ANDRÉA RAMALHO

NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS

UMA ABORDAGEM METABÓLICA E TERAPÊUTICA



Atheneu

Nutrientes e Compostos Bioativos

Uma Abordagem Metabólica e Terapêutica



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Nutrientes e Compostos Bioativos

Uma Abordagem Metabólica e Terapêutica

Andréa Ramalho

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo
2022

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 18° andar*
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

N97

Nutrientes e compostos bioativos : uma abordagem metabólica e terapêutica / editora Andréa Ramalho. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.
: il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-530-1

1. Nutrientes. 2. Compostos bioativos. 3. Nutrição. I. Ramalho, Andréa. II. Título.

22-77401 CDD: 613.28
CDU: 613.2

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643
26/04/2022 27/04/2022

Ramalho, A.
Nutrientes e Compostos Bioativos – Uma Abordagem Metabólica e Terapêutica

©Direitos reservados à Editora Atheneu – Rio de Janeiro, São Paulo, 2022.

Seção 1

Aspectos Gerais sobre Nutrientes e Compostos Bioativos

Aspectos Gerais sobre o Metabolismo de Macronutrientes

1

• Andréa Ramalho • Andrea Matos • Adryana Cordeiro

CARBOIDRATOS

Introdução

Os glicídios são compostos orgânicos constituídos de carbono, hidrogênio e oxigênio, frequentemente na proporção de 1:2:1. Correspondem à fórmula geral $C_nH_2O_n$. Devido a esse fato, costumam ser denominados "hidratos de carbono" ou "carboidratos". Entretanto, essa fórmula não se aplica a certos carboidratos complexos, como oligossacarídeos, polissacarídeos e álcoois do açúcar (sorbitol, manitol, maltitol, lactitol e galactitol).

São sintetizados pelos vegetais a partir do dióxido de carbono e da água, sendo armazenados neles como amido e, nos seres humanos, como glicogênio. Na natureza, os carboidratos recebem a nomenclatura de acordo com o número de átomos de carbono presentes na cadeia: trioses (três carbonos), tetrose (quatro carbonos) e pentoses (cinco carbonos). Entretanto, os mais comumente encontrados são as pentoses (ribose, xilose ou arabinose) e as hexoses (glicose, frutose ou galactose).

Classificação

Os carboidratos podem ser encontrados na natureza como amido, açúcares simples ou polímeros complexos, como fibras dietéticas e outros compostos. O termo "açúcar" é frequentemente empregado como sinônimo de carboidrato, mas esse termo só se aplica à sacarose (açúcar de mesa). O açúcar mais abundante na natureza é a glicose, armazenada nas plantas como amido e nos animais como glicogênio.

Quimicamente, são classificados quanto à quantidade de cetonas ou aldeídos: poliidroxialdeídos, poliidroxicetonas, poliidroxiálcoois, poliidroxiácidos e seu derivados simples ou complexos, unidos por ligações glicosídicas. Quanto à estrutura e à cadeia molecular, classificam-se, principalmente, em: monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos.[1]

A forma mais simples de classificação dos carboidratos é pelo número de átomos de carbono presentes na molécula. Os monossacarídeos variam de três a sete ligações de carbono e, por serem monômeros, não são hidrolisáveis. Incluem-se, nessa cate-

goria, os carboidratos mais conhecidos: glicose, galactose, manose, xilose e arabinose (aldoses), além de frutose e sorbose (cetoses), sendo as hexoses mais abundantes na natureza, enquanto as pentoses só são encontradas em sua forma conjugada.

Os oligossacarídeos são cadeias curtas, de dois a dez monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas. As cadeias mais abundantes são os dissacarídeos, provenientes da união entre dois monossacarídeos. Exemplos: sacarose (D-glicose + D-frutose), lactose (D-glicose + D-galactose) e maltose (D-glicose + D-glicose).

Os polissacarídeos correspondem à união de mais de 20 monossacarídeos, como celulose, amido e glicogênio. Também chamados de glicanos, diferem-se um dos outros pelas unidades de monossacarídeos recorrentes, pelo comprimento da cadeia, pelo tipo de ligações e pelo grau de ramificações. Não há padrão de polimerização. Logo, apesar de terem alto peso molecular, não possuem massas definidas. A hidrólise é responsável pelas características sensoriais dos produtos, como viscosidade e consistência.

Classificam-se como homopolissacarídeos, constituídos por um tipo de monômero, ou heteropolissacarídeos, compostos de dois ou mais tipos de monômeros. Os primeiros podem ser utilizados como reserva energética (amido, glicogênio e dextrinas) ou estutural (celulose, quitina, peptideoglicanos).[2]

Principal polissacarídeo de reserva nas células animais, o glicogênio é composto de subunidades de glicose e é ramificado. Está presente, majoritariamente em grânulos, nos hepatócitos e no músculo esquelético. Assim como o amido, sofre ação das α-amilases e das glicosidases (enzimas da saliva e do intestino), que rompem as ligações glicosídicas α 1-4.

Funções

Os carboidratos representam 50% a 60% de uma dieta normal e possuem a função principal de fornecer energia ao organismo. O conteúdo energético dos carboidratos, determinado pelo método de calorimetria, é de, aproximadamente, 4 kcal/g. Para ser utilizado como fonte energética, o amido ou o glicogênio precisa ser hidrolisado a monossacarídeo.

A principal função dos carboidratos é energética, mas eles também são encontrados como parte de estruturas de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. A celulose é o principal carboidrato estrutural de plantas e é o polissacarídeo mais comum na natureza. Os seres humanos não possuem enzimas para digerir a celulose, que passa intacta pelo cólon, sendo metabolizada pelas bactérias colônicas em CO_2, água, metano e ácidos graxos de cadeia curta, que possuem importante função na manutenção do trofismo intestinal.

Os carboidratos são componentes essenciais aos organismos vivos e a glicose é uma substância indispensável aos tecidos. Em vertebrados, a neoglicogênese hepática e renal proporciona glicose, absolutamente necessária, dado que o tecido nervoso, a medula renal, os testículos, os eritrócitos e os tecidos embrionários requerem glicose como sua principal fonte de energia e retiram-na do sangue, pelo fato de não a poderem armazenar. Mesmo que a glicose possa ser substituída por ácidos graxos na produção de energia, é insubstituível em outras funções metabólicas, como a nutrição do sistema nervoso.[3,4]

Carboidratos na alimentação

Os carboidratos possuem funções importantes na alimentação. Além de conferirem sabor aos alimentos, eles são responsáveis por alterar o grau de hidratação (higroscopicidade), a cor, a textura e a viscosidade.

Estimativas do sabor doce de vários carboidratos para seres humanos são estabelecidas em relação a um padrão, que é a sacarose (100%). Nessa escala, a glicose representa 61% a 70%; a frutose, 130% a 180%; a maltose, 43% a 50%, e a lactose, 15% a 40%.

O açúcar branco é produto da purificação dos processos de concentração do açúcar da cana ou do suco da beterraba. O açúcar invertido é obtido pelo aquecimento da sacarose em meio ácido, sendo mais solúvel que a sacarose.

Os carboidratos também podem ser encontrados sob outras formas: amido de milho hidrolisado, xaropes de frutose derivados do amido de milho, amidos modificados, gomas, mucilagens, poliálcoois e outras formas, modificadas pela indústria com o objetivo de alterar textura, cor, viscosidade e sabor.

A indústria alimentícia tem utilizado os carboidratos de forma cada vez mais criativa, principalmente os polissacarídeos, como espessantes, estabilizantes, emulsificantes e agentes gelantes. Considerando que eles são a principal fonte de energia da dieta do ser humano, a indústria vem reduzindo o conteúdo calórico dos alimentos. Novos componentes, como amidos com baixo conteúdo calórico, açúcares alcoólicos e cetoexoses, têm sido alvo da indústria alimentícia.[4]

Digestão e absorção

Os carboidratos podem ser ingeridos de duas formas básicas: 1) vegetais crus ou processados, frutas ou grãos; e 2) carboidratos adicionados aos alimentos ou dissolvidos em bebidas.

A mastigação é a primeira etapa do processo digestivo dos carboidratos. Durante esse processo, o alimento vai se misturando à saliva, o que leva ao aumento da superfície de contato entre os grânulos de amido e a amilase salivar, reduzindo o tamanho das partículas em maltose e dextrina.

Com exceção dos monossacarídeos, os dissacarídeos e os polissacarídeos precisam ser hidrolisados para ser absorvidos. As enzimas responsáveis pela digestão do amido, α-amilase, estão presentes nas secreções salivares e pancreáticas.

No intestino, a digestão dos carboidratos é feita pelas enzimas presentes na borda em escova do epitélio e transportada através da membrana das microvilosidades das células da mucosa intestinal. O intestino delgado é constituído de microvilosidades, que conferem uma superfície absortiva única, em torno de 200 m^2, em média, nos humanos.[4]

A absorção dos carboidratos pode ocorrer, principalmente, de duas formas: difusão facilitada ou transporte ativo. Tanto um sistema quanto o outro dispõe de transportadores, mas um sistema é sódio-dependente, enquanto o outro, não.

Na difusão facilitada, o sistema de transporte é feito por proteínas de membrana encontradas na superfície de todas as células que transportam glicose a favor de seu gradiente de concentração. A energia para a transferência advém da diferença de concentração da glicose.

O transporte de alguns carboidratos é afetado pela quantidade de sódio presente no lúmen intestinal. Uma alta concentração de sódio na superfície mucosa das células facilita o transporte, enquanto uma baixa concentração desse íon inibe o influxo de açúcar para o interior das células epiteliais. Isso ocorre porque tanto a glicose quanto o sódio dividem o mesmo cotransportador.[4]

Os transportadores de glicose (GLUT) são proteínas com estruturas semelhantes, numeradas pela ordem de sua descoberta. O transporte ativo, independentemente do gradiente de concentração, é um processo que requer energia. Os cotransportadores movimentam a glicose contra seu gradiente de concentração. Eles estão presentes na borda em escova dos enterócitos e nas células epiteliais do túbulo proximal renal.

Somente monossacarídeos são absorvidos pelas células epiteliais. Por isso, todos os carboidratos ingeridos são digeridos até que assumam essa forma. A glicose e a galactose compartilham o mesmo cotransportador e são absorvidas na membrana apical por transporte ativo. A passagem do interior da célula para a corrente sanguínea ocorre por difusão facilitada, também mediante a presença do cotransportador. No caso da frutose, a absorção é independente de energia/cotransportador e ocorre por difusão, pois guarda uma relação linear com a concentração.

A má absorção de carboidratos é a falência em absorver um carboidrato de forma apropriada e por um sítio apropriado. Isso pode ocorrer por deficiência de enzima e do carreador ou secundariamente a uma enfermidade. Em alguns casos, ocorre por exceder a capacidade absortiva para aquele determinado carboidrato.

Metabolismo dos carboidratos

Glicólise

A glicose é o principal combustível energético para a maioria dos organismos, por ser rica em energia e por ser rapidamente metabolizada nos estoques de glicogênio, quando ocorrem demandas súbitas de energia.

A glicólise se caracteriza como uma via metabólica utilizada por todas as células do corpo, para extrair parte da energia contida na molécula da glicose. A glicólise constitui a etapa inicial no processo de oxidação completa de carboidratos, envolvendo o oxigênio molecular. Trata-se de uma rota central, quase universal, do catabolismo da glicose, a rota com o maior fluxo de carbono na maioria das células. A glicólise (degradação da glicose) é a única forma de obtenção de energia na ausência do oxigênio e a única fonte de energia metabólica em alguns tecidos de mamíferos e em dados tipos celulares.

A glicólise pode ocorrer em condições anaeróbicas ou aeróbicas. Na glicólise anaeróbica, não há participação de oxigênio, mesmo que ele esteja presente. Na glicólise aeróbica, o oxigênio é indispensável para sua realização. Para obtenção de energia (ATP) a partir de glicose, todas as células lançam mão de sua oxidação parcial a piruvato. Nas células anaeróbicas, a oxidação para nesse ponto. A conversão de glicose a piruvato permite aproveitar apenas uma parcela da energia total da glicose. Em organismos aeróbicos, a glicólise é o prelúdio do ciclo do ácido cítrico e da cadeia de transporte de elétrons, os quais, juntos, captam a maior parte da energia contida na glicose.

A etapa inicial da oxidação da glicose até a formação do piruvato ocorre em dez etapas, na presença ou na ausência de oxigênio, em uma sequência de reações denominada glicólise, uma via metabólica que se processa no citosol. Os primeiros cinco passos da glicólise constituem a fase preparatória (fase de investimento) e os cinco seguintes, a fase de geração de ATP (fase de rendimento). A glicose (seis carbonos) é fosforilada sob a ação da enzima hexocinase, às expensas de ATP, e a glicose-6-fosfato (G6P) gerada não pode sair da célula, visto que essa reação é irreversível. Quando o fígado necessita exportar glicose para outros tecidos, a G6P sofre a ação da enzima glicose-6-fosfatase, que catalisa a reação reversa daquela catalisada pela hexocinase. Essa enzima não é específica para a glicose, uma vez que ela também fosforila a frutose e a manose. A glicocinase é uma segunda enzima que catalisa a fosforilação específica da glicose no carbono 6 em mamíferos. A glicocinase seria uma enzima de reserva, capaz de aumentar a fosforilação da glicose, em caso de chegada excessiva desse monossacarídeo no fígado. Ela difere da hexocinase em outros aspectos, pois não é inibida por G6P, está presente no fígado e ausente em outros tecidos.

A G6P é transformada, em seguida, em seu isômero frutose-6-fostato (F6P), por ação da enzima fosfoglicoseisomerase. Finalmente, a F6P sofre ação da fosfofrutocinase, em presença de Mg^{2+}, e recebe uma segunda molécula de fosfato de um ATP, sendo transformada no composto frutose-1,6-bisfosfato. Essa reação também é irreversível e é catalisada pela ação de uma enzima alostérica, a fosfatase da frutose-1,6-difosfato, que libera fosfato inorgânico sem regenerar ATP.

Na segunda etapa, a frutose-1,6-bisfosfato sofre a ação da aldolase, gerando uma molécula de diidroxiacetona-fosfato e uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato (GAP). O gliceraldeído-3-fosfato continua na via glicolítica e a diidroxiacetona-fosfato forma uma nova molécula de gliceraldeído-3-fosfato, sob a ação da triose-fosfato-isomerase. Depois, ocorre a produção de 1,3-bisfosfoglicerato, composto gerado pela ação da enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase sobre o GAP. Essa enzima tem como coenzima a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD).

O composto 1,3-bisfosfoglicerato tem alto potencial energético, permitindo que, na reação seguinte, catalisado pela fosfogliceratocinase, haja produção de ATP. Na reação seguinte, a enzima fosfogliceromutase reposiciona a posição do grupo fosfato 3-fosfoglicerato, dando origem a 2-fosfoglicerato (grupo fosfato ligado ao carbono 2) e preparando o substrato para a próxima reação. A reação que se segue é uma reação de desidratação catalisada pela enzima enolase. O 2-fosfoglicerato é desidratado, formando uma molécula de água e fosfoenolpiruvato (PEP), um composto altamente energético. Foi devido a essa configuração energética que o grupo fosfato foi transferido da posição 3 para a posição 2, na reação anterior. A outra reação em que ocorre síntese de ATP é catalisada pela piruvatocinase, enzima que transforma fosfoenolpiruvato em piruvato. Essa é a terceira reação irreversível da via glicolítica (**Figura 1.1**).

O piruvato obtido na degradação extramitocontrial da glicose pode passar para lactato no próprio citosol ou pode penetrar nas mitocôndrias. Nelas, pode sofrer descarboxilação oxidativa e gerar acetil-CoA e, também, oxalacetato, reforçando o ciclo de Krebs. A acetil-CoA oriunda da oxidação do piruvato pode ser oxidada até CO_2 e água (glicólise aeróbica total).[1,2]

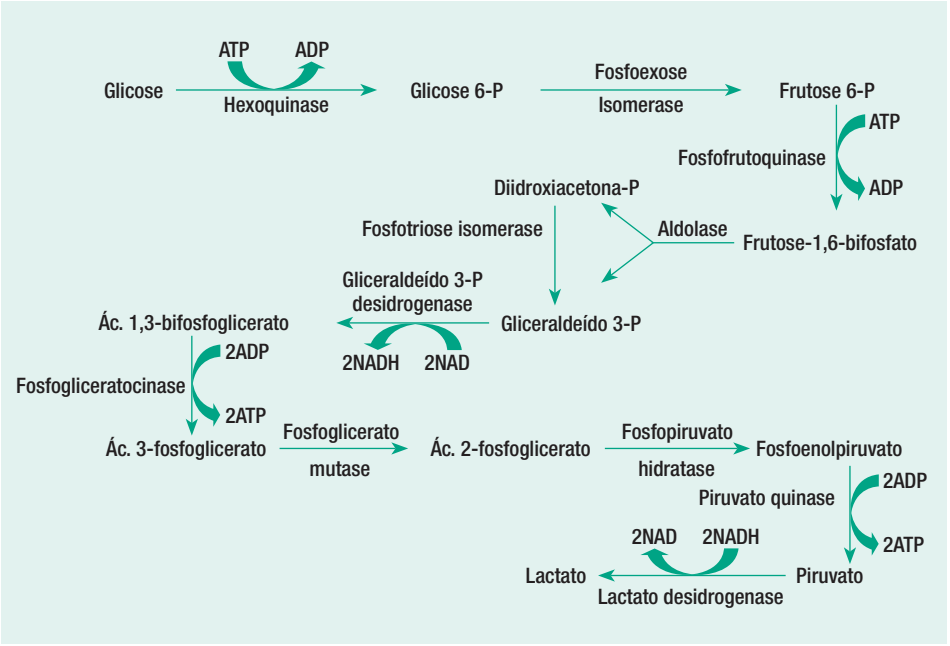

Figura 1.1 Glicólise anaeróbica (Fonte: próprio autor).

Destino do piruvato

Existem três vias importantes, que podem ser tomadas pelo piruvato formado:

- **Formação de etanol:** em alguns microrganismos, como a levedura da cerveja, o piruvato formado a partir da glicose é convertido anaerobicamente em etanol e CO_2, em um processo denominado fermentação alcoólica.
- **Redução a lactato:** quando alguns tecidos animais precisam funcionar anaerobicamente, especialmente o músculo esquelético em atividade vigorosa, o piruvato formado na glicólise não pode ser oxidado, devido à baixa pressão de O_2. Nessas condições, o piruvato é reduzido a lactato.
- **Formação de acetil-CoA:** nos organismos aeróbicos, a glicólise é apenas o primeiro passa da degradação completa da glicose a CO_2 e H_2O, pois se pode extrair muito mais energia de glicose. O piruvato acumulado no citosol penetra nas mitocôndrias, nas quais, por meio de sua descarboxilação, forma acetil-coenzima A (acetil-CoA), que será oxidada, gerando ATP no ciclo do ácido cítrico e da cadeia transportadora de elétrons.[3]

Metabolismo do lactato e ciclo de Cori

Ciclo de Cori ou via glicose-lactato-glicose consiste na conversão da glicose em lactato, produzido pelo músculo durante um período de privação de oxigênio. O lactato é captado pelo fígado e reconvertido em glicose, mediante uma cooperação metabólica entre músculos e fígado.

Durante o metabolismo aeróbio normal, o piruvato é oxidado a CO_2 e H_2O pelo ciclo de Krebs e pela cadeia respiratória, gerando ATP, em presença de oxigênio. Entretanto, quando o oxigênio disponível nos tecidos musculares não é suficiente para oxidar totalmente o piruvato, esse composto é reduzido a lactato, disponibilizando ATP aos músculos, mesmo na ausência de oxigênio.

O lactato acumulado no tecido muscular difunde-se posteriormente para a corrente sanguínea, sendo convertido à glicose no fígado. Nessas circunstâncias metabólicas, continua a ocorrer uma respiração acelerada por algum tempo: o O_2 extra consumido nesse período promove a fosforilação oxidativa no fígado e, consequentemente, uma produção elevada de ATP. A glicose, a partir do lactato, é transportada de volta aos músculos para consumo imediato ou é armazenada sob a forma de glicogênio.

Como visto, o lactato não deve ser encarado como um produto de desgaste metabólico. Pelo contrário, proporciona uma fonte valiosa de energia química, que se acumula como resultado do exercício intenso. Quando se torna novamente disponível uma quantidade suficiente de oxigênio durante a recuperação ou quando o ritmo do exercício diminui, NAD+ (coenzima NADH em sua forma oxidada) varre os hidrogênios ligados ao lactato para subsequente oxidação, a fim de formar ATP.

Os esqueletos de carbono das moléculas de piruvato, formados novamente a partir do lactato, serão oxidados durante o exercício para a obtenção de energia ou serão sintetizados **(transformados)** para glicose **(gliconeogênese)** no ciclo de Cori (**Figura 1.2**). O ciclo de Cori não serve apenas para remover o lactato, mas também o utiliza para reabastecer as reservas de glicogênio depletadas no exercício intenso.[4]

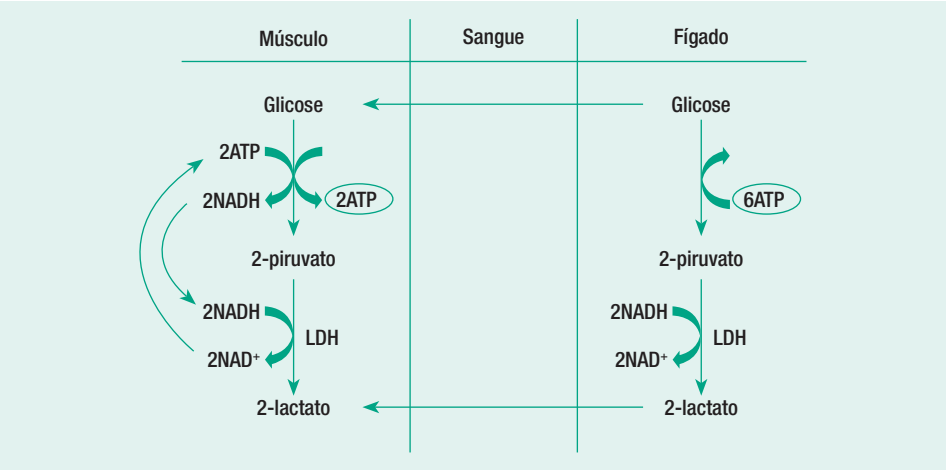

Figura 1.2 Ciclo de Cori (Fonte: próprio autor).

A neoglicogênese ou gliconeogênese é uma via biossintética, na qual a glicose é sintetizada por precursores não glicídicos. Sua função é a produção de glicose, a partir de compostos que não sejam hexoses, fornecendo ao organismo uma rota alternativa de obtenção desse monossacarídeo, que não seja simplesmente ingerindo carboidratos. Ocorre principalmente no fígado e também, em menor proporção, no córtex renal.

Os precursores mais importantes da glicose na neoglicogênese em animais são o lactato, o piruvato, o glicerol, o propionato e a maioria dos aminoácidos. Embora a glicogenólise hepática (formação de glicose a partir do glicogênio armazenado no fígado) seja, durante as primeiras horas de jejum, a principal fonte da glicose para o sangue, a gliconeogênese vai sendo cada vez mais importante, à medida que o tempo de jejum aumenta.[4]

Mais importantes que o lactato como fonte de carbono para a neoglicogênese são os aminoácidos. Em jejum, a hidrólise das proteínas aumenta e o esqueleto carbonado da maioria dos aminoácidos libertados no processo hidrolítico pode gerar glicose no fígado. Nesse contexto, são particularmente importantes a alanina e o glutamato. A alanina pode, por transaminação, gerar piruvato, o qual pode, pela ação de sua carboxilase, gerar um intermediário do ciclo de Krebs, o oxalacetato, que, pela enzima piruvatocarboxilase, será convertido em malato dentro da mitocôndria e, fora dela, é reconvertido em oxaloacetato, que será convertido em fosfoenolpiruvato pela enzima fosfoenolpiruvato-carboxiquinase. O fosfoenolpiruvato citoplasmático formado pode, por ação das mesmas enzimas, converter-se em glicose. A conversão da alanina em glicose envolve enzimas e transportadores da lançadeira do malato a operar em sentido inverso ao que ocorre na glicólise aeróbia.[5]

O glutamato também pode, por transaminação ou por ação da glutamato desidrogenase, gerar um intermediário do ciclo de Krebs, o α-cetoglutarato. O α-cetoglutarato pode gerar malato, que, saindo da mitocôndria, pode oxidar-se a oxalacetato (desidrogenase do malato). O oxalacetato pode, via fosfoenolpiruvato, gerar glicose. Assim como no caso da alanina, também aqui, a enzima diretamente responsável pela redução do NAD+ citoplasmático é a desidrogenase do malato citoplasmático (**Figura 1.3**).

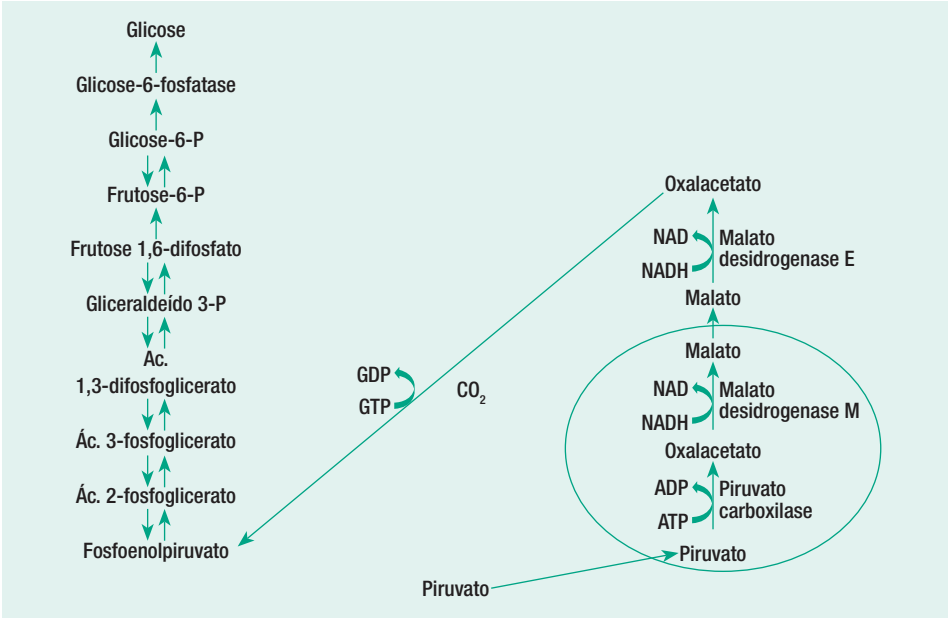

Figura 1.3 Neoglicogênese (Fonte: próprio autor).

A lipólise no tecido adiposo também liberta glicerol para o sangue. Ao contrário do que acontece em muitos tecidos, no fígado e no rim existe uma enzima que é capaz de catalisar a transformação do glicerol em glicerol-3-P, iniciando o processo de conversão do glicerol em glicose.

Glicogenogênese e glicogenólise

Quando há disponibilidade de mais glicose do que a necessária no momento, ocorre um acúmulo desse excesso sob forma de homopolissacarídeos. O amido e o glicogênio são polímeros de glicose armazenáveis e potencialmente utilizáveis. Em situações de rápida necessidade de grande quantidade de glicose, as reservas são metabolizadas. Tecidos animais, como o hepático, esgotam suas reservas rapidamente, enquanto outros tecidos, como o músculo esquelético, jamais mobilizam integralmente as reservas.[1]

O amido é um homopolissacarídeo encontrado nos vegetais e apresenta como unidade de repetição resíduos de maltose. Por hidrólise ácida, o amido produz somente glicose. Durante a hidrólise do amido, formam-se produtos intermediários, as dextrinas, que apresentam massa molecular mais baixa. A hidrólise do amido pode ser assim esquematizada:

$$\text{Amido} \rightarrow \text{Dextrinas} \rightarrow \text{Maltose} \rightarrow \text{Glicose}$$

O glicogênio constitui o glicídio de reserva dos animais. É encontrado na maior parte dos tecidos, principalmente no fígado e nos músculos. O glicogênio possui uma estrutura muito semelhante à da amilopectina (produto da hidrólise química do amido), mas apresenta um número maior de ramificações. Entre duas ramificações, não há mais de 8 a 12 resíduos de glicose.

A glicogênese é a síntese de glicogênio a partir de hexoses como glicose, frutose e galactose. Quando essa síntese se realiza às expensas de compostos não glicídicos, como lactato, glicerol e aminoácidos, o processo é denominado gliconeogênese.

O fígado possui a enzima glicose-6-fostatase. Sendo assim, a glicogenólise hepática tem como produto final a glicose, que, por ação enzimática específica, sai do hepatócito para a circulação, para manter a glicemia.

A glicogenólise muscular tem como produto final a glicose-6-fosfato, que não pode ser utilizada para manter a glicemia. A glicose-6-fosfato pode ser oxidada pelo músculo até Co_2 e H_2O ou transformada em lactado, de forma anaeróbica. A transformação do glicogênio muscular em lactato é importantíssima na produção de ATP para a contração muscular rápida. O lactato formado ganha a circulação e chega ao fígado, onde se transforma em glicose para imediata utilização ou se armazena na forma de glicogênio.

Em razão de condições metabólicas próprias, o fígado é um órgão de utilização do lactato para armazenar glicogênio, enquanto o músculo é produtor de lactato a partir de seu glicogênio. A glicogenólise hepática constitui um mecanismo de sustentação da glicemia e a glicogenólise muscular, um mecanismo de sustentação energética para a contração muscular.[1]

LIPÍDIOS

Introdução

Lipídios são compostos orgânicos que contêm hidrocarbonetos, os quais são a base para a estrutura e para a função das células vivas. Pertencem à família heterogênea de substâncias que são hidrofóbicas e, por isso, insolúveis ou com limitação de solubilidade em água e em solventes orgânicos, como clorofórmio e metanol.

As moléculas lipídicas contêm grandes porções de hidrocarbonetos, mas não correspondem muito à função do grupo polar, o que explica seu comportamento de solubilidade. Portanto, os lipídios, como não são polares, são solúveis em ambientes não polares, ou seja, não são solúveis em água, porque a água é polar. Entre as funções dessas moléculas está o armazenamento de energia (triacilglicerol), a construção de estruturas importantes das membranas celulares e a proteção do organismo contra lesões e choques ou variações de temperatura.[6]

Os lipídios são, principalmente, derivados de ácidos graxos com uma longa cadeia: ésteres, amidas com (fosfo)álcool, aminas etc., como gorduras e óleos (TAG), certas vitaminas (A e D, por exemplo), hormônios esteroides, eicosanoides, prostaglandinas e a maioria das não proteínas, componentes de membrana (fosfolipídios, glicolipídios e colesterol).[7]

Ácidos graxos

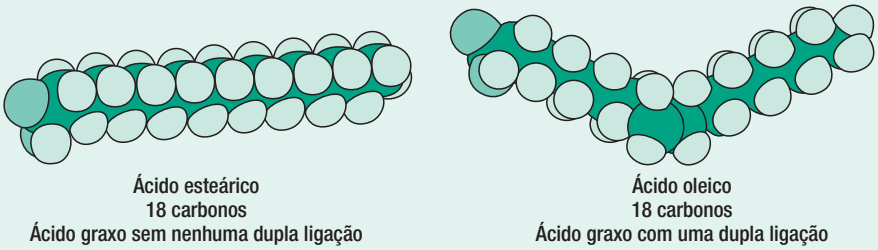

Figura 1.4 Modelo e exemplificação de ácidos graxos saturado e insaturado (Fonte: próprio autor).

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos (ou ácidos orgânicos), geralmente com longas caudas alifáticas correntes, saturadas ou não saturadas. Quando um ácido graxo é saturado, é uma indicação de que não há ligações duplas carbono-carbono; se o ácido graxo é saturado, é uma indicação de que tem pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Os ácidos saturados têm pontos de fusão mais elevados do que os ácidos insaturados com tamanho correspondente.

Se um ácido graxo tem mais de uma ligação dupla, é uma indicação de que é um ácido graxo poliinsaturado. A maioria dos ácidos graxos encontrados na natureza contêm número par de átomos de carbono e não são ramificados.

Os ácidos graxos saturados têm pontos de fusão mais elevados, devido à sua capacidade de unir as moléculas, levando-os a uma forma semelhante à haste reta. Ácidos graxos insaturados, por outro lado, têm ligações cis-duplas, que criam uma torção em sua estrutura que não permite que eles agrupem suas moléculas em forma de haste reta.[7] Segundo a Food and Agriculture Organization (FAO), o consumo de gorduras deve ser restrito a algo entre 15% e 30% do total da ingestão diária de energia, enquanto a ingestão de gorduras saturadas deve ser restrita a menos de 10%.[8]

Classificação dos lipídios

Lipídios que são ésteres ou amidas de ácidos graxos são classificados como:

- **Ceramidas:** são ésteres de ácido carboxílico em que ambos os grupos R são uma cadeia de hidrocarbonetos longa e reta. Executa funções externas de proteção.
- **Triacilglicerol:** são triésteres de ácido carboxílico de gliceróis. Eles são uma importante fonte de energia bioquímica.
- **Glicerolipídios:** são triésteres de glicerol, que contêm diésteres de fosfato carregados. Eles ajudam a controlar o fluxo de moléculas dentro e fora das células.
- **Esfingomielinas:** são amidas derivadas de um álcool amino e também contêm carga de grupos diéster fosfato. Eles são essenciais para a estrutura das membranas celulares.
- **Glicolipídios:** são amidas derivadas de esfingosina e contêm grupos de carboidratos polares. Na superfície da célula, eles se conectam, para comporem mensageiros intracelulares.

Lipídios que não são ésteres ou amidas são:

- **Esteroides:** eles realizam várias funções como hormônios e contribuem para a estrutura das membranas celulares.
- **Eicosanoides:** são ácidos carboxílicos, um tipo especial de químico intracelular mensageiro.

Ceramidas

As ceramidas são ésteres formados a partir de ácidos carboxílicos de cadeia longa e álcoois longos, sendo vistas por toda a natureza. As folhas e os frutos de muitas plantas têm revestimentos de cera, os quais podem protegê-los da desidratação e de pequenos predadores. As penas das aves e a pele de alguns animais têm revestimentos semelhantes, que servem como repelente de água.

Gorduras e óleos

Os triacilgliceróis (TAG) são os produtos de uma reação em que três grupos OH de glicerol são esterificados com ácidos graxos. Um TAG simples contém três dos mesmos componentes de ácidos graxos. Um TAG misto contém dois ou três diferentes componentes de ácidos graxos e são mais comuns do que simples TAG.

Gordura é o nome dado a uma classe de triglicérides que aparecem como sólido ou semissólido à temperatura ambiente, estando presente, principalmente, nos ani-

mais[9]. Óleo é o nome dado aos triglicerídeos da classe que aparecem como um líquido à temperatura ambiente. Os óleos estão presentes principalmente nas plantas e, às vezes, nos peixes.

As gorduras geralmente consistem de ácidos graxos saturados, enquanto os óleos geralmente consistem em ácidos graxos insaturados. O fato de que as caudas de ácidos graxos saturados podem se agrupar intimamente permite aos TAG apresentar pontos de fusão relativamente altos, o que, por sua vez, lhes permite aparecer como sólidos à temperatura ambiente. O oposto vale para ácidos graxos insaturados: suas caudas não podem ser alinhadas bem juntamente, de modo que eles tenham pontos de fusão relativamente baixos, o que faz com que eles apareçam como líquidos à temperatura ambiente. Por um processo conhecido como hidrogenação catalítica, algumas ligações duplas dos óleos poliinsaturados ou todas elas podem ser reduzidas, o que lhes permitirá ser sólidos à temperatura ambiente.

A margarina e a gordura originária de óleos vegetais (isto é, óleo de soja e óleo de cártamo) têm sido hidrogenados. Esse processo é chamado de "endurecimento de óleos". Quando gorduras são consumidas, a hidrólise corporal é a gordura da dieta no intestino que regenera o glicerol e os ácidos graxos. Sabões são sais de sódio ou potássio de ácidos de gorduras. Assim, os sabonetes são obtidos quando as gorduras ou os óleos são hidrolisados sob condições básicas.

Membranas

Membranas são bicamadas lipídicas que atuam como um limite para várias estruturas celulares. No entanto, elas também permitem a transferência cuidadosa de íons e moléculas orgânicas dentro e fora da célula.

Fosfolipídios

As membranas são principalmente feitas de fosfolipídios, que são fosfoacilgliceróis. Os triacilgliceróis e os fosfoacilgliceróis são semelhantes, mas o grupo OH terminal do grupo fosfoacilglicerol é esterificado com ácido fosfórico, em vez de um ácido graxo que leva à formação de ácido fosfatídico. O nome fosfolipídio vem do fato de que os fosfoacilgliceróis são lipídios que contêm um grupo fosfato. Principais propriedades:

- **Efeito hidrofóbico:** as caudas lipídicas hidrofóbicas evitam a água, mas associam-se umas às outras, resultando em bicamada fosfolipídica.
- **Função biológica principal:** atua como membrana celular.

Prostaglandinas

A prostaglandina é qualquer membro de um grupo de compostos lipídicos derivados enzimaticamente de ácidos graxos e tem funções importantes no corpo dos animais. Cada prostaglandina contém 20 átomos de carbono, incluindo um anel de 5 carbonos. As prostaglandinas são responsáveis por uma série de efeitos fisiológicos, como inflamação, pressão arterial (PGE_2), coagulação do sangue (PGI_2), febre, dor, indução do trabalho de parto (PGF_2 alfa) e ciclo vigília-sono.

As prostaglandinas são nomeadas seguindo a fórmula de PGX, na qual X designa grupos funcionais do anel de cinco membros. PGA, PGB e PGC contêm um grupo carbonilo e uma ligação dupla no anel de cinco membros. A localização da ligação dupla determina se uma prostaglandina é PGA, PGB ou PGC. PGD e PGE são beta-hidroxicetonas. PGF são 1,3-dióis. O subscrito indica o total de ligações duplas nas cadeias laterais, enquanto "alfa" e "beta" indicam um diolcis e um dioltrans, respectivamente.[9]

Esteroides

Os mensageiros químicos em nossos corpos são conhecidos como hormônios que são compostos orgânicos sintetizados nas glândulas e entregues pela corrente sanguínea a certos tecidos, para estimular ou inibir um processo desejado. Esteroides são um tipo de hormônio, geralmente reconhecidos por seu esqueleto tetracíclico.

Todos os esteroides são produtos da via biossintética da acetil-CoA, que produz o colesterol. O colesterol é o esteroide mais comumente encontrado por animais. Alguns esteroides importantes são mostrados a seguir (**Figura 1.5**).

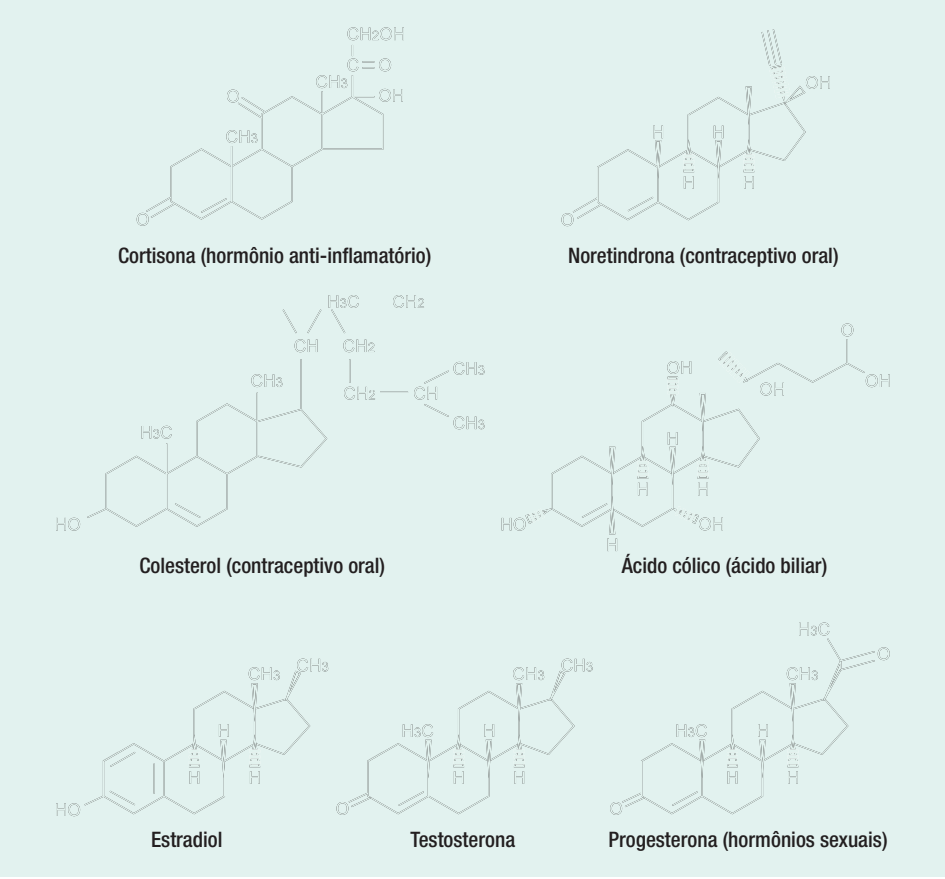

Figura 1.5 Principais esteroides (Fonte: próprio autor).

Digestão e absorção dos lipídios

A maior parte da gordura na dieta humana está na forma de TAG, que consiste em três ácidos graxos ligados ao glicerol. No trato digestivo, o TAG é hidrolisado pela enzima lipase pancreática, para liberação de ácidos graxos livres e monoglicerídeos.

Emulsificação e digestão

A questão-chave na digestão e na absorção de gorduras é a da solubilidade: os lipídios são hidrofóbicos e, portanto, são pouco solúveis no ambiente aquoso do trato digestivo. A enzima digestiva lipase pancreática é solúvel em água e só pode funcionar na superfície dos glóbulos de gordura. A digestão é muito auxiliada pela emulsificação, ou seja, a quebra de glóbulos de gordura em gotículas de emulsão muito menores. Sais biliares e fosfolipídios são moléculas anfipáticas que estão presentes na bile. A motilidade no intestino delgado separa os glóbulos de gordura em pequenas gotículas, que são revestidas com sais biliares e fosfolipídios, impedindo que as gotículas da emulsão se reafirmem.

A digestão ocorre nas gotículas de emulsão. A emulsificação aumenta muito a área de superfície em que a lipase pancreática solúvel em água pode trabalhar para digerir TAG. Outro fator que ajuda é a colipase, uma proteína anfipática que se liga à lipase pancreática e ancora-a à superfície da gota de emulsão.

Micelas

Após a digestão, monoglicerídeos e ácidos graxos associam-se a sais biliares e a fosfolípides para formar micelas. As micelas são cerca de 200 vezes menores que as gotículas de emulsão (4 nm a 7 nm *versus* 1 μm para gotículas de emulsão). As micelas são necessárias porque transportam os monoglicerídeos pouco solúveis e os ácidos graxos para a superfície do enterócito, onde podem ser absorvidos. Além disso, as micelas contêm vitaminas lipossolúveis e colesterol.

Absorção

Micelas estão constantemente quebrando e se reformando, alimentando uma pequena "cisterna" de monoglicerídeos e ácidos graxos que estão em solução. Apenas monoglicerídeos e ácidos graxos livremente dissolvidos podem ser absorvidos, não as micelas. Devido à sua natureza não polar, monoglicerídeos e ácidos graxos podem se difundir pela membrana plasmática do enterócito. Alguma absorção pode ser facilitada por proteínas de transporte específicas.

Quilomícrons

Uma vez dentro do enterócito, monoglicerídeos e ácidos graxos são ressintetizados em TAG. O TAG é embalado, juntamente com colesterol e vitaminas lipossolúveis, em quilomícrons. Os quilomícrons **são lipoproteínas, partículas especiais que são projetadas para o transporte de lipídios na circulação**.

Os quilomícrons são liberados por exocitose na superfície basolateral dos enterócitos. Por serem partículas, são muito grandes para entrar nos capilares típicos. Em vez disso, eles entram em capilares linfáticos, que entram no centro de cada vilo. Os quilomícrons, então, fluem para a circulação via vasos linfáticos, que drenam para a circulação geral nas grandes veias do tórax.

Quilomícrons entregam TAG absorvido às células do corpo. O TAG em quilomícrons e outras lipoproteínas é hidrolisado pela lipoproteína lipase, uma enzima encontrada nas células endoteliais capilares. Monoglicerídeos e ácidos graxos liberados da digestão de TAG, em seguida, difundem-se em células.

Colesterol

O colesterol é um esteroide, um membro da classe de lipídios que contém os mesmos quatro sistemas de anel. O colesterol serve a dois propósitos importantes: como um componente das membranas celulares e como um dos materiais de partida para a síntese de todos os outros esteroides.[10]

O colesterol é uma molécula biológica extremamente importante, que desempenha funções na estrutura da membrana, além de ser precursora da síntese dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Tanto o colesterol da dieta quanto o sintetizado de novo são transportados pela circulação em partículas de lipoproteína. Isso acontece, também, com os ésteres de colesterol, a forma pela qual o colesterol é armazenado nas células. Devido a seu importante papel na função da membrana, todas as células expressam as enzimas da biossíntese do colesterol.

A síntese e a utilização do colesterol devem ser rigorosamente reguladas para evitar o acúmulo excessivo e a deposição anormal dentro do corpo. De particular importância clínica é a deposição anormal de colesterol e lipoproteínas ricas em colesterol nas artérias coronárias. Essa deposição, que eventualmente leva à aterosclerose, é o principal fator contribuinte nas doenças das artérias coronárias.

Biossíntese do colesterol

Um pouco menos da metade do colesterol no corpo deriva da biossíntese de novo. A biossíntese no fígado é responsável por, aproximadamente, 10% e, nos intestinos, 15% da quantidade produzida por dia. A via de biossíntese do colesterol envolve enzimas que estão no citoplasma: microssomas e peroxissomas. A síntese de colesterol, como a da maioria dos lipídios biológicos, começa a partir do grupo acetato de dois carbonos de acetil-CoA. Os passos iniciais na via da biossíntese do colesterol são chamados coletivamente de via do mevalonato, que culmina com a síntese da molécula isoprenoide, isopentenilpirofosfato (IPP).[10]

O acetil-coenzima A (acetil-CoA) utilizado para a biossíntese do colesterol é derivado de uma reação de oxidação (por exemplo, ácidos graxos ou piruvato) na mitocôndria e é transportado para o citoplasma pelo mesmo processo descrito para a síntese de ácidos graxos. O acetil-CoA também pode ser sintetizado a partir do acetato citosólico, derivado da oxidação citoplasmática do etanol, que é iniciada pela desidrogenase alcoólica citoplasmática (ADH). Todas as reações de redução da biossíntese do colesterol utilizam

o NADPH como cofator. Os intermediários isoprenoides da biossíntese do colesterol podem ser desviados para outras reações de síntese, como as do dolicol (usado na síntese de glicoproteínas N-ligadas), as da coenzima Q (da via de fosforilação oxidativa) ou as da cadeia lateral de heme-a, sendo usados na modificação lipídica de algumas proteínas.

Via para o movimento de unidades de acetil-CoA de dentro da mitocôndria para o citoplasma

A reação catalisada pela enzima citoplasmática málica gera NADPH, que pode ser usado para reações biossintéticas redutoras, como as de síntese de ácidos graxos e de colesterol. O SLC25A1 é o transportador de citrato (também chamado de transportador de ácido dicarboxílico).[11] O transporte de piruvato através da membrana plasmática é catalisado pela proteína SLC16A1 (também chamada de transportador de ácido monocarboxílico 1, MCT1) e o transporte através da membrana mitocondrial externa envolve um transportador de porina dependente de voltagem. O transporte de piruvato através da membrana mitocondrial interna requer um complexo de transporte heterotetramérico (portador de piruvato mitocondrial), que consiste no gene MPC1 e que é codificado pelo gene MPC2. O processo de síntese do colesterol pode ser considerado composto por cinco etapas principais, cujas reações que culminam na síntese do pirofosfato de isopentenilo e sua forma isomérica, pirofosfato de dimetilalilo, são vulgarmente designados por via do mendlonato.

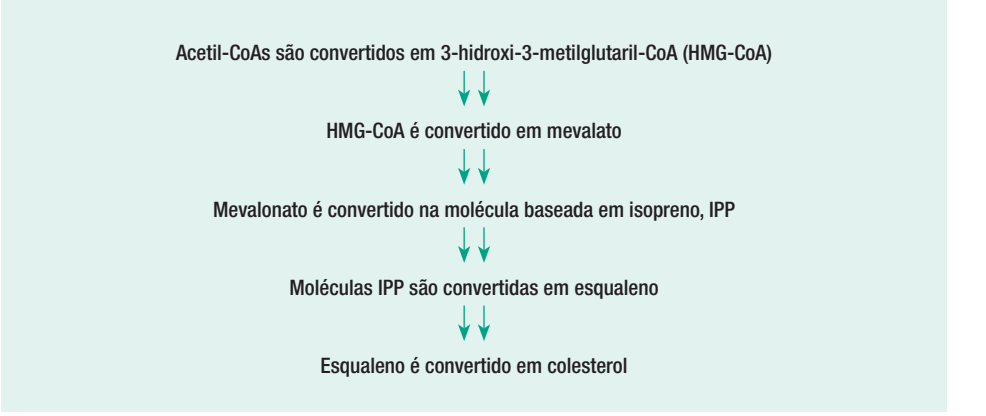

Figura 1.6 Processo de síntese do colesterol.

Metabolismo dos ácidos graxos

O acetil-CoA é um metabólito central tanto para a biossíntese quanto para o catabolismo de ácidos graxos. Embora os passos nos esquemas biossintético e catabólico estejam intimamente relacionados, existem diferenças. As etapas individuais também são independentes, por separação espacial em células biológicas, como ocorre a biossíntese de citosol, enquanto o catabolismo ocorre na mitocôndria. O número ímpar ($[C_2]_n$) de carbonos nos ácidos graxos comuns resultam do sequencial alongamento de

dois carbonos de acetil-CoA por uma série de reações enzimáticas, utilizando uma ou mais moléculas de acetil-CoA. Os dois passos do esquema de alongamento da biossíntese de ácidos graxos são catalisados por enzimas discretas, que catalisam etapas específicas, ou por uma grande multienzima. No primeiro passo da conversão de acetil-CoA no acetilacila mais reativo, a proteína transportadora (Acetil-ACP) é catalisada pela transacilase ACP.[12] O grupo acetil é transferido, então, do ACP para um resíduo de cisteína do complexo da sintase. No terceiro passo, a carboxilação de acetil- CoA é catalisada pela acetil-CoA carboxilase com bicarbonato e ATP para produzir malonil-CoA e ADP. Nessa reação, a biotina age como um transportador de dióxido de carbono que transfere dióxido de carbono para acetil-CoA.

O grupo malonil é subsequentemente convertido em uma reação nucleofílica de substituição em malonil-ACP. Assim, tanto o acetil como os grupos malonil estão ligados a um braço ACP do complexo sintase. O quinto passo-chave consiste na reação de condensação de Claisen entre os grupos acetilo e malonilo, ligados para dar origem a acetoacetil-ACP. Na sexta etapa, uma redução enantiosseletiva da cetona do grupo carbonila catalisado por rendimentos de β-cetotioéster-redutase e β-hidroxibutiril-ACP, com um novo centro quiral na configuração-R.[12]

A desidratação enzimática na etapa 7 produz trans-crotonil-ACP, que é convertido no passo 8 pela redução dependente do NADPH do carbono-carbono ligação dupla ao butiril-ACP. O catabolismo do ácido graxo nas mitocôndrias das células fornece energia para a via de β-oxidação e é composto por uma sequência repetitiva de quatro etapas de reação enzimática. A cadeia de ácidos graxos é clivada a partir do terminal carboxilo de um modo gradual. O primeiro passo da via de β-oxidação começa com uma acil-CoA-desidrogenase catalisada e com uma dessaturação em C2-C3, usando um cofator FAD para produzir um α,β-acil-CoA insaturado. Uma adição de catalisadores catalisada pela enoil-CoA hidratase de água para a acil-CoA α,β-insaturada no segundo passo produz 3S-hidroxiacil-CoA. Em seguida, a 3S-hidroxiacil-CoA é oxidada até a correspondente β-cetoacil-CoA por enantiosseletivos dependentes de NAD desidrogenases de 3-hidroxiacil-CoA.

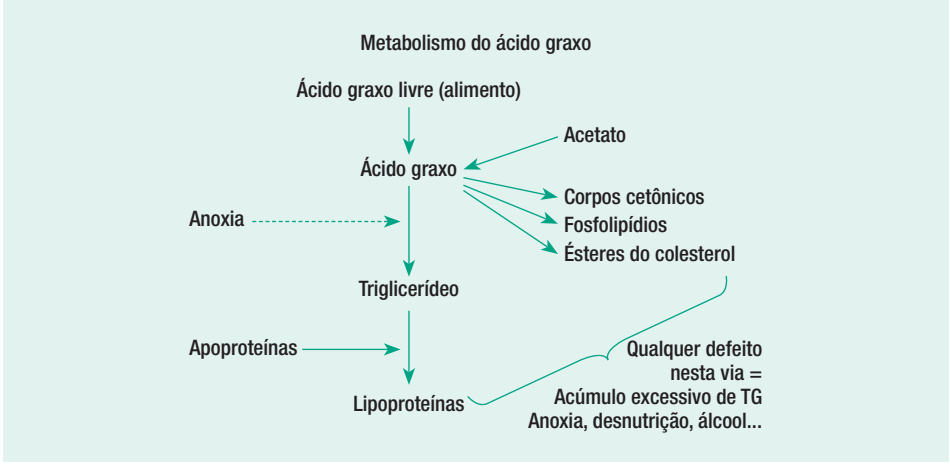

Figura 1.7 Metabolismo de ácidos graxos (Fonte: próprio autor).

Na etapa final, o β-cetoéster é clivado a dois ésteres de CoA em um catalisador retroado por β-cetoactiltiolase na Reação de Claisen. Enquanto os ácidos graxos comuns com um número par de átomos de carbono produzem duas moléculas de acetil-CoA no final da passagem, os ácidos graxos com um número ímpar de átomos de carbono levam a uma molécula de acetil-CoA e a uma molécula de propionil-CoA.

Reações de β-oxidação de ácidos graxos

A via de β-oxidação é assim chamada devido ao fato de que a maioria da química envolve o carbono β do substrato de acil-CoA. A inicial acil-CoA sofre uma série de quatro reações, terminando com a liberação de dois carbonacetil-CoA e uma molécula de acil-CoA, dois carbonos mais curtos que o original. A acil-CoA mais espessa volta a entrar na via; o caminho de β-oxidação dos ácidos graxos consiste em uma espiral, com o substrato diminuindo de tamanho até que o conjunto final de reações libere duas moléculas de acetil-CoA.[11]

Para liberar uma unidade de dois carbonos de um ácido graxo, uma enzima deve quebrar a ligação entre os carbonos *a* e *b*. A clivagem direta de uma ligação carbono-carbono não substituída é extremamente difícil. Para permitir que o processo ocorra, uma via de três enzimas deve ativar primeiramente o carbono-β, seguido da clivagem da ligação entre o carbono de etileno e a cetona no carbono-β oxidado.

PROTEÍNAS

Introdução

As proteínas são macromoléculas cruciais para a vida celular e estão relacionadas praticamente a todas as funções fisiológicas. São polímeros de alto peso molecular, constituídos por uma ou mais cadeias de aminoácidos ligados entre si por ligações peptídicas.

As proteínas desempenham diversas funções no organismo e são utilizadas no transporte de moléculas, nas reações imunológicas, na replicação do DNA, na regeneração de tecidos. Muitas delas são catalisadores de reações que envolvem enzimas ou hormônios, enquanto outras possuem funções estruturais ou mecânicas, mantendo sua forma celular, e são indispensáveis no crescimento e na reprodução.

As proteínas são determinadas pelo número e pela espécie de aminoácidos, diferenciando-se, fundamentalmente, pela sequência desses compostos na molécula, que é determinada por seu código genético e que geralmente provoca seu enovelamento em uma estrutura tridimensional específica, que determina sua atividade.

Todas as proteínas são constituídas por carbono (C), hidrogênio (H), oxigênio (O), nitrogênio (N) e, eventualmente, por enxofre (S), fósforo (P), entre outros elementos. A estrutura química básica de uma proteína é formada por aminoácidos, os quais possuem um grupo carboxila (-COOH) e um grupo amino ($-NH_2$), ambos ligados ao C, que também é ligado a um hidrogênio e a uma cadeia lateral, que é representada pela letra R. O grupo R determina a identidade de um aminoácido específico.

Uma cadeia de aminoácidos é chamada de peptídeo, o qual se classifica de acordo com o número de unidades de aminoácidos que o formam. As cadeias podem apresentar dois aminoácidos (dipeptídeos), três aminoácidos (tripeptídeos), quatro aminoácidos (tetrapeptídeos) ou muitos aminoácidos (polipeptídeos). Esses aminoácidos se unem, formando as proteínas com mais de 100 ligações peptídicas (ligação química que ocorre quando o grupo carboxila de um aminoácido reage com o grupo amino de outro, liberando uma molécula de H_2O).

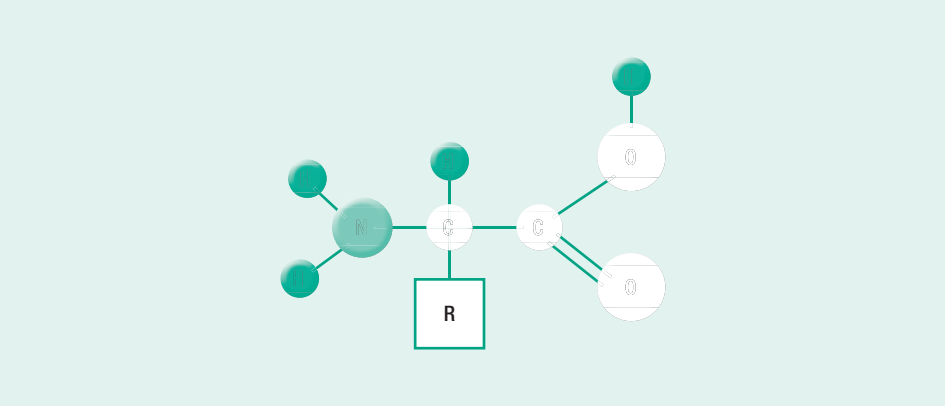

Figura 1.8 Representação de um aminoácido (Fonte: próprio autor).

Classificação

As proteínas se classificam quanto à composição, ao número de cadeias polipeptídicas, à forma e à estrutura.

Quanto à composição

- **Proteínas simples:** durante a hidrólise, liberam apenas aminoácidos.
- **Proteínas conjugadas:** liberam aminoácidos e um radical não peptídico, denominado grupo prostético, por hidrólise.

Quanto ao número de cadeias polipeptídicas

- **Proteínas monoméricas:** formadas apenas por uma cadeia polipeptídica.
- **Proteínas oligoméricas:** formadas por mais de uma cadeia polipeptídica, com estrutura e função mais complexas.

Quanto à forma

- **Globulares:** são proteínas que possuem uma forma globular e que apresentam maior solubilidade em água. Exemplos desse tipo de proteínas são a albumina, a hemoglobina, as enzimas e os anticorpos.

- **Fibrosas**: são proteínas que possuem um formato alongado (moléculas longas e filamentosas dispostas lado a lado) e que são insolúveis em água. São, muitas vezes, estruturais, sendo exemplos delas a elastina, a queratina (proteína constituinte do cabelo e das unhas) e o colágeno (principal componente do tecido conjuntivo).
- **Membranares**: são proteínas que interagem com membranas biológicas e que atuam muitas vezes como receptores ou proporcionam canais para que as moléculas possam atravessar a membrana celular.

Quanto à estrutura

Existem quatro tipos de estruturas que dependem do tipo de aminoácidos, do tamanho da cadeia e da configuração espacial da cadeia polipeptídica:

- **Estrutura primária**: é a sequência linear de aminoácidos, que compõe uma cadeia peptídica (proteína). É o nível mais simples, mas o mais importante, sendo geneticamente determinada e específica para cada proteína.
- **Estrutura secundária**: é a forma como uma estrutura primária se organiza. As ligações entre os carbonos alfa dos aminoácidos e seus grupos amina e carboxilo possuem a possibilidade de rotação e, devido a essa característica, a cadeia polipeptídica pode interagir com ela mesma e formar duas estruturas, chamadas de alfa-hélice e folha-beta. Na primeira, ocorre um enovelamento da estrutura primária, formando uma hélice; na segunda, a cadeia polipeptídica fica quase estendida, resultando em uma estrutura achatada e rígida, com formato de folha. Existem, ainda, estruturas que não são nem hélice, nem folha, as quais se chamam laços.
- **Estrutura terciária**: determina como a molécula de proteína se organiza no espaço e resulta da junção ou do enovelamento das hélices e das folhas de uma estrutura secundária.
- **Estrutura quaternária**: resulta do enovelamento de diversas estruturas terciárias em um complexo multiproteico.

Funções

As proteínas são essenciais ao corpo humano e exercem importantes funções no organismo, entre as quais podemos destacar as seguintes:

- **Estrutural ou plástica:** as proteínas estruturais são aquelas que conferem rigidez, consistência e elasticidade aos tecidos. Dentre elas, encontramos, em sua maior parte, proteínas fibrilares, como o colágeno e a elastina. A queratina está presente em estruturas duras, como cabelo e unhas; o fibrinogênio se encontra presente no sangue e, ainda, na albumina. Além das proteínas motoras, como a miosina, presente na formação das fibras musculares, e das proteínas globulares, como a actina e a tubulina, que são capazes de se polimerizar nas fibras rígidas, que permite à célula manter sua forma e seu tamanho. Essas proteínas são importantes, ainda, para a motilidade dos espermatozoides.

- **Regulação:** atuam no metabolismo como mensageiros químicos com uma ação hormonal, como a insulina e o glucagon, que controlam a glicemia e a somatotrofina, conhecida como hormônio do crescimento.
- **Defesa:** são proteínas que possuem a função de proteger o organismo contra microrganismos invasores (vírus, bactérias etc.), como a trombina e o fibrinogênio, responsáveis pela coagulação do sangue em caso de ferimentos e cortes, bem como pelo controle de hemorragia.
- **Transporte**: são proteínas que realizam o transporte de substâncias para o interior das células e para fora delas, como a hemoglobina, que transporta oxigênio pelo sistema circulatório.
- **Enzimática**: são proteínas que atuam como catalisadores biológicos, favorecendo reações do metabolismo celular e aumentando a velocidade de uma reação química intracelular ou extracelular, como lipases, proteases, catalases, desidrogenases, entre outras. São conhecidas cerca de 4 mil reações químicas catalisadas por enzimas.
- **Energética:** as proteínas são muito importantes na obtenção de energia. Em casos de insuficiência de carboidratos e lipídios para satisfazer as necessidades energéticas, elas fornecem energia, sendo bem importantes durante a fase de crescimento.

Proteína na alimentação

As proteínas representam 10% a 35% de uma dieta normal,[11] possuem múltiplas funções e são essenciais ao crescimento e à manutenção do corpo, bem como à formação de enzimas, hormônios ou anticorpos e ao fornecimento de energia. O conteúdo energético das proteínas, determinado pelo método de calorimetria, é de, aproximadamente, 4 kcal/g.[13]

A Food and Agriculture Organization (FAO) e a World Health Organization (WHO) definiram a necessidade proteica como o menor nível de ingestão de proteína da dieta para equilibrar as perdas de nitrogênio do corpo em pessoas que mantêm o equilíbrio de energia em níveis modestos de atividade física. A necessidade proteica é maior durante a infância, a gestação ou a amamentação, bem como quando o corpo se encontra em atividade física elevada ou recuperação de um trauma.[14]

A ingestão de proteínas no mundo ocidental varia de aproximadamente 50 g a 100 g por dia e uma boa parte delas é de origem animal.[15] Segundo o Institute of Medicine (IOM), a proteína de origem animal (carne, frango, peixe, ovos, leite, queijo e iogurte) fornece todos os nove aminoácidos indispensáveis. Por essa razão, são chamadas de "proteínas completas". Proteínas vegetais, leguminosas, grãos, nozes, sementes e legumes tendem a ser deficientes em um ou mais dos aminoácidos indispensáveis. Por isso, são chamadas de "proteínas incompletas".[11] Na natureza, existem 20 aminoácidos principais. Desses, 9 são considerados essenciais, porque nosso organismo não os sintetiza e é preciso adquiri-los por meio da alimentação: isoleucina, leucina, valina, fenilalanina, metionina, treonina, triptofano, lisina e histidina. Os outros 11, considerados não essenciais, são produzidos pelo nosso organismo, como glutamina, alanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutâmico e serina.

Aminoácidos essenciais

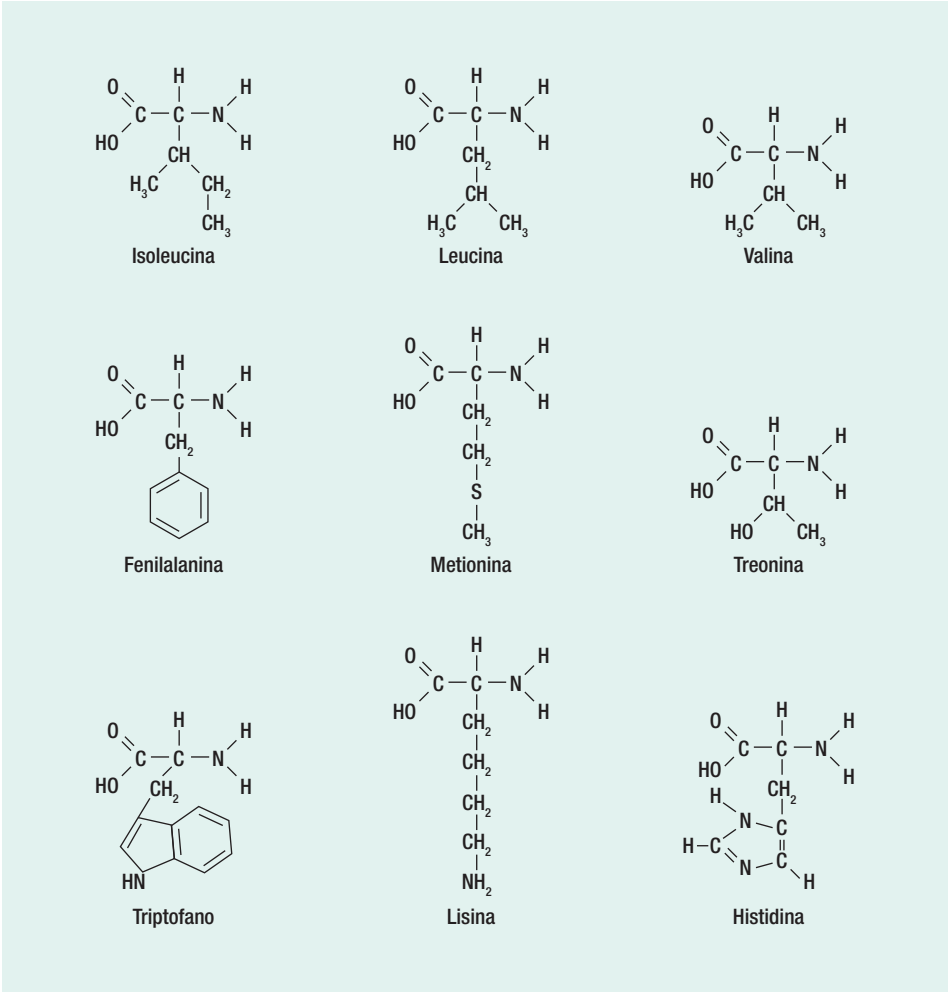

Figura 1.9 Aminoácidos essenciais.

Digestão e absorção das proteínas

A digestão das proteínas começa no estômago. Elas são hidrolisadas pelas enzimas do estômago e quebradas em proteoses, peptonas e polipeptídeos grandes. Em contato com o ácido clorídrico, o pepsinogênio inativo é convertido à pepsina, que transforma as proteínas em moléculas menores, hidrolisando as ligações peptídicas e digerindo o colágeno.

A maior parte da digestão das proteínas acontece na parte superior do intestino delgado, onde as proteínas sofrem a ação das enzimas produzidas pelo pâncreas (tripsina, quimotripsina, elastase e carboxipolipeptidase), mas ela continua por todo o trato gastrintestinal.

O contato entre o quimo e a mucosa do intestino permite a ação da enteroquinase ligada à borda em escova, que é a maior enzima pancreática que digere proteínas. Ela transforma o tripsinogênio pancreático em tripsina ativa, a qual, por sua vez, ativa as outras enzimas proteolíticas pancreáticas. A proteína intacta sofrerá a ação da tripsina, da quimotripsina e da carboxipeptidase pancreática, sendo decomposta até que pequenos polipeptídeos e aminoácidos sejam formados. As peptidases proteolíticas localizadas na borda em escova também agem sobre os polipeptídeos, decompondo-os em aminoácidos, dipeptídios e tripeptídios. A fase final da digestão das proteínas acontece na borda em escova, onde alguns dos dipeptídios e dos tripeptídios são hidrolisados em seus aminoácidos componentes por hidrolases peptídeas.[15]

Depois, os peptídeos e os aminoácidos livres absorvidos são transportados através do sistema porta ao fígado. Eles participarão da síntese das proteínas corporais (estruturais ou de atividade biológica, como enzimas, anticorpos e hormônios), do fornecimento de energia e da regulação de processos metabólicos. Apenas 1% da proteína ingerida é excretada nas fezes.

Metabolismo dos aminoácidos

A maioria dos aminoácidos usados pelo organismo para a síntese de proteínas ou como precursores para outros aminoácidos são obtidos da proteína alimentar ou da hidrólise das proteínas corporais.

Os aminoácidos entram na corrente sanguínea e chegam até o fígado, onde serão metabolizados. No fígado, ocorre a primeira parte do metabolismo de todos os aminoácidos, na qual cada um dos 20 aminoácidos proteicos sofre diferentes reações, originando como produtos, dependendo de seus esqueletos carbônicos, apenas acetil-CoA, piruvato, oxalacetato ou alfa-cetoglutarato. Durante a metabolização, destacam-se as seguintes reações:

- **Transaminação:** ocorre a transferência do grupamento amina de um aminoácido para um cetoácido, formando um novo aminoácido e um novo ácido α-cetônico por ação de transaminases ou de aminotransferases. Os dois tipos comuns de aminotransferases são alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), presentes principalmente nas células hepáticas.
- **Desaminação:** ocorre a liberação do grupamento amino dos aminoácidos pelas desaminases ou pelas desidrogenases e produção de cetoácido e amônia. As desaminases possuem como coenzimas o NADP (derivado da vitamina B3).

Nessas reações, o grupo amino é removido (normalmente na forma de amônia) e deverá ser processado pela célula para minimizar seu efeito tóxico. Essa remoção é catalisada pelas enzimas aminotransferases (transaminases), utilizando a coenzima PLP. O grupo amino é transferido, então, do aminoácido para o α-cetoglutarato, formando α-cetoácido e glutamato.

$$\text{Aminoácido} + \alpha\text{-cetoglutarato} \leftrightarrow \alpha\text{-cetoácido} + \text{Glutamato}$$

Quando se remove o grupo amino do aminoácido, sobra a cadeia carbônica, na forma de a-cetoácido, que pode ser degradada a piruvato, intermediários do ciclo de Krebs (glicogênicos), acetil-CoA ou acetoacetato (cetogênicos).

O glutamato é, então, oxidado pelo NAD^+ ou pelo $NADP^+$, em uma reação catalisada pela enzima glutamato-desidrogenase, que, ao final, forma o α-cetoglutarato e libera amônio ($NH4^+$).

$$\text{Glutamato} \leftrightarrow \alpha\text{-cetoglutarato} + NH4^+$$
$$(NADP^+)$$

A $NH4^+$ é, então, convertida em ureia no ciclo da ureia, sendo liberada na urina. Isso é feito porque a amônia seria tóxica se presente em largas quantidades em nosso organismo.

Ciclo da ureia ou da ornitina

O ciclo da ureia é muito importante, devido à alta toxicidade da amônia, se presente em grandes quantidades em nosso organismo. Quando as reações químicas desde ciclo não ocorrem perfeitamente, como na insuficiência hepática, podem resultar em encefalopatia hepática.

Parte dessas reações químicas ocorre nas mitocôndrias, enquanto a outra parte ocorre no citoplasma, não só nos hepatócitos, mas também, em menor grau, nos rins. Quando o NH_4^+ penetra nas células hepáticas, é imediatamente ligado ao bicarbonato pela enzima carbamil fosfato sintetase, que, com gasto de ATP, converte o NH_4^+ em carbamil-fosfato.

Mitocôndria

$$NH_4^+ + CO_2 + 2ATP \rightarrow \text{Carbamil-fosfato} + 2\ ADP + Pi$$
$$\text{(Carbamil fosfato sintetase)}$$

Carbamil-fosfato entra no ciclo da ureia, que possui quatro etapas: na primeira, o carbamil-fosfato doa seu grupo carbamil para a ornitina, formando a citrulina e liberando fosfato. Essa reação é catalisada pela enzima ornitina-transcarbamoilase e a citrulina produzida migra da mitocôndria para o citosol.

$$\text{Carbamil-fosfato} + \text{Ornitina} \rightarrow \text{Citrulina}$$
$$\text{(Ornitina transcarbamilase)}$$

A citrulina é liberada da mitocôndria para o citosol. Na segunda etapa do ciclo da ureia, ocorre uma condensação entre o grupo amino do aspartato e o carbamil da citrulina, formando argininossuccinato. Essa reação é catalisada pela enzima argininossuccinato-sintetase.

Citoplasma



$$ATP \quad ADP$$
$$\text{Aspartato} + \text{citrulina} \rightarrow \text{argininossuccinato}$$
$$\text{(argininossuccinato-sintetase)}$$

O aspartato é proveniente do oxaloacetato do ciclo do ácido cítrico. O oxaloacetato sofre transaminação com o glutamato com o auxílio da PLP, formando aspartato e α-cetoglutarato. A citrulina é, então, ativada, atacando o fósforo-α do ATP e formando citrulil-AMP e pirofosfato. O grupo amino do aspartato ataca o carbono da imina da citrulil-AMP, sendo o AMP o grupo abandonador e formando argininossuccinato.

Na terceira etapa do ciclo da ureia, a enzima arginino-succinase quebra a molécula de argininossuccinato, formando arginina e fumarato. O fumarato retorna ao ciclo do ácido cítrico na mitocôndria.

Argininossuccinato → arginina + fumarato
(argininossuccinato liase)

Na quarta etapa do ciclo da ureia, a arginina é hidrolisada pela enzima arginase, produzindo ureia e ornitina.

Arginina → ureia + ornitina
(arginase)

A ornitina retorna à mitocôndria, para reiniciar o ciclo, enquanto a ureia é excretada. São gastas quatro moléculas de ATP por molécula de ureia formada.

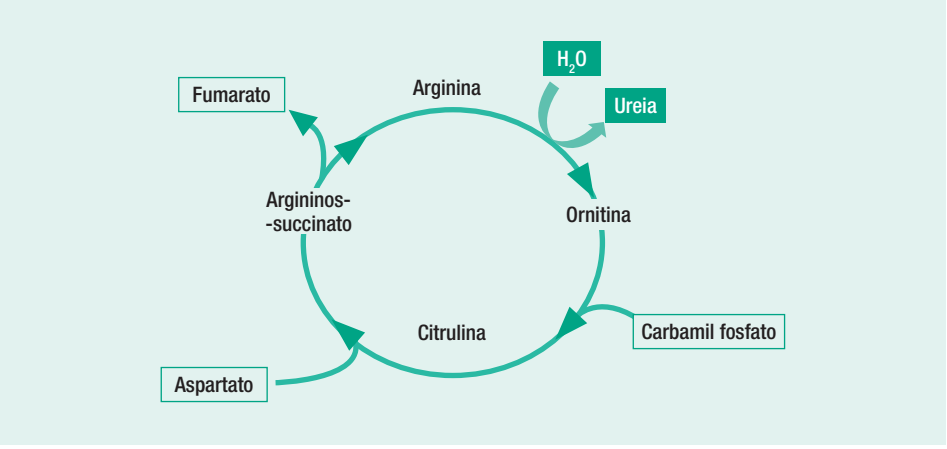

Figura 1.10 Ciclo da ureia (Fonte: próprio autor).

O ciclo da ureia está ligado à gliconeogênese, que consiste em produção de glicose a partir de compostos não glicídicos (aminoácidos, lactato e glicerol).

Os aminoácidos são obtidos da degradação de proteínas endógenas (principalmente as musculares), durante o jejum ou na diabetes melito não controlada, quando carboidratos estão indisponíveis ou não estão sendo devidamente utilizados e as proteínas celulares são utilizadas como combustível. No músculo, os aminoácidos são convertidos a alanina e glutamina (cf. tópico **Metabolismo do lactato e ciclo de Cori**).

Todos os aminoácidos, exceto a leucina e a lisina, podem originar glicose ao serem metabolizados em piruvato ou oxaloacetato, participantes do ciclo de Krebs. Normal-

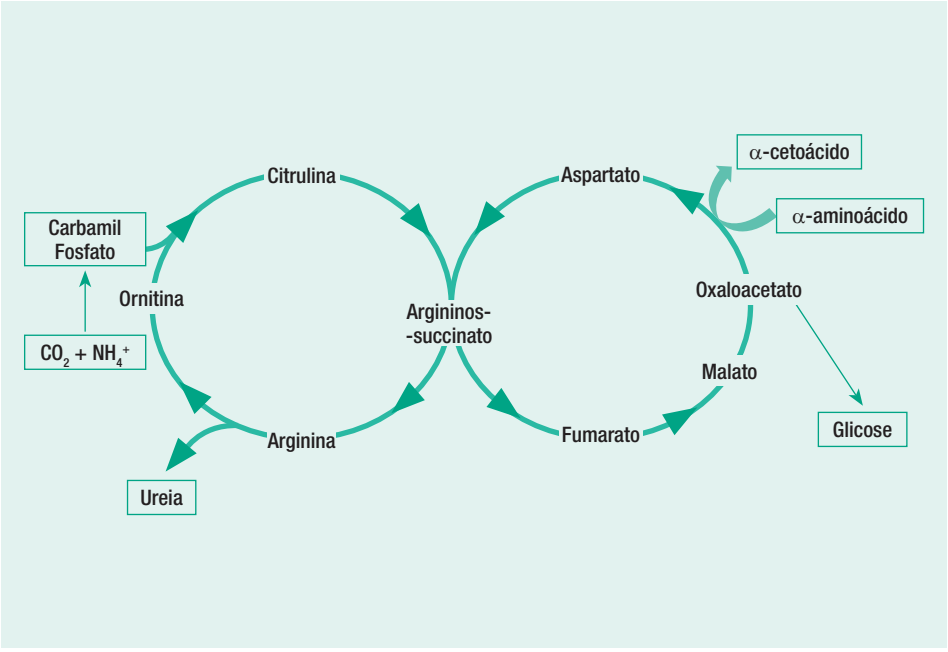

Figura 1.11 Ciclo da ureia associado a gliconeogênese (Fonte: próprio autor).

mente, são processados pelo ciclo de Krebs os esqueletos carbônicos resultantes das reações degradativas dos aminoácidos. Dessa forma, a célula ainda tem a vantagem de utilizar a energia química oriunda dessa degradação, mesmo que as proteínas não sejam a melhor forma de fornecimento de energia utilizável (ATP). Isso acontece em condições fisiológicas anormais como citado anteriormente, como no caso de diabetes melito e de dieta inadequada.

As cadeias carbonadas dos aminoácidos (α-cetoácidos) são utilizadas para fazer outros compostos, como descrito a seguir.

- **Glicogênicos:** criam uma rede de produção de piruvato ou intermediário do ciclo de Krebs, como fumarato, α-cetoglutarato, succinil-CoA e oxaloacetato, que são precursores da glicose via gliconeogênese. São aminoácidos glicogênicos: alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, prolina, serina, metionina, treonina e valina.
- **Cetogênicos:** dão origem somente a acetil-CoA ou acetoacetil-CoA, que não podem dar origem a glicose. São convertidos em ácidos graxos ou corpos cetônicos. São aminoácidos cetogênicos: leucina e lisina.
- **Glicocetogênicos:** dão origem tanto à glicose quanto a precursores de ácidos graxos. São aminoácidos glicogênicos e cetogênicos: tirosina, isoleucina, fenilalanina, triptofano e treonina.

Todos os α-cetoácidos serão metabolizados por vias já estudadas: alguns entram na via glicolítica, outros sofrem β-oxidação e outros entram diretamente no ciclo de Krebs ou no ciclo do ácido cítrico (**Figura 1.12**).

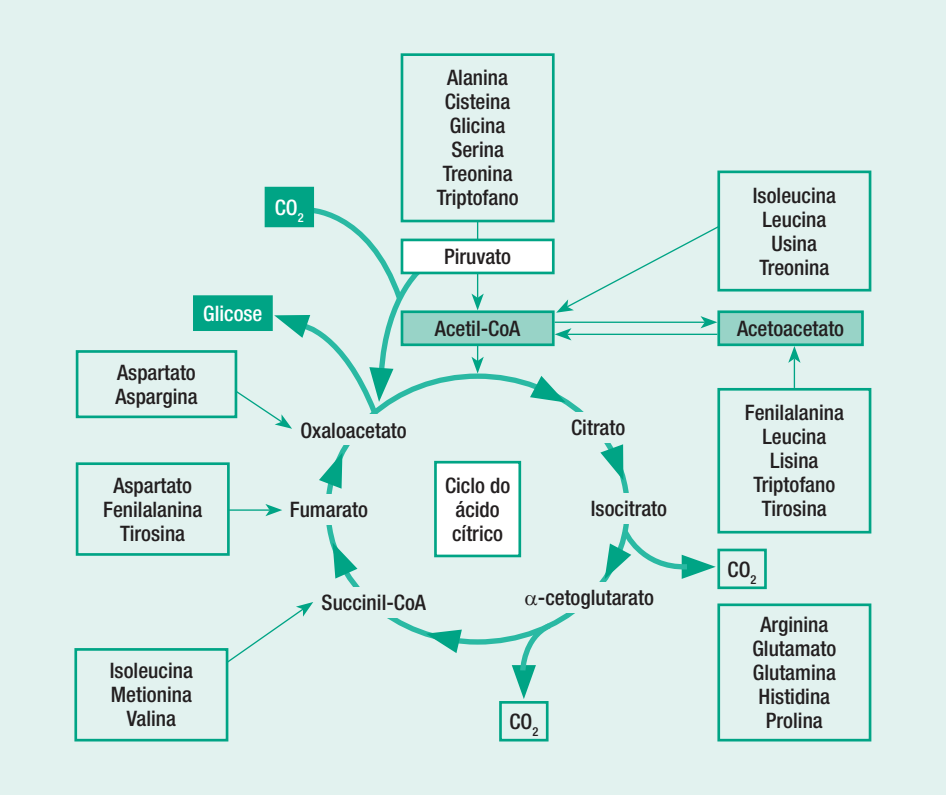

Figura 1.12 Ciclo do ácido cítrico (Fonte: próprio autor).

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem a Andressa Soares, aluna de Iniciação Científica do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) à época, a contribuição no desenvolvimento do capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wannmacher CMD, Dias RD. Bioquímica Fundamental. 6. ed. Rio Grande do Sul, UFRGS: 1986.
2. Nelson DL, Cox M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6. ed. São Paulo, Artmed: 2014.
3. Ramalho R, Lima AP. Clínica nutricional: metabolismos dos hidratos de carbono. Rio de Janeiro, Revinter: 2005.
4. Andrade PVB, Toledo FGS, Lameu E. Clínica nutricional – Carboidratos: bioquímica, digestão e absorção. Rio de Janeiro, Revinter: 2005.
5. Foss ML, Keteian SJ. Bases fisiológicas do exercício e do esporte. 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan: 2000.
6. Cozzolino S, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição. São Paulo, Manoele: 2018.
7. Hunger WN, et al. Structure and reactivity in the non-mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. Biochem. Soc. Trans. 2003;31(3):537-42.

8. Organização Mundial da Saúde. A estreita cooperação entre os setores da saúde e da agricultura necessita de encarar o crescente fardo de doenças crônicas a nível mundial. Comunicado de imprensa conjunto da OMS/FAO 32. Brasília. 23 abr. 2003.
9. Adiels M, Larsson T, Sutton P, Taskinen M-R, Boren J, Fielding BA. Optimization of n-methyl-n-[tert-butyldimethylsilyl]trifluoroacetamide as a derivatization agent for determining isotopic enrichment of glycerol in very-low density lipoproteins. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2010;24:586-592.
10. Sun D, Cree MG, Wolfe RR. Anal. Quantification of the concentration and 13C tracer enrichment of long-chain fatty acyl-coenzyme A in muscle by liquid chromatography/mass spectrometry. Biochem. 2006;349(1):87-95.
11. Max Lafontan. Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways. Am J Physiol Cell Physiol 302: C327–C359, 2012. doi:10.1152/ajpcell.00168.201.
12. Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse DM, Koehler MC, Samek AM, Eckel RH. Increased intramuscular lipid synthesis and low saturation relate to insulin sensitivity in endurance-trained athletes. J. Appl. Physiol. 2010;108(5):1134-41.
13. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington, National Academies Press: 2005.
14. Wolfe R, Cifelli A, Kostas G, Kim I. Optimizing Protein Intake in Adults: Interpretation and Application of the Recommended Dietary Allowance Compared with the Acceptable Macronutrient Distribution Range. Adv Nutr. 2017;8(2):266-75.
15. Food and Agriculture Organization. Necesidades de energia y de proteínas. Genebr, FAO/WHO/UNU: 1985.
16. Maham LK, Escott-Stump S. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 14. ed. Rio de Janeiro, Elsevier: 2018.