforilase.
- d) Glicogênio-6-fosfatase.

4. A doença de Pompe se caracteriza por uma deficiência em qual enzima?

- a) Alfa-1,4-glicosidase.
- b) Glicogênio-Sintase.
- c) Fosfoglicomutase.
- d) Glicogênio-fosforilase.

5. O fenótipo infantil da doença de Pompe é caracterizado por:

- a) Ausência de envolvimento cardíaco.
- b) Cardiomiopatia hipertrófica e miopatia generalizada.
- c) Atividade enzimática maior que 30%.
- d) Surgir após os 2 anos de idade.

Gabarito: 1-C; 2-C; 3-D; 4-A; 5-B.



Capítulo 9

Gliconeogênese

Victor Emanuel Angeliero
Luciano de Oliveira Siqueira
Rodrigo Alberton da Silva
Saulo Bueno de Azeredo

Objetivos

Neste capítulo, o estudante entenderá a rota bioquímica que caracteriza a gliconeogênese, bem como os fatores que regulam, tanto positivamente quanto negativamente, a ocorrência dessa rota. Assim, ficará fácil compreender como algumas condições patológicas se manifestam clinicamente.

Introdução à gliconeogênese

A gliconeogênese, ou neoglicogênese, é o processo que envolve a transformação de precursores, como lactato, piruvato e aminoácidos glicogênicos, em glicose. Sua importância reside no fato de que alguns tecidos, como o encéfalo e os eritrócitos, necessitam de suprimento contínuo de glicose para suas atividades metabólicas.

A gliconeogênese ocorre em maior parte no fígado (90%), em menor proporção no córtex renal (10%) e encontra-se ativa quando os estoques de glicogênio hepático (importante fonte de glicose pós-prandial), no jejum prolongado, estão exauridos (10 a 18 horas após a última ingestão de carboidratos).

Uma disfunção da gliconeogênese é geralmente fatal, uma vez que a hipoglicemia resultante causa disfunção cerebral. A atividade excessiva da gliconeogênese também pode ocorrer, gerando hiperglicemia, especialmente no diabetes tipo 2 – a inibição da gliconeogênese promovida pela insulina é comprometida, o que gera um aumento da gliconeogênese e da glicogenólise (HARVEY; FERRIER, 2012; NELSON; COX, 2014; RODWELL *et al.*, 2017; ZHANG; LIU, 2014).

Rota bioquímica da gliconeogênese

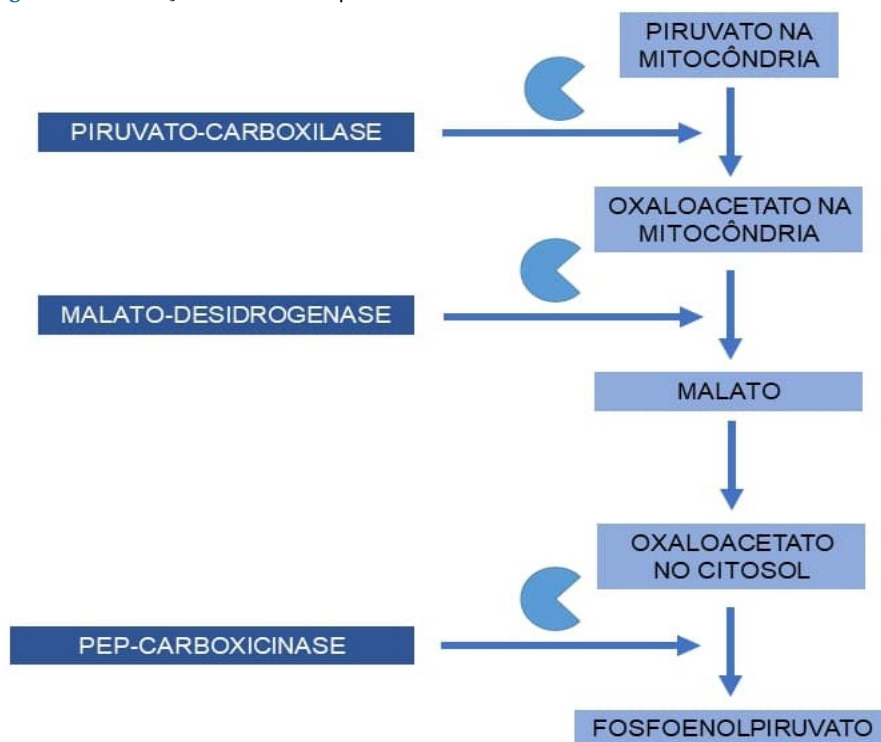
A rota bioquímica da gliconeogênese corre em direção oposta à rota glicolítica, compartilhando 7 das 10 reações da glicólise. Dessa forma, 3 das reações da glicólise são irreversíveis, ou seja, possuem uma grande variação negativa de energia livre, necessitando ser contornadas por 3 vias alternativas, energeticamente mais favoráveis, mediadas por grupos distintos de enzimas:

- a) a conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato;
- b) a conversão de frutose-1-6-bifosfato em frutose-6-fosfato;
- c) a conversão da glicose-6-fosfato em glicose.

A conversão do piruvato em fosfoenolpiruvato se inicia com o transporte do piruvato do citosol para a mitocôndria, ou o piruvato é formado diretamente dentro da mitocôndria, a partir da transaminação de um aminoácido glicogênico, como, por exemplo, a alanina, na qual é transformado em oxaloacetato em uma reação catalisada pela piruvato-carboxilase ligada covalentemente à biotina, uma coenzima. O oxaloacetato resultante, antes de ser exportado para o citosol, é reduzido a malato, em uma reação catalisada pela malato-desidrogenase, uma vez que só há na membrana mitocondrial transportador específico para o malato. No citosol, o malato é reoxidado a oxaloacetato com produção de $\text{NADH} + \text{H}^+$

citossólico. Por fim, o oxaloacetato é transformado em fosfoenolpiruvato pela fosfoenolpiruvato-carboxicinas (PEP-carboxicinas) em uma reação dependente de Mg^{+2} (Figura 1).

Figura 1 – Formação do fosfoenolpiruvato

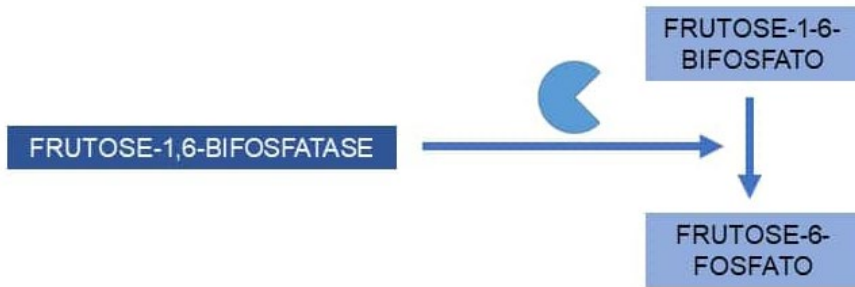


Fonte: adaptado de Harvey e Ferrier (2012).

Vale salientar que, quando o precursor da glicose é o lactato, ocorre uma via um pouco diferente. O lactato é transformado em piruvato no citoplasma com a formação de $NADH+H^+$ citossólico. Dessa forma, não é necessária a exportação de um equivalente redutor, como o malato, da mitocôndria para o citosol. O piruvato é, então, transportado para dentro da mitocôndria e transformado diretamente em fosfoenolpiruvato pela fosfoenolpiruvato-carboxicinas mitocondrial, a qual possui propriedades distintas da enzima com o mesmo nome presente no citosol, sendo codificadas por genes diferentes. O fosfoenolpiruvato formado é transportado para o citosol, para dar continuidade à gliconeogênese.

A conversão da frutose-1-6-fosfato em frutose-6-fosfato é realizada pela frutose-1,6-bifosfatase, dependente de Mg^{+2} , que realiza uma hidrólise do fosfato do primeiro carbono da frutose-1-6-fosfato (Figura 2).

Figura 2 – Formação da frutose-6-fosfato



Fonte: adaptado de Harvey e Ferrier (2012).

Por fim, a última etapa consiste na transformação de glicose-6-fosfato em glicose pela glicose-6-fosfatase no lúmen do retículo endoplasmático (Figura 3). Vale lembrar que esta última enzima está presente apenas no retículo endoplasmático do fígado e do rim, o que torna os outros tecidos incapazes de fornecer glicose para a circulação. A glicose se retira do hepatócito para a circulação através do transportador GLUT2, presente na membrana plasmática (NELSON; COX, 2014).

Figura 3 – Formação da glicose a partir da glicose-6-fosfato

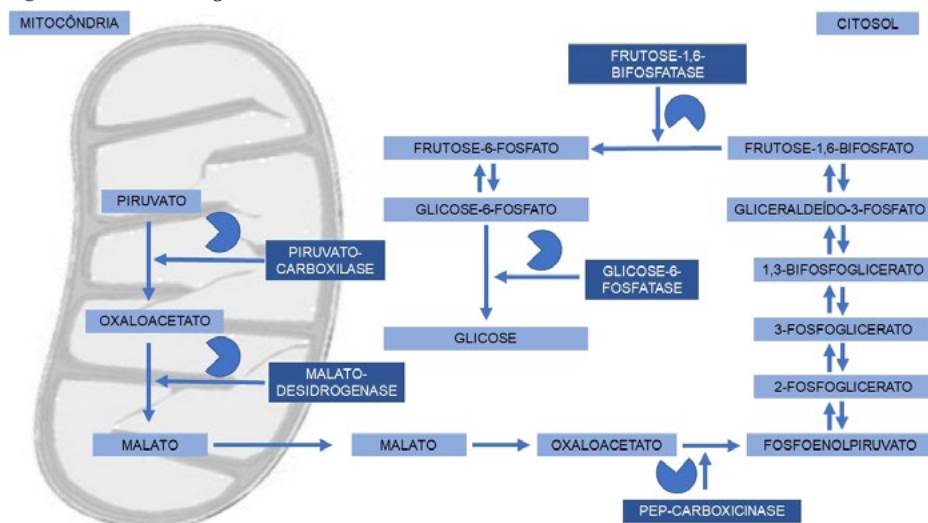


Fonte: adaptado de Harvey e Ferrier (2012).

A via bioquímica descrita não serve apenas para as reações que ocorrem a partir do piruvato, mas também para diversos intermediários do ciclo do ácido cítrico e alguns aminoácidos, os quais possuem carbo-

no em sua composição. Citrato, isocitrato e succinato são exemplos de intermediários do ciclo que podem ser transformados em oxaloacetato e, por conseguinte, podem gerar glicose. Alguns aminoácidos têm o potencial para se transformar em glicose, os quais são conhecidos como aminoácidos glicogênicos, principalmente a alanina e a glutamina, pois, por meio da retirada dos grupos amino nas mitocôndrias, podem ser convertidos em piruvato ou em intermediários do ciclo do ácido cítrico. Os ácidos graxos não podem ser convertidos em glicose nos mamíferos, pois a acetil-CoA, resultante do metabolismo dos ácidos graxos, não pode ser usada para produzir piruvato ou outro intermediário, devido à ausência de enzimas específicas do ciclo do glioilato, tais como isocitrato-liase e malato-sintase, já que possuem as enzimas necessárias em peroxissomos especializados, conhecidos como glioissomos, os vegetais, leveduras e muitas bactérias conseguem produzir glicose a partir de ácidos graxos. Entretanto, o glicerol, liberado durante a hidrólise dos triacilgliceróis nos adipócitos, pode sofrer uma série de reações e ser transformado em di-hidroxiacetona-fosfato, um intermediário da gliconeogênese, no fígado (HARVEY; FERRIER, 2012; NELSON; COX, 2014).

Figura 4 – Gliconeogênese



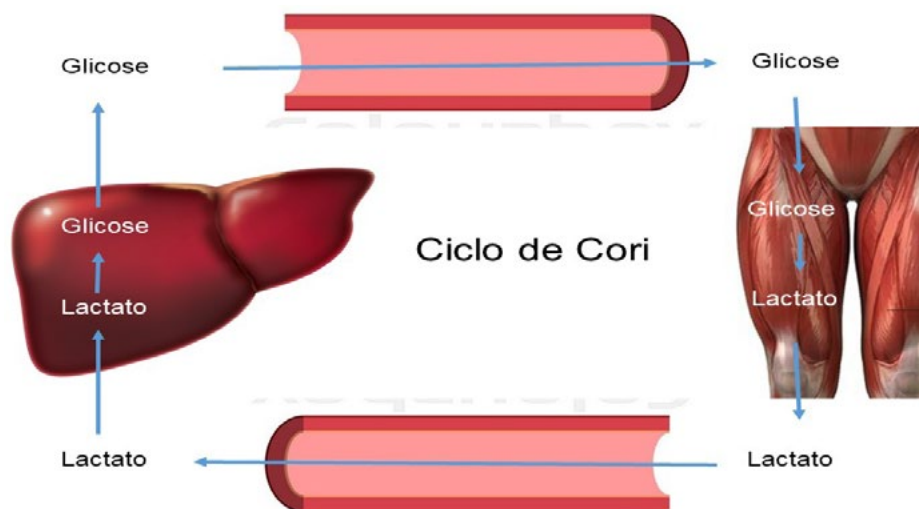
Fonte: adaptado de Nelson e Cox (2014).

Regulação da rota bioquímica da gliconeogênese

O glucagon estimula a gliconeogênese pelo fato de aumentar a atividade das enzimas envolvidas na gliconeogênese. A insulina reduz a gliconeogênese pelo fato de estimular a síntese das enzimas envolvidas na glicólise. Além disso, a disponibilidade de substratos glicogênicos, como aminoácidos, influencia diretamente a velocidade da síntese hepática de glicose. Por exemplo, a diminuição das concentrações séricas de insulina favorece o deslocamento de aminoácidos das proteínas musculares, aumentando as concentrações de substratos disponíveis para a gliconeogênese. Também, outros hormônios contrarreguladores (catecolaminas, GH e cortisol) antagonizam a ação da insulina, tanto nos tecidos periféricos como no fígado, sendo, pois, indutores da gliconeogênese hepática. Um dos estímulos para a liberação desses hormônios contrarreguladores é a diminuição da glicemia plasmática. Desse modo, doenças, tais como acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma e feocromocitoma, podem convergir para diabetes em 20% a 50% dos casos pelo fato de promoverem o aumento na concentração de hormônios contrarreguladores, essencialmente antagonistas da ação da insulina. Logo, alterações na síntese de qualquer um desses hormônios cursam com subseqüentes modificações na glicemia plasmática (HARVEY; FERRIER, 2012; RODWELL *et al.*, 2017; VILAR *et al.*, 2017).

Ciclo de Cori

Carl F. Cori e Gerty T. Cori foram os pioneiros no estudo sobre o metabolismo do glicogênio, incluindo o ciclo de Cori, e as doenças genéticas de armazenamento do glicogênio. O ciclo de Cori, também conhecido como ciclo do lactato, inclui a retirada do lactato dos tecidos e o uso deste para a produção de glicose no fígado e rim, a partir da gliconeogênese. A glicose formada retorna à circulação (NELSON; COX, 2014; RODWELL *et al.*, 2017).

Figura 5 – Ciclo de Cori

Fonte: adaptado de Harvey e Ferrier (2012).

O lactato é formado nos músculos em exercício e nas células que não possuem mitocôndria, como os eritrócitos, pela via glicolítica.

A glicólise anaeróbica, processo gerador de lactato, é de fundamental importância, especialmente para os músculos em exercício, pois permite a formação de ATP cerca de 2,5 vezes mais rapidamente do que o metabolismo oxidativo que ocorre nas mitocôndrias. Ela ocorre devido à ausência de oxigênio celular que induz a uma transformação do ácido pirúvico, o qual, em condições normais, entra na mitocôndria para o metabolismo oxidativo, em lactato. Porém, a síntese excessiva de lactato gera fadiga extrema, salientando ainda mais a importância do ciclo de Cori na retirada do lactato dos tecidos (BERTUZZI *et al.*, 2009; HALL; GUYTON, 2017; HARVEY; FERRIER, 2012).

A síndrome do excesso de treinamento e o cortisol

A síndrome do excesso de treinamento (*overtraining syndrome*) ocorre quando treinamentos físicos intensos, associados ao estresse vinculado a competições, não estão associados à recuperação física adequada. Descreve-se nessa síndrome uma série de sintomas, que incluem: fadiga

musculoesquelética, depressão, ansiedade, diminuição do apetite, redução do desempenho esportivo, entre outros. A fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida, mas a elevação nos níveis séricos do cortisol é uma das alterações presentes (CADEGIANI; KATER, 2017; CRISTINA; ROHLFS; MARA, 2005; JUNIOR; MARTINS, 2016).

O cortisol é um hormônio liberado pela zona fasciculada da suprarrenal em situações de estresse, tais como exercícios, hemorragia, infecção, entre outros casos. Centros cerebrais classificam essas situações como prejudiciais à homeostase, e o hipotálamo aumenta as secreções do hormônio liberador de corticotropina (CRH), que, por sua vez, estimula a hipófise anterior a produzir o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Por fim, este atua em receptores adrenocorticotrópicos na suprarrenal, estimulando a produção de cortisol (ANDERSON; WIDEMAN, 2017; HARVEY; FERRIER, 2012).

As funções do cortisol envolvem o estímulo à gliconeogênese hepática, pelo fato de aumentar a síntese de enzimas gliconeogênicas, e a proteólise nos músculos esqueléticos, o que aumenta os substratos disponíveis para a gliconeogênese no fígado, além de atuar no tecido adiposo de forma a acentuar a liberação de ácidos graxos e glicerol (substrato da gliconeogênese). Em suma, o cortisol atua na manutenção da glicose plasmática, a qual é fundamental na resposta às circunstâncias associadas ao estresse. Na perspectiva farmacológica, o cortisol é anti-inflamatório e imunossupressor. Não obstante, a persistência do estresse indutor da secreção de cortisol por longos períodos faz com que o cortisol se torne prejudicial, sendo deletério aos ossos e músculos, além de causar prejuízo às funções imune e endócrina (NELSON; COX, 2014; RANG *et al.*, 2016).

Caquexia

A caquexia, palavra derivada do grego que significa “condição ruim”, é caracterizada por perda extrema de peso, edema, fadiga, anorexia, anemia e atrofia muscular. Pode ser causada por cânceres, infecções e doenças inflamatórias, contribuindo de forma expressiva para o aumento da mortalidade nesses distúrbios. Por exemplo, a caquexia está presente em

50% dos pacientes com câncer, principalmente nos pacientes com câncer no trato gastrointestinal, sendo responsável por 30% das mortes por câncer (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; SUZUKI *et al.*, 2013).

Existem dois tipos de caquexia, podendo estar ambos presentes: primária e secundária (NUNES, 2006). Na caquexia primária, ocorre um consumo significativo do tecido adiposo e da proteína muscular e visceral decorrente, por exemplo, da presença de um tumor. Um dos mecanismos fisiopatológicos importantes para a ocorrência de caquexia derivada de um tumor é a liberação de citocinas, proteínas que atuam como mensageiros intercelulares, pelos macrófagos e linfócitos do hospedeiro em resposta, por exemplo, aos estímulos tumorais, as quais são fatores caquéticos que podem mimetizar os efeitos da leptina – exemplos de citocinas incluem o fator de necrose tumoral alfa, também conhecido como caquexina, e a interleucina-1. A leptina é um hormônio proteico que atua no sistema nervoso central, especialmente no hipotálamo, reduzindo o apetite e aumentando o gasto energético. Assim, um aumento de fatores que mimetizam os efeitos da leptina pode gerar anorexia (falta de apetite) e um excesso de gasto energético, levando à caquexia. Fator de indução da proteólise, liberado pelas células tumorais, também tem sido implicado com a perda de massa muscular (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; NUNES, 2006; SUZUKI *et al.*, 2013). Já na caquexia secundária, ocorre uma diminuição na absorção e na ingestão de nutrientes decorrente, por exemplo, de uma obstrução intestinal, de ressecções intestinais ou de anorexia derivada de um tratamento.

Distúrbios no metabolismo dos carboidratos estão presentes nos pacientes com câncer. A célula alterada consome glicose cerca de 10 a 50 vezes mais que as células normais, o que logicamente resultaria em uma diminuição da concentração plasmática de glicose. Todavia, isso não ocorre. A glicose plasmática não irá diminuir, devido ao fato de a gliconeogênese hepática ser estimulada pelo aumento da concentração de substratos. Aminoácidos e lactato oriundos, respectivamente, dos músculos e da degradação da glicose até lactato nas células alteradas têm suas concentrações séricas aumentadas, sendo úteis para o processo de

gliconeogênese hepática. O lactato se desloca até o fígado para a síntese de glicose, ou seja, tem-se o ciclo de Cori. O problema dessa sistemática é o fato de que o gasto energético envolvido na ocorrência de ciclos de Cori é muito alto, corroborando a degradação tecidual, a perda de peso e massa corporal nos pacientes com câncer (NUNES, 2006).

Aplicação do conhecimento

Caso clínico

Um homem de 56 anos, diabético, usuário de insulina desde os 12 anos de idade, apresenta sudorese e tremores às 2 horas da manhã, com glicemia plasmática muito baixa, em torno de 40 mg/dl. Não obstante, percebe que, de manhã, ao acordar, a glicemia está alta, mesmo sem ingerir carboidratos.

Pergunta: quais são os processos bioquímicos que regem a resposta à hipoglicemia noturna?

Resposta: efeito Somogyi. Esse efeito consiste na presença de uma hiperglicemia ao acordar, a qual é gerada por hormônios contrarreguladores, devido à hipoglicemia na madrugada. O diagnóstico é feito por meio da aferição da glicemia plasmática às 2 horas da madrugada. O tratamento consiste na diminuição da dose de insulina e/ou ingestão de alimentos na hora de dormir, os quais garantem a não ocorrência de hipoglicemia e, por conseguinte, da hiperglicemia rebote ao acordar (TOY *et al.*, 2016).

Referências

ANDERSON, T.; WIDEMAN, L. Exercise and the cortisol awakening response: a systematic review. *Sports Medicine - Open*, Auckland, Nova Zelândia, v. 3, n. 1, p. 37, 2017.

BERTUZZI, R. C. de M. *et al.* Metabolismo do lactato: uma revisão sobre a bioenergética e a fadiga muscular. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, Florianópolis, v. 11, n. 2, p. 226-234, 2009.

CADEGIANI, F. A.; KATER, C. E. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Functioning in Overtraining Syndrome: Findings from Endocrine and Metabolic Responses on Overtraining Syndrome (EROS) – EROS-HPA Axis. *Sports Medicine - Open*, Auckland, Nova Zelândia, v. 3, n. 1, p. 45, 2017.

CRISTINA, I.; ROHLFS, P. de M.; MARA, L. S. de. Relação da síndrome do excesso de treinamento. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 11, n. 6, p. 367-372, 2005.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. *Guyton & Hall tratado de fisiologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. *Bioquímica ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

JUNIOR, M. P.; MARTINS, L. C. Efeitos do excesso de treinamento em atletas de rúgbi: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, São Paulo, v. 10, n. 62, p. 798-805, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. *Robbins e Cotran – patologia – bases patológicas das doenças*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NUNES, M. P. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006.

RANG, H. P. *et al.* *Rang & Dale: farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RODWELL, V. W. *et al.* *Bioquímica Ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

SUZUKI, H. *et al.* Cancer cachexia – pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*, Tóquio, v. 48, n. 5, p. 574-594, 2013.

TOY, E. C. *et al.* *Casos clínicos em bioquímica*. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

VILAR, L. *et al.* *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

ZHANG, J.; LIU, F. Tissue-specific insulin signaling in the regulation of metabolism and aging. *IUBMB Life*, Boston, v. 66, n. 7, p. 485-495, 2014.

Exercícios

1. Qual hormônio tem suas concentrações séricas elevadas na síndrome do excesso de treinamento?

- a) Glucagon.
- b) Cortisol.
- c) Insulina.
- d) Adrenalina.

2. (Clínica de Campo Grande – MS – 2016) Menina de 7 anos é admitida no pronto-socorro com dor de cabeça, visão turva, palpitações, sudorese, sensação de formigamento e tremores de extremidades. Sua glicemia plasmática era de 40 mg/dl. Após a administração venosa de glicose, apresentou melhora dos sintomas. Assinale a alternativa que contenha uma CORRETA associação fisiopatológica com este quadro clínico.

- a) A liberação de adrenalina diminui a produção hepática de glicose, ocasionando a hipoglicemia.
- b) A queda de glicemia desencadeia mecanismos contrarreguladores como liberação de glucagon, a falta deles leva a hipoglicemia.
- c) A deficiência de insulina reduz a utilização da glicose, levando a perda renal de glicose, ocasionando a hipoglicemia.
- d) A queda da glicose intracelular desencadeia a lipólise que leva a hipoglicemia e acidose metabólica.

3. Qual hormônio não promove a ocorrência da gliconeogênese?

- a) Insulina.
- b) Glucagon.
- c) Cortisol.
- d) Catecolaminas.

4. Qual é o principal mecanismo gerador da caquexia primária?

- a) Obstrução intestinal.
- b) Ressecções intestinais.
- c) Anorexia derivada de um tratamento.
- d) Liberação de citocinas.

Gabarito: 1-B; 2-B; 3-A; 4-D.



Capítulo 10

Ciclo das pentoses ou ciclo da hexose-monofosfato

Rodrigo Alberton da Silva

Martina Souilljee Birck

Déborah Glimm

Luciano de Oliveira Siqueira

Objetivos

Conhecer o ciclo das pentoses-fosfato e seus principais produtos e entender quais as funções primordiais dos produtos do ciclo da hexose-monofosfato. Além disso, analisar a composição da rota bioquímica da via, aprender o que é a doença do favismo e descobrir a relação entre a via e o câncer.

Ciclo das pentoses-fosfato

O ciclo da hexose-monofosfato (CHMP), ciclo das pentoses-fosfato ou via do fosfogliconato refere-se a uma rota alternativa de uso da glicose. Como vimos em capítulos anteriores, a rota glicolítica é o principal ca-

minho da glicose, cujo objetivo é a geração de piruvato – esse composto é usado para dois destinos principais: a síntese de ATP e a manutenção da via energética no músculo com hipóxia (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002). De outro modo, a CHMP é o meio pelo qual nosso organismo utiliza a glicose para a formação de outros dois componentes, fundamentais à homeostase de diferentes funções fisiológicas: o NADPH+H e as pentoses (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007). Vide Figura 1.

Figura 1 – Diagrama simples dos produtos e funções do ciclo das pentoses-fosfato



Fonte: elaboração dos autores.

Uma função secundária da CHMP também é a geração de energia. Essa geração alternativa acontece por dois caminhos: produção de íons hidrogênio, que serão utilizados na fosforilação oxidativa para gerar ATP, e por meio do NADPH, que converte a acetil-CoA em ácidos graxos. Assim, a energia da glicose pode ser convertida para gerar ATP e para sintetizar e armazenar lipídios. Essa função secundária pode estar presente por vários fatores: patologias que afetem a rota principal da glicose, necessidade energética e, no caso da lipoprodução, quando já houve a produção suficiente de glicogênio pela glicose disponível (HALL, 2011).

Nota-se, assim, que existe um limiar sobre a quantidade de glicose ingerida. Até certo ponto, ela será convertida em glicogênio, após, o que for ingerido pode ser transformado em lipídios nos mais diversos locais do corpo. Essa é uma forma de o corpo armazenar a energia para situações de carência.

A importância do NADPH+H

A NADPH+H é a molécula utilizada para redução de compostos em quase todo nosso metabolismo, ela faz isso doando elétrons a outras reações. Ela funciona, portanto, como uma reserva móvel de energia química ou elétrons. A CHMP é especialmente importante nos tecidos que realizam a síntese de ácidos graxos e esteroides, já que essa produção precisa de NADPH+H para acontecer (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002). Como exemplos, têm-se o fígado e o tecido adiposo, em que mais de 30% da glicose é utilizada pela CHMP (HALL, 2011).

Outra função do NADPH+H que merece destaque é a redução da proteína glutatona. A enzima glutatona-redutase utiliza essa molécula para gerar e converter a glutatona oxidada em glutatona reduzida. Esse composto é especialmente importante, pois ele remove o oxidante H_2O_2 das células, principalmente das hemácias. Essa ação antioxidante impede a hemólise por dano oxidativo (BENDER; MAYES, 2017a).

Por fim, o NADPH+H também está relacionado com o Citocromo p450 (Cp450). Os Cp450 implicam uma família de enzimas envolvidas na rota de esteroides e na limpeza do organismo de substâncias e fármacos, conhecida como detoxificação. Já foram encontradas mais de 50 enzimas pertencentes a esse grupo. Elas se localizam principalmente nas mitocôndrias e no retículo endoplasmático das células (BENDER; MAYES, 2017b). Essas enzimas utilizam o NADPH+H para realizar suas reações, a partir de seu poder redutor pela doação de elétrons. Se a quantidade desse composto estiver diminuída, obviamente, a função antioxidante do organismo será comprometida (SPENCER; STANTON, 2017). Com a escassez de NADPH+H, a produção de hormônios esteroidais e a detoxificação de medicamentos e outras substâncias também serão atingidas.

A importância das pentoses

Algumas pentoses são utilizadas para geração de nucleotídeos e ácidos nucleicos, como é o caso da ribose. Por consequência, tecidos que estão em multiplicação celular e crescimento necessitam que a CHMP

ocorra com mais frequência, como é o caso dos tumores (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Bioquímica do ciclo das pentoses

O ciclo das pentoses-fosfato envolve um conjunto de diversas reações, em que a glicose-6-fosfato é transformada em diversas substâncias, até se transformar, finalmente, em frutose-1,6-bifosfato (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Na primeira fase da via, ou fase oxidativa, a glicose-6-fosfato sofre um conjunto de oxidações (ou seja, doa elétrons), para originar a ribose-5-fosfato. Esses elétrons são doados para moléculas de NADP^+ , que irão originar o $\text{NADPH} + \text{H}$. Nessa fase, também é consumida água e são gerados dióxido de carbono e íons hidrogênio. A equação global dessa fase é descrita pela equação 1 (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Equação 1



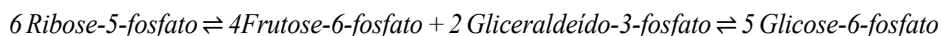
Em alguns tecidos, a via termina nesse ponto. De fato, já podemos perceber a produção das moléculas redutoras de $\text{NADPH} + \text{H}$ e a ribose para as células que necessitam de ácidos nucleicos (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Nessa primeira parte, uma enzima é especialmente importante, a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), que é a primeira enzima da via. Falaremos sobre ela na sequência, quando discutiremos as doenças relacionadas a CHMP (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Em tecidos que precisam de ainda mais $\text{NADPH} + \text{H}$, a ribose-5-fosfato pode ser transformada em gliceraldeído e frutose, em uma segunda etapa. Assim, já que a frutose e o gliceraldeído podem ser transformados em glicose-6-fosfato novamente, essa etapa serve para reciclagem de glicose, permitindo que a via aconteça de novo e gere mais NADPH s para o organismo (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

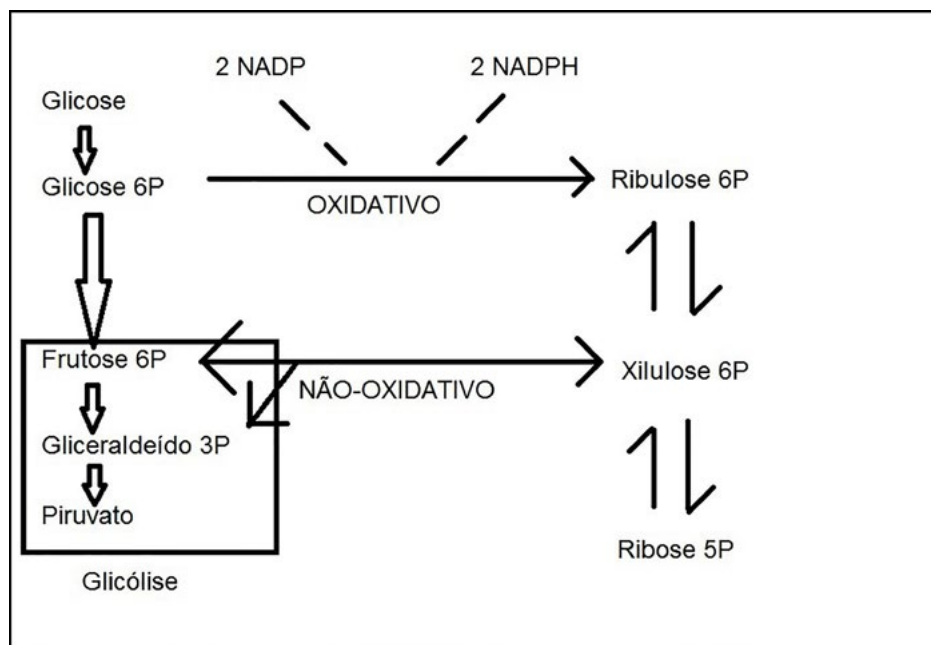
A etapa 2, ou não oxidativa, envolve enzimas que redistribuem e transferem elementos entre os compostos, sem o consumo e a liberação de outras substâncias. Isso é importante porque as reações não oxidativas (etapa 2) são altamente reversíveis. Assim, a glicose, a frutose e o gliceraldeído também podem ser convertidos em ribose. A equação global dessa fase é descrita pela equação 2 (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007).

Equação 2



O sentido da reação será controlado, devido às necessidades da célula: em células que precisam de maior produção de NADPH+H, a equação se deslocará no sentido da reformação de glicose; em células que precisam de mais pentoses, a equação se deslocará no sentido da formação de ribose (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007).

Figura 2 – Visão geral do ciclo das pentoses-fosfato



Fonte: elaboração dos autores.

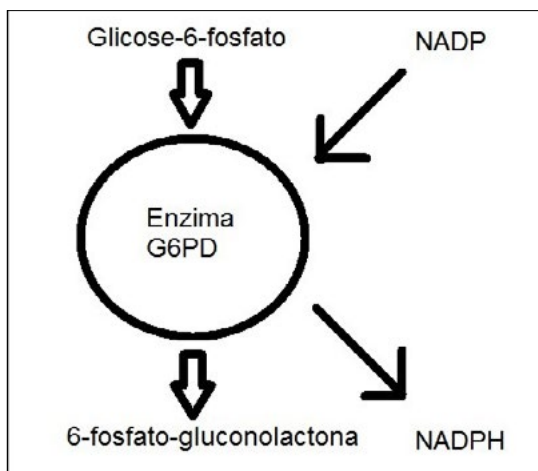
Aplicação do conhecimento

Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou favismo

Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou favismo é a doença genética mais comum no mundo, com uma prevalência de 7%. Implica uma enzimopatia em que o indivíduo não apresenta a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). No entanto, em geral, é assintomática, podendo trazer sintomas quando combinada com fatores ambientais, como o uso de antibióticos e a exposição a agentes oxidantes (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002; SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007; BENDER; MAYES, 2017a).

A ausência dessa enzima compromete a CHMP e a produção de NADPH+H. A escassez de NADPH+H permite a livre ação de agentes oxidantes, que podem ser gerados, por exemplo, pelo medicamento primaquina (usado no tratamento da malária e de algumas doenças reumatológicas) ou por sulfanamidas (antibióticos), herbicidas, feijões-fava (origem do nome popular) e infecções. Dentre a fisiopatologia da doença, a carência de NADPH+H leva ao déficit da glutatona reduzida. Como vimos, isso acaba permitindo a hemólise (anemia hemolítica). Alguns dos sintomas que podem ocorrer são icterícia e insuficiência renal (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Figura 3 – Ação simplificada da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase



Fonte: elaboração dos autores.

O mecanismo que justifica os indivíduos assintomáticos passa por dois fatos: primeiro, que a deficiência enzimática é franca em apenas uma parte dos indivíduos; segundo, que existem outros mecanismos nas hemácias que servem como protetores da oxidação, como as vitaminas E e C (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007).

Um cenário provável de apresentação dessa doença é um indivíduo que desenvolve uma doença infecciosa e a trata com sulfonamida, situação em que se somam os efeitos oxidativos da doença e do tratamento. Outra possibilidade são os casos graves, que podem apresentar-se logo após o nascimento, com icterícia neonatal potencialmente fatal (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007).

Câncer e o ciclo das pentoses-fosfato

Recentemente, vem sendo comprovada uma relação entre a CHMP e a oncologia (PATRA; HAY, 2014). Como o tecido oncológico apresenta um metabolismo acelerado, controlar o fornecimento de pentoses para a síntese de ácidos nucleicos da replicação é um mecanismo positivo. Além disso, aumentar a quantidade de agente antioxidante ($\text{NADPH} + \text{H}$) funciona como uma proteção do câncer aos radicais livres. As neoplasias são

capazes de modular a via a fim de aumentar, diminuir ou até mesmo redirecionar o seu funcionamento.

Outra situação interessante é o mecanismo compensatório que ocorre durante as metástases. Se houver uma baixa disponibilidade de glicose, circunstância relacionada às metástases, haverá pouco substrato para a CHMP e uma baixa produção de NADPH+H. Com pouco NADPH+H, as células neoplásicas voltam a ficar sem defesa e vulneráveis aos radicais livres. Assim, o tumor pode inibir a produção de ácidos graxos, para poupar o NADPH+H. Já existem pesquisas comprovando uma elevada taxa de funcionamento da CHMP ao comparar metástases e estágios iniciais e puramente invasivos do câncer.

Referências

- BENDER, D. A.; MAYES, P. A. Oxidação biológica. In: BOTHAM, K. M.; MAYES, P. A. *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017b. p. 119-125.
- BENDER, D. A.; MAYES, P. A. Ciclo das pentoses-fosfato e outras vias do metabolismo das hexoses. In: RODWELL, V. W. et al. *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017a. p. 196-210.
- HALL, J. E. Metabolismo dos carboidratos e formação do trifosfato de adenosina. In: HALL, J. E. *Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 851-860.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. A glicólise e o catabolismo das hexoses. In: LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: W. H. Freeman and Company, 2002. p. 409-440.
- PATRA, K. C.; HAY, N. The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, v. 39, n. 8, p. 347-354, 2014.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. Rotas do metabolismo de carboidratos: rota da pentose-fosfato, frutose e metabolismo. In: SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 527-541.
- SPENCER, N. Y.; STANTON, R. C. Glucose 6-phosphate dehydrogenase and the kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, n. 26, p. 43-49, 2017.

Exercícios

1. (BENDER, D. A.; MAYES, P. A., 2017a) Qual das afirmativas a seguir sobre o ciclo das pentoses-fosfato está correta?

- a) No favismo, as hemácias são mais suscetíveis ao estresse oxidativo devido à falta de NADPH para a síntese de ácidos graxos.
- b) As pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase não podem sintetizar ácidos graxos devido à falta de NADPH no fígado e no tecido adiposo.
- c) O ciclo das pentoses-fosfato é especialmente importante em tecidos que sintetizam ácidos graxos.
- d) O ciclo das pentoses-fosfato é a única fonte de NADPH para a síntese de ácidos graxos.
- e) O ciclo das pentoses-fosfato é uma alternativa à glicólise apenas durante o jejum.

2. Qual a principal enzima envolvida com o ciclo das Pentose-Fosfato?

- a) Glicose 6P Desidrogenase
- b) Piruvato Kinase
- c) Fosfofruto Kinase
- d) Lactato Desidrogenase
- e) HMG CoA

3. Dentre as funções do ciclo das Pentose Fosfato, marque a alternativa incorreta:

- a) Proteção contra ação de agentes oxidantes
- b) Auxílio na síntese de lipídios
- c) Geração de substâncias para multiplicação celular
- d) Consumo de glicose
- e) Produção de proteínas antioxidantes

4. Sobre a deficiência da G6PD, marque a alternativa incorreta:

- a) É uma doença rara e sintomática.
- b) Pode ser exacerbada pelo uso de antibióticos.
- c) Pode ser exacerbada por infecções.
- d) Pode apresentar-se como icterícia neonatal.
- e) É uma das possíveis causas de uma anemia hemolítica.

5. Sobre o ciclo das Pentose-Fosfato e a oncologia, marque a alternativa incorreta:

- a) É um campo aberto da ciência, e deve gerar possíveis tratamentos às neoplasias no futuro.
- b) Os radicais livres podem exercer papel negativo e protetor às doenças.
- c) O câncer não é capaz de modular essa rota durante os estágios metastáticos.
- d) A resistência farmacológica pode ser marcada por uma elevação da taxa da CHMP.
- e) Alguns fármacos contra a resistência oncológica inibem o ciclo das Pentose-Fosfato.

Gabarito: 1-C; 2-A; 3-E; 4-A; 5-C.



Capítulo 11

Aminoácidos e peptídeos

Saulo Bueno de Azeredo

Lucas Zeni Montenegro

Luciano de Oliveira Siqueira

Victor Emanuel Angeliero

Objetivos

Conceituar o que são aminoácidos, quais as características e a função clínica de cada um dos 20 aminoácidos proteinogênicos e de suas composições, os peptídeos. Além disso, entender as bases biomoleculares das proteínas.

Aminoácidos e peptídeos

Introdução

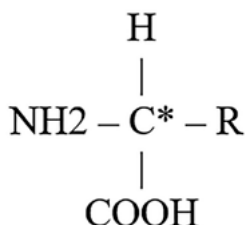
Os aminoácidos são as unidades monoméricas a partir das quais é sintetizada a cadeia polipeptídica de todos os compostos proteicos. Na natureza, existem cerca de 300 aminoácidos; porém, desses, apenas 20 são proteinogênicos, isto é, possíveis de serem transcritos a partir do

códon do ácido desoxirribonucleico (ADN). São essenciais para a transmissão nervosa, biossíntese de porfirinas, purinas, pirimidinas e ureia (PINTO, 2017).

Estrutura dos aminoácidos

Todo aminoácido respeita uma fórmula geral (Figura 1), composta de um carbono quiral (que se liga a quatro ligantes diferentes) ligado a um hidrogênio (H), a um grupamento carboxila (COO-H), a um grupamento amina (NH_3^+) e a uma cadeia lateral variável (R). As exceções a essa regra são a glicina, em que o radical é um H (sendo o aminoácido mais simples da natureza e sem isomeria), e a prolina, cujo grupamento amina forma um ciclo com a cadeia lateral. As características químicas dos aminoácidos estão relacionadas às propriedades de sua cadeia lateral (PINTO, 2017).

Figura 1 – Fórmula convencional de aminoácido



Fonte: Rodwell *et al.* (2017).

A localização do grupamento amina no aminoácido indica como vai ser chamado, α se no primeiro, β se no segundo e assim sucessivamente. Somente os α -aminoácidos são biodisponíveis.

Características estruturais

Os aminoácidos apresentam um carbono quiral ou assimétrico, ou seja, são moléculas opticamente ativas. Esse carbono possibilita que sejam formados diversos estereoisômeros em decorrência dos diversos

arranjos opticamente ativos. Entre os estereoisômeros, há aqueles capazes de formar imagens especulares (espelhadas) um do outro, esses são os chamados enantiômeros. Enantiômeros podem ser levogiros ou dextrogiros, distinguíveis apenas na incidência de luz polarizada, que a desviarão ou para a direita (dextrogiro) ou para a esquerda (levogiro) (RODWELL *et al.*, 2017; MARZZOCO; TORRES, 2018).

A isomeria encontrada nas proteínas de humanos e outros animais superiores é a levogira (L- aminoácidos). A configuração dextrogira é encontrada em compostos relacionados a seres inferiores, como compostos bacterianos ou bactericidas, antibióticos, por exemplo.

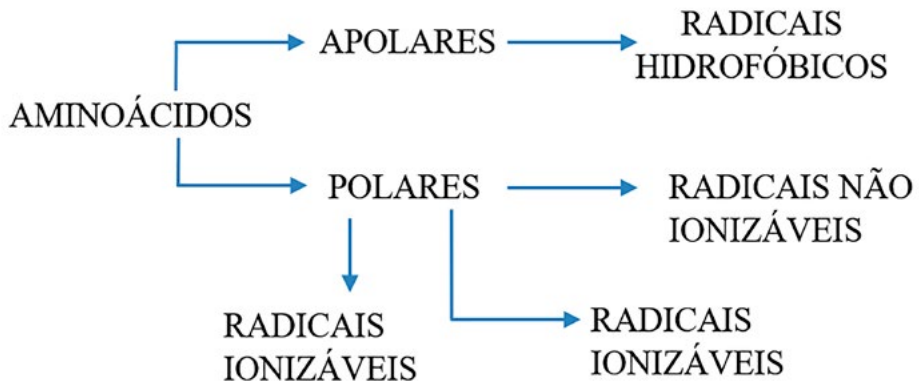
Em soluções aquosas, as formas carregadas e não carregadas dos grupos ácidos fracamente ionizáveis -COOH e -NH_3^+ existem em equilíbrio protônico dinâmico. É interessante notar que os ligantes R-COOH e R-NH_3^+ são ácidos fracos, sendo, desses, o mais forte o R-COOH . Por serem ácidos fracos, eles dispõem da capacidade de funcionarem como tampões iônicos, ou seja, caso seja adicionado um ácido forte a uma solução com o aminoácido, a mudança de pH será menor do que sem o ácido fraco. Nos aminoácidos em sua forma biodisponível, pH 7,4, encontram-se sempre os grupamentos amina e carboxílico ionizados, R-NH_3^+ e R-COOH^- . Por conseguinte, as cargas produzidas pelos aminoácidos também atuam no quesito de sua solubilidade, já que asseguram que eles sejam solvatados por solventes polares, sendo assim solúveis nestes, mas não insolúveis em solventes apolares (RODWELL *et al.*, 2017; MARZZOCO; TORRES, 2018; PINTO, 2017).

Além das características já citadas, existe outra de muita relevância para os sistemas biológicos, que é a polaridade dos aminoácidos. A base em carbono dos aminoácidos possibilita a construção destes nas geometrias CIS e TRANS, polar e apolar, respectivamente (Figura 2). Essa característica estrutural é de vital importância para as funções que os aminoácidos poderão executar, já que um é hidrossolúvel (polar) e outro lipossolúvel (apolar). Por exemplo, aminoácidos com estrutura CIS podem ser dissolvidos no sangue, carregados pela corrente sanguínea; enquanto os TRANS têm uma ação predominantemente estrutural, au-

xiliando a formar as proteínas de membranas (RODWELL *et al.*, 2017; MARZZOCO; TORRES, 2018).

Distribuiremos os aminoácidos em dois grandes grupos, os apolares e os polares. Todavia, dentro do grupo dos polares há mais uma divisão que os separará em três grupos.

Figura 2 – Esquema de divisão dos aminoácidos



Fonte: Rodwell *et al.* (2017).

Os 20 aminoácidos biodisponíveis

O Quadro 1 apresenta os 20 aminoácidos proteinogênicos, suas classes e características.

Quadro 1 – Os 20 aminoácidos proteinogênicos, suas classes e características

Aminoácido	Classe	Característica
Alanina (Ala)	aa. de radicais hidrofóbicos	Fundamental no ciclo da glicose-alanina.
Glicina (Gli)	aa. de radicais hidrofóbicos	Por apresentar H na cadeia lateral, forma pontes de H com mais facilidade, primordial para síntese de proteínas elásticas, sendo o principal aa relacionado à síntese de colágeno.
Valina (Val)	aa. de radicais hidrofóbicos	Aminoácido de cadeia lateral ramificada (BCCA), apresentando função ergogênica e relacionada à resistência insulínica e à renovação das células-tronco hematopoiéticas (LYNCH; ADAMS, 2014; TAYA <i>et al.</i> , 2016).
Leucina (Leu)	aa. de radicais hidrofóbicos	Aminoácido de cadeia lateral ramificada (BCCA), apresentando função ergogênica e importante na síntese de músculos.
Isoleucina (Ile)	aa. de radicais hidrofóbicos	Aminoácido de cadeia lateral ramificada (BCCA), apresentando função ergogênica e envolvida na gliconeogênese e cetogênese.
Prolina (Pro)	aa. de radicais hidrofóbicos	Aminoácido de estrutura cíclica que promove angulações na ligação peptídica, sendo considerado um “quebrador de α -hélices”. Encontrado em proteínas rígidas, como nas unhas.
Fenilalanina (Phe)	aa. de radicais hidrofóbicos	Precursora de catecolaminas e da tirosina.
Metionina (Met)	aa. de radicais hidrofóbicos	Antioxidante e hepatoprotetor. Único aa com S hidrofóbico.
Triptofano (Trp)	aa. de radicais hidrofóbicos	Base para síntese de endorfinas e serotonina; é encontrado no leite.
Serina (Ser)	aa. de radicais não ionizáveis	Relacionada à síntese de purinas e pirimidinas. A oxidrila da cadeia lateral é importante para estruturação de sítios ativos de enzimas.
Treonina (Thr)	aa. de radicais não ionizáveis	Aminoácido essencial, oxidrila da cadeia lateral é importante para estruturação de sítios ativos de enzimas.
Tirosina (Tyr)	aa. de radicais não ionizáveis	Forma os hormônios tireoidianos e a melanina. É importante no controle de dopamina e dos níveis de estresse (RASMUSSEN <i>et al.</i> , 1983).
Cisteína (Cys)	aa. de radicais não ionizáveis	É encontrada nos cabelos e relacionada com sua textura. Base para síntese de glutatona (antioxidade) e formação de pontes de dissulfeto.
Glutamina (Gln)	aa. de radicais não ionizáveis	Relacionada ao metabolismo da amônia.
Asparagina (Asn)	aa. de radicais não ionizáveis	Essencial para o desenvolvimento e funcionamento cerebrais (RUZZO <i>et al.</i> , 2013).
Glutamato (Glu)	aa. de radicais negativos	Importante neurotransmissor que forma o GABA; está relacionado ao realce do sabor dos alimentos.
Aspartato (Asp)	aa. de radicais negativos	Neurotransmissor importante em casos de psicose (CHAW <i>et al.</i> , 2017).
Lisina (Lys)	aa. de radicais positivos	Lentifica a replicação do vírus da <i>Herpes Zoster</i> e ajuda no controle do estresse (SMRIGA; TORII, 2003).
Histidina (His)	aa. de radicais positivos	Precursora da histamina, importante vasodilatador.
Arginina (Arg)	aa. de radicais positivos	Precursora do NO; ajuda no controle do estresse e da fadiga.

Fonte:elaboração dos autores com base em: Rodwell *et al.* (2017), Pinto (2017), Lynch e Adams (2014), Taya *et al.* (2016), Ruzzo *et al.* (2013), Chaw *et al.* (2017), Smriga e Torii (2003).

Peptídeos

Os aminoácidos se polimerizam por meio de ligações peptídicas, formando peptídeos (<50 aminoácidos) ou proteínas (>50 aminoácidos). Ligações peptídicas são um tipo de ligação muito custosa do ponto de vista energético (ATP), fazendo com que jamais aconteça espontaneamente (RODWELL *et al.*, 2017; MARZZOCO; TORRES, 2018).

Ligação peptídica

Ligação peptídica consiste no processo em que o ácido carboxílico (COOH) do primeiro aminoácido reage com o grupamento amina (NH₂) do segundo, originando água e uma ligação covalente como produto. Logo, na cadeia peptídica, haverá sempre um lado em que terá um NH₂ livre e outro com um COOH livre. A cadeia formará a espinha dorsal, que nada mais é do que a própria cadeia, na qual os radicais dos aminoácidos ficam perpendiculares às ligações peptídicas. São os radicais dos peptídeos que dão as características intrínsecas aos peptídeos (MARZZOCO; TORRES, 2018).

Nomenclatura dos peptídeos

A nomenclatura de peptídeos se dá nos aminoácidos que perderam o COOH, trocando o sufixo -ina por -il, ou seja, glutamina vira glutamyl em uma cadeia peptídica. Entretanto, na cadeia o aminoácido que permaneça com o grupamento COOH, continuará com o sufixo -ina. Assim, em uma cadeia de ALA-GLN-LYS, em que LYS mantenha com o COOH, lê-se alanil-glutamyl-lisina (MARZZOCO; TORRES, 2018).

Aplicação do conhecimento

Os aminoácidos e peptídeos possuem funções biológicas essenciais para o ser humano. Eles auxiliam com a síntese, regulação, eliminação e neutralização de substâncias e metabolismos. Os aminoácidos, por exemplo, são formadores de biocompostos importantes, como: proteínas, for-

madora dos músculos; fibras, como colágeno e elastina; proteoglicanos, principais constituintes das cartilagens; vitaminas, como a vitamina B5 (ácido pantotênico); neurotransmissores, como o inibidor glicina ou o excitatório glutamato. Nos receptores celulares, há estruturas formadas por proteínas que podem ser facilmente modificadas no momento em que um de seus aminoácidos for fosforilado ou acetilado. A fosforilação de um aminoácido altera a função ou a condição do receptor, já que fosforilando as cargas no receptor são alteradas, mudando, com isso, também sua conformação, tornando, assim, o receptor inativo ou mudando sua função de ativador para inibidor (MARZZOCO; TORRES, 2018).

Os aminoácidos normalmente utilizados pelo homem são de orientação L, todavia, em determinadas situações, a orientação D é utilizada em benefício do ser humano, como é o caso dos compostos antibióticos bacitracina e gramicidina, bem como do agente antitumoral bleomicina, todos produzidos por bactérias (RODWELL *et al.*, 2017; MARZZOCO; TORRES, 2018).

Aminoácidos essenciais e não essenciais

O ser humano, assim como outros mamíferos, é incapaz de sintetizar todos os aminoácidos de que necessita. Sendo assim, nós precisamos retirar da natureza os aminoácidos que não produzimos, esses classificamos como essenciais; já os que produzimos classificamos como não essenciais. Os essenciais são 9: fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, treonina, triptofano e valina; e os não essenciais são 11 (RODWELL *et al.*, 2017; MARZZOCO; TORRES, 2018).

Aminoácidos glicogênicos e cetogênicos

Os aminoácidos podem ser usados para além de constituir proteínas, produzir energia, sendo, então, divididos em glicogênicos e cetogênicos (Quadro 2). Tal processo de metabolismo de aminoácidos ocorre no intestino, mas, predominantemente, no fígado, durante o catabolismo, em que há privação de energia. A degradação dos compostos não eleva

os níveis séricos de amônia, dado o esquema vascular da região em que o processo ocorre, quando ocorre em tecidos extraesplâncnicos, o nitrogênio liberado é levado pela circulação para o fígado, onde ocorre o metabolismo e a neutralização em compostos não tóxicos (BROSNAM, 2003; BERG *et al.*, 2002).

Quadro 2 – Aminoácidos glicogênicos e cetogênicos

Aminoácidos	Glicogênicos	Glicogênicos e Cetogênicos	Cetogênicos
Não essenciais	Alanina, Asparagina, Aspartato, Cisteína, Glutamato, Glutamina, Glicina, Prolina, Serlina	Tirosina	
Essenciais	Arginina, Histidina, Metionina, Treonina, Valila	Isoleucina, Fenilalanina, Triptofano	Leucina, Lisina

Fonte: Marzzoco e Torres (2018).

Os glicogênicos representam a maioria e são aqueles que podem ser convertidos em glicose por meio da gliconeogênese, vale lembrar que o rim também utiliza esse processo para produzir glicose. De outro modo, os cetogênicos são convertidos em acetil-CoA ou acetoacetato, estes usados no ciclo de Krebs, que, se em excesso, acabam por originar corpos cetônicos, de onde provém sua nomenclatura. A via em que há produção de acetil-CoA é muito utilizada em pacientes em cetoacidose diabética (BROSNAM, 2003; BERG *et al.*, 2002).

A importância na obtenção de aminoácidos essenciais é que, dependendo da dieta praticada, não são obtidos todos os aminoácidos de que necessitamos, uma dieta restrita a um determinado grão ou derivados restringe o quanto pode ser utilizado de todos os aminoácidos disponíveis pelo que é convencionado como aminoácido limitante. Aminoácido limitante é um aminoácido essencial encontrado em pouca quantidade em um determinado alimento, que acaba por subutilizar os que foram absorvidos em “excesso”. Uma suplementação de aminoácidos essenciais comumente feita por praticantes de exercícios físicos é o BCAA, tríade de leucina, isoleucina e valina, todos aminoácidos de cadeia ramificada (RODWELL *et al.*, 2017).

Alguns aminoácidos usados de forma suplementar por entusiastas de academia, como a glutamina, um dos mais consumidos, são fundamentais para o correto funcionamento da célula, como o balanço ácido-base, o transporte de amônia, a modulação nas vias de sinalização, além disso, e principalmente, é base para a produção de glutathione (GSH), principal antioxidante celular não enzimático. Em momentos de grande estresse físico, os estoques de glutamina na célula são depletados; diminuindo a síntese de GSH, ocorre maior estresse oxidativo e há possíveis lesões celulares (RODWELL *et al.*, 2017; PETRY *et al.*, 2013).

Funções dos peptídeos

Já os peptídeos podem ser a base de hormônios, fatores liberadores de hormônios e neurotransmissores, como: peptídeo substância P, neurotransmissor e agente inflamatório composto por 11 aminoácidos; glutathione, importante antioxidante; vasopressina, ocitocina e glucagon, hormônios fundamentais para a espécie humana (RODWELL *et al.*, 2017).

Referências

RODWELL, Victor *et al.* *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

PINTO, Wagner de Jesus. *Bioquímica clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. *Bioquímica básica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

PETRY, Éder Ricardo *et al.* Suplementações nutricionais e estresse oxidativo: implicações na atividade física e no esporte. *Revista Brasileira de Ciência do Esporte*, Porto Alegre, v. 35, n. 4, p. 1071-1092, dez. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-32892013000400017&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 ago. 2018.

BROSNAM, John T. Interorgan Amino Acid Transport and its Regulation. *Journal of Nutrition*, Rockville, Maryland, v. 133, p. 2068-2072, Jun. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.2068s>. Acesso em: 08 mar. 2019.

BERG, John M. *et al.* *Biochemistry*. 5. ed. Nova Iorque: WH Freeman, 2002.

SMRIGA, Miro; TORII, Kunio. *L-Lysine acts like a partial serotonin receptor 4 antagonist and inhibits serotonin-mediated intestinal pathologies and anxiety in rats*. National Academy of Sciences, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2436556100>. Acesso em: 8 mar. 2019.

CHAW, Sook H. *et al.* Anesthesia in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis - is general anesthesia a requisite? A case report. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Campinas, v. 67, n. 6, dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2014.11.007>. Acesso em: 8 mar. 2019.

RUZZO, Elizabeth K. *et al.* Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. *Neuron*, Cambridge, v. 80, n. 2, out. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820368/>. Acesso em: 9 mar. 2019.

RASMUSSEN, D. D. *et al.* Effects of Tyrosine and Tryptophan Ingestion on Plasma Catecholamine and 3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Washington, v. 57, out. 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem-57-4-760>. Acesso em: 8 mar. 2019.

TAYA, Yuki *et al.* Depleting dietary valine permits nonmyeloablative mouse hematopoietic stem cell transplantation. *Science*, v. 354, p. 1152-1155, dez. 2016. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/354/6316/1152>. Acesso em: 8 mar. 2019.

LYNCH, Christopher J.; ADAMS, Sean H. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, Londres, v. 10, out. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424797/>. Acesso em: 8 mar. 2019.

Exercícios

1. Assinale qual/quais dessas alternativas está/estão correta(s).

- I. Existem cerca de 300 aminoácidos conhecidos, sendo que destes 30 são bioutilizáveis.
 - II. Os aminoácidos apresentam um carbono quiral o que proporciona as diferentes geometrias encontradas nos aminoácidos.
 - III. Os ligantes do carbono quiral do aminoácido são uma molécula de H, uma carboxila, uma amida e um radical variável.
 - IV. A glicina tem por radical uma outra molécula de hidrogênio.
- a) Apenas a II.
 - b) I e II.
 - c) I e III.
 - d) II e IV.

2. Os aminoácidos têm por característica:

- a) Os aminoácidos podem ser levogiros e dextrogiros, sendo os levogiros os utilizados pelo organismo humano.
- b) Os aminoácidos podem ser levogiros e dextrogiros, sendo os dextrogiros os utilizados pelo organismo humano.
- c) Os aminoácidos podem ter formação CIS, apolar.
- d) Os aminoácidos podem ter formação TRANS, polar.

3. Leucina e Lisina pertencem a qual classe de aminoácidos?

- a) Classe dos apolares.
- b) Classe dos polares.
- c) Classe dos glicogênicos essenciais.
- d) Classe dos glicogênicos não essenciais.
- e) Classe dos cetogênicos essenciais.

4. Qual aminoácido é usado em associação para o tratamento da Herpes Zoster?

- a) Tripsina.
- b) Isoleucina.
- c) Metionina.
- d) Lisina.
- e) Leucina.

5. Qual aminoácido tem por característica ser hepatoprotetor, tanto que é usado em medicamentos como Xantinon , Metiocolin e Epocler .

- a) Glicina.
- b) Triptofano.
- c) Isoleucina.
- d) Metionina.
- e) Alanina.

6. Qual aminoácido é usado como base para neurotransmissores como dopamina (escassa em pacientes parkinsonianos) e da proteína melanina, tendo seu metabolismo alterado em doenças como albinismo?

- a) Albumina.
- b) Tirosina.
- c) Fenilalanina.
- d) Glicina.
- e) Pepsina.

Gabarito: 1-D; 2-A; 3-E; 4-D; 5-D; 6-B.



Capítulo 12

Proteínas

Martina Souilljee Birck
Francisco Costa Beber Lemanski
Luciano de Oliveira Siqueira
Thiago de Bittencourt Buss

Objetivos

Conhecer a estrutura de proteínas (estrutura primária, secundária, terciária e quaternária). Conceituar desnaturação proteica. Exemplificar os agentes desnaturantes. Diferenciar desnaturação reversível e irreversível. Conceituar *turnover* proteica. Diferenciar balanço proteico positivo e negativo. Definir zimogênio. Compreender quais enzimas atuam na digestão de proteínas.

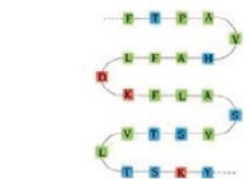
Proteínas

Estrutura das proteínas

A estrutura de uma proteína corresponde à sua conformação natural tridimensional, que a torna capaz de exercer sua função biológica.

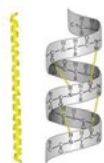
As proteínas expressam sua estrutura em quatro níveis crescentes de complexidade: estrutura primária, secundária, terciária e quaternária.

- a) Primária: possui aminoácidos em um sequenciamento linear, ligados um ao outro por ligações peptídicas.
- b) Secundária: causada pela formação de pontes de hidrogênio intracadeia (entre as ligações peptídicas), as quais levam a uma atração entre átomos de aminoácidos próximos – formando ligações de hidrogênio que ocorrem entre o hidrogênio do grupo – NH e o oxigênio do grupo C = O, como mostrado na Figura 1. Essa ligação leva à formação de uma estrutura helicoidal, que pode ser alfa-hélice, um pouco mais fibrosa, como elastina e colágeno ou beta-hélice, mais rígida, típica de unhas e chifres, por exemplo.
- c) Terciária: as proteínas adquirem uma forma tridimensional devido ao fruto das ligações químicas que ocorrem entre as cadeias laterais dos aminoácidos da cadeia polipeptídica, ocorrendo geralmente pelo resultado de pontes de dissulfeto, as ligações de enxofre.
- d) Quaternária: corresponde a várias cadeias polipeptídicas em sua forma tridimensional (estrutura terciária) interligadas, é um conjunto de monômeros de estruturas terciárias: dímero, como na creatina-quinase ou tetrâmero, estrutura da hemoglobina, por exemplo.

Figura 1 – Estrutura das proteínas

Estrutura primária: estrutura mais simples da qual todas as demais derivam. É a união dos aminoácidos pela ligação peptídica.

Ex: glutatona, ocitocina e HAD.

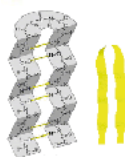


α-hélice

Estrutura secundária: formação de pontes de hidrogênio intracadeia.

α-hélice: aspecto helicoidal, característica de proteínas elásticas e ricas em resíduos de glicina.

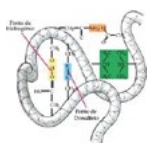
Ex: colágeno e elastina.



β-estrutura

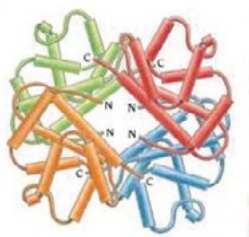
β-estrutura: aspecto de barras antiparalelas e representadas esquematicamente na forma de “setas”. Característica de proteínas rígidas e ricas em resíduos de prolina.

Ex: unha, casco e chifre de animais.



Estrutura terciária: resultante de interações químicas entre os grupamentos funcionais das cadeias laterais dos aminoácidos.

Ex: Mioglobina.



Estrutura quaternária: conjunto de estruturas terciárias formando domínios (monômeros).

Ex:

Dímero: creatina quinase.

Tetrâmero: hemoglobina.

Octamero: Ácido Aminolevulínico desidrogenase (ALA-D).

Fonte: adaptado de Harvey (2012).

Desnaturação proteica

A estrutura tridimensional de uma proteína está intimamente ligada à sua função. Essa estrutura, tão necessária ao bom funcionamento do organismo, está dividida em quatro graus crescentes de complexidade (estruturas primária, secundária, terciária e quaternária). A manutenção da estrutura tridimensional da proteína é mantida, principalmente,

por pontes de hidrogênio, forças de van der Waals, pontes dissulfeto, interações hidrofóbicas e ligações iônicas (PINTO, 2017).

Desnaturação é a perda da estrutura tridimensional da proteína sem o rompimento das ligações peptídicas. Sem a estabilidade estrutural, a proteína pode ficar inativa (RODWELL *et al.*, 2017). A consequência da desnaturação proteica leva a fenômenos *in vivo* (perda da função da proteína) e *in vitro* (turvação, coagulação, floculação e precipitação) (FERREIRA, 2015).

A desnaturação pode ser reversível ou irreversível. É reversível se o agente desnaturante não causar alterações que impeçam a molécula proteica de restaurar sua forma nativa. Assim, se o agente desnaturante é removido, a proteína consegue voltar às condições que garantem seu bom funcionamento e se renatura. A desnaturação irreversível ocorre quando o agente desnaturante atua agressivamente sobre a proteína ou quando a proteína é exposta por longo período a ele (PINTO, 2017).

A desnaturação pode ocorrer principalmente por fatores físicos e químicos. São considerados agentes físicos: temperatura, agitação mecânica, ultrassom e radiação. São considerados agentes químicos: extremos de pH, detergentes (por apresentar moléculas com porções polar e apolar, é capaz de interagir com segmentos apolares proteicos e alterar sua estrutura) e presença de sais.

As ações dos sais sobre as proteínas dependem de sua concentração. Isso se deve ao processo de osmose, no qual a água sempre passa para o meio mais concentrado (com maior quantidade de sais, menor quantidade de água). Se adicionarmos sal ao meio, ele passa a competir com a proteína pela água. Devido à sua alta concentração, a água vai sair de dentro da célula de proteína e passar para o meio interno (*salting out*), onde está o sal. A célula, então, acaba “murchando”; o contrário (*salting in*) é a adição de sais dentro da célula de proteína, a qual passará a possuir concentração mais elevada quando comparada à do meio extracelular, fazendo com que a água entre para a célula e cause sua lise (célula túrgida). No entanto, quando o sal é adicionado em pequena quantidade, ele favorece a interação água-proteína, facilitando a solubilização das proteínas (LIMA, 2006).

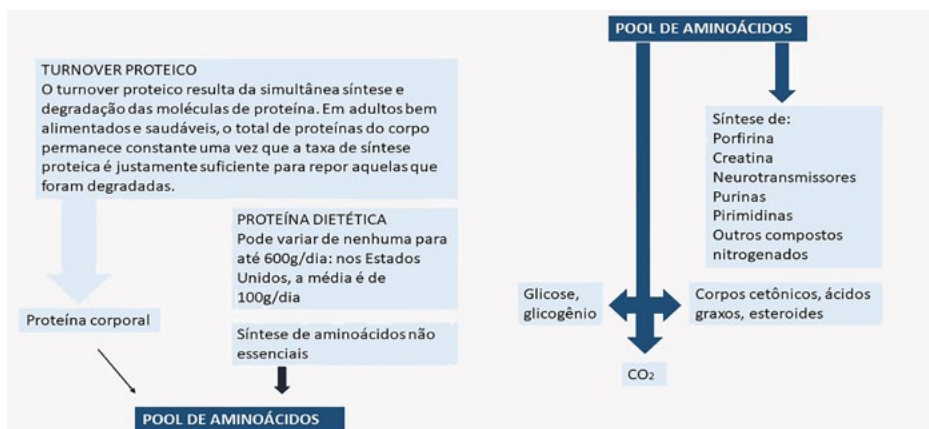
Digestão de proteínas

As proteínas são absorvidas em forma de aminoácidos. Estes são usados para a síntese de novas proteínas, de neurotransmissores e na neoglicogênese.

Turnover proteico

Nosso organismo está em constante processo de síntese e degradação. É assim também com as proteínas que estão no corpo: há síntese e há degradação a todo o momento, caracterizando o que se chama de balanço proteico. Um balanço proteico (BP) equilibrado consiste em taxas semelhantes de síntese e degradação de proteínas, o que caracteriza o *turnover* proteico (Figura 2).

Figura 2 – Turnover proteico



Fonte: adaptado de Harvey (2012). Imagem feita por autores por meio do Mind the Grapp.

Um BP positivo está relacionado a um processo de síntese maior que o de degradação, como no caso do uso de suplementos proteicos. Câncer, anorexia e desnutrição caracterizam um predomínio de degradação sobre a síntese e, portanto, um BP negativo.

Em oposição aos lipídios e carboidratos, o ser humano não dispõe de um depósito proteico no organismo, uma vez que todas as proteínas estão

em seu estado funcional ou compondo o que se define como massa magra do corpo. Ao contrário de um depósito, o organismo possui um *pool* de aminoácidos, que nada mais é do que um conjunto de aminoácidos que serão utilizados pelo corpo para produzir proteínas endógenas e outras moléculas importantes para o bom funcionamento dos sistemas (RODWELL *et al.*, 2017).

Digestão de proteínas

O processo de digestão de proteínas inicia no estômago, por meio da pepsina, que tem a função de quebrar proteínas em polipeptídeos; a pepsina é um zimogênio que, ativado pela liberação de HCl pelas células parietais da glândula gástrica, passa de pepsinogênio (inativo) a pepsina (ativa). Zimogênio é um precursor inativo de enzimas; proenzima. A partir de um estímulo, transforma-se em uma enzima ativa.

No intestino, os polipeptídios sofrem a ação de enzimas produzidas pelo pâncreas e pelo próprio intestino e são quebrados em polipeptídios menores e em aminoácidos. A maior parte da digestão de proteínas resulta da ação de enzimas pancreáticas.

Zimogênios como tripsinogênio, quimiotripsinogênio, pró-elastase e pró-carboxipeptidase são produzidos nas células acinares do pâncreas e sua ativação depende da liberação intestinal de enterocinases, a qual converte tripsinogênio em tripsina, sendo esta capaz de ativar as outras enzimas.

O intestino produz dipeptidases, tripeptidases e aminopeptidases que terminam a quebra dos peptídeos em aminoácidos. Ele também produz colecistocinina (CCK) em suas células I e secretina nas células S. CCK e secretina são considerados enterogastronas e auxiliam no processo de digestão ao estimularem liberação pancreática de mais enzimas proteolíticas e solução aquosa rica em bicarbonato, respectivamente (Quadro 1).

Quadro 1 – Enzimas e suas principais características

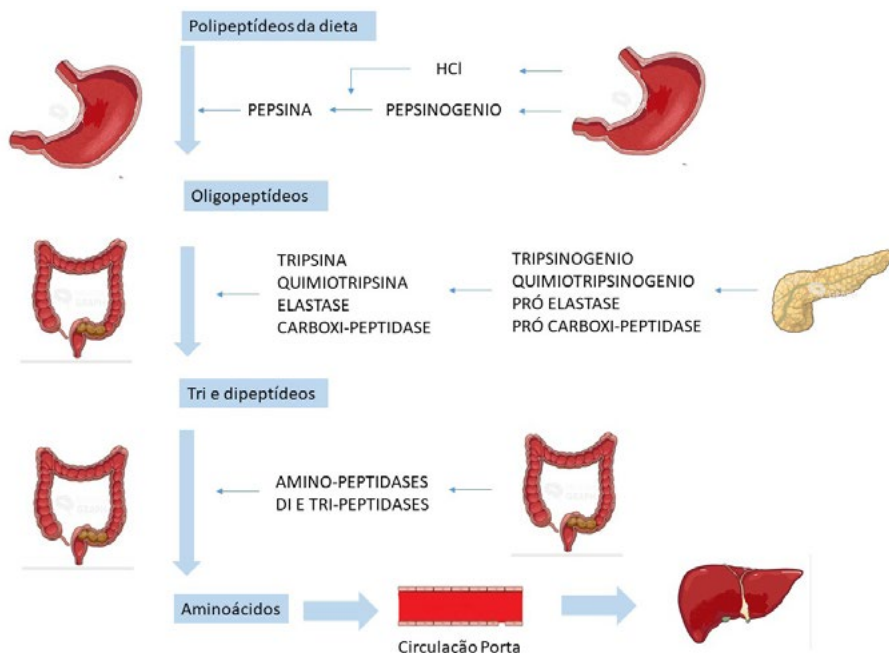
Enzimas	Produção	Agem	Zimogênio
Pepsina	Estômago	Estômago	Sim
Tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidase, elastase	Pâncreas	Intestino	Sim
Dipeptidase, tripeptidase, aminopeptidase	Intestino	Intestino	Não

Fonte: adaptada de Hall e Guyton (2017).

CCK é ativado pela presença de proteínas e gorduras no intestino e, assim, estimula as células acinares do pâncreas a liberarem maior quantidade de enzimas digestivas, além de causar contração da vesícula biliar e relaxamento do esfíncter de Oddi, garantindo a chegada de bile no intestino.

Secretina, por sua vez, é ativada pela presença de ácido (HCl) no intestino e estimula as células ductais do pâncreas a liberarem secreção aquosa rica em bicarbonato, o qual serve como proteção mecânica do intestino e torna o pH adequado para a ação das enzimas digestivas (HALL; GUYTON, 2017) (Figura 3).

Figura 3 – Digestão de proteínas



Fonte: adaptado Harvey (2012).

Aplicação do conhecimento

Desnaturação proteica

A doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais frequentemente associada à idade avançada. Suas manifestações clínicas incluem alterações cognitivas e neuropsiquiátricas, as quais resultam, progressivamente, em deficiência e incapacitação. Alterações de memória, distúrbios comportamentais, depressão e deficiência de linguagem podem estar presentes ao longo de sua evolução (SERENIKI, 2008). Sua fisiopatologia ainda não foi totalmente esclarecida, mas se acredita que os pacientes portadores da doença apresentam depósitos fibrilares amiloidais, que nada mais são que acúmulo de proteínas precipitadas (FORCELINI, 2017).

A febre constitui um mecanismo de aviso para situações não habituais que podem ocorrer com o organismo, como no caso de uma infecção. Sem a presença de febre, muitas condições não seriam tratadas e muito menos percebidas. O perigo dessa proteção é que a febre, quando acima de 40°C, pode diminuir a atividade de proteínas e acabar destruindo substratos importantíssimos para o bom funcionamento dos sistemas organizacionais, levando até a convulsões (KASPER *et al.*, 2017).

Digestão de proteínas

A bactéria *H. pylori* é considerada a principal causa de gastrite crônica. Sua prevalência é alta e, se não tratada, pode alterar todo o funcionamento de uma digestão normal. Um estômago saudável é capaz de liberar pepsinogênio pelas suas células principais, um zimogênio fundamental para a digestão proteica. Ele também é responsável por produzir e liberar HCl por suas células parietais, o qual converte pepsinogênio em pepsina. Um estômago infectado por *H. pylori* possui hipocloridria: baixo nível de HCl; sem ele, não há conversão do zimogênio e, consequentemente, não há ativação da pepsina, assim, o início da digestão de proteínas fica comprometido e o indivíduo não as absorve, podendo desenvolver

um quadro de hipoproteïnemia, ou seja, baixa concentração de proteínas no organismo (FERNANDES, 2016).

Referências

PINTO, Wagner de Jesus. *Bioquímica clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FERREIRA, Lais Bichir. *Desnaturação de proteínas*. 2015. Disponível em: http://www.unimep.br/phpg/inscricao/enic/documentos/laisbichirferreira_trab376_v1.doc. Acesso em: 10 ago. 2018.

FORCELINI, Cassiano. Farmacologias dos Sistemas Nervosos Central e Autônomo. In: FUCHS, Flavio Danni; WANNMACHER, Lenita. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

LIMA, Leonardo Henrique França de. *Precipitação de lisozima e insulinas bovina e suína por "salting out" com o uso de eletrólitos voláteis*. 2006. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/266526>. Acesso em: 08 ago. 2018.

SERENIKI, Adriana. *A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos*. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1s0/v30n1a02s0.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.

KASPER, D. L. *et al.* *Harrison Medicina Interna*. 19. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017. v. 2.

HALL, John Edward; GUYTON, Arthur C. *Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

FERNANDES, Maria João Baptista. *Helicobacter Pylori – a fisiopatologia da doença*. 2016. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bits-tream/10216/84059/2/135981.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2018.

HARVEY, Richard A. *Bioquímica ilustrada* [recurso eletrônico]. Tradução: André Krumel Portella *et al.* Revisão técnica: Carla Dalmaz. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

RODWELL, Victor W. *et al.* *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

Exercícios

1. A mudança na cor e textura dos ovos após fritura decorre da desnaturação de proteínas. Em relação ao fenômeno de desnaturação das proteínas é incorreto quê:
 - a) há perda da estrutura tridimensional da proteína e destruição de suas ligações peptídicas, que invariavelmente leva a perda da função.
 - b) os solventes orgânicos atuam primariamente rompendo as ligações hidrofóbicas que mantêm estável o núcleo das proteínas globulares.
 - c) a sequência de aminoácidos da estrutura primária é mantida.
 - d) é um processo que pode ser reversível ou irreversível.
 - e) algumas proteínas quando desnaturadas se tornam insolúveis.

2. (FCM-Mg) As proteínas, formadas pela união de aminoácidos, são componentes químicos fundamentais na fisiologia e na estrutura celular dos organismos. Qual das seguintes afirmações sobre as proteínas está CORRETA?
 - a) A estabilidade da estrutura quaternária nas proteínas acontece, principalmente, devido às ligações covalentes entre as suas subunidades.
 - b) A informação requerida para o enovelamento correto de uma proteína está contida na sequência específica de aminoácidos ao longo da cadeia polipeptídica.
 - c) A formação de uma ponte dissulfeto em uma proteína requer que os dois resíduos de cisteína participantes sejam adjacentes um ao outro na sequência primária da proteína.
 - d) A anemia falciforme, causada por deficiências nutricionais, é atribuída ao rompimento das hemácias, em função da desnaturação da molécula proteica de hemoglobina, em decorrência do aumento da temperatura corporal.

3. As proteínas podem sofrer o processo de desnaturação devido a vários fatores químicos, físicos e biológicos. O fator que não é capaz de provocar desnaturação nas proteínas é:
 - a) alteração de pH pelo excesso de amônia, a qual é alcalina
 - b) efeito salting out

- c) colesterol
- d) detergentes
- e) temperatura elevada.

4. (UEL-PR) Uma pessoa com deficiência na produção de ácido clorídrico pelas glândulas da parede do estômago provavelmente tem dificuldade de digerir:

- a) carne
- b) arroz
- c) batata
- d) pão
- e) manteiga.

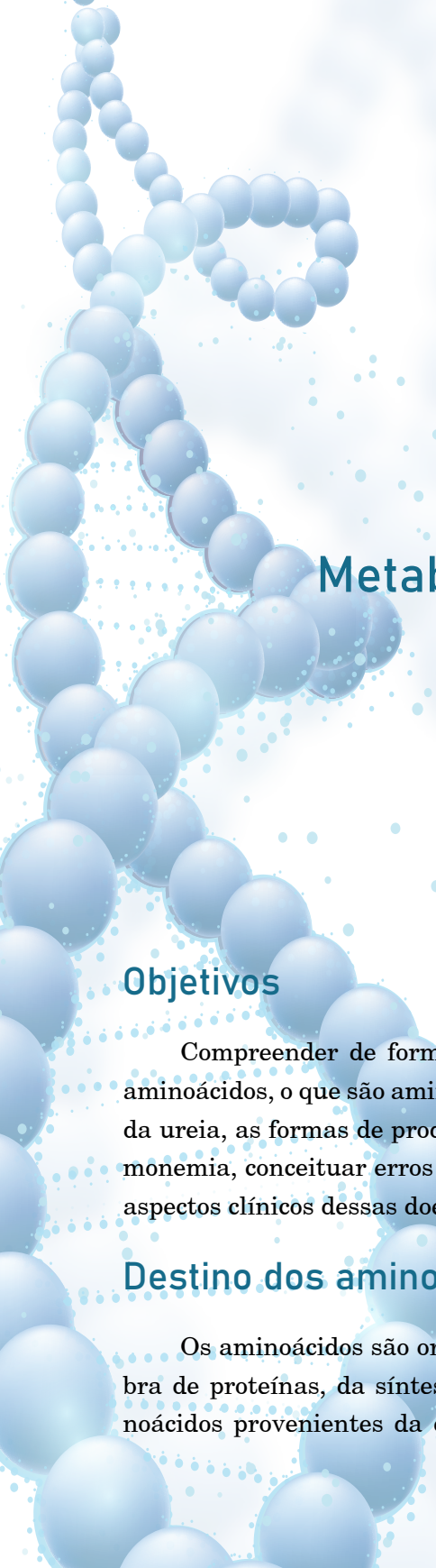
5. Indique a opção que contenha, apenas, enzimas digestivas liberadas pelo pâncreas:

- a) amilase, pepsina
- b) tripsina, quimotripsina
- c) pepsina, tripsina
- d) lactase, amilase.

6. Marque a alternativa correta:

- a) CCK é uma enterogastrona que atua nos ductos pancreáticos aumentando a liberação de enzimas proteolíticas.
- b) a enteroquinase tem a função de ativar o quimiotripsinogênio, o qual ativa os outros zimogênios.
- c) um balanço proteico positivo é quando temos maior degradação em relação à síntese proteica.
- d) a presença de HCl é fundamental para a conversão de pepsinogênio em pepsina.
- e) a secretina é um zimogênio que tem como função quebrar proteínas em polipeptídeos.

Gabarito: 1-A; 2-B; 3-C; 4-A; 5-B; 6-D.



Capítulo 13

Metabolismo dos esqueletos de carbono

Cristian Roman Bonez

Lucas Zeni Montenegro

Luciano de Oliveira Siqueira

Thiago de Bittencourt Buss

Objetivos

Compreender de forma sintetizada como se dá a degradação dos aminoácidos, o que são aminotranferases, como se dá a regulação do ciclo da ureia, as formas de produção de amônia e as consequências da hipermonemia, conceituar erros inatos do metabolismo, assim como observar aspectos clínicos dessas doenças.

Destino dos aminoácidos

Os aminoácidos são originados no nosso organismo a partir da quebra de proteínas, da síntese de aminoácidos não essenciais ou de aminoácidos provenientes da dieta (aminoácidos essenciais). Estes podem

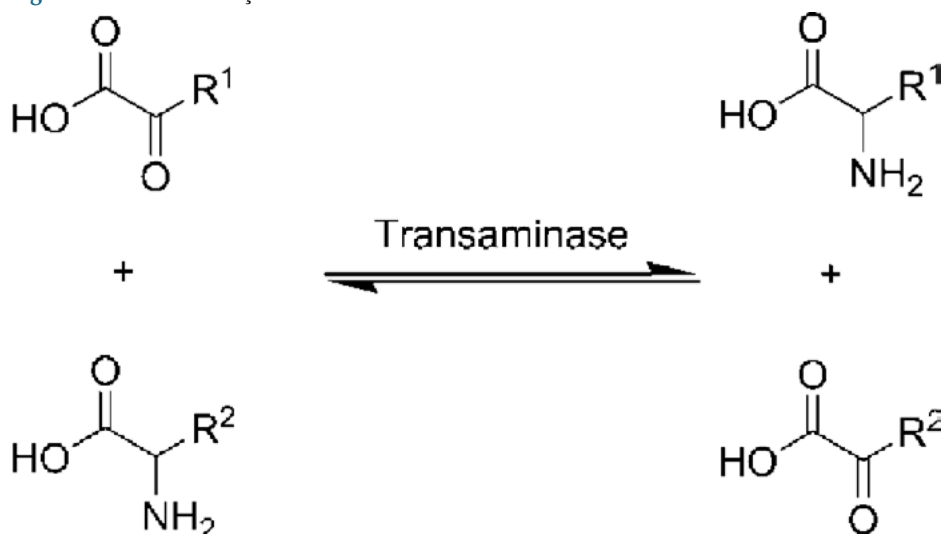
ser usados na síntese de novas proteínas, de moléculas nitrogenadas ou transformados em fontes de energia.

Quando há excesso de aminoácidos, ocorre a catálise desses, o que ocorre em duas fases: na primeira, há remoção do grupo alfaalfa-amino, formando amônia e o alfaalfa-cetoácido correspondente a cada aminoácido. Na segunda fase, os esqueletos de carbono do alfaalfa-cetoácidos são convertidos em produtos envolvidos na rota metabólica de produção de energia.

Transaminação

Na transaminação (Figura 1), o grupo amino do alfa-aminoácido é transferido ao a-cetoglutarato, transformando este em glutamato e gerando um esqueleto de carbono correspondente ao aminoácido de origem. A desaminação oxidativa é o passo seguinte à transaminação e se conceitua pela retirada do grupo amino do glutamato, gerando alfaalfa-cetoglutarato e amônia livre. A desaminação ocorre, principalmente, no fígado e nos rins.

Figura 1 – Transaminação

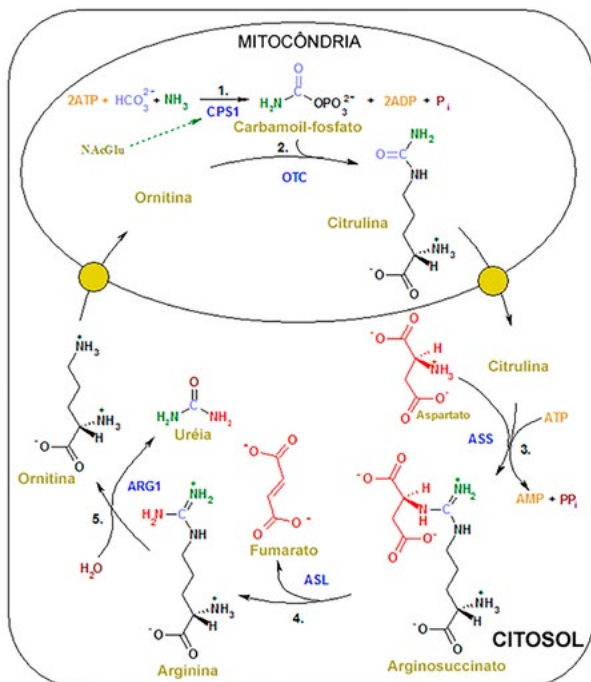


Fonte: adaptada de Wikipédia (2007).

Ciclo da ureia

O primeiro passo do ciclo da ureia (Figura 2) é a formação do carbamoil fosfato, que ocorre pela combinação do íon bicarbonato (HCO_3^-) com o íon amônio (NH_4^+), proveniente da desaminação oxidativa do glutamato. Essa reação ocorre na matriz mitocondrial. Posteriormente, o carbamoil-fosfato doa a porção carbamoila para a ornitina, utilizando a enzima ornitina-transcarbamoilase (OTC), gerando a citrulina, que é transportada para o citosol da célula. A citrulina condensa-se com o aspartato, utilizando a enzima argininossuccinato-sintetase, formando argininossuccinato. Cada uma das três primeiras reações utiliza um ATP, totalizando as três moléculas desse composto gastas no ciclo. Posteriormente, a enzima argininossuccinato-liase cliva o argininossuccinato, gerando arginina e fumarato. O fumarato é hidratado, gerando malato, e a arginina é clivada, gerando ornitina e ureia pela enzima arginase.

Figura 2 – Ciclo da ureia



Fonte: adaptada de Wikipédia (2019).

A regulação do ciclo da ureia é feita pelo sistema de *feed-forward*, segundo o qual, quanto maior é a concentração de amônia, maior será a conversão em ureia. Durante o jejum, ocorre oxidação das proteínas do organismo, aumentando a concentração de aminoácidos livres para obtenção de glicose. Ocorre, também, a desaminação das cadeias carbônicas, gerando aumento da concentração de amônia, que precisa ser transformada em ureia. Também, em dietas hiperproteicas, há excesso de aminoácidos, que serão oxidados, gerando cetoácidos e amônia. Outra forma de regulação é chamada de regulação alostérica ou rápida do ciclo da ureia, que se conceitua pela produção de N-acetilglutamato, utilizando glutamato e acetil-coa pela enzima N-acetilglutamato. O N-acetilglutamato estimula a enzima carbamoil-fosfato-sintetase e é fortemente estimulado pela arginina. Essa regulação também aumenta a produção de ureia.

Ciclo da amônia

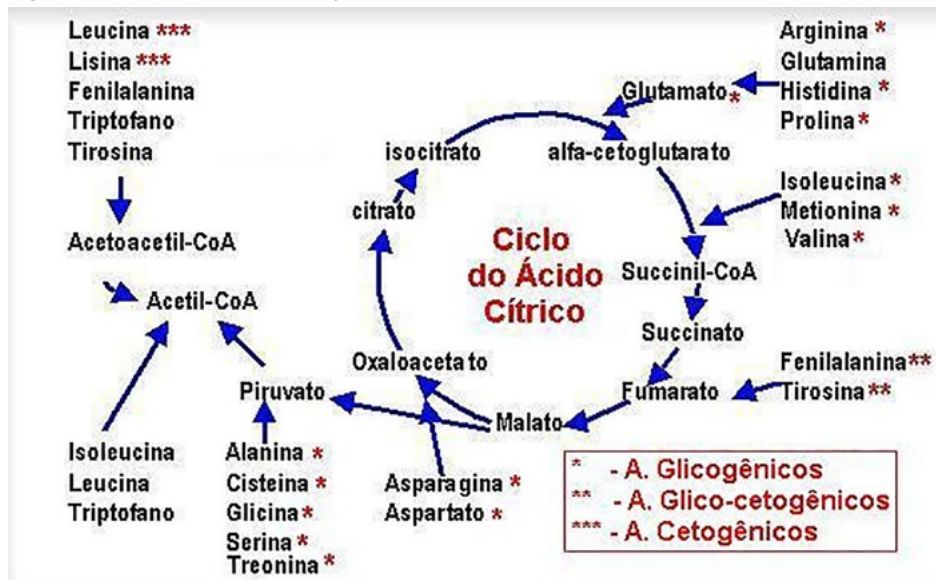
A maior quantidade de amônia é produzida pela catálise dos aminoácidos. Mas há outras formas de produção que serão discutidas: a glutamina é formada justamente pelo amônio e pelo glutamato, utilizando uma molécula de ATP, sendo, portanto, outra forma de obtenção. Nos rins, utilizando a glutaminase renal, a amônia é excretada na urina na forma do íon amônio (NH_4^+). Na luz intestinal, utilizando a glutaminase intestinal, é obtida pela hidrólise da glutamina. Na luz intestinal, a ureia é transformada em amônia, absorvida pelo sistema porta e, novamente, no fígado, transformada em ureia. Também, monoaminas na forma de hormônios ou neurotransmissores, utilizando a enzima aminoxidase, podem gerar amônia. Na catálise das pirimidinas e purinas, há liberação de amônia.

Metabolismo dos esqueletos de carbono

A degradação dos aminoácidos ocorre pela eliminação dos grupos alfa-amino e, posteriormente, pela quebra dos esqueletos de carbono resul-

tantes. Por meio dessas vias, são formados produtos intermediários que irão entrar nas suas vias de produção ou estoque de energia consequentes. Os produtos formados a partir da degradação de aminoácidos são: oxalacetato, alfa-cetoglutarato, piruvato, fumarato, succinil-coenzima A (CoA), acetil-CoA e acetoacetato. A partir desses intermediários, podem ser formados aminoácidos não essenciais, ao passo que aminoácidos essenciais precisam ser obtidos por meio da dieta para terem suas concentrações necessárias supridas.

Figura 3 – Metabolismo dos esqueletos de carbono



Fonte: adaptada de UFPE (2019).

Os aminoácidos podem ser classificados em glicogênicos e cetogênicos, levando em consideração seus intermediários produzidos. Os glicogênicos são aqueles que geram a produção de piruvato ou algum intermediário do ciclo do ácido cítrico. Os cetogênicos são aqueles que geram como intermediários o acetoacetato ou acetil-coa e acetoacetil-coa, que são precursores de acetoacetato.

Há, também, uma divisão de aminoácidos com base na forma como são adquiridos. Aqueles que nosso organismo não é capaz de produzir

são chamados de essenciais, porque necessitamos da ingestão dietética para obtê-los. Já aqueles que nosso organismo é capaz de produzir são chamados de não essenciais.

Quadro 1 – Aminoácidos

Essenciais	Não essenciais
Arginina	Alanina
Histidina	Asparagina
Metionina	Cisteína
Treonina	Glutamato
Valina	Glutamina
Isoleucina	Glicina
Fenilalanina	Prolina
Triptofano	Serina
Leucina	Tirosina
Lisina	

Fonte: elaboração dos autores.

Vias de catabolismo dos aminoácidos

Os aminoácidos podem ser classificados de acordo com o produto intermediário que produzem. A asparagina produz oxalacetato; a glutamina, a prolina, a ornitina e a histidina irão produzir em sua via de degradação glutamato e, posteriormente, alfa cetoglutarato; a alanina, a serina, a glicina, a cistina e a treonina irão ser convertidas em piruvatos; a fenilalanina irá ser convertida em tirosina, que, posteriormente, levará à formação de fumarato; a metionina, a valina, a isoleucina e a treonina irão produzir succinil-coa; a leucina, a isoleucina, a lisina e o triptofano irão produzir acetil-coa ou acetoacetil-coa.

Aplicação do conhecimento

Aminotransferases

As aminotransferases são enzimas intracelulares, portanto, sua concentração sérica é baixa. Sendo assim, quando percebidas em exa-

mes laboratoriais de dosagem sérica, denotam morte das células que as possuíam. Duas transferases de importância clínica que merecem ser abordadas são a Alanina transaminase (ALT) e a Aspartato transaminase (AST).

Hiperamonemia

A amônia é uma substância tóxica e a sua alta concentração sérica pode causar sintomas como tremores, sonolência, vômitos, edema cerebral, visão borrada e discurso inarticulado, além de, em concentrações mais altas, coma e morte. Isso pode acontecer por causas adquiridas, como doenças hepáticas, ou por causas genéticas que afetam qualquer uma das enzimas envolvidas no ciclo da ureia.

Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo são anormalidades que resultam em má atividade enzimática. São causados, principalmente, por variações genéticas, acarretando alterações danosas ao organismo. São eles:

- a) doença do xarope de bordô: leucina, isoleucina e valina são aminoácidos de cadeia ramificada, em cuja via metabólica há ação da desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada. Quando há deficiência nessa enzima, há acúmulos dos aminoácidos e dos alfa-cetoácidos correspondentes. Os sintomas incluem odor de xarope de bordô na urina, acidose metabólica, atraso no desenvolvimento e vômitos. O tratamento se dá pela suplementação de leucina, isoleucina e valina em formas sintéticas;
- b) Fenilcetonúria (PKU): a fenilcetonúria ocorre por alguma alteração no ciclo da fenilalanina, que é transformada em tirosina, utilizando a enzima fenilalanina-hidroxilase. Essa enzima necessita da coenzima tetra-hidrobiopterina (BH₄) para desempenhar sua atividade. A tirosina, utilizando a mesma coenzima, e a enzima tirosina-hidroxilase, produz catecolami-

nas. Sendo assim, a fenilcetonúria é decorrente de alterações na atividade da enzima fenilalanina-hidroxilase, ocasionando acúmulo de fenilalanina e deficiência de tirosina. Alterações nas enzimas envolvidas na síntese de BH₄ também causam hiperfenilalaninemia. Quando há presença de fenilcetonúria, a fenilalanina é transformada em fenilpiruvato, que irá gerar fenilactato e fenilcetato, esses metabólitos fazem com que a urina tenha odor de mofo, característico. Os sintomas também incluem atraso no desenvolvimento, odor corporal, convulsões e perda da coloração da pele. O tratamento se dá por restrição dietética. Uma vez que a fenilalanina é um aminoácido essencial e está presente em boa parte das proteínas naturais, não há possibilidade de extinguir a ingesta, devendo-se apenas manter a concentração de fenilalanina abaixo do limite excessivo. Também deve ocorrer suplementação com tirosina. O diagnóstico deve ser feito o mais breve possível, tendo isso em mente, são disponibilizados testes diagnósticos pré-natais, além do já conhecido teste do pezinho.

- c) Homocistinúria: a homocisteína é transformada em cistationina pela enzima cistationina-beta-sintase. A doença tem causa genética em indivíduos homozigotos. Os sintomas incluem deslocamento do cristalino do olho, osteoporose, déficits neurológicos e anormalidades esqueléticas. A vitamina B₆ é uma coenzima da cistationina-beta-sintase e sua suplementação é indicada para tratamento, além de vitamina B₁₂ e folato. Também, deve-se restringir a ingestão de metionina.
- d) Albinismo: defeitos no metabolismo da tirosina geram deficiência na produção de melanina, ocasionando diminuição de pigmentos em pele, olhos e cabelo. Pode ser uma doença autossômica dominante, ligada ao x ou recessiva. As complicações incluem fotofobia, problemas de visão e aumento do risco de câncer de pele.

- e) Alcaptonúria: é uma doença autossômica recessiva que envolve o metabolismo do ácido homogentísico. Esse ácido é transformado em ácido maleilocetoacético pela enzima homogentísico 1,2 dioxigenase, e a deficiência dessa enzima causa acúmulo de ácido homogentísico. Os sintomas incluem artrite, ocronose e acidúria homo-gentísica e aparecem normalmente depois dos 40 anos. O tratamento é dietético, pela diminuição de proteína na dieta, principalmente as que contêm fenilalanina e tirosina, as quais estão envolvidas no ciclo do ácido homogentísico.

Metabolismo do ácido fólico

Algumas vias metabólicas que envolvem os aminoácidos necessitam de adição de unidades de um carbono, que podem existir em vários estados de oxidação, incluindo formila, metenila, metileno e metila. Essas adições podem ocorrer utilizando compostos como o ácido tetra-hidrofólico (THF), forma ativa do ácido fólico, e a S-adenosilmetionina (SAM). O THF é formado utilizando dois NADPH pela di-hidrofolato-redutase, a partir do folato, e permite que as enzimas reconheçam e manipulem os compostos de um carbono. O ácido fólico, ou vitamina B9, é de extrema importância para a síntese de DNA e RNA, e sua falta pode ocasionar problemas no ciclo mitótico. Além disso, essa vitamina é importante para as bactérias, porque também contribui para a síntese de DNA e RNA. Já que as bactérias produzem o ácido fólico por meio da enzima sintetase de dihidroperoxato, enquanto as células humanas o obtêm somente pela dieta, fármacos antimicrobianos do grupo das sulfas, que atuam bloqueando essa enzima, fazem com que somente as bactérias sofram a ação desse fármaco.

- a) Mielomeningocele: é uma má formação congênita que também é chamada de espinha bífida aberta. Nessa condição, há exposição da medula e das raízes nervosas. Um dos fatores de risco é a deficiência de ácido fólico durante a gestação. Sendo,

portanto, imprescindível durante a gravidez a suplementação com ácido fólico.

- b) **Metrotexato**: é um fármaco que age durante a fase S do ciclo celular e é um antagonista do ácido fólico. Ele age inibindo a enzima di-hidrofolato redutase. Seu uso se dá em doenças oncológicas, restringindo a proliferação de tais células e também em doenças inflamatórias como a Psoríase.

Referências

UFPE. *Metabolismo dos aminoácidos*. 2019. Disponível em: https://www3.ufpe.br/dbioq/portalbq04/metabolismo_de_aminoacidos.htm. Acesso em: 24 mar. 2019.

WIKIPÉDIA. *Ciclo da ureia*. 2019. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ciclo_da_ureia. Acesso em: 24 mar. 2019.

WIKIPÉDIA. *Transaminação*. 2007. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Transamina%C3%A7%C3%A3o#/media/File:Transaminierung.svg>. Acesso em: 24 mar. 2019.

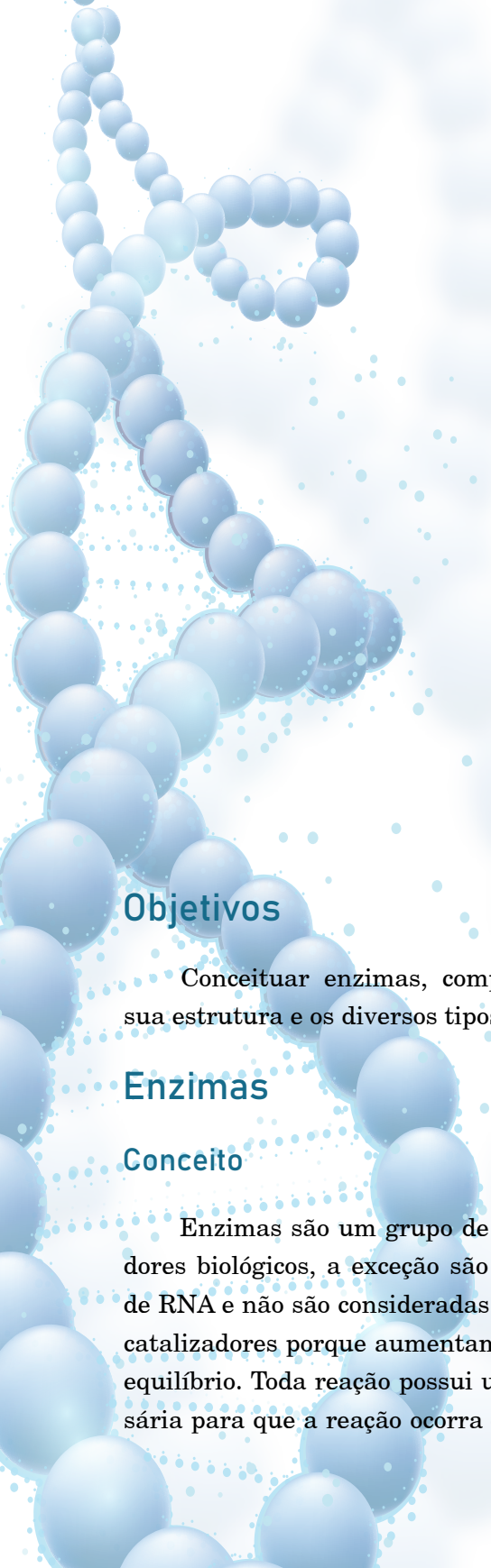
Exercícios

1. (VUNESP-2006) É um aminoácido formado pela transaminação do α -cetoglutarato:
 - a) Glicina
 - b) Glutamina
 - c) Asparagina
 - d) Aspartato
 - e) Glutamato.
2. (COMPASS-2018) No ciclo da ureia o argininossuccinato é clivado para formar:
 - a) Fumarato e citrulina
 - b) Fumarato e ornitina
 - c) Fumarato e arginina
 - d) Arginina e citrulina
 - e) Arginina e ornitina.
3. (COMPASS-2018) No ciclo da ureia há a formação da citrulina, a partir do fosfato de carbamóila com a ornitina, que ocorre:
 - a) Citosol
 - b) Membrana plasmática
 - c) Fosfatidilcolina
 - d) Retículo Endoplasmático
 - e) Mitocôndria.
4. (COMPASS-2018) A síntese de glicose no fígado durante o jejum é relacionada a síntese da ureia. A maioria dos aminoácidos pode doar seu nitrogênio amínico por transaminação com o alfacetoglutarato, o que forma:
 - a) Glutamato e o novo alfa-amino
 - b) Glutamina e o novo alfa-cetoácido
 - c) Glutamina e cisteína
 - d) Glutamina e glutatona
 - e) Glutamato e o novo alfa-cetoácido.

5. (FCC-2012) O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) prevê o diagnóstico de quatro doenças. Uma delas está relacionada aos erros inatos do metabolismo em que a criança poderá apresentar uma deficiência intelectual grave, quando o diagnóstico não é realizado precocemente. A doença em questão é a:

- a) Síndrome de Down
- b) Microcefalia.
- c) Parafilia.
- d) Fenilcetonúria.
- e) Síndrome de Turner.

Gabarito: 1-E; 2-C; 3-E; 4-E; 5-D.



Capítulo 14

Enzimas

Cristian Roman Bonez

Lucas Zeni Montenegro

Luciano de Oliveira Siqueira

Victor Emanuel Angelieiro

Objetivos

Conceituar enzimas, compreender suas diferentes propriedades, sua estrutura e os diversos tipos de inibição enzimática.

Enzimas

Conceito

Enzimas são um grupo de proteínas que funcionam como catalizadores biológicos, a exceção são as ribozimas, as quais são constituídas de RNA e não são consideradas proteínas. As enzimas são consideradas catalizadores porque aumentam a velocidade das reações sem alterar o equilíbrio. Toda reação possui uma energia de ativação – energia necessária para que a reação ocorra – e, ao reduzir essa energia, as enzimas

facilitam a transformação de reagentes em produtos. Sem elas, muitas reações se lentificariam, prejudicando a manutenção fisiológica dos organismos. Esse conceito será melhor detalhado nos itens subsequentes.

Histórico

No século 19, Pasteur observou que a fermentação do açúcar em álcool pela levedura é catalisada por fermentos e concluiu que estes não podiam ser retirados das células vivas do levedo. Esse fermento passou a ser chamado de enzima em 1878 por Wilhelm Kühne, quando foi utilizado o termo pela primeira vez. Já em 1907, o Prêmio Nobel de Química foi destinado a Eduard Buchner, ao provar que as enzimas relacionadas à fermentação do açúcar em álcool continuavam funcionando depois de removidas das células vivas. Ainda não havia consenso sobre a natureza das enzimas, o que apenas aconteceu em 1926, quando James Summer, ao purificar e cristalizar a urease, notou que esta era uma proteína pura.

Tipos

As enzimas são divididas em seis classes, de acordo com a International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), são elas:

- a) oxidorreductases, que catalisam reações de oxidorredução;
- b) transferases, que catalisam a transferência de grupos entre as moléculas da reação;
- c) hidrolases, que catalisam reações de hidrólise;
- d) liases, que catalisam quebras de ligações como C-C, C-O, C-N, por meio de hidrólise ou oxidação;
- e) isomerases, que catalisam racemização de isômeros ópticos ou geométricos;
- f) ligases, que catalisam formação de uma molécula por meio da ligação de outras duas, utilizando ATP ou outro composto trifosfatado.

Nomenclatura

Outra forma de nomeação de enzima se dá pela adição do sufixo **ase** ao final do substrato. Exemplos: lipase, amilase e protease. Também, algumas enzimas possuem nomes já consagrados que não se encaixam nas duas formas de nomeações, são elas: tripsina, pepsina e ptialina.

Dessa divisão, parte a nomenclatura oficial de cada enzima, possuindo um número composto por quatro dígitos, os quais indicam classe, subclasse, grupos químicos específicos de que participam da reação e enzima propriamente dita. Exemplo: lactato desidrogenase (E.C. 1.1.2.4).

Propriedades

Em toda reação, há uma diferença de energia livre entre os reagentes e os produtos. Se os produtos possuem maior energia livre, ela não ocorrerá de modo espontâneo e será considerada uma reação endotérmica, porque ela absorverá energia do meio. Se os reagentes possuírem maior energia livre, ela ocorrerá espontaneamente e será chamada de reação exotérmica, pois libera energia para o meio. Há outra energia que precisa ser conhecida, que é a energia necessária para que a reação aconteça. As enzimas agem modificando somente essa segunda energia e não modificam os valores de energia livre dos reagentes ou dos produtos. Por diminuir a energia necessária para que a reação ocorra, as enzimas aumentam a velocidade das reações. Outro importante conceito é o de equilíbrio químico, que será atingido quando duas reações forem reversíveis e possuírem a mesma velocidade. As enzimas não alteram o equilíbrio das reações, porque alteram igualmente a velocidade tanto no sentido direto quanto no sentido inverso, por isso são consideradas catalisadores.

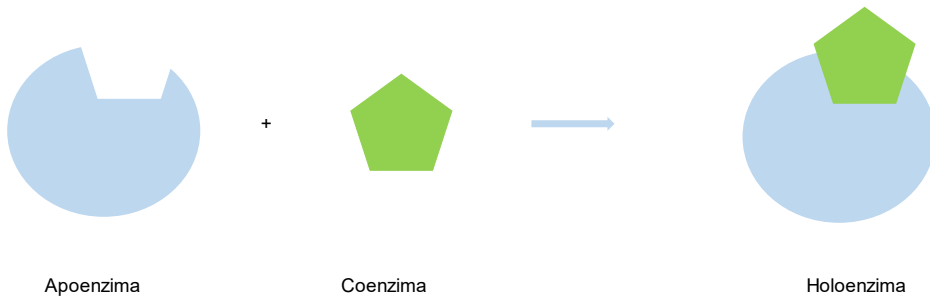
As enzimas atuam em condições específicas de pH e temperatura. Em relação à temperatura, o aumento desta significa o aumento da velocidade da reação, visto que proporciona às moléculas maior energia para que o processo ocorra. Essa velocidade aumenta até a temperatura considerada ideal, que nos humanos ocorre entre 36°C e 37°C; acima dessa temperatura, a velocidade começa a declinar, uma vez que as en-

zimas começam a se desnaturar, prejudicando, dessa forma, a ocorrência da reação. Em relação ao pH, é preciso salientar que algumas enzimas precisam ter seu sítio ativo em sua forma ionizada, enquanto outras necessitam estar em sua forma desprotonada. Sendo assim, em pH alcalino, ocorre desprotonação no sítio ativo, enquanto em pH ácido ocorre ionização do sítio ativo, interferindo, assim, em ambos os casos, na atuação enzimática. Para exemplificar, no trato digestivo, enzimas pancreáticas atuam em pH alcalino, enquanto enzimas gástricas atuam em pH ácido.

Algumas enzimas possuem baixa especificidade, interagindo com vários substratos. Essa baixa especificidade é mais comum em enzimas que promovem reações de hidrólise. Contudo, a maioria das enzimas possuem alta especificidade ao respectivo substrato, inclusive diferenciando isômeros ópticos D e L. O modelo chave-fechadura serve para explicar essa alta especificidade, ao demonstrarem que determinados substratos (chaves) interagem somente com determinados sítios ativos (fechadura). Entretanto, esse modelo possui falhas, tendo sido substituído pelo modelo do encaixe-induzido, o qual demonstra que o sítio ativo sofre modificações até que a enzima esteja completamente ligada ao substrato. Além disso, as enzimas não necessitam de grandes concentrações para desempenhar suas funções, sendo sua concentração menor do que a do substrato.

Estrutura enzimática

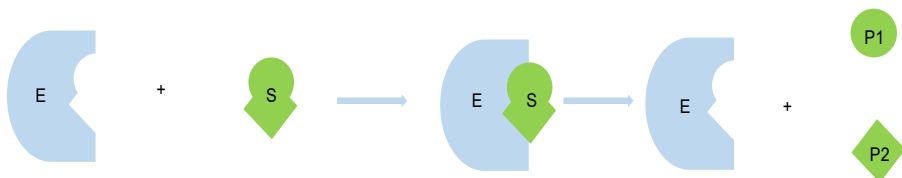
Existem dois tipos de estrutura enzimática, o grupo das proteínas e o das ribozimas. Algumas enzimas precisam de algum complemento não proteico para agir, já que sua forma simples (apoenzima) é inativa. Quando esse complemento for um íon metálico, será chamado de cofator; quando for uma molécula orgânica pequena, será chamado de coenzima. Se a coenzima for associada permanentemente à apoenzima, ela será chamada de grupo prostético, se for associada transitoriamente, será chamada de cossustrato. Além disso, a união da apoenzima com a coenzima forma a holoenzima (Figura 1).

Figura 1 – Holoenzima

Fonte: elaboração dos autores (2019).

Há, também, as enzimas alostéricas, que recebem esse nome por serem reguladas por modificações não covalentes. Elas possuem tanto o sítio ativo quanto outra região de ligação, na qual efetores alostéricos se ligam, modificando a atividade da enzima. Esses efetores ou moduladores são negativos, quando diminuem a catálise enzimática, e positivos, quando a aumentam. Em algumas ocasiões, o próprio produto da reação funciona como modulador negativo, fazendo com que maiores concentrações do produto diminuam a sua formação por meio de *feedback* negativo.

O sítio ativo (Figura 2) ou centro ativo é a região da enzima que reconhece o substrato. Para uma molécula ser aceita pela enzima, ela precisa ter a conformação complementar a esse sítio ativo. A ligação do substrato ao sítio ativo ocasiona uma mudança conformacional no substrato, que auxilia no processo de catálise.

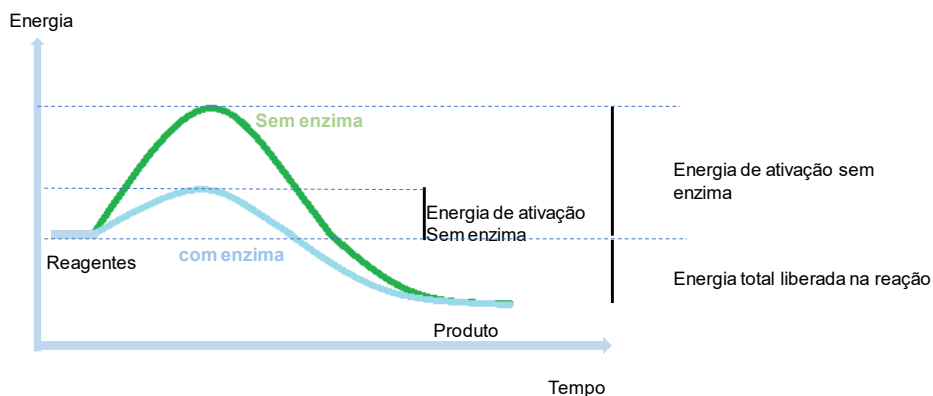
Figura 2 – Sítio ativo

Fonte: elaboração dos autores (2019).

Cinética enzimática

Em cinética enzimática (Figura 3), estamos avaliando a velocidade das reações e os fatores que a alteram.

Figura 3 – Cinética enzimática



Fonte: elaboração dos autores (2019).

Equação de Michaelis-Menten:

Leonor Michaelis e Maud Menten, em 1913, demonstraram que, em uma catálise enzimática, há a união da enzima e do substrato e que essa se trata de uma interação reversível. Nesse equilíbrio, a enzima existe em sua forma livre e na forma associada ao substrato. Sendo assim, quando há pouco substrato, a enzima se encontra predominantemente em sua forma livre, ao passo que, com o aumento da concentração do substrato, há aumento do complexo enzima-substrato e a velocidade da reação também aumenta. Essa velocidade aumenta até o momento em que há saturação enzimática, ou seja, em que não há mais enzima em seu estado livre para se associar ao substrato. Vale salientar que, após a formação do complexo ES, pode haver reação em dois sentidos, tanto a conversão deste em enzima mais produto, quanto a ordem inversa, em que é novamente estabelecida a enzima em seu estado livre mais substrato.



Em que:

E: enzima;

S: substrato;

ES: complexo enzima substrato;

P: produto.

Inibição enzimática

As enzimas podem ter suas funcionalidades reduzidas por várias substâncias, as quais recebem o nome de inibidores. Estes podem ser agrupados em duas classes: os reversíveis, subdivididos em competitivos, não competitivos e incompetitivos, e os irreversíveis.

Os inibidores enzimáticos reversíveis competitivos possuem semelhança estrutural com o substrato e competem pelo sítio ativo. Como há competição, aumentar a concentração do substrato aumenta a velocidade da reação. As estatinas são exemplos de inibidores competitivos.

Inibidores enzimáticos reversíveis não competitivos não possuem semelhança com o substrato e atuam por meio das ligações às enzimas ou aos substratos. Como não competem pelo sítio ativo, aumentar a concentração do substrato não altera a velocidade da reação. Exemplos dessa classe de inibidores são os metais pesados.

Os inibidores enzimáticos incompetitivos, de outro modo, possuem mecanismo de ação que diverge dos competitivos e não competitivos. Eles atuam ligando-se ao complexo enzima-substrato e diminuem, dessa forma, a formação de produto.

Inibidores enzimáticos irreversíveis são os que geram alterações permanentes à enzima. É o caso de intoxicação com organofosforados sobre a acetilcolinesterase

Aplicação do conhecimento

Sulfas

As sulfonamidas são um grupo de antibióticos que agem por meio da inibição competitiva. A enzima bacteriana sintetase de dihidroperóxido é necessária para as bactérias por produzirem ácido fólico, que é usado na síntese de DNA e RNA. As sulfas competem com essa enzima e restringem a formação de ácido fólico (B9) e, conseqüentemente, a replicação bacteriana.

Aines

Anti-inflamatórios não esteroidais (Aines) também funcionam como inibidores enzimáticos competitivos da ciclooxigenase, importante enzima produtora de prostaglandinas, que estão envolvidas no processo inflamatório, reduzindo, dessa forma, a resposta inflamatória.

Estatinas

Outro grupo de fármacos que usam a inibição enzimática competitiva é o das estatinas. Uma vez que a enzima HMG-COA propicia a obtenção de colesterol, ao competir com o substrato pelo sítio ativo dessa enzima, há diminuição dos níveis de colesterol.

Inibidores irreversíveis

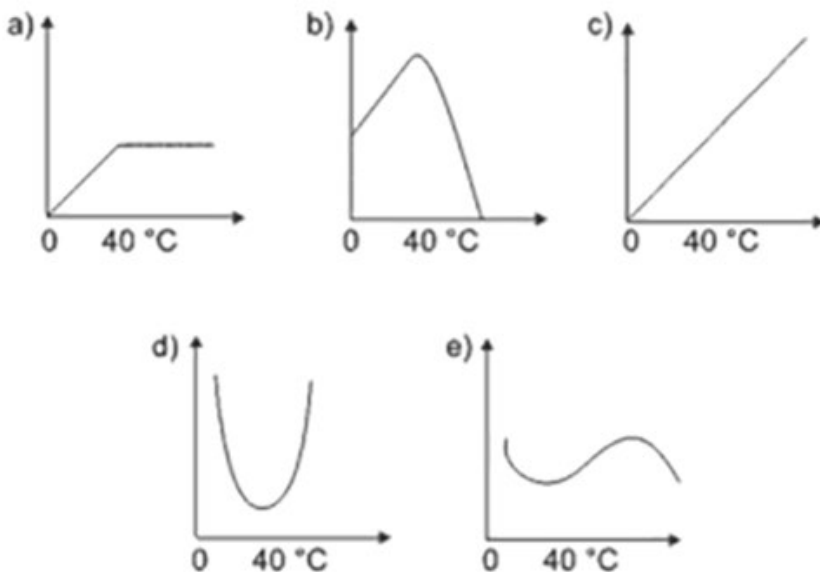
O íon cianeto (CN^-) atua por meio de inibição, ao inativar a enzima citocromo oxidase de forma permanente, o que faz com que a célula pare de realizar respiração celular. Outro exemplo é a penicilina, que inativa a enzima transpeptidase, o que impede a bactéria de constituir sua parede celular, restringindo, assim, sua reprodução.

Referências

UNIFENAS. *Provas anteriores*. Disponível em: <https://unifenas.br/vestibular/provaanteriores.asp>. Acesso em: 24 mar. 2019.

Exercícios

1. (UNIFENAS) Assinale a opção que representa a velocidade das reações enzimática em relação à temperatura:



2. (UNIFENAS) Os organismos vivos possuem a capacidade de sintetizar milhares de moléculas de diferentes tipos em precisas proporções, a fim de manterem o protoplasma funcional. Estas reações de síntese e degradação de biomoléculas, que compõem o metabolismo celular, são catalisadas por um grupo de moléculas denominadas enzimas. Estes importantes catalisadores biológicos podem possuir algumas das seguintes características:

- I. Enzimas são a maior e mais especializada classe de lipídios.
- II. Enzimas possuem grande especificidade para seus substratos e frequentemente não atuam sobre moléculas com pequena diferença em sua configuração.
- III. Enzimas aceleram as reações químicas, sem serem modificadas durante o processo.
- IV. Substratos são substâncias sobre as quais as enzimas agem, convertendo-os em um ou mais produtos.

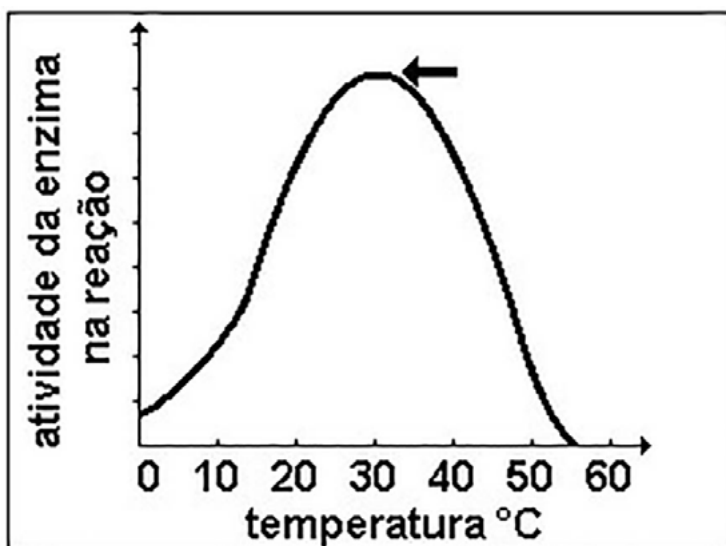
Marque a alternativa correta.

- a) Estão corretas apenas as características I, II e III.
- b) Estão corretas apenas as características II, III e IV.
- c) Estão corretas apenas as características I, III e IV.
- d) Todas as características estão corretas.
- e) Todas as características estão incorretas.

3. (UNIFENAS) "Cerca de 27 milhões de brasileiros têm intolerância ao leite por deficiência na produção de uma enzima do intestino." (FOLHA DE SÃO PAULO, 09/08/98). Sobre a enzima citada no artigo, e as enzimas em geral, podemos afirmar que:

- a) aumentam a energia de ativação necessária para as reações.
- b) atuam de forma inversamente proporcional ao aumento da temperatura.
- c) são altamente específicas em função de seu perfil característico.
- d) são consumidas durante o processo, não podendo realizar nova reação do mesmo tipo.

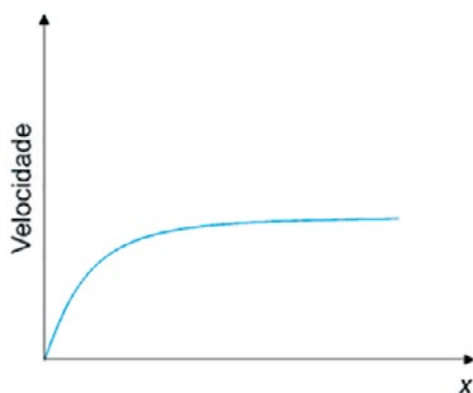
4. (UNIFENAS) O gráfico a seguir representa a atividade enzimática de uma determinada reação em função da temperatura:



A seta indica o ponto:

- a) ótimo de temperatura para a atividade enzimática.
- b) de desnaturação da enzima.
- c) de desnaturação do produto.
- d) mínimo da temperatura para a reação enzimática.
- e) máximo de substrato obtido.

5. (UFU-MG) O gráfico a seguir ilustra uma reação enzimática, onde a quantidade de enzimas é mantida fixa e a velocidade da reação depende da variável x.



Da análise do gráfico e dos seus conhecimentos sobre enzimas, você pode concluir que a variável x refere-se:

- a) à concentração do substrato, e que, portanto, a velocidade de uma reação enzimática aumenta com o aumento da concentração do substrato até certo ponto, permanecendo constante a partir daí.
- b) à temperatura e que, portanto, quanto maior a temperatura, maior a velocidade da reação enzimática.
- c) ao pH do meio e que, portanto, depois da enzima atingir seu pH ótimo de atuação, um aumento de pH não altera a velocidade de reação.
- d) à concentração de substrato e que, portanto, quanto menos substrato, mais rápida é a reação enzimática.
- e) ao pH ou à temperatura, pois as enzimas possuem um pH e uma temperatura ótima, onde sua atuação enzimática é a máxima.

Gabarito: 1-B; 2-B; 3-C; 4-A; 5-A.



Sobre os autores

Anna Laura Duro Barp – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: annalaurabarp@gmail.com

Cristian Roman Bonez – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 171085@upf.br

Déborah Glimm – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: dehglimm@hotmail.com

Francisco Costa Beber Lemanski – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: franlemanski@hotmail.com

Gabriela Kohl Hammacher – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: gkohlhammacher@gmail.com

Larissa Rosa Eckert – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: larissa291@hotmail.com

Lucas Zeni Montenegro – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: lucaszm35@gmail.com

Luciano de Oliveira Siqueira – graduado em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Maria (1997). Especializado em análises clínicas e toxicológicas (1999). Tem título de proficiência em laboratório de hematologia clínica emitido pela Sociedade Brasileira de Hematolo-

gia. Mestre em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade Federal de Santa Maria (2002). Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2009). E-mail: luciano@upf.br

Luísa Fanton Pelle – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: luisafantonpelle@gmail.com

Martina Souilljee Birck – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: tinabirck@hotmail.com

Rodrigo Alberton da Silva – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: rodrigoalbertondasilva@gmail.com

Saulo Bueno de Azeredo – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: saulodeazeredo@yahoo.com.br

Thiago de Bittencourt Buss – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 171511@upf.br

Vanessa Guse – acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: gusevanessa21@gmail.com

Victor Emanuel Angeliero – acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: victorangeliero014@gmail.com

