

# BASES BIOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS

*ANDRÉA FLORINDO DAS NEVES  
ADRIELI RODRIGUES DA COSTA NUNES*

## SOBRE OS AUTORES

### **Andréa Florindo das Neves**

Mestra em Biologia Comparada pela UEM - PR

Bióloga pela UNIPAR - PR

Atualmente, está cursando o último semestre do Doutorado em Genética e Melhoramento, pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento (CAPES 5), pela Universidade Estadual de Maringá, com previsão para defesa em Janeiro de 2018. Realizou estágio de Doutorado Sanduíche na Universidade Juárez Autónoma de Tabasco, em Tabasco, México, no período de abril a setembro de 2017. Em junho de 2013, concluiu o Mestrado em Biologia Comparada (CAPES 4), pela Universidade Estadual de Maringá. Em janeiro de 2011, concluiu o curso de Bacharel em Ciências Biológicas, pela Universidade Paranaense (UNIPAR), campus Toledo/Pr. Nos anos de 2013 e 2014, cursou a habilitação Licenciatura em Ciências Biológicas, pela Universidade Estadual de Maringá. Já atuou como Monitora de Genética, no Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética, da UEM - Pr. Tem experiência na área de cultura de tecidos vegetais, especialmente com cactáceas, Genética Vegetal, Genômica e Técnicas de Biologia Molecular.

### **Adrieli Rodrigues da Costa Nunes**

Mestra em Biotecnologia Ambiental - UEM - PR

Biocientista - UEM - PR

É graduada em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Maringá. Tem mestrado, pela mesma Instituição, em Biotecnologia Ambiental. Tem experiência na área de Biotecnologia Vegetal, com ênfase em cultura de células vegetais para

prospecção de compostos bioativos de interesse farmacológico. Atuou como Monitora de Genética, no Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética da UEM. Atualmente, cursa Doutorado em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Maringá.

# Introdução

Olá, estudante! Neste livro, estudaremos moléculas, estruturas e processos bioquímicos que são compartilhados por grande parte dos organismos vivos. Começaremos nossos estudos falando sobre as células, que são as unidades básicas e fundamentais do nosso corpo. Neste material, você conhecerá as diferenças fundamentais entre uma célula bacteriana e as células do nosso corpo e descobrirá quais são as biomoléculas responsáveis por cada função no organismo. Além disso, veremos como acontece o transporte intracelular de substâncias, por meio do sistema de endomembranas, e como o organismo trabalha para manter o equilíbrio ácido-base.

No decorrer de nosso conteúdo, estudaremos aspectos estruturais dos componentes celulares, de forma a conhecer quais estruturas compõem uma célula, de que forma a célula está organizada e os processos vitais celulares, como a mitose e a meiose. Assim, poderemos reconhecer a importância biológica desses processos. No decorrer do livro, além de aspectos estruturais e funcionais das células, veremos como essas se organizam para formar os tecidos, em especial, os tecidos cartilagosos e musculares; nesse momento, abordaremos a composição desses tecidos e sua importância para o organismo como um todo.

Na terceira unidade, teremos uma introdução ao metabolismo, que consiste em todas as reações bioquímicas que ocorrem em um organismo, em que estudaremos algumas vias metabólicas que o nosso organismo utiliza para a obtenção de energia. Dentre essas vias, estudaremos o ciclo da glicose, o ciclo do ácido cítrico, além do processo de fosforilação oxidativa. Todos esses processos estão envolvidos com a formação do ATP, que é a principal moeda energética da célula.



Dando continuidade ao estudo do metabolismo, concluiremos nossos estudos falando a respeito da síntese e da degradação de duas classes de compostos muito importantes como fontes de energia, os carboidratos e os lipídeos. Estudaremos de que forma nosso organismo, por meio de reações químicas, é capaz de metabolizar carboidratos e lipídeos, a fim de obter a energia necessária para realização de todas as suas atividades.

## UNIDADE I

# A Célula e seus Constituintes Moleculares

*Andréa Florindo das Neves*

Seja bem-vindo a Unidade I! Aqui, vamos aprender alguns conceitos que servirão de base para que você compreenda a dinâmica celular. Vamos começar com o equilíbrio ácido-base e os sistemas de tamponamento, e ver como esse mecanismo funciona para manter o organismo trabalhando em perfeitas condições. Depois, vamos falar sobre as biomoléculas: os carboidratos (aqueles que conhecemos como açúcares), os lipídios, os aminoácidos e as proteínas. Você vai descobrir que toda a imensa diversidade biológica que existe deve-se a diversidade de arranjos e rearranjos dentre esses grupos de moléculas. Veremos também algumas características importantes do sistema de endomembranas e qual a sua função nas células. Por fim, concluiremos essa unidade com um estudo das células procariontes e eucariontes. Vamos entender quais são as diferenças entre essas células, que organelas apresentam e como estão estruturadas.

# O Equilíbrio ácido-base no organismo

Para preservar a função normal das células do organismo, diversos fatores - como a temperatura, osmolaridade, eletrólitos, quantidade de oxigênio, de dióxido de carbono, íon hidrogênio - devem respeitar certos limites. Nesse sentido, um fator muito importante na preservação do metabolismo é a quantidade de hidrogênio livre, que existe dentro e fora das células. Uma variação na concentração de hidrogênio, por menor que seja, pode alterar profundamente o metabolismo celular e grandes alterações podem provocar a morte celular.

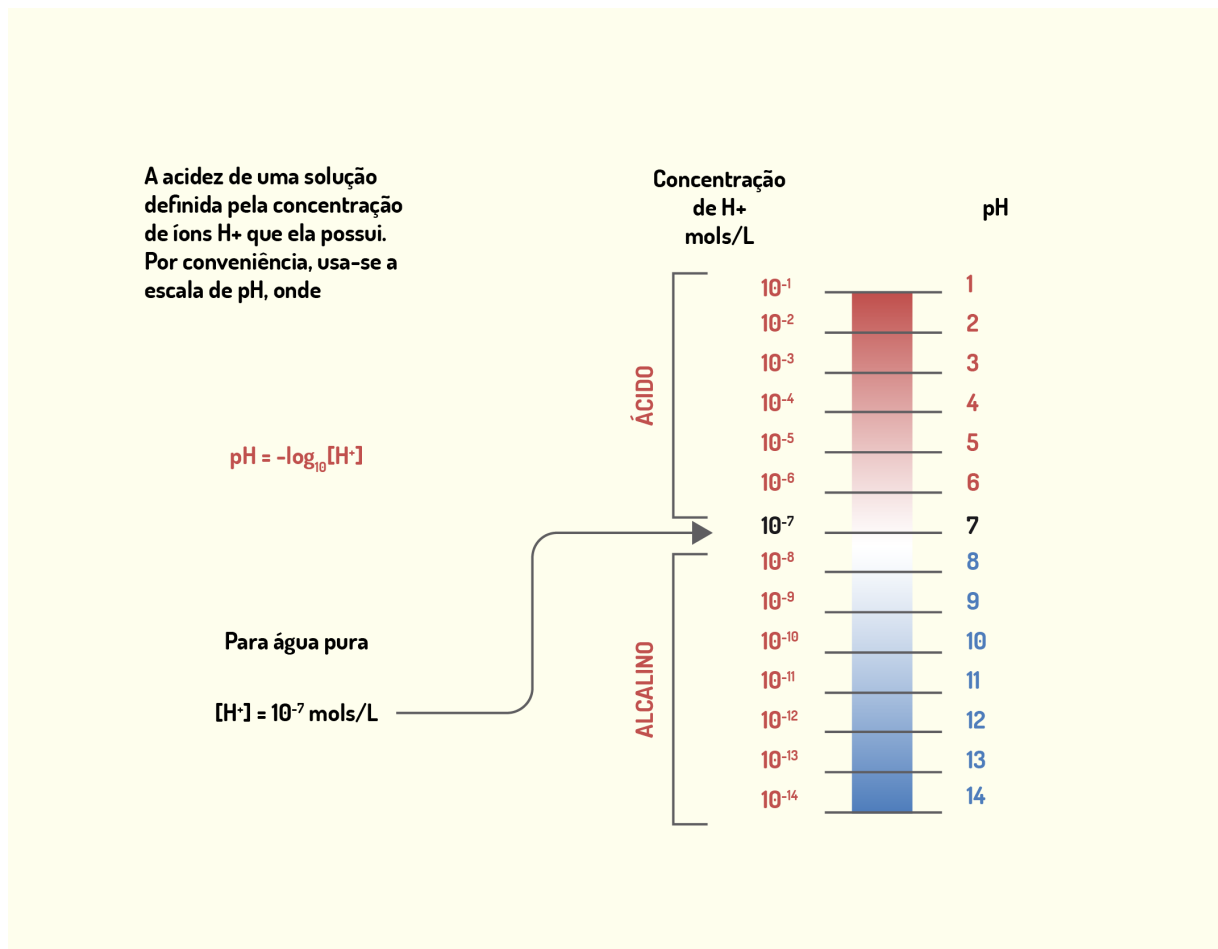
A concentração do hidrogênio livre em um organismo depende da ação de substâncias que disputam o hidrogênio entre si: as que cedem hidrogênio e as que captam o hidrogênio. As substâncias que tendem a ceder hidrogênio em uma solução são chamadas de ácidos, enquanto as substâncias que tendem a captar o hidrogênio nas soluções são as bases. A concentração final do hidrogênio resulta do equilíbrio entre ácidos e bases. A forma como o organismo regula essa concentração dos íons hidrogênio ( $H^+$ ) é importante para a avaliação das alterações do equilíbrio entre os ácidos e as bases, tanto no interior das células (líquido intracelular), quanto no meio líquido que cerca essas células (líquido intersticial) e no sangue (líquido intravascular).

O metabolismo celular produz ácidos, que são liberados continuamente na corrente sanguínea e o organismo neutraliza esses ácidos para prevenir mudanças agudas na concentração de hidrogênio e preservar a função celular. Alterações nesse delicado equilíbrio entre ácidos e bases podem produzir transtornos importantes na função celular e determinar complicações, algumas vezes, severas.

# Conceituando ácido e base

Em uma solução, os ácidos são as substâncias que têm a capacidade de ceder íons hidrogênio, ou seja, um ácido é uma substância capaz de doar prótons ( $H^+$ ). Por outro lado, as bases são as substâncias que têm a capacidade de captar os íons hidrogênio, ou seja, uma base é uma substância capaz de receber prótons. Sendo assim, em uma solução, um ácido forte é capaz de doar muitos íons hidrogênio, enquanto uma base forte poderá captar muitos íons hidrogênio. É por esse motivo que soluções ácidas e básicas nas mesmas concentrações se neutralizam, independente de qual seja o ácido ou a base. A velocidade com que os ácidos e bases doam ou recebem prótons depende da natureza química dos compostos envolvidos.

A quantidade de hidrogênio livre em uma solução pode ser avaliada pelo que chamamos de unidade pH (potência de hidrogênio). As soluções que apresentam um pH entre 0 e 7 são classificadas como ácidas e as soluções que tem o pH entre 7 e 14 são classificadas como básicas ou alcalinas (Figura 1.1).



1FIGURA 1.18 - Escala de pH FONTE: Alberts (2017, p. 93).

De acordo com a sua tendência a doar prótons para a água, os ácidos foram classificados como fortes ou fracos. O ácido clorídrico (HCl) é um exemplo de ácido forte, pois libera prótons com facilidade. O ácido acético, por outro lado, é um ácido fraco: mantém seus prótons mais firmemente quando dissolvido em água. Muitos ácidos importantes para as células, como as moléculas que contêm um grupo carboxila (COOH), são ácidos fracos (ALBERTS, 2017, p. 46).

## Regulação do pH no organismo

A adição de ácidos ou bases à água, mesmo em quantidades pequenas, causa uma rápida alteração no pH. Se, por outro lado, adicionamos ácido ou base ao plasma sanguíneo, veremos que é necessário uma quantidade considerável para que se produzam alterações do pH. No organismo, o balanço entre ácidos e bases é uma busca constante do equilíbrio. Isso ocorre porque o plasma é resistente às variações bruscas do pH. Em outras palavras, o plasma sanguíneo possui mecanismos de defesa contra as variações do pH.

Existem dois tipos de mecanismos de defesa do organismo nesse sentido: os químicos e os fisiológicos. No entanto, eles estão intimamente relacionados com sua forma de ação. Os **mecanismos químicos** compreendem um conjunto de substâncias que têm a capacidade de reagir tanto com ácidos, quanto com bases, neutralizando-os e dificultando as variações bruscas do pH. Os **mecanismos fisiológicos** compreendem dois órgãos - pulmões e rins - que agem eliminando substâncias indesejáveis ou que existem em excesso, sejam ácidos ou bases, e mantendo outras, conforme a necessidade.

Os pulmões são responsáveis pelo mecanismo de defesa de natureza respiratória, que é o mais imediato para corrigir alterações agudas. O dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) é o principal produto do metabolismo, que gera o ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) por reação química com a água ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Por meio da respiração, os pulmões eliminam o dióxido de carbono, baixando o teor de ácido no sangue.

O mecanismo de defesa fisiológica promovido pelos rins são mais lentos e tardios, de maneira que seus efeitos não respondem à variações rápidas de pH. No equilíbrio ácido-base, a função principal dos rins é promover a eliminação ou não de bicarbonato, de acordo com as necessidades do organismo.

## “Sistemas tampão”

Assim como a água, o interior das células também é mantido próximo da neutralidade. Isso é realizado por meio da presença de ácidos e bases fracas (tampões) que podem liberar ou receber prótons próximos do pH 7, mantendo o ambiente celular relativamente constante sob uma grande variedade de condições (ALBERTS, 2017, p. 46). Um par de substâncias que têm a capacidade de reagir tanto com um ácido, quanto com uma base recebe o nome de "sistema tampão" ou "sistemas de tamponamento". Esse sistema é formado por um ácido fraco e o seu sal de uma base forte, em relação constante, para combinar com ácidos e bases em excesso e evitar variações do pH.

Tampões são substâncias que dificultam as oscilações do pH por meio da adição de ácidos ou bases. Como o metabolismo gera muito ácido, os tampões são fundamentais ao organismo para a regulação do equilíbrio ácido-base. Esta depende da atuação dos "sistemas tampão" existentes no sangue, nos tecidos e no interior das células. Na Tabela 1.1 estão relacionados os principais "sistemas tampão" do organismo e as suas quantidades relativas.

COMPOSIÇÃO DO SISTEMA	PERCENTUAL DO TOTAL
Bicarbonato/Ácido carbônico	64%
Hemoglobina/Oxihemoglobina	28%
Proteínas ácidas/Proteínas básicas	7%
Fosfato monoácido/Fosfato diácido	1%

1QUADRO 1.2 - Principais sistemas "tampão" do organismo. O sistema do bicarbonato é o mais abundante e extremamente importante na neutralização dos ácidos formados pelo metabolismo celular. FONTE: Souza e Elias (2006, p. 285)

No sistema bicarbonato/ácido carbônico, que é o de maior importância na regulação do pH, o bicarbonato é a base forte e o ácido carbônico é o ácido fraco. E como age esse sistema? Quando um ácido acumula-se no sangue, o bicarbonato

combina-se com esse ácido, alterando assim o equilíbrio próprio do "sistema tampão". Então, o ácido carbônico em excesso se dissocia em  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , e o dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) é eliminado pelos pulmões.

Os "sistemas tampão" agem sincronizados e todos participam da regulação do pH. Eles também se alteram para restabelecer o pH e, depois, buscam refazer o seu próprio equilíbrio químico. O plasma sanguíneo possui um pH que varia dentro do estreito limite de 7,35 e 7,45.

## Distúrbios do equilíbrio ácido-base

As alterações do equilíbrio ácido-base são provocadas pelas variações na concentração de íon hidrogênio no sangue. Quando existe um aumento na quantidade de íons hidrogênio, ocorre uma redução do pH, o que leva ao surgimento da acidose - lembre-se que o pH de uma solução é o inverso da sua concentração de íons hidrogênio, e que as substâncias com pH entre 0 e 7 são chamadas de ácidas. Por outro lado, quando ocorre uma redução na quantidade de íons hidrogênio, o pH aumenta, produzindo alcalose (substâncias com pH entre 7 e 14 são chamadas de alcalinas ou básicas).

Já sabemos que o organismo não tolera muito bem essas alterações pronunciadas do pH. A faixa de tolerância do organismo humano está entre 6,8 e 7,8. Abaixo ou acima desses limites, essas alterações se tornam extremamente difíceis de reverter. A acidose ou a alcalose podem ser de natureza metabólica ou respiratória, conforme a sua origem. Naturalmente, existe um balanço delicado entre os componentes metabólico e respiratório, e esse balanço é responsável por determinar a estabilidade do pH. A seguir, estão relacionados os quatro distúrbios ocasionados por grandes alterações de pH:

- *Acidose metabólica*: O organismo acumula ácidos provenientes do metabolismo, e o pH do sangue é reduzido.
- *Acidose respiratória*: O organismo acumula  $\text{CO}_2$  não eliminado adequadamente por meio da ventilação, e o pH é reduzido.



- *Alcalose metabólica*: O organismo acumula bases em excesso, como o bicarbonato por exemplo, e o pH aumenta.
- *Alcalose respiratória*: O organismo elimina CO<sub>2</sub> em excesso, devido a hiperventilação, e o pH se eleva.

# Carboidratos, Lipídios, Aminoácidos e Proteínas

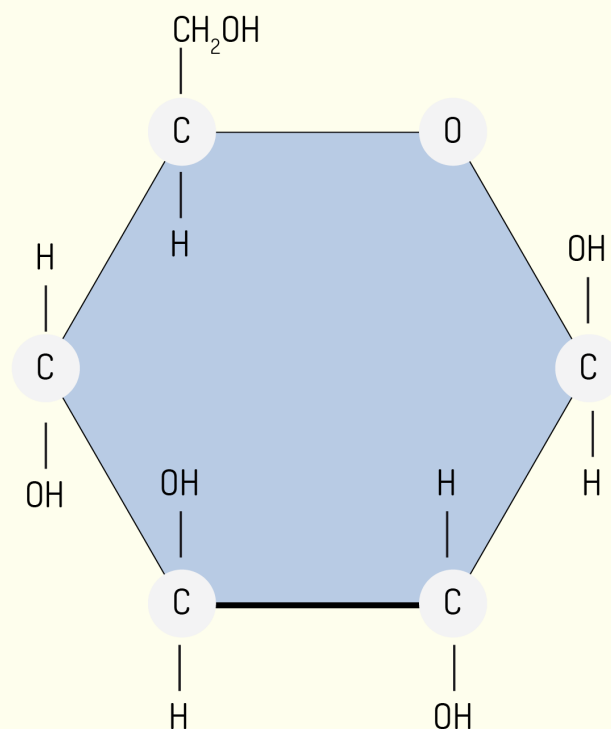
As interações bioquímicas que ocorrem nas células, entre as milhares de moléculas existentes, são responsáveis por manter a vida dessa célula e de todo o organismo. Os responsáveis por essas interações são os constituintes moleculares, e essas reações acontecem em meio aquoso. Por conta disso, a água é indispensável para a atividade metabólica e é o componente mais abundante nas células (com exceção das células ósseas). A água possui uma natureza polar, servindo como solvente natural para íons, minerais e outras substâncias, além de ser o meio de dispersão para os componentes do citoplasma. A seguir, vamos conhecer as demais biomoléculas e suas principais funções dentro das células.

## Carboidratos

Os carboidratos são as biomoléculas de maior abundância na Terra. Alguns carboidratos, como o açúcar comum e o amido, representam a base da alimentação na maior parte do mundo. Além disso, a oxidação dos carboidratos é a principal via metabólica que fornece energia para a maioria das células que não realiza

fotossíntese. De acordo com o seu tamanho, os carboidratos estão classificados em três classes principais: monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos (a palavra "sacarídeo" é derivada do grego *sakcharon* que significa açúcar).

Os monossacarídeos são também chamados de açúcares simples, e o monossacarídeo mais abundante na natureza é o açúcar com seis átomos de carbono presentes na molécula, a D-glicose, também conhecida como dextrose (Figura 1.2). Já, os oligossacarídeos são compostos por cadeias curtas de monossacarídeos, unidos entre si por ligações chamadas glicosídicas. Os dissacarídeos, formados por duas unidades de monossacarídeos, são os mais abundantes. O principal representante dessa classe é a sacarose, ou açúcar-da-cana, que é formada por dois monossacarídeos, com seis átomos de carbono: D-glicose e D-frutose. O sufixo "-ose" está presente nos nomes de todos os mono e dissacarídeos comuns.



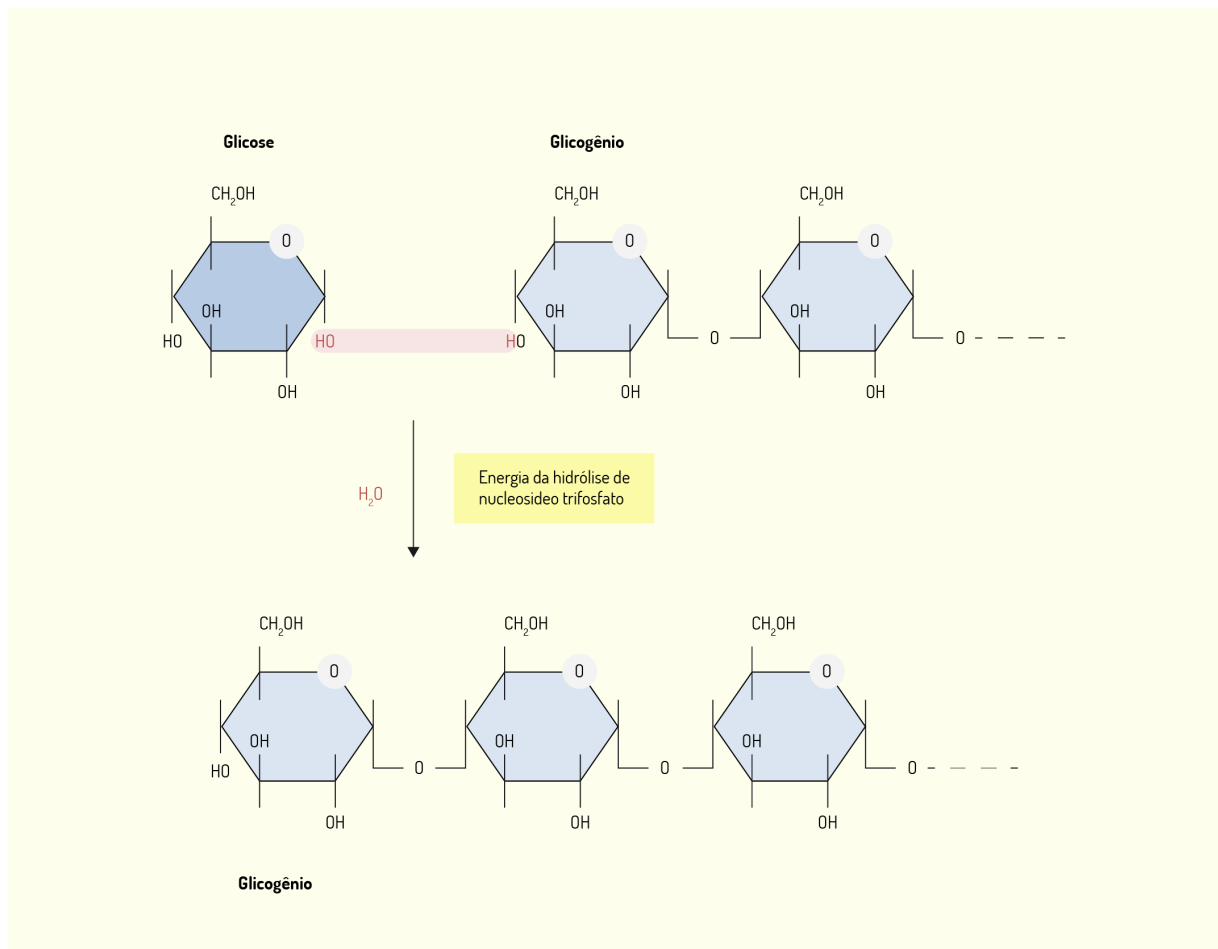
**UM AÇÚCAR**

1FIGURA 2.18 - Representação da estrutura molecular de um açúcar FONTE: Alberts (2017, p. 48).

Por sua vez, os polissacarídeos são aqueles formados por mais de vinte unidades em cadeia, e podem chegar a ter centenas ou milhares de unidades monossacarídicas. Ou seja, são polímeros de monossacarídeos. Essas cadeias podem ser lineares (como é o caso do polissacarídeo chamado celulose) ou ramificadas (no caso do glicogênio). Amido e celulose são polissacarídeos de origem vegetal que consistem em repetições do monossacarídeo D-glicose, mas diferem entre si no tipo de ligação glicosídica, o que confere propriedades e funções biológicas diferentes.

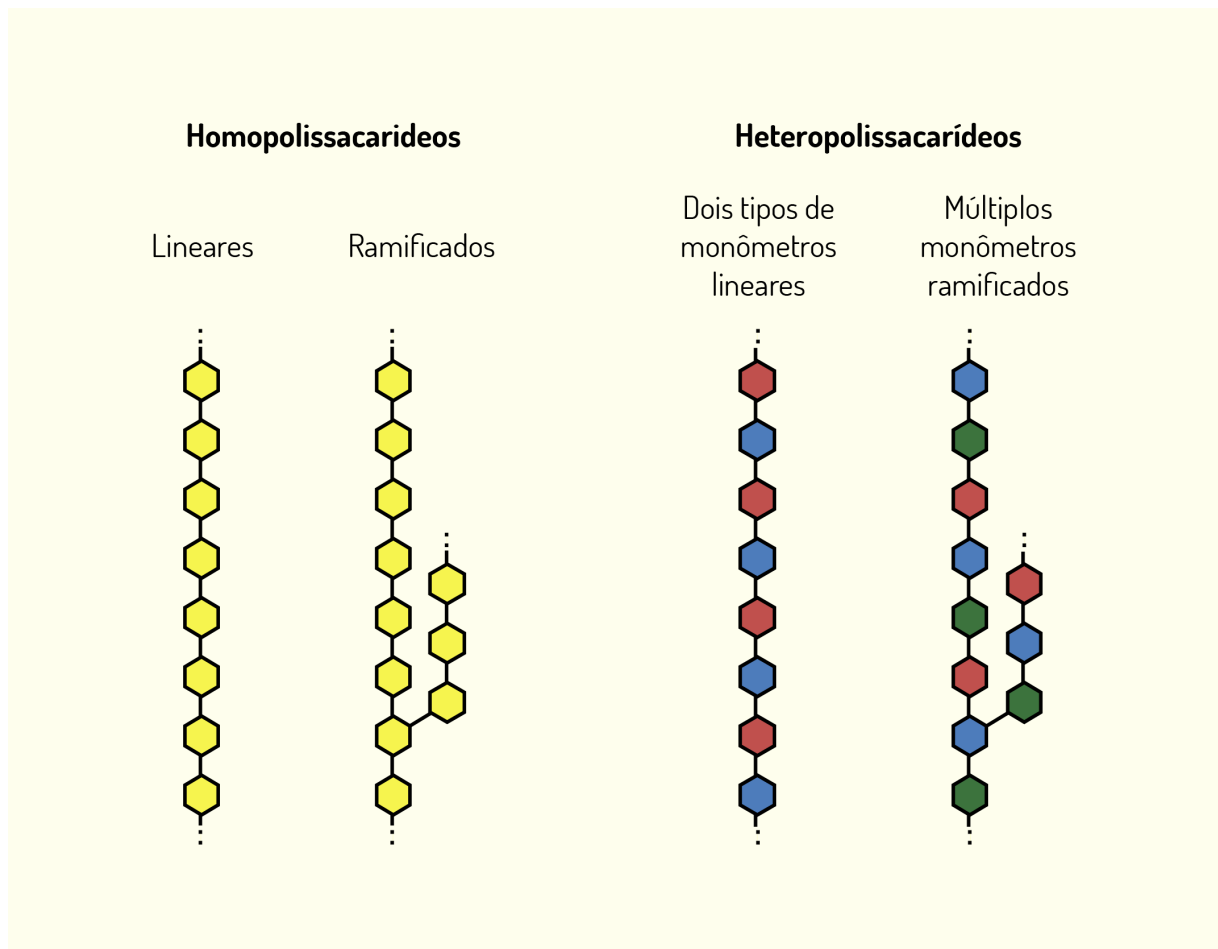
Com relação a constituição do polissacarídeo, eles também podem ser classificados em:

*Polissacarídeos simples ou homopolímeros:* são os polissacarídeos constituídos pela repetição de um único tipo de monossacarídeo e como exemplo podemos citar o amido e o glicogênio, que são formados unicamente por repetições de D-glicose e não contêm nenhum outro tipo de molécula (Figura 1.3).



1FIGURA 3.18 - Síntese do polissacarídeo glicogênio pela adição de glicose (monossacarídeo). Essa reação envolve a perda de água e consumo de energia FONTE: Alberts (2017, p. 71).

*Polissacarídeos complexos ou heteropolímeros:* constituídos por mais de um tipo de monossacarídeo. Apesar de serem menos frequentes nas células, são biologicamente muito importantes, como os polissacarídeos que fazem parte das moléculas dos receptores na membrana celular. Confira na figura 1.4 as diferenças entre essas duas classes de polissacarídeos.



1FIGURA 4.18 - Os polissacarídeos podem ser compostos por um, dois, ou vários monossacarídeos diferentes, ligados entre si por cadeias lineares ou ramificadas de comprimento variado FONTE: Nelson; Cox (2002, p. 233).

Existem alguns polissacarídeos que estão associados à superfície externa da membrana plasmática das células. Eles têm uma função estrutural e informacional, inclusive sendo parte das moléculas dos receptores. São encontrados também como reserva nutritiva para uso quando há uma necessidade metabólica.

Os polissacarídeos de reserva são o glicogênio (no caso das células animais) e o amido (nas células das plantas). Ambos são homopolímeros de D-glicose. O glicogênio concentra-se no citoplasma das células animais, tem forma granular com diâmetro de 15 a 30 nm (nanômetros), e geralmente está disposto em aglomerados. Além do polissacarídeo, os grânulos de glicogênio contêm proteínas responsáveis

pela sua síntese e despolimerização. Já, o amido é a forma como a célula vegetal armazena sua fonte de energia e é composto por dois tipos de molécula: a amilose (polímero linear) e a amilopectina (polímero ramificado).



## Fique por dentro

As células hepáticas e musculares estriadas de mamíferos contêm grandes depósitos de glicogênio. O glicogênio armazenado no fígado pode chegar a 10% do peso desse órgão, e ele é degradado no intervalo entre as refeições, para manter níveis adequados de glicose no sangue. A glicose obtida pela quebra do glicogênio nas células musculares, no entanto, não contribui para os níveis de glicemia, pois é usada, principalmente, como fonte de energia para a contração muscular.

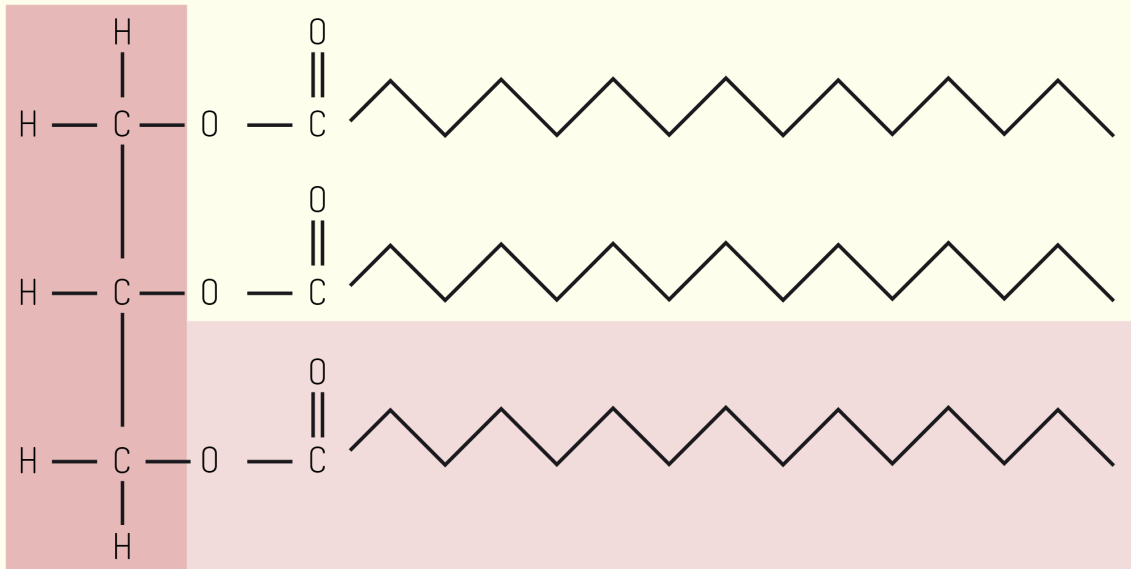
Os polissacarídeos estruturais e informacionais, cuja maioria são heteropolímeros, após serem sintetizados pelas células, localizam-se na superfície celular. Eles atuam no reconhecimento entre as células para formar os tecidos, na constituição dos receptores celulares e nas ligações estruturais entre o citoplasma e a matriz extracelular. Em conjunto com as proteínas, esses polissacarídeos estruturais fazem parte do glicocálice das células animais e das paredes celulares de bactérias e plantas.

## Lipídios

Neste tópic, vamos aprender sobre os lipídios, uma outra classe de moléculas que constituem a célula. Os lipídios biológicos compreendem um grupo de compostos que, apesar de apresentarem estrutura química diferente entre si, são todos insolúveis em água. Os lipídios são compostos de carbono que podem ser extraídos de células e tecidos por solventes orgânicos não-polares (como éter, clorofórmio, benzeno). Ao contrário do que é habitual, a classificação dos lipídios é realizada conforme a sua solubilidade nestes solventes, e não pela sua estrutura química (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2000).

As funções biológicas desempenhadas pelos lipídios são diversas, assim como a sua diversidade química. Considerando essas funções principais, os lipídios são divididos em: lipídios de reserva nutritiva e lipídios estruturais. Com certeza, vocês já ouviram falar muito nas vitaminas A, E e K. Pois então, essas vitaminas são lipídios responsáveis por importantes atividades fisiológicas. Os hormônios esteróides, por exemplo, também são lipídios, e têm por função transportar informações dentro do organismo. Vamos detalhar um pouco mais essas duas classes de lipídios:

*Lipídios de reserva nutritiva:* as reservas nutritivas de natureza lipídica são compostas de gorduras neutras, que, por sua vez, são ésteres de ácidos graxos com o glicerol ou a glicerina. As moléculas de gordura neutra podem apresentar um resíduo de ácido graxo (sendo então chamada de monoacilgliceróis), dois resíduos (diacilgliceróis), ou, mais comumente, três resíduos de ácidos graxos (triacilgliceróis ou triglicerídeos) (Figura 1.5). Os depósitos intracelulares de lipídios constituem-se basicamente de triglicerídeos, com uma pequena quantidade de diacilgliceróis e monoacilgliceróis. Quase todos os tipos celulares apresentam esses depósitos, porém, as células adiposas são as células especializadas para acumular as gorduras neutras.



### Triacilglicerol

1FIGURA 5.18 - Representação da arquitetura molecular de um lipídio de reserva nutritiva, do tipo triglicérides  
FONTE: Zaha *et al.*, (2014, p. 13).

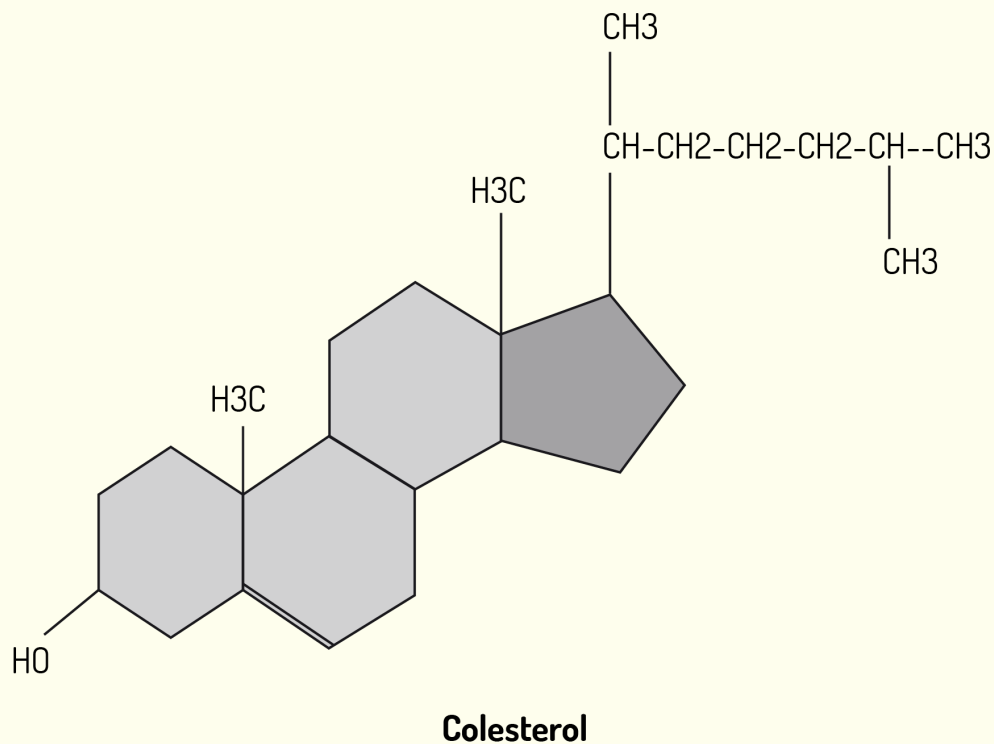
*Lipídios estruturais:* são componentes estruturais de todas as membranas existentes em uma célula (membrana plasmática, envoltório nuclear, retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, mitocôndrias, cloroplastos...). Ao longo dessa unidade, vamos conhecer melhor essas estruturas e organelas celulares. As características físicas e químicas dos lipídios conferem muitas propriedades à essas membranas, e a complexidade dos lipídios estruturais é muito maior que a dos lipídios de reserva. Os lipídios estruturais possuem moléculas longas e dotadas de uma extremidade polar (ou seja, que possui carga elétrica) e hidrofílica (que tem afinidade com a água); e uma longa cadeia apolar, não-ionizada, e hidrofóbica (que não tem afinidade com a água e é solúvel em lipídios).



Os lipídios que exercem uma função essencialmente estrutural, como parte do sistema de membranas das células, são os fosfolipídios, os glicolipídios e o colesterol. Os fosfolipídios, também chamados de fosfoacilgliceróis, são moléculas pequenas, formadas por longas cadeias de ácido graxo e glicerol, ligadas a um grupo altamente polar (ácido fosfatídico). Os fosfolipídios são moléculas anfipáticas, ou seja, moléculas que apresentam uma região hidrofílica (solúvel em meio aquoso) e uma região hidrofóbica (insolúvel em água, mas solúvel em lipídios e solventes orgânicos). Essa propriedade dos lipídios é muito importante para a dinâmica das membranas celulares, que são compostas por fosfolipídios.

Os glicolipídios são constituídos por duas moléculas de ácidos graxos, uma molécula de glicerol e também moléculas de carboidratos, geralmente a D-galactose. Um importante exemplo de glicolipídios são os gangliosídeos, que estão presentes nas células do sistema nervoso.

O colesterol (Figura 1.6) está presente na membrana plasmática das células animais, e também nas membranas das mitocôndrias e do retículo endoplasmático, porém em quantidade muito menor. O colesterol causa diminuição na fluidez das membranas. Nas células dos vegetais, que não possuem colesterol, ele é substituído por outros esteróis (fitoesteróis).



1FIGURA 6.18 - Representação da arquitetura molecular do colesterol, um lipídio estrutural FONTE: Zaha *et al.* (2014, p. 13).

Mais adiante, vamos estudar as membranas celulares e veremos que são constituídas por uma bicamada lipídica. A estrutura dos lipídios tem uma grande importância biológica nesse sentido, pois permite a interação hidrofóbica, responsável pela formação dessas membranas, e a fixação das proteínas das membranas, além de outras coisas.

Algumas doenças humanas são causadas pelo acúmulo anormal de lipídios de membrana. A mais comum se chama doença de Tay-Sachs, onde o gangliosídeo GM2 (um tipo de lipídio de membrana) acumula-se nas células do cérebro e do baço, devido à falta da enzima hexosaminidase A. Essa enzima tem a função de degradar esses gangliosídeos à medida que novas moléculas dele são sintetizadas, promovendo a sua renovação. Os sintomas da doença de Tay-Sachs são retardamento progressivo no desenvolvimento, paralisia, cegueira e morte aos 3 ou 4 anos de idade.

## Aminoácidos e proteínas

As proteínas formam a maior parte da massa seca de uma célula, por isso, quando observamos uma célula através de um microscópio ou estudamos o funcionamento dessa célula, estamos, essencialmente, observando proteínas. As proteínas que são enzimas têm por função catalisar todas as diversas reações químicas que ocorrem em um organismo. Você consegue imaginar quantas reações como estas podem estar sendo catalisadas neste momento, no seu corpo? Com certeza são muitas, não é? Além disso, as proteínas presentes na membrana plasmática formam canais e bombas que controlam e permitem a passagem de pequenas moléculas para dentro e fora das células. Outras proteínas agem como mensageiras, transportando informação de uma célula para outra ou dentro da própria célula, ativando reações em cascata. Enfim, as funções das proteínas são muito diversas, e para entender, por exemplo, como os músculos se contraem ou como as células do nosso Sistema Nervoso são capazes de conduzir eletricidade, é necessário estudar sobre as proteínas, e é isso que você vai aprender nesta parte da Unidade I. Vamos começar falando sobre os aminoácidos, porque são eles que constituem as proteínas.

# Aminoácidos

Os aminoácidos são ácidos orgânicos que possuem um átomo de carbono  $\alpha$  ( $C\alpha$ ) ligado a quatro grupamentos químicos distintos:

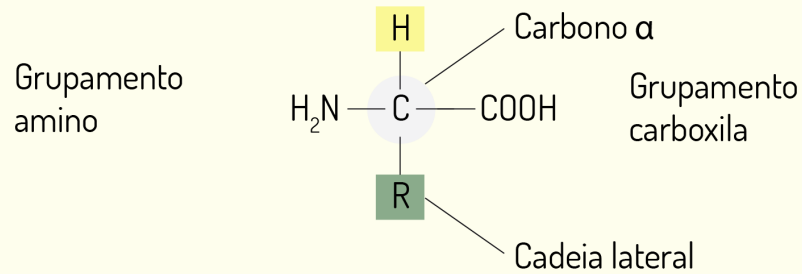
Um grupamento amínico ( $-NH_2$ );

- Um grupamento carboxílico ( $-COOH$ );
- Um átomo de hidrogênio ( $-H$ );
- Um grupamento variável, denominado cadeia lateral ou radical ( $-R$ ).

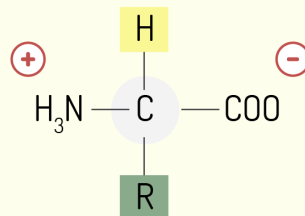
O grupamento R determina as diferenças estruturais entre os aminoácidos. Observe a figura 1.7, que esquematiza a fórmula geral de um aminoácido, e a figura 1.8, onde está representada a estrutura de todos os vinte aminoácidos conhecidos, divididos em apolares e polares (o que influenciará a solubilidade do aminoácido na água), onde os polares estão subdivididos conforme a sua carga (polares sem carga, polares com carga negativa e polares com carga positiva).

## O AMINOÁCIDO

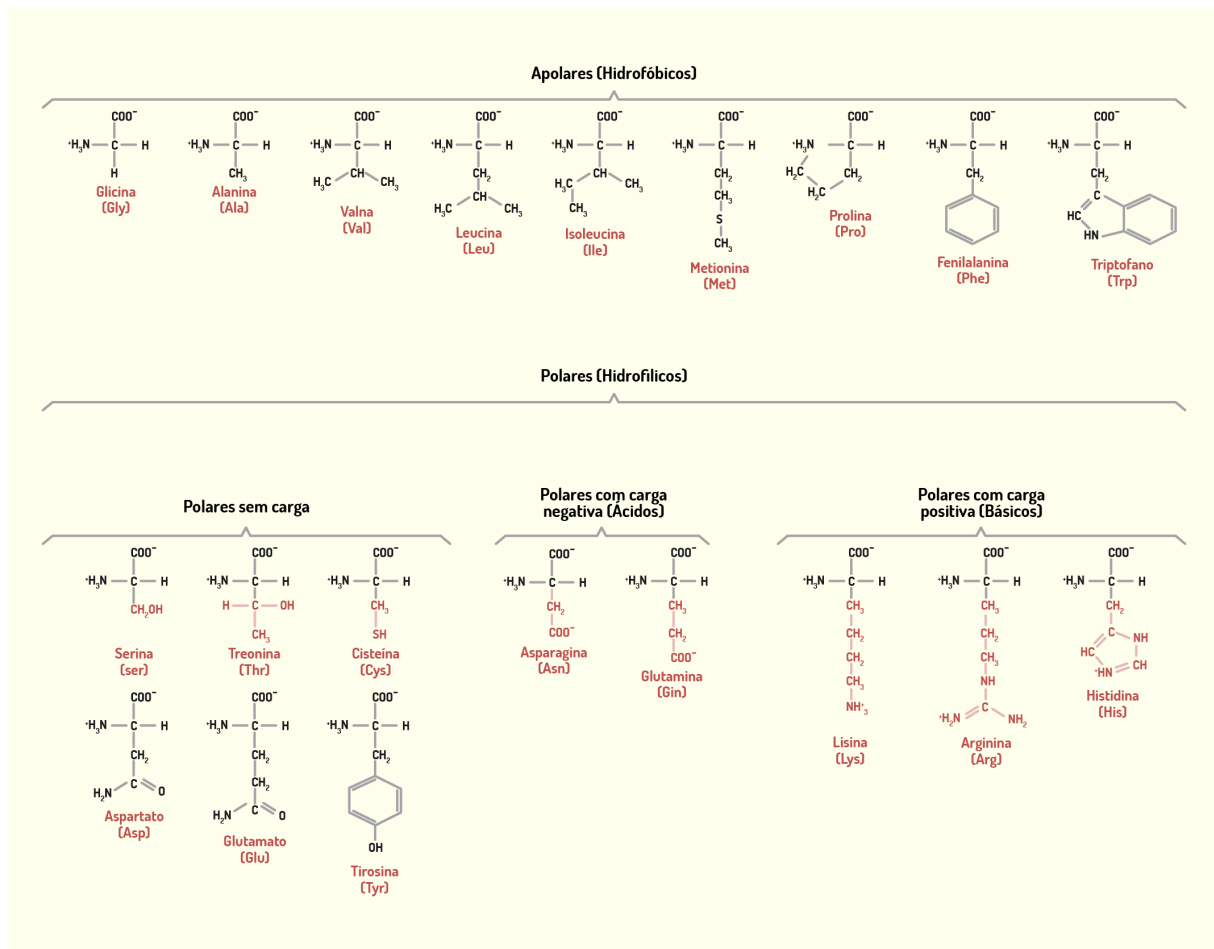
A fórmula geral de um aminoácido é



**R é geralmente uma das 20 diferentes cadeias laterais.  
Em pH 7, tanto o grupamento amino quanto o  
grupamento carboxila estão ionizados.**



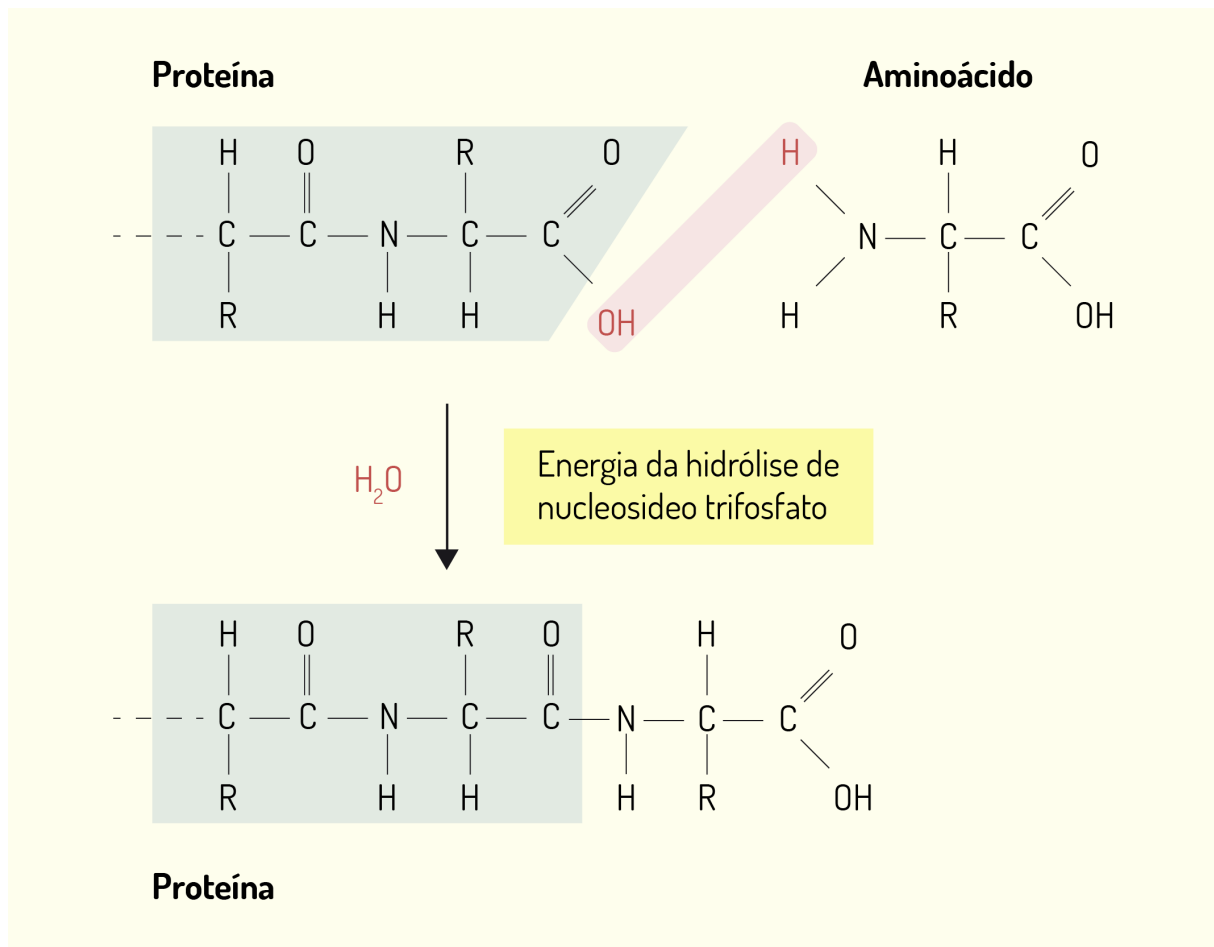
1FIGURA 7.18 - Fórmula geral de um aminoácido FONTE: Alberts (2017, p. 112)



1FIGURA 8.18 - Representação da estrutura química dos vinte aminoácidos que compõem as proteínas

FONTE: Zaha *et al.* (2014, p. 7).

Para formar uma molécula proteica, os aminoácidos vão se unindo por uma ligação covalente - chamada ligação peptídica - entre o grupamento carboxílico de um aminoácido e o grupamento amínico de outro aminoácido, numa reação que libera uma molécula de água (Figura 1.9). A molécula formada após essa ligação gera um peptídeo, nesse caso, um dipeptídeo, porque corresponde a combinação de apenas dois aminoácidos. A união de poucos aminoácidos origina oligopeptídeos. Um polipeptídeo, por sua vez, é formado por muitos aminoácidos, chegando a mais de 1.000 aminoácidos.



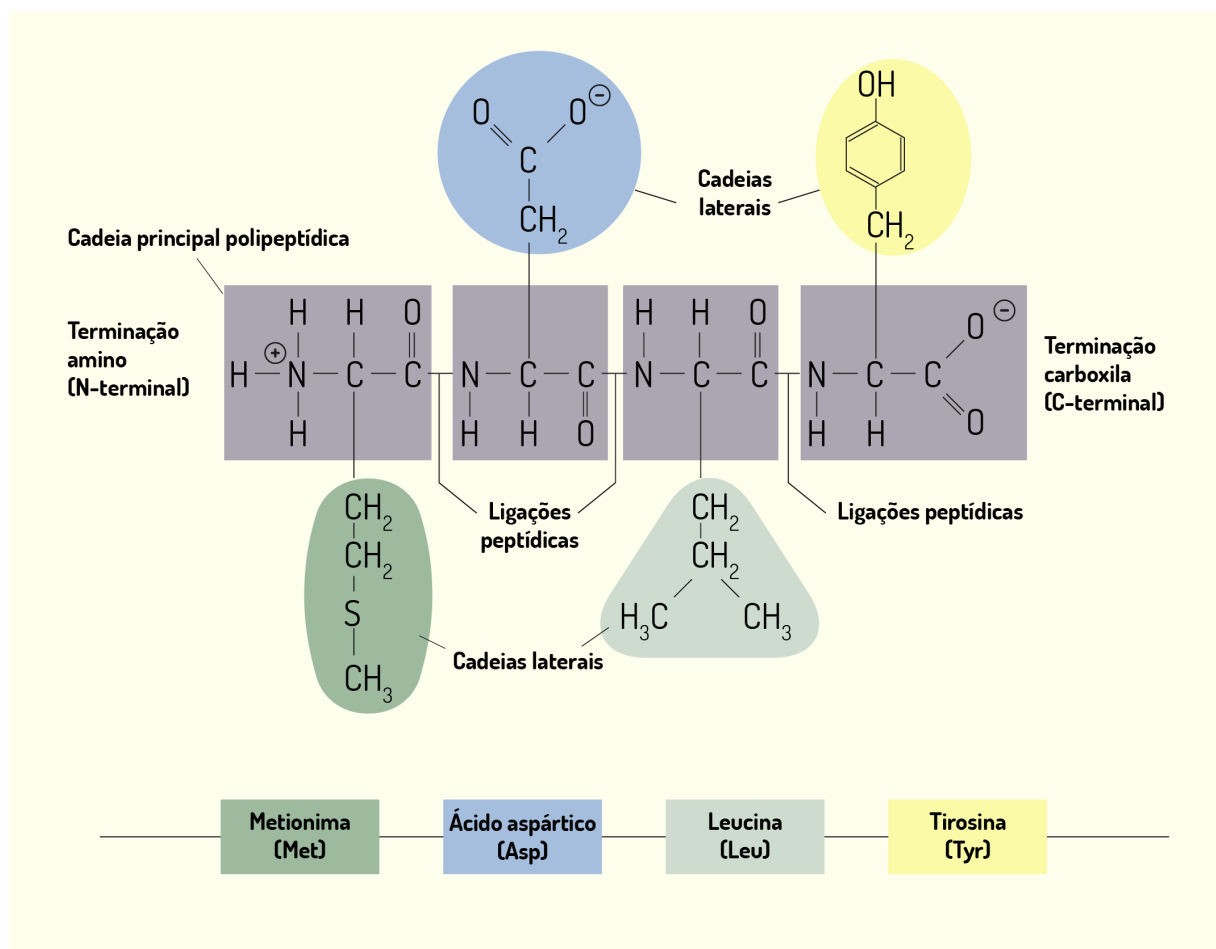
1FIGURA 9.18 - A síntese de uma molécula proteica, que também envolve a perda de água e consumo de energia FONTE: Alberts (2017, p. 71).

Cerca de 300 aminoácidos adicionais já foram encontrados nas células, apresentando uma grande variedade de funções, porém eles não aparecem na composição de proteínas. Podemos citar aqui a ornitina e a citrulina, que são intermediárias importantes na biossíntese da arginina, que é um outro aminoácido, e no ciclo da uréia.

Agora que você já aprendeu sobre as características e propriedades dos aminoácidos que formam as proteínas, vamos estudar um pouco mais sobre elas e os processos que levam à sua formação.

# Proteínas

As proteínas consistem em uma cadeia principal polipeptídica, com grupos laterais ligados a ela. Cada proteína difere no número e na sequência de aminoácidos que as compõem, e, conseqüentemente, nas cadeias laterais, que são quimicamente distintas, conferindo particularidades às proteínas e tornando-as diferentes umas das outras. A sequência de aminoácidos numa proteína sempre é representada na direção N para C-terminal, ou seja, terminação amino para terminação carboxila. Observe essas características na figura 1.10.

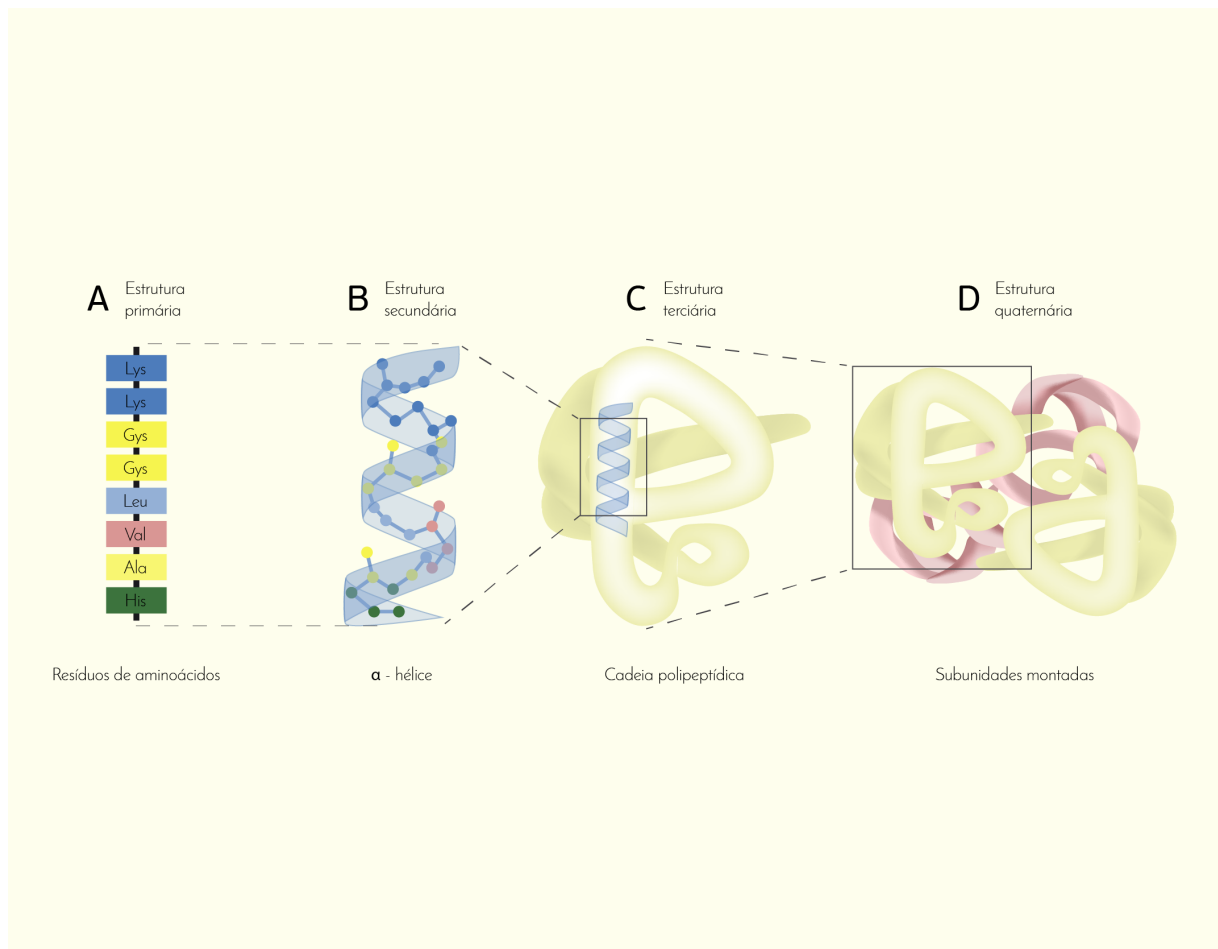


1FIGURA 10.18 - Os componentes de uma proteína FONTE: Alberts (2017, p. 110).



A síntese de uma cadeia polipeptídica - que nada mais é do que a polimerização, ou junção, de aminoácidos em sequência - é realizada por meio de um processo chamado tradução, que é determinado pela informação contida no RNA mensageiro (mRNA), que, por sua vez, contém informações transcritas do próprio DNA. Este é um processo em cascata (transcrição das informações contidas no DNA para um mRNA, seguido da tradução das informações do mRNA em aminoácidos), que é responsável pela expressão de todos os genes que existem em nosso DNA.

Após sua síntese, a proteína assume uma organização espacial específica e necessária, para que possa desempenhar a sua função. A essa organização chamamos de conformação nativa. A combinação de vários fatores, principalmente as interações entre os grupamentos químicos dos aminoácidos presentes nessa proteína, é quem determina a sua estrutura tridimensional. Considera-se quatro níveis de organização estrutural para análise das proteínas, variando do menor ao maior grau de complexidade: estruturas primária, secundária, terciária e quaternária (Figura 1.11). A seguir, vamos ver uma pequena descrição sobre as características de cada uma dessas estruturas.



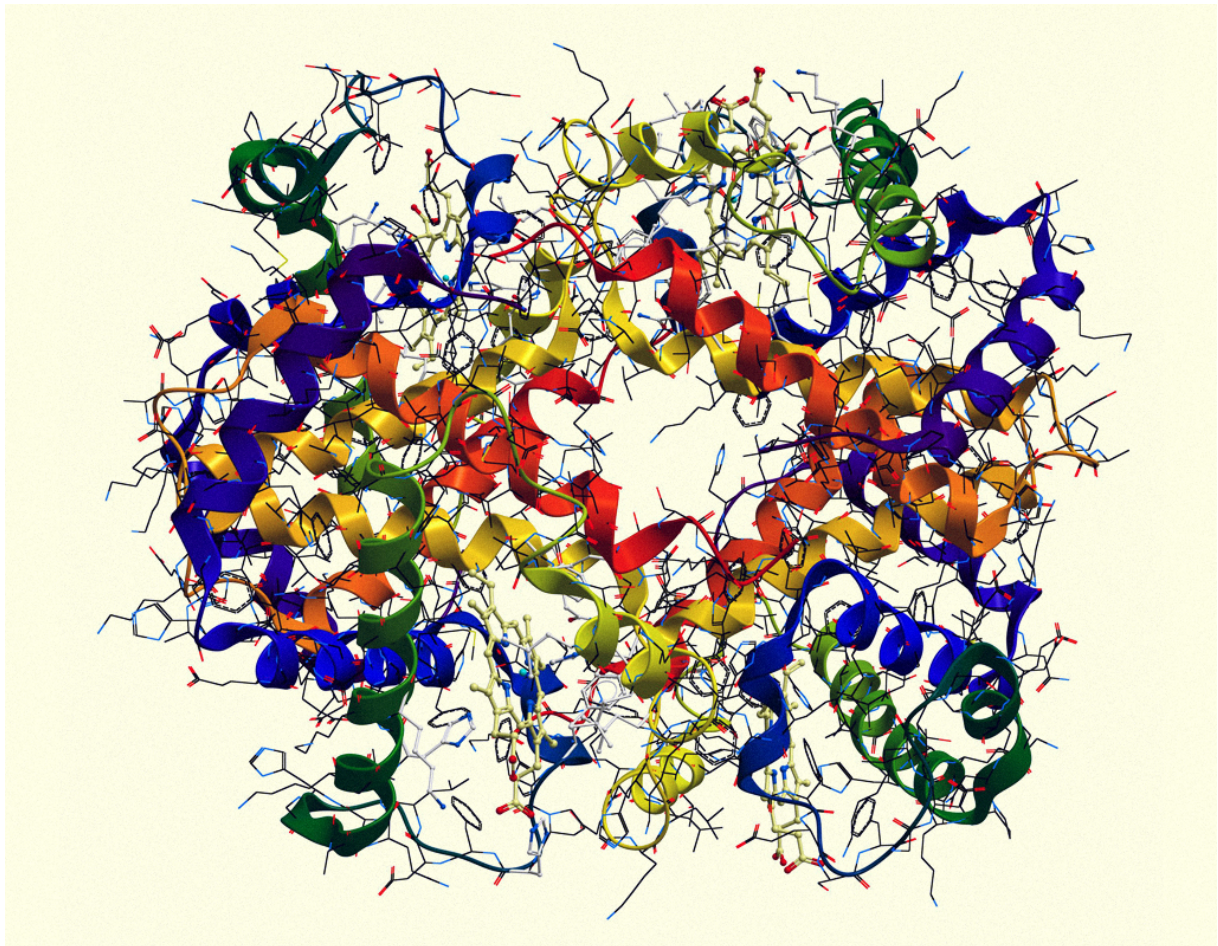
1FIGURA 11.18 - Desenho da estrutura tridimensional de uma proteína com os diferentes níveis organizacionais FONTE: Nelson; Cox (2002, p. 100).

*Estrutura primária:* como o próprio nome já diz, é o primeiro nível de organização da estrutura, e corresponde à própria seqüência de aminoácidos (Figura 1.11.A).

*Estrutura secundária:* nesse nível, verifica-se a presença de dobramentos na cadeia polipeptídica, provocados pelos diversos arranjos espaciais de aminoácidos. Esses dobramentos são denominados estruturas secundárias, cujas mais comuns são a  $\alpha$  -héllice (formadas por pontes de hidrogênio entre os aminoácidos de uma mesma cadeia polipeptídica), a folha  $\beta$  -pregueada (quando os aminoácidos assumem a conformação de uma folha pregueada) e as curvaturas (que geralmente ocorrem na superfície da proteína e possibilitam a compactação de proteínas volumosas) (Figura 1.11.B).

*Estrutura terciária:* refere-se à forma como a cadeia polipeptídica está enovelada, e inclui o arranjo tridimensional dos átomos da molécula. Esses enovelamentos formam unidades globulares chamadas de domínios (Figura 1.11.C).

*Estrutura quaternária:* formada quando existe mais de um polipeptídio constituindo as subunidades de uma proteína (Figura 1.11.D), por exemplo, a molécula da hemoglobina, que é chamada de tetramérica, por ser composta de quatro cadeias polipeptídicas formando as subunidades (Figura 1.12). Cada subunidade se liga a uma molécula de oxigênio, para fazer o transporte de  $O_2$ .



1FIGURA 12.18 - Molécula da hemoglobina FONTE: Alberts, (2017, p. 123).

As enzimas constituem uma classe de moléculas proteicas que são capazes de acelerar intensamente determinadas reações químicas, tanto para sintetizar, quanto para degradar outras moléculas. Elas são as principais responsáveis pela eficiência dos processos químicos nas células. Existe uma frase muito conhecida que diz: "Todas as enzimas são proteínas, mas nem todas as proteínas são enzimas". As proteínas são uma classe altamente diversificada de macromoléculas, da qual fazem parte o grupo das enzimas.

## Reflita

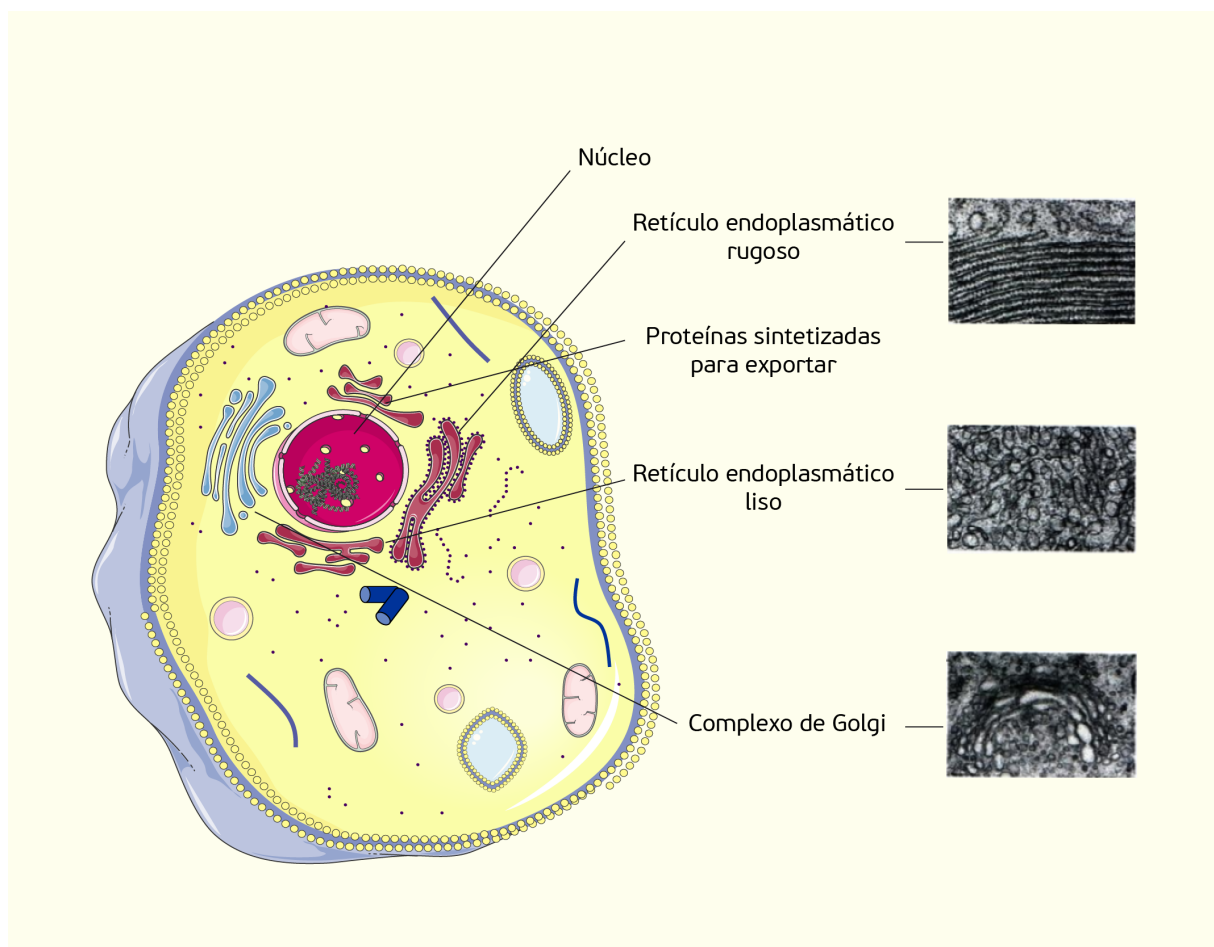
Entre as pessoas que buscam o corpo perfeito, a utilização de suplementos vitamínicos como o "whey protein" vem ganhando cada vez mais adeptos. No entanto, a utilização de qualquer suplemento alimentar deve ser feita com atenção e prescrição. O exagero no consumo de proteínas pode afetar rins e fígados já fragilizados, enquanto os efeitos em indivíduos saudáveis ainda são pouco conhecidos. O excesso de proteína provoca uma hiperfiltração nos rins por conta do excesso de ureia, ou seja, os rins trabalham mais para excretar a uréia.

## Sistema de endomembranas

A existência das endomembranas é uma das principais características das células eucariontes. O processo de evolução dessas células levou ao surgimento de compartimentos individualizados - as organelas, que possuem diferentes funções e composição química, e estão constituídas por moléculas complexas que estão em

constante renovação (com exceção do DNA, que é relativamente estável). A manutenção da estrutura celular envolve tanto os mecanismos de degradação de macromoléculas em desuso, quanto os mecanismos de síntese contínua de novas moléculas.

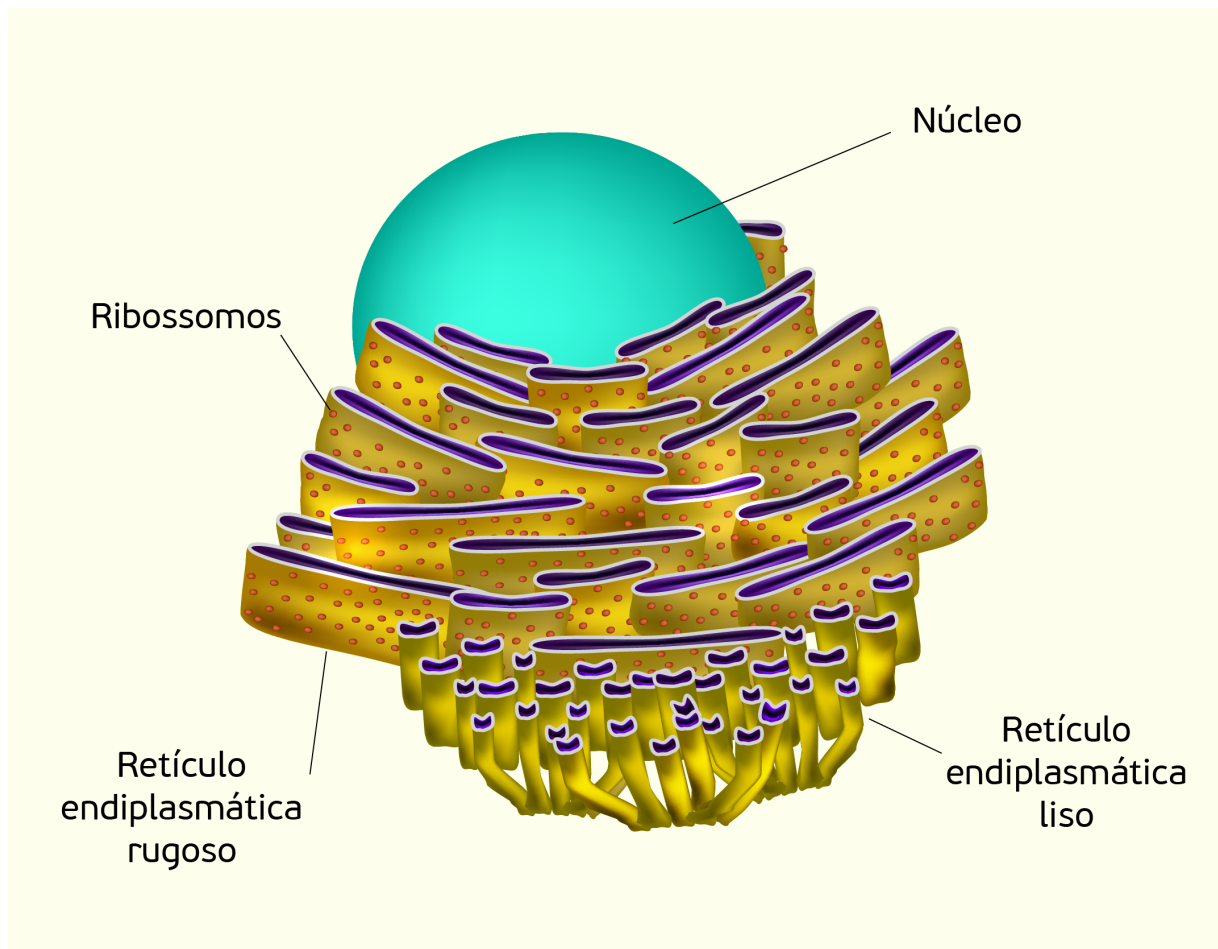
Dentre as principais macromoléculas encontradas nas células estão as proteínas, os hidratos de carbono e os lipídios. Neste tópico, vamos estudar sobre as organelas que participam da síntese, a destinação e degradação dessas moléculas e conhecer alguns dos seus aspectos estruturais e funcionais. A figura 1.13 mostra todos os componentes do Sistema de Endomembranas: envelope nuclear, o retículo endoplasmático, o Complexo de Golgi e vários tipos de pequenas vesículas. Resumidamente, nesse sistema, as macromoléculas movem-se de uma região para outra dentro de pequenas vesículas de transporte, que brotam de um compartimento e fundem-se a outro.



## Retículo endoplasmático

O Retículo Endoplasmático é formado por uma rede de membranas que delimitam cavidades com diversas formas, também chamadas de cisternas, lúmen ou luz. Todas as células eucarióticas contêm retículo endoplasmático (RE), e, na maioria delas, ele se localiza próximo ao núcleo, estendendo-se a partir do envoltório nuclear e percorrendo grande parte do citoplasma, formando uma rede tridimensional de cavidades que se comunicam entre si. Existem dois tipos de RE: o retículo endoplasmático rugoso (RER), que possui ribossomos aderidos à face citoplasmática de suas membranas, e o retículo endoplasmático liso (REL), que não contém ribossomos (Figura 114).





1FIGURA 14.18 - Desenho representando a localização normal e morfologia dos retículos endoplasmáticos liso e rugoso FONTE: YRINA TIMONINA, 123RF.

Os ribossomos que estão associados às membranas do RER encontram-se em plena atividade de síntese proteica. Além desses ribossomos do RER, existem ribossomos livres no citoplasma, que são responsáveis pela síntese das proteínas que permanecerão no citosol ou serão incorporadas no núcleo e outras organelas, ou seja, as proteínas que não sairão dessa célula.

Por sua vez, as proteínas produzidas pelos ribossomos do RER têm outros destinos, como: proteínas destinadas a permanecer no próprio RE, proteínas destinadas ao Complexo de Golgi, proteínas que formarão lisossomos, proteínas que compõe a membrana plasmática, e, ainda, as proteínas que serão secretadas da célula.

Além da presença dos ribossomos, há outros aspectos que diferenciam o RER do REL. Na maioria das células, o RER é constituído por lâminas achatadas dispostas paralelamente, e as suas cavidades podem apresentar-se mais ou menos dilatadas, conforme o estado funcional da célula. Já o REL possui vesículas com formato globular ou de túbulos contorcidos, que podem ter continuidade com o RER. Mais adiante veremos também as diferenças entre as funções dos dois tipos de retículo endoplasmático.

Assim como as outras membranas biológicas, as membranas do retículo são lipoproteicas, com cerca de 30% de lipídios e 70% de proteínas. A maioria dessas proteínas é comum aos dois tipos de RE, no entanto, as membranas do RER são ricas em algumas proteínas específicas, como aquelas responsáveis pela associação dos ribossomos às suas membranas.

O conteúdo presente nas cisternas dos retículos endoplasmáticos é variável, e depende do tipo de retículo, do tipo celular, e do estado fisiológico da célula. De maneira geral, as cisternas contêm uma solução aquosa com proteínas, glicoproteínas e lipoproteínas.

Na célula, o REL e o RER desempenham algumas funções em comum, como a distribuição dos produtos sintetizados em suas cavidades, além de contribuírem com o suporte mecânico do citosol, uma vez que ocupam uma grande área do citoplasma. Agora, veremos as suas principais funções, que são específicas para cada tipo de RE.

## Funções do RER

As cadeias polipeptídicas são sintetizadas nos ribossomos aderidos às membranas do RER, e são transferidas para o interior das cisternas durante o processo de tradução. Dentro das cisternas, elas são processadas, acumuladas, e, posteriormente, transportadas para os seus locais de destino. Esse transporte é feito no interior de vesículas. Como já foi citado anteriormente, o destino final dessas proteínas pode ser



a membrana ou o interior das cavidades do próprio RE, do Complexo de Golgi e dos lisossomos. Além disso, elas também podem constituir a membrana plasmática e a secreção celular.

Já sabemos que as proteínas são formadas por aminoácidos, e que essa cadeia de aminoácidos é determinada pela sequência de bases do RNA mensageiro, que, por sua vez, foi determinada pela sequência do DNA (genes). Agora, imagine que os RNAs mensageiros devem conter uma forma de sinalização, para que haja um correto direcionamento entre as proteínas que deverão ser sintetizadas nos ribossomos aderidos ao RER e nos ribossomos livres no citoplasma. Essa sinalização existe na forma de uma sequência com cerca de vinte aminoácidos, chamada de sequência sinal.

A sequência sinal é a primeira parte da cadeia a ser traduzida, e consiste em oito ou mais aminoácidos, de natureza apolar. A associação entre essas cadeias e os ribossomos do RER se dá por meio do reconhecimento dessa sequência sinal, por proteínas da membrana do RER e, posteriormente, essa sequência sinal é removida por ação enzimática.

Se a proteína formada for destinada a compor membranas (seja do RE, do Complexo de Golgi ou dos lisossomos), ela não é liberada no interior da cisterna. Ela é transportada como parte integrante da membrana de vesículas que brotam do retículo e que se dirigem para as membranas-alvo. Já, as proteínas que serão secretadas são liberadas no interior das cisternas. Elas entram no RE em configuração primária, e podem necessitar de processamentos adicionais para tornarem-se funcionais.

Os processamentos incluem modificações pós-traducionais, como aqueles que vimos no tópico "Aminoácidos e Proteínas", que envolvem a estruturação secundária, terciária e quaternária de uma proteína.

As proteínas chaperonas (que correspondem à uma família de proteínas cuja função é auxiliar o enovelamento proteico, ou direcionar a proteína para destruição) auxiliam na formação dos dobramentos das cadeias polipeptídicas, e, além disso,

atuam como um “controle de qualidade”: as proteínas sintetizadas no RER, que foram dobradas ou reunidas incorretamente, retornam ao citosol e são degradadas. As chaperonas também ligam-se às cadeias polipeptídicas que são sintetizadas nos ribossomos livres no citoplasma, mantendo a conformação dessas cadeias até que termine a sua síntese.

Enquanto a cadeia polipeptídica é sintetizada e transferida para as cisternas do RER, inicia-se a sua glicosilação. Esse processo consiste na transferência de um oligossacarídeo que contém catorze resíduos de açúcar. Ainda no interior das cisternas, dois resíduos de glicose e um de manose são removidos da cadeia.

Após sua síntese e processamento no RER, elas são exportadas em vesículas de transporte que brotam das membranas do retículo e fundem-se com as membranas do Complexo de Golgi. A região especializada do RER, de onde brotam essas vesículas, não possui ribossomos aderidos às membranas, portanto é chamada de RE transicional.

As vesículas de transporte que brotam do RE transicional fundem-se para formar uma rede de estruturas tubulares, que compreende o compartimento intermediário RE-Golgi. Nesse compartimento, ocorre uma seleção de moléculas: proteínas do RER que foram liberadas erroneamente são recuperadas de volta (também em vesículas), e as proteínas destinadas a seguir no processo são enviadas para as cisternas do Complexo de Golgi. Essa seleção é possível porque as proteínas do RER possuem uma sequência marcadora com aminoácidos específicos.

## Funções do REL

Praticamente todos os lipídios que compõem as membranas celulares, incluindo os fosfolipídios e o colesterol, são sintetizados nas membranas do retículo endoplasmático liso. Para alguns lipídios de membrana, a produção inicia no REL e termina no Complexo de Golgi. É o caso da esfingomiéline e dos glicolipídios. Outros

lipídios envolvem a participação de enzimas encontradas nas mitocôndrias. As enzimas que sintetizam os fosfolipídios são intrínsecas à membrana do REL, e seus sítios ativos formam saliências na face citoplasmática da membrana.

Os principais lipídios constituintes da membrana das células eucarióticas (fosfolipídios, glicolipídios e colesterol) são sintetizados na fase citosólica da membrana do retículo. Os fosfolipídios são sintetizados a partir de uma molécula de glicerol e duas moléculas de ácidos graxos ligadas à coenzima A. Posteriormente, as novas moléculas são transferidas para a face interna da membrana, voltada para o interior das cisternas, com o auxílio de proteínas chamadas flipases.

Já o colesterol é sintetizado a partir do acetato, que leva à síntese de ácidos biliares (nas membranas dos hepatócitos). Nas células que são responsáveis pela síntese de hormônios esteróides, como as células intersticiais do testículo, do corpo lúteo do ovário, e da glândula adrenal, o colesterol é convertido em progesterona, testosterona, estradiol ou desoxicorticosterona, em um processo que envolve enzimas do REL e da membrana das mitocôndrias. Essa ação coordenada entre REL e mitocôndria explica o porquê das células que sintetizam esteróides possuírem essas organelas em abundância, e com localização próxima dentro dessas células.

A produção de lipídios pelo REL pode variar de acordo com o tecido do qual a célula faz parte. Por exemplo, nas células epiteliais de absorção do intestino delgado, o REL produz triglicerídeos a partir dos ácidos graxos e glicerol, oriundos dos nutrientes que chegam ao lúmen desse órgão e são absorvidos por essas células especializadas.

Após a produção dos lipídios no REL, eles devem ser exportados e distribuídos para as diversas membranas celulares. Vamos descobrir como funciona esse processo, que possui três mecanismos principais para fazer essa distribuição:

- 1 os lipídios são incorporados à membrana do próprio RE e difundem-se pela bicamada. Isso acontece com os lipídios que irão compor as membranas dos retículos liso e rugoso, e do envoltório nuclear;

2. os lipídios integram as membranas de vesículas que brotam do retículo e fundem-se com outros compartimentos. É o caso dos lipídios distribuídos por vesículas, que se destinam às membranas do Complexo de Golgi, dos lisossomos, dos endossomos, e da membrana plasmática;
3. os lipídios são transportados por proteínas específicas. Esse mecanismo engloba o transporte de lipídios que constituirão as membranas mitocondriais, de plastos e peroxissomos, que são exportados do REL por proteínas transportadoras de lipídios.

Além da função primordial de sintetizar lipídios, o REL apresenta outras funções muito importantes. Vamos ler um pouco sobre elas antes de continuar nosso roteiro pelas organelas membranosas envolvidas no sistema de endomembranas.

O REL participa da desintoxicação do organismo: substâncias tóxicas, como herbicidas, conservantes, corantes alimentares, medicamentos e dejetos industriais podem ser convertidos pelo nosso organismo em substâncias inócuas ou de fácil excreção. Esse processo pode ocorrer no fígado, na pele, nos rins e nos pulmões. A ingestão de barbitúricos, por exemplo, em fármacos indutores de sono, promove um aumento considerável na quantidade de REL nas células hepáticas, sendo que até o RER pode perder os ribossomos e tornar-se REL. Com o uso prolongado de fármacos, o aumento do REL contribui para a redução do efeito esperado, sendo necessário maiores doses para obtenção do mesmo efeito inicial, uma vez que parte do fármaco é destruído no fígado. Isso é o que as pessoas chamam cotidianamente de “resistência à droga”.

Além disso, o REL também participa da metabolização do glicogênio: o REL de hepatócitos e de células renais é responsável pela glicogenólise (obtenção de glicose a partir do glicogênio). Você se lembra que o glicogênio é o polissacarídeo de reserva das células animais? E que ele é constituído por inúmeras moléculas de glicose? Pois então, aqui, o fígado e os rins estão quebrando esse polissacarídeo para usá-lo como

fonte de energia em vários outros tecidos do corpo. O processo de glicogenólise ocorre pela ação de quatro enzimas, uma das quais, a glicose-6-fosfatase, é uma proteína intrínseca da membrana do retículo.

Por fim, o REL de alguns tecidos, como por exemplo, o músculo esquelético, é especializado no armazenamento e na rápida liberação de íons cálcio. Algumas proteínas intrínsecas às membranas do REL auxiliam a célula a controlar os níveis intracelulares desse íon, uma vez que ele é responsável pela maioria dos processos metabólicos que ocorrem nas células, entre eles a contração muscular. E como o REL controla esses níveis? Simplesmente liberando  $\text{Ca}^{2+}$  para o citoplasma ou captando esses íons para o interior das cisternas.

## Complexo de Golgi

Outra organela membranosa que vamos conhecer é chamada de Complexo de Golgi. Assim como acontece com as outras organelas, a localização do Complexo de Golgi varia conforme o tipo e a função da célula na qual ele está localizado. Geralmente, quando está presente como uma única estrutura no citoplasma, localiza-se em uma região ao lado do núcleo e próximo aos centríolos. Por outro lado, nas células secretoras ele é altamente desenvolvido e situa-se entre o núcleo e os grânulos de secreção. Já nos neurônios, o Complexo de Golgi aparece sob a forma de vários agregados que circundam o núcleo.

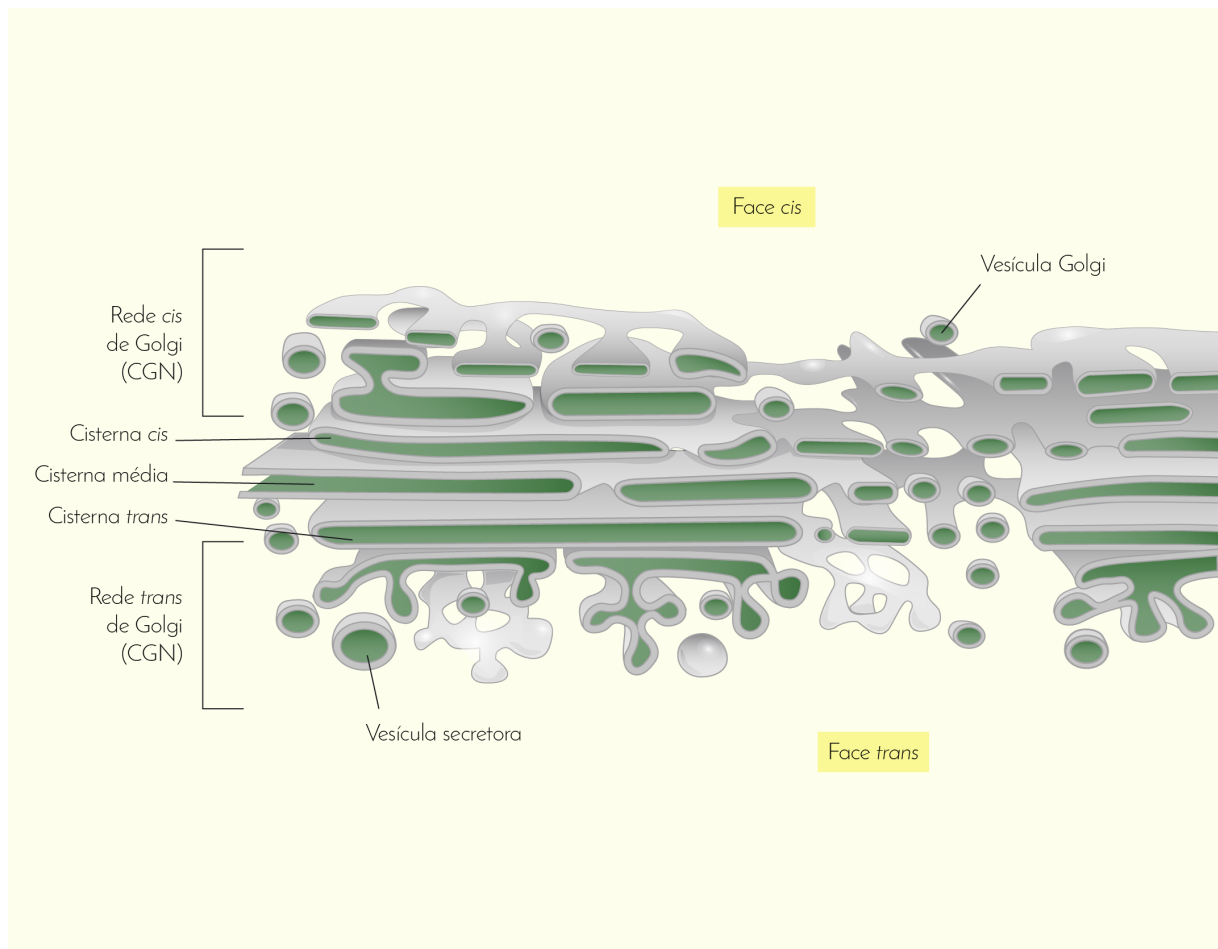
O tamanho do Complexo de Golgi varia também conforme a célula. Nas células musculares ele é pequeno, já, nas células enteroendócrinas ele tem um tamanho considerado médio, e, como era de se esperar, o Complexo de Golgi apresenta um tamanho grande em células secretoras de glicoproteínas.

O Complexo de Golgi é constituído por estruturas semelhantes a sacos membranosos, achatados e empilhados, que formam as cisternas e são revestidos por membrana. A maioria das células eucarióticas apresenta de três a oito estruturas chamadas sáculos, e algumas células animais contêm apenas um sáculo, com grande tamanho.

Associados aos sáculos do Complexo de Golgi, existem muitas vesículas esféricas. Parte dessas vesículas são responsáveis por transportar material do retículo endoplasmático para o Complexo de Golgi, outras podem estar envolvidas no transporte entre diferentes cisternas dele, e, ainda, há o transporte do Complexo para outras organelas. Assim, essas vesículas recebem o nome genérico de vesículas transportadoras.

No Complexo de Golgi, cada pilha de sáculos apresenta polaridade tanto de estrutura, quanto de função. A face convexa é denominada de face *cis* ou face proximal, porque, em geral, está mais próxima do núcleo e do RE. Logo, a face oposta (côncava) é denominada face *trans* ou face distal, pois está mais distante tanto do núcleo, quanto do RE, e voltada para a membrana plasmática. As cisternas que ocorrem entre essas duas faces são as cisternas médias.

Há compartimentos que estão associados à face *cis* e à face *trans*. Esses compartimentos são formados por uma rede de cisternas tubulares, que constituem, respectivamente, a rede *cis* do Golgi e a rede *trans* do Golgi (Figura 1.15).



1FIGURA 15.18 - Reconstrução tridimensional a partir de micrografias eletrônicas do Complexo de Golgi de uma célula secretora animal. A face cis das pilhas do complexo é aquela mais próxima do RE, voltada para o núcleo da célula FONTE: Alberts (2017, p. 715).

As membranas do Complexo de Golgi também são lipoprotéicas, contendo cerca de 40% de lipídios e 60% de proteínas e muitas das proteínas existentes são enzimas responsáveis pela glicosilação, sulfatação e fosforilação de substratos. O conteúdo das cisternas varia conforme o tipo de célula e seu estado funcional. Nas células acinosas do pâncreas, por exemplo, elas contêm uma solução aquosa rica em glicoproteínas.

Hoje também, já se sabe que os vários sacos do Complexo de Golgi apresentam diferentes enzimas, indicando diferenças de função entre eles. Além disso, além de sofrerem modificações pós-traducionais no RER, quando as proteínas chegam as cisternas do Complexo de Golgi, elas podem passar por outros tipo de alterações que levam ao estabelecimento de moléculas funcionais.

Assim, como acontece no RER e no REL, o processamento das proteínas que são destinadas ao interior dos lisossomos difere daquele de proteínas que serão secretadas ou que irão compor a membrana plasmática. As proteínas solúveis dos lisossomos são fosforiladas quando estão na rede *cis* do Golgi, de maneira que são reconhecidas por receptores quando chegam à rede *trans*.

Além disso, é também, no Complexo de Golgi que é sintetizada a porção glicídica das proteoglicanas, que fazem parte da superfície celular. O Complexo ainda participa do metabolismo de alguns lipídios, especialmente esfingomiéline e glicolipídios.

E após a passagem dessas moléculas pelo Complexo de Golgi, de que forma ocorre então a destinação e a exportação dessas macromoléculas? Por meio da via secretora, que envolve o empacotamento dessas moléculas em diferentes tipos de vesículas transportadoras, que brotam da rede *trans* do Golgi e liberam seu conteúdo nos locais apropriados.

Quando uma proteína não apresenta um sinal específico, elas são transportadas para a membrana plasmática por um fluxo contínuo, que transporta proteínas do retículo endoplasmático para o Complexo de Golgi e, depois, para a superfície celular, sem que ocorra nenhuma seleção.

A via de fluxo contínuo, que está presente em todas as células, leva à secreção contínua de macromoléculas, as quais a célula externaliza à medida que as sintetiza. Um exemplo de secreção contínua seria a secreção de colágeno pelos fibroblastos. Algumas células, no entanto, também contêm uma via secretora regulada, na qual sinais extracelulares ativam a secreção de macromoléculas, como ocorre com a liberação de hormônios pelas células endócrinas.

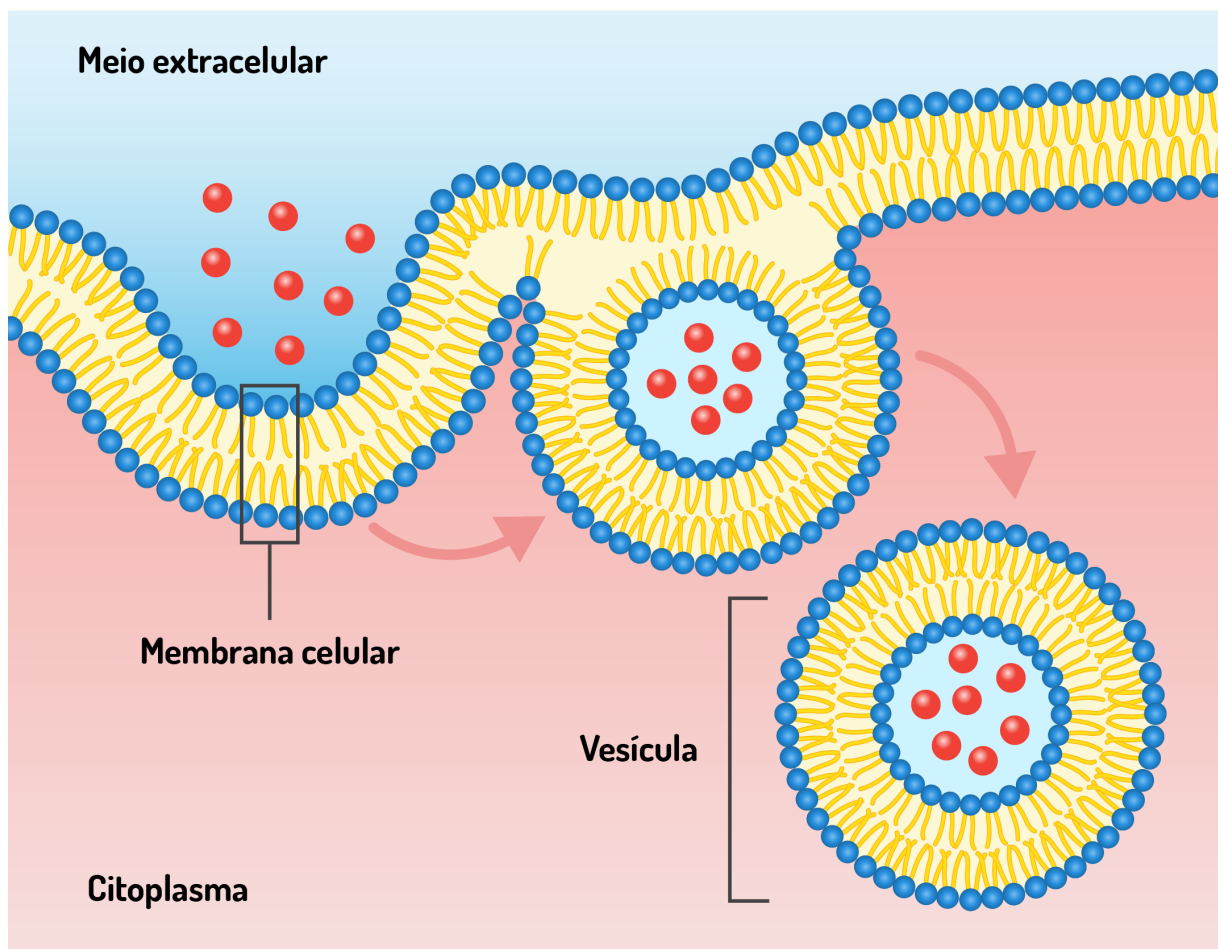
Em suma, as moléculas sintetizadas e processadas por essas organelas membranosas que estudamos são transportadas para os mais diferentes compartimentos celulares, no interior de vesículas que brotam da membrana de uma organela e fundem-se



com a membrana de outra organela, ou com a membrana plasmática da célula. Para que isso ocorra, deve haver um reconhecimento específico entre essas membranas.

## Vias intracelulares de degradação

A célula tem a capacidade de capturar fluidos, macromoléculas e, até mesmo, outras células, do meio extracelular para o meio intracelular, por meio de um processo chamado endocitose. Ocorrem invaginações e evaginações da membrana plasmática, com formação de vesículas que mergulham no citoplasma, internalizando substâncias (Figura 1.16).



1FIGURA 16.18 - Representação esquemática do processo de endocitose FONTE: FANCYTAPIS, 123RF.

Existem diferentes formas para captar materiais intra ou extracelulares, isso dependerá da natureza da macromolécula a ser captada. Conseqüentemente, elas seguirão diferentes vias intracelulares (fagocítica, autofágica ou endossômica), até alcançarem o compartimento celular onde serão degradadas. O conteúdo das vesículas formadas após a internalização é degradado pelos lisossomos, que possuem enzimas hidrolíticas com atividade ótima em pH ácido.

É importante destacar que existe um balanço entre a síntese e a degradação das moléculas de proteína, para que seus níveis intracelulares se mantenham adequados. Quando uma proteína já não pode atuar por alguma razão, ela é marcada para degradação pela proteína ubiquitina, e os proteossomos, que são complexos de enzimas proteolíticas, são os responsáveis por realizar essa degradação. E falando em equilíbrio intracelular, merecem destaque os lisossomos, pois graças as suas diferentes funções eles são considerados organelas chaves na manutenção da homeostase celular.

## Célula Procarionte e Eucarionte

Sabemos que as células que constituem os seres vivos são similares, porém, os organismos exibem diferenças fundamentais em nível celular, e, por isso, são classificados em dois grandes grupos: procariotos e eucariotos. A seguir, vamos aprofundar o nosso conhecimento em relação às células procariontes e eucariontes.

Os organismos procariotos têm uma organização mais simples e são, exclusivamente, unicelulares, embora possam ocorrer associações entre diferentes organismos e a formação de colônias, que apresentam alguma diferenciação ou uma "divisão" de funções. Os procariotos são representados pelas bactérias e arqueas. As arqueas são organismos que sobrevivem em ambientes considerados inóspitos, onde

quase não existe outra forma de vida (como lagos salinos, piscinas térmicas e pântanos). Apesar dessa organização simples, as células procarióticas apresentam uma diversidade bioquímica muito maior que as células eucarióticas: elas podem utilizar praticamente qualquer molécula orgânica como alimento, desde açúcares e aminoácidos, a hidrocarbonetos e gás metano.

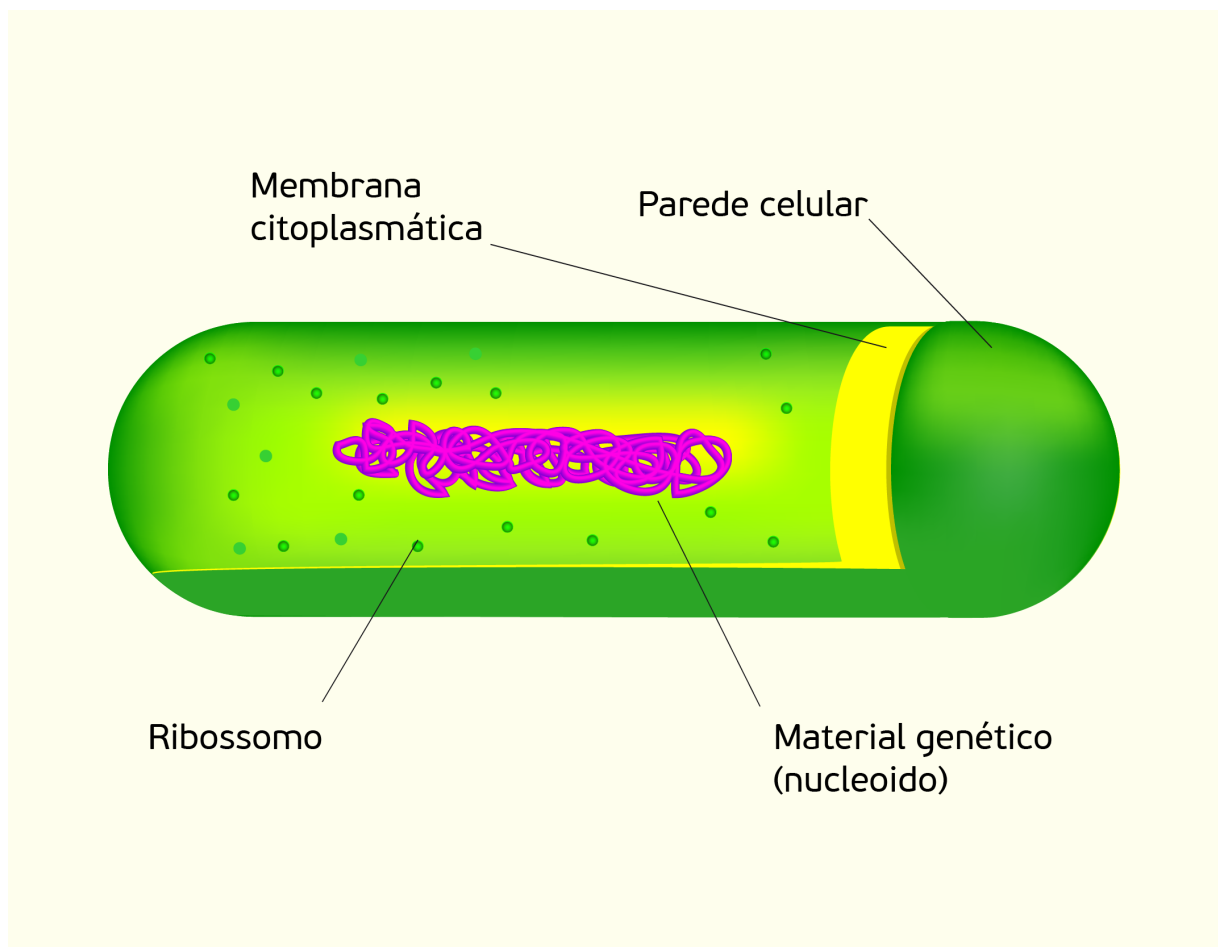
Por sua vez, o grupo dos organismos eucariotos é caracterizado por uma maior complexidade e incluem todos os outros seres vivos que existem, desde os protozoários e outros organismos unicelulares, como leveduras e algas verdes, até as plantas, animais e fungos. Verifique na tabela 1.2 as principais características celulares dos procariotos e eucariotos e observe as diferenças encontradas entre esses dois grupos.

	<b>PROCARIOTOS</b>	<b>EUCARIOTOS</b>
Organização	Principalmente unicelular	Principalmente pluricelular
Membrana citoplasmática	Bicamada fosfolipídica; rara presença de esteróis	Bicamada fosfolipídica; presença de esteróis e carboidratos
Núcleo	ausente	Definido pela membrana nuclear
Citoplasma	Sem citoesqueleto	Citoesqueleto constituído
Motilidade	Flagelos simples	Flagelos complexos; pseudópodes; outros órgãos de locomoção mais complexos
Organelas	Poucas ou nenhuma	Presentes: lisossomos, complexo de Golgi, retículo endoplasmático (RE), mitocôndria e cloroplastos
Parede celular	Contém glicopeptídeos, lipídeos, proteínas	Quando presente, contém quitina ou celulose

1QUADRO 2.2 - Principais característica de procariotos e eucariotos FONTE: Zaha *et al.* (2014, p. 3).

Podemos destacar como principal diferença entre procariotos e eucariotos o fato de que, nos eucariotos, existem organelas como o núcleo, que contém o material genético (DNA). As organelas, como o próprio nome indica, são como “pequenos

órgãos”, estruturas microscópicas delimitadas por membranas internas que formam compartimentos com funções especializadas. Em procariontes, não há envoltório nuclear, de maneira que o material genético está em contato direto com o restante do citoplasma, em uma região dentro da célula que recebe o nome de nucleóide. Além disso, no citoplasma de procariotos estão dispersos ribossomos, diversas partículas e uma grande variedade de moléculas dissolvidas (Figura 1.17).



1FIGURA 17.18 - Representação esquemática da organização de uma célula de procarioto FONTE: Zaha *et al.* (2014, p. 3).

Além da membrana plasmática, as células de procariotos normalmente possuem parede celular, cuja função é proporcionar maior rigidez e proteção mecânica. As células das plantas e dos fungos também possuem parede celular, porém com diferente composição química. A parede celular dos procariotos é bastante complexa, contendo polissacarídeos, lipídios e proteínas. A parede celular dos vegetais é composta por celulose e outros polímeros, já, a maioria dos fungos têm parede celular composta por quitina.

Internamente, na membrana plasmática está o citoplasma, constituído por um componente aquoso chamado citosol. Além da presença de organelas, o citoplasma de células eucarióticas difere das células procarióticas pela presença do citoesqueleto, constituído por proteínas filamentosas (como filamentos de actina e microtúbulos), que têm por função auxiliar nos movimentos celulares, na determinação da forma da célula e no arranjo espacial das organelas.

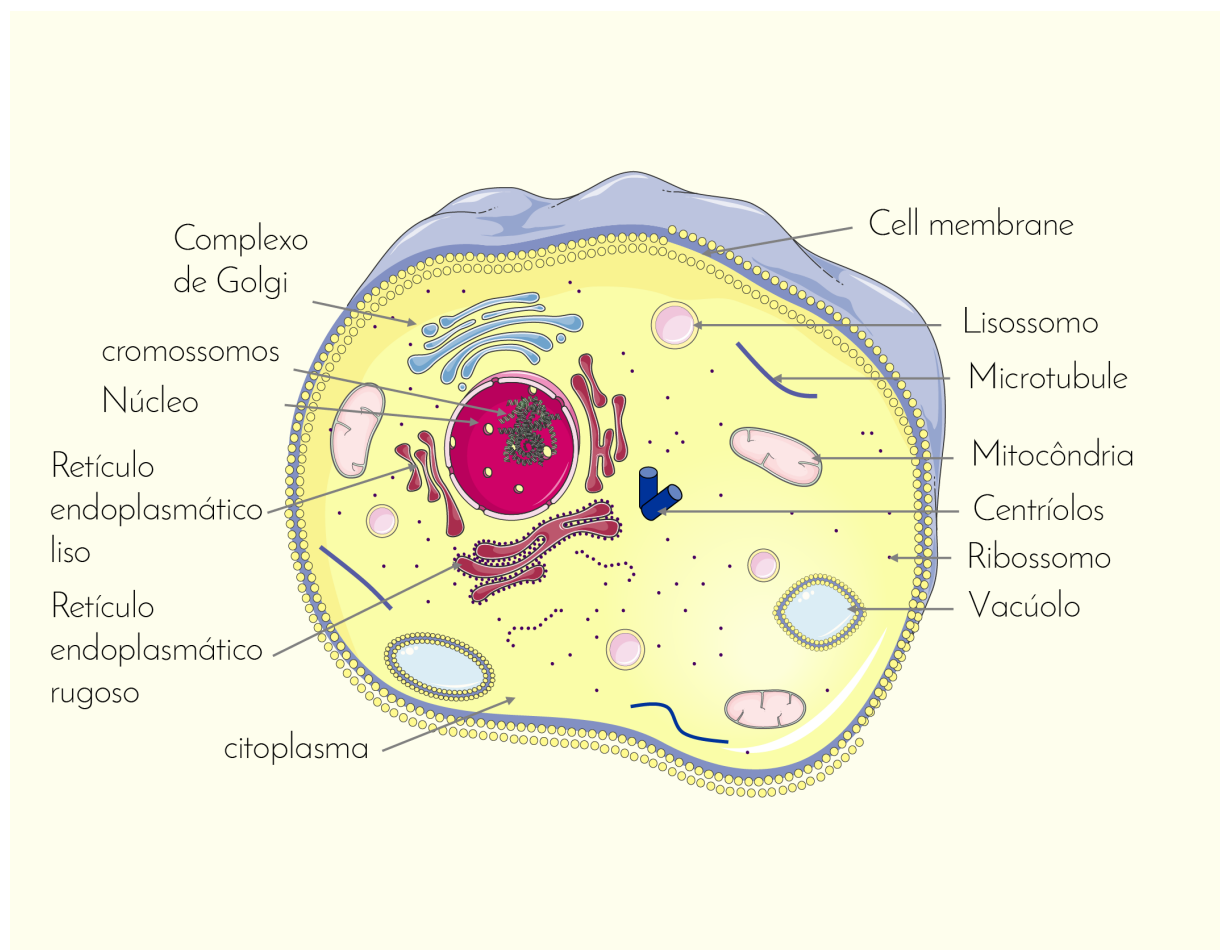
O citoesqueleto das células musculares é preenchido com feixes altamente organizados de delgados filamentos de actina e espessos filamentos de miosina, que produzem uma força de contrátil coordenada pelo deslizamento impulsionado pelo ATP (molécula que fornece energia) de filamentos de actina por entre os filamentos de miosina estacionários (NELSON e COX, 2002).

A organização do material genético também varia entre procariontes e eucariontes. Nas células de bactérias e arqueas, a informação genética normalmente se apresenta em uma molécula de DNA circular, constituindo um cromossomo. Nas células eucarióticas, o DNA nuclear está associado com proteínas chamadas histonas, formando estruturas chamadas nucleossomos, constituindo a cromatina. Todo esse material está confinado no núcleo da célula eucariótica, e o número e tamanho dos cromossomos variam muito entre os diferentes organismos eucariontes. Para ter uma idéia, os fungos possuem de 12 a 18 cromossomos; as nossas células contêm dois conjuntos de 23 cromossomos, onde cada um contém cerca de trinta vezes a quantidade de DNA presente em uma célula da bactéria *Escherichia coli*.

# Organelas

A figura 1.18 ilustra as organelas que são comuns a todas as células eucarióticas. Vamos começar a estudar as principais características de cada uma dessas organelas, começando pelo núcleo. O núcleo é envolto por uma dupla membrana, que, além de conter a cromatina (material genético associado às proteínas histonas), possui uma região rica em RNA denominada nucléolo. Esses são RNAs mensageiros recém sintetizados, que, posteriormente, são exportados para o citoplasma.

A mitocôndria é outra organela muito importante, ela possui enzimas especializadas em processos oxidativos que produzem energia para a célula. Você conhecerá esses processos em detalhe, na próxima unidade deste livro. Além dessas enzimas, o interior das mitocôndrias também possui DNA e ribossomos.



1FIGURA 18.18 - Representação esquemática de uma célula animal (célula de eucarioto) com suas principais estruturas e organelas celulares FONTE: Zaha *et al.* (2014, p. 2)

O retículo endoplasmático, que está envolvido nos processos que detalhamos no tópico "Sistema de endomembranas", é uma estrutura formada por membranas que estão distribuídas por todo o citoplasma, ligadas às membranas da célula e do núcleo. Existem dois tipos de retículo endoplasmático: o liso e o rugoso. Ao contrário do retículo endoplasmático liso (REL), o retículo endoplasmático rugoso (RER) ou granuloso possui ribossomos aderidos às suas membranas, constituindo a maquinaria molecular para a síntese proteica.

Outra organela formada por membranas é o Complexo de Golgi. Essa estrutura também possui vesículas e está envolvida nos processos de modificação e secreção de proteínas das células.

Como você leu no início desse tópico, até agora vimos as organelas que estão presentes nas células eucarióticas, de maneira geral. A partir de agora, vamos conhecer outras organelas que são específicas para células vegetais e animais.

As células animais contêm organelas chamadas lisossomos. São vesículas contendo enzimas e revestidas por membranas lipoproteicas, que são responsáveis pela digestão celular. Nas células vegetais, encontramos os cloroplastos, que são as organelas responsáveis pela fotossíntese. O vacúolo também é uma organela comum à maioria das células vegetais e também a alguns microorganismos, como alguns protozoários, e têm por função estocar nutrientes e metabólitos.

Cada uma das organelas possuem um conjunto próprio de enzimas catalisadoras de reações específicas, desenvolvendo um papel único no crescimento e metabolismo da célula. O número de organelas presentes em uma célula também varia muito conforme a função do tecido onde a célula se encontra. Por exemplo, o tecido muscular contém um grande número de mitocôndrias, uma vez que a necessidade de energia dessas células é muito grande.



## Indicação de leitura

**Nome do livro:** Biologia Molecular da Célula, 6 ed.

**Editora:** ArtMed

**Autor:** Bruce Alberts

**ISBN:** 9780815344322

Este é um livro de referência no estudo de Biologia Celular e Molecular. Apresenta boas ilustrações, linguagem didática e os conteúdos são bem aprofundados. O livro indicado é a sexta e última edição, lançada em 2017, de maneira que contém todas as novidades e descobertas na área da Biologia Celular, para deixá-los bem informados e atualizados.



## UNIDADE II

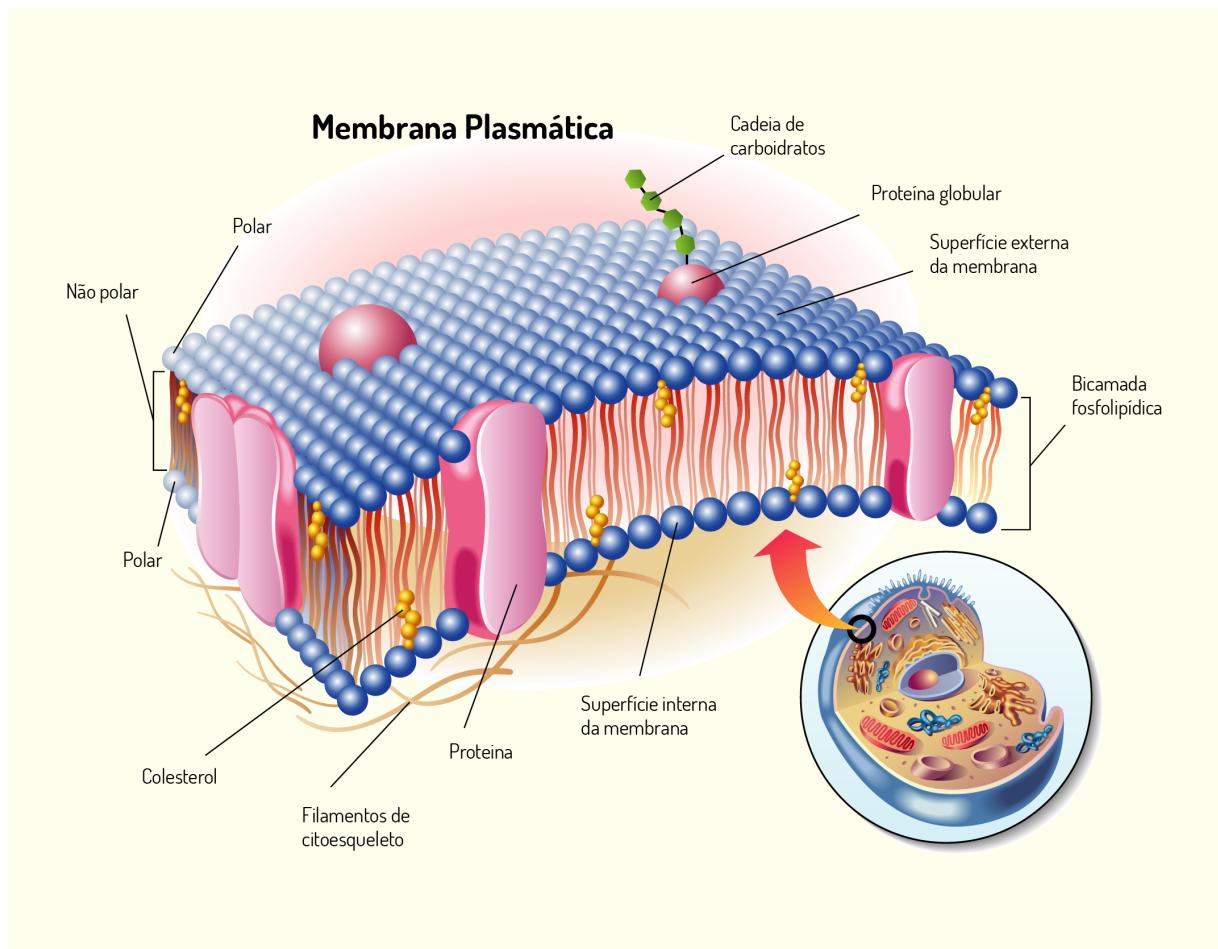
# Introdução à Biologia Celular e Histologia dos Tecidos Cartilaginoso e Muscular

*Adrieli Rodrigues*

Olá, estudante! Nesta unidade falaremos sobre a célula e, também, sobre os tecidos cartilaginoso e muscular. No decorrer do conteúdo discorreremos sobre as estruturas celulares, como a membrana celular, núcleo e organelas, além das funções que cada um desses elementos realizam na célula, que é a unidade básica funcional de um ser vivo. Falaremos, também, sobre os mecanismos de divisão celular mitose e meiose, além do processo de síntese de proteínas, processo esse chamado de tradução que envolve a participação de moléculas de RNA e diversas proteínas. Em nosso último tópico abordaremos sobre os tecido cartilaginoso e muscular, quais tipos de células compõem esses tecidos e que tipo de função esses tecidos desempenham no nosso corpo. E nosso assunto final será sobre os mecanismos que desencadeiam a contração muscular.

# Estrutura Celular: membrana celular, núcleo e organelas

Começaremos o nosso conteúdo falando sobre a **membrana celular**, também chamada de **membrana plasmática**. A membrana celular (Figura 2.1) é uma camada composta por lipídios, proteínas e carboidratos, que delimita a célula separando o meio intracelular do meio extracelular; e nas células eucarióticas, as membranas também delimitam as organelas intracelulares. A membrana celular exerce muitas funções, além de delimitar a célula, desempenha papel de controle de entrada e saída de substâncias da célula, atuando como uma barreira com permeabilidade seletiva. Desta forma, permite a passagem de íons e moléculas específicos, impedindo a livre circulação de componentes entre os meios intracelular e extracelular (NELSON; COX, 2006; LODISH *et al.*, 2014).



2FIGURA 1.29 - Representação geral de uma membrana celular FONTE: ROBERTO BIASINI, 123RF.

A membrana celular também participa de processos como a endocitose e exocitose. No processo de endocitose, a membrana celular sofre invaginação com o objetivo de trazer para o interior da célula substâncias à partir do meio extracelular. Já, o processo de exocitose é o inverso, a célula elimina substâncias para o meio extracelular (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

A presença de receptores na membrana celular permite que as células reconheçam outras células e, também, moléculas como hormônios e neurotransmissores. A interação entre o receptor e uma molécula específica desencadeia respostas nas células como ajustar seu metabolismo ou padrão de expressão gênica. Além disso, a membrana também possui moléculas que promovem a aderência das células, formando camadas que delimitam compartimentos diferentes. As células

procarióticas também possuem membrana, sendo esta responsável por diversas funções como transporte de membrana, sinalização celular e conexões entre as células (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; LODISH *et al.*, 2014).

## Estrutura das membranas

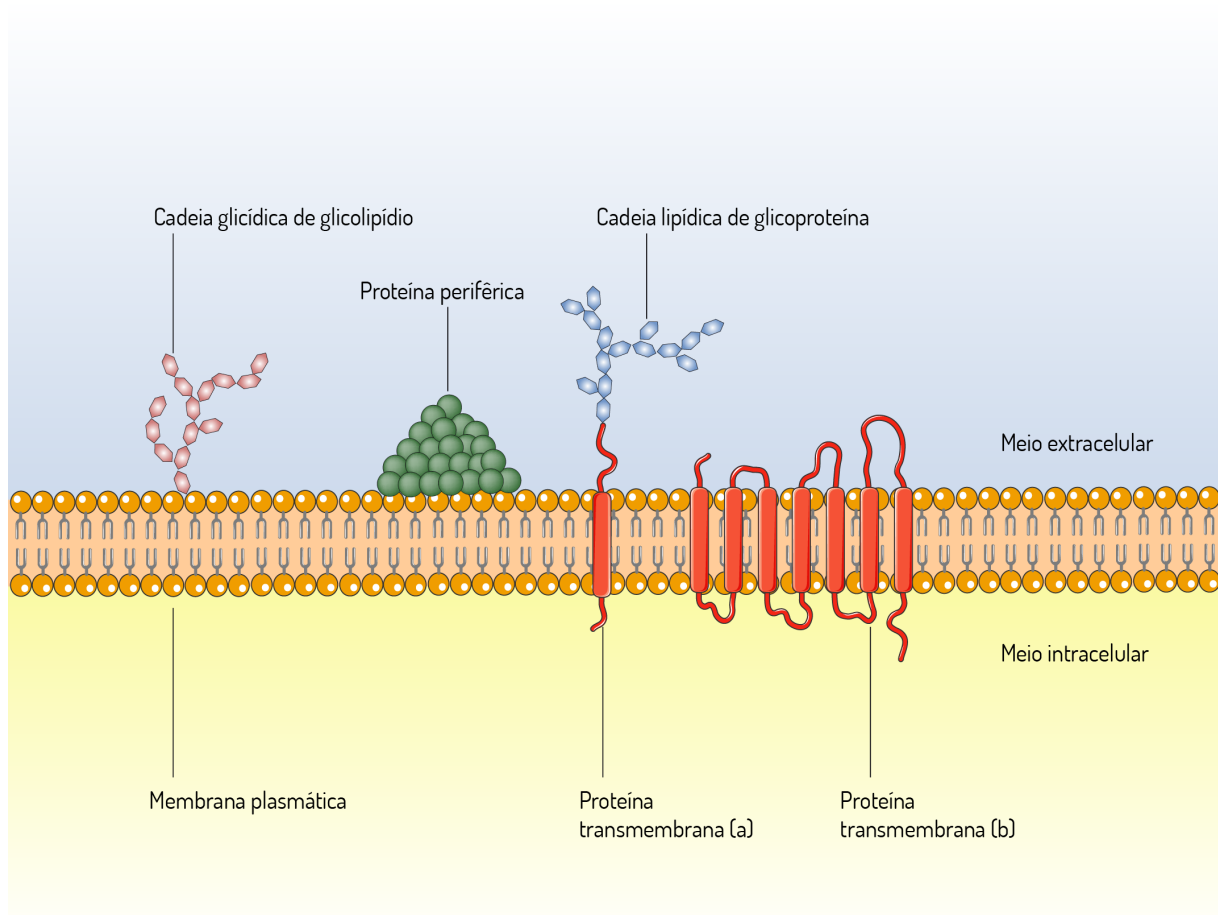
Como dissemos no início desta unidade, a membrana celular é formada por lipídios, proteínas e aminoácidos e é sobre cada um deles que falaremos a seguir. A membrana celular é constituída por uma dupla camada de lipídios. Os lipídios de membrana são moléculas anfipáticas, possuem uma extremidade polar ou hidrofílica (solúvel em água) e outra extremidade apolar ou hidrofóbica (insolúvel em água e solúvel em lipídios). As extremidades apolares estão voltadas para a região interna da membrana e as extremidades polares estão voltadas para o lado externo da membrana. Os principais lipídios encontrados nas membranas celulares são os **fosfolipídeos** de várias classes como os fosfoglicerídeos e esfingolipídeos, além do colesterol. O colesterol é dificilmente encontrado na membrana das células procarióticas. Já, a membrana das células vegetais não possui colesterol, no entanto, contém outros tipos de esteróis (NELSON; COX, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

O **colesterol** é uma molécula muito hidrofóbica para formar sua própria bicamada e então, intercalar-se com moléculas de fosfolipídeos. O colesterol desempenha papel estrutural na membrana celular, impedindo um grande nível de compactação entre as cadeias de fosfolipídeos, mantendo, assim, um nível de fluidez na membrana e, ao mesmo tempo, a rigidez necessária. Quanto maior a quantidade de colesterol presente em uma membrana celular, menos fluida ela se torna. A membrana celular é dita fluida, porque seus componentes giram em torno do seu próprio eixo e deslocam-se pela superfície da membrana. Além da quantidade de esteróis na membrana, a temperatura também altera a sua fluidez, quanto menor a temperatura, menor o grau de fluidez. O nível de fluidez de uma membrana é uma

característica muito importante para o crescimento e reprodução das células. Além disso, os lipídios da membrana celular estão distribuídos assimetricamente entre as duas camadas lipídicas. Alguns lipídios são encontrados principalmente na monocamada interna, bem como outros são encontrados, principalmente, na monocamada externa (NELSON; COX, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; LODISH *et al.*, 2014).

Vimos que a membrana celular é formada por uma bicamada de lipídeos e, nesta camada, estão inseridas as **proteínas**. De acordo com o tipo de membrana a proporção de lipídios e proteínas pode variar. Por exemplo, a membrana da bainha de mielina, que recobre os axônios dos neurônios, é constituída por cerca de 80% de lipídios e 20% de proteínas. O inverso é observado na membrana mitocondrial interna, que é formada por cerca de 80% de proteínas e 20% de lipídios. A membrana celular contém uma grande diversidade de proteínas, onde cada tipo de membrana possui suas proteínas características, e são as principais responsáveis pela atividade metabólica da membrana. De acordo com a sua localização em relação à membrana celular, as proteínas podem ser divididas em dois grandes grupos: as **proteínas integrais** e as **proteínas periféricas** (NELSON; COX, 2006; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

As proteínas integrais localizam-se encaixadas entre os lipídeos na membrana. Essas proteínas estão fortemente associadas aos lipídios e sua extração exige técnicas agressivas, como o uso de detergentes e solventes especiais, que interferem nas ligações hidrofóbicas. Assim como os lipídios, as proteínas também giram em torno de seus próprios eixos e se movimentam na bicamada lipídica. Algumas dessas proteínas localizam-se apenas em uma das faces da membrana celular, ou seja, não atravessam a bicamada fosfolipídica. No entanto, outras atravessam a bicamada lipídica e projetam-se nas superfícies interna e externa da membrana celular, sendo chamadas **proteínas transmembranas** (Figura 2.2). Algumas proteínas transmembranas apresentam-se muito longas e atravessam a bicamada lipídica mais de uma vez. Essas proteínas são chamadas **proteínas transmembranas de passagem múltipla** ou simplesmente **multipasso** (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).



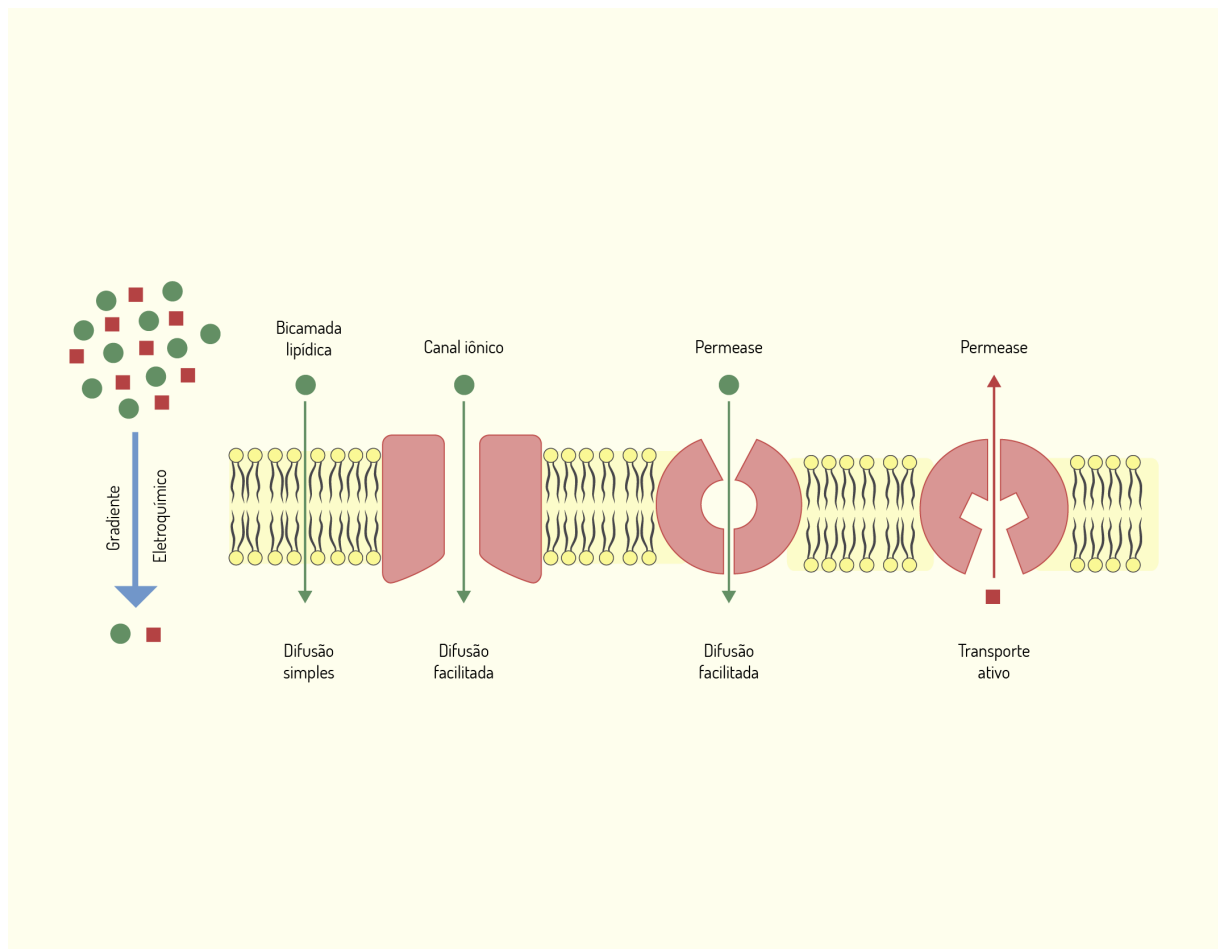
2FIGURA 2.29 - Membrana celular com representação das proteínas periféricas e integrais, glicolípídeos e glicoproteínas. (A) proteínas transmembrana de passagem única. (B) proteínas transmembrana de passagem múltipla FONTE: Junqueira; Carneiro (2012, p. 85).

As proteínas periféricas, também representadas na Figura 2.2, são proteínas que podem ser encontradas na face interna ou externa da membrana celular e não fazem contato com a região hidrofóbica da bicamada lipídica. Estas proteínas ligam-se à membrana celular indiretamente, através de interações com proteínas integrais ou proteínas ancoradas em lipídios e, diretamente, através de ligações com grupos apicais dos lipídios. Desta forma, podem ser extraídas com técnicas mais brandas, com o uso de soluções salinas que interferem nas ligações eletrostáticas e pontes de hidrogênio (NELSON; COX, 2006; LODISH *et al.*, 2014).

Os **carboidratos** estão ligados a lipídios e proteínas da membrana celular, ou seja, são **glicolípídios** e **glicoproteínas**, que também podem ser observados na Figura 2.2. Os glicolípídeos podem ser classificados em **cerebrosídeos** (galactose ou glicose +

ceramida) e gangliosídeos, onde o carboidrato é substituído por um oligossacarídeo que contém três ácidos siálicos. As glicoproteínas de membrana contêm oligossacarídeos ou polissacarídeos. Os polissacarídeos que se ligam à proteína são chamados **glicosaminoglicanos** e destes são formadas glicoproteínas chamadas **proteoglicanos**. Os carboidratos ligados aos lipídios e proteínas, localizados na superfície externa da membrana celular formam um revestimento chamado **glicocálice**. O glicocálice desempenha diversas funções como proteção da superfície da célula contra danos mecânicos, alguns oligossacarídeos do glicocálice participam de processos de reconhecimento e adesão celular, determinam a especificidade do sistema ABO de grupos sanguíneos, dentre outras (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

Agora que falamos sobre os principais constituintes da membrana celular, os lipídios, proteínas e carboidratos, falaremos sobre o transporte de solutos através da membrana. Veremos os mecanismos pelos quais os componentes extracelulares atravessam a membrana celular em direção ao meio intracelular e vice-versa. Esses mecanismos estão representados na Figura 2.3.



2FIGURA 3.29 - Mecanismos e estruturas utilizados pelos solutos para atravessar a membrana celular

FONTE: De Robertis; Hib *et al.* (2016, p. 44).

Nosso corpo é formado por cerca de 60% de água, onde os solutos (íons e moléculas pequenas) e as macromoléculas encontram-se dissolvidos. Normalmente, o lado interno da membrana é mais negativo em relação ao lado externo, o que favorece a difusão de íons positivos para o interior da célula. Além disso, íons como os íons de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) encontram-se, em maior concentração, no meio extracelular e, os íons de potássio ( $\text{K}^+$ ) encontram-se, em maior concentração, no meio intracelular. O movimento dos solutos entre compartimentos aquosos separados por um divisor permeável é chamado de **difusão**. Quando o movimento dos solutos ocorre do compartimento mais concentrado (com maior quantidade de determinada molécula ou íon) para o compartimento menos concentrado é um processo chamado **difusão simples**. Esse mecanismo tem por objetivo alcançar um equilíbrio entre os



meios intracelular e extracelular, ou seja, a distribuição uniforme dos solutos. Quando os solutos difundem-se do meio mais concentrado para o meio menos concentrado é dito que ele está indo à favor do seu **gradiente de concentração**, que é a diferença entre as concentrações de solutos entre compartimentos separados por um divisor permeável (membrana). Se os solutos tiverem carga elétrica, a diferença elétrica é chamada **gradiente de voltagem**, ou, ainda, **potencial elétrico**. A combinação dos gradientes de concentração e elétrico é chamada **gradiente eletroquímico**. A difusão simples ocorre a favor do gradiente, é um processo espontâneo e não há gasto de energia (NELSON; COX, 2006; DE ROBERTIS; HIB *et al.*, 2016).

Apenas substâncias lipossolúveis como ácidos graxos e esteróis e, molécula apolares pequenas como O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e N<sub>2</sub>, atravessam a membrana celular por difusão simples. A maioria dos solutos é impedida de atravessar a membrana celular por esse mecanismo. Compostos polares e íons precisam de uma via alternativa para atravessar a bicamada lipídica. Outro mecanismo de transporte é a **difusão facilitada**. Na difusão facilitada, a força que impulsiona o movimento dos solutos também é o gradiente e, também, não há gasto de energia. O que diferencia a difusão simples da difusão facilitada, é que a difusão facilitada ocorre através de **canais iônicos** ou de **permeases** (NELSON; COX, 2006; DE ROBERTIS; HIB *et al.*, 2016).

Os canais iônicos são poros hidrofílicos que atravessam a membrana celular e são formados por proteínas transmembranas de passagem múltipla. Esses canais são muito seletivos, de forma que, para cada tipo de íon existe um canal específico. Os canais iônicos são de dois tipos: **canais dependentes de voltagem**, que se abrem em resposta à alteração do potencial elétrico e os **canais dependentes de ligantes**, canais que se abrem quando uma substância indutora (ligante) liga-se ao canal iônico e promove a sua abertura. As permeases, assim como os canais iônicos, são formadas por proteínas de passagem múltipla e possuem locais de ligação específicos que são chamados **sítios de ligação**. Estes sítios de ligação são acessíveis por um lado ou pelos

dois lados da membrana celular. Quando o soluto fixa-se na permease, modifica a conformação da mesma, o que possibilita a passagem de material para o outro lado da membrana (NELSON; COX, 2006; DE ROBERTIS; HIB *et al.*, 2016).

A difusão simples e a difusão facilitada são tipos de **transporte passivo**, pois são mecanismos que não consomem energia e são à favor de uma gradiente. Um outro mecanismo de transporte de solutos, através da membrana, é chamado **transporte ativo**. Neste caso, para que o processo aconteça, há gasto de energia. O transporte ativo é o mecanismo em que o transporte de soluto ocorre contra o gradiente e, para que isso ocorra, é necessário gasto de energia. Este tipo de transporte ocorre através de permeases chamadas de bombas e o exemplo mais difundido deste tipo de transporte é o sistema **bomba sódio/potássio** ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ). A bomba de sódio/potássio estabelece as diferenças nas concentrações de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ) entre o meio intracelular (citosol) e extracelular, sendo responsável pelo potencial elétrico. A bomba de sódio/potássio envia íons de sódio para fora da célula e íons de potássio para dentro da célula, numa proporção de três íons de sódio para cada dois íons de potássio. Desta forma, a bomba sódio/potássio é responsável pela manutenção do potencial elétrico (DE ROBERTIS; HIB *et al.*, 2016).

## Especializações de membrana

No decorrer deste tópico falamos sobre composição, características e tipos de transportes da membrana celular. Esta, ainda, possui algumas especializações de acordo com a localização da célula dentro do organismo, de forma que essas especializações visam suprir alguma função que a célula execute em determinado local. Entre as especializações de membrana incluem: **microvilosidades, estereocílios, desmossomos, junção aderente, zônulas oclusivas, complexo juncional e junções comunicantes** (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A **microvilosidade** é uma especialização de membrana característica de células que têm a função de absorver diversas substâncias. As microvilosidades são prolongamentos que aumentam a área superficial da célula. As células que revestem a superfície interna do intestino delgado são células que apresentam em sua superfície numerosas microvilosidades, onde têm como função aumentar a superfície de absorção da célula de forma a facilitar o transporte de nutriente da cavidade intestinal para o interior da célula (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

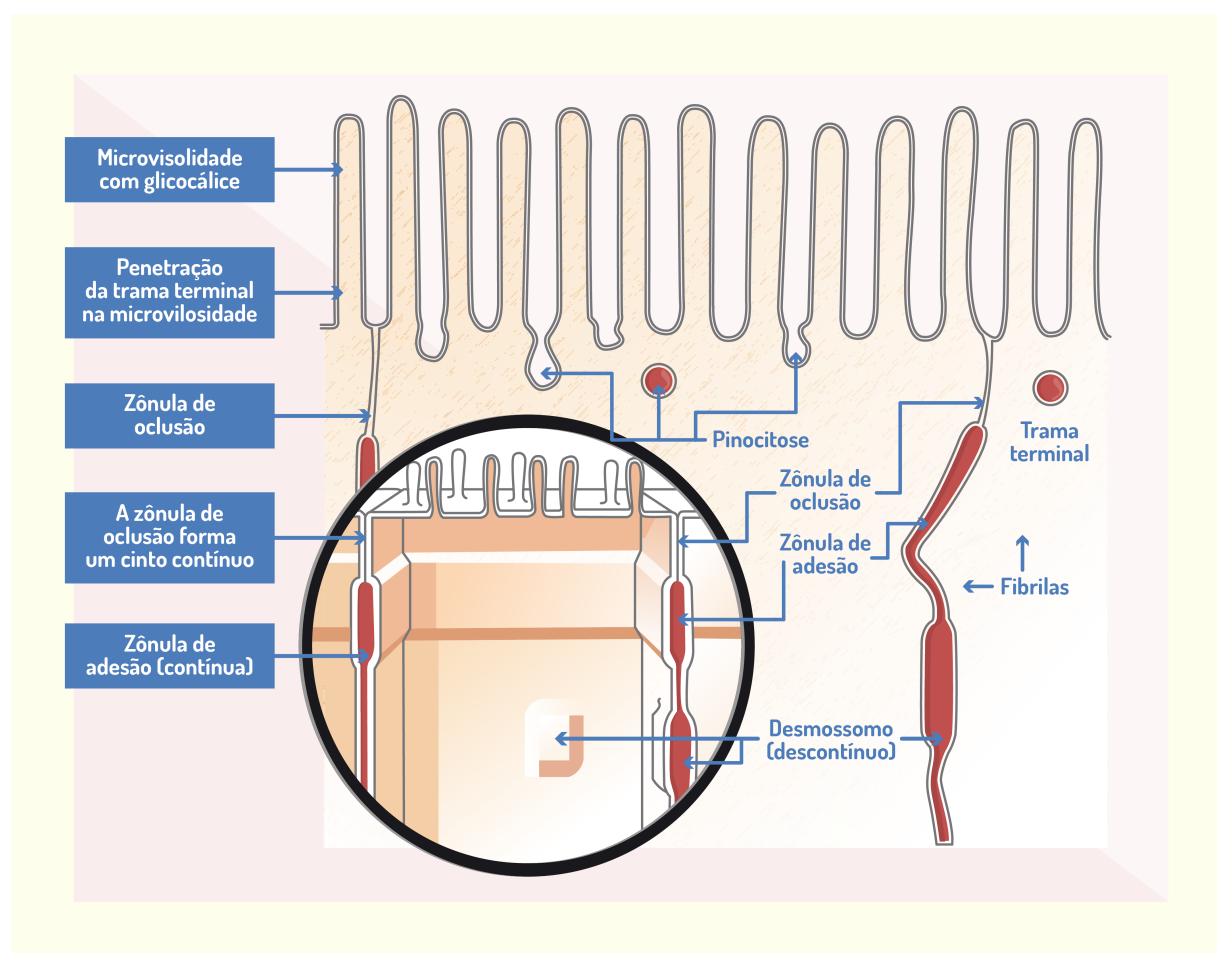
**Estereocílios** são prolongamentos imóveis que também têm como função aumentar a área de contato da célula, assim como as microvilosidades. No entanto, os estereocílios diferem das microvilosidades por apresentarem comprimento maior, ramificam-se, frequentemente, e são encontrados apenas em algumas células epiteliais como as células que revestem ductos do aparelho genital masculino. Já, as microvilosidades são encontradas em muitos tipos de células (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

Os **desmossomos** têm como função unir uma célula à outra, possuem a forma de uma placa arredondada e são formados pela membrana de duas células adjacentes. Na face citoplasmática de cada membrana é notada uma camada amorfa chamada placa do desmossomo, onde se inserem filamentos que se aprofundam para o interior da célula. Desta forma, os desmossomos tratam-se de locais onde o citoesqueleto se prende à membrana celular, formando um elo de ligação do citoesqueleto de células adjacentes. É uma especialização presente em células que sofrem com tração, como células da epiderme e do músculo cardíaco (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A **junção aderente** é encontrada em determinados epitélios de revestimento circundando a região apical das células, ou seja, se dispõem como um cinturão ao redor da célula, promovendo a união destas com células vizinhas. Nos dois lados da membrana citoplasmática há a formação de uma placa onde se inserem microfilamentos de actina que fazem parte do citoesqueleto (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A **zônula oclusiva** é uma especialização que tem como função bloquear, parcialmente ou totalmente, o trânsito de íons e moléculas por entre as células. A zônula oclusiva trata-se de uma faixa contínua em torno da porção apical de determinadas células epiteliais, permitindo a formação de compartimentos separados (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

O **complexo juncional** trata-se de um conjunto de junções formado pela junção aderente, zônula oclusiva e os desmossomos. É encontrado próximo à extremidade livre da célula, como no epitélio do tubo digestório, e pode ser observado na Figura 2.4 (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).



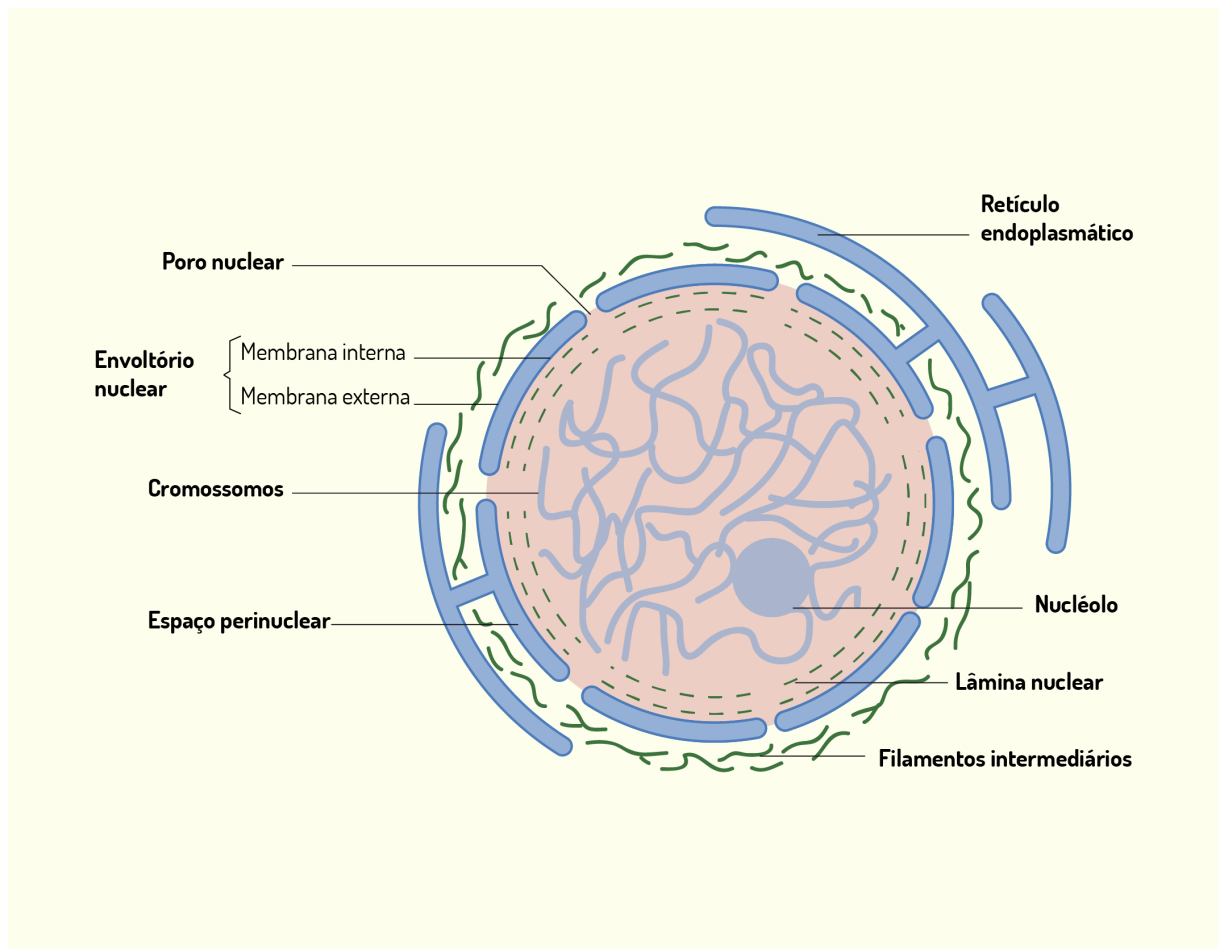
2FIGURA 4.29 - Esquema do complexo juncional presente em células do intestino delgado FONTE: Junqueira; Carneiro (2012, p. 100).

Nas **junções comunicantes**, as células estão separadas por uma distância muito pequena, cerca de 2 nm (nanômetros) e são constituídas por tubos formados por proteínas que atravessam a membrana das duas células. Desta forma, as junções comunicantes permitem a passagem de aminoácidos e íons entre as células, fazendo com que grupos celulares funcionem de maneira ordenada. No entanto, as junções comunicantes não permitem a passagem de macromoléculas como proteínas e ácidos nucleicos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

## Núcleo

Finalizamos o tópico sobre membrana celular falando sobre sua composição, estrutura e características. À seguir, falaremos sobre as estruturas internas da célula. Neste tópico discutiremos sobre o núcleo e, mais adiante, falaremos sobre as organelas e as diversas funções que essas estruturas desempenham nas células.

O **núcleo** é a principal característica que diferencia uma célula eucarionte de uma célula procarionte. Ele é o local onde grande parte da informação genética da célula está contida, a porção restante localiza-se nas mitocôndrias. A maioria das células possuem um núcleo e, frequentemente, este se localiza no centro da célula, ele, também, é a estrutura delimitada pelo **envoltório nuclear**, composto por duas membranas concêntricas (Figura 2.5) (DE ROBERTIS, HIB, 2016).



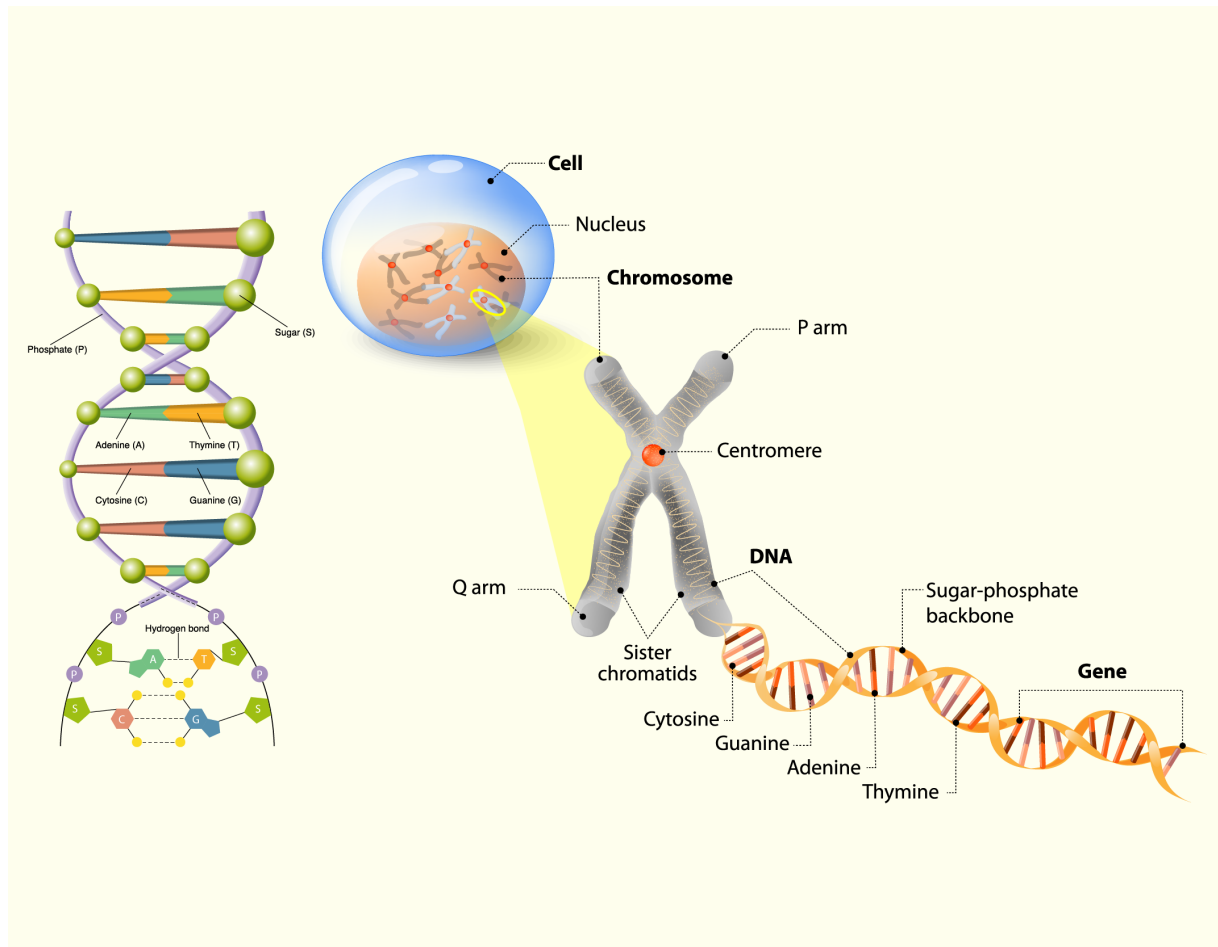
2FIGURA 5.29 - Representação do núcleo celular FONTE: De Robertis; Hib *et al.* (2016, p. 181).

A membrana interna do envoltório nuclear funde-se com a membrana externa formando orifícios, chamados de **poros** e o espaço entre essas duas membranas é chamado **cisterna perinuclear**. É, através dos poros, que ocorre a comunicação entre o interior do núcleo e o citosol da célula. O lado interno do envoltório nuclear associa-se à uma rede de filamentos formando a **lâmina nuclear**. Já, o lado externo, na superfície citoplasmática, são encontrados vários ribossomos aderidos, além disso, este lado do envoltório nuclear apresenta continuidade com o retículo endoplasmático rugoso, organela que estudaremos mais adiante (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

Os poros são associados com **complexos de poros**, que são agregados de proteínas que estão envolvidos com a regulação do trânsito de moléculas entre o citoplasma e o núcleo. Esse complexo é composto por proteínas, coletivamente chamadas de **nucleoporinas**. As moléculas podem atravessar o complexo proteico por transporte ativo ou passivo. Água e moléculas pequenas atravessam o complexo de poro nos dois sentidos, no entanto, proteínas e RNA são moléculas transportadas por mecanismos que consomem energia. Essas moléculas passam por mecanismos de reconhecimento e, então, são transportadas seletivamente (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

Como dissemos no começo deste tópico, grande parte do material genético das células é encontrado no núcleo. O material genético encontrado dentro do núcleo está na forma de **cromatina**, que é um complexo formado por DNA (**ácido desoxirribonucleico**), **histonas** e **proteínas não histônicas**. Durante as fases do ciclo celular, a cromatina altera sua conformação, quando o núcleo está em interfase a cromatina encontra-se descompactada, como se estivesse desenrolada. Já, quando o núcleo está em mitose ou meiose, ou seja, em divisão, a cromatina está altamente compactada formando, então, os **cromossomos**. Desta forma, a cromatina e os cromossomos são estados morfológicos e fisiológicos da mesma estrutura (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

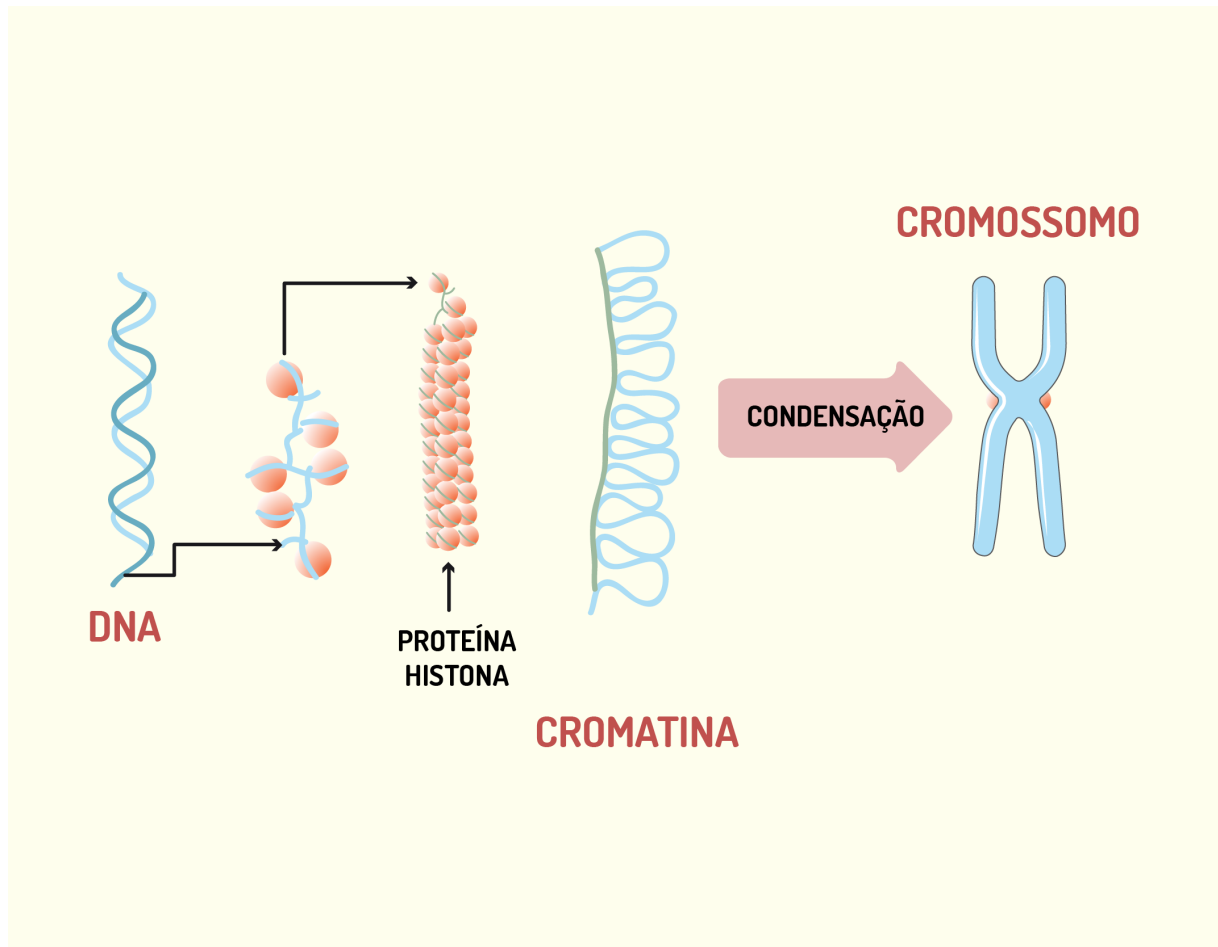
O DNA é a molécula onde está contida a informação genética que governa todas as atividades do organismo, como o controle básico do metabolismo celular, síntese de macromoléculas e transmissão da herança genética de uma célula para as células descendentes. O DNA é formado por duas cadeias de **nucleotídeos** complementares, dispostas em forma de hélice, em torno de um eixo. Por sua vez, os nucleotídeos são formados por uma molécula de ácido fosfórico, uma pentose e uma base nitrogenada, sendo estas representadas por letras: A (adenina), T (timina), C (citosina) e G (guanina), onde A é complementar a T e C é complementar a G. A estrutura do DNA pode ser observada na Figura 2.6 (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).



2FIGURA 6.29 - (A) Estrutura em hélice do DNA; (B) compactação do DNA resultando na formação dos cromossomos FONTE: (A) ROBERTO BIASINI, 123RF; (B) DESIGNUA, 123RF.

O DNA apresenta-se associado à proteínas chamadas proteínas histonas, que desempenham papel fundamental no enovelamento da cromatina. As proteínas histonas são formadas por lisina e arginina, aminoácidos carregados positivamente que conferem a essas proteínas a capacidade de unirem-se às moléculas de DNA, nas quais predominam cargas negativas. De acordo com o teor de lisina, as proteínas histonas são classificadas em: H1, H2A, H2B, H3 e H4 e essas proteínas associam-se ao DNA, formando vários níveis de compactação (Figura 2.7) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2016).





2FIGURA 7.29 - Representação esquemática das fibras da cromatina associadas às proteínas histonas

FONTE: [http://arquivo.ufv.br/dbg/genetica/CAP1\\_arquivos/image011.jpg](http://arquivo.ufv.br/dbg/genetica/CAP1_arquivos/image011.jpg)

<[http://arquivo.ufv.br/dbg/genetica/CAP1\\_arquivos/image011.jpg](http://arquivo.ufv.br/dbg/genetica/CAP1_arquivos/image011.jpg)>

Já, as proteínas não histônicas incluem todas as proteínas do núcleo, com exceção das proteínas histonas, sendo que estas proteínas podem estar dispersas no núcleo ou ligadas ao DNA. As proteínas não histônicas participam de diversas funções, como nos processos de replicação e reparo do DNA, das estruturas dos cromossomos e na ativação e repressão gênica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

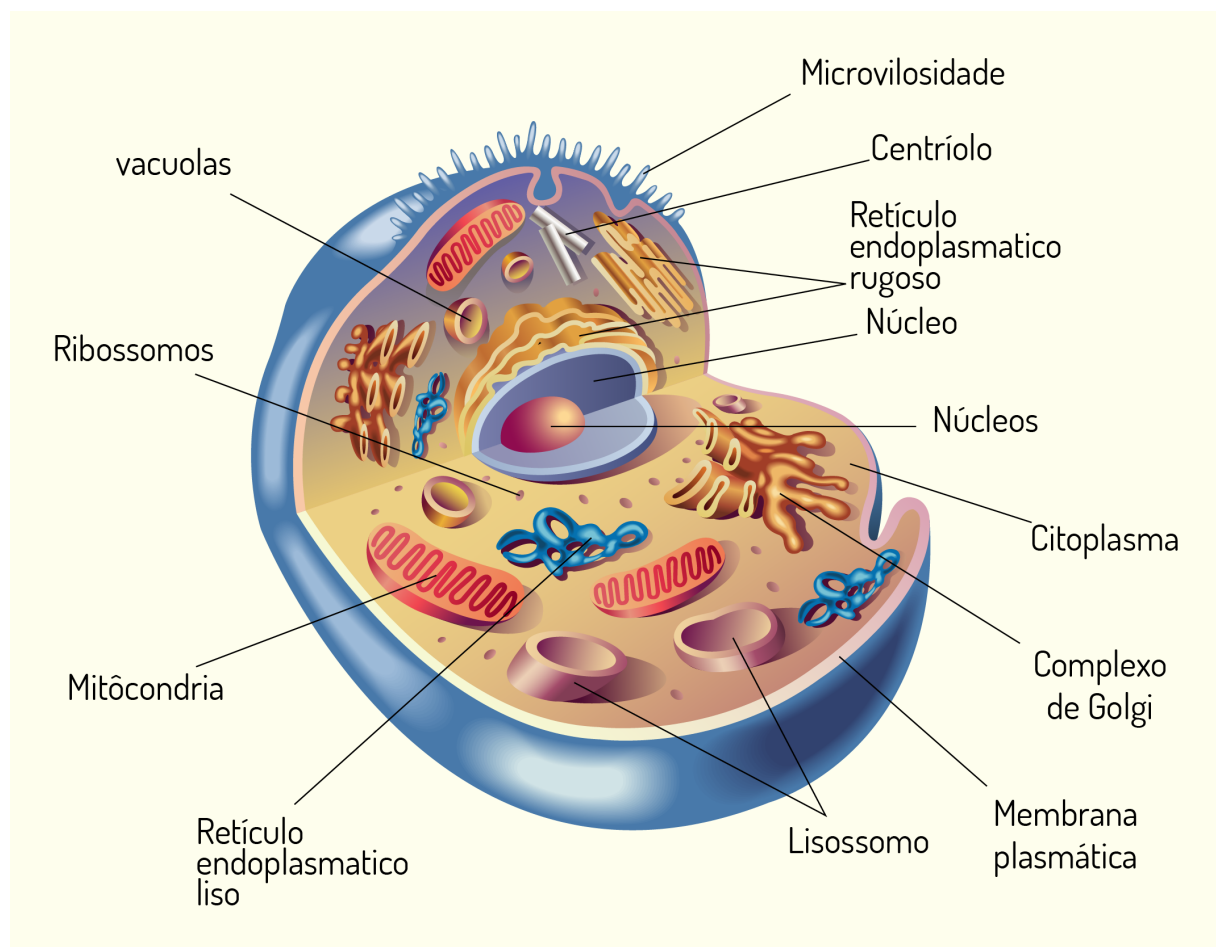
Outra estrutura presente no núcleo é o **nucléolo**. Os nucléolos são estruturas esféricas não envolvidas por membrana, onde ocorre a transcrição e processamento do rRNA (RNA ribossômico) e, também, a montagem do ribossomo (organela que

estudaremos mais adiante). Células em que ocorre uma intensa síntese de proteínas, que secretam proteínas ou, ainda, se reproduzem com frequência, possuem nucléolos maiores que os outros tipos de células. Desta forma, o tamanho dos nucléolos, geralmente, está relacionado com atividade de síntese de proteínas na célula (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012; COOPER; HAUSMAN, 2014).

Mas o que é transcrição e rRNA que acabamos de mencionar no parágrafo anterior? Nós vimos que o DNA é uma molécula constituída por dupla cadeia de nucleotídeos e é nesta molécula que está contida a informação genética. Essa informação é copiada, ou melhor dizendo, transcrita para a molécula de mRNA (RNA mensageiro), que, por sua vez, contém sequências de nucleotídeos que formam um código que determina aminoácido para a formação das proteínas. Esse é o **dogma central da biologia molecular**, onde o fluxo de informação genética segue do DNA  $\rightarrow$  RNA  $\rightarrow$  Proteínas. O fluxo de informação do DNA para o RNA ocorre pelo processo chamado **transcrição**. O RNA é transcrito à partir de uma molécula de DNA e o RNA é traduzido em um proteína, processo esse chamado de **tradução**. Ainda, respondendo nossa pergunta no começo deste parágrafo, existem três tipos principais de RNA: **mRNA** (RNA mensageiro), **rRNA** (RNA ribossômico) e o **tRNA** (RNA transportador). O mRNA carrega a informação genética do DNA, que estabelece a sequência de aminoácidos na proteína. O rRNA corresponde a 50% da massa de um ribossomo e, por fim, o tRNA é responsável por identificar e transportar os aminoácidos até os ribossomos e esses três tipos de RNAs atuam na síntese das proteínas. São três características que diferem a molécula de DNA de RNA: (1) o RNA é constituído por **uma** cadeia de nucleotídeos (o DNA é formado por duas cadeias); (2) a pentose do RNA é a ribose, no DNA a pentose é a desoxirribose; (3) por fim, as bases nitrogenadas timina e uracila - o RNA não possui timina, há a existência de uma uracila em vez de timina, da mesma forma que, o DNA não possui uracila, há a existência de uma timina em vez da uracila (DE ROBERTIS, HIB, 2016).

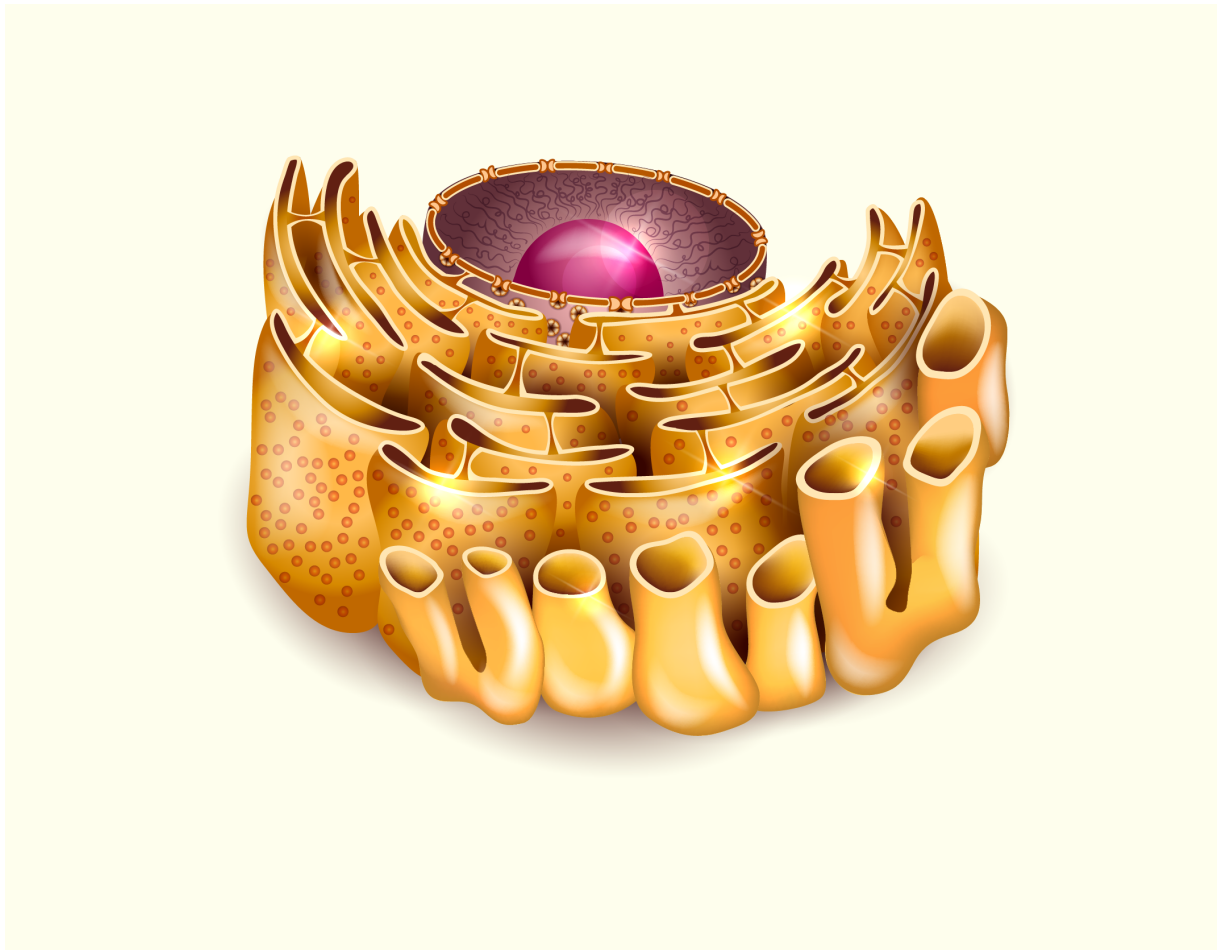
# Organelas

Além do núcleo, no citoplasma das células também são encontradas as **organelas** (Figura 2.8), que são estruturas organizadas que executam funções específicas no interior da célula. Muitas organelas são envolvidas por uma membrana semelhante à membrana celular. Cada tipo de organela possui um conjunto específico de proteínas para executar determinada função celular. Embora haja algumas variações, as organelas são semelhantes em todas as células, onde cada organela é responsável por uma atividade especializada necessária para a sobrevivência da célula. A seguir falaremos sobre essas estruturas que constituem as células (SHERWOOD, 2011).



2FIGURA 8.29 - Imagem de uma célula onde estão representados seus principais componentes FONTE: ROBERTO BIASINI, 123RF.

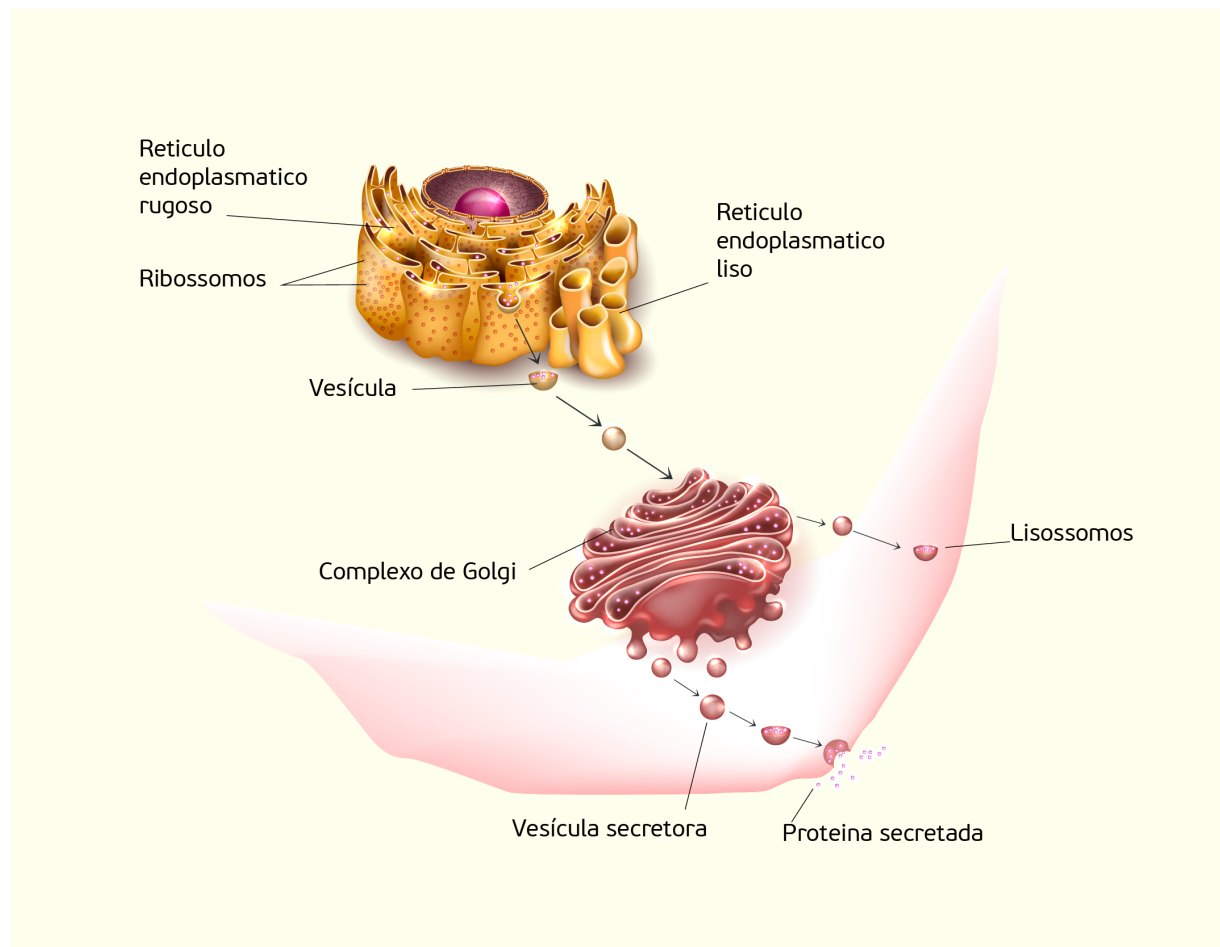
O retículo endoplasmático (RE) (Figura 2.9) é uma rede membranosa repleta de fluido, que se estende desde a membrana do núcleo e por todo o citoplasma. Esta organela está relacionada com a produção, processamento e transporte de proteínas e pode ser diferenciada em dois tipos: o RE rugoso e RE liso. O RE rugoso tem sua superfície externa coberta por ribossomos (falaremos sobre os ribossomos mais adiante), que dão a essas organelas uma aparência rugosa quando observada ao microscópio óptico. Os ribossomos associados ao RE rugoso sintetizam e liberam diversas proteínas no lúmen do RE. Essas proteínas são produzidas com dois objetivos: (1) algumas delas são responsáveis por transportar diversas substâncias para o exterior da célula; (2) outras proteínas são produzidas e transportadas para diversas regiões dentro da célula e são utilizadas para a construção de novas membranas celulares, ou então, outros componentes proteicos. Já, o RE liso não possui ribossomos sobre sua superfície e não estão envolvidos com o processo de síntese de proteínas. O RE liso é responsável, principalmente, por embalar e despachar moléculas a serem transportadas pelo RE. Proteínas recém-sintetizadas e lipídios movem-se até alcançar o RE liso onde agrupam-se. Partes do RE liso formam vesículas de transporte que envolvem essas moléculas, como se embalasse essas moléculas em uma cápsula derivada da membrana do RE liso (SHERWOOD, 2011).



2FIGURA 9.29 - Representação de retículo endoplasmático FONTE: GUNIITA, 123RF.

O **Complexo de Golgi** ou **aparelho de Golgi** (Figura 2.10) consiste em uma pilha de sacos levemente curvos e achatados envolvidos por uma membrana e estão intimamente relacionados com o RE. No complexo de Golgi, as proteínas recebidas do RE passam um processamento adicional e são separadas para que sejam transportadas para seus destinos. As moléculas recém-sintetizadas pelo RE (lembre-se que essas moléculas estão em vesículas) dirigem-se ao complexo de Golgi. Quando atinge o complexo de Golgi, a membrana da vesícula abre-se e integra-se à membrana do complexo de Golgi liberando seu conteúdo no interior deste último. Esse conteúdo vai percorrendo os sacos do complexo de Golgi onde ocorrem muitas funções importantes: processamento das proteínas em produto final (no interior do

complexo de Golgi as proteínas “brutas” passam por um processamento para formar um produto final) e classificação e direcionamento (as proteínas são classificadas e separadas de acordo com sua função destino) (SHERWOOD, 2011).



2FIGURA 10.29 - Imagem de uma célula em uma visão geral do processo de secreção das proteínas produzidas pelo retículo endoplasmático e se direcionam para o complexo de Golgi. FONTE: Sherwood (2011, p. 26).

As margens do complexo de Golgi são mais salientes e é, nesta região, que o produto final é coletado. O saco mais externo do complexo de Golgi forma uma nova vesícula envolvendo o produto final e para cada produto final uma vesícula com proteínas superficiais específicas é formada. Essas proteínas superficiais servem como um marcador (como um endereço em um envelope), desta forma, a vesícula pode

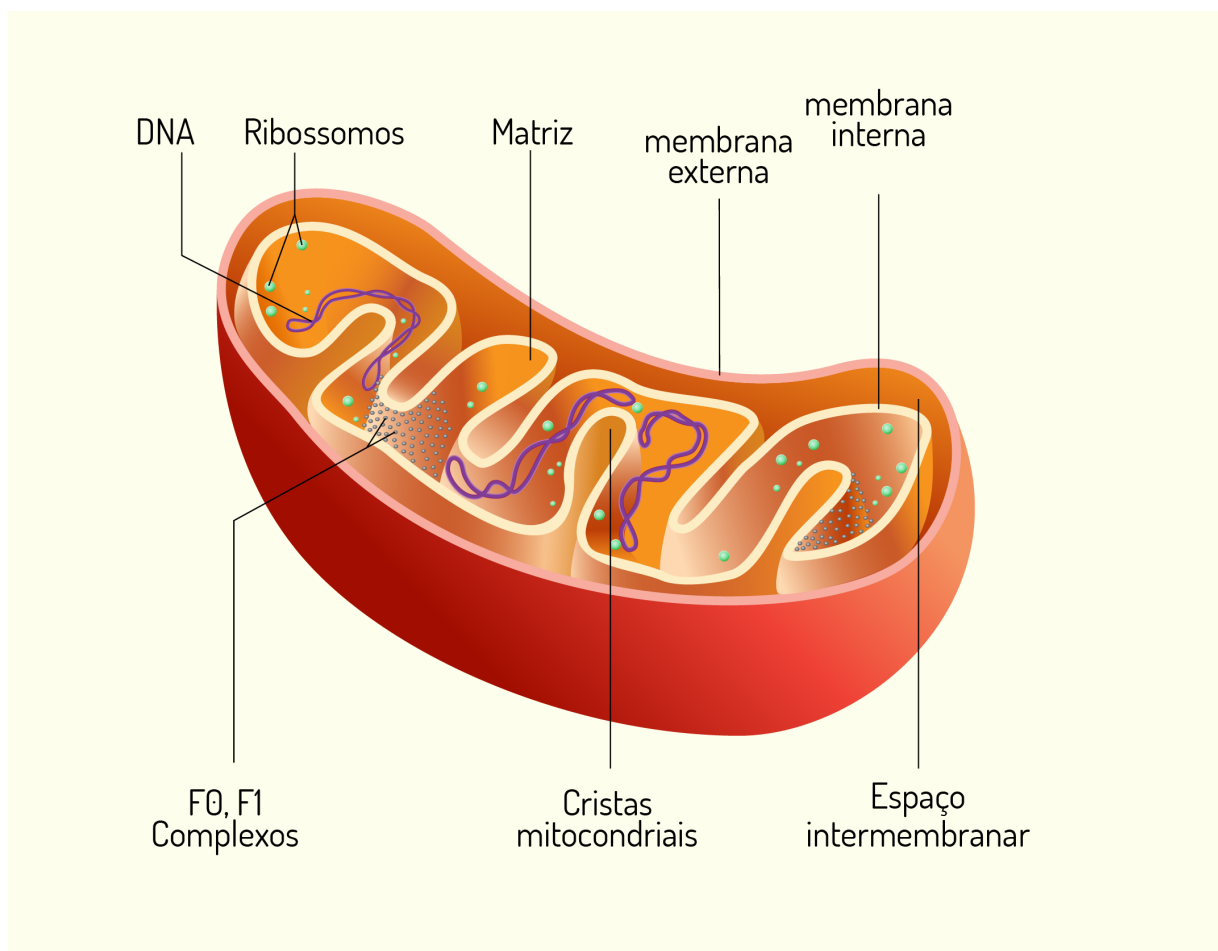
ancorar ou liberar seu conteúdo quando encontra o receptor do marcador. Assim, essas vesículas chegam aos locais adequados porque são classificadas e endereçadas e são entregues para receptores específicos (SHERWOOD, 2011).

Os **Lisossomos** são pequenas organelas envolvidas por membranas onde estão contidas enzimas que são capazes de hidrolisar diversos tipos de moléculas orgânicas como proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos. Desta forma, os lisossomos funcionam como um sistema digestivo da célula, que degrada o material captado a partir do exterior da célula, além de degradar componentes obsoletos da própria célula, como organelas desgastadas. Os lisossomos não apresentam uma estrutura uniforme como as demais organelas e possuem forma e tamanho variados dependendo do tipo de molécula que estão digerindo. No entanto, geralmente, apresentam formatos esféricos ou ovais (COOPER; HAUSMAN, 2007; SHERWOOD, 2011).

**Peroxissomos** são organelas membranosas que contêm **enzimas oxidativas**. Estas enzimas utilizam o oxigênio ( $O_2$ ) para retirar hidrogênio de outras moléculas, com o objetivo de desintoxicar resíduos produzidos pelas células ou compostos estranhos. Estas organelas recebem esse nome por produzir e degradar o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), uma molécula potencialmente destrutiva se acumulada. O peróxido de hidrogênio é formado por oxigênio e átomos de hidrogênio retirados de moléculas tóxicas. No entanto, os peroxissomos também decompõe o peróxido de hidrogênio em  $H_2O$  e  $O_2$  através da enzima catalase, enzima presente em grande quantidade nos peroxissomos (SHERWOOD, 2011; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

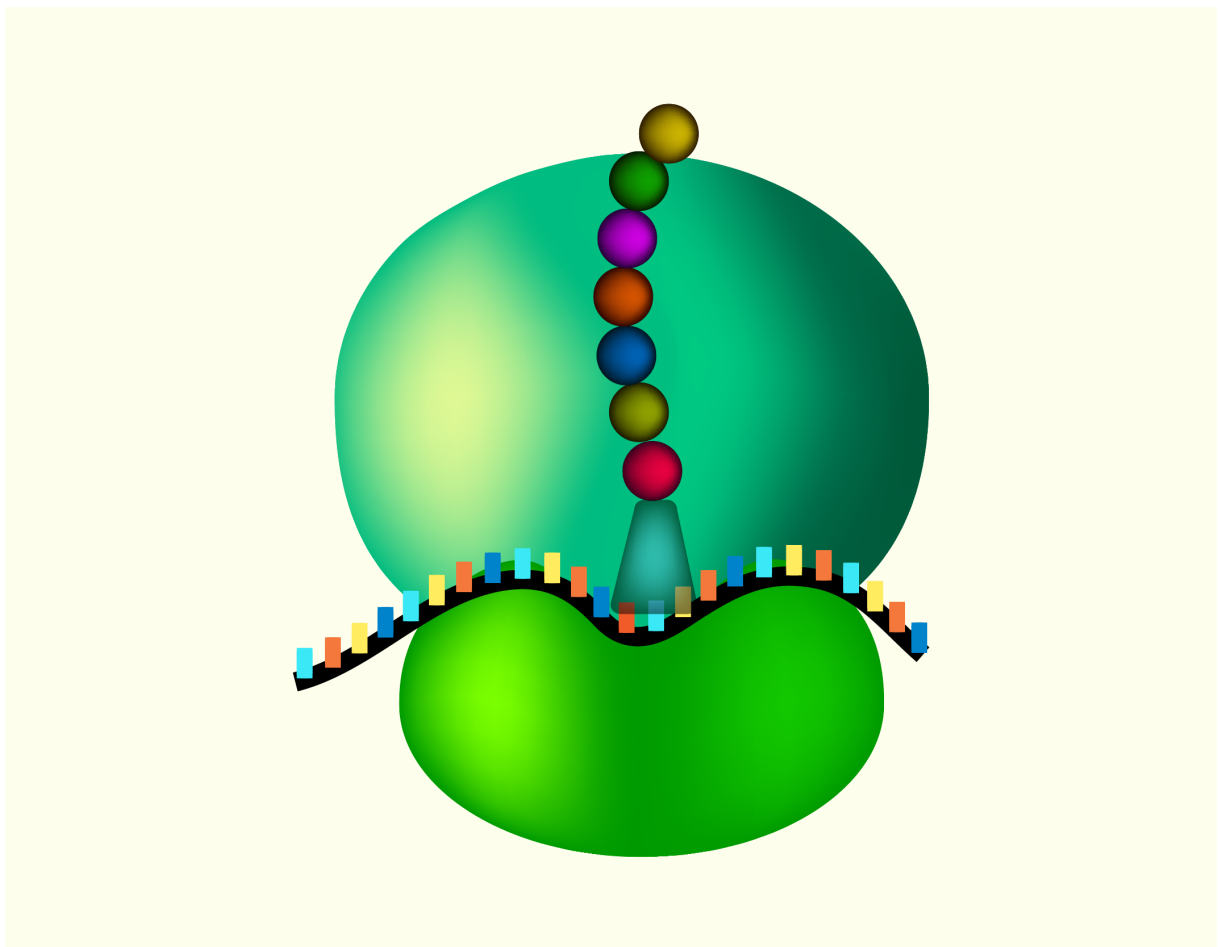
As **Mitocôndrias** (Figura 2.11) são consideradas as “usinas energéticas” das células. Grande parte da energia que as células necessitam para sobreviver e realizar suas atividades é gerada pelas mitocôndrias. Essas organelas retiram energia dos nutrientes dos alimentos e transformam em energia utilizável pelas células, ou seja, em **ATP** (adenosina trifosfato) que consiste em adenosina e três grupos fosfato acoplados e é o combustível químico que energiza a maioria das atividades celulares. As mitocôndrias são estruturas ovaladas com formato cilíndrico e são envolvidas por uma membrana dupla, uma externa lisa que delimita a mitocôndria

e outra interna que forma uma série de dobras chamadas **cristas**. Essas cristas são formadas com o objetivo de aumentar a superfície membranosa e contêm proteínas que são produzidas para converter a energia dos alimentos em ATP. As células do nosso corpo não são capazes de utilizar energia diretamente dos alimentos, desta forma, elas convertem a energia dos nutrientes em uma forma utilizável, o ATP. Assim, quando uma ligação de alta energia se quebra, como a que liga o fosfato terminal à adenosina, uma grande quantidade de energia é liberada, fornecendo energia para o uso da célula (SHERWOOD, 2011; DE ROBERTIS; HIB, 2016).



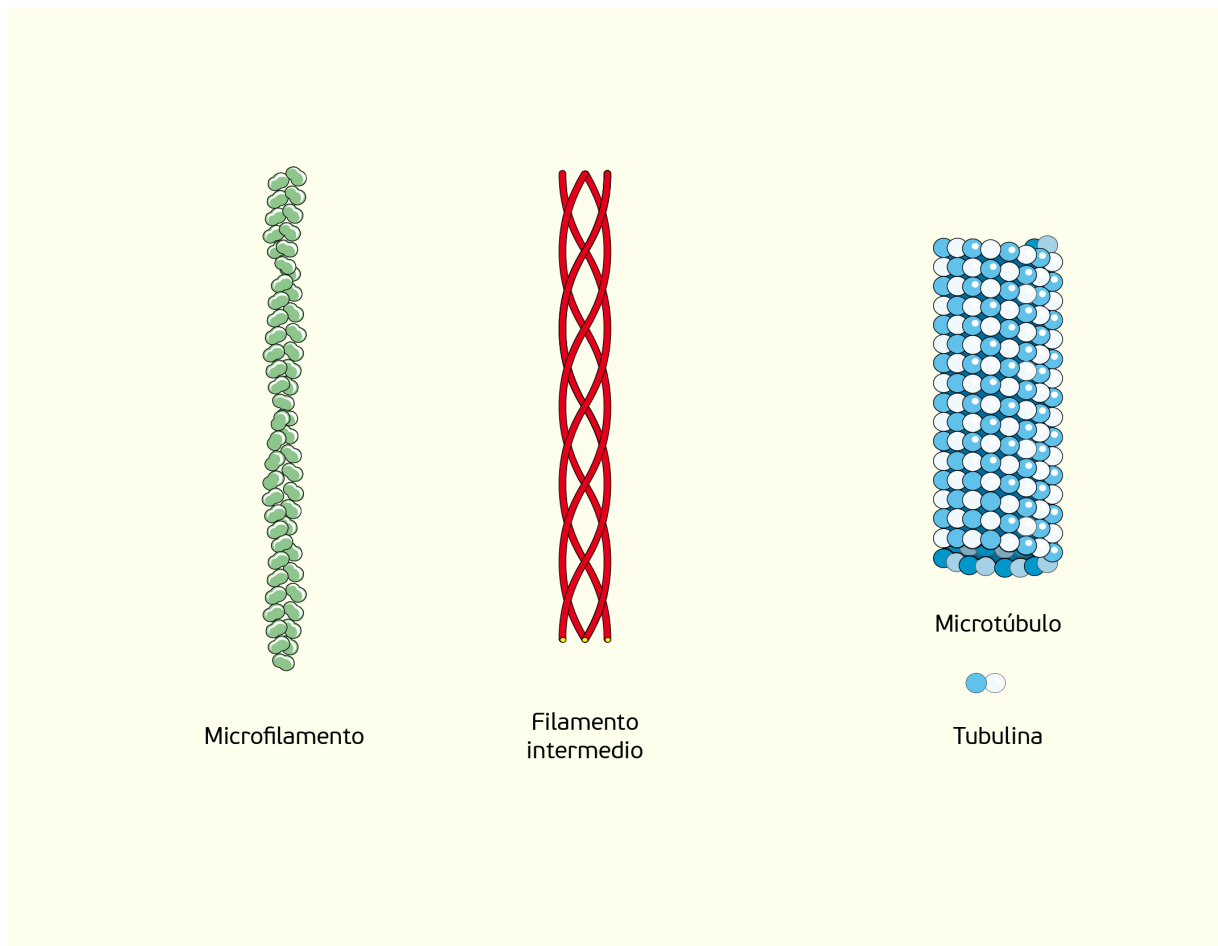


Os Ribossomos (Figura 12) são as organelas responsáveis pela síntese de proteínas ao traduzir o mRNA (RNA mensageiro) em cadeias de aminoácidos que formam as proteínas. Os ribossomos unem os elementos envolvidos na síntese das proteínas que incluem o mRNA, tRNA (RNA transportador) e os aminoácidos e fornecem as enzimas necessárias para promover a união dos aminoácidos e, assim, formar as proteínas. Essas organelas existem livres no citosol ou acoplados ao RE rugoso e são compostas por duas subunidades, uma maior e outra menor. Essas subunidades são compostas por rRNA (RNA ribossômico) e proteínas ribossômicas. Quando ocorre a síntese de uma proteínas, as duas unidades se unem e, nesta união, um sulco é formado entre as duas unidades por onde o mRNA move-se durante o processo de tradução (SHERWOOD, 2011).



2FIGURA 12.29 - Representação de um ribossomo durante a síntese proteica FONTE: A SAÚDE EM PAUTA, 123RF.

**Citoesqueleto:** os diferentes tipos de células possuem formato, estrutura e especializações funcionais diferentes. O citoesqueleto é a estrutura responsável pela manutenção dessas características particulares de cada célula. Ele é comparado com ossos e músculos do corpo e atua apoiando e organizando as estruturas dos componentes celulares, além do controle do movimento destes componentes. Três elementos compõem o citoesqueleto: (1) microtúbulos, (2) microfilamentos e (3) filamentos intermediários (Figura 2.12) (SHERWOOD, 2011).



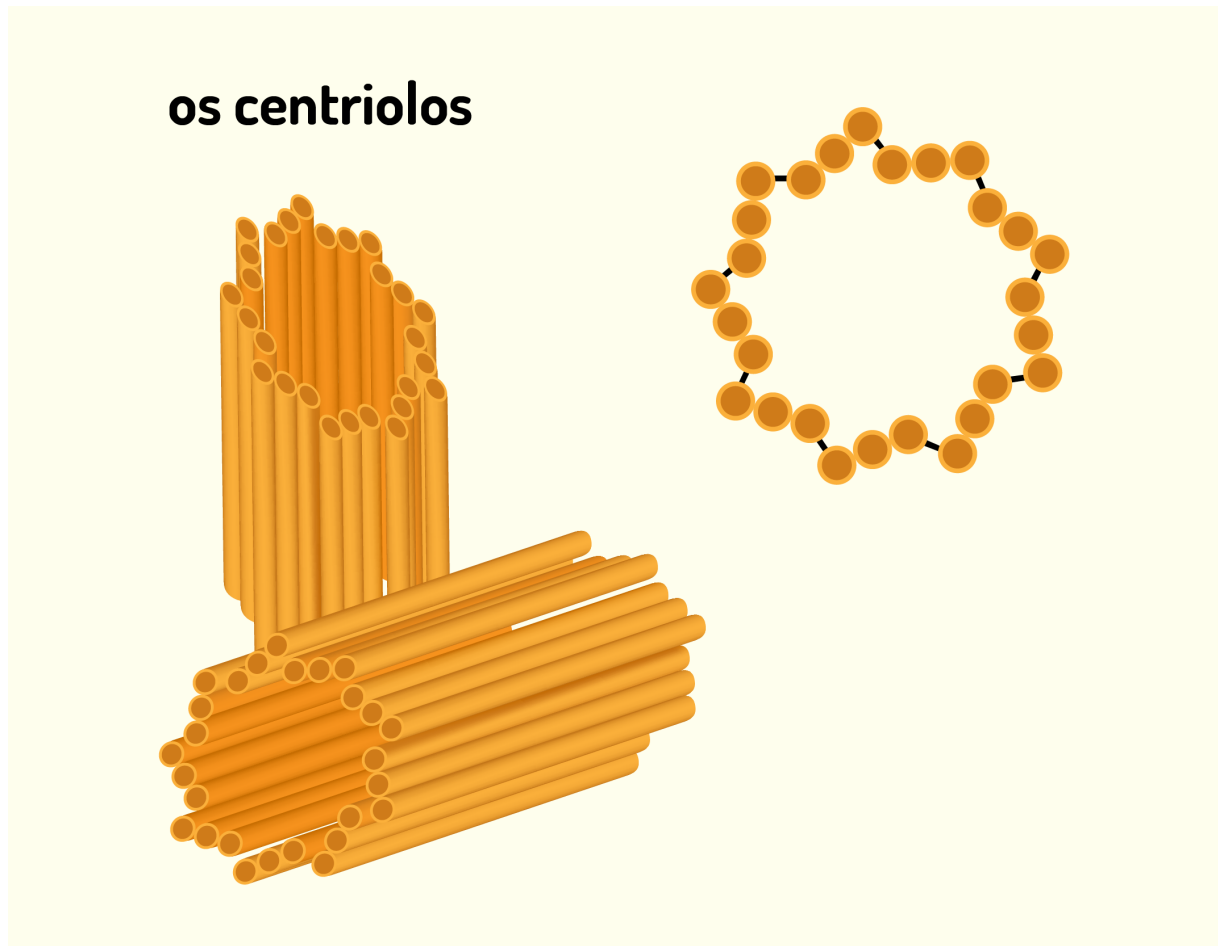
2FIGURA 13.29 - Componentes do citoesqueleto FONTE: [files.biocultura.webnode.com](http://files.biocultura.webnode.com)  
<<http://files.biocultura.webnode.com/200000998-f14f1f248a/Microt%C3%BAbulos%20e%20Microfilamentos.jpg>>

Os **microtúbulos** são tubos longos e ocos compostos por tubulina que, por sua vez, é uma pequena molécula proteica globular. Estes tubos atuam posicionando organelas, sendo também essenciais na manutenção do formato de células assimétricas como, por exemplo, os axônios dos neurônios e, em conjunto com os filamentos intermediários, os microtúbulos estabilizam os axônios dos neurônios. Além disso, os microtúbulos também desempenham outras funções na células como transporte de vesículas secretoras, movimento de cílios e flagelos e distribuição dos cromossomos durante a divisão celular. Na divisão no processo de mitose, os cromossomos são duplicados e precisam ser separados, sendo levados para os lados opostos da célula para que assim, o material genético seja igualmente distribuído entre as células-filhas. Quando os cromossomos são duplicados eles precisam ser direcionados para os pólos da célula, isso se dá através de um aparato chamado **fuso mitótico**. Esse aparato é formado à partir dos microtúbulos e também são, momentaneamente, formados durante a divisão celular (SHERWOOD, 2011).

Os **microfilamentos** mais comuns de grande parte das células são formados por **actina**, uma molécula proteica com formato globular. A actina forma dois cordões que se entrelaçam para formar um microfilamento, que atua em diversos sistemas contráteis celulares como contração muscular, divisão e locomoção celular. Os músculos contêm uma grande quantidade de actina e miosina (proteína que forma um outro tipo de microtúbulo nas células musculares), que realizam a contração muscular através do deslizamento de microfilamentos de actina em relação aos microfilamentos estacionários de miosina, sendo este deslizamento ativado por ATP ("moeda energética" da célula). Na divisão celular, durante a citocinese, (processo em que o citoplasma da célula é dividido entre as duas células-filhas), um feixe semelhante a um cinto, formado por filamentos de actina, localizados logo abaixo da membrana plasmática, contrai-se e comprime a célula, como se fosse um cinto apertando a célula, até que ela se divida em duas partes (SHERWOOD, 2011).

Os **centríolos** (Figura 2.14) consistem em um par de estruturas cilíndricas localizadas no centro do centrossomo, que é o centro de organização da célula. Os centríolos são estruturas que participam do processo de divisão celular

(SHERWOOD, 2011)



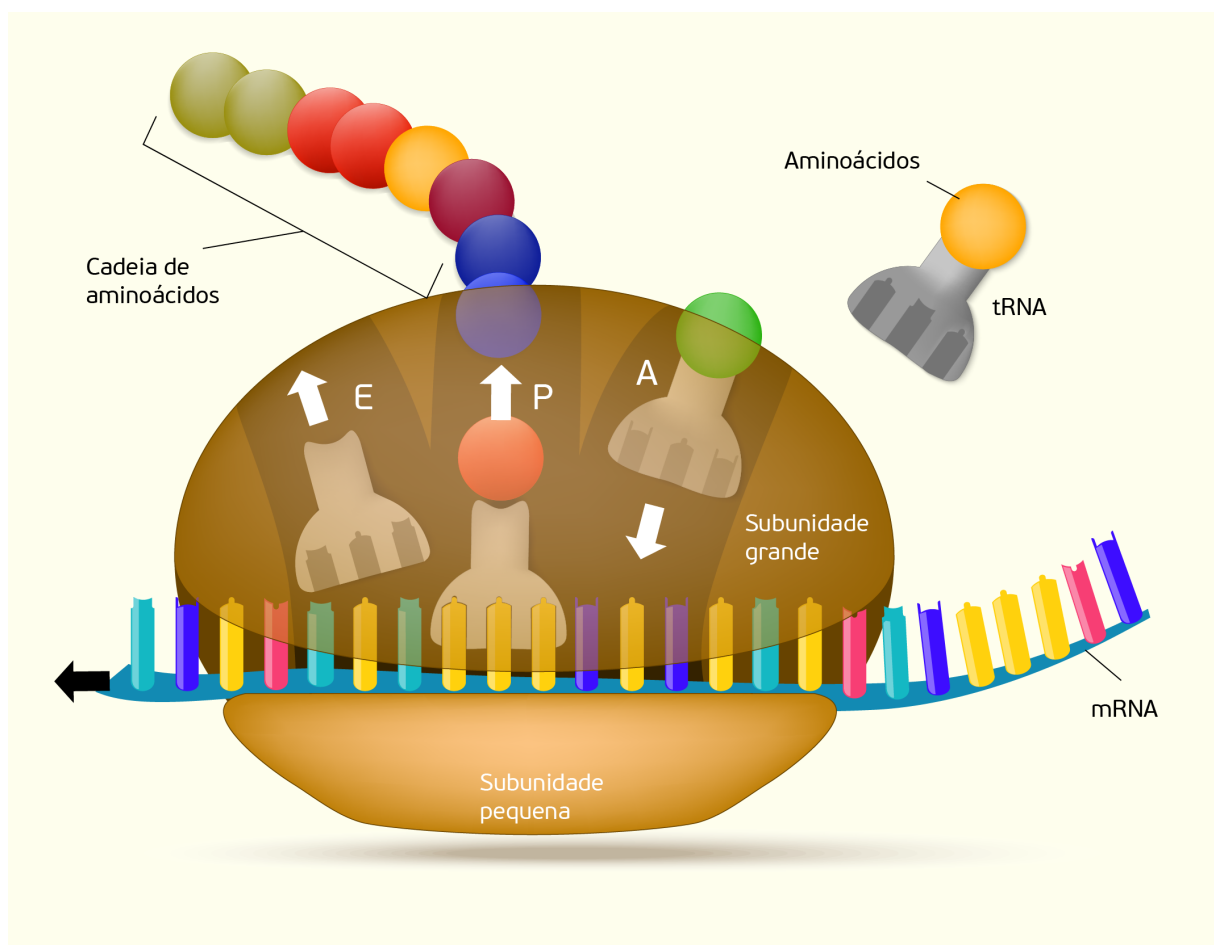
2FIGURA 14.29 - Representação dos centríolos FONTE: ALILA, 123RF.

## Síntese de proteínas

As proteínas são componentes químicos constituídos por aminoácidos combinados em diferentes proporções (existem 20 aminoácidos). A diversificação estrutural das proteínas reflete suas diferentes funções, sendo consideradas componentes

macromoleculares multifuncionais. As proteínas também estão envolvidas com funções estruturais, como nos microfilamentos e microtúbulos, função informacional, como nos hormônios proteicos, dentre outras funções (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

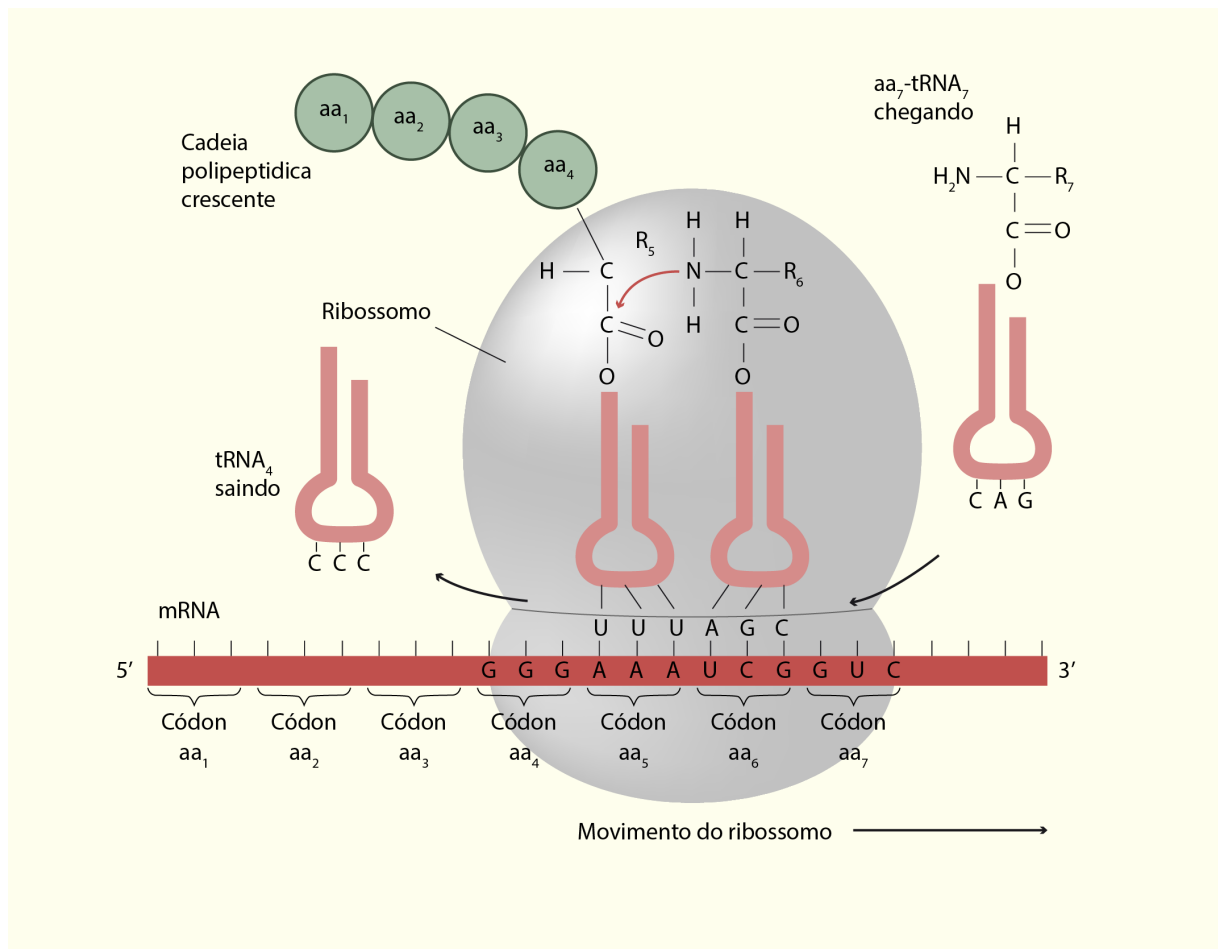
Nós vimos que a organela envolvida com a produção das proteínas é o ribossomo que, por sua vez, é formado por rRNA (RNA ribossômico) e proteínas, sendo constituído por duas subunidades, uma grande e outra pequena. No ribossomo existem três locais (Figura 2.15), chamados de sítio de ligação: sítio E (saída, exit), sítio P (peptidil) e sítio A (aminoacil). No sítio A ocorre a ligação entre um aminoacil-tRNA que possui um códon complementar ao códon do mRNA ligado a subunidade pequena do ribossomo. O sítio P é o local onde ocorre a ligação do tRNA iniciador e dos demais tRNA depois de passarem pelo sítio A. Por fim, o sítio E é onde tRNA sem o aminoácido é liberado do ribossomo (DE ROBERTIS; HIB, 2016).



2FIGURA 15.29 - Esquema de um ribossomo durante a síntese proteica FONTE: Sherwood (2011, p. 40).

Nosso DNA contém a informação genética e o fluxo de informação do DNA para RNA é chamado **transcrição**. Se a molécula de RNA for um mRNA poderá construir uma proteína à partir dele em um processo chamado de **tradução**. No processo de tradução, a sequência de nucleotídeos de um mRNA é utilizada como molde para unir os aminoácidos na ordem correta para formar uma proteína. (LODISH *et al.*, 2014).

Além do mRNA e do rRNA para a síntese de uma proteína é necessária a participação do tRNA (RNA transportador ou de **transferência**), molécula de RNA responsável por transportar para os ribossomos os aminoácidos presentes no citosol na ordem ditada pelos nucleotídeos do mRNA e cada aminoácido é especificado por um **códon** no mRNA (Figura 2.16) (COOPER; HAUSMAN, 2007; DE ROBERTIS; HIB; 2016).

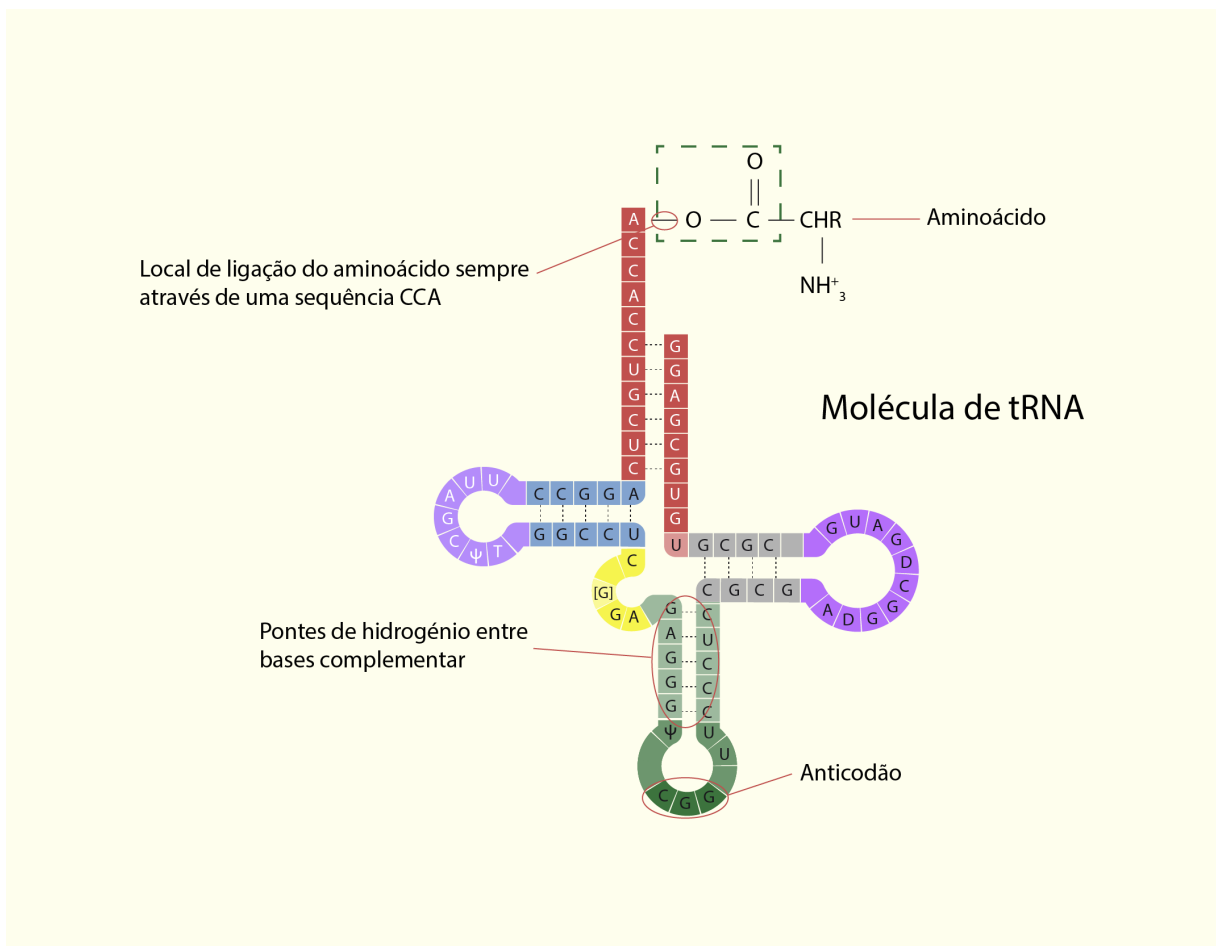


2FIGURA 16.29 - Síntese de proteína em um ribossomo FONTE: Lodish *et al.* (2014, p. 131).

Para entendermos melhor como acontece o processo de tradução do RNA, precisamos entender o que é um códon, que se trata do **código genético**, lembrando que o DNA é formado por uma sequência de nucleotídeos que são representadas pelas letras: A (adenina), T (timina), C (citosina) e G (guanina), já no RNA, em vez da timina o nucleotídeo é uma uracila (U), sendo que A se liga a T ou U e C é complementar a G. As células utilizam a sequência de três desses nucleotídeos em diferentes combinações para formar um código e determinar um aminoácido correspondente. Por exemplo, a sequência AGU é um código que determina o aminoácido serina, a sequência GUA codifica para o aminoácido valina, assim, essas sequências de três nucleotídeos correspondem ao códon. Destas combinações, três códons não codificam aminoácidos (UAA, UGA e UAG) e são chamados de **códons**

de parada que sinalizam o término da síntese da proteína. Além do códon de parada, há o códon de iniciação, o AUG que codifica para o aminoácido metionina (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

Durante o processo de tradução do mRNA, cada um dos 20 aminoácidos deve ser alinhado com o seu códon correspondente. Isso é possível porque o tRNA (Figura 2.17) possui dois domínios de ligação, um que se liga de forma específica a um dos 20 aminoácidos e outro domínio chamado de anticódon, que consiste na sequência de três bases que são complementares às bases do códon do mRNA (COOPER; HAUSMAN, 2007; DE ROBERTIS; HIB, 2016).



2FIGURA 17.29 - Representação de um modelo de tRNA FONTE:

<http://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/images/2/26/Anticodao.jpg>

<<http://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/images/2/26/Anticodao.jpg>>



A ligação entre o aminoácido e o seu tRNA correspondente ocorre através de uma enzima chamada **aminoacil-tRNA sintetase**. As células possuem 20 aminoacil-tRNA, sendo que cada aminoácido reconhece seu tRNA correspondente. Os aminoácidos são unidos através de ligações peptídicas para formar a proteína. Nesta ligação, o grupo carboxila de um aminoácido liga-se ao grupo amina do próximo aminoácido e com essa ligação ocorre a perda de uma molécula de água (H<sub>2</sub>O). Desta forma, a proteína contém um grupo amina livre em uma extremidade, e um grupo carboxila em outra (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

No primeiro passo na fase de iniciação da tradução do mRNA ocorre a ligação do tRNA iniciador e do mRNA à subunidade pequena do ribossomo, através de proteínas chamadas **fatores de iniciação**. Apenas o tRNA iniciador acoplado à metionina é capaz de ligar-se fortemente ao sítio P da subunidade pequena do ribossomo. O tRNA iniciador carregando a metionina é posicionado sobre a unidade pequena do ribossomo junto com proteínas chamadas **fatores de iniciação**. A subunidade pequena carregada liga-se à extremidade 5' de uma molécula de mRNA, desta forma, a subunidade pequena move-se ao longo do mRNA à procura do códon de iniciação AUG. Assim que o códon AUG é encontrado, vários fatores de iniciação dissociam-se da subunidade pequena do ribossomo, de forma a liberar espaço para que a subunidade grande possa associar-se à subunidade pequena e completar a montagem do ribossomo completo. Desta forma, com o tRNA ligado ao sítio P, a síntese da proteína está pronta para começar, com a adição do próximo tRNA carregado no sítio A (ALBERTS; WALTER, 2011).

Na fase de alongamento, os aminoácidos são adicionados na cadeia polipeptídica. O sítio P está ocupado pelo tRNA iniciador, em seguida, um tRNA acoplado com o aminoácido correto liga-se ao sítio A pareando com o códon exposto no sítio A. Em seguida, o aminoácido do sítio P é liberado e ligado ao sítio A, essa reação é catalisada por uma enzima chamada peptil-transferase. Esse ciclo vai se repetindo e o ribossomo vai se deslocando pelo mRNA. O tRNA que estava ligado ao sítio P é

deslocado para o sítio A, da mesma forma que o tRNA que estava no sítio A passa a ocupar o sítio P, permitindo que o sítio A fique livre para a entrada do próximo tRNA acoplado ao aminoácido (DE ROBERTIS, HIB, 2016).

No término da tradução, o processo é sinalizado por algum dos códons de parada (UAA, UAG e UGA) que não são reconhecidos pelo tRNA e, desta forma, não determinam nenhum aminoácido. Isso sinaliza para o término da tradução para o ribossomo. A partir desse momento, proteínas chamadas de fatores de liberação ligam-se ao sítio A do ribossomo em qualquer códon. Essa ligação provoca alterações que fazem com que o ribossomo libere o mRNA e a dissociação das duas subunidades ribossômicas, que poderão unir-se novamente sobre outra molécula de mRNA para dar início a síntese de outra proteína (ALBERTS; WALTER, 2011).



## Fique por dentro

### Síntese Proteica

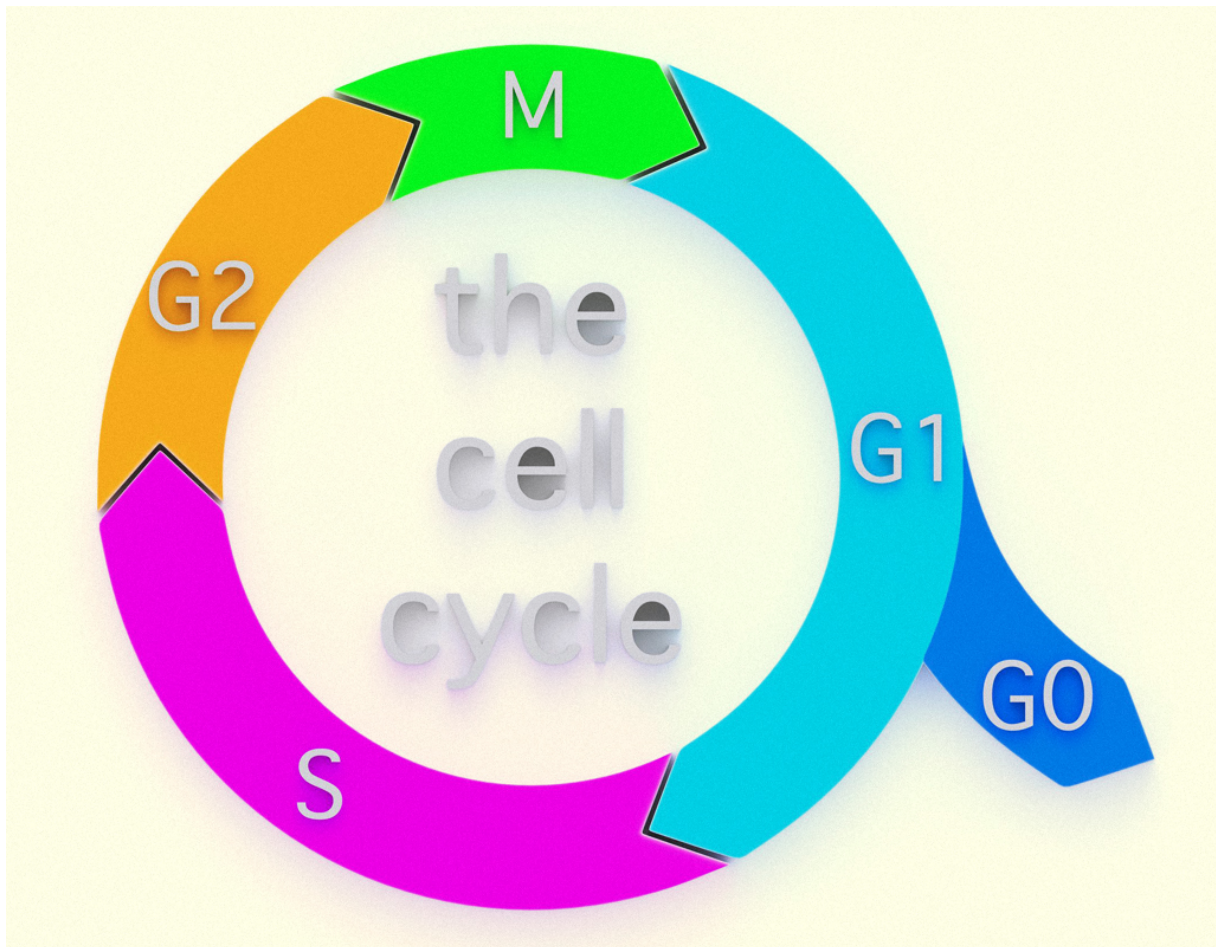
Neste tópico falamos sobre como as proteínas são sintetizadas e vimos que este processo envolve diferentes tipos de RNAs como os mRNAs, rRNAs e os tRNAs. Para entendermos melhor este processo, segue o link abaixo com um vídeo curto, ilustrando melhor como acontece a síntese das proteínas que ajudará você a compreender melhor este conteúdo. [www.youtube.com](https://www.youtube.com/watch?v=DcCnmPeutP4)

<<https://www.youtube.com/watch?v=DcCnmPeutP4>>

# Mitose e Meiose

Uma propriedade fundamental das células é a capacidade de se reproduzir. Uma célula se reproduz duplicando seu conteúdo e, então, divide-se. Essas etapas de duplicação e divisão celular são conhecidas como ciclo celular e esse é o principal mecanismo pelo qual os seres vivos se reproduzem. No começo desta unidade falaremos sobre a mitose e, a seguir, falaremos sobre a meiose. Os detalhes da mitose podem variar de um organismo para o outro, no entanto, certas características são universais, como copiar e passar para as próximas gerações a informação genética (JOHNSON; WALTER, 2011; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

O ciclo celular é dividido em quatro fases sucessivas: G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> e M. A fase M corresponde a mitose, período em que o núcleo celular divide-se (mitose) e a célula divide-se em duas sendo este último processo chamado **citocinese**. Juntos, esses dois processos constituem a **fase M**. O período entre a fase M e a próxima fase é chamado **interfase** e compreende três fases restantes do ciclo celular: a fase S (síntese), que é precedida pela fase G<sub>1</sub> (g = gap, intervalo) e, após a fase S ocorre a fase G<sub>2</sub>. A **fase S** corresponde à etapa em que a célula duplica o seu DNA nuclear. A **fase G<sub>1</sub>** é o intervalo entre a fase M e o início da fase S. A **fase G<sub>2</sub>** é o intervalo entre a fase S e a fase M (Figura 2.18) (JOHNSON; WALTER, 2011; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

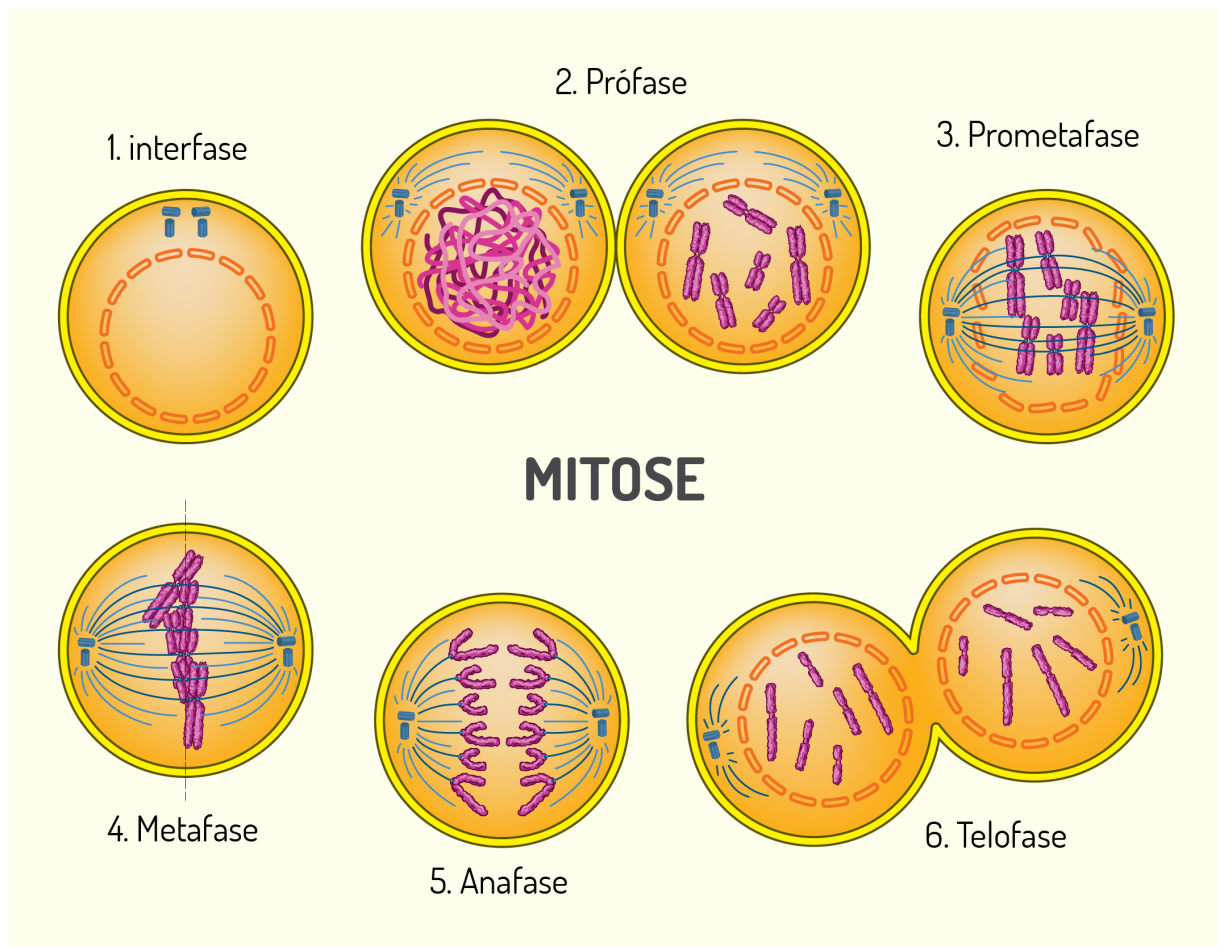


2FIGURA 18.29 - Fases do ciclo celular FONTE: LUC COX, 123RF.

A duração do ciclo celular é variável conforme o tipo de célula, sendo a G1 a fase mais variável que pode durar dias, meses ou até anos. Células que não se dividem como, por exemplo, as células nervosas, permanecem no ciclo G1, desta forma, essas células saem do ciclo celular e nesse caso é denominado G0 (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

A divisão celular compreende mecanismos em que as células duplicam seu conteúdo e, em seguida, são distribuídos de modo que cada célula-filha receba proporções, teoricamente iguais. Nesse processo, não apenas o material genético é duplicado, além deste, todos os componentes da célula também são duplicados. Geralmente, as etapas que originam a mitose são semelhantes nas diversas células do organismo. Na Figura 2.19 estão representadas as fases da mitose que compreendem a **prófase**, a **prometáfase**, a **metáfase**, a **anáfase** e a **telófase**. Na

anáfase, tem início o processo de divisão da célula, que termina quando a telófase está concluída. Esse processo de divisão é chamado citocinese (DE ROBERTIS; HIB, 2016).



2FIGURA 19.29 - Esquema geral das fases da mitose FONTE: LUKAVES, 123RF.

**Prófase:** após a duplicação do DNA na fase S, os cromossomos condensam-se. Nesta fase, cada cromossomo consiste em 2 moléculas de DNA, chamadas de cromátides-irmãs, que são mantidas unidas pelo centrômero, uma sequência de DNA que se associa à proteínas para formar o **cinetócoro**. Ainda nesta fase, ocorre a formação do

**fuso mitótico**, que são feixes de microtúbulos que surgem de ambos centrossomos. Estes são estruturas situadas ao lado do núcleo, local de onde as fibras do fuso irradiam em direção ao centro da célula (JOHNSON; WALTER, 2011; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

A **Prometáfase** corresponde à fase de transição entre a prófase e a metáfase. Nesta fase, o envoltório nuclear desintegra-se. Algumas fibras do fuso, através de suas extremidades livres conectam-se ao cinetócoro. Essas fibras são chamadas **cinetocórias**. Os cromossomos ligados pelas fibras do fuso são puxados até se alinharem no centro da célula. Nesta fase, a célula atinge a metáfase (JOHNSON; WALTER, 2011; DE ROBERTIS; HIB, 2016).

**Metáfase:** grande parte das células permanecem pouco tempo na metáfase. Nesta fase, os cromossomos estão no seu grau máximo de condensação e alinhados no centro da célula para formar a **placa equatorial** (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

**Anáfase:** nesta fase, ocorre a quebra da ligação entre as cromátides-irmãs, desta forma, os cromossomos-filhos ficam separados e começam a se deslocar para os pólos opostos do fuso, sendo puxados pelas fibras do fuso. Além disso, os cromossomos apresentam-se com um formato que lembra a letra V (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

**Telófase:** nesta fase, os cromossomos-filhos estão totalmente separados. Assim que estes chegam aos pólos, ocorre o desaparecimento das fibras do fuso. Nesta fase, os cromossomos descondensam-se e convertem-se à cromatina desenrolada, que estão rodeadas por algumas partes do RE, associando-se até formar os envoltórios nucleares dos dois núcleos filhos (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

À partir da anáfase começa o processo de citocinese, pelo qual a célula divide-se e dá origem à duas células-filhas. Nesse processo ocorre a formação de sulcos na superfície da célula, que leva ao estreitamento do citoplasma na região equatorial, e este sulco vai se aprofundando conforme a célula se divide. A ponte entre as duas células filhas é rompida, o citoesqueleto é restabelecido e, por fim, as células-filhas adquirem o formato original da célula antecessora, completando o processo (DE ROBERTIS; HIB, 2016).

Todo esse processo que acabamos de discutir trata-se da mitose. À seguir falaremos sobre a meiose. Ao contrário da mitose, na **meiose** a célula parental diplóide divide-se dando origem a células haplóides, ou seja, a célula-filha possui apenas um membro do par de cromossomos homólogos que estavam presentes na célula parental. Esse tipo de divisão ocorre em organismos que se reproduzem de forma sexuada. Na maioria dos organismos multicelulares, a reprodução ocorre através dos gametas que foram gerados por meiose, onde o gameta masculino e feminino se unem em um processo chamado **fecundação** (COOPER; HAUSMAN, 2007).

## Meiose

A meiose é um processo muito importante em organismos que se reproduzem sexuadamente, pois as células germinativas que originam as células reprodutivas femininas e masculinas, ou seja, os gametas haplóides ( $n$ ), surgem à partir desse processo especial de divisão celular. A meiose também é a grande responsável pela variabilidade genética existente entre os indivíduos e ocorre em duas etapas distintas, a meiose I e a meiose II (Figura 2.20). Assim como ocorre na mitose, a meiose I e II são divididas em prófase, metáfase, anáfase, telófase e citocinese (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016). À seguir, descreveremos cada uma dessas etapas.



2FIGURA 20.29 - Representação esquemática de uma meiose FONTE: [i26.tinypic.com](http://i26.tinypic.com/v8n0cg.gif)  
 <<http://i26.tinypic.com/v8n0cg.gif>>

## Meiose I

Essa é a etapa em que uma célula diplóide ( $2n$ ) divide-se formando duas células, também diplóides, e, por isso, é chamada de divisão equacional (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

## Prófase I

É a fase mais longa e complicada da meiose I, pois possui 5 estágios distintos (Leptóteno, Zigóteno, Paquíteno, Diplóteno e Diacinese) e começa quando os cromossomos já estão duplicados e, conseqüentemente, cada um deles consiste em



duas cromátides irmãs; À seguir estão descritos cada um dos cinco estágios da prófase I:

1. **Leptóteno:** nesta fase, os cromossomos duplicados ainda apresentam-se como filamentos finos e condensam-se no emaranhado difuso da cromatina. À medida que a condensação cromossômica continua, a célula progride para o zigóteno (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).
2. **Zigóteno:** nesta fase, inicia-se o pareamento preciso dos cromossomos homólogos paterno e materno, mediado por um complexo proteico, o complexo sinaptonêmico. Os homólogos unidos por esse complexo, formam cromossomos BIVALENTES ou tétrade de cromátides, ou seja, dois cromossomos homólogos com 2 cromátides irmãs (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).
3. **Paquíteno:** no paquíteno, a sinapse entre os homólogos está completa e as cromátides estão em posição favorável para permitir o crossing-over, que é a troca de segmentos entre cromátides não-irmãs do par de cromossomos homólogos, responsável pela variabilidade genética dos gametas formados na meiose (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).
4. **Diplóteno:** os cromossomos estão mais visíveis e os bivalentes começam a se repelir até que os cromossomos homólogos separam-se e o complexo sinaptonêmico desaparece. Porém, os centrômeros permanecem unidos e o conjunto de cromátides-irmãs continua ligado pelos quiasmas que se tornam visíveis nessa fase (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).
5. **Diacinese:** na diacinese, os cromossomos atingem condensação máxima, a membrana nuclear e o núcleo desaparecem e os microtúbulos ligam-se aos centrômeros dos cromossomos bivalentes e estão prontos para a metáfase I (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

Após a prófase I, tem início a metáfase I.

Metáfase I

Os Cromossomos bivalentes encontram-se, então, pareados no plano equatorial com seus centrômeros orientados para os pólos opostos da célula (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

### Anáfase I

Os cromossomos homólogos separam-se e migram para os pólos opostos da célula. O número de cromossomos portanto, é reduzido pela metade e os conjuntos materno e paterno originais são separados em combinações aleatórias. Essa é a fase mais propensa a erros chamados de não-disjunção, no qual um par de homólogos pode migrar para o mesmo pólo da célula e gerar consequências graves (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

### Telófase I

Os dois conjuntos haplóides ( $n$ ) de cromossomos formados na anáfase I agrupam-se nos pólos opostos da célula. Ocorre, novamente, a reorganização do nucléolo, a descondensação da cromatina e a formação do envoltório nuclear. A telófase é seguida pela reorganização nuclear, o citoplasma da célula é dividido de modo igual entre as duas células-filhas haplóides ( $n$ ) e as células estão prontas para a meiose II (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

### Meiose II

É semelhante à mitose, porém não há duplicação do DNA antes da divisão celular e o resultado final é a formação de quatro células haplóides ( $n$ ), os gametas, sendo, por esse motivo, uma divisão reducional (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

## Prófase II

A cromatina se torna mais compactada, ocorre o desaparecimento da membrana nuclear e os microtúbulos ligam-se aos cinetócoros e começam a mover os cromossomos para o centro da célula (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

## Metáfase II

Os cromossomos tornam-se dispostos na placa equatorial metafásica, onde permanecem ligados às fibras do fuso por meio dos centrômeros das cromátides-irmãs, que ficam voltadas cada uma para um pólo (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

## Anáfase II

O evento característico dessa fase é a separação das cromátides-irmãs, que ao serem puxadas pelas fibras do fuso, migram para pólos opostos da célula. A não-disjunção das cromátides-irmãs também pode causar consequências graves, causadoras de aberrações cromossômicas em humanos (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

## Telófase II

Após atingirem os pólos, os cromossomos descondensam-se, novamente, e um novo envoltório nuclear é reorganizado em torno de cada conjunto de cromossomos. **Citocinese:** o citoplasma da célula é dividido e quatro células, com número de cromossomos haplóides, ou seja, quatro gametas diferentes, são formados (COOPER; HAUSMAN, 2014; DE ROBERTIS, HIB, 2016).

 **Refleta**

A meiose é um processo que, geralmente, ocorre em organismos que se reproduzem de maneira sexuada. No entanto, algumas falhas de distribuição dos cromossomos, durante o processo de divisão podem ocorrer e essas falhas podem ter consequências graves na espécie humana. Esta falha na distribuição dos cromossomos é chamada de não-disjunção, onde, ao final do processo, os gametas gerados podem conter cromossomos a mais ou a menos. Este tipo de erro é conhecido como aberração cromossômica numérica e, corresponde à causa de várias síndromes como, por exemplo, a Síndrome de Down, onde os seus portadores possuem um cromossomo 21 a mais. Indivíduos com Síndrome de Down apresentam retardo mental, desenvolvimento anormal da face, dentre outras consequências.

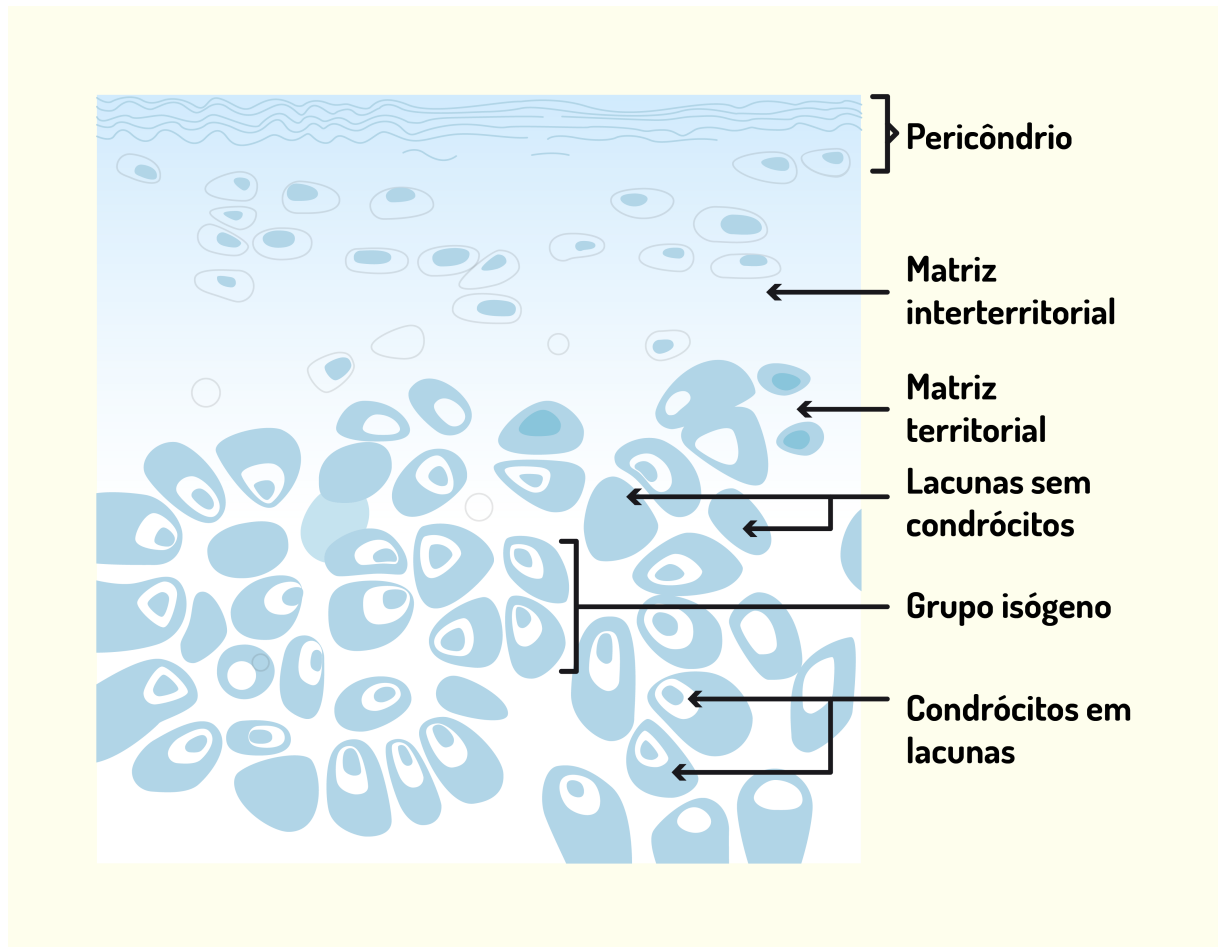
## **Histologia: tecido cartilaginoso e muscular**

No decorrer desta unidade falamos sobre a célula, sobre seus componentes, sua estrutura, sobre a divisão celular e conhecemos o processo de produção das proteínas, essas macromoléculas multifuncionais. A célula é a unidade básica de um ser vivo e é a menor unidade capaz de realizar processos que estão relacionados com a vida. O corpo humano possui bilhões de células e cada célula realiza uma função especializada, além das atividades básicas exigidas de todas as células, sendo que as funções celulares básicas são essenciais para a sobrevivência da célula, enquanto as funções especializadas e interações com outras células são fundamentais para a sobrevivência de todo o organismo. Para que as células possam realizar processos de

sustentação da vida do organismo, como respiração e digestão, elas precisam estar organizadas. Desta forma, as células que possuem estrutura semelhante e com determinada função especializada são organizadas em **tecidos**. O corpo humano é formado por diversos tecidos como tecido epitelial, conjuntivo, adiposo, cartilaginoso, ósseo, nervoso e muscular (SHERWOOD, 2011).

Neste tópico, abordaremos os tecidos cartilaginoso e muscular. O tecido **cartilaginoso**, juntamente com o tecido ósseo, participa da sustentação do corpo. Esse tecido é formado por células chamadas **condrócitos**, que ocupam cavidades da matriz extracelular chamadas **lacunas**. A cartilagem também reveste as superfícies articulares onde absorve choques e são fundamentais para a formação dos ossos longos. A matriz da cartilagem é composta por colágeno ou colágeno mais elastina, associados a proteoglicanas (proteínas + glicosaminoglicanas) e glicoproteínas adesivas. Além disso, a cartilagem é desprovida de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Desta forma, as células do tecido cartilaginoso recebem nutrientes através de vasos sanguíneos do tecido conjuntivo que as envolve, sendo esta região chamada de **pericôndrio**. Regiões onde a cartilagem não se encontra envolvida pelo pericôndrio, recebe nutrição do líquido sinovial que banha as superfícies articulares. As cartilagens se diferenciam por três tipos: **cartilagem hialina**, **cartilagem elástica** e **cartilagem fibrosa** (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A **cartilagem hialina** (Figura 2.21) é o tipo de cartilagem mais abundante no corpo. Possui uma tonalidade branco-azulada e translúcida. Este tipo de cartilagem forma o primeiro esqueleto do embrião que, mais tarde, é substituído pelos ossos. Em adultos, é encontrada nas paredes das fossas nasais, traquéia, brônquios e recobrimo as superfícies articulares de ossos longos. São formadas por fibrilas de colágeno tipo II em associação com proteoglicanas e glicoproteínas. Além disso, a cartilagem hialina também é formada por uma glicoproteína estrutural chamada condronectina, que possui sítios de ligação para condrócitos, fibrilas colágenas tipo II e glicosaminoglicanos. Desta forma, as condronectinas associam os elementos macromoleculares da matriz com os condrócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).



2FIGURA 21.29 - Cartilagem hialina FONTE: Gartner; Hiatt (2007, p. 134).

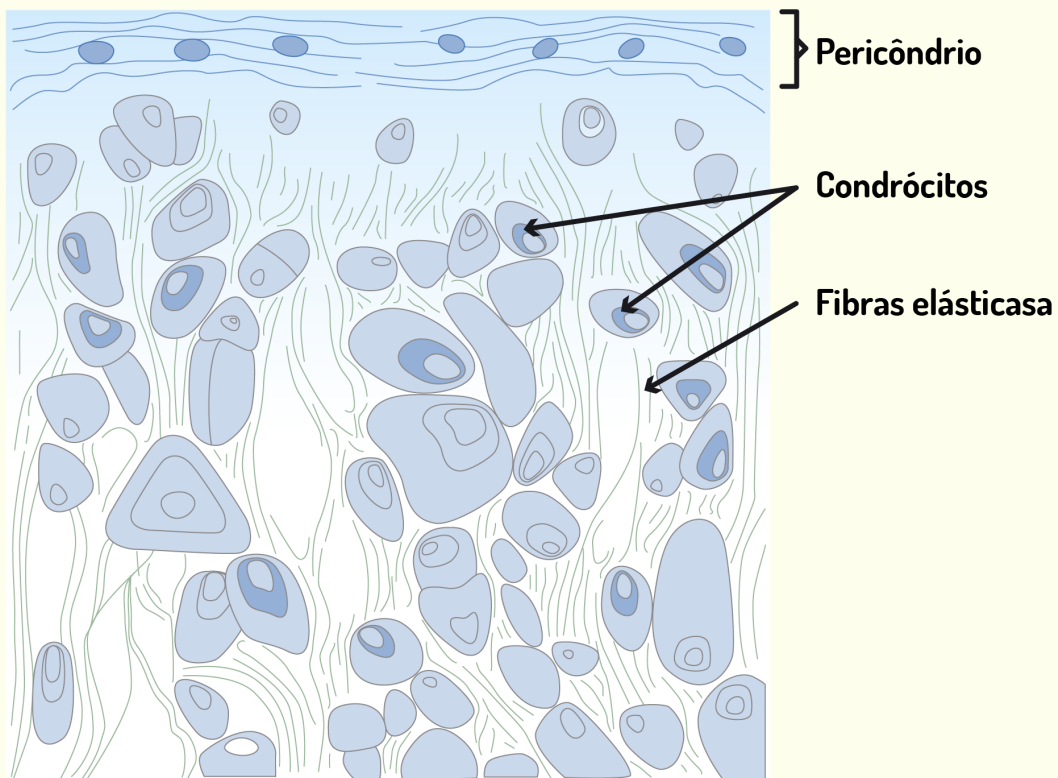
Na região onde a cartilagem será formada, as células mesenquimais (células multipotentes formadas à partir do mesoderma, folheto intermediário do embrião) diferenciam-se em **condroblastos** e iniciam a típica secreção de matriz cartilaginosa em torno de si mesmos. Esse processo de secreção chega a tal ponto que o condroblasto fica envolvido por essa matriz que ele mesmo secretou. Desta forma, o condroblasto fica enclausurado em pequenos compartimentos que são chamados de **lacunas**. Uma vez envolvidos por essa matriz, o condroblasto passa a ser chamado de **condrócito** que, por sua vez, divide-se e forma grupos de células dentro da mesma lacuna, chamados de **grupo isógeno**. Conforme as células do grupo isógeno se

reproduzem, elas vão se afastando e formando lacunas individuais, o que aumenta a cartilagem de dentro para fora. Esse tipo de crescimento é chamado de **crescimento intersticial** e ocorre nas primeiras fases de vidas da cartilagem. A cartilagem também apresenta **crescimento aposicional**, onde as células do pericôndrio multiplicam-se e diferenciam-se em condrócito. Em estágio de crescimento, a região superficial das cartilagens apresenta transições entre células do pericôndrio e condrócitos. Nos dois tipos de crescimento, assim que formados, os condrócitos produzem fibrilas colágenas, proteoglicanas e glicoproteínas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Quando comparada a outros tecidos, o tecido cartilaginoso é, relativamente, mais sujeito a processos degenerativos, onde o processo mais comum é a calcificação da matriz. Quando a cartilagem sofre alguma lesão, é regenerada com dificuldade e, geralmente, não é de forma completa, com exceção em crianças. Em adultos, a regeneração é realizada pela atividade do pericôndrio, no entanto, se a lesão for muito extensa, uma cicatriz de tecido conjuntivo é formada, ao invés de um novo tecido cartilaginoso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A **cartilagem elástica** (Figura 2.22) é semelhante à cartilagem hialina, que além das fibrilas colágenas do tipo II, são constituídas por uma rede de fibras elásticas finas, que conferem a esta cartilagem uma tonalidade amarela. Este tipo de cartilagem é encontrado em regiões como a epiglote e a tuba auditiva. A cartilagem elástica cresce, principalmente, por aposição, possui pericôndrios e é menos sujeita a processos degenerativos quando comparada com a cartilagem hialina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

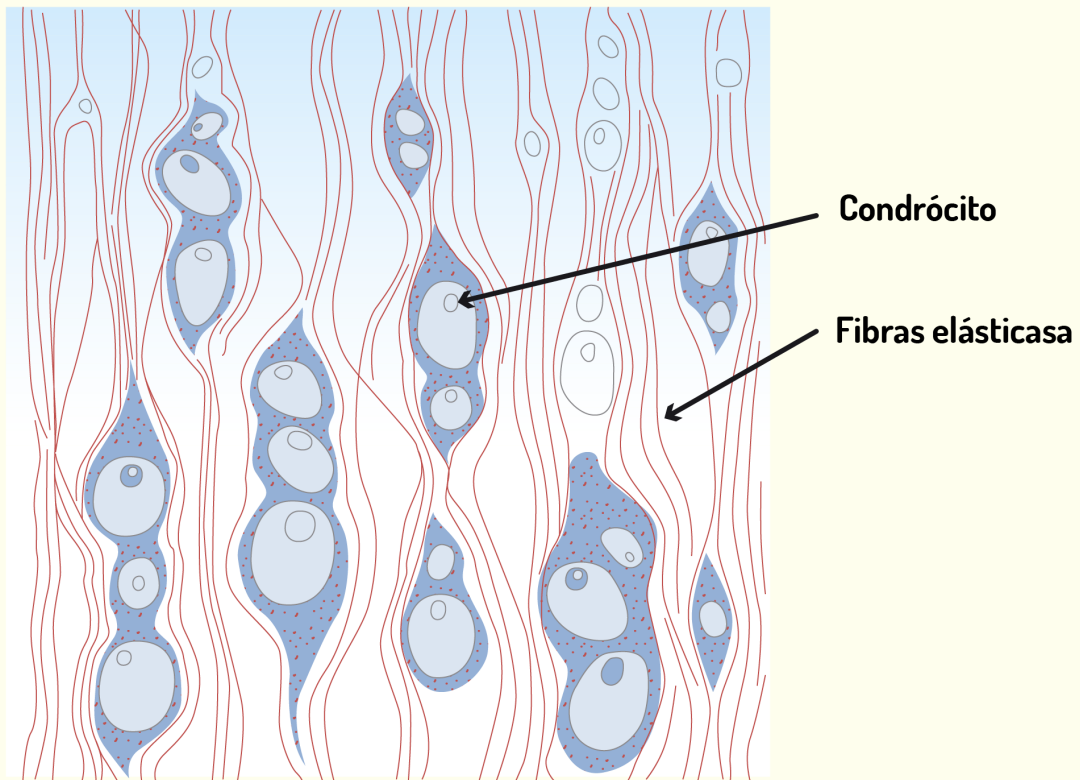
## Cartilagem elástica



2FIGURA 22.29 - Cartilagem elástica FONTE: Gartner; Hiatt (2007, p. 134).

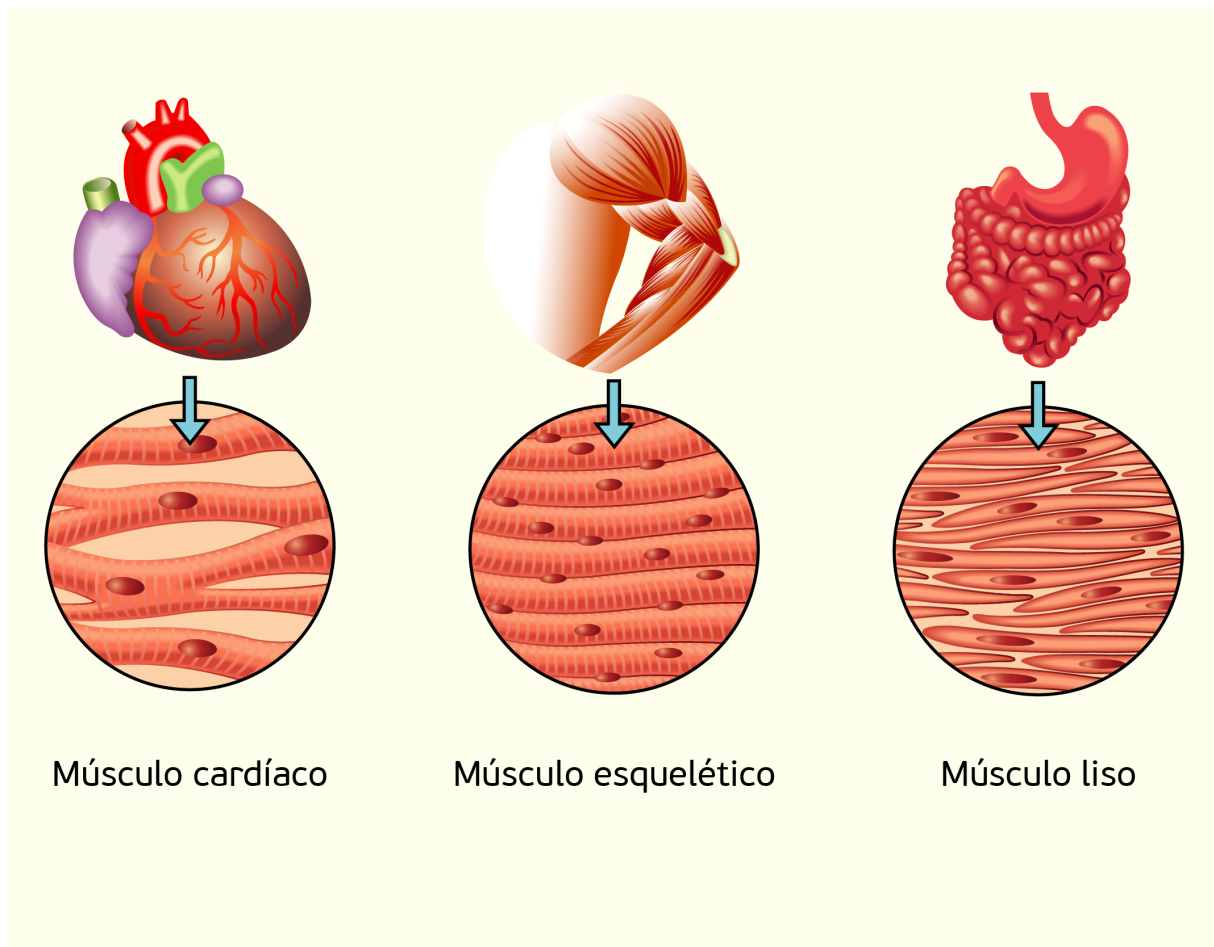
A **cartilagem fibrosa**, também chamada de **fibrocartilagem**, é encontrada nos discos intervertebrais, nos pontos onde alguns tendões e ligamentos se inserem nos ossos e, também, na sínfise púbica. Este tipo de cartilagem apresenta características intermediárias entre o tecido conjuntivo denso e a cartilagem hialina (Figura 2.23). As fibras colágenas do tipo I constituem feixes, que possuem orientação irregular entre os condrócitos ou dispostas paralelamente aos condrócitos, em fileiras. Este tipo de cartilagem não possui pericôndrio (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).





2FIGURA 23.29 - Cartilagem fibrosa FONTE: Gartner; Hiatt (2007, p. 134).

Agora que conhecemos sobre o tecido cartilaginoso, falaremos, a seguir, sobre o tecido muscular. Este tecido é constituído por células muito alongadas e que contêm grande quantidade de filamentos citoplasmáticos. Além disso, essas células são especializadas na contração, que gera tensão e produz movimento. Existem três tipos de tecido muscular: o **músculo liso**, que controla movimentos como dos alimentos ao longo do trato digestório, o **músculo estriado esquelético**, que move o esqueleto e o **músculo estriado cardíaco**, que apresenta contração involuntária e rítmica e está envolvido com o bombeamento de sangue, à partir do coração. A membrana das células musculares é chamada de sarcolema, já, o citoplasma de sarcoplasma e o retículo endoplasmático liso de sarcoplasmático. As estruturas dos três tipos de tecidos muscular estão representadas na Figura 2.24 (SHERWOOD, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013):



Músculo cardíaco

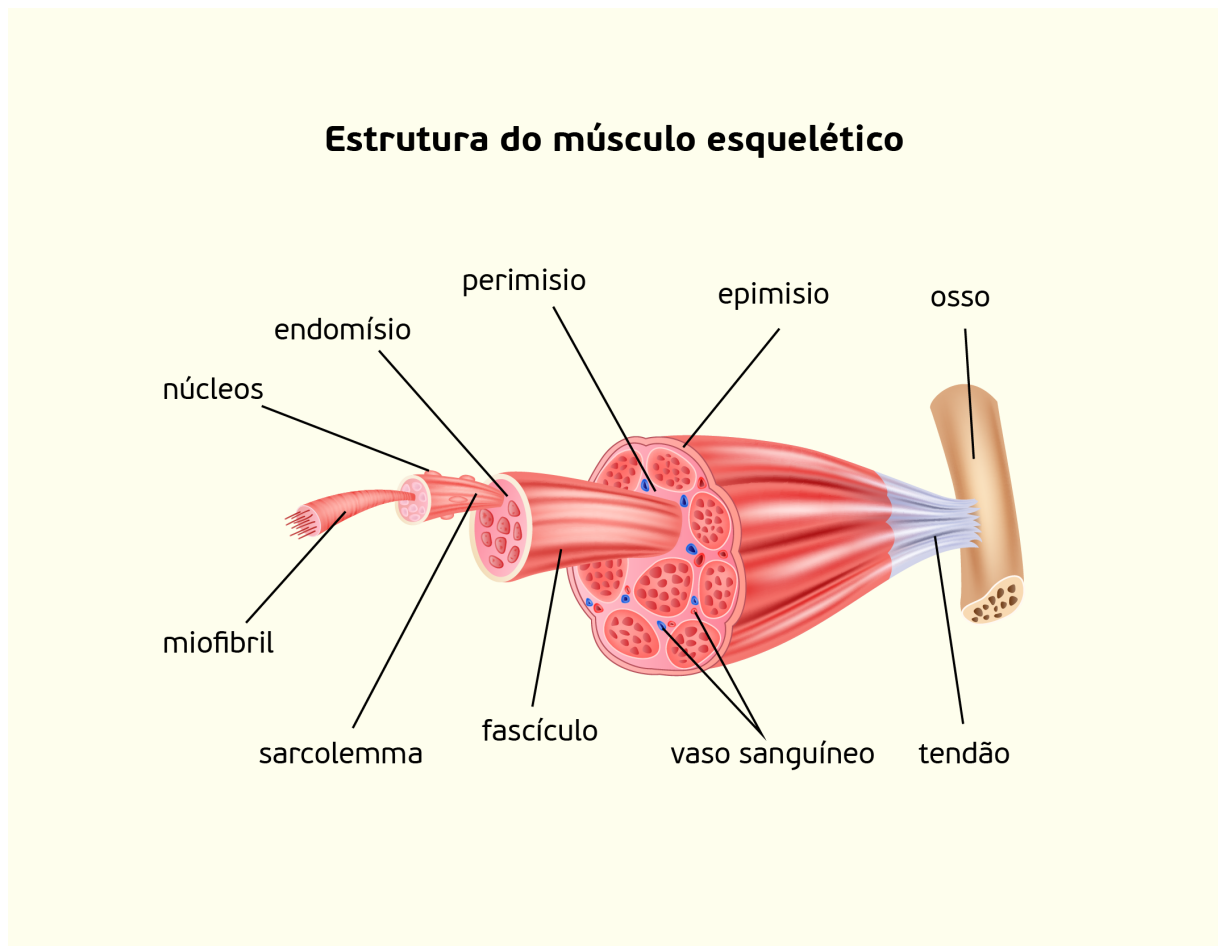
Músculo esquelético

Músculo liso

2FIGURA 24.29 - Estruturas dos diferentes tipos de tecido muscular FONTE: Junqueira; Carneiro (2013, p. 178).

As células que formam o **tecido muscular esquelético** são longas, cilíndricas, multinucleadas e com muitos filamentos, as **miofibrilas**, que, por sua vez, são formadas por arranjos de **miofilamentos** (estruturas proteicas responsáveis pela capacidade de contração da célula). Os numerosos núcleos ficam na periferia das fibras, próximos ao sarcolema. Diferente do tecido muscular cardíaco, onde seus núcleos são centrais, essa característica ajuda a diferenciar os dois tecidos, visto que ambos possuem estriações transversais. Uma única célula do músculo esquelético é chamada **fibra muscular**, e estas estão dispostas paralelamente entre si e agrupadas por tecido conectivo, formando os músculos. O tecido muscular recobre o esqueleto e

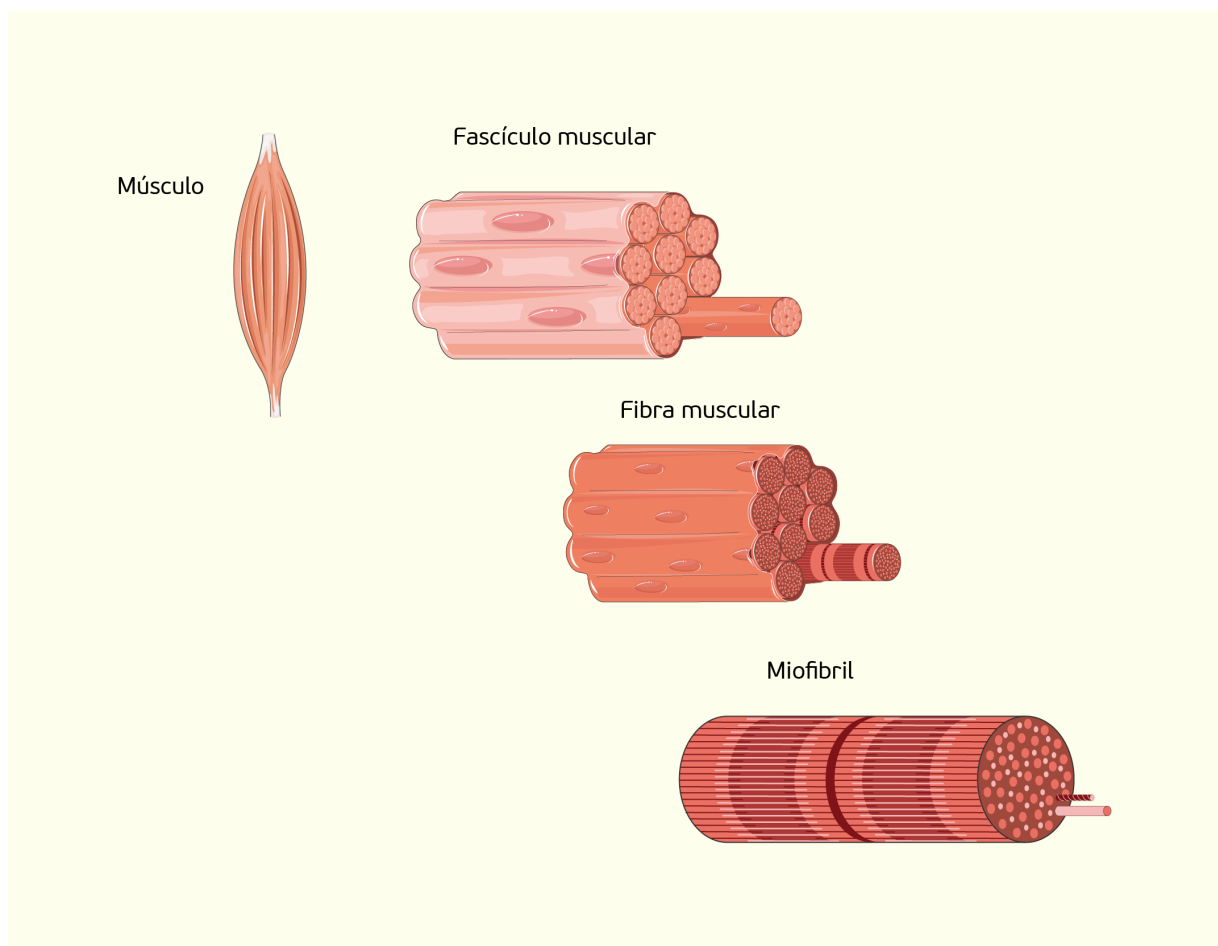
está preso aos ossos por meio de filamentos resistentes chamados de tendões. Estes são constituídos pela extremidade do tecido fibroso que reveste os músculos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).



2FIGURA 25.29 - Organização do tecido muscular esquelético FONTE: TEGUH MUJIONO, 123RF.

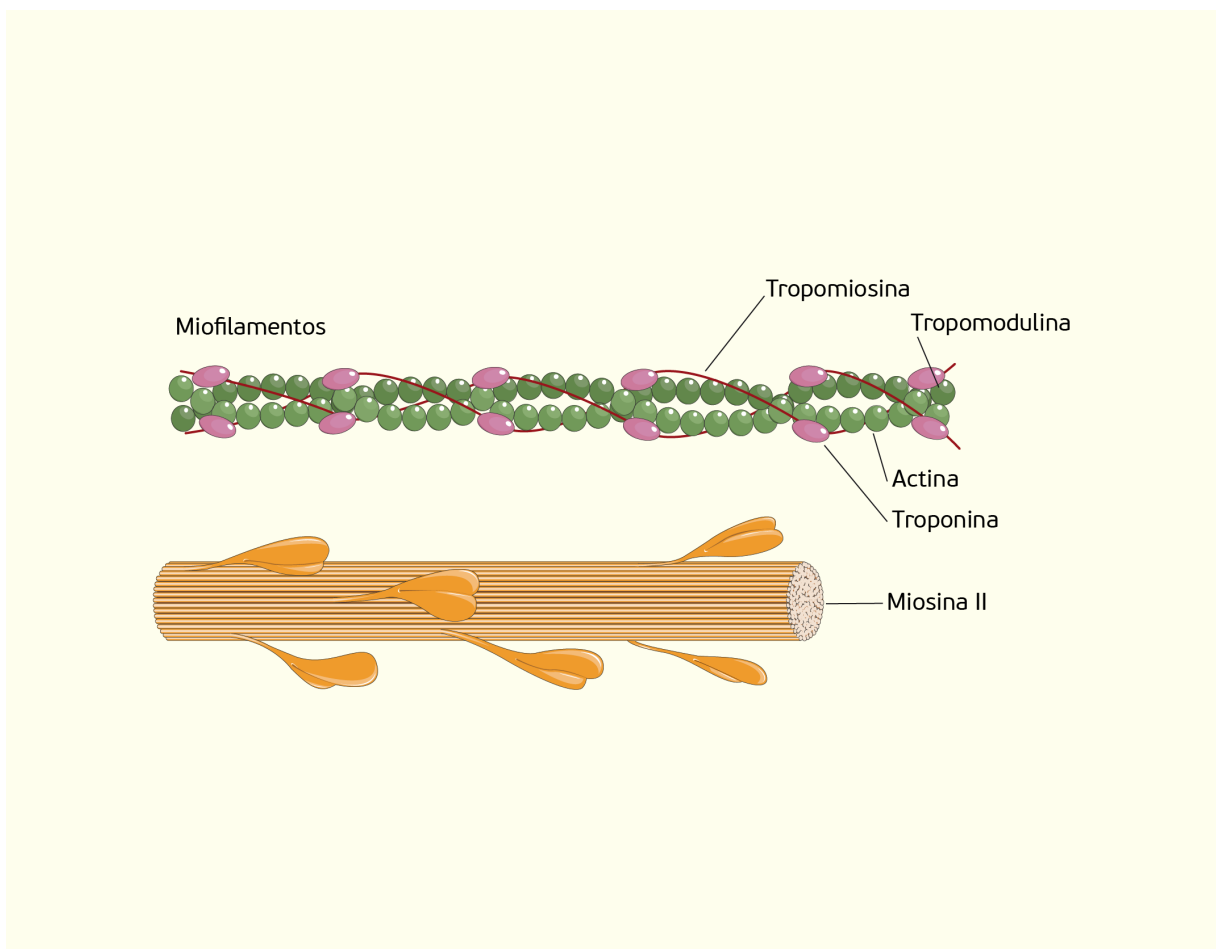
Em músculos como o bíceps, as fibras musculares agrupam-se em feixes, onde o conjunto de feixes é envolvido por uma camada de tecido conectivo chamada de **epimísio** que cobre todo o músculo (Figura 2.25). Os feixes de fibras musculares são envolvidas pelo **perimísio** e cada uma delas é envolvida pelo **endomísio** (SHERWOOD, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Quando observadas ao microscópio óptico, as fibras musculares exibem faixas escuras chamadas **bandas A** e claras chamadas **bandas I**, que se alternam (Figura 2.26). Essas bandas, dispostas paralelamente, produzem a aparência estriada das fibras musculares. Filamentos finos e grossos alternados que se sobrepõem são responsáveis pelas bandas A e I. A banda A apresenta um linha clara na região central chamada de **linha H** e a banda I é dividida por uma linha escura chamada de **linha Z**. A área entre duas linhas Z é conhecida como sarcômero. O sarcômero é uma estrutura cilíndrica delimitada por duas placas proteicas, ou seja, a linha Z e é a unidade funcional do músculo esquelético (SHERWOOD, 2011; GARTNER; HIATT, 2007).



2FIGURA 26.29 - Estrutura das fibras musculares e sarcômero FONTE: Junqueira; Carneiro (2013, p. 184).

Como já dissemos no decorrer deste tópico, as células do tecido muscular contêm muitos filamentos, chamados microfibrilas. As microfibrilas são formadas por filamentos grossos e finos. Os filamentos grossos são formados por inúmeras moléculas de **miosina** que, por sua vez, são formada por subunidades, que se assemelham à tacos de golfe (Figura 2.27). As extremidades são entrelaçadas, com duas cabeças globulares projetando-se para fora, essas cabeças formam as pontes cruzadas entre os filamentos finos e grossos. Cada ponte cruzada possui um local de ligação para actina, além disso, possui atividade ATPásica (atividade de decomposição do ATP), é neste local que ocorre a hidrólise do ATP para fornecer energia para a contração (SHERWOOD, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).



2FIGURA 27.29 - Representação das fibras miosina e actina que compõem as microfibrilas FONTE: Gartner; Hiatt (2007, p. 168).

Os filamentos finos são formados por **actina**, **tropomiosina** e **troponina**. A actina é o componente principal dos filamentos finos e apresenta-se como um polímero, formado por dois cordões de monômeros globulares, torcidos um sobre o outro. Cada molécula de actina possui sítios de ligação para acoplamento com uma ponte cruzada de miosina e a ligação das moléculas de miosina e actina nas pontes cruzadas resulta em uma contração. As moléculas de **tropomiosina** são semelhantes à cordões ligados, ponta a ponta, no sulco da espiral da cadeia de actina. Essa localização da tropomiosina impede a ligação entre a actina e a miosina nas pontes cruzadas e, desta forma, bloqueia a contração. A **troponina** é um complexo formado por três unidades de polipeptídeos, uma unidade liga-se à tropomiosina, outra à actina e outra pode unir-se ao cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (SHERWOOD, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

## Contração Muscular

Os íons de cálcio estão relacionados com a contração muscular. Quando os níveis de cálcio são reduzidos no sarcoplasma, o músculo relaxa. O retículo sarcoplasmático é uma rede de cisternas do retículo endoplasmático que armazena e regula o fluxo de cálcio. Quando a membrana do retículo sarcoplasmático é despolarizada (as cargas elétricas ao redor da membrana são, momentaneamente, invertidas) por um estímulo do sistema nervoso, em resposta, os canais de cálcio da membrana do retículo sarcoplasmático abrem-se e ocorre a difusão dos íons de cálcio, que atuam na troponina, e possibilitam a ligação entre a actina e a miosina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Durante o ciclo de contração, os filamentos finos e grossos do sarcômero conservam seus comprimentos originais. Quando os filamentos deslizam-se uns sobre os outros ocorre a contração, porque diminui o tamanho dos sarcômeros. Quando ocorre a disponibilidade de cálcio, estes se ligam a troponina, mudando a sua conformação, o

que permite a ligação entre a actina e a miosina. Na interação entre miosina e actina, a miosina utiliza a actina como co-fator para atacar a molécula de ATP e liberar energia. Como resultado desta interação, o ATP libera ADP, Pi (fosfato inorgânico) e energia. Com isso, ocorre uma deformação da cabeça da miosina, aumentando a curvatura da mesma e esse movimento da cabeça da miosina desloca o filamento de actina, o que faz com ela deslize sobre a miosina, provocando a contração. A ponte de actinmiosina se desfaz quando a miosina une-se à uma nova molécula de ATP, o que faz com que a cabeça da miosina volte à sua posição original. Para que uma contração muscular aconteça são necessários milhares de ciclos de formação de pontes de actinmiosina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

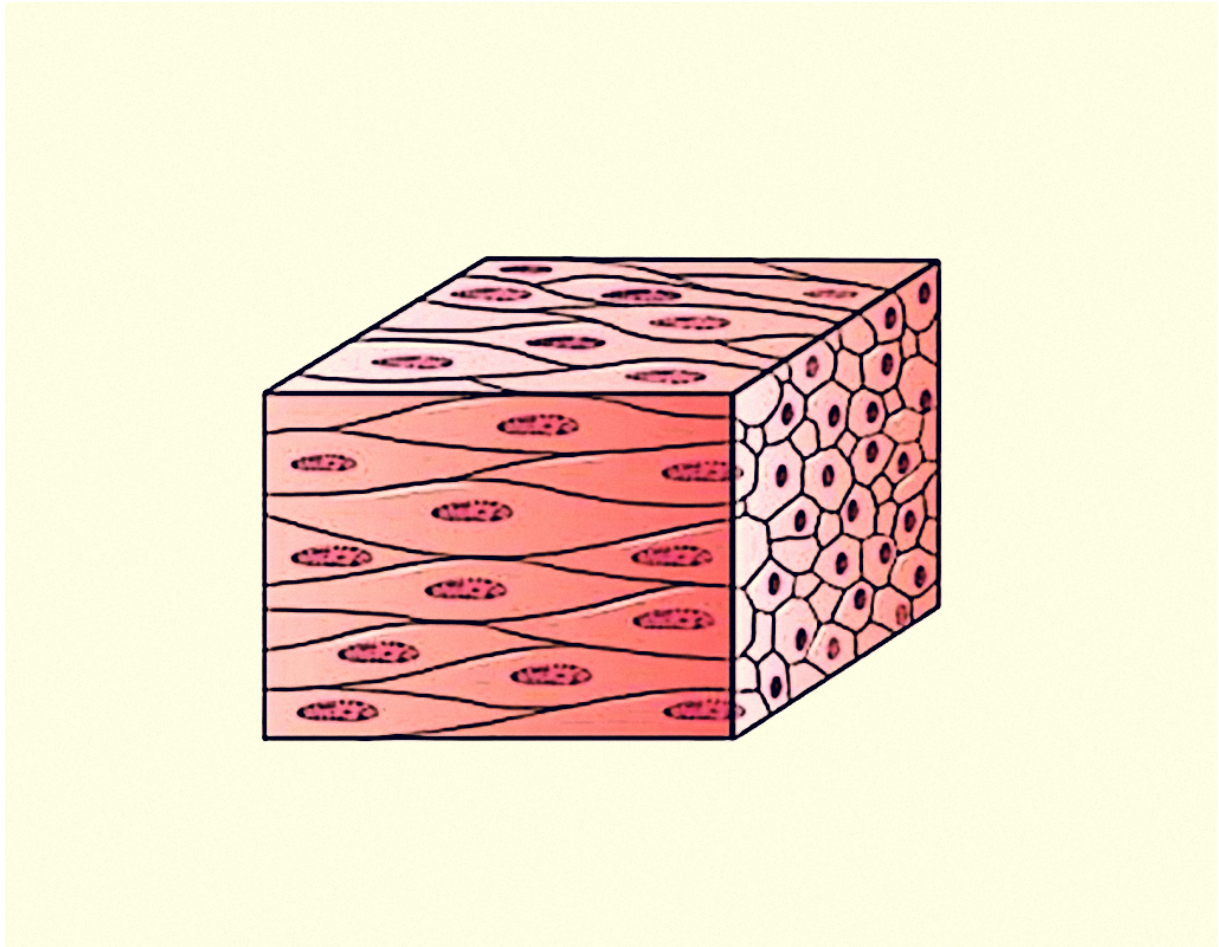
**Inervação:** a contração das fibras esqueléticas é comandada pelos nervos motores do sistema nervoso. O local onde a porção final do nervo tem contato com a fibra muscular é chamado **placa motora** ou **junção neuromuscular** e, nesta junção, o sarcolema forma dobras juncionais. Assim, quando uma fibra do nervo recebe um impulso nervoso, a porção final do nervo libera uma substância química, mais especificamente, um **neurotransmissor** chamado **acetilcolina**. Esse neurotransmissor liga-se à estruturas específicas, localizadas no sarcolema das dobras juncionais, chamadas de **receptores**. A interação entre o neurotransmissor e o receptor torna a sarcolema mais permeável aos íons de sódio ( $\text{Na}^+$ ), resultando na despolarização do sarcolema. A despolarização é uma alteração de cargas elétricas entre o lado interno e externo do sarcolema. O interior da célula é mais negativo em relação ao meio externo, a alteração da permeabilidade do sarcolema, permite a entrada de íons positivos, como os íons de sódio ( $\text{Na}^+$ ), e altera a diferença de cargas entre o meio interno e externo da célula. Sendo assim, os íons de sódio difundindo-se para o lado interno do sarcolema (que é a membrana da célula muscular) diminuem as cargas negativas, causando a despolarização do sarcolema. Essa despolarização propaga-se pela fibra muscular e penetra na profundidade da fibra, através do retículo sarcoplasmático, que causa a liberação cálcio, iniciando o ciclo de contração. Assim que a despolarização acaba, o cálcio é transportado novamente para o retículo sarcoplasmático e a fibra muscular relaxa (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

**Músculo cardíaco:** as células que formam o músculo cardíaco são alongadas e ramificadas, onde junções intercelulares prendem umas às outras. Essas células também apresentam estrias transversais, como o músculo esquelético, no entanto, contêm de um a dois núcleos localizados centralmente (lembrando que as células do músculo esquelético são multinucleadas e localizados periféricamente). A estrutura e função das proteínas das células cardíacas são semelhantes ao músculo esquelético, no entanto, seus componentes não são tão bem organizados como no mesmo. O músculo cardíaco apresenta linhas transversais que aparecem em intervalos irregulares ao longo da célula, essas linhas correspondem aos **discos intercalares**, que é uma estrutura especializada que interconecta as células do músculo cardíaco. Os discos intercalares apresentam junções de membrana, como os desmossomos, zônula de adesão e as junções comunicantes. Os desmossomos unem as células, impedindo que se separem durante a atividade cardíaca e os discos intercalares encontram-se nas junções comunicantes, responsáveis pelas passagens de íons entre as células musculares. Essa passagem de íons faz com que a contração se propague como uma onda de uma célula para outra, desta forma, do ponto de vista funcional, essa passagem de íons faz com que as células do músculo cardíaco comportem-se como um sincício, porque a contração é propagada de uma célula para outra, coordenadamente (SHERWOOD, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A estrutura e a função das proteínas contráteis do músculo cardíaco são semelhantes ao do músculo esquelético, contudo, seus elementos como o retículo sarcoplasmático não são tão bem organizados. Outra característica do músculo cardíaco é que a existência de células musculares cardíacas modificadas são acopladas às outras células do órgão, fazendo com que as contrações dos átrios e dos ventrículos sejam em determinada sequência, o que é de fundamental importância para a geração e condução do estímulo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

**Músculo liso:** as células que formam o músculo liso são mais espessas no centro e vão se afinando nas extremidades, além de possuírem um único núcleo central (Figura 2.28). Estas células são mantidas unidas por uma rede de fibras reticulares (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

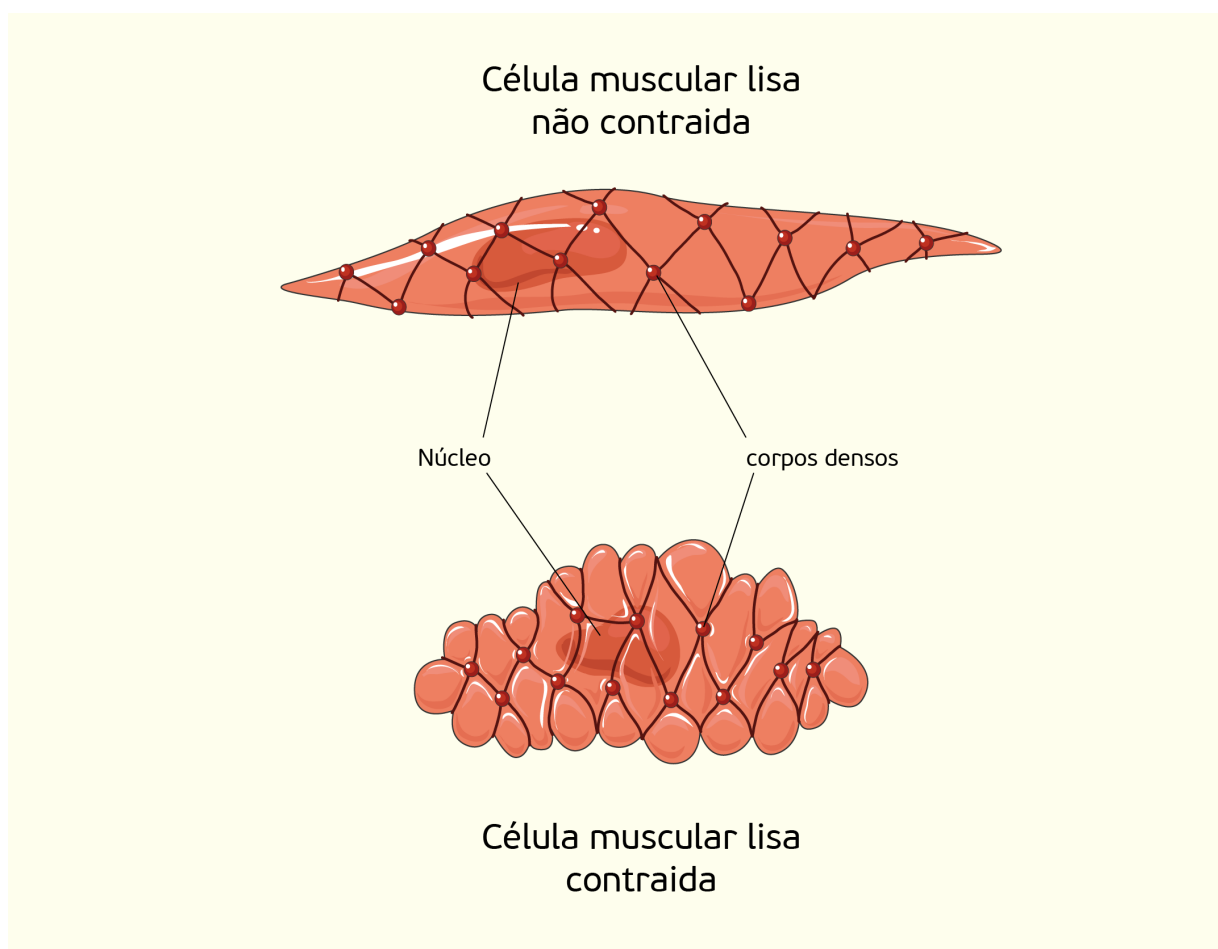




2FIGURA 28.29 - Figura tridimensional de um músculo liso FONTE: Junqueira; Carneiro (2013, p. 196).

O arranjo destas células se dá de tal forma que uma contração de algumas células se transforma em uma contração do músculo inteiro. Embora o mecanismo molecular de contração do músculo liso seja o deslizamento da miosina e actina, o mecanismo de contração do músculo liso é diferente. No sarcoplasma, não há a presença de sarcômeros e nem de troponina. Nos outros tecidos musculares, a miosina é do tipo I que se mantém estirada e constitui o filamento grosso, já, as células cardíacas contêm a miosina do tipo II, cujas moléculas encontram-se enroladilhadas, exceto quando são combinadas com um radical fosfato, quando ocorre o estiramento. Quando ocorre um estímulo do sistema nervoso autônomo (divisão no sistema nervoso que atua no controle de atividades involuntárias do nosso corpo), os íons de

cálcio difundem-se para o meio extracelular e combinam-se com uma proteína chamada calmodulina, formando o complexo calmodulina-  $\text{Ca}^{2+}$  que ativa a enzima da miosina. Essa enzima adiciona fosfato à molécula de miosina II, assim que a miosina fosforilada se distende, tomando a forma filamentosa, o que descobre os sítios que têm atividade ATPásica e se combinam com a actina. A combinação entre a miosina e a actina libera ATP e promove a deformação da cabeça das moléculas de miosina II, resultando no deslizamento da actina e de miosina, da mesma forma que ocorre nos músculos esquelético e cardíaco. A actina e a miosina II estão ligadas à filamentos intermediários, que se ligam à corpos densos na membrana da célula, provocando a contração da célula como um todo (Figura 2.29) (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013).



2FIGURA 29.29 - Representação de uma célula do músculo lisa e contraída FONTE: Junqueira; Carneiro (2013, p. 197).



## Refleta

Quando um animal ou um ser humano morre, suas articulações ficam enrijecidas. Esse enrijecimento é chamado de rigor mortis (rigidez cadavérica). Como as células estão mortas, elas não conseguem produzir o ATP, a ponte actinamiosina não é desfeita. Recorde que no processo de contração a miosina associa-se à actina, que a utiliza como co-fator para atacar o ATP e conseguir energia. Essa ponte só é desfeita quando a miosina se une novamente à uma molécula de ATP. Desta forma, as cabeças da miosina ficam unidas ao sítio ativo das moléculas de actina. Isso explica a rigidez muscular conhecida com rigor mortis, que pode ser utilizado para determinar o tempo de morte.



## Indicação de leitura

**Nome do livro:** Biologia celular e molecular

**Editora:** Guanabara-Koogan

**Autor:** Luiz Carlos Uchoa Junqueira e José Carneiro

**ISBN:** 978-85-277-2078-6

O livro *Biologia celular e molecular* dos autores Junqueira e Carneiro aborda, de forma bem clara e objetiva, todas as estruturas e componentes celulares, tema esse abordado no decorrer do conteúdo desta unidade. Neste livro você também poderá encontrar mais detalhes sobre os processos de divisão celular como a meiose e a mitose. Esperamos que essa indicação contribua com seus estudos.

Boa leitura!

## UNIDADE III

# Bioenergética: Introdução ao Metabolismo

*Adrieli Rodrigues*

Olá, Estudante! Nesta unidade estudaremos alguns processos que o nosso organismo utiliza para obtenção de energia para realizar suas mais diversas funções. Iremos estudar algumas vias metabólicas que participam deste processo de obtenção de energia, entre elas, o ciclo da glicose e o ciclo do ácido cítrico e também falaremos da fosforilação oxidativa. Compreender a maneira pela qual um organismo obtém energia, à partir da alimentação, é fundamental para a compreensão da nutrição e do metabolismo. Quando as reservas de energia são esgotadas, o organismo pode morrer por inanição e quando há o armazenamento de energia em excesso pode provocar a obesidade, condição que predispõe o organismos a várias doenças.

# Metabolismo e Compostos de Alta Energia

O processo em que os organismos vivos adquirem e usam energia livre para executarem suas funções é chamado **metabolismo**, que é a soma total de todas as reações bioquímicas que ocorrem em um organismo e pode ser dividido em **catabolismo** e **anabolismo**. No processo de catabolismo, ou degradação, moléculas como carboidratos, gorduras, proteínas e constituintes celulares são degradados, ou seja, ocorre a quebra de nutrientes e seus componentes são reutilizados para geração de energia. Já o anabolismo, ou biossíntese, moléculas maiores e mais complexas, são formadas à partir de componentes simples, através de uma série de reações químicas. Nas reações catabólicas, geralmente, ocorre a oxidação das moléculas com liberação de energia (reações exergônicas) e a energia livre liberada é utilizada nas reações endergônicas como as reações anabólicas. Desta forma, as moléculas nos organismos vivos são continuamente degradadas e sintetizadas, constituindo uma rede complexa de reações enzimáticas (VOET *et al.*, 2013; CAMPBELL; FARRELL, 2015; RODWELL *et al.*, 2016).

Vamos deixar mais claro o que são reações endergônicas e exergônicas. A energia livre de Gibbs ( $G$ ) corresponde à energia capaz para realizar um trabalho em uma reação com temperatura e pressão constantes. Em reações que liberam energia onde a variação de energia livre ( $\Delta G$ ) apresenta valor negativo, temos uma reação **exergônica**. Em reações que recebem energia que apresentam o valor de  $\Delta G$  positivo se tratam de reações **endergônicas**. O estudo quantitativo das transformações de energia que acompanham as reações bioquímicas é chamado de **bioenergética** e essas transformações biológicas de energia seguem as **leis da termodinâmica** (NELSON; COX, 2006).

A termodinâmica tem duas leis fundamentais. A **primeira lei** trata-se do princípio da conservação de energia: *a quantidade total de energia no universo permanece constante em qualquer transformação física ou química. A energia pode ser transferida de uma parte do sistema para outra ou, ainda, ser transformada em outro tipo de energia* (como, por exemplo, a transformação da energia química em calor), *entretanto, a energia não pode ser criada ou destruída*. De acordo com a **segunda lei** da termodinâmica: *em qualquer processo natural, a entropia do universo aumenta*. Sendo que a entropia refere-se à desordem ou aleatoriedade do sistema que aumenta quando se aproxima do equilíbrio (NELSON; COX, 2006; RODWELL *et al.*, 2016).

Em condições de pressão e temperatura constantes, a variação de energia livre ( $\Delta G$ ) de um sistema em reação e a variação de entropia ( $\Delta S$ ) podem ser expressas pela seguinte equação:

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

onde  $\Delta H$  corresponde à variação de entalpia, sendo que entalpia é o conteúdo de calor do sistema reagente e T é a temperatura absoluta. Reações que liberam calor são chamadas **reações exotérmicas** e reações que captam calor são chamadas **reações endotérmicas**. A Entropia (S) expressa, quantitativamente, a casualidade e a desordem de um sistema. Como dissemos anteriormente, as reações exergônicas apresentam o valor de  $\Delta G$  negativo, estas são reações que ocorrem de forma espontânea, com perda de energia. E as reações que apresentam o valor de  $\Delta G$  positivo são reações endergônicas, que são reações que só acontecem se a energia livre puder ser adquirida. A unidade de  $\Delta G$  e  $\Delta H$  é joules/mol ou calorias/mol: a unidade de entropia é joules/mol .grau Kelvin (J/mol . K) (NELSON; COX, 2006; RODWELL *et al.*, 2016).

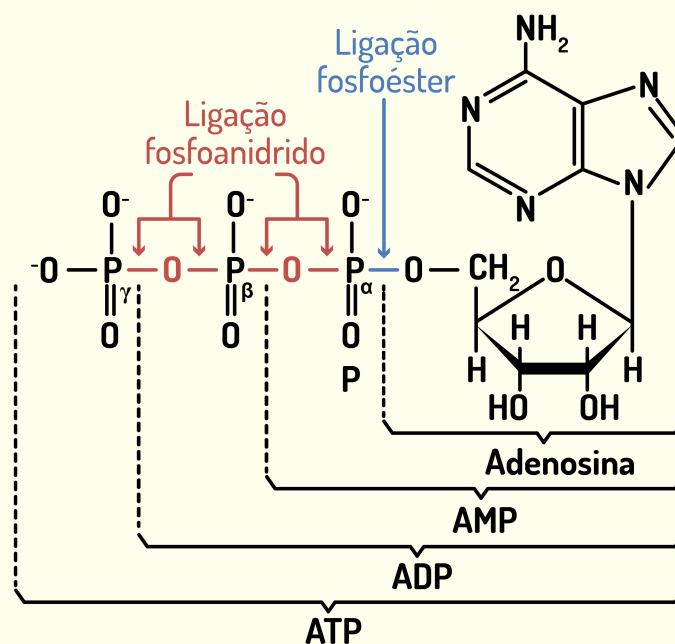
As reações endergônicas e exergônicas estão, geralmente, acopladas pela síntese de compostos de “alta de energia” como, por exemplo, o ATP. Esse princípio básico está presente em uma série de reações que estudaremos no decorrer desta unidade como a

glicólise e o ciclo do ácido cítrico (NELSON; COX, 2006).

Neste tópico iremos analisar os **compostos de alta de energia**. Durante a oxidação de uma determinada molécula como a glicose, por exemplo, ocorre a liberação de uma quantidade considerável de energia ( $\Delta G^\circ = -2.850 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), onde o  $\Delta G^\circ$  corresponde à variação de energia livre padrão, onde o estado-padrão é definido como tendo um pH 7 e a concentração de todos os reagentes em solução é definida a  $1 \text{ mol L}^{-1}$ . Esse processo oxidativo ocorre em etapas, de forma que a energia livre pode ser recuperada em cada uma das etapas. Essa energia é conservada através da síntese de compostos de alta energia, cuja degradação fornece energia para os processos endergônicos. Assim sendo, esses compostos de alta energia são chamados de "moedas energéticas". As células usam várias formas de moeda energética como os compostos fosforilados como o ATP (principal moeda energética da célula), os compostos com ligação tioéster e coenzimas reduzidas como o NADH (VOET *et al.*, 2013). À seguir discutiremos cada um desses compostos.

O **trifosfato de adenosina (ATP)** é composto por uma molécula de adenosina (adenina + ribose) que está ligada a três grupos fosfato. Estes estão ligados por uma ligação fosfoéster à adenosina e os grupos fosfatos estão ligados entre si por ligações **fosfoanidrido** (fósforo-oxigênio)(Figura 3.1). Ao observar a Figura 3.1, também podemos ver a relação entre AMP (adenosina monofosfato - um grupo fosfato), ADP (adenosina difosfato ou difosfato de adenosina - dois grupos fosfato) e o ATP (VOET *et al.*, 2013).





3FIGURA 1.30 - Estrutura do ATP e suas relações com ADP e AMP FONTE: Voet *et al.* (2013, p. 578).

O ATP tem um papel muito importante na transferência de energia livre das reações exergônicas para endergônicas. Uma grande quantidade de energia livre acompanha a quebra das ligações fosfoanidrido do ATP. Esta situação ocorre quando um grupo fosfato do ATP é transferido para outro composto, liberando um ADP, ou então, quando um AMP é transferido liberando um **pirofosfato** ( $P_2O_7^{4-}$ ;  $PP_i$ ). Quando o aceptor de elétrons é água, esse processo é chamado de hidrólise. Ligações hidrolisadas que liberam uma quantidade de energia e ocorrem com valores negativos, em torno de  $-25 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  são denominadas ligações de alta energia e são simbolizadas por til (~). O ATP pode ser simbolizado por  $AR-P\sim P\sim P$ , onde A representa adenina, R a ribosila e P representa o grupo fosforil (VOET *et al.*, 2013; CAMPBELL; tabela FARRELL, 2015).

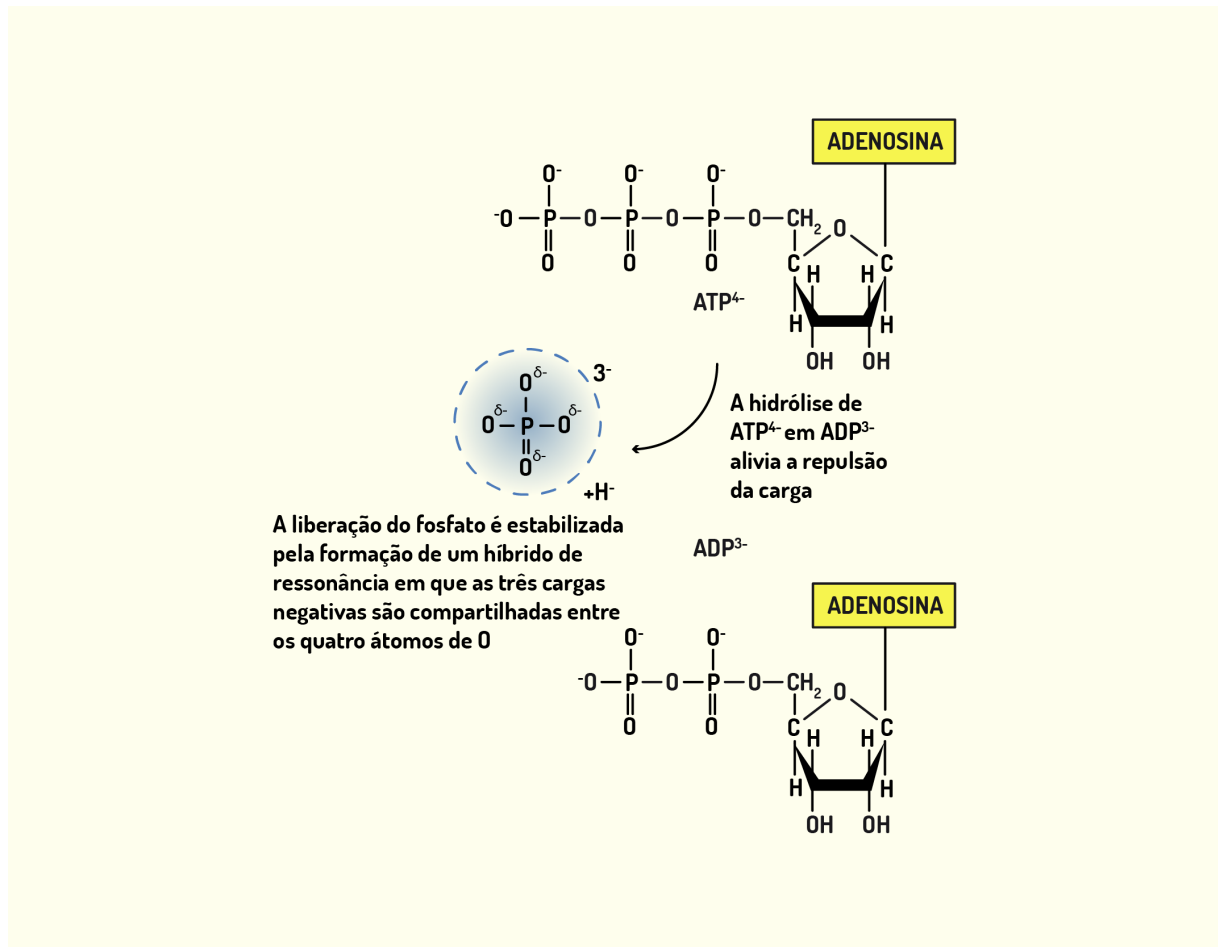
Composto	$\Delta G^\circ$	
	kJ/mol	kcal/mol
Fosfoenolpiruvato	-61,9	-14,8
Carbamoil-fosfato	-51,4	-12,3
1,3-Bifosfoglicerato (para 3-fosfoglicerato)	-49,3	-11,8
Creatina-fosfato	-43,1	-10,3
ATP $\rightarrow$ AMP+PPi	-32,2	-7,7
ATP $\rightarrow$ ADP+Pi	-30,5	-7,3
Glicose-1-fosfato	-20,9	-5,0
PPi	-19,2	-4,6
Frutose-6-fosfato	-15,9	-3,8
Glicose-6-fosfato	-13,8	-3,3
Glicerol-3-fosfato	-9,2	-2,2

Abreviações: PPi, pirofosfato; Pi, ortofosfato inorgânico.  
 Nota: todos os valores são provenientes de Jencks (1976), exceto o valor para o PPi, que advém de Frey e Arabshahi (1995). Os valores diferem entre os pesquisadores, dependendo das condições exatas em que foram realizadas as medições.

3QUADRO 1.2 - Energia livre padrão de alguns organofosfatos FONTE: Rodwell *et al.* (2016, p. 116).

Na Tabela 3.1 estão representados os valores da energia livre padrão de alguns fosfatos bioquimicamente importantes. A negatividade dos valores corresponde à **potencial de transferência do grupo fosfato**. Note que o ATP divide a lista, os fosfatos de baixa de energia possuem valores de  $\Delta G^\circ$  menores que o ATP e os fosfatos de alta energia possuem valores de  $\Delta G^\circ$  maiores em relação ao ATP. A posição intermediária do ATP favorece o processo de transferência de energia desempenhado por essa molécula. Em condições padrão, os compostos que possuem valores de  $\Delta G^\circ$  acima do ATP podem transferir um grupo fosforil para o ADP formando, desta maneira, o ATP e este, por sua vez, pode transferir seu grupo fosforil para os produtos da hidrólise de compostos abaixo dele, representados na Tabela 3.1. O rompimento da ligação fosfoanidrido do ATP separa um dos três grupos fosfato aliviando a repulsão eletrostática (quando cargas elétricas com o

mesmo sinal se repelem) dos átomos de oxigênios carregados negativamente. O Pi (fosfato inorgânico), liberado pela hidrólise do ATP, estabiliza-se por ressonância e o ADP, também liberado na hidrólise do ATP, ioniza-se liberando um H<sup>+</sup> (NELSON; COX, 2006; RODWELL *et al.*, 2016).



3FIGURA 2.30 - Hidrólise do ATP e ADP FONTE: Rodwell *et al.* (2016, p. 116).

Como dissemos, o ATP pode doar seu grupo fosfato para formar compostos abaixo dele, bem como através de reações enzimáticas, o ADP pode aceitar um grupo de alta energia à partir de compostos acima do ATP e, assim, formar o ATP. Na

prática, o ciclo ATP/ADP conecta os processos que geram  $\sim P$  com os processos que consomem  $\sim P$  e, desta forma, o ATP é continuamente regenerado e consumido (RODWELL *et al.*, 2016).

O ATP pode ser regenerado a partir de processos como fosforilação no nível de substrato, fosforilação oxidativa e por ação da enzima adenilato-cinase. Na fosforilação no nível de substrato, podemos citar, como exemplo, a formação do ATP à partir da transferência do grupo fosfato do fosfoenolpiruvato para o ADP; essa reação ocorre no estágio inicial do ciclo da glicose, que estudaremos mais adiante. Na fosforilação oxidativa, o metabolismo oxidativo forma um gradiente de concentração de  $H^+$  através de uma membrana, onde a descarga desse gradiente é acoplada à formação de ATP; a fosforilação oxidativa também será abordada com mais detalhes mais adiante. Na formação de ATP por ação da enzima adenilato ciclase, o AMP resultante da hidrólise do ATP é convertido em 2 ADP:

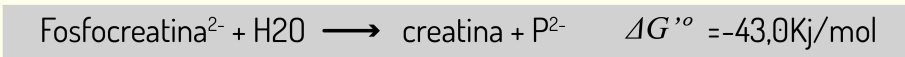
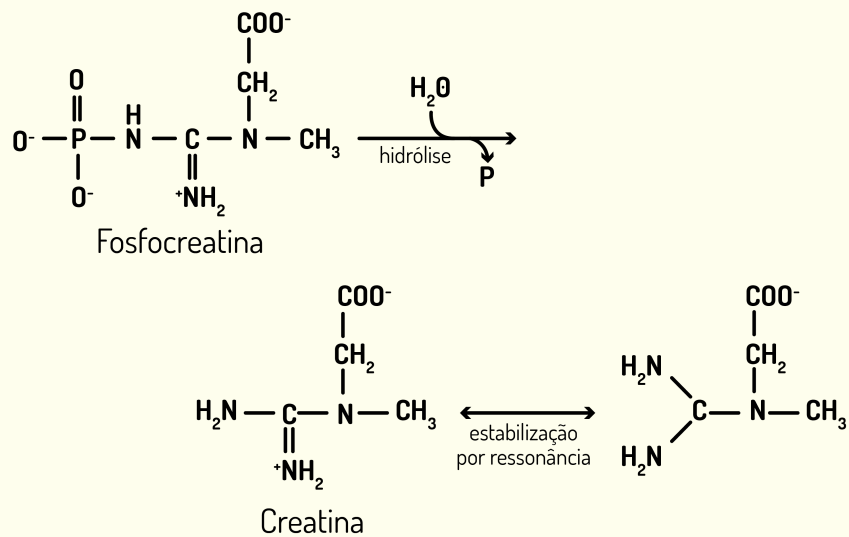


Em seguida, pela fosforilação no nível de substrato o ADP é convertido em ATP (VOET *et al.*, 2013).

Vários processos consomem o ATP: a clivagem do ATP acoplada às reações endergônicas para formação de compostos de “baixa energia”, como a formação da glicose-6-fosfato no primeiro estágio do ciclo da glicose; a síntese de proteínas e ácidos nucleicos, que além do ATP, necessitam que os outros nucleosídeos trifosfatados CTP, GTP e UTP (trifosfato de citosina, trifosfato de guanina e trifosfato de uracila respectivamente) são utilizados na biossíntese do RNA; processos fisiológicos, como a contração muscular ou o transporte de íons contra um gradiente resultam de alterações na conformação de proteínas em resposta à sua ligação com ATP, onde segue-se pela hidrólise do ATP com a liberação de ADP e  $P_i$  (fosfato inorgânico). No entanto, alguma reação não têm como produto ADP e  $P_i$ , mas sim

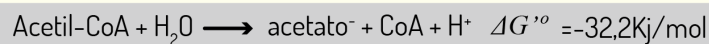
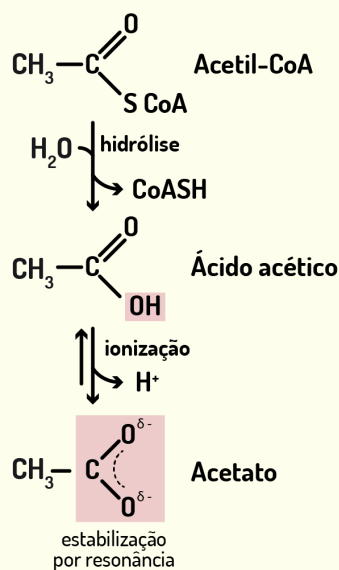
AMP e P<sub>Pi</sub> (clivagem do pirofosfato) e, logo em seguida, o P<sub>Pi</sub> é hidrolisado na hidrólise das ligações fosfoanidrido de “alta energia”. Podemos citar como exemplo deste processo a ligação dos aminoácidos ao tRNA (VOET *et al.*, 2013).

Outros compostos fosforilados e tioésteres são classificados como compostos de alta energia. O **fosfoenolpiruvato**, por exemplo, contém uma ligação éster fosfato que ao sofrer hidrólise produz a forma enólica do piruvato, que sofre isomerização para a forma cetônica mais estável. O fato de o produto da hidrólise do fosfoenolpiruvato (piruvato) ser mais estável que o próprio fosfoenolpiruvato, contribui para a alta energia livre padrão de hidrólise destes compostos fosforilado, que é cerca de -61,9 KJ/mol. Outro exemplo é a **fosfocreatina**, a hidrólise da ligação P-N (Figura 3.3) libera creatina livre e Pi, onde a liberação de Pi e a estabilização da creatina por ressonância favorecem a reação direta. A energia livre padrão de hidrólise da fosfocreatina é cerca de -43 KJ/mol (NELSON; COX, 2006).



3FIGURA 3.30 - Hidrólise da fosfocreatina FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 391).

Já os tioésteres possuem enxofre (S) na ligação éster, em vez de oxigênio e, também, possuem alta energia livre padrão de hidrólise. Um exemplo de tioéster, que veremos muito no decorrer desta unidade, é a acetil-coenzima A, também chamada acetil-CoA, onde os produtos de hidrólise da acetil-CoA também se estabilizam por ressonância (Figura 3.4) (NELSON; COX, 2006).



3FIGURA 4.30 - Hidrólise de acetil-CoA FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 392).

Em resumo, para reações de hidrólise onde a energia livre padrão é alta, os produtos são mais estáveis que os reagentes devido aos seguintes fatores: a tensão da repulsão eletrostática é aliviada pela separação das cargas e há estabilização do produto por ionização, isomerização ou ressonância (NELSON; COX, 2006).

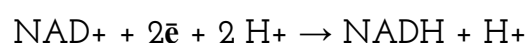
O rompimento das ligações químicas destes compostos de alta energia requer fornecimento de energia e a energia livre liberada pela hidrólise não é do rompimento da ligação, mas sim, dos produtos que resultam da reação, que possuem uma energia livre menor que seus reagentes (NELSON; COX, 2006).

A transferência de grupos fosfato é um evento central no metabolismo, no entanto, tão importante quanto, são as reações de oxidação-redução, também conhecidas como reações redox ou oxirredução. No decorrer do nosso conteúdo, veremos muitas

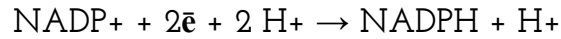
reações de oxirredução e é preciso que este conceito fique bem claro. Em uma reação de oxirredução ocorre a transferência de elétrons de um doador para um receptor, essas reações são de imenso significado biológico, porque a maior parte da energia dos seres vivos é obtida à partir dessas reações. Quando um composto é **oxidado** quer dizer que o composto perdeu elétrons (doador) e quando um composto é **reduzido** quer dizer que o composto ganhou elétrons (receptor). Desta forma, o composto doador é chamado **agente redutor** e o composto receptor é chamado **agente oxidante**. As reações de oxirredução necessitam tanto de agentes redutores, quanto de agentes oxidantes para que ocorra a transferência de elétrons. Para que um composto seja oxidado, um outro precisa ser reduzido (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

Entendido o princípio das reações de oxirredução, nessa via de transporte de elétrons no metabolismo, os elétrons movem-se de diferentes intermediários metabólicos para carreadores de elétrons, através de reações enzimáticas. Os carreadores, por sua vez, doam os elétrons a receptores com maior afinidade por elétrons, o que libera energia. As enzimas que catalisam as oxidações celulares, direcionam os elétrons removidos para transportadores de elétrons, onde a redução destes transportadores conserva a energia livre liberada pela oxidação do substrato. Nucleotídeos como NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FMN<sup>+</sup> e FAD<sup>+</sup> são esses transportadores, estes nucleotídeos são coenzimas hidrossolúveis que são oxidadas e reduzidas de forma reversível, em diversas reações metabólicas (NELSON; COX, 2006).

A nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup> - forma oxidada) e a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) são compostos formados por dois nucleotídeos, ligados por seus grupos fosfato por uma ligação fosfoanidrido. Quando uma molécula é oxidada e libera dois átomos de H, a forma oxidada (NAD<sup>+</sup> ou NADP<sup>+</sup>) recebe um íon hidreto (:H<sup>-</sup> - um próton e dois elétrons), o que faz com que fique na forma reduzida (NADH ou NADPH). Já, o segundo próton removido é liberado no solvente. Essa reação pode ser representada da seguinte forma para cada nucleotídeo (NELSON; COX, 2006):







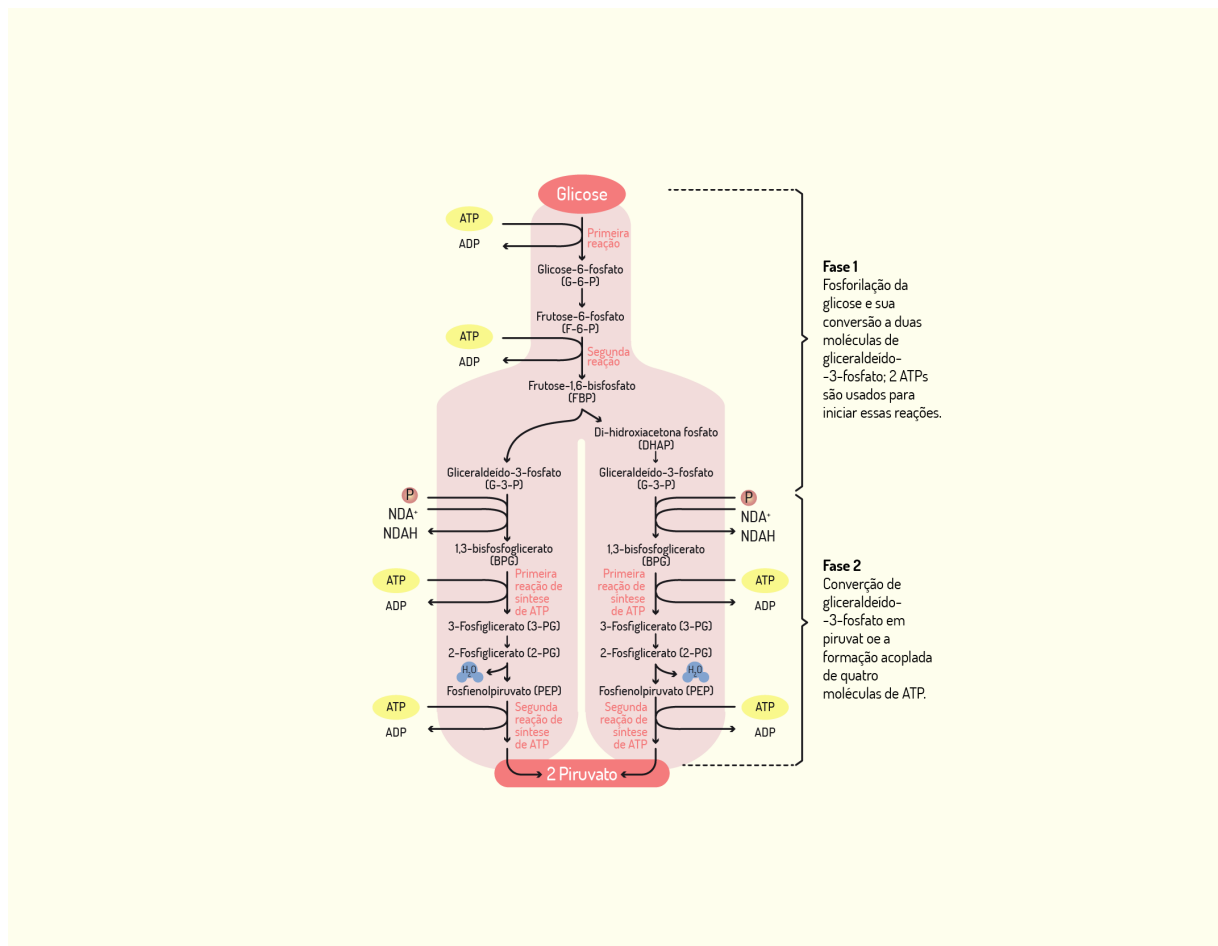
As flavoproteínas flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e flavina mononucleotídeo (FMN) são enzimas que catalisam reações de oxirredução e são derivadas da vitamina riboflavina (vitamina B2). Quando são totalmente reduzidas, são representadas por FADH2 e FMNH2, pois podem participar da transferência tanto de um, quanto de dois elétrons, desta forma, as flavoproteínas podem participar de uma diversidade maior de reações. Muitas vezes, as flavoproteínas encontram-se fortemente associadas à proteínas e em algumas enzimas. Neste caso, as coenzimas são chamadas de grupos prostéticos (NELSON; COX, 2006).

## Glicólise e Fermentação

Nós vimos que o metabolismo é o conjunto de reações químicas que dependem de reações enzimáticas e são responsáveis pelos processos de síntese e degradação dos nutrientes na célula. O metabolismo de síntese ou redutor é chamado **metabolismo anabólico**. Já, o metabolismo de degradação ou oxidativo é chamado **metabolismo catabólico**. Um exemplo de metabolismo catabólico é a **glicólise** que é o metabolismo da glicose até piruvato, acompanhado pela formação de ATP, ou seja, energia para célula (NELSON; COX, 2006).

A glicólise é o processo em que uma molécula de glicose (formada por 6 carbonos), proveniente da alimentação é convertida, por uma série de reações enzimáticas, em duas moléculas de **piruvato**, também chamado **ácido pirúvico** (composto formado por 3 carbonos). A glicólise pode ser dividida em duas fases que ocorrem em 10 passos. Esses 10 passos são divididos em duas fases: primeira fase chamada **fase preparatória** (onde há o gasto de dois ATP) e segunda fase chamada **fase de**

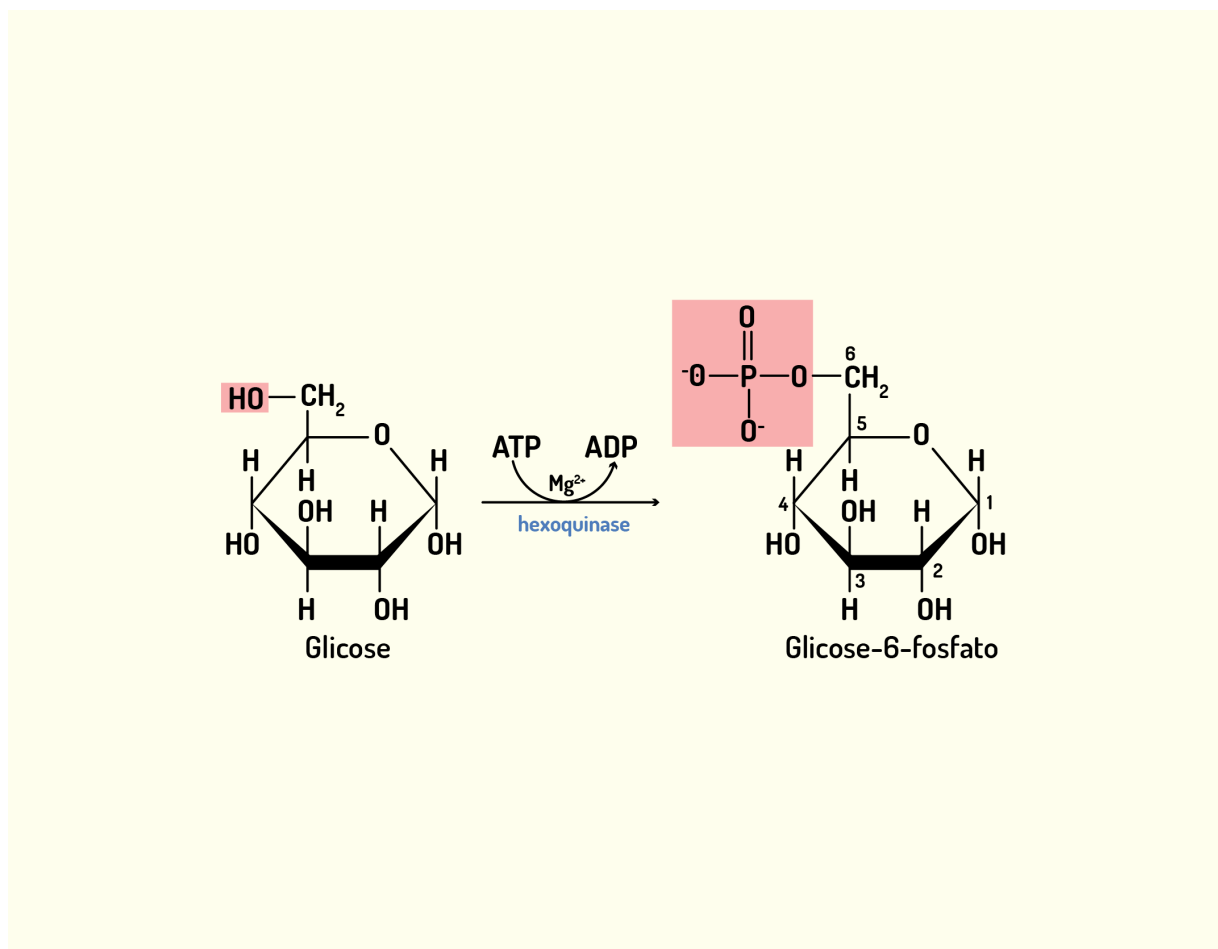
pagamento (formação de quatro ATP). Portanto, o saldo total da glicólise é de dois ATP. (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015). A via glicolítica está representada na Figura 3.5.



3FIGURA 5.30 - Visão geral da via glicolítica FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 484).

Os cinco primeiros passos constituem a fase preparatória, onde a glicose é fosforilada e clivada para formar duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato. Nesta fase há o gasto de duas moléculas de ATP como forma de investimento energético (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

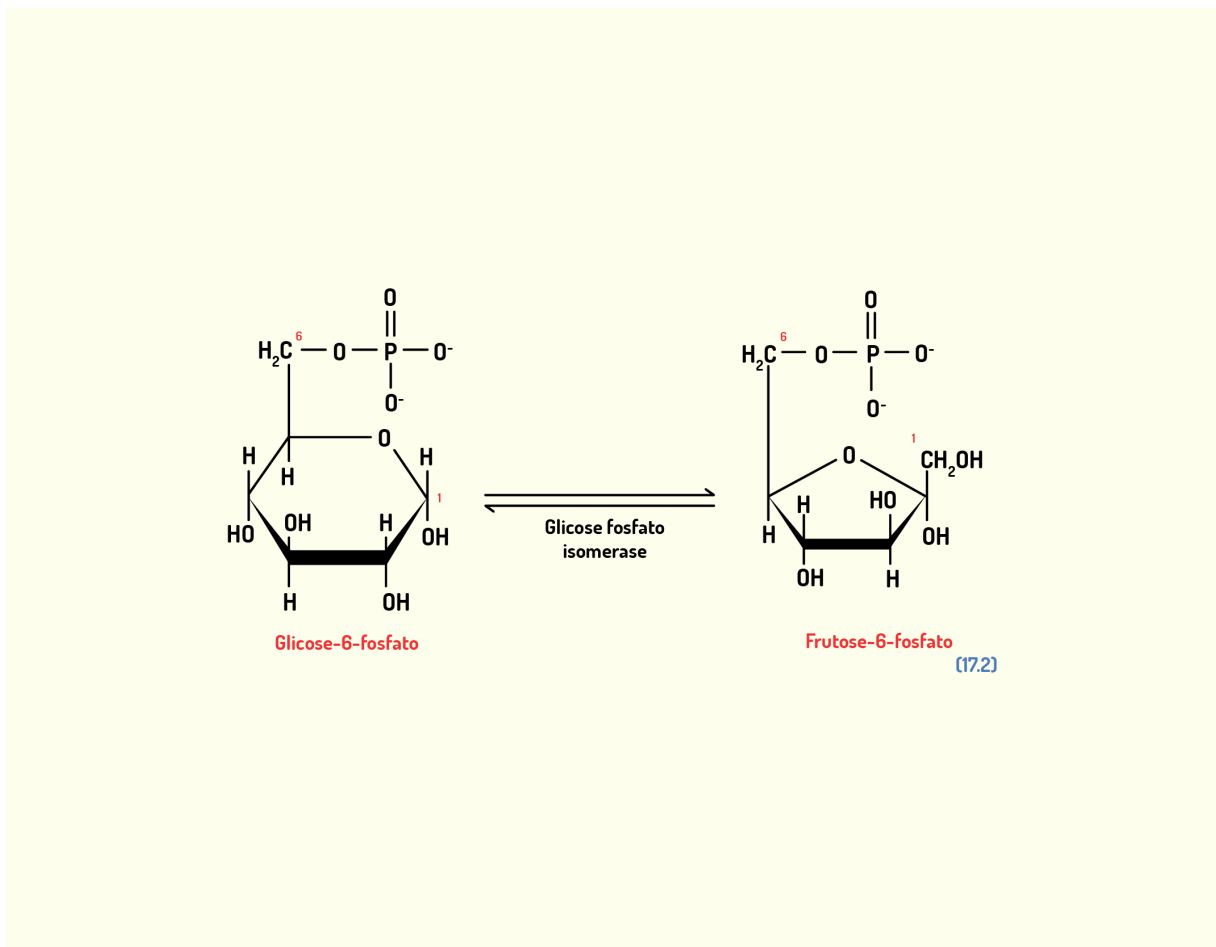
A primeira etapa na glicólise é a **fosforilação** na posição 6 da glicose, que resulta na **glicose-6-fosfato** (Figura 3.6). Essa reação é catalisada pela enzima hexoquinase que transfere o grupo fosfato terminal do ATP para a hexose. Para ser ativada, a hexoquinase necessita de  $Mg^{2+}$ , porque o substrato desta enzima é o complexo  $MgATP-2$ . O substrato da hexoquinase não é exclusivamente a glicose, podendo ser diferentes hexoses, como a frutose e a manose (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 6.30 - Primeira etapa da glicólise, fosforilação da glicose FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 413).

Na segunda etapa na glicólise ocorre a conversão da glicose-6-fosfato em **frutose-6-fosfato** (Figura 3.7) em um processo chamado **isomerização**, que é catalisado pela enzima **fosfoexose isomerase**, também chamada de **glicose fosfato isomerase**. Esta

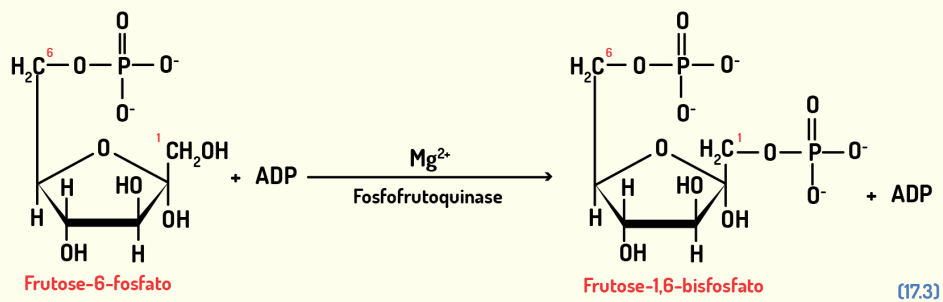
enzima também requer  $Mg^{2+}$  e, além disso, é específica para as duas hexoses (glicose-6-fosfato e frutose-6-fosfato). Quando dois ou mais compostos apresentam a mesma fórmula molecular mas, diferem em suas fórmulas estruturais, são chamados de **isômeros**. Nas reações de isomerização, um isômero é convertido no outro (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 7.30 - Segunda etapa da glicólise, isomerização da glicose-6-fosfato em frutose-6-frutose FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 490).

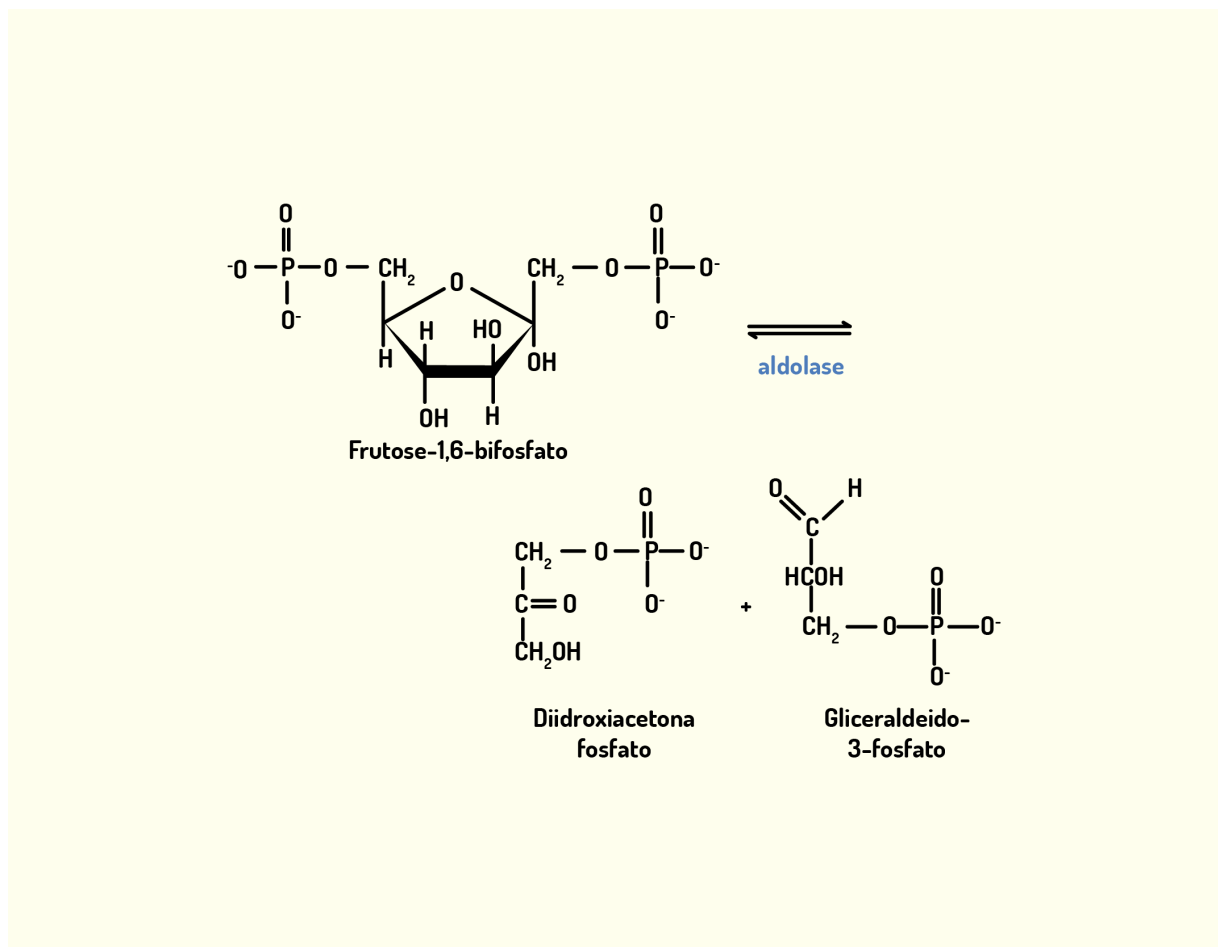
Na terceira etapa, a frutose-6-fosfato é **fosforilada**, produzindo **frutose-1,6-bifosfato**. Esta reação é catalisada pela enzima **fosfofrutoquinase-1 (PFK 1)** que catalisa a transferência do grupo fosfato do ATP para frutose-6-fosfato (Figura 3.8). A

fosfofrutoquinase-1 é uma enzima reguladora e representa o ponto principal de regulação da glicólise, onde níveis altos de ATP reduzem a velocidade desta reação, bem como níveis baixos de ATP estimulam a reação. Isso se explica porque quando há grande quantidade de ATP disponível na célula, ou seja, energia disponível, a célula não precisa metabolizar glicose para obter energia. Desta forma, a presença de ATP inibe a via glicolítica neste ponto (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 8.30 - Formação da frutose-1,6-bifosfato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 490).

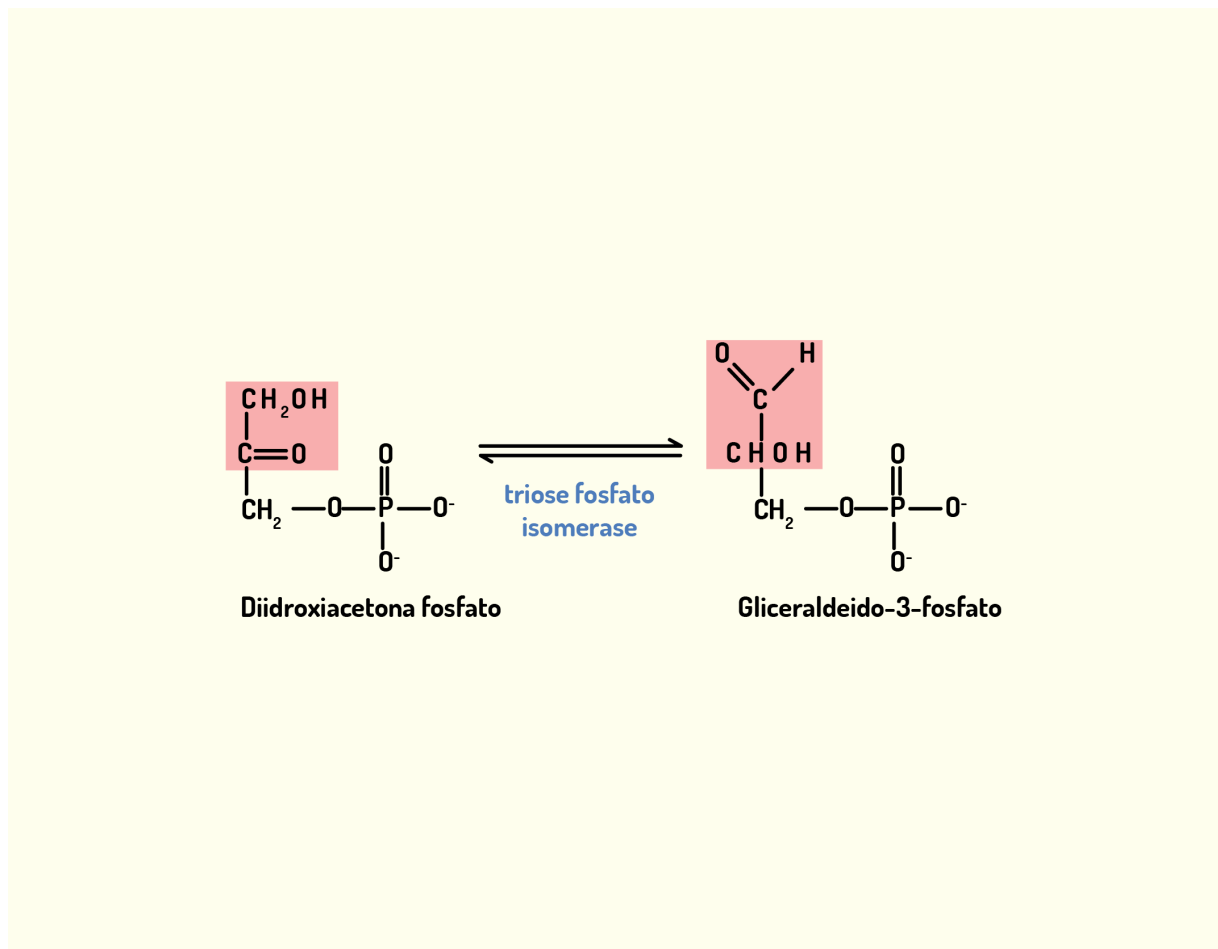
Na quarta etapa, a frutose-1,6-bifosfato é **clivada**, ou seja, quebrada para produzir duas moléculas com três carbonos diferentes (Figura 3.9), o **gliceraldeído-3-fosfato** e a **di-hidroxiacetona** fosfato. A enzima que catalisa essa clivagem é a **frutose-1,6-bifosfato aldolase** ou, simplesmente, a **aldolase** (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 9.30 - Clivagem da molécula de frutose-1,6-bifosfato em gliceraldeído-3-fosfato e di-hidroxiacetona  
 FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 414).

Apenas o gliceraldeído-3-fosfato pode ser diretamente degradado nas próximas etapas da via glicolítica. Desta forma, na quinta etapa, a di-hidroxiacetona é **isomerizada** para produzir o gliceraldeído-3-fosfato pela enzima **triose fosfato**

**isomerase** (Figura 3.10). Desta forma, esta reação completa a fase preparatória da glicólise e, nesta fase, a glicose foi fosforilada em C-6 e C-1 e clivada para formar duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

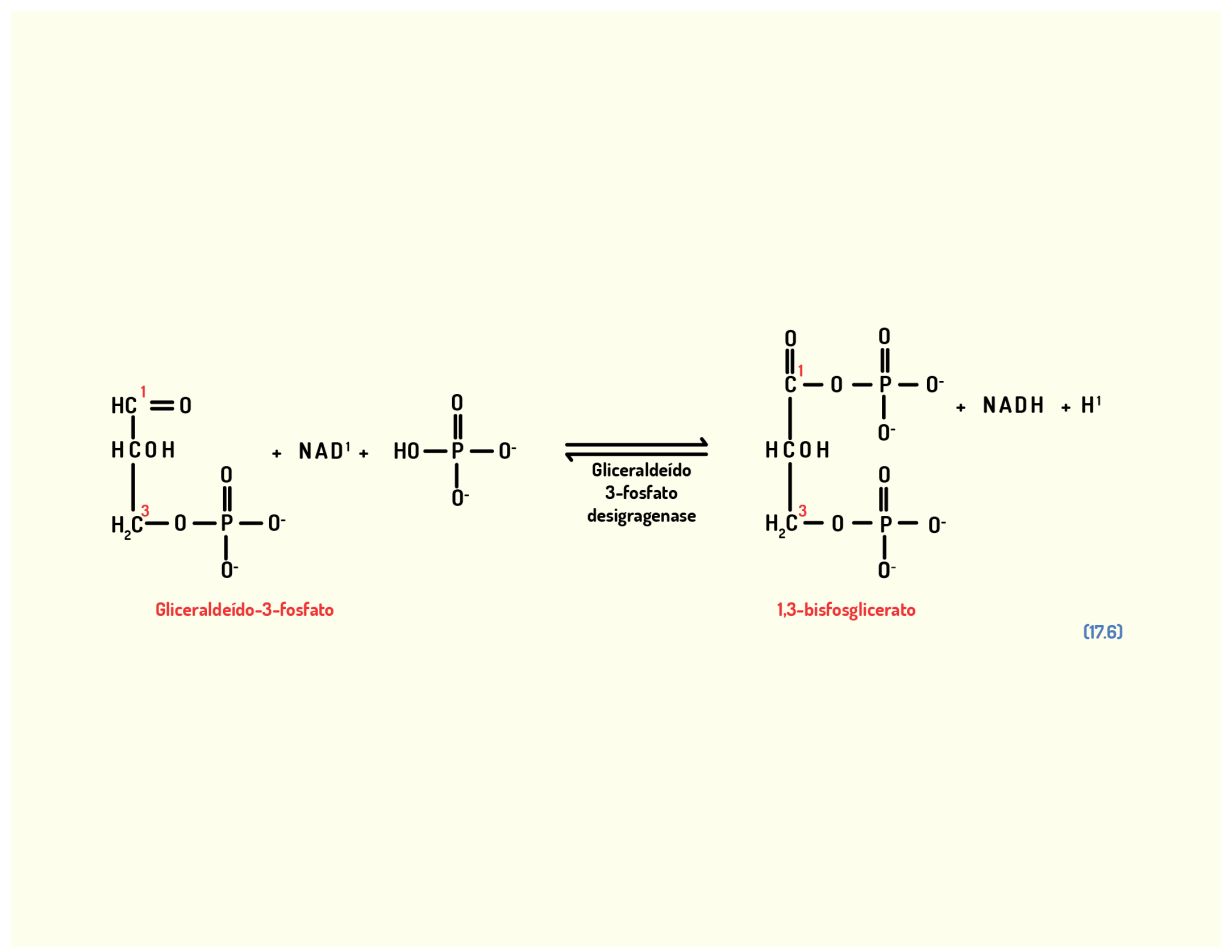


3FIGURA 10.30 - Isomerização de di-hidroxiacetona em gliceraldeído-3-fosfato FONTE: Nelson; Cox (2006, p 414).

A segunda fase da glicólise é chamada **fase de pagamento**: as duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são convertidas em duas moléculas de **piruvato**, acompanhada pela formação de quatro moléculas de ATP. Note que até o momento

nenhuma reação de oxidação foi descrita, estas serão encontradas à partir de agora. Nesta fase, o investimento inicial dos dois ATP é recuperado com a formação de quatro moléculas de ATP (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

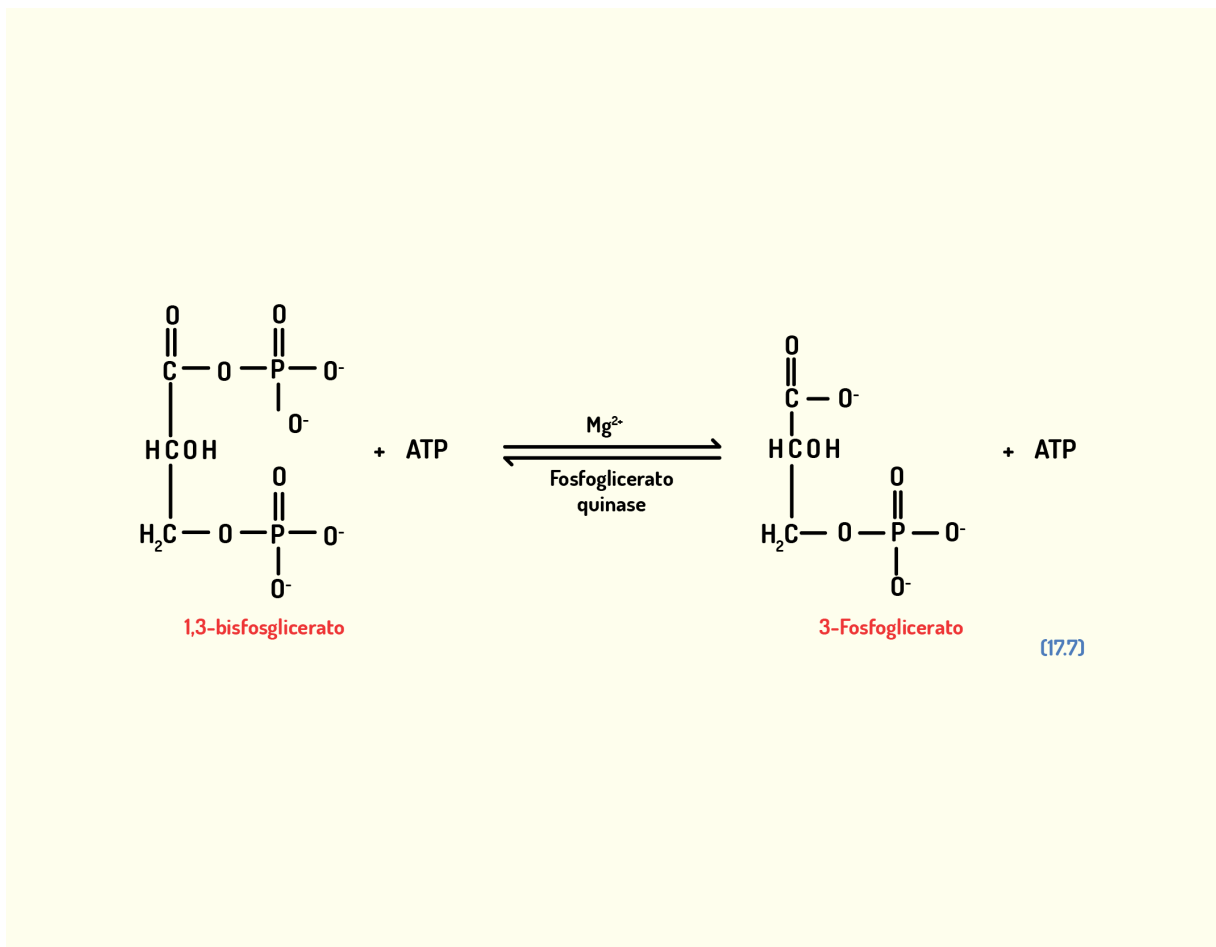
A **sexta etapa** é a etapa característica da glicólise e envolve a adição de um grupo fosfato à molécula de gliceraldeído-3-fosfato, além da transferência de elétrons do gliceraldeído-3-fosfato para o NAD<sup>+</sup> que resulta na sua forma reduzida NADH. Essa reação produz o **1,3-bifosfoglicerato** e é catalisada pela enzima **gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase**. Nesta reação, o grupo aldeído do gliceraldeído-3-fosfato é oxidado em um grupo ácido carboxílico. O receptor de hidrogênio é a coenzima NAD<sup>+</sup> e na reação há a transferência de um íon hidreto do grupo aldeído do gliceraldeído-3-fosfato para liberar a coenzima reduzida NADH (Figura 3.11) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).





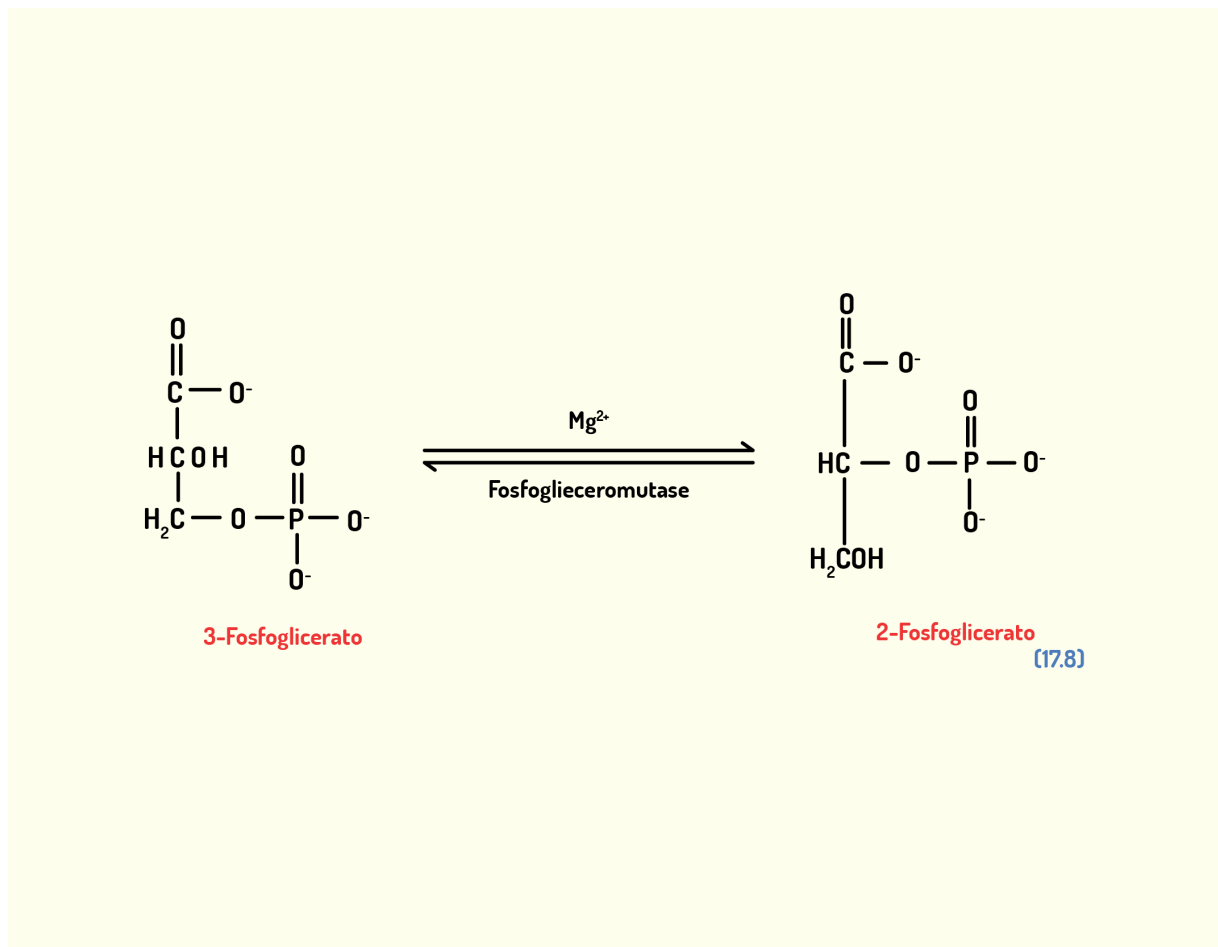
3FIGURA 11.30 - Conversão do gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-bifosfoglicerato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 492).

Na sétima etapa é uma das duas reações em que há a formação do ATP e as duas moléculas de 1,3-bifosfoglicerato levam a formação de dois ATP (Figura 3.12). Nesta etapa, ocorre a transferência de um grupo fosfato da molécula 1,3-bifosfoglicerato pela enzima **fosfoglicerato quinase** para o ADP (fosforilação do ADP a ATP), formando ATP e 3-fosfoglicerato (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 12.30 - Conversão do 1,3-bifosfoglicerato em 3-fosfoglicerato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 496).

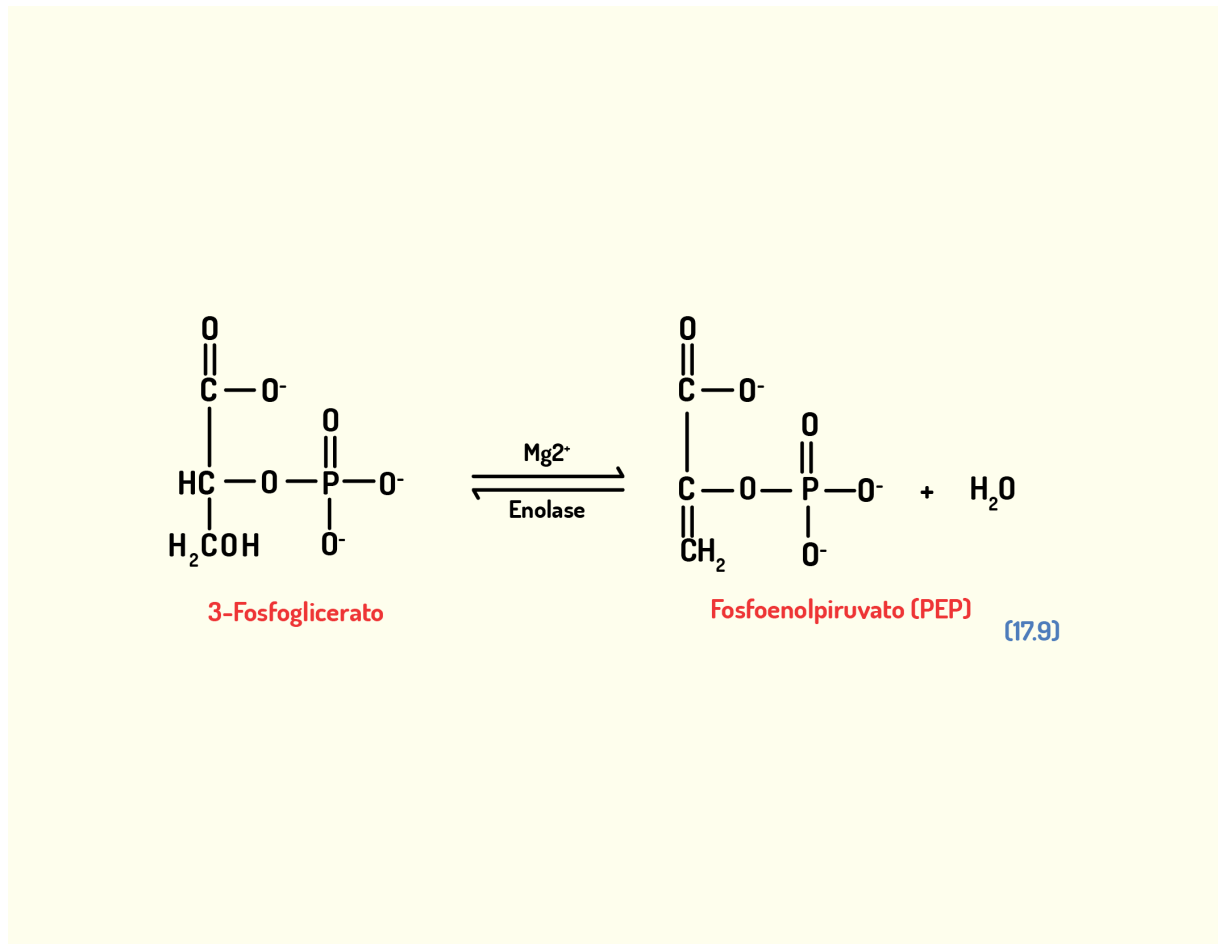
Na **oitava etapa** ocorre a isomerização de 3-fosfoglicerato em 2-fosfoglicerato. A enzima **fosfogliceromutase** catalisa a transferência do grupo fosfato do carbono 3 para o carbono 2 do glicerato e requer o íon  $Mg^{2+}$  (Figura 3.13) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 13.30 - Formação de 2-fosfoglicerato a partir de 3-fosfoglicerato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 498).

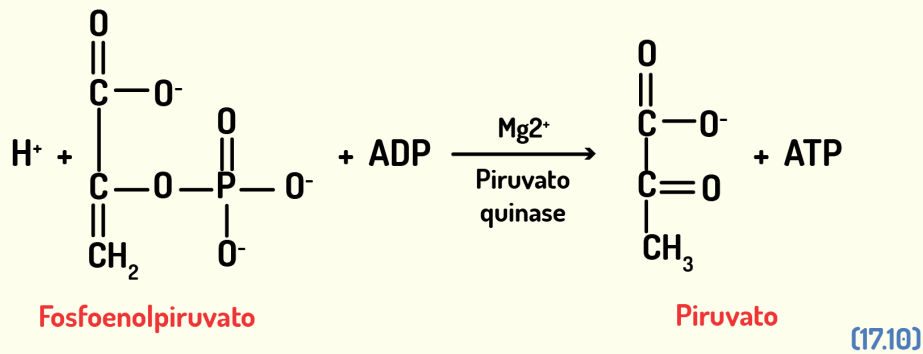
Na **nona etapa** da glicólise ocorre a desidratação, ou seja, a perda de uma molécula de água da molécula de 2-fosfoglicerato, para liberar **fosfoenolpiruvato** (Figura 3.14), um composto com alto potencial de transferência do grupo fosfato. Essa

reação é catalisada pela enzima **enolase** e requer  $Mg^{2+}$  como co-fator (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 14.30 - Formação de fosfoenolpiruvato a partir de 2-fosfoglicerato FONTE: Campbell; Farrell (2015 p. 498).

Por fim, na **décima fase**, ocorre a transferência do grupo fosfato do fosfoenolpiruvato catalisada pela enzima **piruvato quinase** para o ADP, formando ATP e **piruvato**. A via da glicólise está representada na Figura 3.15 (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015). Todas as etapas da via glicolítica e enzimas que catalisam as reações estão representadas na Tabela 2.



3FIGURA 15.30 - Formação de piruvato e ATP a partir de fosfoenolpiruvato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 498).

ETAPA	REAÇÃO	ENZIMA
1	Glicose+ATP $\rightarrow$ Glicose-6-fosfato+ADP	Hexoquinase/Glicoquinase
2	Glicose-6-fosfato $\rightarrow$ Frutose-6-fosfato	Glicose fosfato isomerase
3	Frutose-6-fosfato+ATP $\rightarrow$ Frutose-1,6-bisfosfato+ADP	Fosfofrutoquinase
4	Frutose-1,6-bisfosfato $\rightarrow$ Di-hidroxiacetona fosfato + Gliceraldeído-3-fosfato	Aldolase
5	Di-hidroxiacetona fosfato $\rightarrow$ Gliceraldeído-3-fosfato	Triose fosfato isomerase
6	2(Gliceraldeído-3-fosfato+NAD <sup>++</sup> Pi $\rightarrow$ 1,3-bisfosfoglicerato+NADH+H <sup>+</sup> )	Gliceraldeído-3-P desidrogenase

7	$2(1,3\text{-bisfosfoglicerato} + \text{ADP} \rightarrow 3\text{-Fosfoglicerato} + \text{ATP})$	Fosfoglicerato quinase
8	$2(3\text{-Fosfoglicerato} \rightarrow 2\text{-Fosfoglicerato})$	Fosfogliceromutase
9	$2(2\text{-Fosfoglicerato} \rightarrow \text{Fosfoenolpiruvato} + \text{H}_2\text{O})$	Enolase
10	$2(\text{Fosfoenolpiruvato} + \text{ADP} \rightarrow \text{Piruvato} + \text{ATP})$	Piruvato quinase

3QUADRO 2.2 - Etapas da via glicolítica FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 488).

**Rendimento energético da glicólise.** Agora que foram vistas as reações da via glicolítica, podemos montar um balanço final e determinar o ganho líquido de ATP. Logo abaixo, temos uma equação, onde o lado esquerdo representa todas as entradas na via e o lado direito representa todas as saídas (NELSON; COX, 2006).

$$\text{Glicose} + 2 \text{ATP} + 2 \text{NAD}^+ + 4 \text{ADP} + 2 \text{Pi} \rightarrow 2 \text{piruvato} + 2 \text{ADP} + 2 \text{NADH} + 2 \text{H}^+ + 4 \text{ATP} + 2 \text{H}_2\text{O}.$$

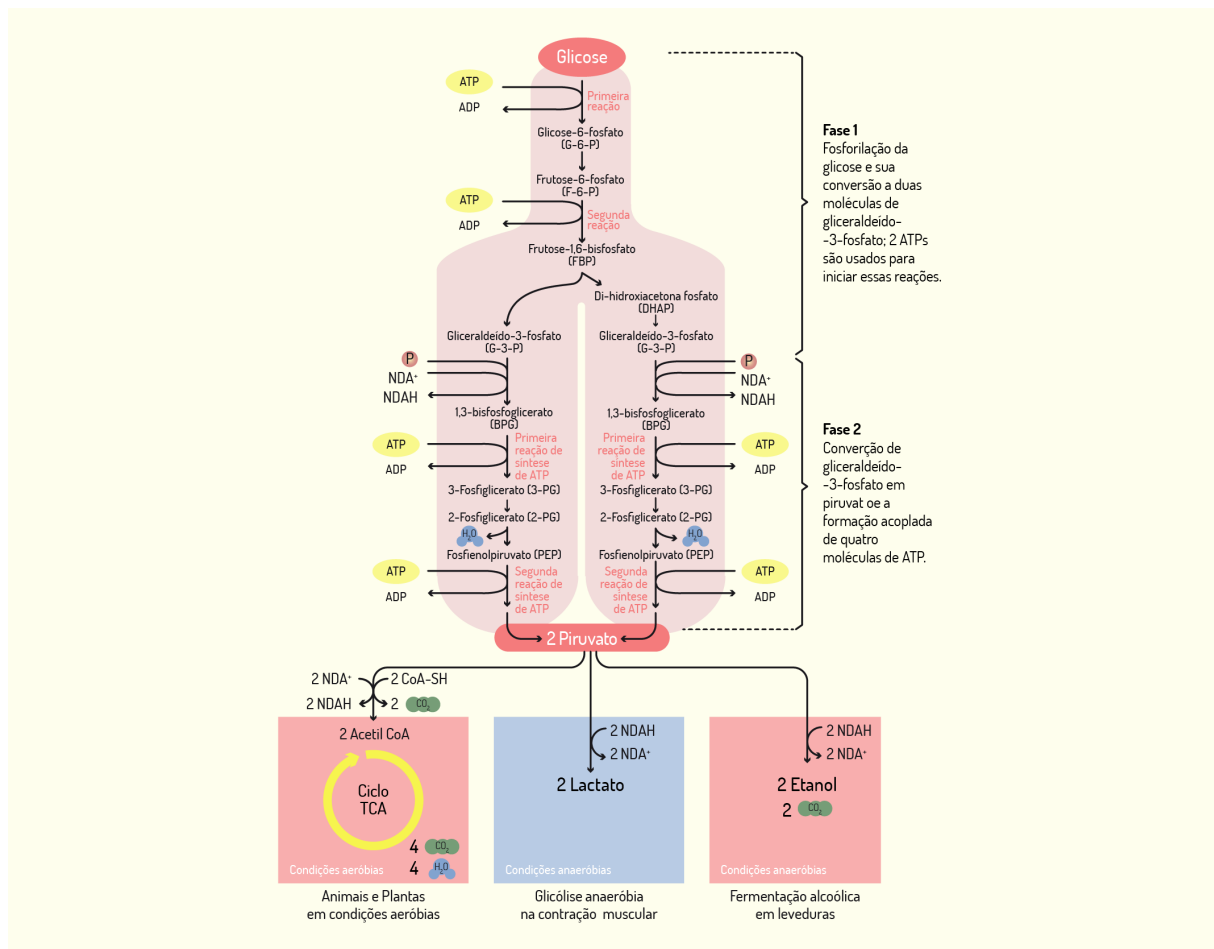
Cancelando os termos iguais dos dois lados da equação, teremos a seguinte equação final:

$$\text{Glicose} + 2 \text{NAD}^+ + 2 \text{ADP} + 2 \text{Pi} \rightarrow 2 \text{piruvato} + 2 \text{NADH} + 2 \text{H}^+ + 2 \text{ATP} + 2 \text{H}_2\text{O}.$$

O NADH, formado durante a glicólise, é reoxidado em NAD<sup>+</sup> em condições aeróbicas, seus elétrons são transferidos para cadeia respiratória, que fica localizada na mitocôndria da célula (que veremos mais adiante). Essa transferência de elétrons para O<sub>2</sub> fornece energia para a produção de ATP pela fosforilação que está relacionada com a respiração (NELSON; COX, 2006).

**Destinos do Piruvato.** Depois que o piruvato é formado pela oxidação parcial da glicose na via glicolítica, ele pode seguir três caminhos diferentes, dependendo das condições celulares:

- **Fermentação do ácido láctico**, que ocorre nos músculos em contrações vigorosas e, em muitas células microbianas, sob condições anaeróbicas;
- **Fermentação alcoólica**, que ocorre somente em micro-organismos como leveduras;
- **Ciclo do ácido cítrico**, também chamado **ciclo de Krebs**, que ocorre em animais, vegetais e células microbianas, quando o oxigênio está disponível. No ciclo do ácido cítrico, a glicose é completamente oxidada a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  e, então, todos seus elétrons ricos em energia são retirados para serem levados para a cadeia transportadora de elétrons na membrana interna da mitocôndria. A cadeia transportadora transfere esses elétrons para o  $\text{O}_2$  formando  $\text{H}_2\text{O}$  e ATP, ou seja, energia (NELSON; COX, 2006). Observe na Figura 3.16 uma visão geral dos três caminhos alternativos do piruvato. O ciclo do ácido cítrico será abordado com mais detalhes no tópico 3.

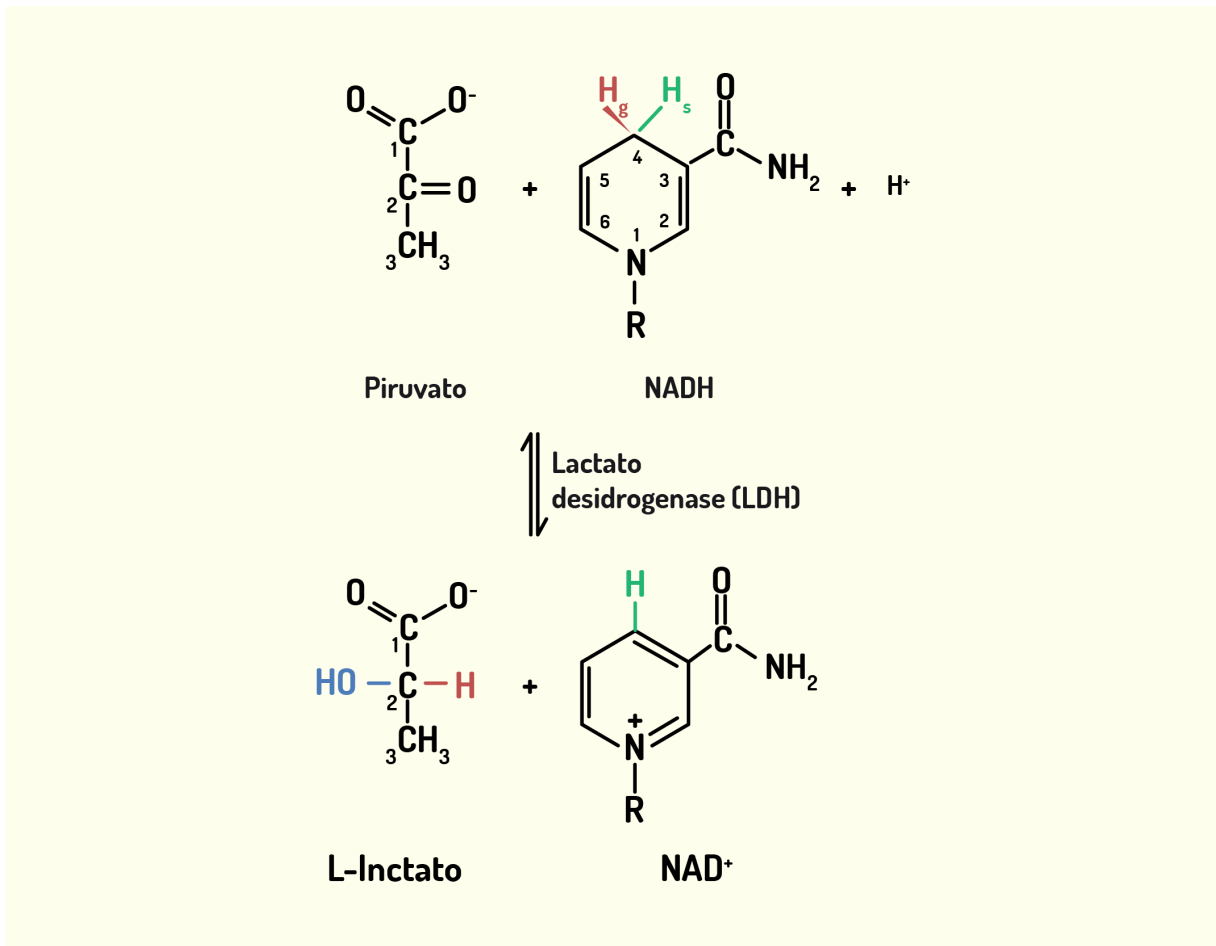


3FIGURA 16.30 - Visão geral da via glicolítica e destinos alternativos do piruvato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 484).

## Fermentação: anaeróbico do piruvato

Fermentação é um termo geral que corresponde à degradação de nutrientes orgânicos em vários produtos, de acordo com os organismos, para obtenção de energia conservada na forma de ATP. Após a redução do NAD<sup>+</sup> a NADH durante a glicólise, o NAD<sup>+</sup> que está disponível em quantidades limitadas nas células, precisa ser reciclado para que a glicólise continue. Sob condições anaeróbicas, o NAD<sup>+</sup> é repostado pela reação de redução do piruvato em uma continuação da via glicolítica por dois processos, a fermentação do ácido láctico e a fermentação alcoólica, que ocorrem nos músculos e nas leveduras, respectivamente (VOET *et al.*, 2013).

No processo de **fermentação do ácido láctico** ocorre a oxidação do NADH a NAD<sup>+</sup> onde o piruvato é reduzido a lactato (isômero do L do ácido láctico) e esta reação é catalisada pela enzima **lactato desidrogenase (LDH)** (Figura 3.17). Essa reação acontece quando os tecidos animais não podem ser supridos com oxigênio suficiente, como durante atividades físicas intensas, quando a demanda de ATP é alta e o oxigênio é limitado. Nestas condições, o músculo esquelético funciona em **hipóxia**, ou seja, baixa pressão inicial de oxigênio (VOET *et al.*, 2013).



3FIGURA 17.30 - Processo de redução do piruvato a lactato e oxidação da molécula de NADH FONTE: Voet e *al.* (2013, p. 614).



Uma vez produzido, o lactato pode ser reciclado; ele é transportado pela corrente sanguínea até o fígado, onde ele pode ser convertido em piruvato e, até mesmo, glicose, por uma via chamada gliconeogênese (“nova síntese de glicose”). Um grande número de micro-organismos também convertem a glicose ou outra hexose a lactato, como alguns lactobacilos, que fermentam a lactose do leite em ácido láctico (NELSON; COX, 2006; VOET *et al.*, 2013).

No processo de fermentação alcoólica, que ocorre em leveduras e outros micro-organismos, o piruvato é convertido em etanol e CO<sub>2</sub>. Esse processo ocorre em duas reações. Primeiro, o piruvato é descarboxilado, ou seja, perde um ácido carboxílico, resultando na formação de **acetaldeído** e esta reação é catalisada pela enzima **piruvato descarboxilase**. A segunda reação consiste na redução do acetaldeído em **etanol**, por ação da enzima álcool desidrogenase, com o NADH derivado da glicólise fornecendo o poder redutor. Desta forma, os produtos finais desta reação são o etanol e o CO<sub>2</sub>. O produto destas reações é muito importante e facilmente observado no nosso dia-a-dia. O etanol, obviamente, é ingrediente de bebidas alcoólicas e o CO<sub>2</sub> produzido faz o pão crescer, bem como o metanol utilizado em misturas com combustíveis como a gasolina é produzido à partir de fermentações microbianas. Para as leveduras, o benefício de produzir etanol é que elas o utilizam como um tipo de antibiótico, visando eliminar organismos competidores (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



## Fique por dentro

### Formação de Placa Dentária e Metabolismo Anaeróbio

A placa dentária é uma película pegajosa e incolor sobre os dentes formada por bactérias e restos alimentares. É uma das doenças mais frequentes e principal causa de cáries que, no entanto, com o uso de

flúor e fio dental pode ser reduzida consideravelmente. Uma dieta rica em açúcar contribui para o crescimento de bactérias, onde a sacarose é utilizada como fonte de energia pelas bactérias presentes na boca e para que cresçam as bactérias utilizam o metabolismo anaeróbico devido a dificuldade de difusão de oxigênio. Os derivados como o lactato e piruvato são ácidos orgânicos que destroem a superfície esmaltada dos dentes.

## Reflita

### Produção Glicolítica de ATP nos Músculos

Os músculos esqueléticos são divididos em fibras de contração lenta e fibras de contração rápida. Estas últimas são predominantes em músculos que realizam atividades repentinas e rápidas e são desprovidas de mitocôndrias. Desta forma, todo o ATP destas fibras é fornecido pela glicólise, processo esse que ocorre no citosol. Já, as fibras musculares de contração lenta são ricas em mitocôndrias e a maior parte de sua fonte de ATP provém da fosforilação oxidativa.

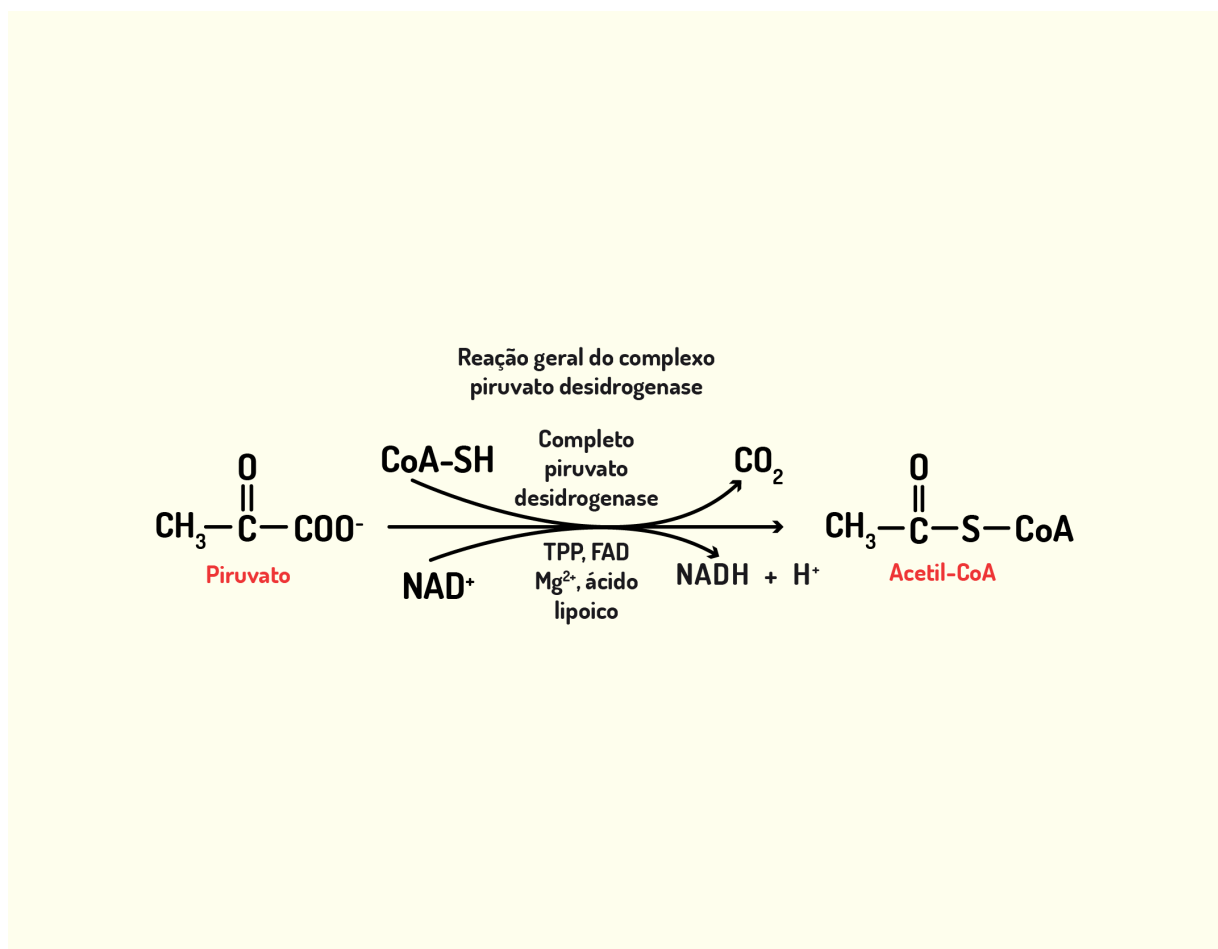
# Ciclo do Ácido Cítrico

No tópico anterior vimos que duas moléculas de ATP são formadas à partir de uma molécula de glicose pela via glicolítica. Vimos também que em condições anaeróbicas, o produto final é o lactato ou o etanol. No entanto, sob condições aeróbicas o produto final da glicólise é um composto formado por três carbonos chamado piruvato. Neste tópico, estudaremos o **ciclo do ácido cítrico**, também conhecido como **ciclo de Krebs**, ou, ainda, **ciclo do ácido tricarboxílico**. O ciclo do ácido cítrico é o “ponto central” do sistema metabólico, onde a maioria dos carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos são oxidados, além de produzir numerosos precursores biossintéticos. Este ciclo consiste em uma série de reações que oxida o grupo acetila da **acetil-coenzima A** (acetil-CoA), formada à partir do piruvato a moléculas de CO<sub>2</sub> visando conservar a energia liberada para produzir ATP. Em organismos aeróbicos, açúcares e a maioria dos aminoácidos são oxidados por meio do ciclo do ácido cítrico tendo como produto final **dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)** e **água (H<sub>2</sub>O)** (NELSON; COX, 2006; VOET *et al.*, 2013).

Uma diferença importante entre a glicólise e o ciclo do ácido cítrico, é o local nas células onde as reações do ciclo acontecem. Em eucariotos, a glicólise acontece no citosol, já, o ciclo do ácido cítrico acontece na **mitocôndria**. Neste momento, precisamos relembrar alguns aspectos estruturais das mitocôndrias, lembre-se: a mitocôndria é uma organela que possui uma membrana interna e outra externa e a região entre as duas membranas é chamada **matriz mitocondrial**. Quase todas as reações do ciclo ocorrem na matriz mitocondrial, com a exceção de uma reação, em que o receptor intermediário de elétrons é o FAD (flavina adenina dinucleotídeo - derivado da Vitamina B<sub>2</sub>), isso porque a enzima ligada ao FAD, que catalisa a reação, integra a membrana mitocondrial interna. O ciclo do ácido cítrico consiste em oito etapas, sendo que quatro delas (3, 4, 6 e 8) são reações de oxidação. Em quase todas as etapas o agente oxidante é o NAD<sup>+</sup>, com exceção da etapa 6, em que o FAD é o agente oxidante (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

No ciclo do ácido cítrico, o piruvato precisa ser convertido em acetil-CoA. Para isso, o piruvato derivado da glicólise, ou de outras fontes, é transportado do citosol até à mitocôndria, por meio de um transportador específico. Antes de entrar no ciclo, o

piruvato, um composto formado por três carbonos, tem um grupo carboxila removido na forma de uma molécula de CO<sub>2</sub> e os dois carbonos que sobraram tornam-se o grupo acetil da acetil-CoA. A conversão da molécula de piruvato a CO<sub>2</sub> e à porção acetil da acetil-CoA é realizada por um sistema enzimático chamado **complexo piruvato desidrogenase** (Figura 3.18) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

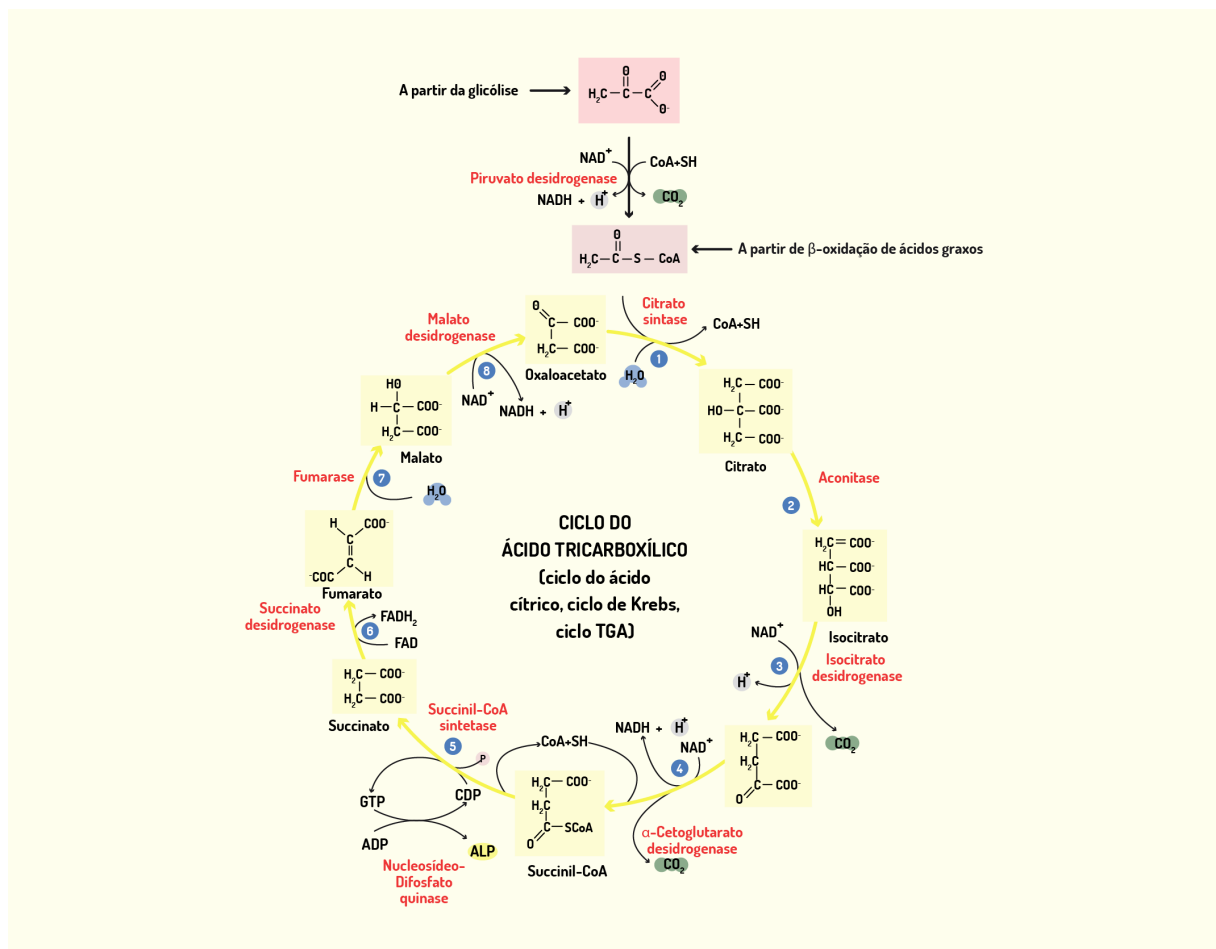


3FIGURA 18.30 - Reação geral do complexo piruvato desidrogenase FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 543).

○ complexo piruvato desidrogenase é formado pelas enzimas: piruvato desidrogenase, di-idrolipoil transacetilase, di-idrolipoil desidrogenase, piruvato desidrogenase quinase e piruvato desidrogenase fosfatase. Além de cinco diferentes

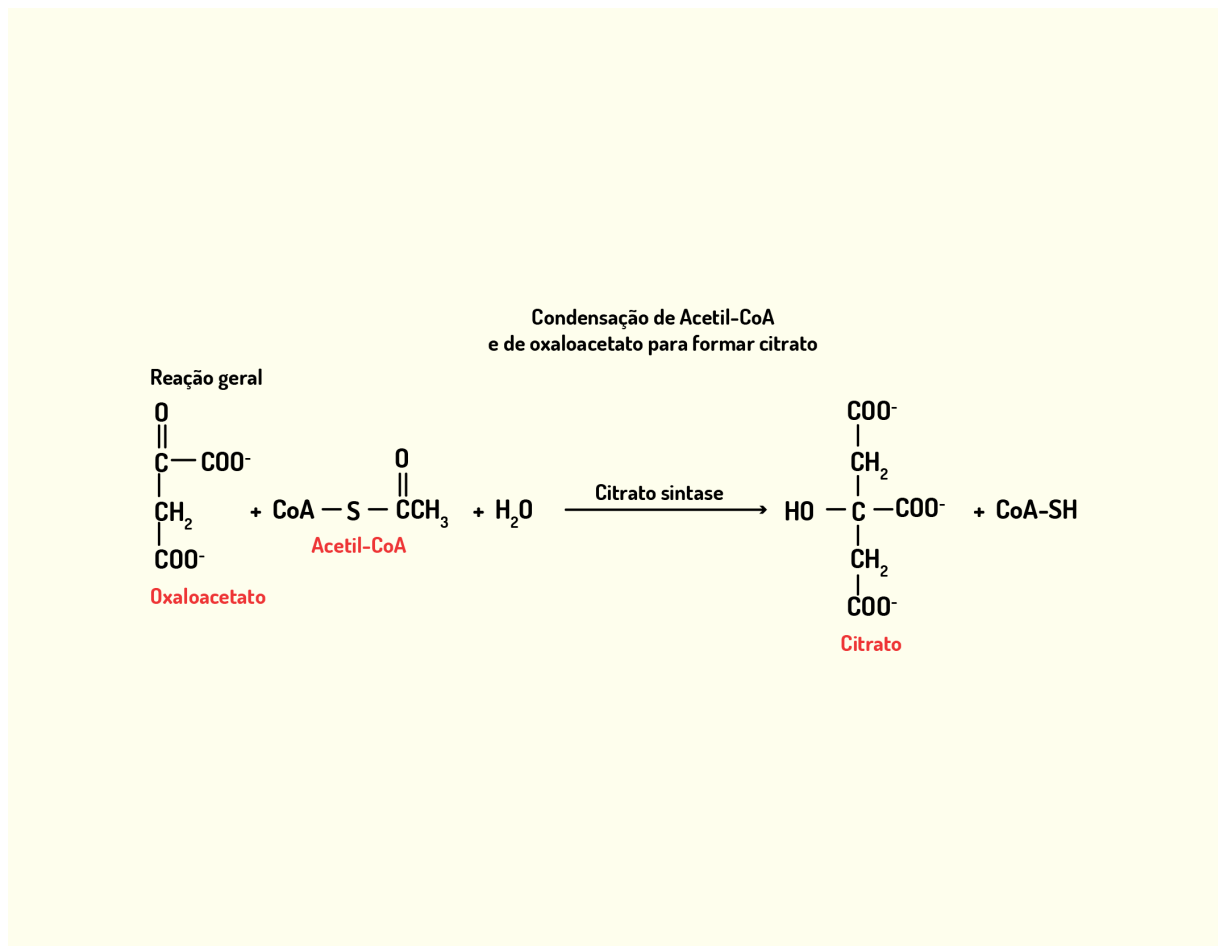
coenzimas: FAD, TPP (tiamina pirofosfato), coenzima A (CoA), NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e ácido lipoico. Na molécula CoA, existe um SH na extremidade, este é o ponto onde o grupo acetil é fixado. O NADH formado durante a reação pode ser usado para gerar ATP através da cadeia respiratória de elétrons (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

Uma visão geral do ciclo do ácido cítrico está representada na Figura 3.19 e, à seguir, discutiremos as reações que acontecem no ciclo.



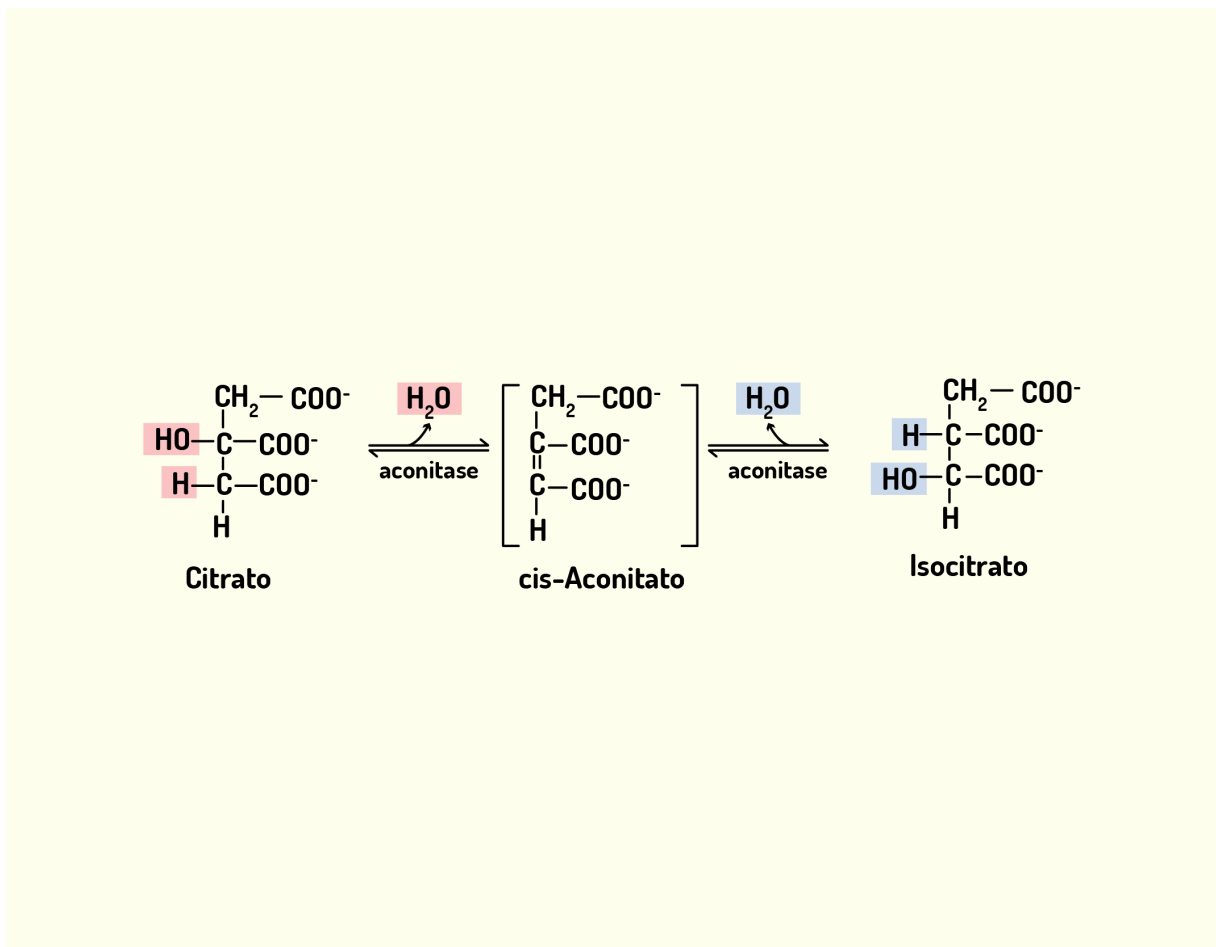
3FIGURA 19.30 - Visão geral do Ciclo do Ácido Cítrico FONTE: Campbell; Farrell (2015, p.542).

Agora que vimos como a acetil-CoA é formada, vamos examinar como este composto sofre oxidação, esse processo químico ocorre no ciclo do ácido cítrico. A primeira reação do ciclo é a condensação da acetil-CoA e o oxaloacetato para formar citrato e CoA-SH (Figura 3.20). A condensação da acetil-CoA com o oxaloacetato forma o citril-CoA que, em seguida, sofre hidrólise para formar o citrato e CoA-SH. Esta reação é catalisada pela enzima citrato sintase (Figura 3.20) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 20.30 - Condensação de Acetil-Coa com oxaloacetato para formar citrato FONTE: Campbell; Farrel (2015, p. 546).

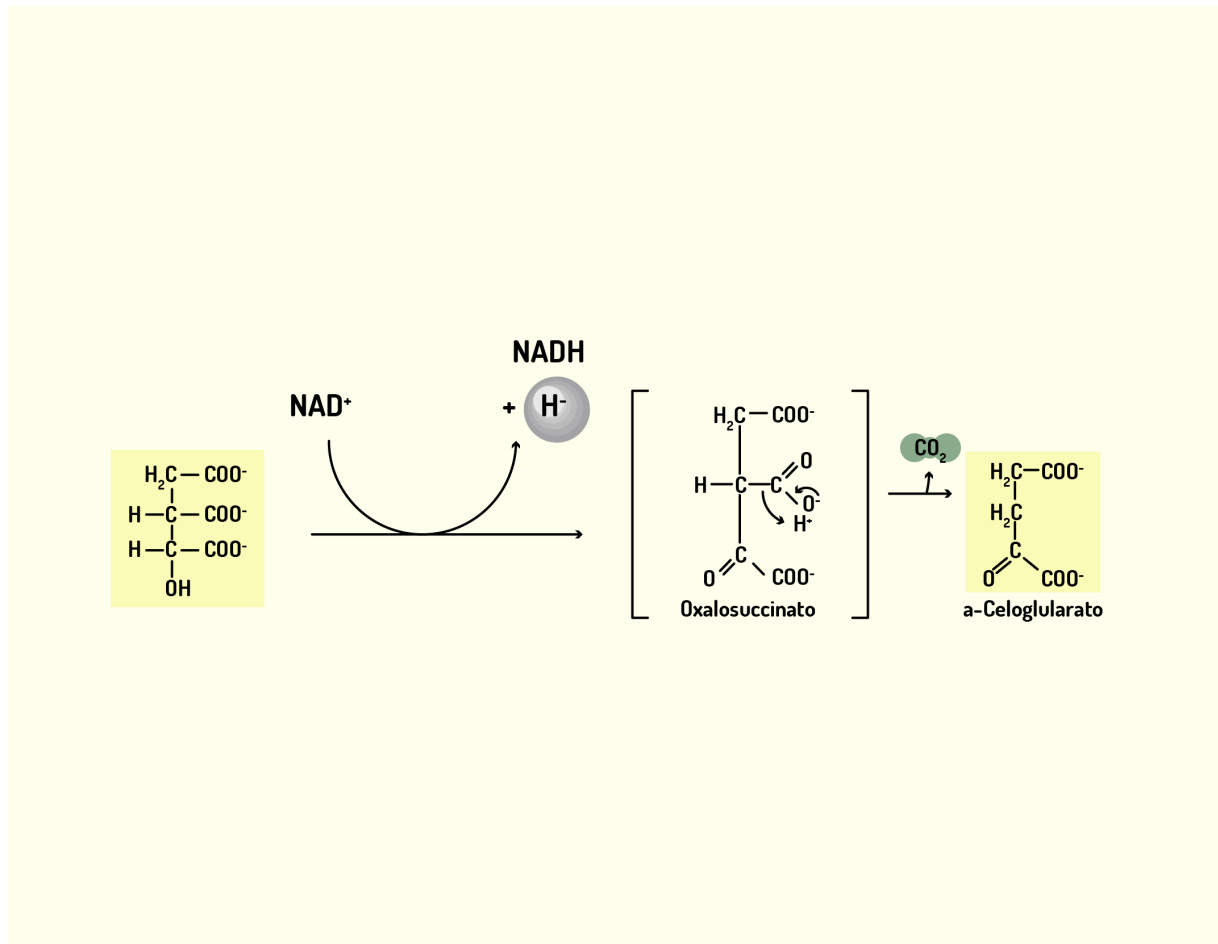
Na segunda fase do ciclo, o citrato é isomerizado para isocitrato, essa reação é catalisada pela enzima aconitase e requer  $\text{Fe}^{2+}$ . A reação ocorre pela remoção de uma molécula de água do citrato produzindo *cis*-aconitato, posteriormente a molécula de água é adicionada ao *cis*-aconitato para formar o isocitrato (Figura 3.21) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 21.30 - Formação de isocitrato FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 447).

A terceira reação do ciclo consiste na descarboxilação oxidativa do isocitrato para formar  $\alpha$ -cetoglutarato e dióxido de carbono. Esta reação é catalisada pela enzima isocitrato desidrogenase. Primeiro, ocorre a oxidação do isocitrato para

formar oxalosuccinato e, em seguida, o oxalosuccinato é descarboxilado liberando  $\text{CO}_2$  e  $\alpha$ -cetogluturato. Esta é uma das primeiras reações em que ocorre a formação de NADH (Figura 3.22) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

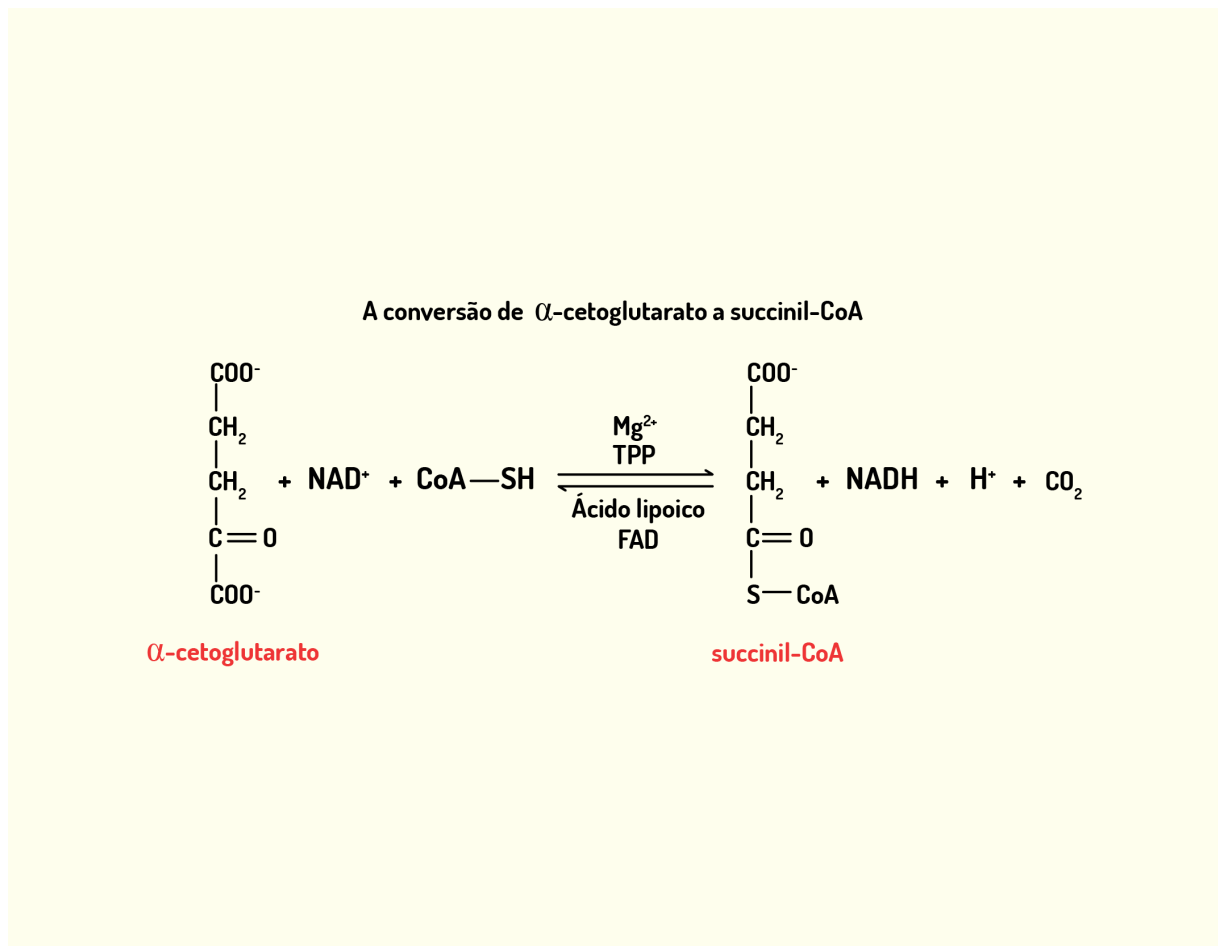


3FIGURA 22.30 - Reação da isocitrato desidrogenase FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 548).

Na quarta reação do ciclo do ácido cítrico, ocorre a segunda descarboxilação oxidativa, onde o  $\alpha$ -cetogluturato é convertido em succinil-CoA e  $\text{CO}_2$ . Essa reação é similar à reação em que a acetil-CoA é produzida à partir do piruvato. Essa reação é catalisada pelo complexo  $\alpha$ -cetogluturato desidrogenase,

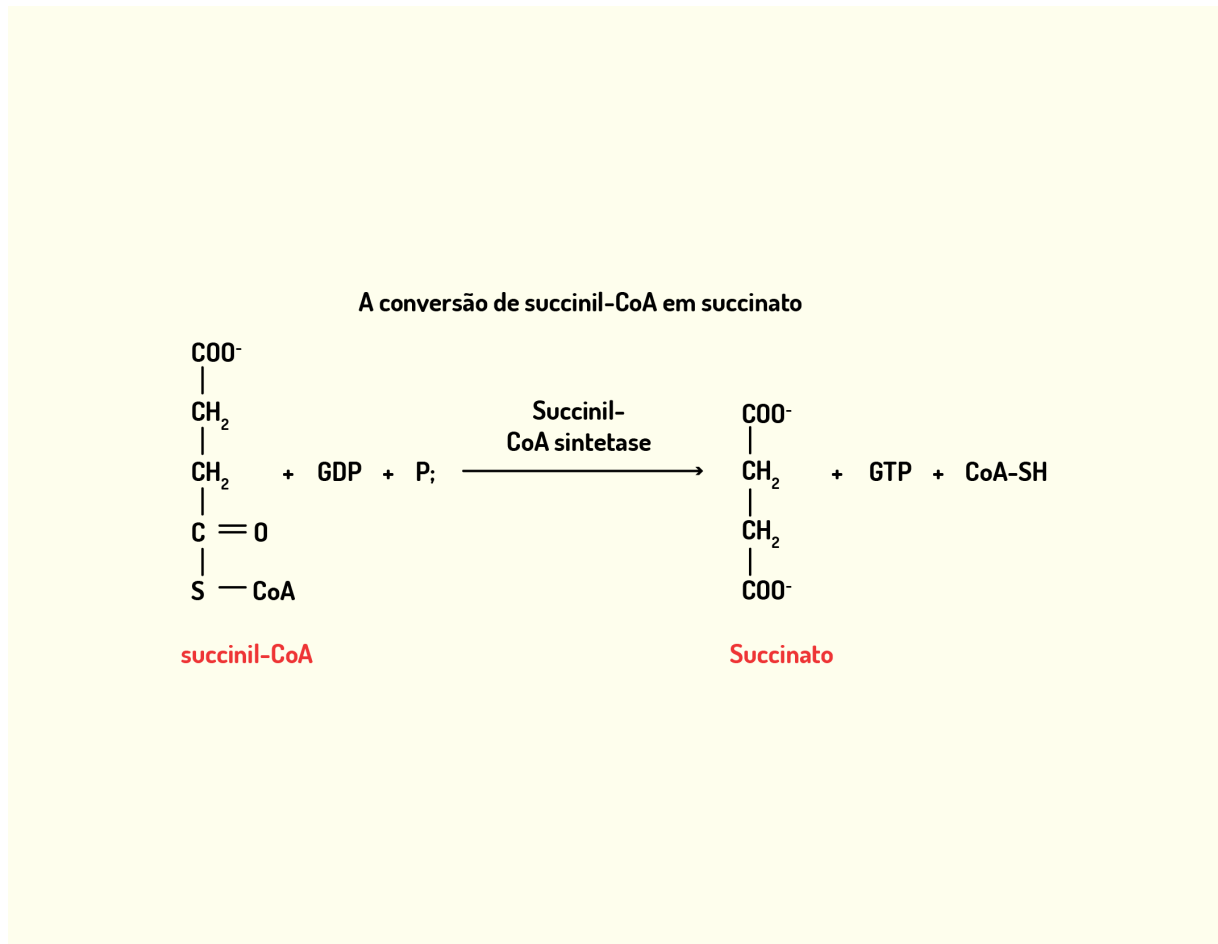


também semelhante ao complexo piruvato desidrogenase. Nesta reação, há a produção do segundo NADH e a liberação do segundo CO<sub>2</sub> (Figura 3.23) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 23.30 - Conversão de  $\alpha$ -cetoglutarato em succinil-CoA FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 549).

A quinta reação do ciclo consiste na formação do succinato, que é uma reação produzida na hidrólise da ligação tioéster da succinil-CoA para formar succinato e CoA-SH por ação da enzima succinil-CoA sintetase. A energia liberada no rompimento desta ligação é utilizada para fosforilar GDP a GTP (Figura 3.24) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

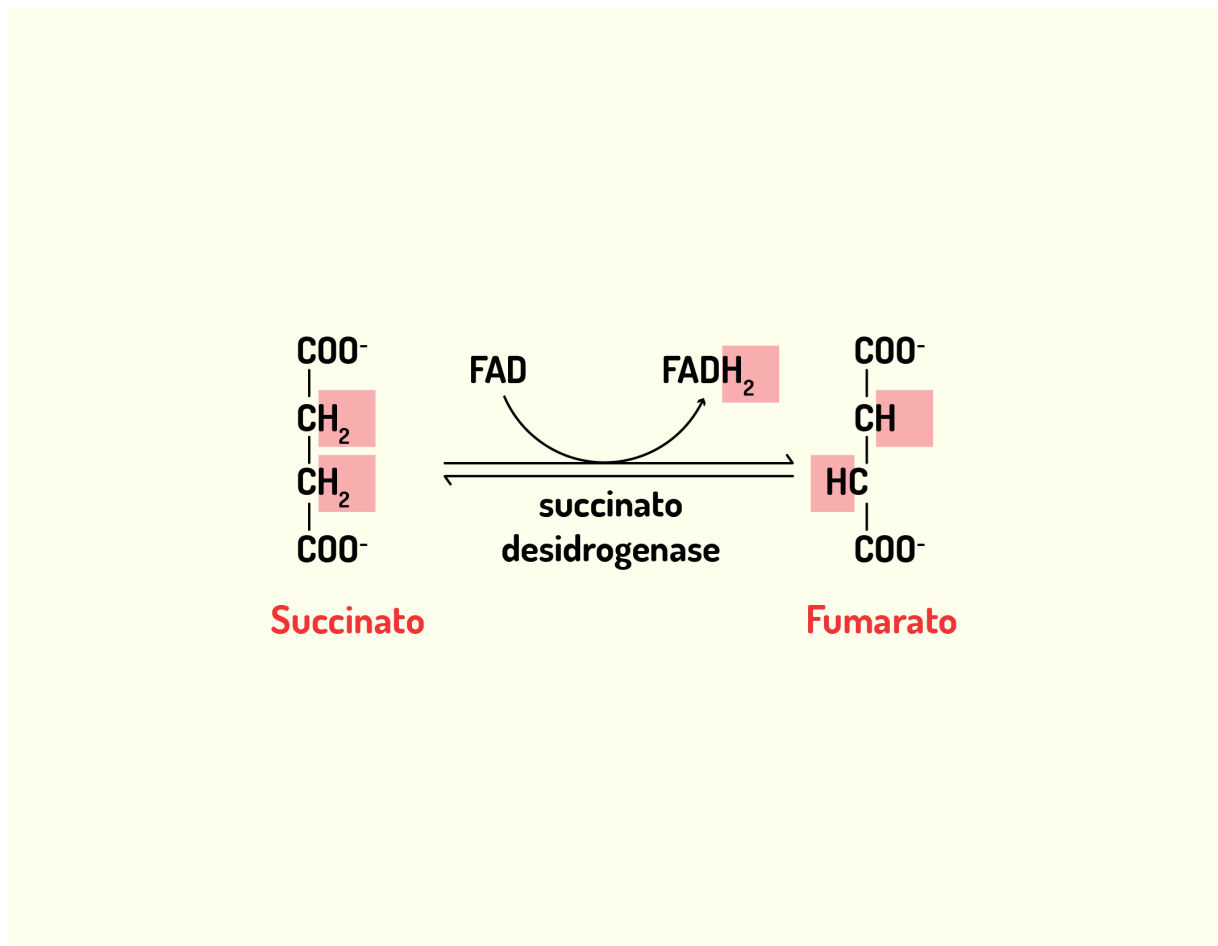


3FIGURA 24.30 - Conversão de succinil-CoA em succinato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 551).

O GTP formado nesta reação pode transferir o seu grupo fosfato terminal para o ADP por ação da enzima **nucleosídeo difosfato quinase** ( $\text{GTP} + \text{ADP} \rightarrow \text{GDP} + \text{ATP}$ ) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

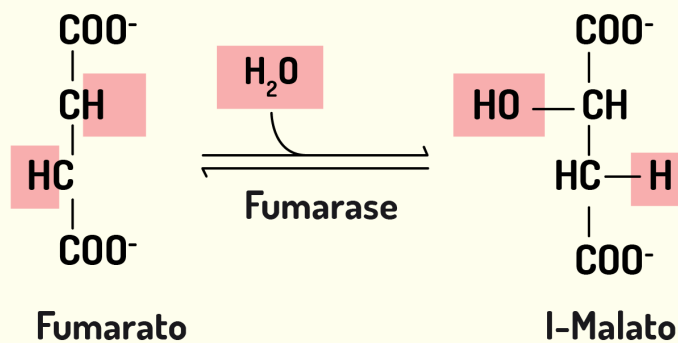
A sexta reação do ciclo consiste na formação do **fumarato**. O succinato, por ação da enzima **succinato desidrogenase** é oxidado a fumarato. A succinato desidrogenase é uma proteína que fica firmemente ligada à membrana mitocondrial interna. Todas as demais enzimas do ciclo ficam localizadas na matriz mitocondrial. Nesta etapa do ciclo, o receptor de elétrons é o FAD e não o  $\text{NAD}^+$ . Na reação, o FAD é reduzido a  $\text{FADH}_2$  e o succinato é oxidado para formar o fumarato (Figura 3.25). O  $\text{FADH}_2$

transfere os elétrons para cadeia transportadora de elétrons (que estudaremos mais adiante) e, eventualmente, para o oxigênio, podendo formar 1,5 ATP, ao contrário do NADH que pode formar 2,5 ATP (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



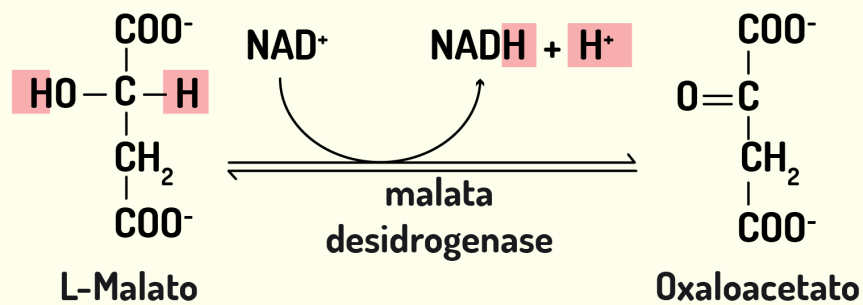
3FIGURA 25.30 - Conversão de succinato a fumarato FONTE: Nelson; Cox (2006, p.449).

A sétima reação do ciclo consiste na formação de **L-malato**. Nesta reação, ocorre a hidratação do fumarato em L-malato, ou seja, a água é adicionada à dupla ligação do fumarato. Essa reação é catalisada pela enzima **fumarase** (Figura 3.26). O malato possui dois enantiômeros, L e D-malato, no entanto, devido à especificidade da fumarase, apenas o L-malato é produzido (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 26.30 - Conversão do fumarato a L-malato FONTE: Nelson; Cox (2006, p.450).

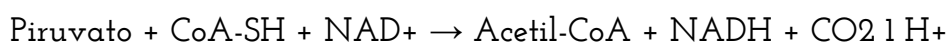
Por fim, a última reação do ciclo do ácido cítrico é a regeneração do oxaloacetato. Por ação da enzima malato desidrogenase, o malato é oxidado a oxaloacetato, além da redução de outra molécula de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$  (Figura 3.27). Desta forma, o oxaloacetato pode reagir com outra molécula de acetil- CoA e reiniciar o ciclo (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



3FIGURA 27.30 - Conversão de L- malato a oxaloacetato FONTE: Nelson; Cox (2006, p.450).

No ciclo do ácido cítrico, a oxidação do piruvato levou à formação de três moléculas de CO<sub>2</sub>. Nas reações de oxidação, um molécula de GDP foi fosforila liberando GTP, o FAD foi reduzido a FADH<sub>2</sub> e quatro moléculas de NAD foram reduzidas a NADH. Representado esquematicamente a reação, podemos observá-la da seguinte forma:

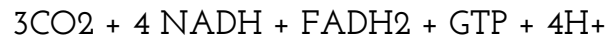
O complexo piruvato desidrogenase:



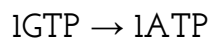
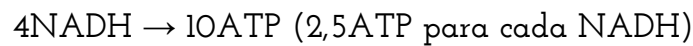
Ciclo do ácido cítrico:



Reação geral:



Eventual produção de ATP por piruvato:



Total 12,5 ATPs por piruvato ou **25 ATP por glicose** (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

Além dos dois ATP para cada glicose, os dois NADH produzidos na glicólise formarão mais cinco ATP. O ciclo do ácido cítrico tem como objetivo a produção de energia, que é gerada pela produção do GTP e dos transportadores de elétrons reduzidos NADH e FADH<sub>2</sub> (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## Reflita

**Se diminuirmos a ingestão de alimentos conseguimos perder peso?**

A resposta é sim e não. Se tivermos que analisar uma reação química para entendermos melhor essa realidade, devemos analisar o ciclo do ácido cítrico. Quando comemos menos, nossos depósitos de gordura são mobilizados para fornecer energia e podemos perder algum peso com a diminuição de ingestão calórica. No entanto, os níveis de glicose também caem e, com eles, o depósito de glicogênio. Então, as proteínas são degradadas para serem convertidas em piruvato para a gliconeogênese e, com isso, perde-se gorduras e

também músculos. Utilizando o nosso conhecimento em bioquímica, podemos treinar nosso corpo para usar a gordura para suprir o acetil-CoA no ciclo do ácido cítrico. Isso é possível através da prática de exercícios. Com uma dieta equilibrada, os níveis de glicose são mantidos e as proteínas não são degradadas para este fim. Com a prática de exercícios e o consumo de alimentos corretos é possível aumentar a decomposição de gordura sem sacrificar as reservas de carboidratos e proteínas do corpo.

## Fosforilação oxidativa e transporte de elétrons

No decorrer do nosso conteúdo, falamos sobre o ciclo da glicose, processo anaeróbico que ocorre fora da mitocôndria, além dos processos aeróbios, como a conversão do piruvato em acetil-CoA e o ciclo do ácido cítrico, que são processos que ocorrem dentro da mitocôndria. Neste tópico, falaremos sobre a **fosforilação oxidativa**, que é o estágio final do metabolismo produtor de energia nos organismos aeróbios, onde os elétrons são transferidos do NADH para o oxigênio, que é o receptor final de elétrons. Através dessa via metabólica, os transportadores de elétrons reduzidos na glicólise e no ciclo do ácido cítrico são reoxidados. Todas as etapas de degradação das moléculas nutrientes convergem para esse estágio de respiração celular, onde a energia obtida através da oxidação é utilizada para sintetizar ATP. A fosforilação

oxidativa é o processo responsável pela formação de grande parte do ATP em diversos organismos aeróbios. Na fosforilação oxidativa, o  $O_2$  é reduzido a  $H_2O$  com os elétrons doados pelo  $NAD^+$  e  $FADH_2$  (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

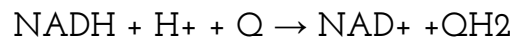
A fosforilação oxidativa tem início com a entrada de elétrons na cadeia respiratória. Esses elétrons, em sua maioria, são fornecidos por desidrogenases que direcionam os elétrons das vias metabólicas para aceptores de elétrons como  $NAD^+$  e  $FAD^+$ . Outros três tipos de moléculas também atuam como transportadores de elétrons na cadeia respiratória: uma **ubiquinona**, também chamada de **coenzima Q**, ou simplesmente **Q**, que é quinona hidrofóbica; o **citocromo** e **proteína ferro-enxofre**, que são proteínas que contêm ferro (NELSON; COX, 2006).

A ubiquinona pode aceitar um ou dois elétrons formando o radical  $QH^+$  ou o ubiquinol  $QH_2$ , respectivamente. Por ser pequena e hidrofóbica, a ubiquinona consegue atravessar a camada interna da mitocôndria. Como ela é capaz de transportar tanto prótons e quanto elétrons, a ubiquinona possui um papel central no acoplamento do fluxo de elétrons ao movimento de prótons. O citocromo são proteínas que contêm ferro. As proteínas ferro-enxofre possuem um átomo de ferro associado à átomos de enxofre inorgânico ou a átomos de enxofre de resíduo de Cys (aminoácido cisteína) na proteína ou a ambos (NELSON; COX, 2006).

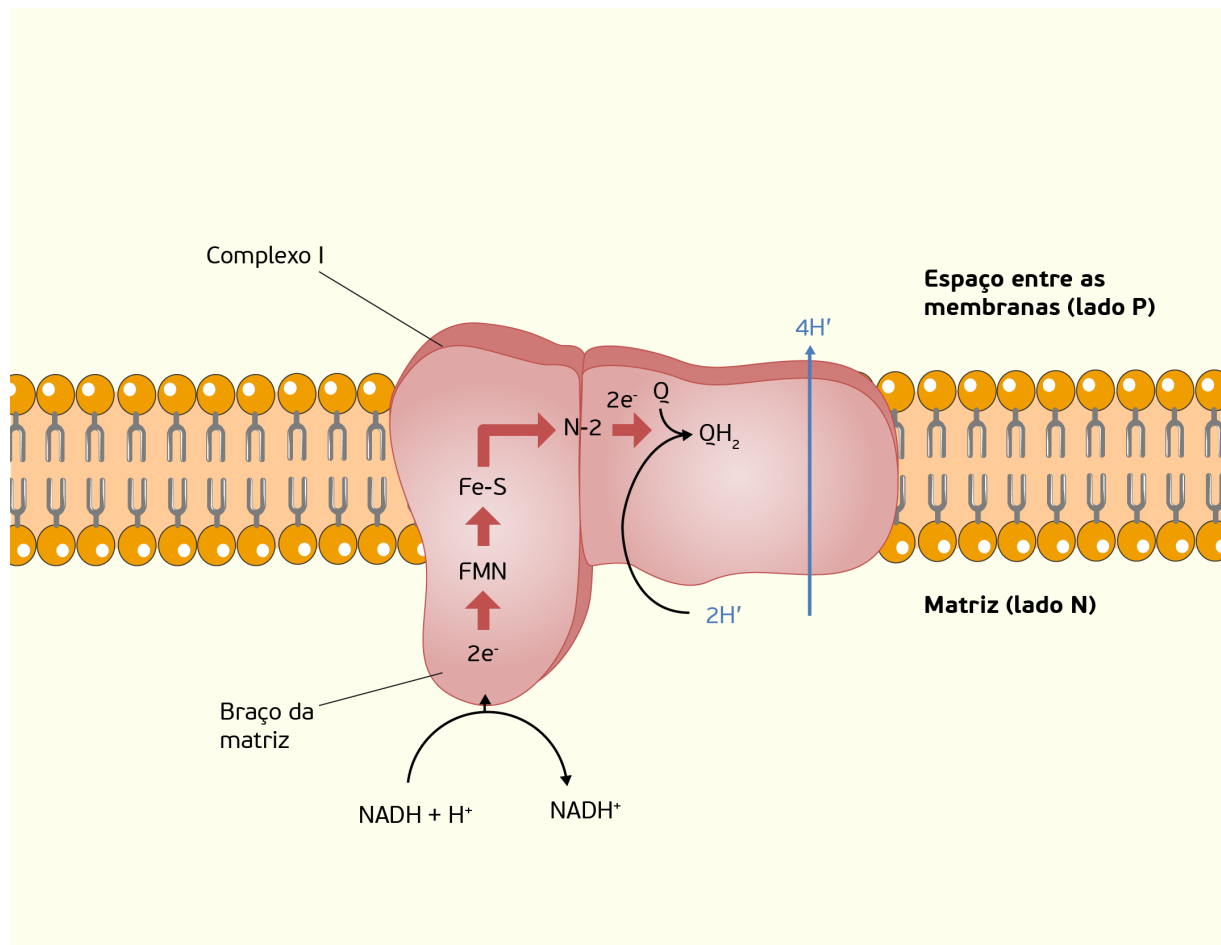
Na cadeia respiratória, os elétrons movem-se do  $NADH$ , do succinato, através das flavoproteínas, ubiquinona, proteína ferro-enxofre, citocromo e, então, para o oxigênio. Os transportadores estão organizados em complexos encontrados integrados na membrana interna da mitocôndria, na crista mitocondrial. Esses complexos são denominados complexo I, II, III e IV e, cada complexo, pode executar as reações de uma etapa da cadeia de transporte de elétrons. Além desses complexos, outro elemento da cadeia respiratória é o complexo V, que embora não participe do transporte de elétrons, é constituído pela ATP sintase. Os elétrons são transportados por esses complexos através da membrana que, ao final, através da ATP sintase, as moléculas de hidrogênio possam retornar para o lado interno da membrana, que leva a formação do ATP e água (NELSON; COX, 2006).



O **complexo I**, também chamado de complexo **NADH desidrogenase**, possui um formato que lembra a letra L. Esse complexo tem a função de transferir o átomo de hidrogênio do NADH para o espaço entre as membranas mitocondriais e transferir o elétron do próton de hidrogênio após a oxidação do NADH em NAD<sup>+</sup> para a ubiquinona, que se torna reduzida (QH<sub>2</sub>).



Essa transferência de elétrons dirige a expulsão de 4H<sup>+</sup> para fora da matriz para cada par de elétrons doados pelo NADH. A QH<sub>2</sub> se difundirá até o complexo III, onde será oxidada e formará a ubiquinona oxidada (Q) (Figura 3.28) (NELSON; COX, 2006).

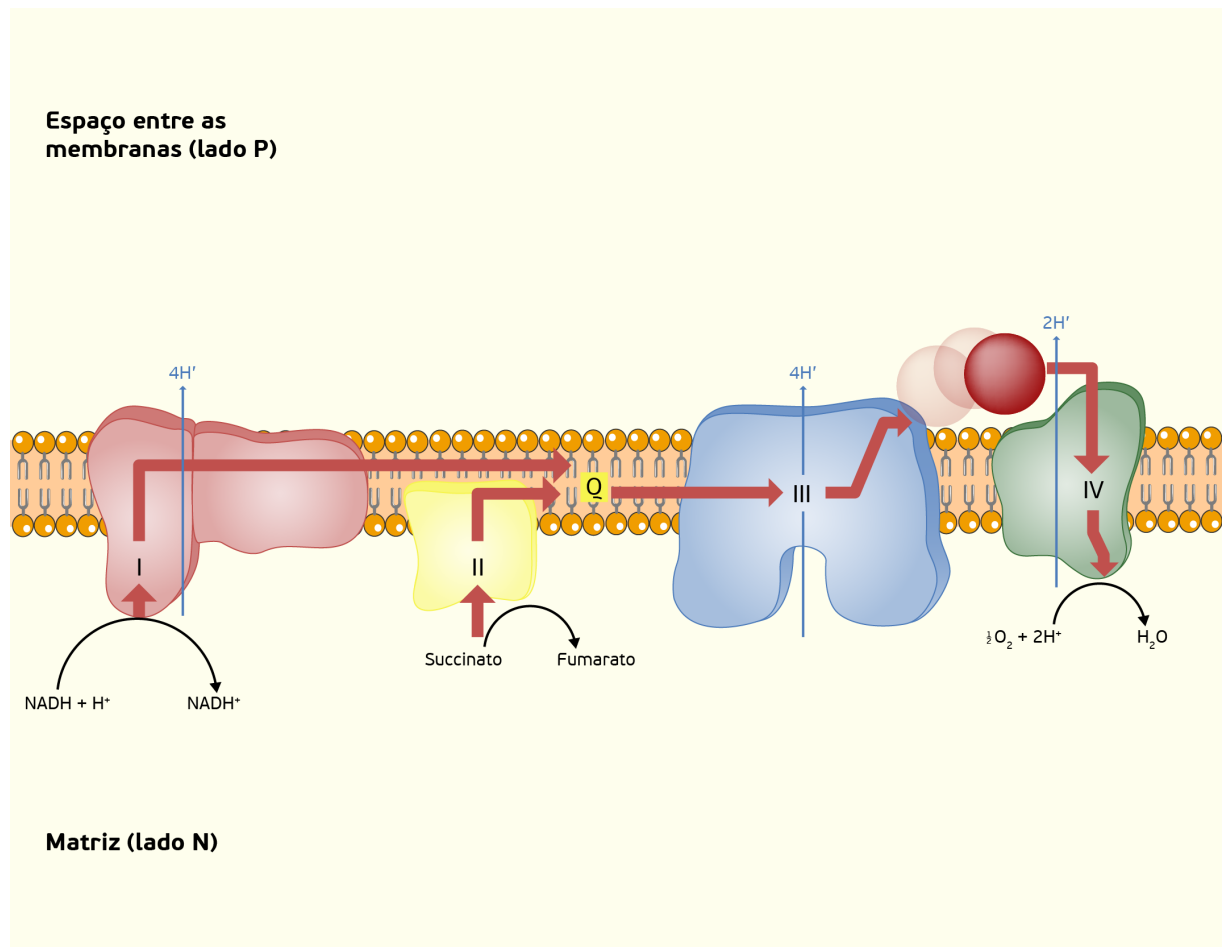


3FIGURA 28.30 - Complexo I FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 521).

Complexo II: no tópico anterior, quando falamos sobre o ciclo do ácido cítrico, encontramos o complexo II com o nome de **succinato desidrogenase**, a única enzima do ciclo do ácido cítrico ligada à membrana. Desta forma, o complexo II é formado pela succinato desidrogenase que, na verdade, pertence ao ciclo do ácido cítrico. A succinato desidrogenase possui um FAD, ligado covalentemente e um centro Fe-S formado por átomos de ferro. Esse complexo catalisa a transferência de elétrons do succinato para o FAD passando pelos centros Fe-S até a ubiquinona que, por sua vez, se torna reduzida (QH<sub>2</sub>) (NELSON; COX, 2006).

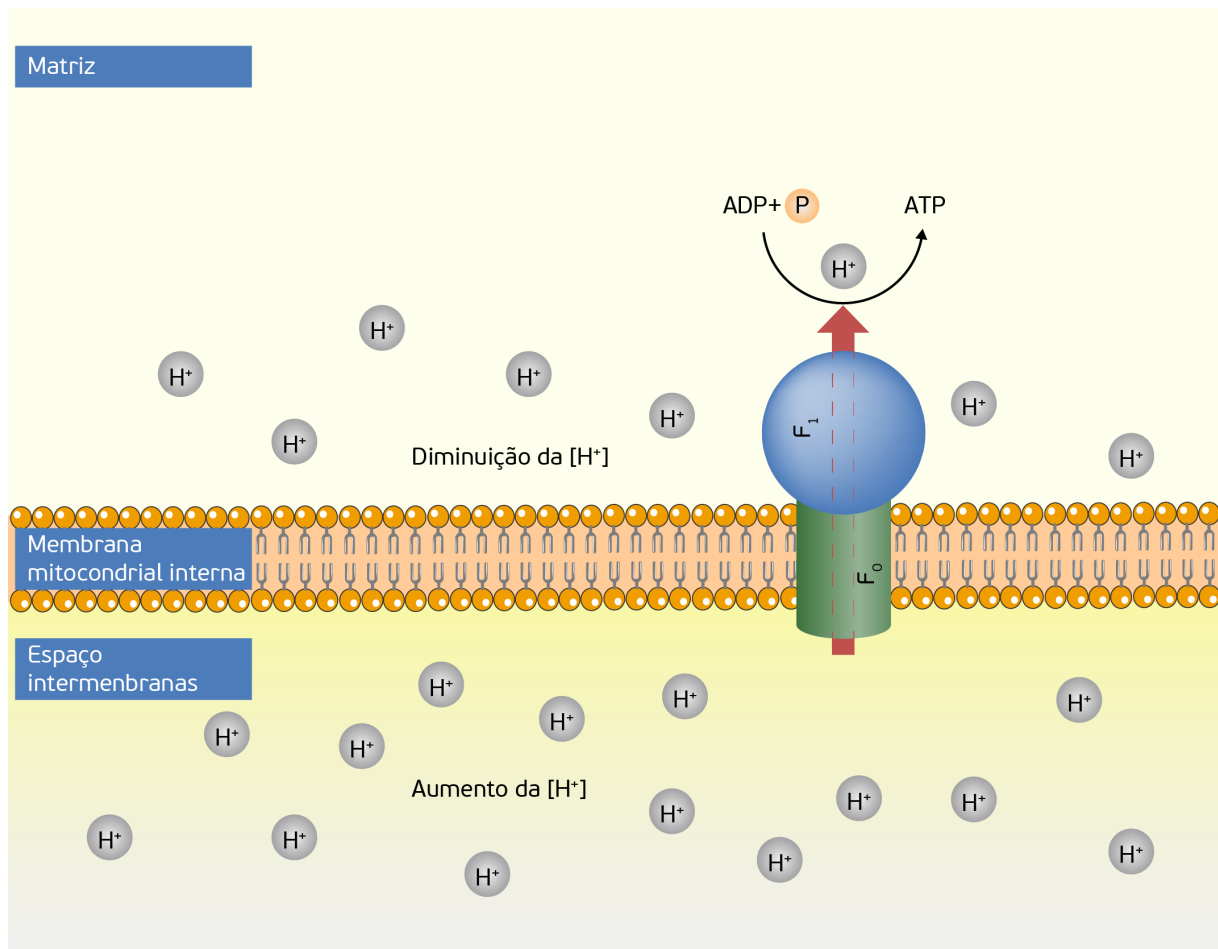
O Complexo III é também chamado de complexo **citocromo redutase** ou, ainda, *bcl*. Os componentes desse complexo incluem o citocromo b, várias proteínas Fe-S e o citocromo c<sub>1</sub>. Este complexo catalisa a transferência de elétrons do ubiquinol (QH<sub>2</sub>) para o citocromo c<sub>1</sub> isso faz com que os H sejam transportados da matriz mitocondrial para o espaço intermembranas (NELSON; COX, 2006).

Assim que o ubiquinol é oxidado pelo complexo III, o complexo IV, chamado de complexo **citocromo oxidase**, catalisa as etapas finais, onde os elétrons são transferidos do citocromo c para o oxigênio molecular, que é reduzido a H<sub>2</sub>O. O complexo IV também bombeia prótons para o espaço intermembranas, além de transferir elétrons para o oxigênio. Os complexos envolvidos com a cadeia transportadora de elétrons estão representados na Figura 3.29 (NELSON; COX, 2006).



3FIGURA 29.30 - Fluxo de elétrons e prótons através dos complexos da cadeia respiratória FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 525).

Para que seja convertido em água, o oxigênio precisa estar ligado ao complexo IV, caso contrário, ocorre formação do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), que é um composto que pode causar danos celulares. Transferidos os elétrons para o oxigênio e a adição das moléculas de hidrogênio, os prótons que foram transferidos para fora da matriz mitocondrial no espaço intermembranas formam um gradiente eletroquímico positivo no espaço intermembranas e a matriz mitocondrial apresenta um gradiente eletroquímico negativo. Ou seja, há uma concentração maior de hidrogênio no espaço intermembranas em relação à matriz e essa diferença de gradientes ativa o complexo V (ATP sintase) (Figura 3.30) (NELSON; COX, 2006).



3FIGURA 30.30 - Fluxo de prótons de volta para a matriz mitocondrial é acompanhado pela formação de ATP  
 FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 584).

O complexo V ou ATP sintase é responsável por formar ATP à partir do ADP e  $P_i$ . Este complexo enzimático localiza-se na membrana mitocondrial interna. O complexo V é formado por uma proteína periférica, a  $F_1$  e uma proteína integral, a  $F_0$ . Os prótons retornam para a matriz mitocondrial pelos canais de prótons da proteína  $F_0$  e esse fluxo de elétrons é acompanhado pela formação do ATP, que ocorre na unidade  $F_1$ . A reação de fosforilação está ligada ao gradiente de prótons. Os detalhes de como a fosforilação ocorre em resultado do gradiente de prótons ainda não estão bem esclarecidos, no entanto, propõem-se que o gradiente de prótons está relacionado com a liberação do ATP, que está ligado a ATP sintase (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

A hipótese quimiosmótica explica como a energia gerada na cadeia transportadora de elétrons é utilizada para sintetizar ATP. A ATP sintase utiliza a energia do gradiente de prótons, pois ao retornar para a matriz mitocondrial passando pelo canal na unidade FO do complexo V, força a rotação de FO, que causa uma alteração conformacional no domínio extra membrana F1, o que resulta na ligação de ADP e Pi a este domínio, assim, o ADP é fosforilado em ATP e liberado. Mais recentemente, foi demonstrado que F1 atua como um motor giratório, onde a energia química do gradiente de prótons é convertida em energia mecânica que, por sua vez, é convertida em energia química armazenada na formação do ATP (HARVEY; FERREIER, 2012).

Para cada molécula de NAD<sup>+</sup> que entra na cadeia transportadora de elétrons são formadas, aproximadamente, 2,5 moléculas de ATP e para cada FADH<sub>2</sub> é formada, aproximadamente, 1,5 molécula de ATP. Na glicólise são produzidas duas moléculas de ATP, no ciclo do ácido cítrico o piruvato derivado da glicólise é oxidado resultando em moléculas de NAD<sup>+</sup> e FADH<sub>2</sub> que, por sua vez, são reoxidadas na cadeia transportadora de elétrons, onde um total de 30 a 32 moléculas de ATP são produzidas (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



## Indicação de leitura

**Nome do livro:** Princípios de Bioquímica de Lehninger

**Editora:** Artmed

**Autor:** David L. Nelson e Michael M. Cox.

**ISBN:** 8573781661.

O livro Princípios de Bioquímica de Lehninger dos autores Nelson e Cox, é um livro muito utilizado no ensino de bioquímica e aborda todos os assuntos que foram discutidos no conteúdo desta unidade. Você poderá ver com mais detalhes, neste livro, assuntos como os compostos de alta energia, as reações dos ciclos da glicólise, o ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa, enfim, diversas reações que regem o funcionamento do corpo humano. Esperamos que esta indicação contribua com seus estudos. Boa leitura!

## UNIDADE IV

# Metabolismo de Lipídeos e Carboídratos

*Adrieli Rodrigues*

Olá, estudante! Nesta unidade falaremos sobre o metabolismo de lipídeos e de carboídratos. Nosso primeiro assunto será a biossíntese de lipídeos e seguiremos falando sobre a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos que é a via catabólica de lipídeos. Em nosso próximo assunto falaremos sobre a via geral de biossíntese de carboídratos, a gliconeogênese e também veremos como a glicose em excesso no nosso organismo é armazenada, na forma de glicogênio. No nosso último assunto, falaremos sobre o ciclo da ureia, que consiste na metabolização do nitrogênio em nosso organismo. Enfim, o conteúdo desta unidade refere-se a como o nosso corpo metaboliza lipídeos e carboídratos para obtenção de energia necessária para realização de todas suas atividades diárias.

# Biossíntese de Lipídios

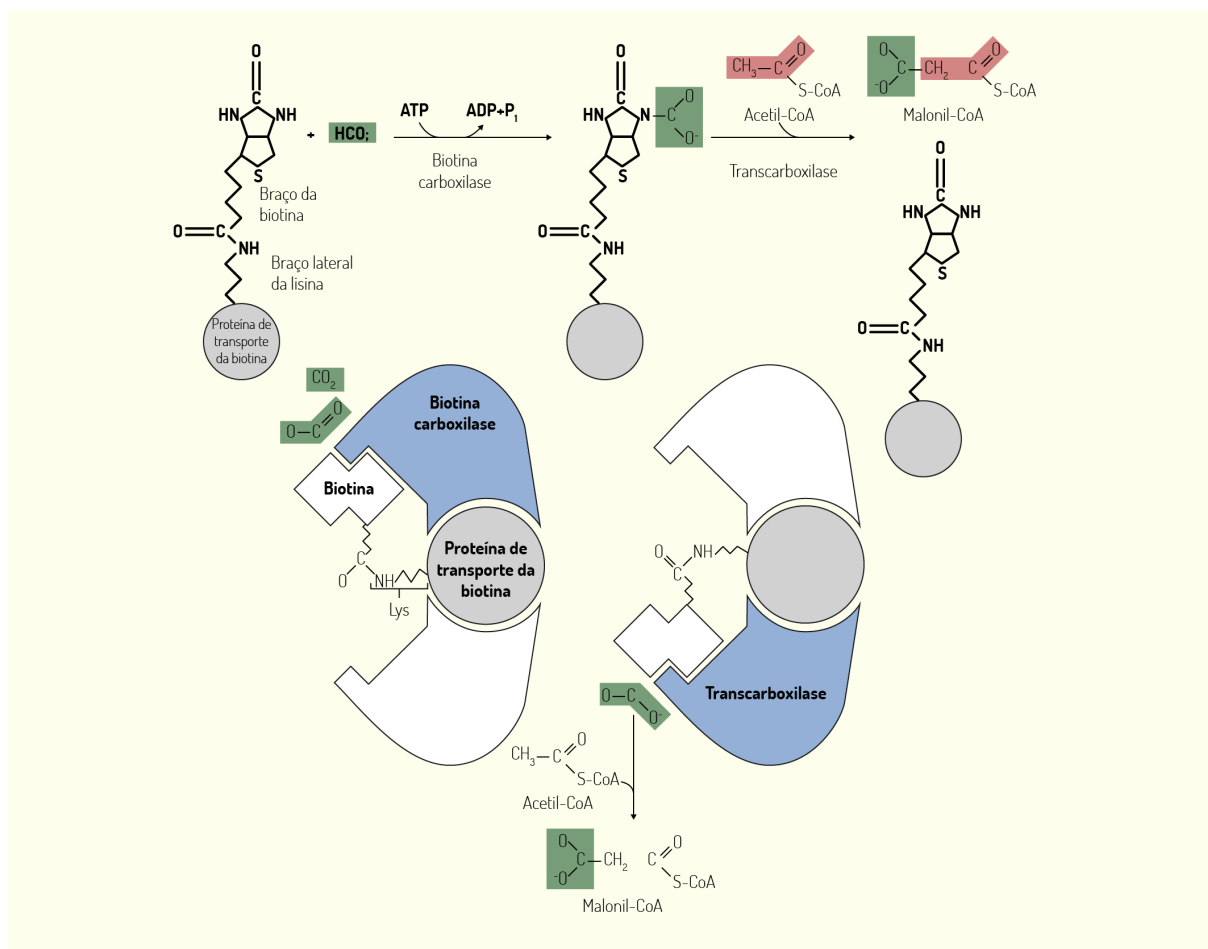
Começaremos o nosso conteúdo falando sobre a biossíntese dos lipídios, uma atividade essencial para todos os organismos. Antes de iniciar esse novo assunto, vamos relembrar algumas das importantes funções desempenhadas pelos lipídios. Os lipídios são uma das formas de armazenamento de energia na maioria dos organismos e também são os constituintes principais das membranas celulares. Existem lipídios especializados, que atuam como pigmentos (retinal, caroteno), cofatores (vitamina K), detergentes (sais biliares), transportadores (dolicóis), hormônios (derivados da vitamina D, hormônios sexuais), mensageiros intra e extracelulares (eicosanóides, derivados do fosfatidilinositol) e âncoras para proteínas de membrana (NELSON; COX, 2006).

Ao longo deste tópico, iremos descrever as vias biossintéticas para produção de alguns lipídios celulares mais comuns: biossíntese dos ácidos graxos, dos triacilgliceróis e dos fosfolipídios; e a síntese do colesterol, um importante lipídio constituinte das membranas celulares e precursor de esteróides.

Começaremos nosso conteúdo falando sobre a **biossíntese dos ácidos graxos**. Ao descobrir que a oxidação dos ácidos graxos é devido à retirada oxidativa e sucessiva de unidades de dois átomos de carbono (acetil-CoA), acreditava-se que a biossíntese dos ácidos graxos acontecia devido a uma simples reversão de algumas etapas enzimáticas durante sua oxidação. Diferente do que os pesquisadores acreditavam, a biossíntese dos ácidos graxos e a sua oxidação transcorrem por vias distintas, são catalisadas por grupos de enzimas divergentes e acontecem em lugares diferentes da célula, além disso, o malonil-CoA, um intermediário de três átomos de carbono, faz parte, apenas, da biossíntese de ácidos graxos e não da sua degradação oxidativa (NELSON; COX, 2006).



O malonil-CoA é sintetizado a partir de acetil-CoA e bicarbonato. A formação do malonil-CoA a partir do acetil-CoA é catalisada pela enzima **acetil-CoA carboxilase**. Em bactérias, a acetil-CoA carboxilase possui as três subunidades polipeptídicas separadas, diferente das células animais, onde as três fazem parte de um único polipeptídico que realiza várias funções. Os vegetais contêm as duas formas da acetil-CoA carboxilase. Em todos os casos, a acetil-CoA carboxilase possui uma molécula de biotina como grupo prostético, ligado covalentemente através de uma ligação amida ao grupo  $\epsilon$ -amino de um resíduo de lisina existente em uma das três subunidades da enzima, sendo que o grupo prostético é um grupo de natureza não proteica que se liga a proteína e não é formado por aminoácidos. Podem ser orgânicos (como as vitaminas e o açúcar) ou inorgânicos (como um íon metálico) e o seu papel é contribuir na função que a proteína executa. A reação de dois passos é similar com as outras reações de carboxilação dependentes de biotina, igual às catalisadas pela piruvato carboxilase. Primeiramente, o grupo carboxila é transportado para a biotina numa reação dependente de ATP, onde o grupo biotinil vai funcionar como um transportador provisório para o CO<sub>2</sub> e, na segunda etapa, ocorre a transferência do CO<sub>2</sub> para o acetil-CoA, liberando, assim, o malonil-CoA (Figura 4.1) (NELSON; COX, 2006).



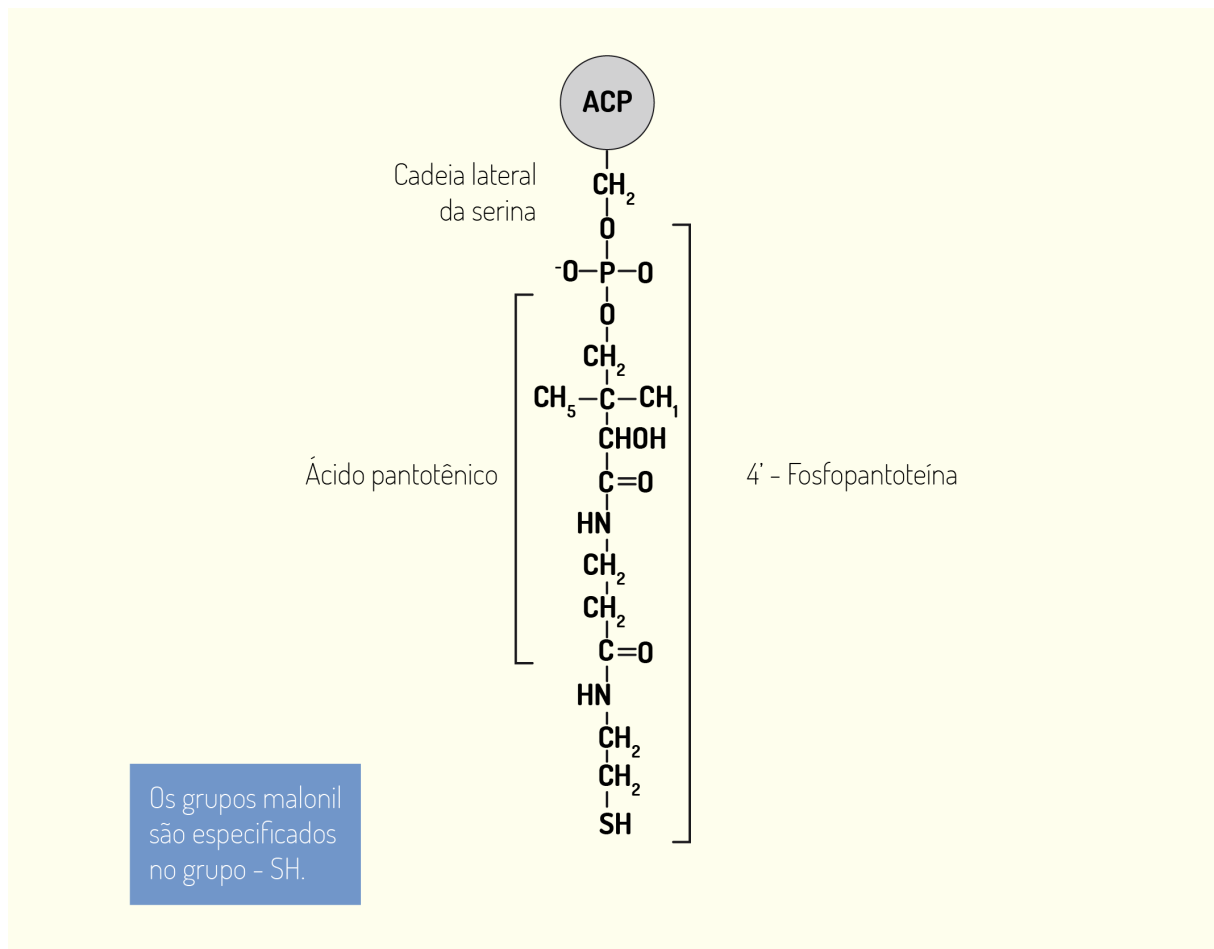
4FIGURA 1.20 - Reação da acetil-CoA carboxilase FONTE: Nelson; Cox, (2002, p. 600).

**Síntese dos ácidos graxos:** os ácidos graxos contêm longas cadeias carbônicas que são montadas numa sequência repetitiva de reações com quatro etapas. O grupo acila saturado será transformado num substrato de uma condensação com o grupo malonil ativo. Os átomos de carbono que fazem parte da constituição dos grupos metila e carboxila do acetil transformam-se em C-16 e C-15 do palmitato, respectivamente, e os demais átomos de carbono da cadeia são provenientes do acetil-CoA via malonil-CoA (NELSON; COX, 2006).

Durante o processo sintético, todas as reações são catalisadas por um complexo multienzimático chamado **ácido graxo sintase**. Mesmo que os detalhes da estrutura enzimática sejam diferentes em procariotos e eucariotos, a sequência de reações é a

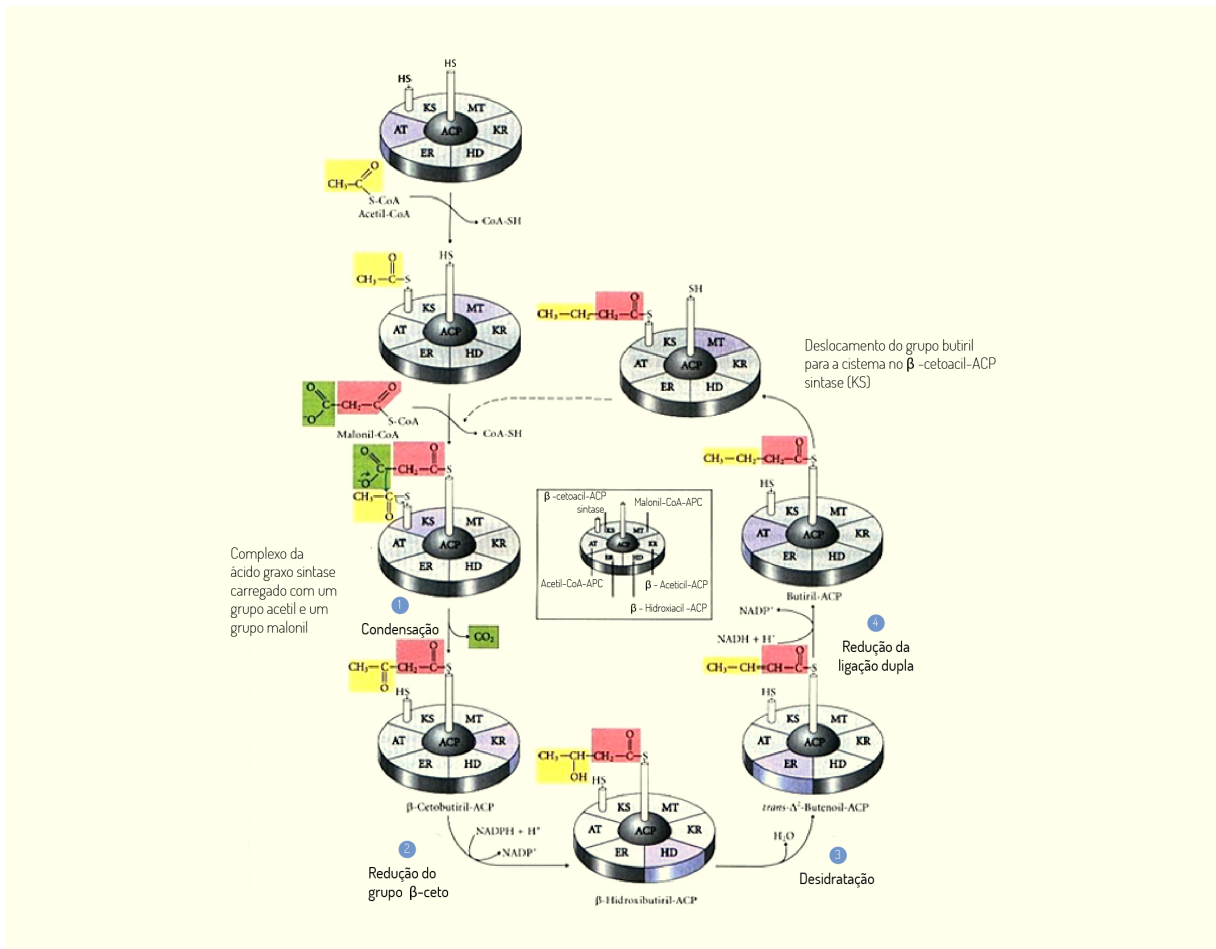
mesma. Então será descrito o processo em *Escherichia coli*, como exemplo (NELSON; COX, 2006).

O complexo ácido graxo sintase em *E. coli* é formado por sete polipeptídeos e, pelo menos, três outras proteínas. Essas proteínas atuam juntas para catalisar a formação de ácidos graxos a partir de acetil-CoA e malonil-CoA. Durante o processo, os intermediários estão covalentemente ligados a um dos dois grupos tióis, sendo um ponto de ligação o grupo -SH de um resíduo de cisteína e outro, um grupo -SH da proteína transportadora de grupos acila. A **proteína transportadora de grupos acila (ACP)** em *E. coli*, contém o grupo prostético **4'-fosfopantoteína** (Figura 4.2). Os pesquisadores acreditam que o grupo prostético 4'-fosfopantoteína da ACP serve como um braço flexível, ancorando a cadeia de ácido graxo que está em crescimento no complexo da ácido graxo sintase, levando os intermediários das reações de um sítio ativo para o próximo (NELSON; COX, 2006).



4FIGURA 2.20 - Proteína transportadora de grupos acila (ACP) FONTE: Nelson; Cox (2002, p. 602).

Os dois grupos tióis do complexo enzimático são carregados corretamente com os grupos acila antes de iniciar as reações de condensação que constroem a cadeia do ácido graxo (Figura 4.3). Inicialmente, o grupo acetil do acetil-CoA é transportado para o grupo Cys - SH da  $\beta$ -cetoacil-ACP sintase e essa reação será catalisada pela **acetil-CoA-ACP transacetilase**. A próxima reação transporta o grupo malonil do malonil-CoA para o grupo -SH da ACP e é catalisada pela enzima **malonil-CoA-ACP transferase**. Durante o complexo da sintase carregada existem dois grupos que estão muito próximos, os grupos acetil e malonil, sendo ativados para o processo de alongamento da cadeia e divididas em quatro etapas. As etapas são representadas na figura 4.3 e serão descritas abaixo (NELSON; COX, 2006).



4FIGURA 3.20 - Sequência dos eventos durante a síntese de um ácido graxo FONTE: Nelson; Cox (2002, p. 603).

## Etapa 1 – Condensação

O primeiro passo para formação da cadeia de ácido graxo ocorre devido à condensação dos grupos ativados acetil e malonil, resultando na formação do acetoacetil-ACP e na liberação de uma molécula de CO<sub>2</sub>. A reação é catalisada pela enzima β-cetoacil-ACP sintase e a energia necessária para síntese do ácido graxo é proveniente do ATP usado na síntese do malonil-CoA a partir de acetil-CoA e bicarbonato (Figura 4.1) (NELSON; COX, 2006).

## Etapa 2 – Redução do grupo carbonila.

O acetoacetil-ACP sintetizado na etapa anterior sofre uma redução do grupo carbonila em C-3 para formar uma D- $\beta$ -hidroxibutiril-ACP. Essa redução é catalisada pela  **$\beta$ -cetoacil-ACP redutase** (NELSON; COX, 2002).

### Etapa 3- Desidratação.

Os elementos da água são removidos de C-2 e C-3 do D- $\beta$ -hidroxibutiril-ACP para liberar uma dupla ligação no produto, *trans*- $\Delta^2$ -butenoil-ACP e é catalisada pela  **$\beta$ -hidroxibutiril-ACP desidratase** (NELSON; COX, 2002).

### Etapa 4 – Redução da dupla ligação

A dupla ligação do *trans*- $\Delta^2$ -butenoil-ACP é reduzida para formar butiril-ACP e catalisada pela **enoil-ACP redutase** (NELSON; COX, 2002).

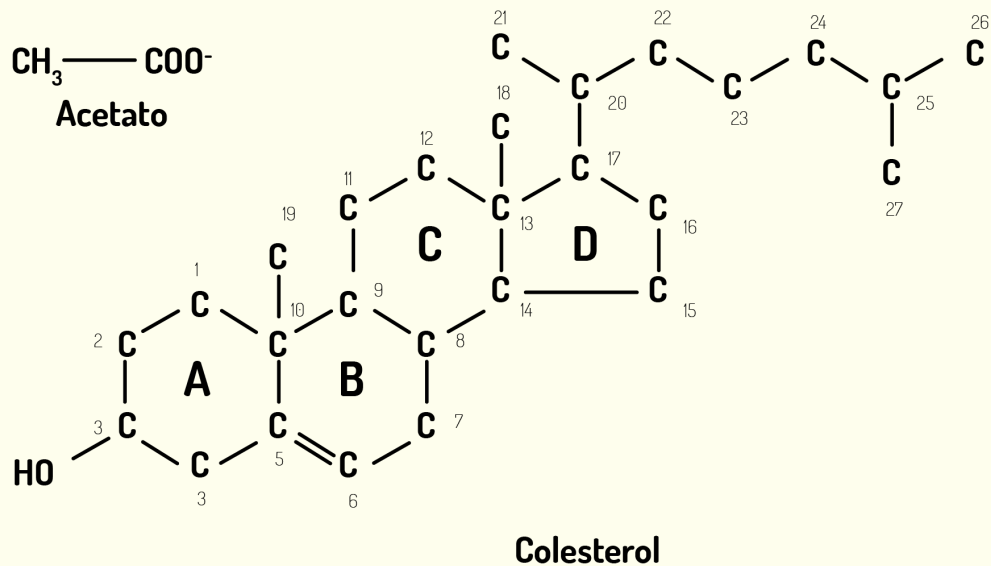
Seis moléculas de malonil-ACP reagem na extremidade carboxila da cadeia do ácido graxo em crescimento, para formação do produto final da reação do ácido graxo sintase, o palmitoil-ACP (NELSON; COX, 2006).

**Biossíntese dos Triacilgliceróis e dos Fosfolipídios.** Os ácidos graxos sintetizados ou ingeridos por um organismo na sua maior parte têm um ou dois destinos: incorporação em **triacilgliceróis**, para armazenamento de energia ou incorporação em **fosfolipídios**, componentes de membranas. Isso vai ocorrer de acordo com a necessidade do organismo. Durante o crescimento corporal rápido, a síntese de novas membranas requer a síntese de fosfolipídios, mas quando o organismo possui um suprimento abundante de alimento e não estão na fase de crescimento, a maior parte dos seus ácidos graxos vão para síntese das gorduras de reserva (NELSON; COX, 2006).

Os triacilgliceróis são formados a partir de uma reação de duas moléculas de acil-CoA graxo com o glicerol 3-fosfato para produzir o ácido fosfatídico. Esse ácido é desfosforilado e depois acilado por uma terceira molécula de acil-CoA graxos para formar um triacilglicerol (NELSON; COX, 2006).

Em relação à biossíntese dos fosfolipídios, a montagem ocorre à partir de um iniciador simples que propõe: a) a síntese de uma molécula esqueleto; b) a ligação de ácidos graxos ao esqueleto, através de ligações éster ou amida; c) a adição de um grupo cabeça hidrofílico, que se liga ao esqueleto através de uma ligação fosfodiéster; d) e, em alguns casos, a alteração ou mudança do grupo cabeça para liberar o produto final, o fosfolipídico (NELSON; COX, 2006).

**Síntese do Colesterol.** O colesterol é o lipídio de maior importância em relação à publicações, e isso se deve aos altos níveis de colesterol no sangue e à ocorrência de doenças cardiovasculares entre os humanos. Por outro lado, menos publicada é a atuação do colesterol na estrutura de muitas membranas e como precursor dos hormônios esteróides e dos ácidos biliares. O colesterol é uma molécula muito importante para diversos animais, inclusive para o homem. Os átomos do colesterol são fornecidos por um único precursor, o acetato (Figura 4.4) (NELSON; COX, 2006).

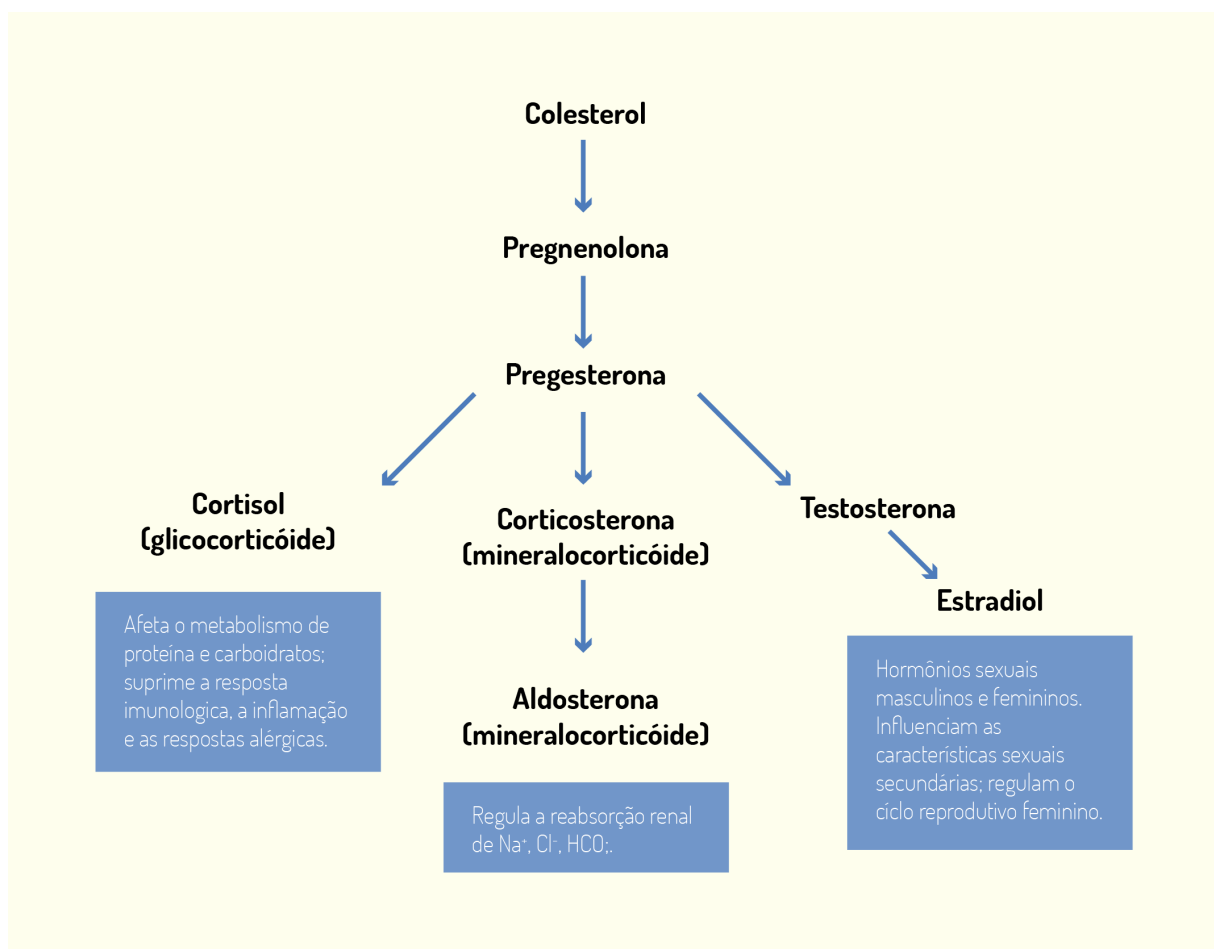


4FIGURA 4.20 - A origem dos átomos de carbono do colesterol FONTE: Nelson; Cox (2002, p. 623).

A síntese do colesterol é inibida por níveis elevados de colesterol intracelular. O colesterol e ésteres do colesterol são transportados pelo sangue, através das lipoproteínas plasmáticas. As lipoproteínas de alta densidade (HDL) retiram o colesterol do sangue e levam até o fígado. E as LDL, lipoproteínas de baixa densidade, fazem o caminho inverso, transportam o colesterol do fígado para os outros tecidos. Concentrações elevadas de LDL podem depositar-se nas camadas internas da parede arterial. As condições dietéticas ou defeitos genéticos no metabolismo do colesterol podem ser prejudiciais à saúde, levando as pessoas a sofrerem de aterosclerose e doenças cardíacas (NELSON; COX, 2006).



Nos humanos, todos os hormônios esteróides são derivados do colesterol (Figura 4.5). Na glândula adrenal são sintetizadas duas classes de hormônios esteróides, os **mineralocorticóides**, cuja função é o controle da reabsorção de íons inorgânicos pelos rins e o **glicocorticóides**, que ajudam na regulação da gliconeogênese e também na redução a resposta inflamatória. Já, os hormônios sexuais são sintetizados nas gônadas de ambos os sexos e na placenta. A **progesterona** executa um papel na regulação do ciclo reprodutivo nas fêmeas e os **andrógenos** e os **estrogênios** atuam no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em machos e fêmeas, respectivamente (NELSON; COX, 2006).

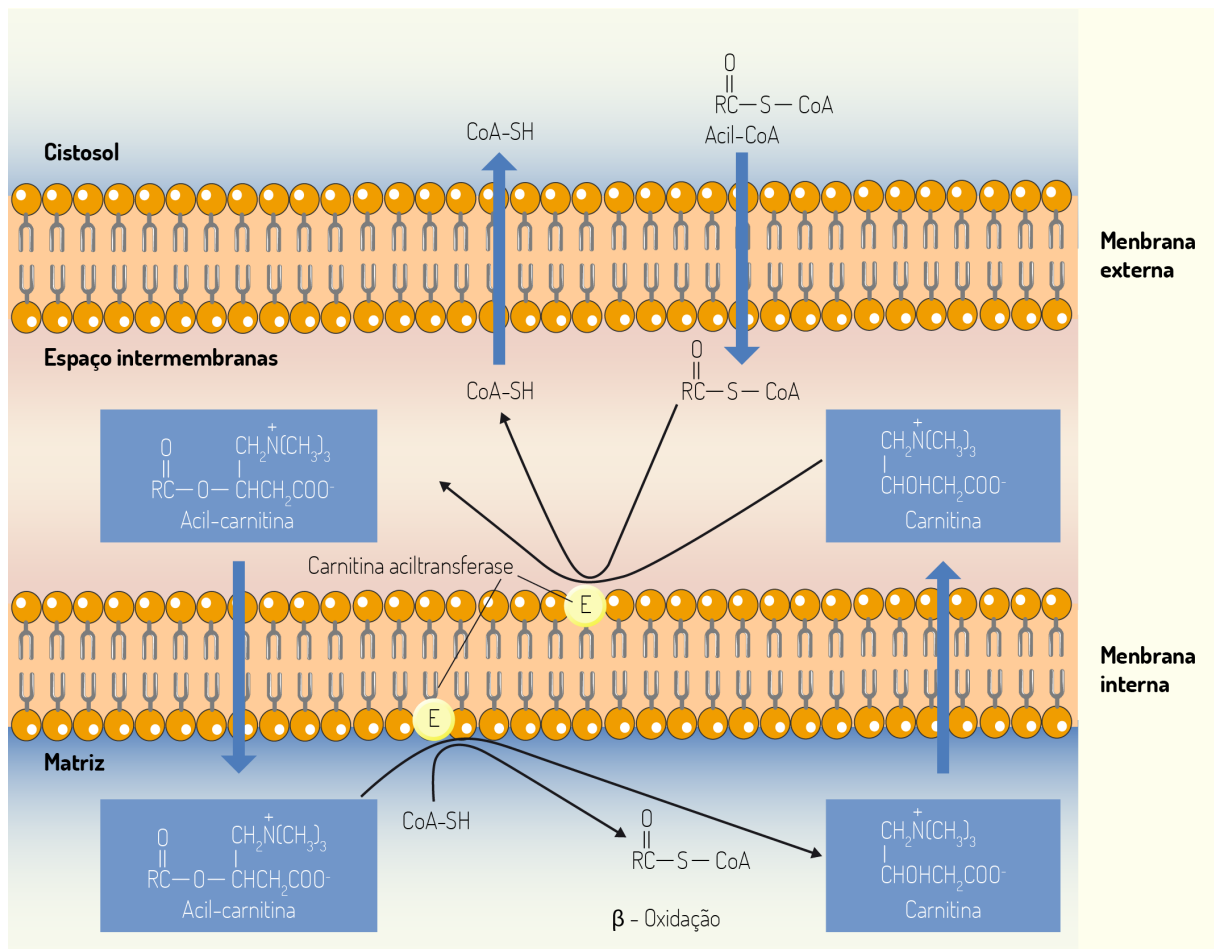


4FIGURA 5.20 - Alguns hormônios esteróides derivados do colesterol FONTE: Nelson; Cox (2002, p. 634).

# Beta-oxidação de Ácidos Graxos

No tópico anterior, falamos como os lipídeos são sintetizados. Neste tópico, falaremos sobre a oxidação metabólica dos lipídeos, processo esse que fornece energia pela produção de acetil-CoA, NADH e FADH<sub>2</sub>. A oxidação de ácidos graxos é a principal fonte de energia no catabolismo de lipídeos. Esta via catabólica ocorre na matriz mitocondrial, após a ativação e a entrada dos ácidos graxos na mitocôndria e pode ser dividida em 3 fases: ativação do ácido graxo, a  $\beta$  - oxidação e respiração celular (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

Na reação de **ativação dos ácidos graxos**, uma ligação tioéster é formada entre o ácido graxo e a coenzima A (CoA-SH), formando um acil-CoA, forma ativada do ácido graxo. A reação é catalisada pela enzima **acil-CoA sintetase**, que requer ATP, onde o ATP é hidrolisado a AMP e PPi, em vez de ADP e Pi, e o PPi, por sua vez, é novamente hidrolisado a dois Pi. Essa sucessão de hidrólises fornece energia para ativação do ácido graxo e equivale a 2 ATP. Esta reação de esterificação (ligação tioéster do ácido graxo a CoA-SH) ocorre no citosol e as demais reações ocorrem na matriz mitocondrial. A acil-CoA pode atravessar a membrana mitocondrial externa, no entanto, não pode atravessar a membrana mitocondrial interna. Desta forma, o grupo acil, por ação da enzima **carnitina aciltransferase** (localizada na membrana interna) é transferido para a **carnitina**, para liberar a acilcarnitina, que pode, então, atravessar a membrana interna da mitocôndria, através de um transportador específico chamado **carnitina palmitoiltransferase** (CPT-II) (Figura 4.6). Do lado da matriz mitocondrial, a carnitina doa novamente o radical acila para a CoA, regenerando o acil-CoA. A reação é catalisada pela **carnitina-acil-transferase II**, localizada na face interna da mitocôndria, e acontece exatamente o inverso do descrito acima (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 6.20 - Função da carnitina na transferência do grupo acila FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 597).

A **β - Oxidação do Ácido Graxo** consiste na quebra por oxidação do ácido graxo sempre em seu carbono **β** do grupo acila, convertendo-o na nova carbonila de um ácido graxo agora 2 carbonos mais curtos, ou seja, consiste na remoção sucessiva de dois átomos de carbono começando pela extremidade carboxila do ácido graxo. O carbono **β** do ácido graxo original torna-se o carbono carboxila da etapa seguinte do processo de degradação. O processo é repetitivo, e libera à cada quebra: 1 NADH<sup>+</sup>; 1 FADH<sub>2</sub> e 1 acetil CoA. O ciclo inteiro é composto por quatro reações: oxidação, hidratação, oxidação (desidrogenação) e clivagem (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015). À seguir, descrevemos essas quatro reações.

## Etapa 1- Oxidação.

Por ação **acil-CoA desidrogenase** a acil-CoA é oxidada a uma  $\alpha, \beta$  acil-CoA. O FAD é utilizado na reação para promover uma desidrogenação, retirando 2H e o produto desta reação apresenta um arranjo *trans* na ligação dupla (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## Etapa 2 - Hidratação.

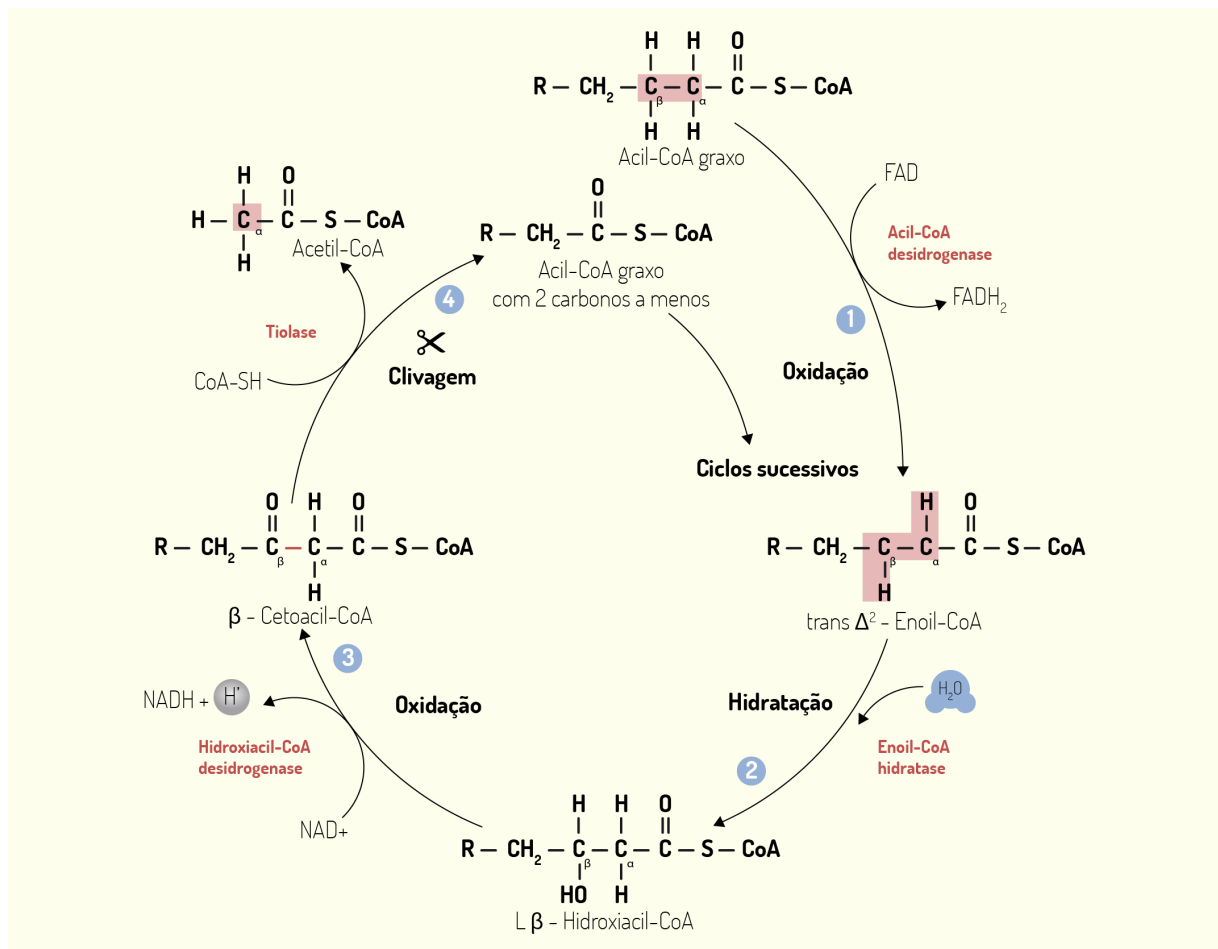
A água entra e retira a dupla ligação que havia entre os carbonos, gerando um grupo cetona no carbono beta, ou seja, o terceiro carbono. Essa reação é catalisada pela enzima **enol-CoA hidratase** onde a acil-CoA insaturada é hidratada para formar  $\beta$ -hidroxiacil-CoA (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## Etapa 3 - Oxidação (Desidrogenação).

Uma segunda oxidação ocorre por ação da  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase para formar  $\beta$ -cetoacil-CoA. O NAD é utilizado, assim como o FAD, como receptor de elétrons e retira 2H (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## Etapa 4 - Clivagem.

O  $\beta$ -cetoacil-CoA é clivado pela enzima **tiolase** para formar acetil-CoA e uma acil-CoA que são dois carbonos mais curtos que a molécula original que entrou no ciclo. Nesta reação, uma molécula de CoA é necessária para formar uma ligação tioéster na molécula de acil-CoA menor que, por sua vez, passa por outro ciclo no ciclo de  $\beta$  oxidação (CAMPBELL; FARRELL, 2015). As quatro reações em que consiste o ciclo de  $\beta$  oxidação podem ser observadas na Figura 4.7.



4FIGURA 7.20 - Ciclo de  $\beta$  oxidação de ácidos graxos FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 598).

O Resultado da  $\beta$ -oxidação é a liberação de uma molécula de acetil-CoA, dois pares de elétrons e quatro prótons ( $\text{H}^+$ ) e a diminuição da cadeia de acil-CoA graxo de cadeia longa. Depois de passar uma vez pela  $\beta$  oxidação, o acil-Coa graxo de cadeia longa, agora reduzido em dois carbonos, passa, novamente, pelas quatro reações e isso se prossegue até que todo o acil-CoA graxo seja totalmente oxidado e convertido em acetil-CoA. Assim, quando um ácido graxo com número par de carbonos é submetido às reações sucessivas do ciclo, há como resultado uma acetil-CoA que, por sua vez, entra no ciclo do ácido cítrico (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

É interessante ressaltar que o ciclo de  $\beta$ -oxidação que acabamos de descrever ocorre na mitocôndria. No entanto, outras organelas também realizam reações de oxidação, também no sítio  $\beta$ , como os peroxissomos e glioxissomos, porém, em uma extensão

menor que na mitocôndria. Alguns medicamentos utilizados na tentativa de controlar peso atuam estimulando a  $\beta$ -oxidação nos peroxissomos (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## A Respiração Celular

A síntese de ATP acoplada à  $\beta$ -oxidação vem do transporte de elétrons do NADH e do FADH<sub>2</sub>, que são formados na cadeia respiratória e, também, na oxidação dos radicais acetil dos Acetil-CoAs no ciclo do ácido cítrico. Logo, a  $\beta$ -oxidação contribui para a produção de ATP. A proporção de ATP produzida a cada passagem pela beta oxidação é de quatro ATP para cada passagem no ciclo de  $\beta$ -oxidação (NELSON; COX, 2006).

## Regulação da $\beta$ - Oxidação

A regulação da via é feita pela enzima reguladora carnitina-acil-transferase I, que regula a velocidade de entrada do ácido graxo na mitocôndria, e desta forma, regula a velocidade de degradação do ácido graxo. Esta enzima é inibida por malonil-CoA, um intermediário cuja concentração aumenta na célula quando esta tem carboidrato disponível, e que funciona como precursor na biossíntese de ácido graxo (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

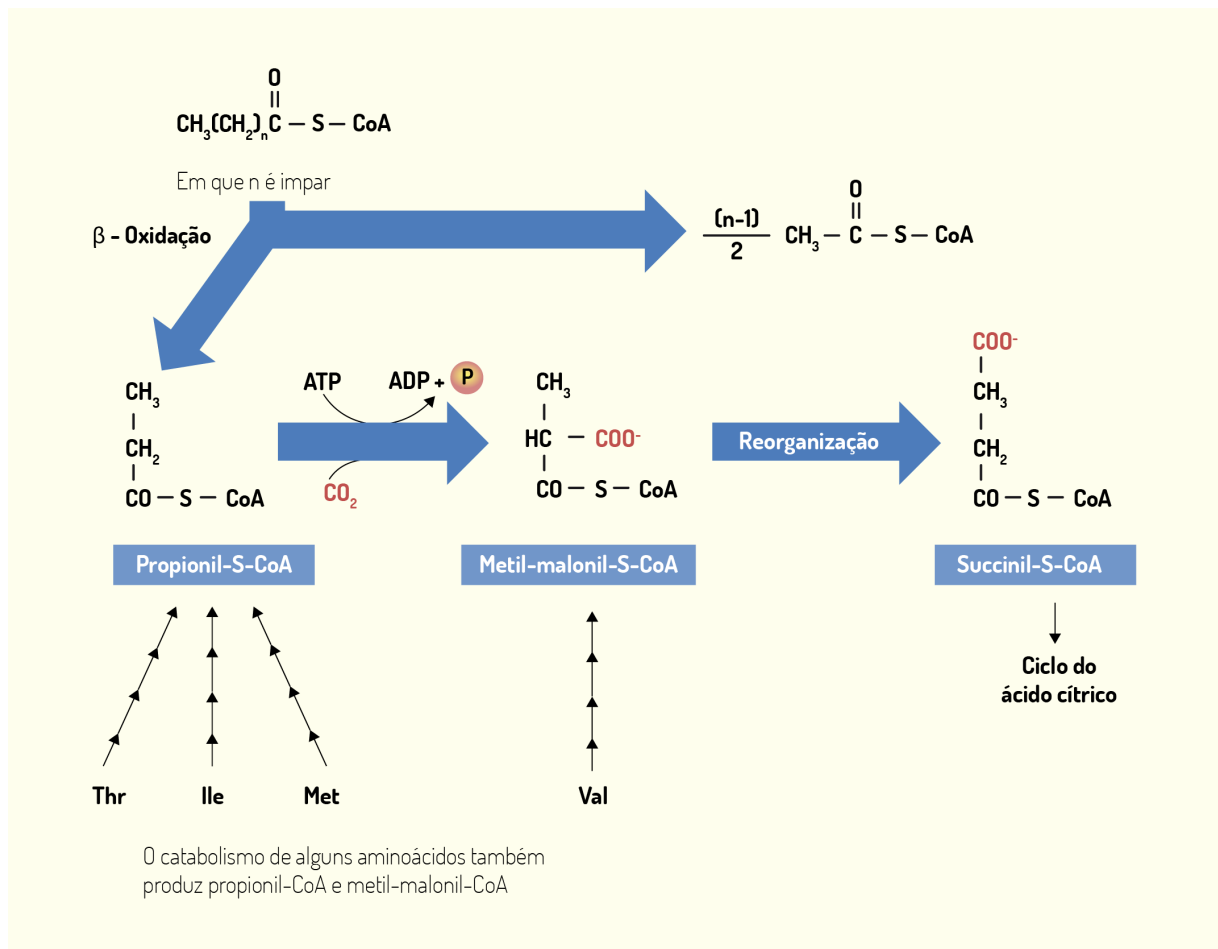
## Oxidação de Ácidos Graxos Insaturados

As reações que acabamos de estudar aplicam-se para os ácidos graxos saturados, ou seja, são compostos que possuem apenas ligações simples entre os carbonos. No entanto, a maioria dos ácidos graxos são insaturados, ou seja, possuem uma ou mais duplas ligações que, por sua vez, na maiorias dos ácidos graxos de ocorrência natural, exibem o arranjo cis. Isso impede a ação da enzima enoil-CoA hidratase que

catalisa a adição de H<sub>2</sub>O na ligação *trans*. Se o ácido graxo a ser oxidado não for poliinsaturado, a reação pode ocorrer através da conversão do isômero "cis" em "trans". O ácido graxo insaturado entra no ciclo e passa pelos três primeiros passos da reação. Quando o produto não puder sofrer a ação da próxima enzima do ciclo, a enoil-CoA hidratase, passa pela ação da **enoil-CoA isomerase** e é, então, isomerado e, assim, o ácido graxo prossegue no ciclo. Quando o ácido graxo for poliinsaturado, outra enzima é requerida. O ácido graxo poliinsaturado entra no ciclo e quando o produto não pode sofrer a ação das enzimas do ciclo, com o auxílio da enoil-CoA e **2,4-dienoil-CoA redutase**, o intermediário retorna ao ciclo e sua oxidação no ciclo prossegue (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

### Oxidação de Ácidos Graxos com Número Ímpar de Carbonos.

Os ácidos graxos com números ímpares de átomos de carbono são encontrados com menos frequência na natureza. A oxidação de um ácido graxo com número de carbonos ímpar leva à formação de um resíduo de propionil-CoA que, através de uma sequência de reações enzimáticas e com gasto de energia (1 ATP é hidrolisado para cada propionil-CoA convertido), é convertido em succinil-CoA, que entra no ciclo do ácido cítrico para ser oxidado (Figura 4.8) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 8.20 - Oxição de um ácido graxo com número ímpar de carbonos FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 601).

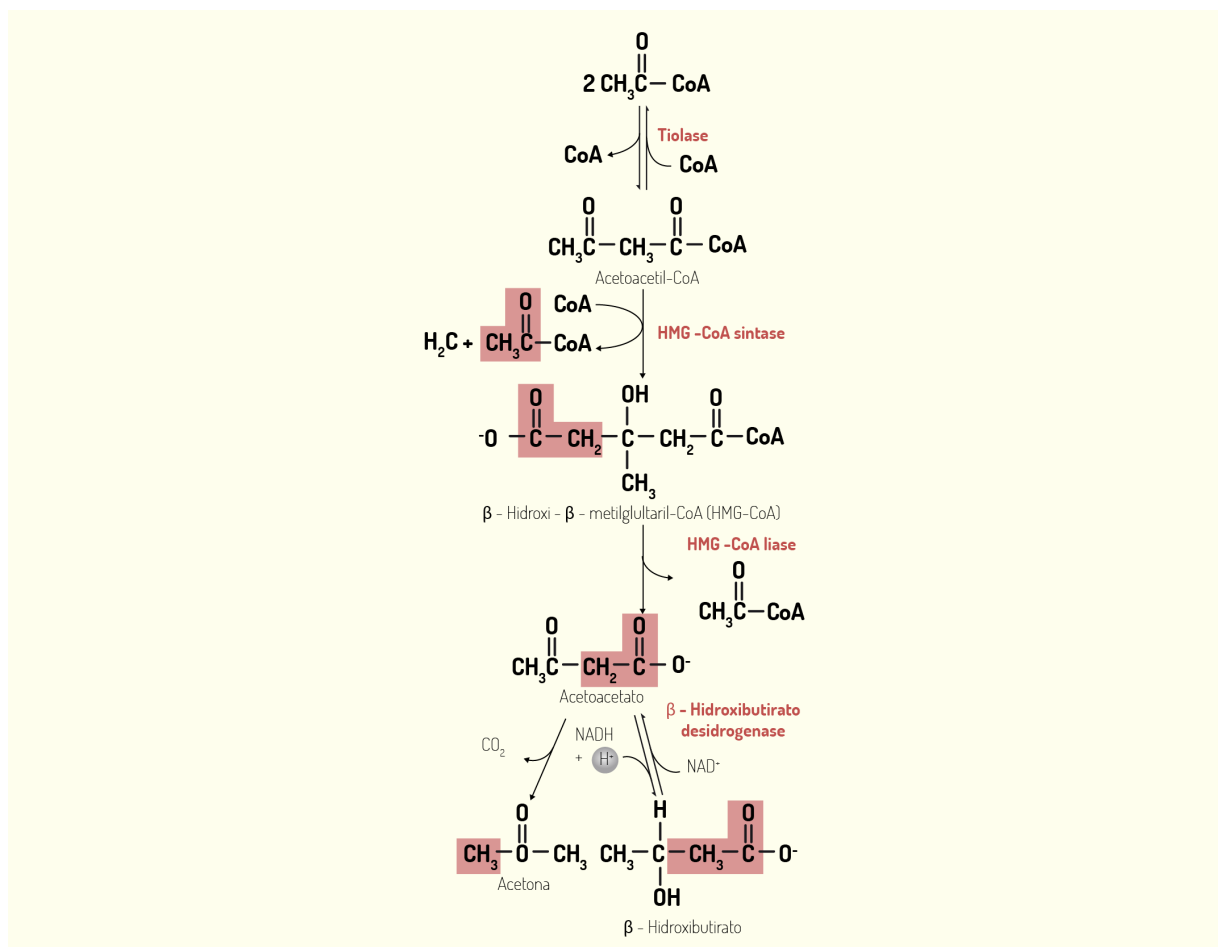
### Formação de corpos cetônicos.

A β-oxidação dos ácidos graxos pode levar à formação de grande quantidade de Acetil-CoA que, em excesso, pode ser convertido em **corpos cetônicos**. Essa condição ocorre quando não há oxaloacetato suficiente para reagir com quantidades elevadas de acetil-CoA que poderia, assim, entrar no ciclo do ácido cítrico. Essa condição acontece quando o indivíduo ingere uma grande quantidade de lipídeos e uma baixa quantidade de carboidratos, mas também outras causas são possíveis, como a diabetes e a inanição. No caso de pessoas diabéticas, existe uma incapacidade de



metabolizar os carboidratos. Em casos de inanição, o organismo decompõe gordura para obter energia, o que eleva a produção da acetil-CoA através da  $\beta$ -oxidação (CAMPBELL; FARREL, 2015).

São três os corpos cetônicos formados a partir do acetil-CoA: **acetoacetato**,  $\beta$  - **hidroxibutirato** e **acetona**. Os corpos cetônicos são, inicialmente, formados pela condensação de duas moléculas de acetil-CoA para formar a acetoacetil-CoA. A condensação da acetoacetil-CoA à outra molécula de acetil-CoA leva à formação do  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA que, em seguida, libera uma molécula de acetil-CoA para formar acetoacetato. O acetoacetato pode seguir por duas vias, ele pode ser reduzido para formar o  $\beta$  - hidroxibutirato, ou então, sofrer uma descarboxilação espontânea e formar a acetona (Figura 4.9) (CAMPBELL; FARREL, 2015).



4FIGURA 9.20 - Formação de corpos cetônicos FONTE: Campbell; Farrel (2015, p. 604).

Em diabéticos não-tratados, os corpos cetônicos podem atingir níveis muito altos. Nessa doença, o nível de insulina é baixo, o que faz com que os tecidos extra-hepáticos capturem a glicose de forma ineficiente. Em resposta, para aumentar o nível de glicose no sangue, o organismo acelera a gliconeogênese no fígado, o que também ocorre com a oxidação dos ácidos graxos e, conseqüentemente, ocorre um aumento no nível de corpos cetônicos acima da capacidade de sua oxidação. No diabético em que a doença não está controlada, frequentemente é percebido o odor de acetona no hálito. Em excesso, acetoacetato e  $\beta$  - hidroxibutirato diminuem o pH sanguíneo (acidose) e, em resposta, o organismo excreta  $H^+$  pela urina, juntamente com  $K^+$ ,  $Na^+$  e água, o que pode provocar uma desidratação, por isso, pessoas diabéticas sentem sede excessiva e, também, pode provocar o coma, que pode ser fatal. (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

Os corpos cetônicos são produzidos principalmente nas mitocôndrias hepáticas e como são solúveis em água podem ser transportados pela corrente sanguínea. Embora a glicose seja a principal fonte de muitos tecidos, o acetoacetato também pode ser usado com essa finalidade. Órgãos como o músculo cardíaco usam o acetoacetato como fonte preferida de energia. Mesmo em órgãos que têm a glicose como a fonte preferida de energia, em condições de inanição podem utilizar o acetoacetato como fonte de energia. Para isso, o acetoacetato é convertido em duas moléculas de acetil-CoA que podem, então, entrar no ciclo do ácido cítrico. Os corpos cetônicos são formados para permitir o transporte da energia obtida pela oxidação dos ácidos graxos aos tecidos periféricos, para lá serem utilizados na síntese de ATP. Nos tecidos periféricos, os corpos cetônicos regeneram o Acetil-CoA, que entra no ciclo do ácido cítrico para produção de energia (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



Fique por dentro

## Corpos Cetônicos e a Perda de Peso

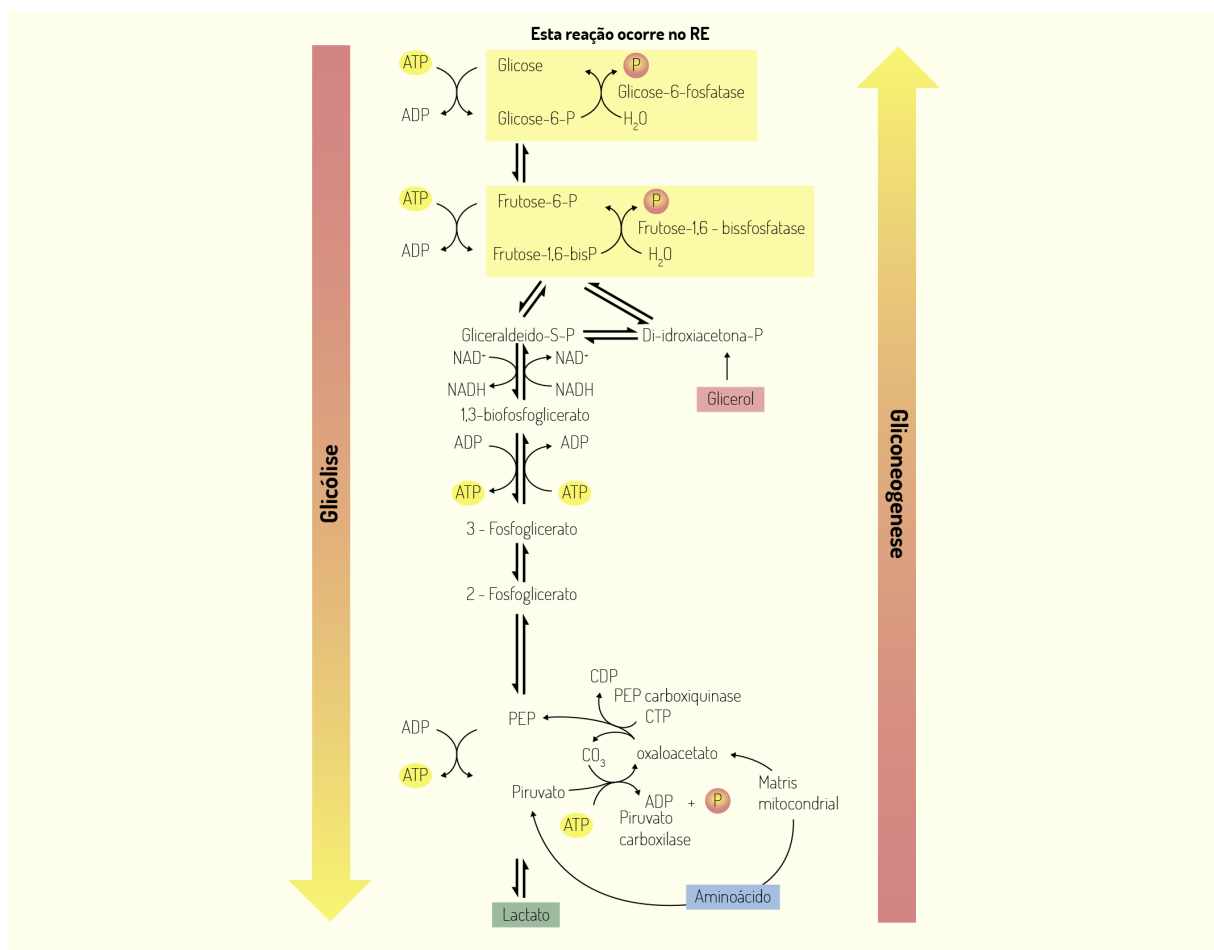
Quando em uma dieta, em que o corpo passa a decompor proteínas (massa muscular) para converter em glicose, depois de alguns dias, o consumo de nitrogênio vindo das proteínas torna-se excessivo e o organismo volta-se para as gorduras do tecido adiposo. Estas são metabolizadas em glicerol e ácidos graxos. O glicerol fica disponível para a conversão em glicose, que é fornecida aos tecidos que necessitam especificamente de glicose. Os ácidos graxos, por sua vez, são convertidos em corpos cetônicos, como o  $\beta$ -hidroxibutirato e o  $\beta$ -cetobutirato, que são muito solúveis em água e com fácil circulação no sangue. Os corpos cetônicos são perigosos para o corpo, pois são ácidos orgânicos e reduzem o pH sanguíneo, podendo causar a acidose. Assim, quando há a ingestão de muito líquido, o organismo tenta eliminar os corpos cetônicos na urina de forma a ajustar o pH do corpo. Desta forma ocorre a perda de peso, pois o organismo estará empurrando as calorias "pelo ralo". No entanto, é importante lembrar também que a cetose/acidose prolongada pode ser perigosa e, até mesmo, FATAL, principalmente se o indivíduo tiver problemas cardíacos.

# Biossíntese de Carboidratos

Nos tópicos anteriores, falamos sobre o metabolismo dos lipídeos e, a partir de agora, falaremos sobre o metabolismo dos carboidratos. Frequentemente, os carboidratos são associados à idéia de energia rápida e é verdade que o nosso corpo consegue mobilizar com maior facilidade os carboidratos para obtenção de energia em relação às gorduras, embora estas contenham mais energia. A via metabólica para a produção de muitas moléculas, frequentemente, não é a mesma que foi utilizada para a sua degradação. Embora as vias de síntese e degradação sejam processos diferentes, estes compartilham algumas reações reversíveis. Entretanto, é de se esperar que algumas reações enzimáticas sejam exclusivas de cada via. A regulação de vias anabólicas e catabólicas relacionadas dá-se através dessas reações exclusivas de cada uma, ao passo que as vias biossintéticas são reguladas nas primeiras etapas a fim de evitar o desperdício de reagentes. Além disso, processos biossintéticos que requerem energia estão acoplados à hidrólise de ATP. Começaremos estudando a **gliconeogênese** ("formação do açúcar novo"), a via central que leva à formação de diferentes carboidratos. A síntese de glicose no corpo humano é extremamente importante, visto que muitas células como as células nervosas, eritrócitos, entre outras, têm a glicose como principal ou até mesmo como única fonte de energia (NELSON; COX, 2006).

A gliconeogênese é uma via especial onde ocorre a formação da glicose a partir de precursores que não são hexoses, como lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos. No entanto, da mesma forma que na via glicolítica a conversão glicose em piruvato é a via central, a conversão do piruvato em glicose é uma via central na gliconeogênese. Sete, das dez reações da glicólise são reversíveis, sendo utilizadas na gliconeogênese na síntese da glicose. No entanto, três destas reações são irreversíveis e as diferenças entre glicólise e gliconeogênese encontram-se nessas reações. Essas três reações são: a conversão da glicose em glicose-6-fosfato, a fosforilação da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-bifosfato e a conversão do fosfoenolpiruvato em piruvato. Desta forma, na gliconeogênese, essas reações são contornadas, porém por uma rota diferente utilizando um conjunto separado de enzimas. Fazendo uma analogia, quando descemos uma ladeira muito íngreme, seria o sentido da degradação e, para

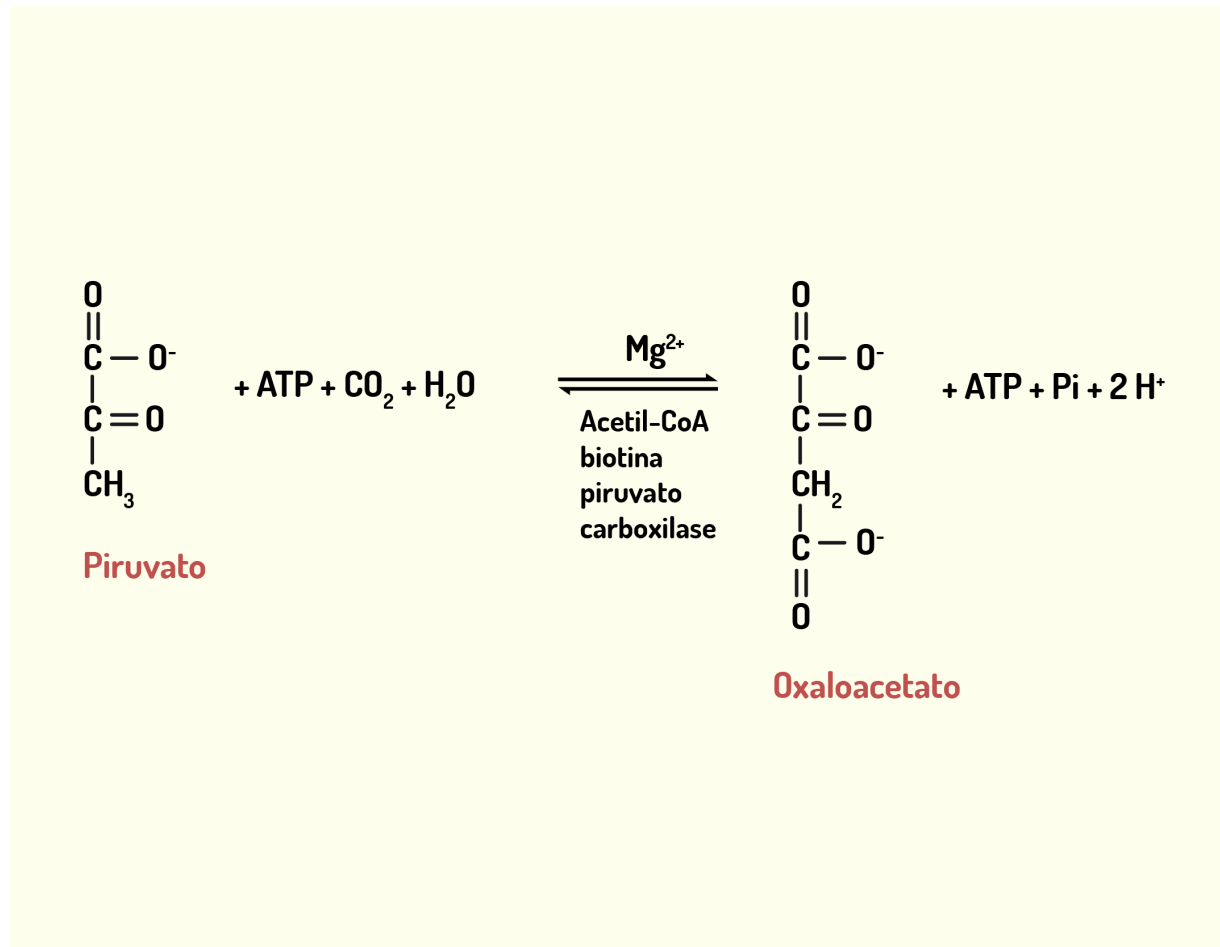
subir novamente, seguimos um caminho alternativo e mais fácil, que na nossa analogia seria como o sentido da biossíntese que utiliza uma outra rota para fazer o caminho inverso. Assim, muitas vias de biossíntese e degradação de moléculas importantes seguem rotas diferentes. As vias da glicólise e da gliconeogênese estão representadas na Figura 4.10 (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 10.20 - Vias da glicólise e gliconeogênese. Os compostos que estão nos quadros azul, verde e rosa indicam outros pontos de entrada para a gliconeogênese FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 520).

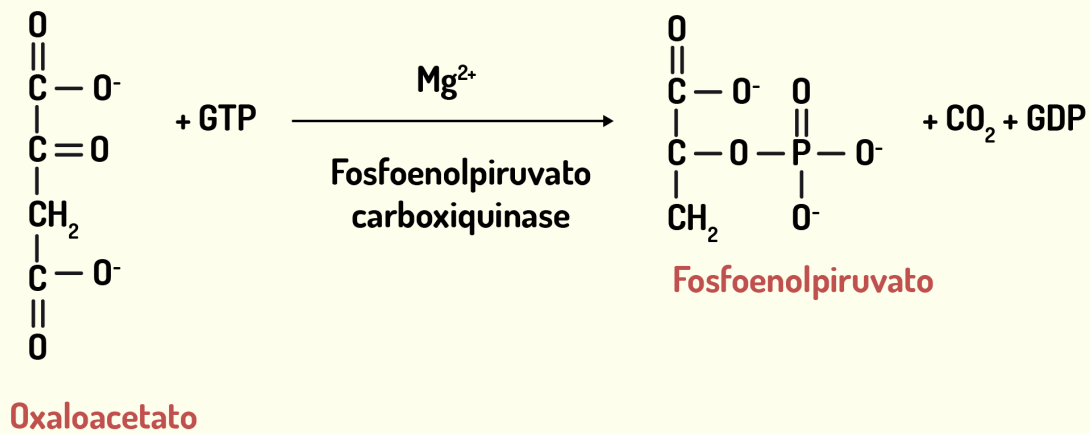
A primeira reação que a gliconeogênese precisa contornar é a conversão do piruvato em fosfoenolpiruvato. Esta reação ocorre em duas etapas, a primeira consiste na reação de piruvato e dióxido de carbono para fornecer o oxaloacetato e

requer energia, que é fornecida pelo ATP. Essa reação é catalisada pela enzima **piruvato carboxilase** e a acetil-CoA é um efetor alostérico que ativa a piruvato carboxilase. Além desta, a biotina e o íon magnésio são requeridos (Figura 4.11) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



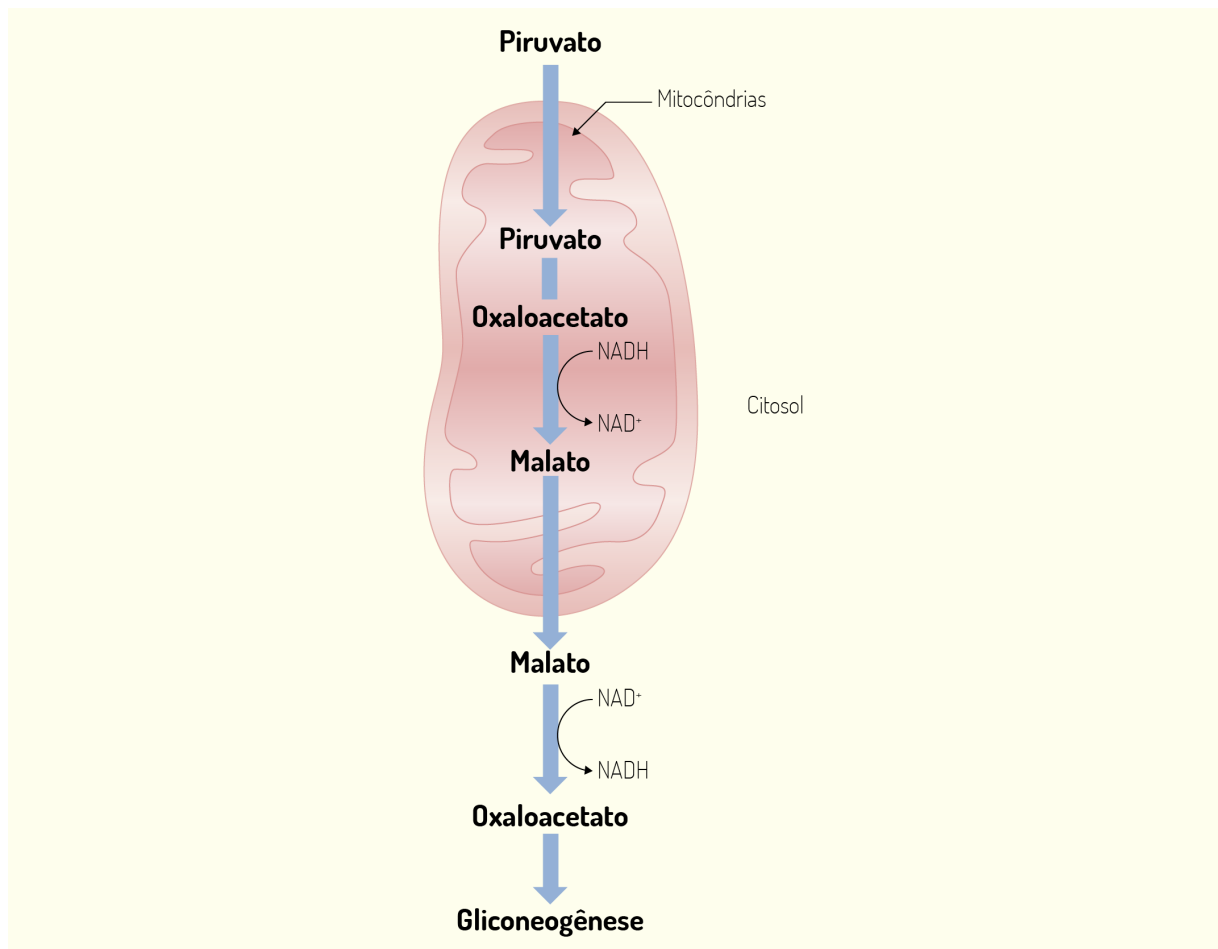
4FIGURA 11.20 - Reação de conversão do piruvato em oxaloacetato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 519).

A enzima **fosfoenolpiruvato carboxiquinase** (PEPCK) catalisa a conversão do oxaloacetato em fosfoenolpiruvato e, nesta reação, o GTP é hidrolisado ao invés do ATP (Figura 4.12) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 12.20 - Reação de conversão do oxaloacetato em fosfoenolpiruvato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 521).

Até este ponto, o processo ocorre na mitocôndria. Para que a gliconeogênese ocorra, o fosfoenolpiruvato deve ser transportado das mitocôndrias para o citosol e isso é feito por transportadores específicos. Outra possibilidade é o oxaloacetato ser convertido em malato pela malato desidrogenase, reação que utiliza NADH. Isso ocorre porque o oxaloacetato não possui transportadores para que seja transportado para o citosol. O malato pode deixar a mitocôndria e no citosol é reoxidado em oxaloacetato com a formação de NADH citosólico. Em seguida, o oxaloacetato é convertido em fosfoenolpiruvato (PEP) pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase (Figura 4.13) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



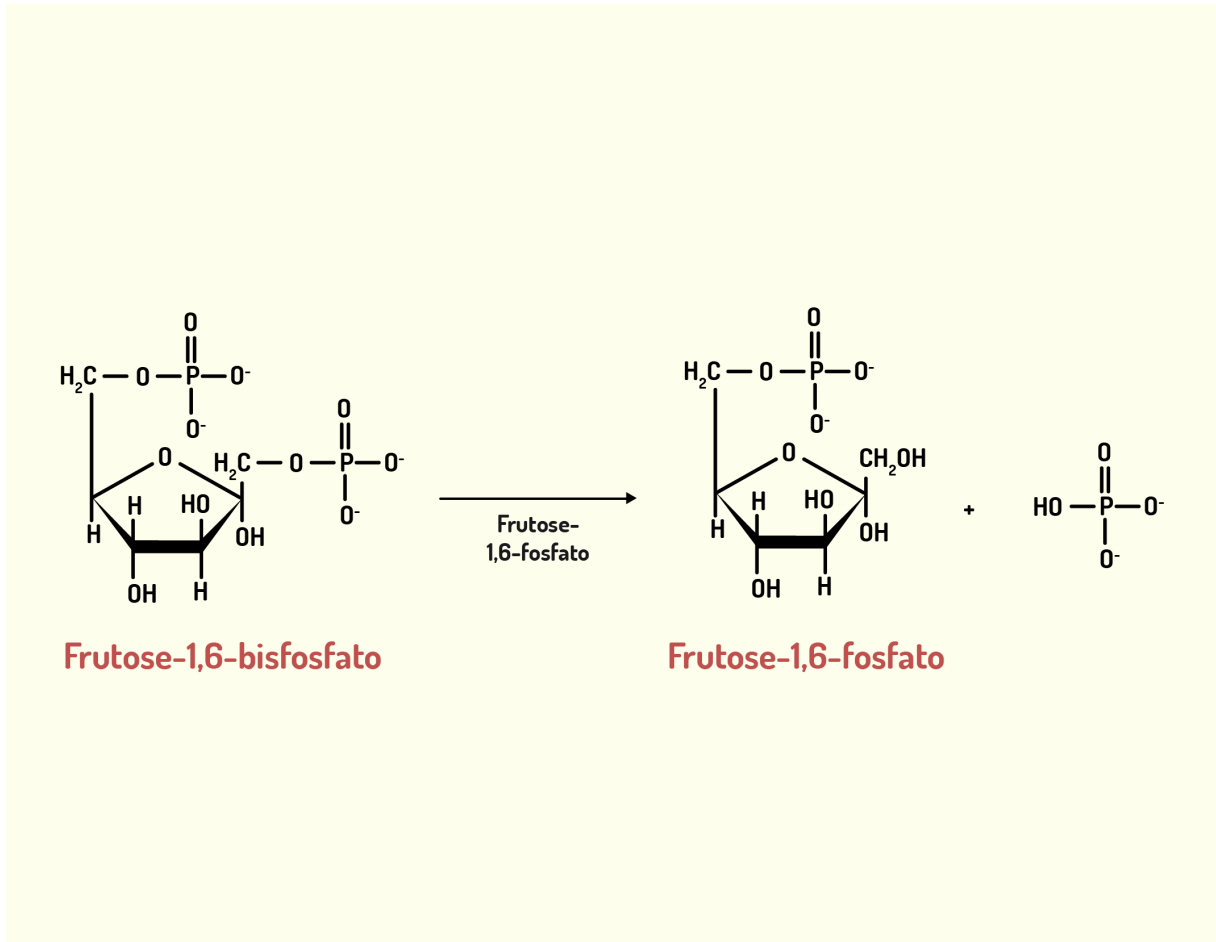
4FIGURA 13.20 - Reação de conversão do oxaloacetato a malato para que possa ser transportado para o citosol  
 FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 522).

Não seria mais fácil apenas o fosfoenolpiruvato ser transportado para o citosol e, assim, continuar a gliconeogênese? Existe uma lógica para que o malato seja transportado para o citosol e, então, ser reoxidado a oxaloacetato e convertido em fosfoenolpiruvato. A concentração de NADH no citosol é menor em relação a mitocôndria. Esse transporte tem o efeito de adicionar NADH para o citosol onde este é escasso, o que fornece um equilíbrio entre consumo e produção de NADH no citosol durante a gliconeogênese (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

Um outra reação da via glicolítica que não pode participar da gliconeogênese é a fosforilação da frutose-6-fosfato. Esta reação é irreversível e para gerar frutose-6-fosfato, ocorre a hidrólise da frutose-1,6-bifosfato pela enzima frutose-1,6-bifosfatase,

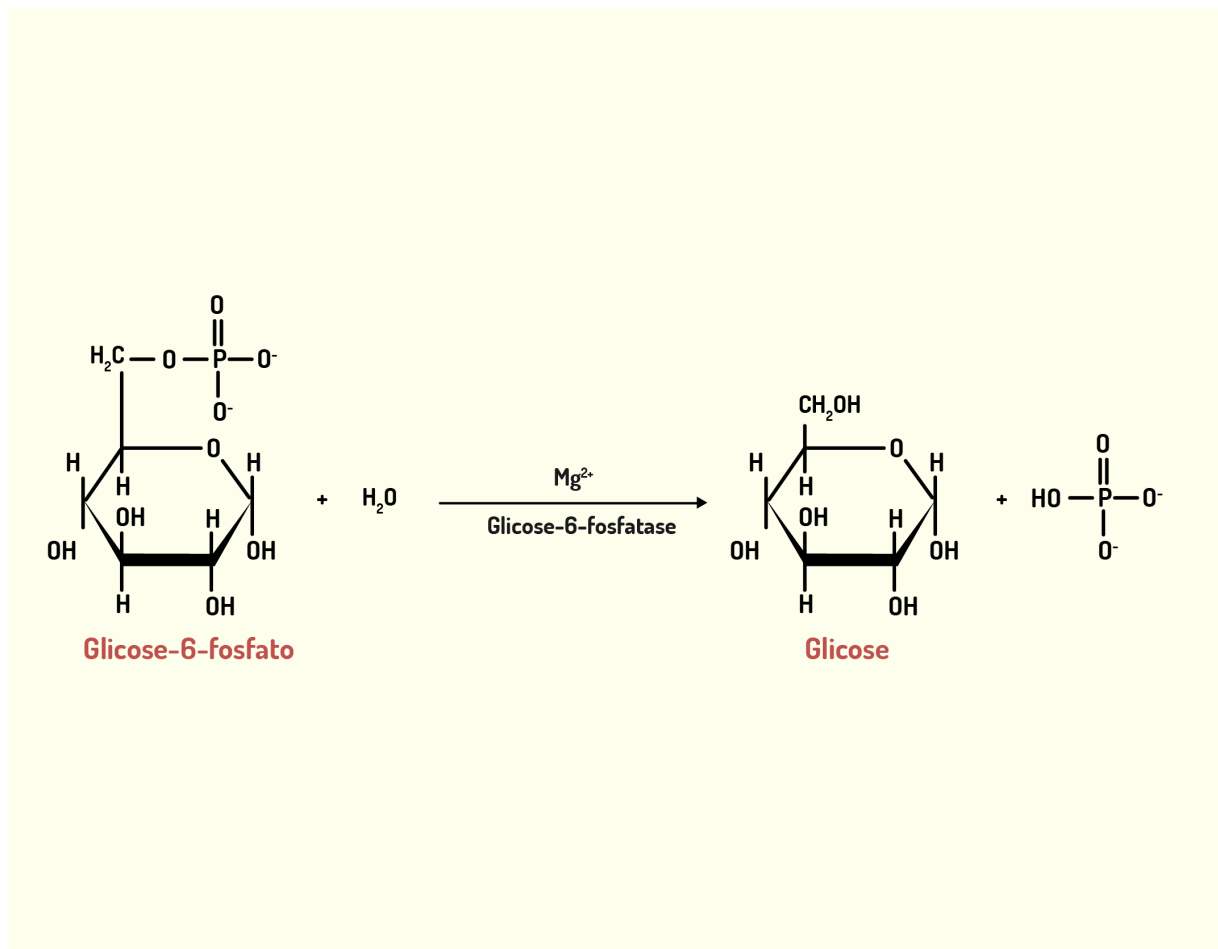


que promove a hidrólise do fosfato no carbono 1 (Figura 4.14) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 14.20 - Hidrólise da frutose-1,6-bifosfato para liberar frutose-6-fosfato FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 522).

A terceira reação que precisa ser contornada pela gliconeogênese é a desfosforilação da glicose-6-fosfato para liberar a **glicose livre** e um íon fosfato. Nesta reação, ocorre a hidrólise da glicose-6-fosfato pela enzima **glicose-6-fosfatase**. Essa enzima depende do íon magnésio e não requer a síntese de ATP (Figura 4.15) (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

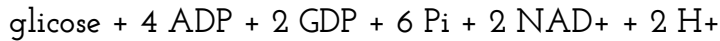


4FIGURA 15.20 - Hidrólise da glicose-6-fosfato para liberar glicose FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 523).

A hidrólise da glicose-6-fosfato em glicose ocorre no retículo endoplasmático dos hepatócitos e células renais. A enzima que promove essa hidrólise não está presente nos músculos e nem no cérebro, portanto, a gliconeogênese não ocorre nestes tecidos. Desta forma, a glicose produzida por gliconeogênese no fígado e no rim e a ingerida na alimentação é disponível para esses tecidos por meio da corrente sanguínea (NELSON; COX, 2006).

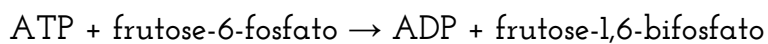
Até aqui, vimos as reações que a gliconeogênese precisa contornar para que possa ocorrer. As reações biossintéticas que levam à formação da glicose a partir do piruvato podem ser expressas da seguinte maneira:





Analisando essa equação, vemos que a reação consome seis fosfatos de alta de energia (quatro na forma de ATP e dois na forma de GTP), além de dois NADH, ou seja, a reação de gliconeogênese é custosa, e parte desse custo é empregada para assegurar que a reação seja irreversível, em condições intracelulares (NELSON; COX, 2006).

Acabamos de ver as três reações que são contornadas pela gliconeogênese por um tipo alternativo de reação enzimática. Se vias opostas ocorrerem simultaneamente em um alto nível, pode ocorrer um desperdício de energia. Para exemplificar como ocorre esse desperdício vamos tomar como exemplo a fosfofrutoquinase-1 e a frutose-1,6-fosfato que realizam reações opostas:



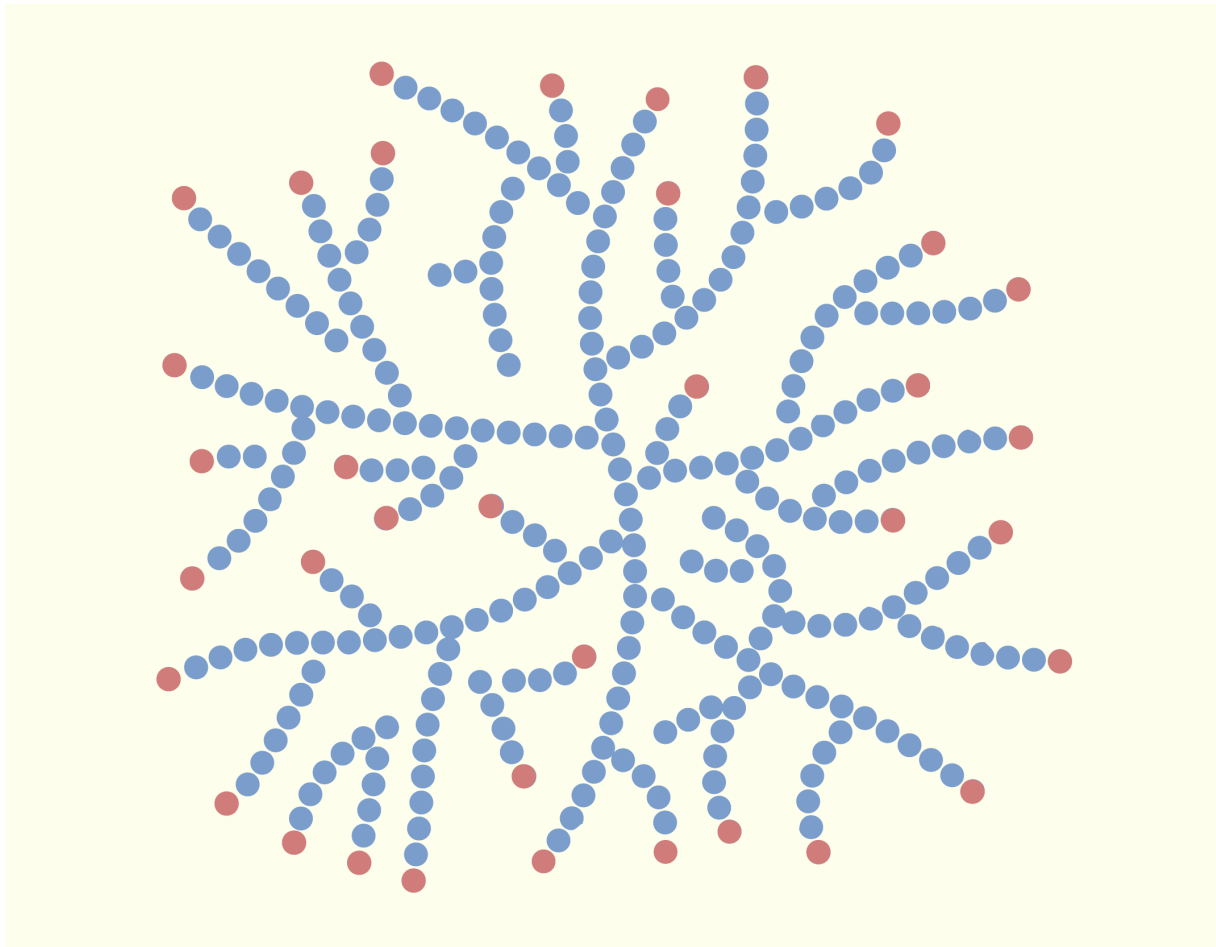
A soma das duas reações ( $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{calor}$ ) é uma reação que desperdiça energia, ou seja, utiliza ATP sem realizar qualquer trabalho metabólico. Esse processo é chamado de ciclo fútil e esses ciclos podem ocorrer nos outros conjuntos de reações que são contornadas pela gliconeogênese. Esses ciclos são evitados em condições fisiológicas normais por mecanismos reguladores, no entanto, os ciclos fúteis podem ocorrer com o objetivo de gerar calor como, por exemplo, no inverno (NELSON; COX, 2006).

Para garantir que os ciclos fúteis não ocorram em condições fisiológicas normais, glicólise e gliconeogênese são reguladas de maneiras separadas e recíprocas. O primeiro ponto de controle consiste na rota do piruvato na mitocôndria, que pode ser convertido em acetil-CoA e seguir no ciclo do ácido cítrico, ou ser convertido em oxaloacetato e dar início à gliconeogênese. Quando a célula tem suas necessidades

energéticas atendidas, o processo de fosforilação oxidativa é desacelerado, o NADH acumula-se, o que inibe o ciclo do ácido cítrico, aumentando a concentração de acetil-CoA. A concentração elevada de acetil-CoA inibe o complexo piruvato desidrogenase (lembrando que esse complexo converte o piruvato em acetil-CoA). Esta, por sua vez, ativa a piruvato carboxilase, estimulando a gliconeogênese, fazendo com que o excesso de piruvato seja convertido em glicose. Outro ponto de controle é a reação catalisada pela frutose-1,6-bifosfatase, que é inibida pelo AMP, onde a enzima correspondente na via glicolítica é a fosfofrutoquinase-1, que é estimulada pelo AMP e ADP e, inibida por ATP e citrato. Assim, os dois passos opostos da via são controlados de forma recíproca e coordenada (NELSON; COX, 2006).

O fígado tem um papel especial na regulação dos níveis de glicose no sangue e necessita de mecanismos adicionais para regular a produção e consumo de glicose. Quando os níveis de glicose estão baixos, o hormônio glucagon sinaliza o fígado da necessidade de produzir e liberar glicose, onde uma das fontes de glicose é o **glicogênio**, que é armazenado no fígado, e a outra provém da gliconeogênese. A produção aumentada da glicose habilita o fígado à responder o glucagon e voltar aos níveis normais de glicose no sangue (NELSON; COX, 2006).

Em diversos organismos, como os vertebrados, o excesso de glicose é armazenado, principalmente, como um polímero, o glicogênio (Figura 4.16). Quando o glicogênio é degradado, vários resíduos de glicose são liberados ao mesmo tempo, um de cada extremidade da ramificação, ao contrário de polímeros lineares. Desta forma, a glicose armazenada é disponibilizada em um curto prazo, aumentando o nível de glicose o mais rápido possível (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

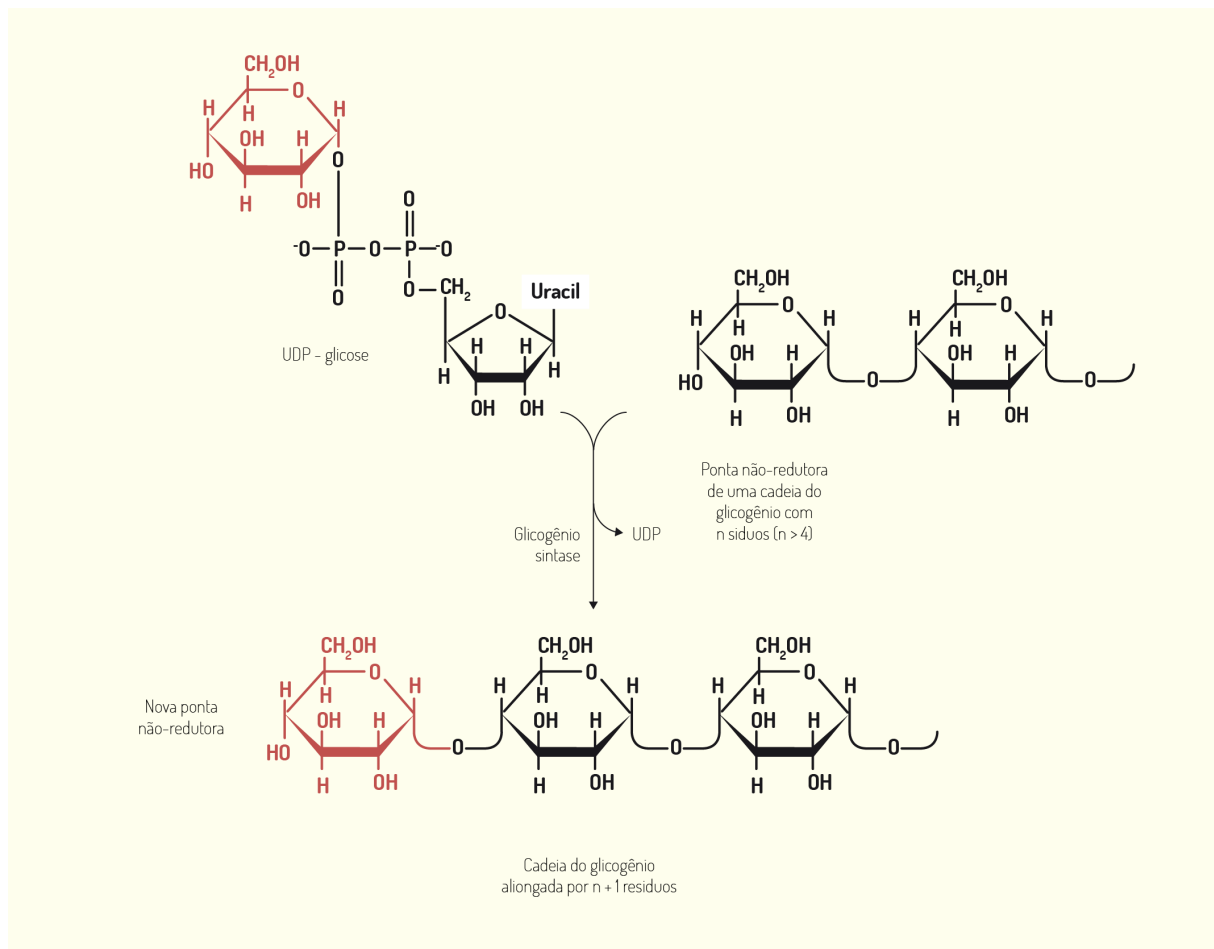


4FIGURA 16.20 - Representação da estrutura de cadeia ramificada do glicogênio FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 511).

Grande parte das reações em que as hexoses são polimerizadas envolve os **nucleotídeos de açúcar**, que são substratos para a polimerização. A síntese do glicogênio ocorre principalmente no fígado e nos músculos esqueléticos, no entanto, esse processo pode ocorrer em todos os tecidos. No fígado, o glicogênio é uma reserva de glicose que pode, facilmente, ser convertida em glicose para o sangue e, então, ser distribuída para os demais tecidos. Já, nos músculos, o glicogênio é quebrado quando entra na via glicolítica fornecendo ATP para a contração muscular (NELSON; COX, 2006).

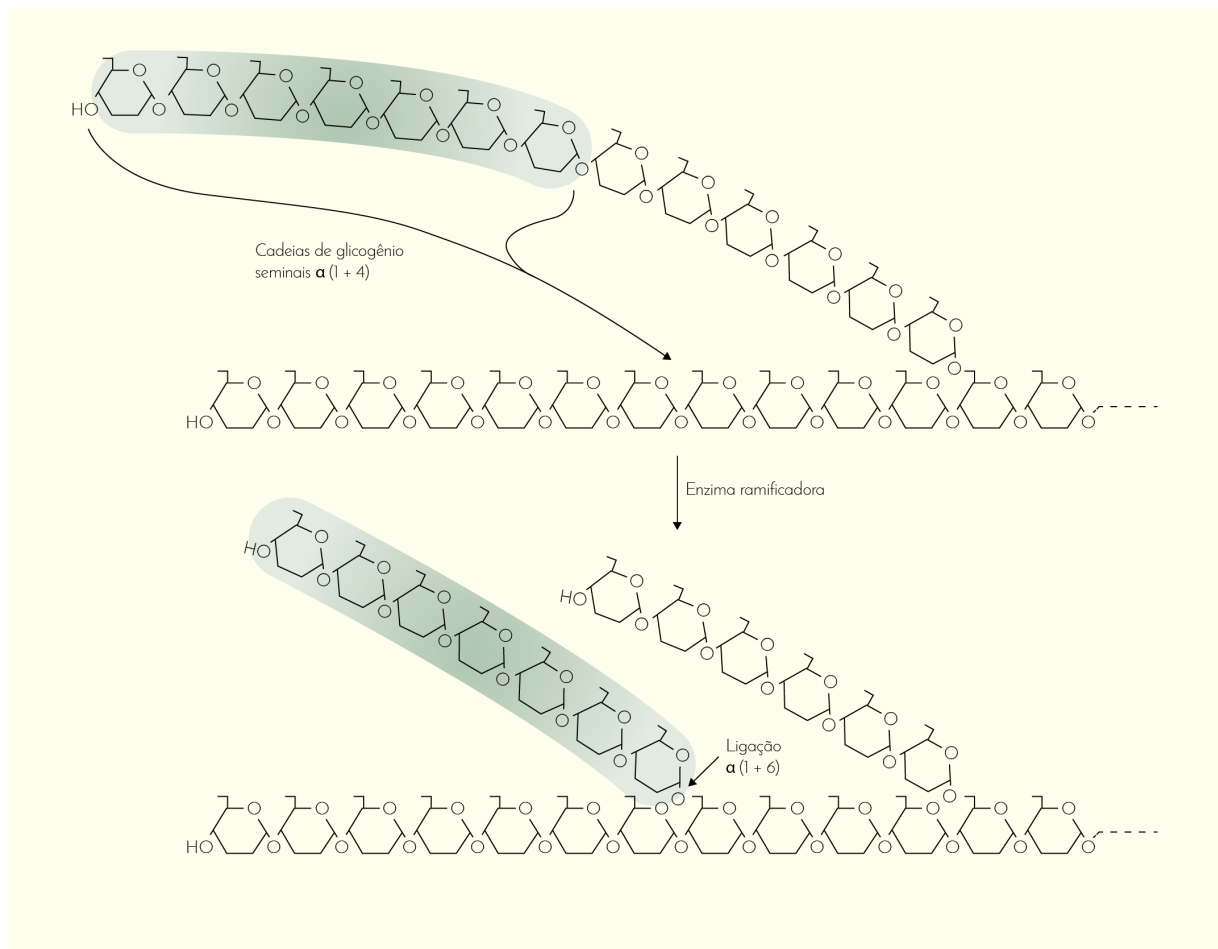
A energia para a síntese do glicogênio é fornecida pela hidrólise do nucleosídeo trifosfato UTP e a formação do glicogênio tem início com a **glicose-6-fosfato**. Esta, por sua vez, pode ser derivada da glicose livre por ação da glicoquinase (fígado) ou pela hexoquinase (músculos) ( $\text{glicose} + \text{ATP} \rightarrow \text{glicose-6-fosfato} + \text{ADP}$ ). A glicose ingerida na nossa alimentação segue uma via mais longa para ser convertida em glicogênio. Primeiro, ela é captada pelos eritrócitos na corrente sanguínea, convertidos em lactato, que, por sua vez, é captado no fígado e convertido em glicose-6-fosfato. Para ser convertida em glicogênio, a glicose-6-fosfato é convertida pela fosfoglicomutase em **glicose-1-fosfato**. Por ação da **UDP-glicose pirofosforilase**, a glicose-1-fosfato reage com o UTP e é convertida em **UDP-glicose (uridina difosfato glicose)** e pirofosfato (PPi) (NELSON; COX, 2006).

A UDP-glicose doa seus resíduos de glicose para a síntese do glicogênio. Por ação da **glicogênio sintase** a unidade glicosil da UDP-glicose é adicionada à uma cadeia crescente de glicogênio (extremidade não-redutora). Nesse processo, há a formação de uma ligação chamada **ligação glicosídica** (ligação entre açúcares simples). Entretanto, essa enzima só consegue adicionar os resíduos de glicose à uma cadeia de glicogênio pré-existente e não consegue formar uma ligação entre duas moléculas de glicose isolada. Para isso, um grupo hidroxila de uma tirosina específica de uma proteína chamada **glicogenina** é usado para realizar esse primeiro passo. Desta forma, o primeiro passo na síntese do glicogênio, consiste na ligação de uma unidade de glicose ao grupo hidroxila da tirosina desta proteína. Em seguida, as unidades de glicose são adicionadas sucessivamente, onde a própria glicogenina catalisa a reação até que haja cerca de oito unidades de glicose unidas e deste ponto em diante, a glicogênio sintase assume a reação (Figura 4.17) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 17.20 - Síntese do glicogênio FONTE: Nelson; Cox (2006, p. 574).

Uma outra enzima participa da formação do glicogênio, promovendo a ramificação de sua estrutura. Essa enzima chamada **enzima de ramificação** transfere um segmento com cerca de sete unidades de glicose da extremidade de uma cadeia crescente para um ponto da ramificação e realiza a formação de uma nova ligação glicosídica (Figura 4.18) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

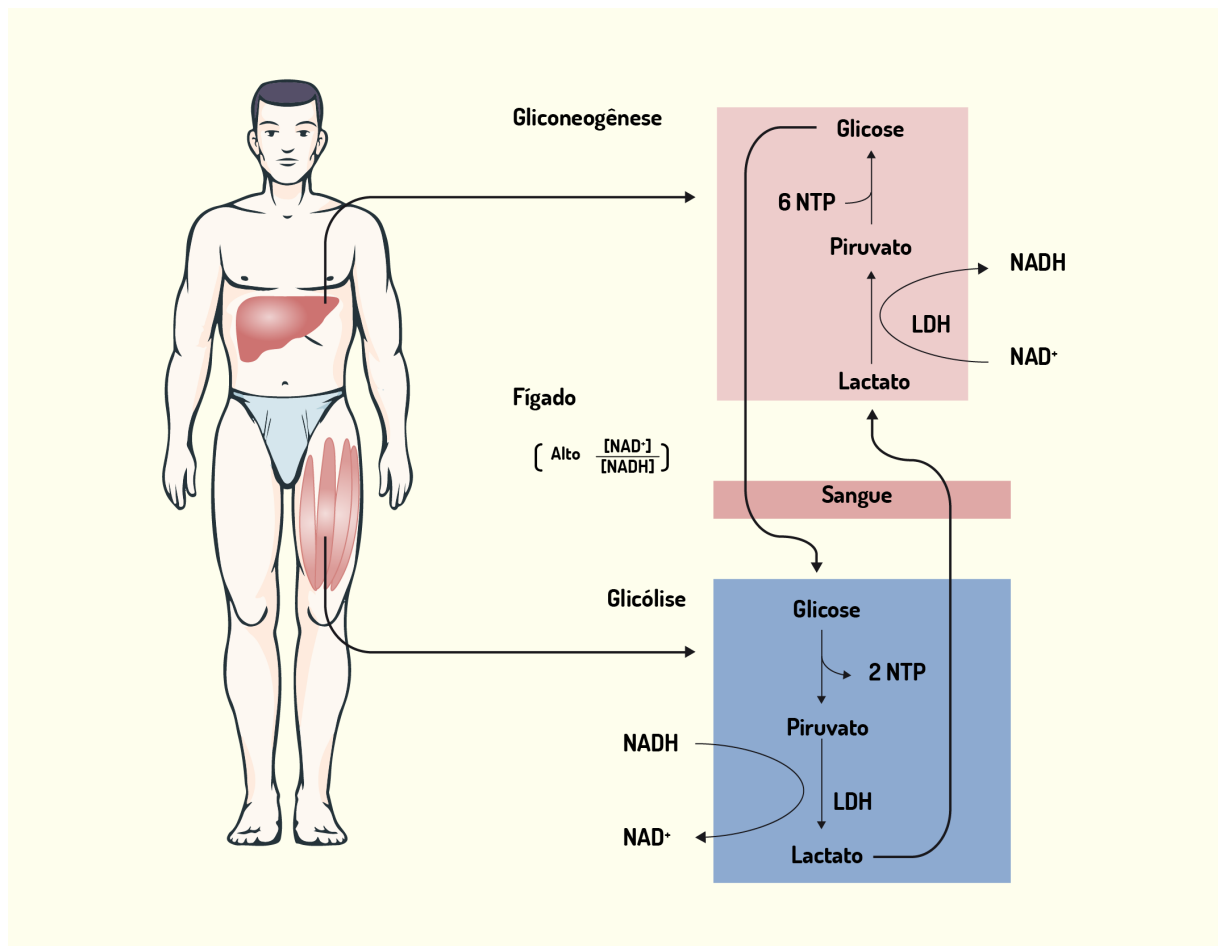


4FIGURA 18.20 - Ação da enzima ramificadora na síntese do glicogênio FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 517).

Um outro ciclo que é importante conhecermos é o ciclo de Cori. No ciclo de Cori há um ciclo de glicose à partir da glicólise nos músculos e de gliconeogênese no fígado. Em condições anaeróbicas, os músculos de contração rápida produzem lactato à partir da glicólise, quando a demanda de ATP excede o fluxo oxidativo. Lembre que os músculos de contração rápida são pobres em mitocôndrias para o metabolismo aeróbio. Após exercícios exaustivos, o acúmulo de lactato contribui com o surgimento de dores musculares, então, a gliconeogênese promove a reciclagem do lactato, que é transportado para o fígado através da corrente sanguínea. No fígado, o lactato é convertido em piruvato e transformado em glicose, pela gliconeogênese. Desta forma, a glicose formada torna-se disponível para oxidação nos tecidos pela corrente sanguínea. Assim, a glicose produzida no fígado é transportada, novamente, para os



músculos. Uma vez nos músculos, essa glicose pode ser armazenada pelo glicogênio até que seja necessária a sua degradação, ou pode ser catabolizada imediatamente (Figura 4.19) (CAMPBELL; FARRELL, 2015).



4FIGURA 19.20 - Ciclo de Corti FONTE: Campbell; Farrell (2015, p. 530).

Por isso que atletas, após eventos esportivos, recebem massagem depois que desaquecem. O desaquecimento mantém a circulação sanguínea e favorece que o lactato produzido durante a atividade física na glicólise, além de outros ácidos, deixem as células e entrem na corrente sanguínea, onde as massagens favorecem esse processo. Neste caso, há uma divisão de trabalho entre o músculo e o fígado. Assim, fígado e músculos estão ligados, através da corrente sanguínea pelo ciclo de

Corti. Essas duas vias metabólicas (glicólise e gliconeogênese) são ativas em um alto nível, simultaneamente. Isso porque, quando há demanda de ATP para a célula, a glicólise é mais ativa, e quando a demanda por ATP é reduzida, a gliconeogênese é mais ativa (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## Reflita

Três hormônios controlam a regulação do metabolismo dos carboidratos: a insulina, o glucagon e epinefrina. O aumento da insulina ativa a cascata de proteína quinase que pode levar à síntese de glicogênio. Por outro lado, a ligação da insulina a receptores estimula a ação da proteína de transporte da glicose a GLUT4. Esta proteína transporta glicose para dentro da célula, onde pode ser convertida em glicose-6-fosfato. Já, quando o nível de glicose é baixo, os hormônios glucagon e epinefrina atuam. Para complementar o seu conhecimento, indicamos um artigo com uma revisão sobre a insulina, disponível em: [www.carnevalijunior.com.br](http://www.carnevalijunior.com.br/content/uploads/2010/03/adaptacoes-promovidas-por-exercicios-no-aumento-da-expressao-genica-conteudo-e-translocacao-da-proteina-glut-4-no-musculo-esqueletico-e-melhora-na-responsividade-a-insulina-carnevali-2011.pdf)  
<<http://www.carnevalijunior.com.br/wp-content/uploads/2010/03/adaptacoes-promovidas-por-exercicios-no-aumento-da-expressao-genica-conteudo-e-translocacao-da-proteina-glut-4-no-musculo-esqueletico-e-melhora-na-responsividade-a-insulina-carnevali-2011.pdf>>



## Fique por dentro

### Glicogênio e Esporte

Nos músculos em repouso, o glicogênio é a principal fonte de energia, onde o ATP é derivado do glicogênio que, inicialmente, é produzido anaerobiamente. Conforme o atleta melhora seu condicionamento, as fibras musculares apresentam mais mitocôndrias, favorecendo o metabolismo aeróbio de lipídeos e gorduras. A passagem para o metabolismo aeróbio demora alguns minutos, por isso, a importância do aquecimento de exercícios físicos. Em corridas de longa distância, o organismo tem uma maior dependência de gorduras do que em corridas de curta distância. No entanto, nos dois casos há a necessidade de uma arrancada final e nesse momento o nível de glicogênio muscular pode determinar o vencedor.

## Ciclo da Ureia

O ciclo da ureia é uma via no metabolismo do nitrogênio. O nitrogênio é removido por transaminação na primeira etapa do catabolismo dos aminoácidos, no entanto, o nitrogênio que entra no ciclo da ureia pode ser de diversas fontes. O ciclo da ureia consiste em uma sequência de reações bioquímicas com o objetivo de produzir este composto, à partir da amônia. A amônia, por sua vez, é uma substância tóxica do metabolismo do nitrogênio, que deve ser eliminada rapidamente do organismo. A eliminação pode ser por excreção direta ou após a conversão em compostos menos

tóxicos. Depois de formada, a ureia é lançada na corrente sanguínea, captada pelos rins, para depois ser excretada na urina. Aproximadamente, de 10 a 20 g da amônia são removidas do corpo de um adulto saudável a cada dia (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

O ciclo da ureia ocorre nas células do fígado e, em menor parte, nos rins. Tem seu início na mitocôndria e segue para o citosol da célula, onde ocorre a maior parte do ciclo. Como dissemos, o nitrogênio, que entra no ciclo da ureia, vem de diversas fontes. O ciclo utiliza dois grupos amino, um do  $\text{NH}_4^+$  e um do aspartato, e um carbono do  $\text{HCO}_3^-$  para formar a uréia. Essas reações utilizam a energia de quatro ligações de fosfato. A molécula de ornitina é a carregadora desses átomos de carbonos e nitrogênios. Este ciclo acontece em quatro reações, uma no interior da mitocôndria e três no citosol (CAMPBELL; FARRELL, 2015), da seguinte forma:

#### 1. Formação de carbamil fosfato.

A enzima **carbamil-fosfato sintetase**, presente na mitocôndria, catalisa a condensação entre a amônia, gerada na mitocôndria no fígado e o dióxido de carbono, produzido pela respiração mitocondrial e forma **carbamil fosfato**. Nesta reação há o consumo de duas moléculas de ATP e formação de Pi. Sob ação da enzima **ornitina transcarbamilase**, ocorre a condensação da ornitina, presente na mitocôndria e do carbamil fosfato o que gera **citrulina**, esta por sua vez, é transportada para o citosol (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015).

#### 1. Formação de arginino-succinato.

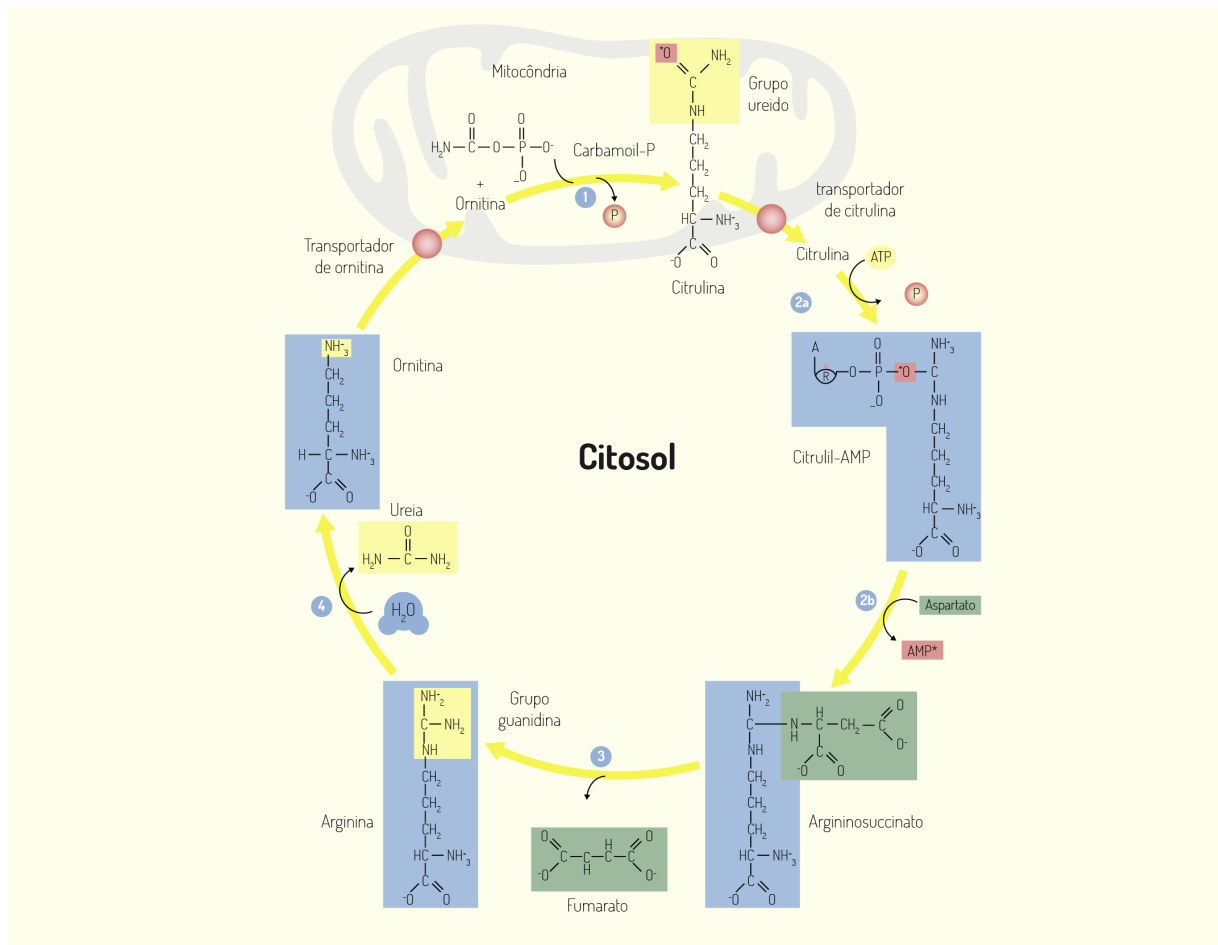
Um outro nitrogênio entra no ciclo quando a enzima **arginino succinato sintetase**, presente no citosol, catalisa a condensação da citrulina e do aspartato e forma **arginino-succinato**, reação com consumo de ATP, onde AMP e P<sub>i</sub> são produzidos (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## 1. Formação da arginina e fumarato.

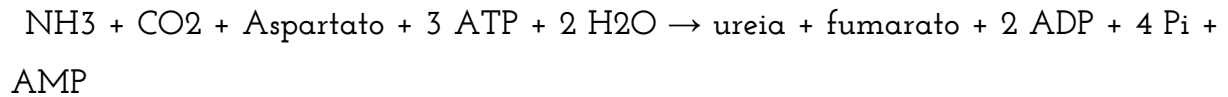
A enzima **arginino succinato ligase** catalisa a transformação do arginino succinato para formar **arginina** livre e o **fumarato** que irá integrar o conjunto de intermediários do ciclo do ácido cítrico (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## 1. Formação da ureia e ornitina.

Por fim, a enzima **arginase** catalisa a quebra da arginina, originando **ornitina** e **ureia**. A ornitina é regenerada e pode, agora, ser transportada para a mitocôndria, para iniciar outra volta do ciclo da ureia (NELSON; COX, 2006; CAMPBELL; FARRELL, 2015). As reações do ciclo da ureia estão representadas na Figura 4.20.



Necessidade energética geral:



Equação geral do ciclo da ureia:



O ciclo da ureia tem um alto custo energético, equivalente à hidrólise de quatro ATP a quatro ADP. No entanto, este custo pode ser recuperado na cadeia transportadora de elétrons, uma vez que um NADH é produzido na desaminação do glutamato e, outro NADH, na posterior oxidação do fumarato a oxaloacetato, o que é equivalente a cerca de seis ATP. Podemos também observar o ciclo da ureia de outra maneira, considerando a arginina como precursora da ureia e vê-la como produtora de ornitina no processo. Desta forma, o restante do ciclo é a regeneração da arginina à partir da ornitina. (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

O ciclo da ureia pode ser relacionado com o ciclo do ácido cítrico, isso porque o fumarato pode ser convertido em oxaloacetato que, por sua vez, pode ser convertido em aspartato. As reações dos dois ciclos são relacionadas e alguns produtos intermediários, formados no ciclo do ácido cítrico, são precursores de reações para o ciclo da ureia, onde o fumarato é o elo entre os dois ciclos. (CAMPBELL; FARRELL, 2015).

## Regulação do Ciclo da Ureia

A passagem de nitrogênio, através do ciclo da ureia, muda com a composição dos nutrientes presentes na alimentação. A atividade do ciclo da ureia é regulada em dois níveis: a produção de ureia aumenta quando a dieta é, principalmente,

proteica, pois os esqueletos dos aminoácidos são usados como combustível e são oxidados, dando origem à cetoácidos. Ou durante a desnutrição severa, quando a quebra de proteínas musculares fornece a maior parte do combustível metabólico. A longo prazo, essas variações na demanda de atividade do ciclo são enfrentadas pela regulação das velocidades de síntese das quatro enzimas do ciclo da ureia e da carbamoil fosfato sintetase I no fígado. Todas essas cinco enzimas são sintetizadas em velocidade maior nestas circunstâncias citadas acima, caracterizando a regulação lenta. Na regulação rápida, também chamada de alostérica, o ajuste do fluxo através do ciclo envolve regulação alostérica da carbamoil fosfato sintetase, que é estimulada pela N-acetil-glutamato, ativada pela arginina, um intermediário do ciclo da ureia. (NELSON; COX, 2006).

## Distúrbios do Ciclo da Ureia

Os distúrbios do ciclo da ureia causam hiperamonemia. Elevados níveis de amônia plasmática são neurotóxicos ao organismo dos seres humanos. Os indivíduos que sofrem de deficiência de arginino-succinato sintetase (AS) têm níveis muito elevados de citrulina plasmática. As pessoas com problemas no ciclo da ureia podem ser tratadas com a adição de  $\alpha$ -cetoácidos na dieta. Afere-se que 1 a cada 30.000 nascidos vivos apresenta distúrbios do ciclo da ureia, e que esses distúrbios são herdados como traços autossômicos recessivos. Existe uma exceção que é a deficiência da ornitina-transcarbamilase (OTC), a qual é herdada como um traço ligado ao X. Os principais diagnósticos dos distúrbios do ciclo da ureia são a hiperamonemia transitória do recém-nascido (afeta prematuros nas primeiras 24h de vida) e as acidemias orgânicas (normalmente apresentam-se com acidose metabólica).

**Defeitos genéticos no ciclo da ureia.** Uma pessoa que possui defeitos genéticos em qualquer uma das enzimas do ciclo da ureia será intolerante à uma dieta rica em proteínas. Aminoácidos desaminados no fígado geram amônia, que não pode ser convertida em ureia, resultando no acúmulo desta amônia. Uma terapia empregada

nessa situação é a administração de ácidos aromáticos como benzoato e fenilacetato, que podem ajudar a baixar o nível de amônia no sangue. Ambos compostos são atóxicos e excretados na urina (NELSON; COX, 2006).



## Indicação de leitura

**Nome do livro:** Bioquímica

**Editora:** Cengage Learning

**Autor:** Mary K. Campbell e Shawn O. Farrell

**ISBN:** 978-85-221-2500-5

O livro *Bioquímica*, dos autores Campbell e Farrell aborda assuntos de bioquímica com uma linguagem simples. Nele, você poderá encontrar os assuntos que abordamos nesta unidade. O livro conta com diversas sessões ao longo do conteúdo, com aplicações práticas de bioquímica associando com situações que ocorrem no nosso dia-a-dia, que é uma ótima forma de fixar o conteúdo, auxiliando no processo de aprendizagem. Esperamos que esta indicação contribua com seus estudos. Boa Leitura!



# Conclusão

Chegamos ao fim desta disciplina, finalizamos o nosso conteúdo e esperamos que você tenha conseguido compreender os conceitos e os processos que abordamos até aqui. De todo o conteúdo que foi ensinado neste livro, podemos destacar a importância biológica de se conhecer as moléculas, as células, os tecidos e as reações químicas que constituem e acontecem no corpo humano. Compreender todos esses elementos é de fundamental importância para entender a dinâmica do nosso corpo e notar que, quando há um desequilíbrio envolvendo esses elementos, há uma predisposição do organismo a diversas doenças. É importante lembrar que, apesar de esta disciplina ser dividida em quatro unidades, todos os conteúdos se inter-relacionaram.

Na Unidade I, aprendemos sobre as biomoléculas que são fundamentais para a vida e vimos como elas são produzidas e degradadas. É interessante destacar que, mesmo não sendo um número relativamente grande de moléculas (aminoácidos, proteínas, lipídios e carboidratos), elas são responsáveis por toda a diversidade biológica que conhecemos, participando da formação dos organismos mais simples até os mais complexos.

Depois, abordamos, de forma mais particular, as organelas e as estruturas presentes nas células, de maneira que, agora, você sabe, por exemplo, qual a função de cada organela celular, qual o tipo de biomolécula que ela pode produzir ou, inclusive, degradar. Isso mesmo! Às vezes, é necessário destruir uma biomolécula para construir outra. Além disso, você conhece, agora, os dois processos pelos quais as células se dividem, perpetuando a vida: mitose e meiose.

Falamos muito a respeito da célula, não é verdade? Você já sabe, então, que um conjunto de células de mesmo tipo com funções similares forma um tecido. Estudamos, também, os tecidos cartilaginoso e muscular. O tecido muscular recebeu especial atenção, e você pôde compreender como funcionam os mecanismos que desencadeiam a contração muscular, assim como os processos que o nosso organismo utiliza para obter energia. Afinal, sem energia, nada funciona em nosso organismo!

Foi possível compreender, ainda, os processos de nutrição e metabolismo; com isso, você consegue entender o que acontece quando se esgotam as reservas de energia ou o que pode acontecer quando essa energia não é utilizada e, conseqüentemente, armazenada em excesso. Por fim, estudamos o metabolismo de lipídeos e de carboidratos e as substâncias resultantes.

Esperamos que você tenha aproveitado esta disciplina e que ela sirva de base para que você siga construindo o seu conhecimento ao longo do curso!

Obrigada! E até uma próxima oportunidade!

# Referências

ALBERTS, B. *et al.* *Biologia molecular da célula*. 6 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2017.

CAMPBELL, M. K.; FARRELL, S. O. *Bioquímica*. 2 ed. São Paulo: Cengage, 2015

**CÉLULA: a menor parte de um ser vivo. Estrutura básica de uma célula humana. 5 dez. 2016. A saúde em pauta. <<http://www.asaudeempauta.com/2016/12/celula-menor-parte-de-um-ser-vivo-estrutura-basica-celula-humana.html>>**

COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. *A Célula: Uma Abordagem Molecular*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. *Bases da biologia celular e molecular*. Guanabara Koogan, 2016.

**DESIGNUA. Celular, cromossoma, de adn e de gene. Estrutura celular. A molécula de DNA é uma hélice dupla. Um gene é uma extensão de DNA que codifica para uma proteína específica. Estudo do genoma. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=cromatina&srch\\_lang=br&imgtype=0&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&t\\_word=&t\\_lang=br&oriSearch=%C3%A1cidos+nucleicos&sti=o6mq69wpigjmoi0bupl&mediapopup=52129452](https://br.123rf.com/search.php?word=cromatina&srch_lang=br&imgtype=0&t_word=&t_lang=br&orderby=0&t_word=&t_lang=br&oriSearch=%C3%A1cidos+nucleicos&sti=o6mq69wpigjmoi0bupl&mediapopup=52129452)>**

**FANCYTAPIS. Endocitose membrana celular de transporte de ves. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=endocitose&srch\\_lang=br&=0&=1&=2&=6&=7&imgtype=0&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&t\\_word=&t\\_lang=br&oriSearch=exocitose&sti=o3v8xrllwd0wkutdokl&mediapopup=82837066](https://br.123rf.com/search.php?word=endocitose&srch_lang=br&=0&=1&=2&=6&=7&imgtype=0&t_word=&t_lang=br&orderby=0&t_word=&t_lang=br&oriSearch=exocitose&sti=o3v8xrllwd0wkutdokl&mediapopup=82837066)>**

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2011.

HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. Bioquímica ilustrada. Porto Alegre: Artmed Editora, 2012.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 9 ed. São Paulo: Manole, 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

**LEONID ANDRONOV. Rhodopsin (the extremely sensitive to light pigment involved in vision process) protein structure. 123RF. <[https://br.123rf.com/photo\\_12771428\\_rhodopsin-\(the-extremely-sensitive-to-light-pigment-involved-in-vision-process\)-protein-structure.html?fromid=bXBnYXBMW1VemRkcW9QaU9DajdBZz09](https://br.123rf.com/photo_12771428_rhodopsin-(the-extremely-sensitive-to-light-pigment-involved-in-vision-process)-protein-structure.html?fromid=bXBnYXBMW1VemRkcW9QaU9DajdBZz09)>**

LODISH, H. *et al.* Biologia celular e molecular. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.

**LUC COX. Diagrama mostrando as fases sequenciais do ciclo celular, ou ciclo de divis. 123 RF. <[https://br.123rf.com/photo\\_21449374\\_diagrama-mostrando-as-fases-sequenciais-do-ciclo-celular%20-ou-ciclo-de-divis.html?term=cell+cycle&vti=nxmeiesoqje2tqaii7](https://br.123rf.com/photo_21449374_diagrama-mostrando-as-fases-sequenciais-do-ciclo-celular%20-ou-ciclo-de-divis.html?term=cell+cycle&vti=nxmeiesoqje2tqaii7)>**

**LUKAVES. A divisão celular - mitose. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=mitose&srch\\_lang=br&imgtype=&Submit=+&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&sti=noa7t3g16o54o84gh3l&mediapopup=34903748](https://br.123rf.com/search.php?word=mitose&srch_lang=br&imgtype=&Submit=+&t_word=&t_lang=br&orderby=0&sti=noa7t3g16o54o84gh3l&mediapopup=34903748)>**

NELSON, D. L.; COX, M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

**NOBEASTSOFIERCE. Células da pele humana. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=mitose&srch\\_lang=br&imgtype=&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&t\\_word=&t\\_lang=br&sti=m2gh0oc5fzjgc9elyil&mediapopup=34420613](https://br.123rf.com/search.php?word=mitose&srch_lang=br&imgtype=&t_word=&t_lang=br&orderby=0&t_word=&t_lang=br&sti=m2gh0oc5fzjgc9elyil&mediapopup=34420613)>**

**Núcleo celular e retículo endoplasmático anatomia detalhada sobre um fundo branco. 123RF. <[https://br.123rf.com/searchphp?word=reticulo+endoplasmatico&srch\\_lang=br&imgtype=0&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&t\\_word=&t\\_lang=br&oriSearch=mitochondria&sti=m0z8klydykv9sr8h2jl&mediapopup=49984949](https://br.123rf.com/searchphp?word=reticulo+endoplasmatico&srch_lang=br&imgtype=0&t_word=&t_lang=br&orderby=0&t_word=&t_lang=br&oriSearch=mitochondria&sti=m0z8klydykv9sr8h2jl&mediapopup=49984949)>**

**ROBERTO BIASINI. Células humanas. 123RF. <[https://br.123rf.com/photo\\_16755652\\_c%C3%A9lulas-humanas.html?term=mitochondria&vti=mppi7amn7tddouq6lc](https://br.123rf.com/photo_16755652_c%C3%A9lulas-humanas.html?term=mitochondria&vti=mppi7amn7tddouq6lc)>**

**ROBERTO BIASINI. Dna. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=%C3%A1cido+nucleico&srch\\_lang=br&imgtype=0&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&t\\_word=&t\\_lang=br&oriSearch=dna&sti=my2a0d0qk391qawg6ll&mediapopup=14017841](https://br.123rf.com/search.php?word=%C3%A1cido+nucleico&srch_lang=br&imgtype=0&t_word=&t_lang=br&orderby=0&t_word=&t_lang=br&oriSearch=dna&sti=my2a0d0qk391qawg6ll&mediapopup=14017841)>**

**ROBERTO BIASINI. Membrana plasm. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=membrana++celular&srch\\_lang=br&imgtype=0&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&t\\_word=&t\\_lang=br&oriSearch=biologia+celular&sti=m8gxyrvoo1z1mbsbrhl&mediapopup=16755654](https://br.123rf.com/search.php?word=membrana++celular&srch_lang=br&imgtype=0&t_word=&t_lang=br&orderby=0&t_word=&t_lang=br&oriSearch=biologia+celular&sti=m8gxyrvoo1z1mbsbrhl&mediapopup=16755654)>**

RODWELL, V. W. *et al.* Bioquímica ilustrada de Harper. Porto Alegre: AMGH Editora, 2016.

SHERWOOD, L. *Fisiologia Humana: das células aos sistemas.* São Paulo: Cengage, 2011.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. *Fundamentos da circulação extracorpórea.* 2. ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2006.

**TEGUH MUJIONO. Ilustração do vetor da estrutura anatomia músculo esquelético. 123RF. <[https://br.123rf.com/photo\\_55586920\\_ilustra%C3%A7%C3%A3o-do-vetor-da-estrutura-anatomia-m%C3%BAsculo-esquel%C3%A9tico.html?term=muscle+fiber&vti=nyq7jmiqibf53yx4nv](https://br.123rf.com/photo_55586920_ilustra%C3%A7%C3%A3o-do-vetor-da-estrutura-anatomia-m%C3%BAsculo-esquel%C3%A9tico.html?term=muscle+fiber&vti=nyq7jmiqibf53yx4nv)>**

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. *Fundamentos de Bioquímica: A vida em nível molecular.* 4 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013.

**WARRENGOLDSWAIN. Correndo ao nascer do sol casal exerc. 123RF. <<https://br.123rf.com/stock-photo/exercicio.html?imgtype=0&oriSearch=metabolismo&sti=mqg2q9rqli6zzvzbq9l&mediapopup=25508462>>**

**WATCHARA KHAMPHONSAENG. Modelo de homem da molécula de dna. Eps 10. 123RF. <[https://br.123rf.com/photo\\_32693259\\_modelo-de-homem-da-mol%C3%A9cula-de-dna.-eps-10.html?fromid=VUpFMldBenc0ZEVHSjBSaUJhb3F2QT09](https://br.123rf.com/photo_32693259_modelo-de-homem-da-mol%C3%A9cula-de-dna.-eps-10.html?fromid=VUpFMldBenc0ZEVHSjBSaUJhb3F2QT09)>**

**YRINA TIMONINA. Endoplasmic reticulum. 123RF. <[https://br.123rf.com/search.php?word=reticulo+endoplasmatico+rugoso&srch\\_lang=br&imgtype=&Submit=+&t\\_word=&t\\_lang=br&orderby=0&sti=odsx8uop4phsr73adel&mediapopup=68200204](https://br.123rf.com/search.php?word=reticulo+endoplasmatico+rugoso&srch_lang=br&imgtype=&Submit=+&t_word=&t_lang=br&orderby=0&sti=odsx8uop4phsr73adel&mediapopup=68200204)>**

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. *Biologia Molecular Básica*. 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.

# Atividades



## Atividades - Unidade I

Alterações no pH sanguíneo podem provocar distúrbios do Equilíbrio ácido-base. O corpo humano tolera um intervalo estreito de pH (entre 6,8 a 7,8). Esses distúrbios podem se chamar alcalose ou acidose, e podem ser de natureza metabólica ou respiratória. Assinale a alternativa que descreve corretamente as condições para ocorrência de acidose metabólica:

- A) Uma eliminação exagerada de  $\text{CO}_2$ , com conseqüente elevação do pH.
- B) O pH diminui devido ao acúmulo de ácidos provenientes do metabolismo.
- C) Os ácidos gerados pelo metabolismo são acumulados, conseqüentemente, o pH aumenta.
- D) O aumento do pH pelo aumento da concentração de bicarbonato no organismo.
- E) O pH reduz em conseqüência da eliminação inadequada de  $\text{CO}_2$ .

As macromoléculas constituem as principais unidades fundamentais das células, e conferem as mais diversas características dos seres vivos. Com base no conteúdo que

exploramos sobre a formação das proteínas, os carboidratos e os lipídios, e as suas respectivas funções dentro da célula, assinale a alternativa incorreta:

- A) Os aminoácidos são os constituintes das proteínas, e, de acordo com a sua sequência e natureza química, conferem a cada proteína uma identidade e propriedade química distinta.
- B) Os lipídios estruturais, como os triglicerídios, compõem os depósitos intracelulares presentes nas células adiposas, responsáveis pelo acúmulo de gordura.
- C) As proteínas, após terem sua síntese concluída, podem ainda não estar prontas para atuar. Muitas delas passarão por modificações, que incluem dobramentos, enovelamentos e/ou associações com outras cadeias polipeptídicas.
- D) O colesterol e os fosfolipídios são importantes constituintes das membranas plasmáticas celulares. Porém, o colesterol está presente apenas nas membranas de células animais.
- E) O glicogênio é um homopolímero de reserva das células animais, constituído pelo monossacarídeo glicose e possui uma cadeia ramificada.

Dentro do sistema de endomembranas que envolve um mecanismo altamente complexo e orquestrado para o transporte interno de moléculas, assim como a secreção de outras, encontramos uma organela membranosa altamente eficiente, denominada Retículo endoplasmático liso (REL). Assinale a alternativa correta com relação ao REL:

- A) Os ribossomos aderidos às membranas do retículo endoplasmático liso são responsáveis por sintetizar as proteínas, que, por sua vez, serão destinadas às diversas partes do corpo pelo Complexo de Golgi.



- B) Possui, como função principal, a síntese de lipídios, porém, também auxilia o organismo a converter substâncias tóxicas e é responsável pela quebra de glicogênio para obtenção de glicose.
- C) É uma organela que se apresenta de maneira uniforme em todas as células do organismo, e a produção de lipídios não varia de acordo com o tecido no qual cada célula está inserida.
- D) Os lipídios são completamente sintetizados nas membranas do retículo endoplasmático liso, na face que está voltada para o citosol das células.
- E) Possui estruturas achatadas, semelhantes à sacos membranosos, formando cisternas, que estão envolvidas na degradação de proteínas defeituosas marcadas com ubiquitina.

A seguir, são apresentadas cinco afirmativas que descrevem características sobre a organização e a estrutura de células eucarióticas. Assinale a alternativa cuja descrição não é compatível com a de uma célula do corpo humano:

- A) Material genético contido no núcleo, separado dos demais componentes do citoplasma pelo envoltório nuclear.
- B) Presença de parede celular composta principalmente pelo polissacarídeo celulose.
- C) Presença de organelas especializadas, como as mitocôndrias, que produzem energia para a célula.
- D) Presença de uma estrutura especializada em processos de modificação e secreção de proteínas.
- E) Presença de lisossomos, vesículas que contêm várias enzimas, e que têm por função a digestão intracelular.





## Atividades - Unidade II

Com relação às estruturas celulares e também às suas funções é correto o que se afirma em:

- A) O processamento final, classificação e direcionamento das proteínas ocorrem nos nucléolos.
- B) A energia que as células necessitam para executar suas funções é gerada pelas mitocôndrias.
- C) A membrana celular é uma camada composta por lipídeos, ácidos nucleicos e proteínas e atua como uma barreira impermeável.
- D) A bomba sódio/potássio é um tipo de transporte passivo através da membrana celular.
- E) Os ribossomos são organelas responsáveis pela degradação do peróxido de hidrogênio.

Com relação ao processo de síntese das proteínas é correto o que se afirma em:

- A) O código genético expressa-se através de códons, que consistem em uma sequência de três lipídios.
- B) O mRNA é a molécula de RNA que contém a informação para a produção das proteínas.
- C) Alguns códons não codificam proteínas e são chamados códons de iniciação.
- D) O mRNA é responsável por transportar os aminoácidos até os ribossomos.
- E) O sítio A é o local de entrada do tRNA iniciador no início da tradução.

Mitose e meiose são processos de divisão celular que, ocorrem em situações diferentes em um organismo. Esses processos envolvem replicação e distribuição do DNA entre as células filhas (mitose) ou germinativas (meiose). Considerando os processos de mitose e meiose, analise as afirmativas abaixo e julgue o que for CORRETO:

- A) A mitose é um processo de divisão celular responsável pela variabilidade genética.
- B) O ciclo celular é dividido em quatro fases sucessivas: G1, S, G2 e M.
- C) As células germinativas surgem do processo de mitose.
- D) A prófase é o estágio em que os cromossomos se encontram no nível máximo de condensação.
- E) Durante a meiose I, na prófase I, a fase em que os cromossomos se encontram no nível máximo de condensação é o leptóteno.

Entre os diversos tecidos do corpo humano, pode-se citar os tecidos muscular e cartilaginoso. O tecido muscular, é responsável pelos movimentos do corpo, já o tecido cartilaginoso desempenha a função de suporte de tecidos moles, entre outras funções. Considerando os tecidos muscular e cartilaginoso analise as afirmativas abaixo e, julgue o que for CORRETO:

- A) O tecido muscular é formado por células chamadas condrócitos, que ocupam cavidades chamadas lacunas.
- B) As microfibrilas são formadas por filamentos grossos e finos.

- C) As células do tecido cartilaginoso recebem nutrientes através dos vasos sanguíneos deste tecido.
- D) A membrana das células musculares é chamada de sarcoplasma.
- E) Os íons relacionados com a contração do tecido muscular esquelético são os íons cloreto.



## Atividades - Unidade III

O conjunto de todas as reações bioquímicas que ocorrem em um organismo é definido como metabolismo, que pode ser dividido em catabolismo e anabolismo. Com relação a esta afirmativa, analise as seguintes afirmativas e julgue o que for CORRETO:

- A) No catabolismo, as moléculas nutrientes são sintetizadas a partir de moléculas simples.
- B) O ATP pode ser formado quando um composto com valor de energia livre padrão acima dele transfere o grupo fosfato para o ADP.
- C) No anabolismo, moléculas nutrientes são quebradas e utilizadas para geração de energia.
- D) O ATP é composto por adenosina e dois grupos fosfato.
- E) Em reações de oxirredução, o composto oxidado ganha elétrons e o composto reduzido perde elétrons.

A glicólise é um exemplo de metabolismo catabólico, onde a molécula de glicose é degradada até piruvato acompanhado pela formação de ATP, ou seja, a produção de energia para célula. Com relação a essa via metabólica, marque a alternativa CORRETA:

- A) A primeira reação da glicólise é a fosforilação do gliceraldeído.
- B) A degradação da glicose na via glicolítica ocorre em dez reações.

- C) A hexoquinase catalisa a fosforilação da frutose-6-fosfato, sendo esta uma enzima reguladora.
- D) A di-hidroxiacetona é diretamente degradada nas próximas etapas da via glicolítica.
- E) Durante a glicólise, ocorre a formação de quatro ATP que corresponde ao rendimento da reação.

O ciclo do ácido cítrico é o “ponto central” do sistema metabólico, onde a maioria dos carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos são oxidados, além de produzir numerosos precursores biossintéticos. Como relação à essa via metabólica, marque a alternativa CORRETA:

- A) O ciclo do ácido cítrico ocorre no citosol das células.
- B) O ciclo do ácido cítrico consiste na oxidação do grupo acetil da acetil-CoA.
- C) A molécula de piruvato produzida pelo ciclo da glicólise entra diretamente no ciclo do ácido cítrico.
- D) A sexta reação do ciclo consiste na formação do fumarato que, assim como as demais, ocorre na matriz mitocondrial e tem o  $\text{NAD}^+$  como receptor de elétrons.
- E) A última reação do ciclo do ácido cítrico consiste na formação do fumarato.

A fosforilação oxidativa é o estágio final do metabolismo produtor de energia nos organismos aeróbicos, onde os elétrons são transferidos do NADH para o oxigênio, que é o receptor final de elétrons. Com relação à essa via metabólica, analise as seguintes afirmativas e marque a alternativa CORRETA:

- A) O complexo I catalisa a transferência de elétrons do succinato para o FAD.
- B) Na cadeia transportadora de elétrons, os prótons que foram transferidos para fora da matriz mitocondrial no espaço intermembranas, formam um gradiente eletroquímico positivo.
- C) O complexo II tem a função de transferir o átomo de hidrogênio do NADH para o espaço entre as membranas mitocondriais.
- D) Para ser convertido em uma molécula de água, o oxigênio fica ligado ao complexo I.
- E) Os prótons presente no espaço intermembrana retornam à matriz através da proteína  $F_0$  que forma o complexo I.





## Atividades - Unidade IV

Os ácidos graxos contêm longas cadeias carbônicas que são montadas numa sequência repetitiva de reações divididas em quatro etapas. Usando seu conhecimento sobre a síntese dos ácidos graxos, analise as afirmativas abaixo e julgue o que for CORRETO:

- A) Na etapa 1, devido a condensação dos grupos ativados acetil e malonil, ocorre a liberação de uma molécula de  $O_2$ .
- B) Na etapa 2, a redução do grupo carbonila é catalisada pela  $\beta$ -cetoacil-ACP redutase.
- C) Na etapa 3, os elementos da água são adicionados nos carbonos C-2 e C-3 do D- $\beta$ -hidroxibutiril-ACP.
- D) Na etapa 3, o produto *trans*- $\Delta^2$ -butenoil-ACP é catalisado pela  $\beta$ -cetoacil-ACP redutase.
- E) Na etapa 2, a dupla ligação do *trans*- $\Delta^2$ -butenoil-ACP é reduzida para formar butiril-ACP.

Em relação ao processo de oxidação de ácidos graxos, se o ácido graxo a ser oxidado for poliinsaturado, o processo possui passos enzimáticos adicionais. Qual das alternativas relaciona um destes passos?

- A) O transporte do radical acila através da mitocôndria, do citosol para a matriz e é mediado pelo carreador específico carnitina translocase.
- B) A isomerização pela enoil-CoA isomerase e auxílio 2,4-dienoil-CoA redutase para retornar ao ciclo.

- C) A formação de um resíduo de propionil-CoA, através de uma sequência de reações enzimáticas é convertido em succinil-CoA.
- D) O ácido graxo prossegue até que todo o acil-CoA graxo seja totalmente oxidado e convertido em acetil-CoA.
- E) A condensação de duas moléculas de acetil-CoA para formar a acetoacetil-CoA.

A gliconeogênese é uma via metabólica onde ocorre a síntese de glicose à partir de compostos como lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos, que não são hexoses. Com relação à essa via, analise as afirmativas abaixo e julgue o que for CORRETO:

- A) Na gliconeogênese, o oxaloacetato produzido nas mitocôndrias é transportado diretamente para o citosol.
- B) As diferenças entre glicólise e gliconeogênese estão nas três reações irreversíveis da glicólise.
- C) Os ciclos fúteis ocorrem em condições fisiológicas normais.
- D) No fígado, o glicogênio é quebrado ao entrar na via glicolítica e fornece ATP que é distribuído para o tecidos periféricos.
- E) A enzima glicogênio sintase catalisa a ligação entre duas moléculas de glicose isolada.

O ciclo da ureia consiste em uma sequência de reações bioquímicas com o objetivo de produzir ureia à partir da amônia. Assinale a alternativa que relaciona corretamente a ordem em que os produtos são formados na reação:

- A) Formação de carbamil fosfato - formação de arginino-succinato - formação da ureia e ornitina - formação da arginina e fumarato.
- B) Formação de carbamil fosfato - formação de arginino-succinato - formação da arginina e fumarato - formação da ureia e ornitina.
- C) Formação de carbamil fosfato - Formação da arginina e fumarato - Formação de arginino-succinato - Formação da ureia e ornitina.
- D) Formação de arginino-succinato - Formação de carbamil fosfato - Formação da arginina e fumarato - Formação da ureia e ornitina.
- E) Formação de carbamil fosfato - Formação de arginino-succinato - Formação da arginina e ornitina - Formação da ureia e fumarato.