

LIVRO 2

METABOLISMO LIPÍDICO E PROTEICO

BIOQUÍMICA DA NUTRIÇÃO



METABOLISMO LIPÍDICO E PROTEICO

EVERLANE FERREIRA MOURA

PRODUÇÃO DO MATERIAL DIDÁTICO-PEDAGÓGICO

Núcleo de Educação a Distância (NEaD) do Centro Universitário do Rio
Grande do Norte (UNI-RN)

DESIGNER INSTRUCIONAL

José Lucas de Paiva Victor

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Ana Laura de Oliveira



REITOR:

Daladier Pessoa Cunha Lima

VICE-REITORA:

Ângela Maria Guerra Fonseca

PRÓ-REITORA ACADÊMICA:

Fátima Cristina de Lara M. Medeiros

DIRETORA ACADÊMICA:

Wannise de Santana Lima

COORDENADORA INSTITUCIONAL:

Carla Andressa de Azevedo Costa

COORDENADOR DE PESQUISA E

PÓS-GRADUAÇÃO:

Aluísio Alberto Dantas

ASSESSORIA DE PLANEJAMENTO:

Alcir Veras

NÚCLEO DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA:

Coordenação e designer instrucional
Wannise de Santana Lima

Designers instrucionais

Cristiane Clébia Barbosa

Everlane Ferreira Moura

José Lucas de Paiva Victor

Especialistas do Ambiente Virtual de
Aprendizagem (AVA)

Leonardo Gonçalves de Almeida

Luciano Medeiros de Araújo

Audiovisual

Artur Torres de Oliveira Bezerra

Gabriel Nunes Duarte Guimarães

Projeto gráfico e diagramação

Ana Laura de Oliveira

**Catálogo na Publicação - Biblioteca UNI-RN
Setor de Processos Técnicos**

Moura, Everlane Ferreira.

Metabolismo lipídico e proteico, livro 2: bioquímica da nutrição /
Everlane Ferreira Moura; Projeto gráfico e diagramação: Ana Laura de
Oliveira; Produção do material didático-pedagógico: Núcleo de Educação
a Distância (NEaD) do Centro Universitário do Rio Grande do Norte
(UNI-RN). – Natal: UNI-RN, 2022.

70 p.

ISBN: 978-65-88305-15-7.

1. Metabolismo lipídico. 2. Oxidação dos lipídeos. 3. Síntese do
lipídeos. 4. Metabolismo proteico. 5. Catabolismo dos aminoácidos. 6.
Síntese dos aminoácidos. I. Oliveira, Ana Laura. II. Núcleo de Educação
a Distância (NEaD). III. Título.

RN/UNI-RN/BC

CDU 577

SOBRE A AUTORA



Everlane Ferreira Moura possui Graduação em Química Industrial pela Universidade Federal do Ceará - UFC, Mestrado e Doutorado em Engenharia Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN. Tem experiência na área de Tecnologia de Tensoativos e Microemulsão pela UFRN. Possui Especialização em Design Instrucional pelo Senac-SP e Especialização em Tecnologia Educacional pela UFRN. Atualmente é professora no Centro Universitário do Rio Grande do Norte - UNI-RN em cursos de Graduação (presenciais e híbridos) e na Pós-Graduação UNI-RN. Atua como Designer Instrucional pelo Núcleo de Educação a Distância - NEAD-UNI-RN e tem experiência em produção de conteúdo educacional. Tem experiência em pesquisas na área de contaminantes químicos em alimentos pelo Curso de Nutrição do UNI-RN.

CONHECIMENTOS

- Conhecer os princípios que regem o metabolismo para compreender o funcionamento e a regulação das principais vias metabólicas utilizadas no fornecimento de energia.
- Entender o papel bioquímico dos constituintes da dieta na manutenção da homeostase.
- Entender sobre os processos metabólicos celulares e suas correlações com a fisiopatologia das doenças metabólicas.

HABILIDADES

- Saber estabelecer relação entre processos bioquímicos, saúde e nutrição, necessários à práticas clínicas relacionadas com a Nutrição.
- Saber aplicar o conhecimento bioquímico específico da Nutrição para o futuro desenvolvimento de ações nutricionais de prevenção, manutenção e reabilitação da saúde.
- Saber analisar e decidir sobre as futuras condutas nutricionais mais adequadas, a partir do conhecimento obtido na disciplina de Bioquímica.

ATITUDES

- Utilizar o conhecimento bioquímico específico da nutrição para pensar criticamente, analisar os problemas da sociedade e procurar soluções para os mesmos.
- Desenvolver estudos científicos e acadêmicos na área de alimentação e nutrição, dentro de padrões de qualidade e dos princípios da ética/bioética.

SUMÁRIO

7 INTRODUÇÃO AO METABOLISMO LIPÍDICO

- 8 1. Estruturas, classificação e funções no organismo

11 OXIDAÇÃO DOS LIPÍDEOS

- 11 2. Lipólise nos adipócitos
- 15 3. β -Oxidação dos ácidos graxos

22 SÍNTESE DE LIPÍDEOS

- 22 4. Síntese de triglicerídeos
- 25 5. Síntese de fosfolídeos
- 26 6. Síntese de novos ácidos graxos
- 31 7. Síntese de colesterol

39 INTRODUÇÃO AO METABOLISMO PROTEICO

- 42 8. Degradação de proteínas - proteólise

43 O CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

- 44 9. Transaminação
- 46 10. Transporte de grupos aminos para o fígado
- 49 11. Desaminação Oxidativa
- 51 12. Ciclo da Ureia
- 54 13. Destino das cadeias carbônicas dos aminoácidos

60 A SÍNTESE DOS AMINOÁCIDO

- 61 14. Incorporação do grupo nitrogenado (NH_4^+)
- 63 15. Síntese dos aminoácidos não-essenciais

69 REFERÊNCIAS

INTRODUÇÃO AO METABOLISMO LIPÍDICO

Os lipídeos de uma dieta são usados pelo organismo como energia de reserva, ou seja, são estocados em células adiposas, na forma de triglicerídeos (TG), para produção de energia em longo prazo. A sua disponibilidade ocorre quando nos encontramos em situações de escassez de nutrientes, quando as reservas de glicogênio estão baixas e entramos em jejum, e quando a demanda por energia é alta e prolongada.

As gorduras são armazenadas nas células dos tecidos adiposos que se encontram por todo o organismo, principalmente subcutâneo e ao redor dos órgãos internos (tecidos adiposos viscerais). O tecido adiposo é um tipo de tecido conjuntivo especializado no armazenamento de gorduras e na regulação da temperatura corporal. As células adiposas (ou adipócitos) podem ser encontradas isoladas ou em aglomerados formando o tecido adiposo. Os adipócitos participam do metabolismo ativamente, pois quando estimulados por variações hormonal e metabólica, respondem rapidamente aos estímulos.

Os adipócitos armazenam triglicerídeos a partir dos lipídeos **exógenos** (TG que chegam da dieta transportados por Quilomícrons) e dos lipídeos **endógenos** (aqueles sintetizados no do próprio tecido adiposo ou os que chegam resultantes da síntese no fígado). O fígado e os tecidos adiposos são os principais tecidos responsáveis pela síntese de triglicerídeos – a **lipogênese**.

Na verdade, os tecidos adiposos participam de um intercâmbio ativo entre fígado, músculos esqueléticos e músculo cardíaco. Durante o estado alimentado, os adipócitos sintetizam triglicerídeos, através do processo síntese lipídica (**lipogênese**), ao receberem os ácidos graxos exógenos. Eles também absorvem os triglicerídeos trazidos pelos Quilomícrons para serem estocados. No fígado, moléculas de glicose são convertidas a ácidos graxos para sintetizar triglicerídeos (TG endógenos), os quais serão exportados para os adipócitos. Durante o jejum, os adipócitos liberam os ácidos graxos (AG) dos triglicerídeos (**processo de lipólise**) para serem usados



pelos músculos esqueléticos e cardíacos na geração de energia na forma de ATP.

Cada célula adiposa armazena determinada quantidade de gordura, enquanto isso, utiliza glicoses para manutenção da energia celular. O tecido adiposo acompanha o desenvolvimento do ser humano durante toda a vida. Veja, nos tópicos seguintes, os princípios do metabolismo dos lipídeos, baseados em Murray et al. (2002), Conn e Strupf (2004), Marzzoco e Torres (2007), McArdle et al. (2011), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

1. ESTRUTURA, CLASSIFICAÇÃO E FUNÇÕES NO ORGANISMO

Os lipídeos são compostos orgânicos **hidrofóbicos** (não se misturam em água) e lipofílicos (apresenta afinidade por meios lipídicos), ou seja, são compostos lipossolúveis. Estas propriedades se devem às características estruturais dos lipídeos. Suas moléculas possuem uma longa cadeia hidrocarbônica ligada a um pequeno grupo funcional polar. Os ácidos graxos, por exemplo, apresentam um pequeno grupo polar em sua estrutura química, cuja função orgânica é de um ácido carboxílico (-COOH). É a longa cadeia hidrocarbônica que lhes confere a **hidrofobicidade**.

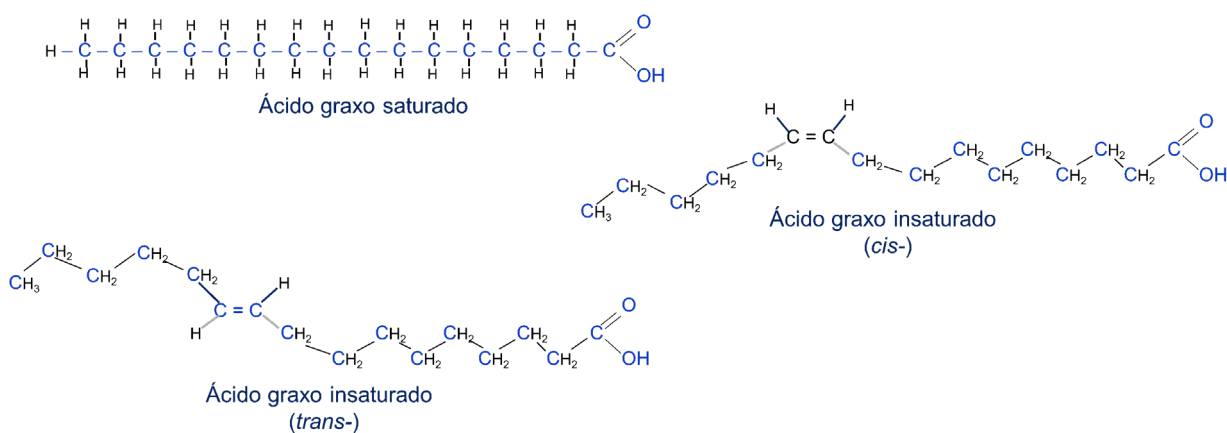


Figura 1: Representação de estruturas químicas lipídicas.

As moléculas lipídicas são classificadas em três grandes grupos: **Lipídeos Simples** - usados pelo organismo como forma de armazenamento de energia (triacilgliceróis ou triglicerídeos - TG); **Lipídeos Compostos** - usados como componentes de membranas (fosfolipídeos, esfingolipídeos e glicolipídeos); e **Lipídeos Derivados** - precursores de biossínteses na formação de outros lipídeos (esteroides e isoprenoides). Cada grupo contém várias classes de compostos com estrutura e funções biológicas específicas (veja na Tabela 1).

Os ácidos graxos **saturados** e **insaturados** são as unidades formadoras dos lipídeos simples e compostos. São classificados como **saturados** quando a sua cadeia hidrocarbônica contém somente ligações simples. Os **insaturados** apresentam, pelo menos, uma dupla ligação na



cadeia hidrocarbônica. Devido a presença da dupla ligação, os insaturados apresentam esteoisomeria dos tipos **-cis** e **-trans**, significa dizer que formam duas moléculas distintas, pois os isômeros cis e trans apresentam a mesma fórmula estrutural, mas diferem na organização espacial dos grupos ligados aos carbonos da dupla ligação (C=C). Reveja na Figura 1.

Os lipídeos simples e compostos são formados a partir de uma estrutura química base - o **glicerol**. Ao glicerol, os ácidos graxos e os grupos fosfatos são ligados para formar tipos específicos de lipídeo (Figura 2), conforme explicado no Quadro 1.

Quadro 1: Classificação dos lipídeos

Grupo	Classe	Característica estrutural	Função no organismo
Lipídeos simples (Lipídeos de reserva ou armazenamento)	Ácidos graxos	Ácidos carboxílicos de cadeias hidrocarbônica longas (8 carbonos), saturados ou insaturados.	Fonte de energia. Sinalizadores químicos Componentes lipídicos de membranas.
	Triglicerídeos	Três ácidos graxos ligados a uma estrutura de glicerol (três ligações ésteres), formado o triacilglicerol.	Forma de armazenamento dos ácidos graxos.
Lipídeos compostos (Lipídeos de membranas)	Fosfolipídeos	Dois ácidos graxos ligados ao glicerol (duas ligações ésteres) + um fosfato ligado ao mesmo glicerol (ligação fosfoéster). O fosfato pode estar ligado a um grupo polar (álcool etc.)	Componentes das membranas, agentes emulsionantes (mistura óleo e água. Função de transdução de sinais químicos no metabolismo energético.
	Esfingolipídeos	Um ácido graxo ligado a uma esfingosina+ um grupo fosfato ligado a esfingosina. O fosfato se liga a outro grupar.	Componentes da mielina - camada protetora e isolante das células nervosas.
	Glicolipídeos	Um ácido graxo ligado à esfingosina + carboidrato ligado a esfingosina.	Lipídeos de membrana encontrados no tecido nervoso e no cérebro.
Lipídeos derivados (Lipídeos precursores de biossínteses)	Esteroides	São derivados de hidrocarbonetos policíclicos. Têm como base principal a estrutura do colesterol.	Precusores para síntese de hormônios e vitaminas. São, também, lipídeos de membranas.
	Terpenos	Formados por unidade de isoprenos (metilbutadieno) que se repetem.	Componentes de biossínteses: de componentes esteroides e terpenoides, exemplos: hormônios e vitaminas.

Fonte: Da autora, baseada em informações de Marzzoco e Torres (2007), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko et al. (2011).



Enquanto glicerol serve de base para formação de **triglicerídeos** e **fosfolipídeos**, a esfingosina (um aminoálcool de cadeia longa) é a estrutura base dos **esfingolipídeos**. Estes compostos apresentam um ácido graxo e uma cadeia polar (pode ser um sacarídeo, fosfoamino ou um oligossacarídeo) ligados à esfingosina para formar compostos específicos (Figura 2).

Já os **esteroides** apresentam como estrutura base um **núcleo esteroide** (hidrocarboneto policíclico), formando compostos como o **colesterol** e seus derivados, **progesterona** e o **cortisol**, por exemplos. E os **terpenos** têm os isoprenos como estrutura que se repete ao longo da cadeia, como pode ser observado na estrutura do **β -caroteno** (Figura 2)

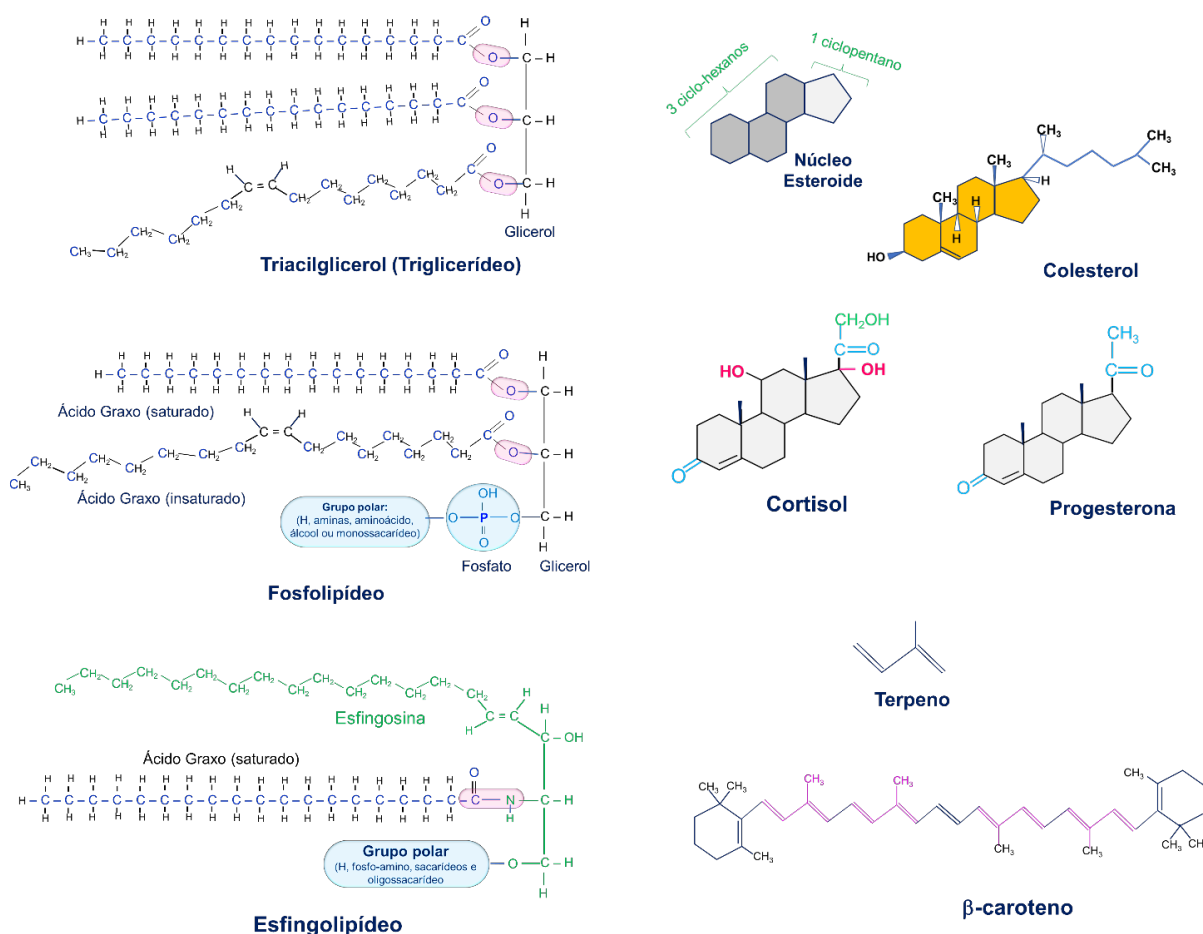


Figura 2: Esquema estrutural dos lipídios simples, compostos e derivados. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007); Nelson e Cox (2011) e Tymoczko et al. (2011).

O **triglicerídeo** é formado a partir da reação de esterificação de três ácidos graxos ao glicerol, significa dizer que existem três ligações do tipo éster entre os três ácidos graxo com a base glicerol. Já os **fosfolipídeos** podem possuir dois tipos de bases: glicerol ou esfingosina (aminoálcool de cadeia longa), mas sua estrutura sempre possui um **grupo fosfato** ligado a uma dessas bases.

Quando a base do fosfolipídeo é um glicerol ele terá duas ligações do tipo éster, formadas



pelos dois ácidos graxos ligados ao glicerol, e uma ligação do tipo fosfoéster, entre o glicerol e um grupo fosfato, a qual também se encontra ligada a uma cadeia de álcool (ou outro grupo polar ligado ao fosfato). A formação de tal estrutura é chamada de **Glicerofosfolípídeo**.

Quando o fosfolípídeo possui como base uma esfingosina, ele terá apenas uma ligação do tipo éster entre um ácido graxo e a esfingosina, além de uma ligação do tipo fosfoéster entre um grupo fosfato e a esfingosina. A formação de tal estrutura será chamada de **Esfingolípídeo**. No entanto, se a estrutura base de esfingosina apresenta um ácido graxo ligado e um monossacarídeo no lugar da ligação do grupo fosfato, então a estrutura deixará de ser um esfingolípídeo do tipo fosfolípídeo, para ser um esfingolípídeo do tipo **Glicolípídeo**.

OXIDAÇÃO DOS LIPÍDEOS

Após o **jejum noturno**, quando os estoques de glicogênio estão muito baixos, os lipídeos estocados serão prontamente disponibilizados como fonte de energia. Por **ação do glucagon**, os adipócitos hidrolisam triacilgliceróis, liberando os ácidos graxos para a corrente sanguínea. O processo se dá através da via de **lipólise**. Em outras condições fisiológicas, como por exemplo, no início da manhã com atividades físicas, a presença do hormônio **epinefrina** também induz a lipólise nos adipócitos.

Os ácidos graxos livres serão transportados até os músculos esqueléticos e cardíacos, ligados à proteína albumina sérica (do sangue). São os tecidos musculares e cardíacos os maiores usuários dos ácidos graxos ligados à albumina sérica como fonte de energia. Vejamos a seguir!

2. LIPÓLISE NOS ADIPÓCITOS

As células adiposas apresentam, em sua membrana, receptores de hormônios chamados de receptores **7TM** (receptor transmembranar de sete hélices proteicas), os quais atuam na transmissão de sinal químico na membrana. Os receptores 7TM pertencem a uma classe de receptores que pode transmitir sinais a partir de um hormônio ou, também, de outros tipos de substâncias, como por exemplo os sinais de substâncias odoríferas e de sabor, ou por neurotransmissores e fótons. Vejamos o caso do receptor do tipo **7TM** específico ao hormônio epinefrina – um **receptor β -adrenérgico** (Figura 3).

Quando o hormônio epinefrina é acoplada ao **receptor 7TM**, ele induz a uma mudança conformacional na estrutura que ativa uma proteína conhecida por **proteína G**, causando uma transmissão de sinal químico que ocorre em cascata para desencadear a lipólise. Vejamos o processo a seguir (Figura 3), baseado em Tymoczko, Berg e Stryer (2011):



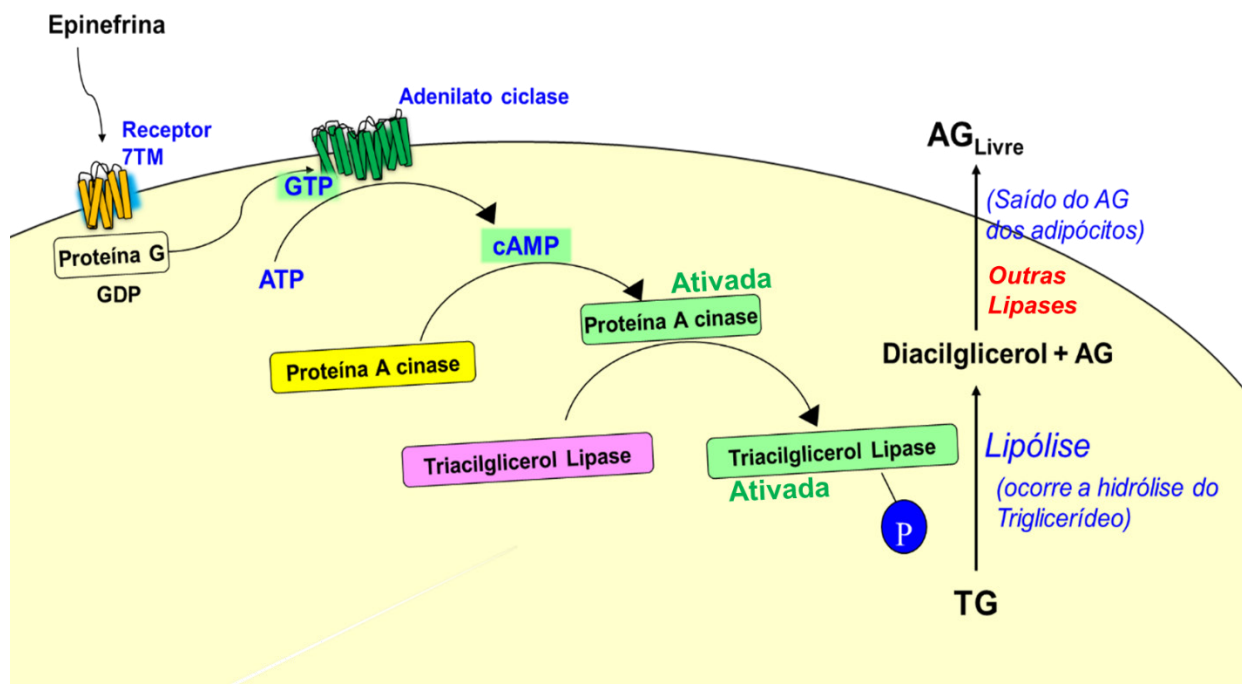


Figura 3: Receptor (7TM) específico à epinefrina e a ativação da lipase hormônio sensível para que ocorra lipólise. **Fonte:** Modificado de Tymoczko et al. (2011. p. 418).

- Quando o hormônio é acoplado ao receptor **7TM**, este induz a mudança conformacional da estrutura da **proteína G**, que, por sua vez, induzirá a troca do GDP por GTP. Esta ativação da **proteína G** causa uma transmissão de sinal químico para próxima proteína de membrana do processo – a **enzima adenilato ciclase** (uma proteína transmembrana contendo 12 hélices).
- A **proteína G ativada** estimula a atividade da **enzima adenilato ciclase** que catalisa a reação seguinte da sequência – a formação de um segundo mensageiro químico, o **AMPc** (adenosina monofosfato cíclico ou AMP-cíclico) a partir do ATP. Desta forma, o **adenilato** promove um aumento da concentração do **AMPc** no meio.
- O **AMPc** é um segundo mensageiro químico que atua em vários tecidos. O seu objetivo é ativar a **Proteína cinase A** (PKA, ou Proteína A Cinase) da sequência reacional, para que esta possa agir na fosforilação da enzima seguinte - a **lipase hormônio sensível (triacilglicerol-lipase)**.
- Com a **Proteína cinase A-ativada** (PKA-ativada), a reação de fosforilação da enzima **triacilglicerol lipase (ou lipase hormônio sensível)** ocorrerá às custas de ATP. O resultado é a formação a **triacilglicerol-fosfato-lipase-ativada**.



2.1. DESTINO DO ÁCIDO GRAXO LIVRE RESULTANTE DA LIPÓLISE

Os **ácidos graxos livres (AG_L)** liberados dos adipócitos, durante a lipólise, serão transportados pela corrente sanguínea, ligados à proteína **albumina** do plasma. Estes ácidos graxos serão levados pela albumina aos tecidos que requeiram energia, como por exemplo os músculos esqueléticos (Figura 5). Eles serão oxidados nos músculos e nos demais tecidos para produção de ATP, através das vias de oxidação, começando pela beta-oxidação e seguindo pelas vias de oxidação da cadeia respiratória. Veja no esquema da Figura 5.

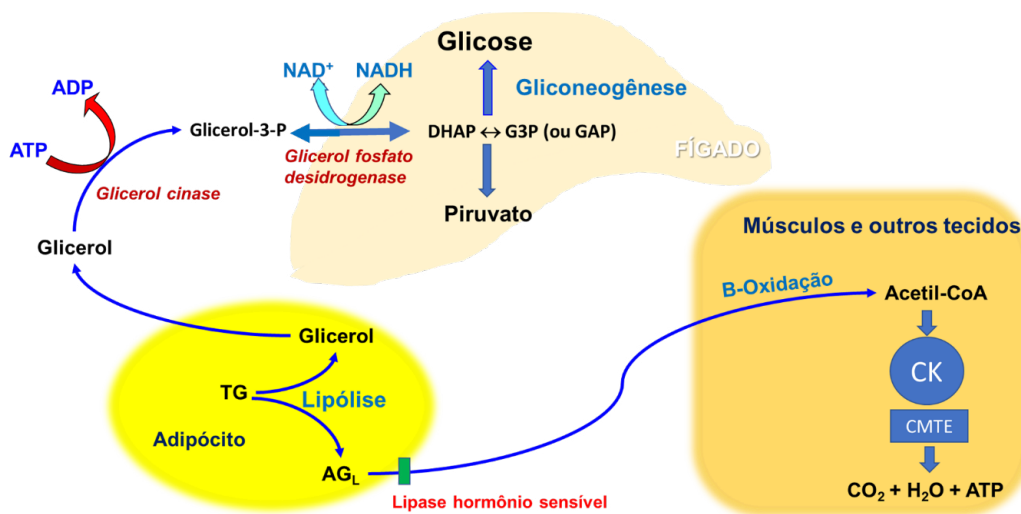
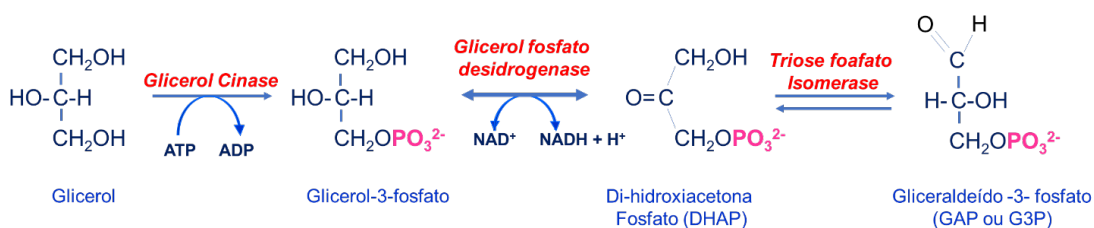


Figura 5: Esquema reacional com os destinos dos produtos da lipólise. **Fonte:** Da autora.

O destino das moléculas de **glicerol** liberadas dos adipócitos, durante a lipólise, será o fígado. Elas também serão levadas à corrente sanguínea e reabsorvidas no fígado. Nos tecidos hepáticos, o glicerol será transformado em **glicerol-3-fosfato**, um substrato para **síntese lipídica**, ou, ainda, em **gliceraldeído-3-fosfato (DHAP)**, um intermediário do processo de **gliconeogênese**. Veja as reações do glicerol que chega aos tecidos hepáticos:



A primeira reação é a **fosforilação** do glicerol catalisada pela **enzima glicerol cinase** resultando na formação do Glicerol-3-fosfato às custas de ATP. A segunda reação é a **oxidação** do glicerol-3-fosfato, o qual é desidrogenado (ocorre a oxidação), catalisado pela enzima **glicerol fosfato desidrogenase**, resultando na formação da Di-hidroxiacetona fosfato (DHAP), enquanto uma



molécula de NAD^+ é reduzida à NADH . A terceira reação da sequência é a **isomerização** do DHAP para formação do Gliceraldeído-3-fosfato (GAP), catalisada pela ação da **enzima triose fosfato isomerase**.

A partir desse ponto, esses intermediários podem entrar na via da **Gliconeogênese** e formar novas moléculas de **glicoses**, ou produzir **piruvatos** pela via de **Glicólise**. O processo inverso, ou seja, obter o glicerol a partir dos intermediários da glicólise, também pode ocorrer. Vejamos nos próximos tópicos como o catabolismo dos ácidos graxos para obtenção de energia, baseado em Marzzoco e Torres (2007), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

3. β -OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Os **ácidos graxos livres (AGL)** são usados como substratos para obtenção de energia (ATP), em meio **aeróbio**, através da via de **beta-Oxidação** (β -oxidação). Neste caso, o processo de produção de energia ocorre somente na matriz mitocondrial através da RESPIRAÇÃO CELULAR.

3.1. AS TRÊS FASES DA OXIDAÇÃO DE AGL

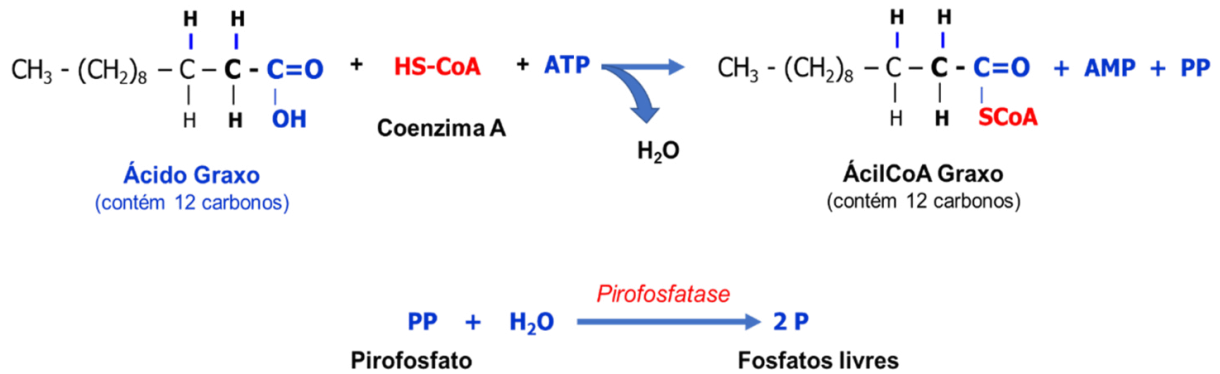
O uso do ácido graxo (AGL) para produção de ATP ocorre em três etapas:

1. Na primeira fase o ácido graxo que chega à célula é ativado no citoplasma (citosol), com o gasto de equivalente a dois ATP, transformando-se em Acil-CoA-graxo.
2. Na segunda fase, o Ácil-CoA-graxo entra na matriz mitocondrial onde será oxidado para produção de várias moléculas de Acetil-CoA. (Nota: a quantidade de Acetil-CoA resultante é dependente do número de carbonos formadores da cadeia do ácido graxo original).
3. Na terceira e última fase ocorrem as reações do Ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa na CMTE. A quantidade de ciclos de Krebs previstos é dependente do número de molécula de Acetil-CoA gerados na segunda fase da oxidação dos AGL.



1. ATIVAÇÃO DO ÁCIDO GRAXO NO CITOPLASMA (PRIMEIRA FASE)

Para que ocorra a beta-oxidação, a molécula de ácido graxo livre é ativada por uma **Coenzima A (CoA)** no líquido citoplasmático da célula. O resultado é a formação de uma molécula de **Acil-CoA-Graxo**, conforme a reação a seguir:



Embora a reação de ativação do Ácido Graxo só mostre um ATP sendo usado, essa ativação só é completada quando o **grupo PP (pirofosfato)** é hidrolisado, liberando mais energia equivalente ao gasto de mais uma molécula de **ATP**. Observe que são reações acopladas. O grupo **PP** liberado é prontamente hidrolisado e sua energia é suficiente para que a reação ocorra no sentido de formação do Acil-CoA-graxo.

Portanto, a reação de ativação do Ácido Graxo para formar o **Acil-CoA-Graxo** resulta em um gasto equivalente a dois ATP (**-2 ATP**). Após ativação, as moléculas de **Acil-CoA-Graxo** formadas precisam ser transportadas do lado citoplasmático para o interior da mitocôndria (lado matriz mitocondrial), como mostra a Figura 6. Tal processo requer um mecanismo biológico conhecido por **translocação** (ou Sistema Acil Carnitina Translocase) – uma sequência reacional enzimática que utiliza a molécula CARNITINA (composto formado por aminoácidos) como meio de passagem pela membrana mitocondrial.

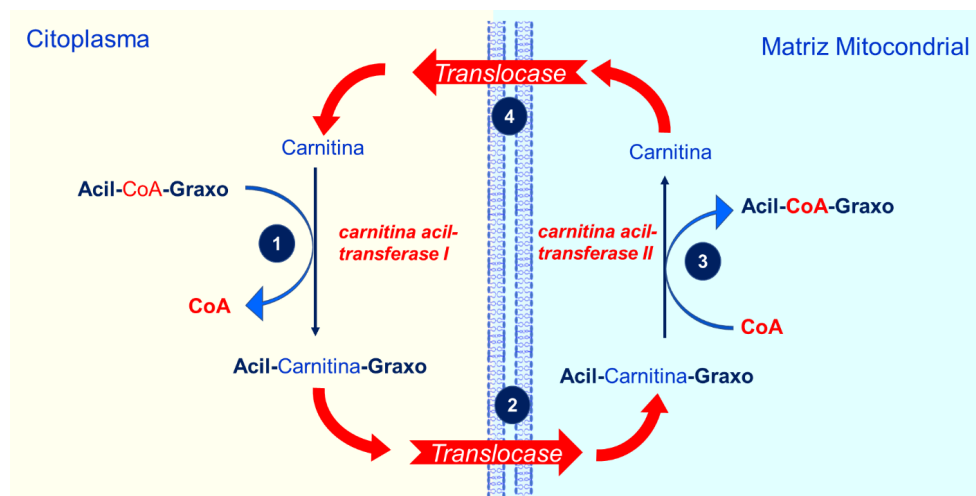


Figura 6: Sistema Acil Carnitina translocase. **Fonte:** Da autora, baseada em Nelson e Cox (2011) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).



O SISTEMA ACIL CARNITINA TRANSLOCASE (FIGURA 6):

- 1 Uma enzima **carnitina acil transferase I** (enzima ligada à membrana externa da mitocôndria) transfere o grupo Acil-Graxo para **Carnitina**, formando a **Acil-Carnitina Graxo**, e a molécula de Coenzima A (CoA) é liberada no lado citoplasmático.
- 2 **Acil-Carnitina Graxo** é transportada por uma **translocase** através da membrana.
- 3 No lado da Matriz mitocondrial, uma molécula de Coenzima A (**CoA**) é ligada ao grupo Acil, formando novamente Acil-CoA-Graxo, liberando a **Carnitina**. Isto ocorre em presença da enzima **carnitina acil transferase II**.
- 4 O último passo do processo é o transporte reverso (de volta ao lado citoplasmático) da **Carnitina** por uma **translocase**.

2. REAÇÕES DE BETA-OXIDAÇÃO (SEGUNDA FASE)

Na mitocôndria, o **Acil-CoA-Graxo** é submetido a uma sequência de reações cíclicas de oxidação-redução (**série cíclica** de oxidação do **Acil-CoA-Graxo**) para formar, de dois em dois carbonos, cada molécula de **Acetil-CoA**. A via é chamada de série cíclica porque o Acil-CoA-Graxo remanescente (aquela resultante após subtração de dois carbonos) inicia uma nova sequência reacional, perdendo mais dois átomos de carbonos para formar mais um **Acetil-CoA**, e assim, sucessivamente, até que todos os carbonos do Acil-CoA-graxo se transformem em moléculas de **Acetil-CoA** (Figura 7):

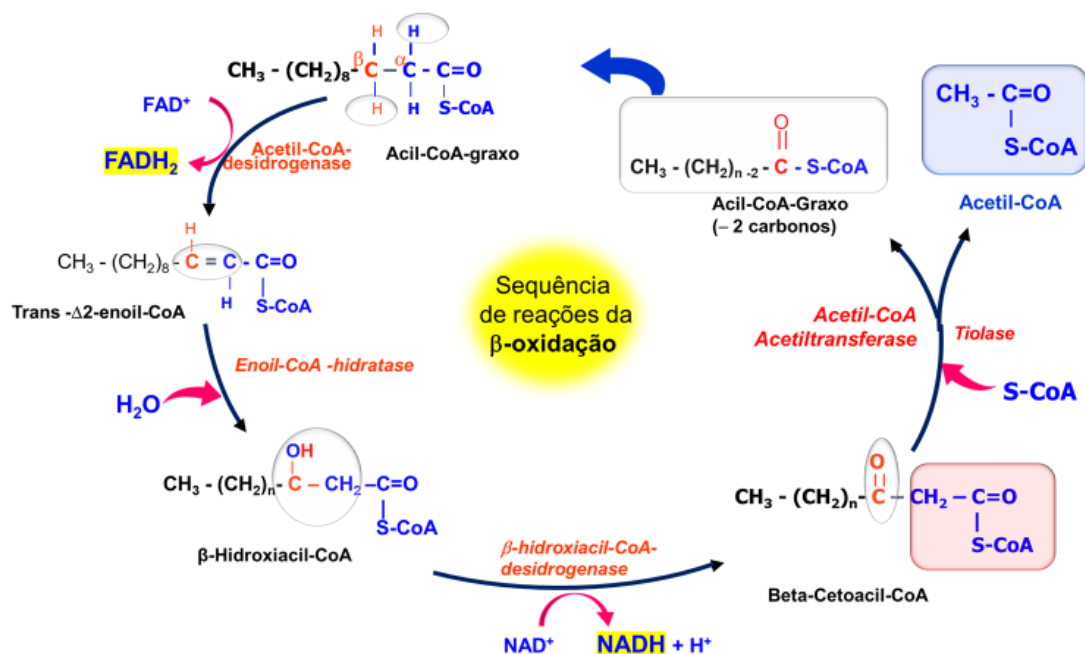


Figura 7: Sequência de reações da beta-oxidação. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011)..

REAÇÕES EM UMA SEQUÊNCIA DE BETA-OXIDAÇÃO (FIGURA 7):

- **Reação de Oxidação-Redução** - O Acil-CoA-graxo é oxidado à Enol-CoA-Graxo (molécula insaturada do tipo trans) em presença da **acetil-CoA-desidrogenase**, enquanto o FAD^+ é reduzido à **$FADH_2$** . Esta é a única reação irreversível do processo.
- **Reação de Hidratação** – O Enol-CoA-graxo recebe uma molécula de água para quebrar a sua dupla ligação. A reação é catalisada pela enzima **enoil-CoA-hidratase** e o composto formado é o beta-hidroxiacil-CoA.
- **Reação de Oxidação- redução** – A enzima **beta-hidroxiacil-CoA** desidrogenase catalisa segunda reação de oxidação-redução do processo, transformando a **beta-hidroxiacil-CoA** em molécula de beta-cetoacil-CoA (molécula pronta para ser clivada em acetil-CoA, na última reação do processo). Como em toda reação de oxidação-redução, enquanto uma molécula está sendo oxidada uma outra deverá ser reduzida. Neste caso a molécula reduzida foi a NAD^+ resultando na **$NADH$** .
- **Reação de cisão da molécula** – esta última reação é catalisada por uma enzima **Acetil-CoA-tiolase** que atua na cisão (quebra) da molécula beta-cetoacil-CoA para separar o Acetil-CoA da cadeia remanescente de Acil-graxo. Simultaneamente, o Acil-graxo remanescente recebe uma molécula de -CoA (reação catalisada pela **Acetil-CoA-transferase**) resultando na formação do Acil-CoA-graxo remanescente.

A quantidade máxima do Acetil-CoA é dependendo do número de carbonos da molécula de Acil-CoA-graxo submetido à beta-oxidação, ou seja, o mesmo número da cadeia original de Ácido Graxo. Exemplo: se a molécula de Ácido graxo é formada por 12 carbonos (Figura 8), a quantidade de Acetil-CoA será igual a 12 dividido por 2 (correspondente aos dois carbonos do Acetil-CoA), ou seja, 6 moléculas de Acetil-CoA.



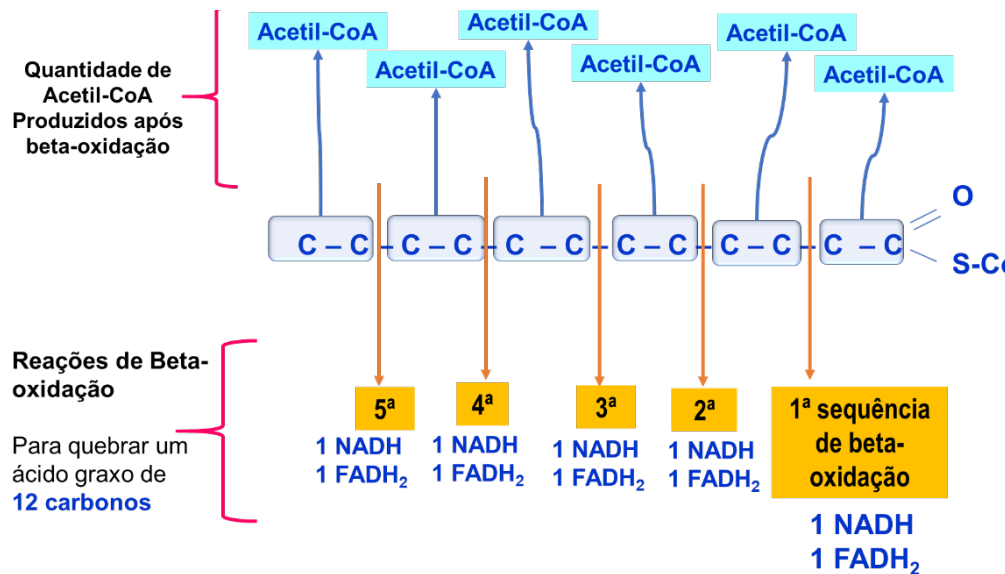


Figura 8: Esquema das reações de beta-oxidação. **Fonte:** Da autora..

Observe que o número máximo de moléculas de Acetil-CoA formadas pela oxidação de um único Ácido Graxo contendo 12 carbonos será igual a 6 moléculas. Se o Ácido Graxo original contiver 16 carbonos, a quantidade de Acetil-CoA produzida será igual a 8 moléculas, ou seja, equivalente à metade do número total de carbonos do ácido graxo original, ou seja, $16/2 = 8$ moléculas ou (total de carbonos)/2.

ENTÃO FAÇA AGORA ESSA CONTA PARA O ÁCIDO GRAXO COM 12 CARBONOS (FIGURA 8):

- 1° O Ácido Graxo gastará o equivalente a - **2 ATP's** para ser ativado a Acil-CoA-graxo;
- 2° Cada sequência de beta-oxidação (série cíclica) gera um Acetil-CoA, com produção de um **NADH** e um **FADH₂**;
- 3° A quantidade de série cíclica de beta-oxidação (ou reações de beta-oxidação) será sempre igual ao [(N° de Acetil-CoA) - 1], ou seja, um número menor do que o total de Acetil-CoA que deve ser formado. Isto ocorre porque a molécula de Acil-CoA-Graxo remanescente, no final do processo, terá apenas 4 carbonos, gerando as duas últimas moléculas de Acetil-CoA, com uma única sequência reacional, não havendo necessidade de mais uma série (veja o esquema na Figura 8).

Resumindo: um ácido graxo (AG) contendo 12 carbonos gera 6 moléculas de Acetil-CoA, através de 5 sequências reacionais de beta-oxidação (5 séries cíclicas), produzindo 5 moléculas de NADH e 5 de FADH₂. Estes NADH e FADH₂ produzidos durante a beta-oxidação serão convertidos à ATP através da fosforilação oxidativa na Cadeia Mitocondrial Transportadora de Elétrons (CMTE), enquanto as moléculas de Acetil-CoA, formados na beta-oxidação, desencadearão as vias dos Ciclo de Krebs na matriz mitocondrial.





Os ácidos graxos produzem mais energia, em relação a glicose, devido a sua maior quantidade de carbonos na cadeia (cadeias acima de 8 carbonos). Da mesma forma como acontece como a oxidação da glicose, é o Acetil-CoA o responsável por desencadear o ciclo de Krebs. Reveja o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa no e-book 1

3. REAÇÕES DO CICLO DE KREBS E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA NA CMTE (TERCEIRA FASE)

A terceira etapa do processo se refere às vias metabólicas da respiração celular, aquelas mesmas usadas para produção de energia através do uso de glicose em sistemas aeróbios. Neste caso, os Acetil-CoA são provenientes de beta-oxidação e não da descarboxilação de piruvatos, como acontece quando se usa glicose de forma aeróbia.

Já sabemos, através dos estudos anteriores sobre o catabolismo dos carboidratos, que cada molécula de **Acetil-CoA** desencadeia **1 ciclo de Krebs** produzindo **3 NADH, 1 FADH₂ e 1 GTP**. Também sabemos que as moléculas transportadoras de elétrons (NADH e FADH₂) são convertidas a ATP's nas etapas seguintes, durante a **fosforilação oxidativa** que ocorre na cadeia mitocondrial transportadora de elétrons – CMTE. Vejamos agora esta mesma fase durante o catabolismo dos ácidos graxos.

FINALIZAÇÃO DA OXIDAÇÃO DO AGL DE 12 CARBONOS – CICLO DE KREBS E FOSFORILAÇÃO

A partir desse ponto, o processo será idêntico à via aeróbia de quebra da glicose, exceto no que se refere ao conteúdo energético, pois cada molécula de AGL (ácido graxo livre) fornecerá uma quantidade bem maior de energia. Para o Ácido graxo contendo 12 carbonos, têm-se **6 Acetil-CoA** que, conseqüentemente, desencadearão **6 Ciclos de Krebs**, resultado em **6 X (3 NADH, 1 FADH₂ e 1 GTP)**. Veja na Figura 9:

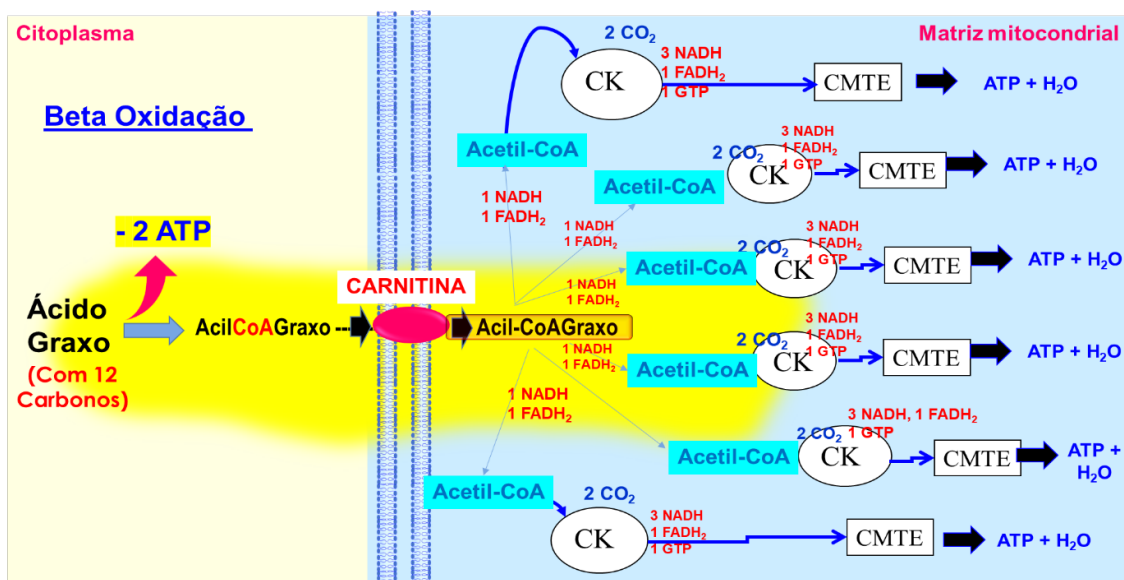


Figura 9: Esquema reacional da oxidação de ácidos graxos para obtenção de ATP através da β -oxidação.



Vamos lembrar! Uma molécula de AGL de 12 carbonos é ativada no citoplasma, gastando o equivalente a **-2 ATP**. São gerados 6 Acetil-CoA através de 5 reações cíclicas de beta-oxidação. Isto resulta em **5 NADH e 5 FADH₂**. Cada Acetil-CoA desencadeia um Ciclo de Krebs, e isso resulta em **[6 x (3 NADH, 1 FADH₂ e 1GTP)]**. Os NADH e FADH₂ serão oxidados a NAD⁺ e FAD⁺, respectivamente, ao deixarem seus prótons e elétrons na CMTE. É nesta etapa que as moléculas de ATP serão sintetizadas através da fosforilação oxidativa. Observe na Figura 10 o resultado dos cálculos de ATP gerados durante a fosforilação oxidativa na CMTE:

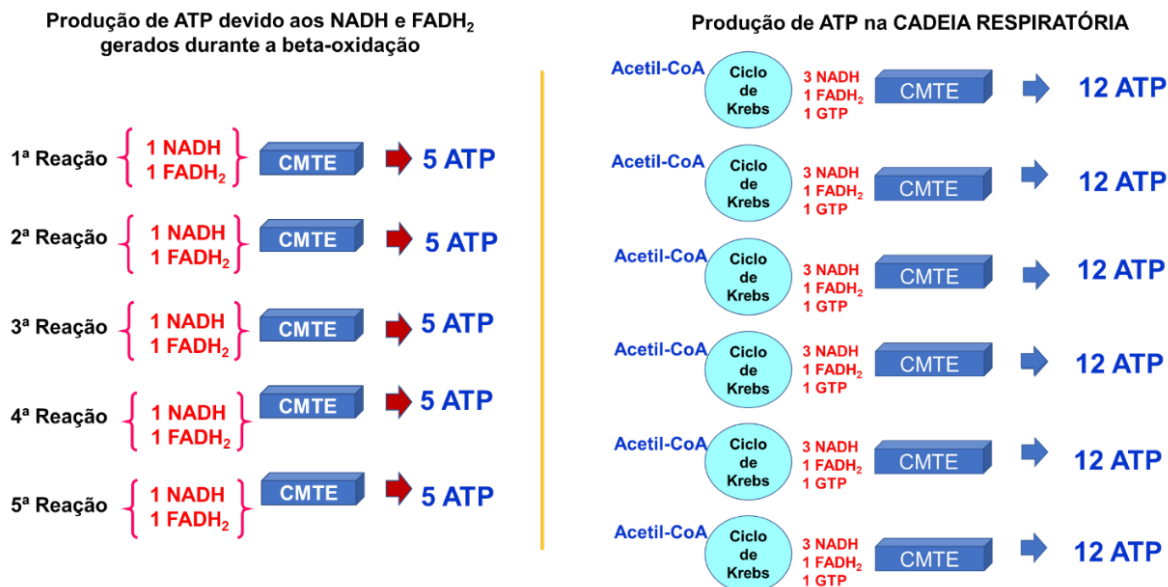


Figura 10: Esquema de contagem de ATP na beta-oxidação. **Fonte:** Da autora.

A quantidade de ATP's produzidos durante a fosforilação oxidativa é depende do número de moléculas transportadores de elétrons geradas e oxidados na CMTE. Temos, para cada NADH oxidada na CMTE, a produção de 3 ATP, enquanto cada FADH₂ oxidado na CMTE permite a formação de 2 ATP. Veja os dados na Figura 11 e no Quadro 2.

[Reveja o processo completo no e-book 1, em respiração celular](#)

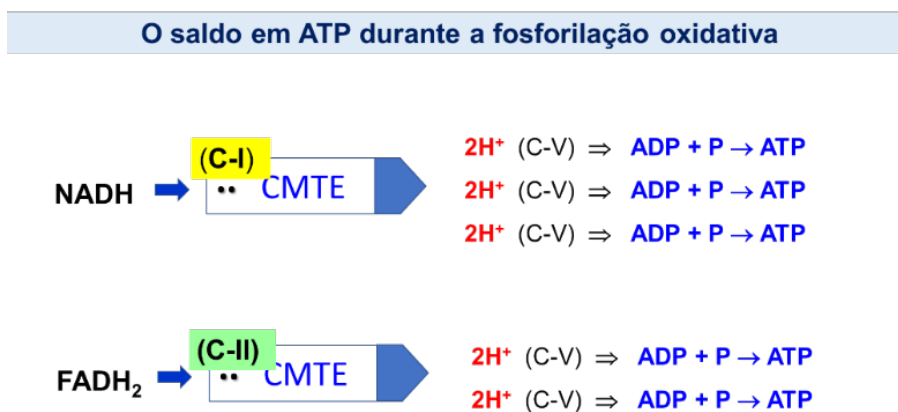


Figura 11: Saldo de ATP durante a fosforilação oxidativa. **Fonte:** Da autora.



Quadro 2: Quantidade de ATP gerados durante a beta-oxidação completa de um ácido graxo.

Cálculo da quantidade de ATP durante a beta-oxidação		
Nº de carbonos do AG _L	Etapas do processo	Quantidade de ATP
12	Ativação do AG _L no citoplasma	- 2 ATP
	6 Acetil-CoA gera 6 Ciclos de Krebs	6 x (12 ATP) = 72 ATP
	5 reações de Beta-oxidação (séries cíclicas) ⇒ 5 x (1 NADH + 1 FADH ₂)	5 X (5 ATP) = 25 ATP
	TOTAL	95 ATP
16	Ativação do AG no citoplasma	- 2 ATP
	8 Acetil-CoA gera 8 Ciclos de Krebs	8 x (12 ATP) = 96 ATP
	7 reações de Beta-oxidação (séries cíclicas) ⇒ 7 x (1 NADH + 1 FADH ₂)	7 X (5 ATP) = 35 ATP
	TOTAL	129 ATP

Fonte: Da autora.

SÍNTESE DE LIPÍDEOS

O organismo sintetiza triglicerídeos (TG) para serem armazenados como fonte de energia estocada, para uso em longo prazo. Outros tipos de lipídeos também são sintetizados, como os fosfolipídeos e esfingolipídeos (lipídeos constituintes de membranas) e o éster de colesterol (precursor de outros lipídeos). Vejamos os processos de sínteses destes lipídeos, seguir:

4. SÍNTESE DE TRIGLICERÍDEOS

Os triglicerídeos são sintetizados a partir de reações de esterificação dos ácidos graxos ao glicerol. O **fígado** e os **adipócitos** são os responsáveis pela maior parte da síntese de triglicerídeos (TG), embora a maioria dos nossos tecidos também seja capaz de sintetizá-los.

No **fígado**, os novos **TG's** são oriundos da reação de esterificação entre os **Acil-CoA-graxos** (derivados dos ácidos graxos livres, AG_L) e o **glicerol-3-fosfato** derivado do glicerol resultante da **lipólise nos adipócitos** (Figura 12). Os triglicerídeos produzidos no fígado (TG_{ENDÓGENO}) são incorporados a transportadores lipoproteicos plasmáticos dos tipos VLDL, IDL e LDL para serem levados e armazenados nos **adipócitos**. Quando houver necessidade de energia oriunda de lipídeo, eles serão catabolizados através da via da lipólise.

Nos **adipócitos**, os novos **TG's** são sintetizados a partir dos **Acil-CoA-graxos** (derivados dos ácidos graxos livres, AG_L) e do **glicerol-3-fosfato** derivado do glicerol obtido da Di-hidroxiacetona



fosfato (DHAP) resultante da **glicólise no adipócito** (Figura 11). Os adipócitos, além de sintetizar, também se encarregam de armazenar TG's que foram sintetizados no fígado ($TG_{\text{Endógenos}}$), bem como aqueles que chegam através da dieta, os $TG_{\text{EXÓGENOS}}$, trazidos pelas transportadores lipoproteicos – os Quilomícrons (lipoproteína transportadora de lipídeos exógenos).

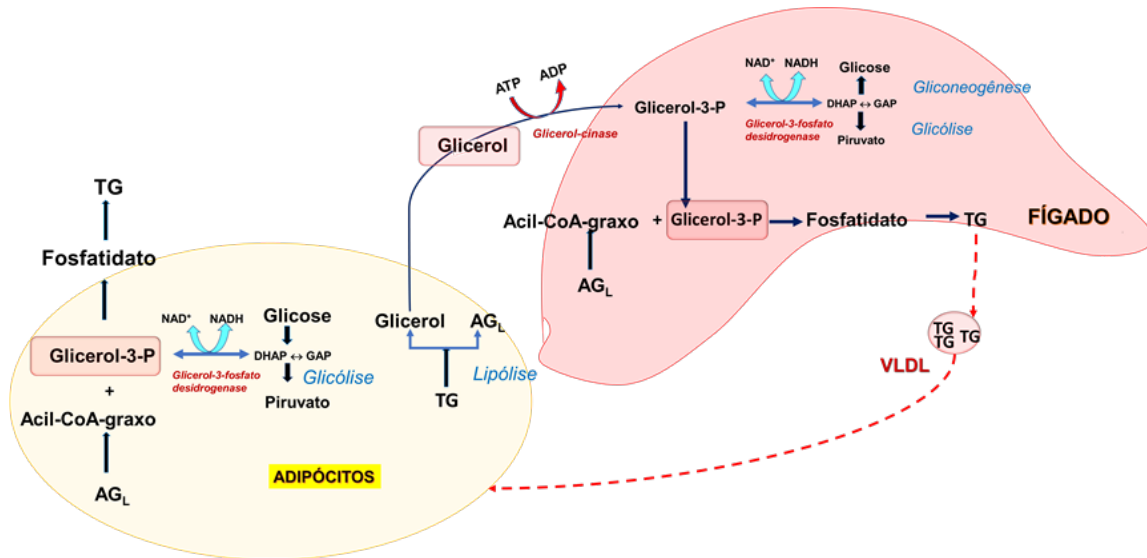


Figura 12: Fontes de Glicerol-3-P nos adipócitos e fígado. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

Observe que, antes de se formar o triglicerídeo (Figura 12) ocorre a formação de uma substância intermediária, uma substrato base precursora da síntese de triglicerídeo - o **Fosfatidato**. Esta molécula é uma precursora não somente para síntese dos **triglicerídeos**, mas também dos **fosfolipídeos**. Veja, a seguir o esquema reacional de formação dos **fosfatidatos**.

FOSFATIDATOS - PRECURSORES DA SÍNTESE LIPÍDICA

O **fosfatidato** é uma molécula de **diacilglicerol-3-fosfato** – um glicerol ligado à duas moléculas de ácidos graxos e a um grupo fosfato no terceiro carbono. A formação do fosfatidato ocorre através de duas reações de acilação (Figura 13):

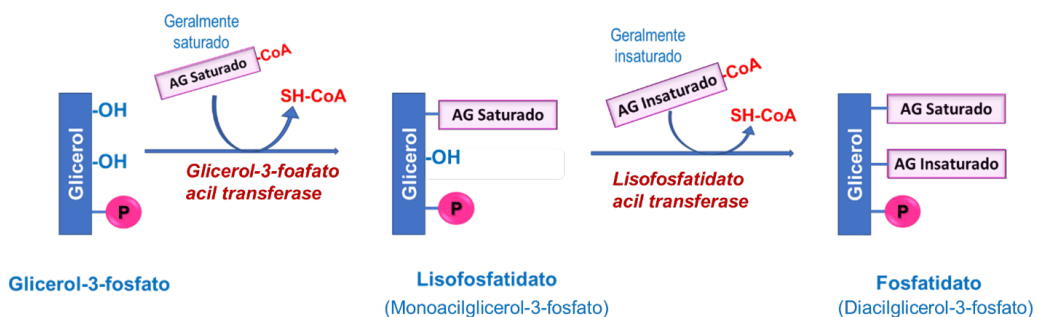


Figura 13: Esquema reacional para a síntese de fosfatidato. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).



- **Primeira reação** - o glicerol-3-P é **acilado** por uma Acil-CoA-graxo (geralmente saturada) resultando em um monoacilglicerol-3-fosfato – o **lisofosfatidato**.
- **Segunda reação** – o o Lisofosfatidato é **acilado** por outro Acil-CoA-graxo (geralmente insaturada) para formar o **Fosfatidato**. É a partir do Fosfatidato que serão sintetizados o Triacilglicerol e o Fosfolípídeos através de vias distintas.

A SÍNTESE DE TRIGLICERÍDEOS A PARTIR DOS FOSFATIDATOS

O processo de síntese dos triglicerídeos ocorre pela ação de um complexo multienzimáticos que se encontra ligado ao reticulo endoplasmático - **complexo triacilglicerol sintetase** (fosfatidato fosfatase e diacilglicerol acil transferase). Veja o esquema reacional (Figura 14):

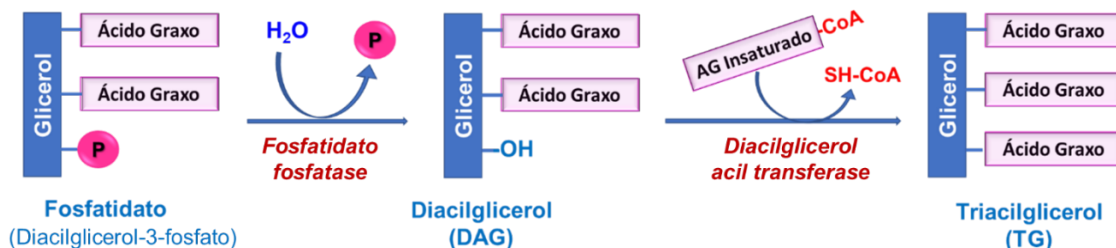


Figura 14: Esquema reacional de síntese de Triacilglicerol. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

- A enzima *fosfatidato fosfatase* catalisa a reação de **hidrólise do fosfatidato**, gerando o diacilglicerol (DAG) e liberando o grupo fosfato.
- O **diacilglicerol (DAG)**, na sequência, é **acilado** para ligar outro Acil-CoA-graxo à estrutura do DAG, no local onde saiu o grupo fosfato. O resultado é a formação do triacilglicerol e liberação do grupo CoA.

O excesso de glicose também favorece à produção de intermediários para síntese de triglicerídeos. A **glicólise**, por exemplo, fornece a Di-hidroxi-acetona fosfato (**DHAP**), que entra na via de síntese do Glicerol-3-fosfato (**Glicerol-3-P**), precursor da síntese de Fosfatidato. Isto ocorre principalmente no **fígado**.

A própria degradação de triglicerídeos, nos adipócitos, também promove a liberação de **glicerol**, o qual se converte a Glicerol-3-fosfato (Figura 12).



5. SÍNTESE DE FOSFOLIPÍDEOS

A síntese dos **Fosfolipídeos** (os lipídeos de membranas) ocorre no retículo endoplasmático a partir do precursor Fosfatidato, mas existem dois caminhos de síntese dos fosfolipídeos: no **primeiro**, a síntese do fosfolipídeo ocorre a partir de uma **Diacilglicerol ativado** (Figuras 15); no **segundo**, o Diacilglicerol também é gerado a partir da hidrólise de um Fosfatidato, mas neste caso ele não é ativado, sendo um aminoálcool ativado em seu lugar (Figura 16).

SÍNTESE DE FOSFOLIPÍDEOS A PARTIR DE DIACILGLICEROL ATIVADO

Neste caso o fosfatidato perde o seu grupo fosfato por reação de hidrólise, gerando o intermediário Diacilglicerol, o qual é ativado pela reação com a **CTP** (Citidina trifosfato). O resultado é a formação do **CDP-Diacilglicero** (Diacilglicerol ativado), liberando o grupo **PP**. Na sequência, o **CDP-Diacilglicero** reage com um álcool, liberando **CMP** (Citidina Monofosfato), enquanto o grupo fosfato se liga ao álcool e a cadeia do Diacilglicerol, gerando o **fosfolipídeo**.

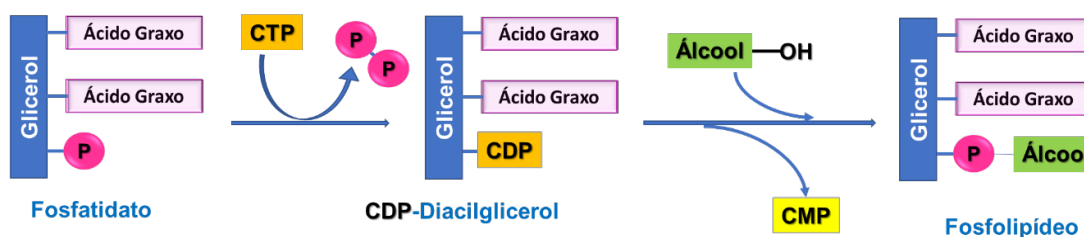


Figura 15: Esquema reacional de síntese de fosfolipídeo a partir de um diacilglicerol ativado. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzocco e Torres (2007) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

SÍNTESE DE FOSFOLIPÍDEOS A PARTIR DE UM AMINOÁLCOOL ATIVADO

Nesta sequência, o **Diacilglicerol** também é gerado a partir da hidrólise de um Fosfatidato, mas neste caso, quem é ativada pela **CTP** é uma **aminoálcool**, formando **aminoálcool-CDP**. Esta molécula ativada reage com o Diacilglicerol, liberando o CMP, para gerar o fosfolipídeo.

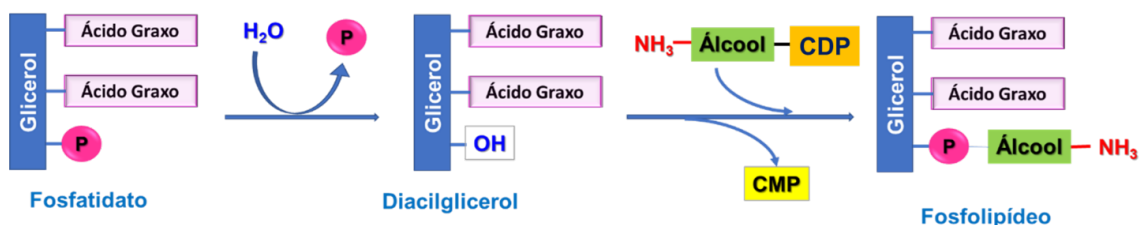


Figura 16: Esquema reacional de síntese de fosfolipídeo a partir de um aminoálcool ativado. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzocco e Torres (2007) e Tymoczko, Berg e Stryer (2011).



6. SÍNTESE DE NOVOS ÁCIDOS GRAXOS

A síntese de novos ácidos graxos (AG) ocorre através de um sistema de síntese no citossol das células (líquido citoplasmático). Tecidos como os do fígado, rins, cérebro, pulmão, glândulas mamárias e adipócitos são capazes de sintetizá-los, sendo que, a maior parte da produção endógena é **hepática** e uma menor extensão nos **adipócitos**. Certas condições fisiológicas podem promover esta síntese de novos ácidos graxos, como por exemplo: durante o desenvolvimento embrionários; quando existe excessos de glicoses, frutoses e de proteínas da dieta; em períodos de lactação (nas glândulas mamárias) e nos casos de alcoolismo, contribuindo para a falência hepática. (MARZZOCO e TORRES, 2007; NELSON e COX, 2011; e TYMOCZKO, BERG e STRYER, 2011).

A molécula de **Acetil-CoA** é precursora para a síntese dos Ácidos Graxos endógenos (ou novos ácidos graxos). O **Ácido Palmítico** (ácido graxo contendo 16 carbonos na cadeia) é o **AG** prioritariamente produzido durante a síntese de novos ácidos graxos, e é a partir dele que os demais ácidos graxos são formados. Veja na Figura 17 a estrutura do ácido palmítico.

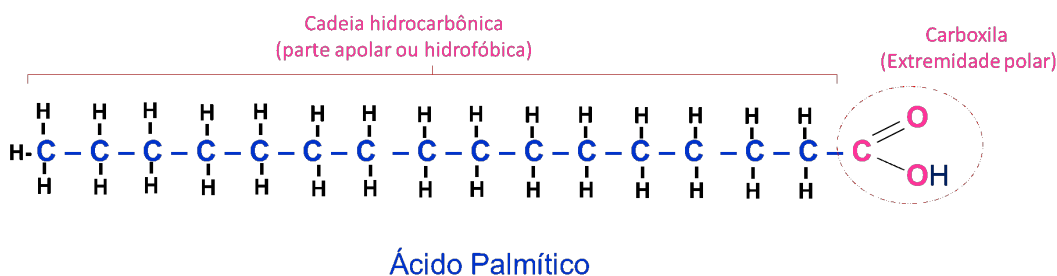


Figura 17: Molécula de Ácido Palmítico.

A síntese de novos ácidos graxos ocorre em três estágios: 1º estágio - Preparação do Acetil -CoA; 2º estágio – Conversão do Acetil-CoA à Malonil-CoA; e 3º estágio – Alongamento da cadeia do AG para formação do Ácido palmítico. Vejamos, a seguir, os três estágios para produção dos novos ácidos graxos:

1º. Estágio - Preparação do Acetil-CoA

O **Acetil-CoA** é transferido **da mitocôndria**, local onde foi produzido durante os processos de oxidação de ácidos graxos ou glicoses, **para o citoplasma** da célula, onde participará da síntese de novas moléculas de Ácidos graxos. O processo envolve o sistema de transporte de **Citrato-Piruvato** (Figura 18).

- Quando as necessidades energéticas de uma célula estão supridas, o **Citrato** gerado no ciclo de Krebs, a partir da reação do Acetil-CoA com o Oxaloacetato (OAA), será realocado para o citoplasma da célula por uma proteína transportadora (**tricarboxilato translocase**).



- No citoplasma, o **Citrato** é clivado pela ação da enzima **citrato-liase** (ou **ATP-citrato liase**), às custas de **ATP**, liberando as moléculas de **OAA** (oxaloacetato), juntamente com o **Acetil-CoA**.
- Enquanto a molécula de Acetil-CoA é direcionada à via de síntese de Ácido Graxo, o **oxaloacetato (OAA)** prossegue na via de transporte através da membrana, liberando mais molécula de **piruvato** de volta ao lado matriz mitocondrial com a ajuda da proteína transportadora **piruvato translocase**.
- O processo pode ser cíclico, e a via de produção de mais **citrato** continua pela ação das enzimas **piruvato carboxilase** e **citrato cinase** para liberar mais citratos para o lado citoplasmático.

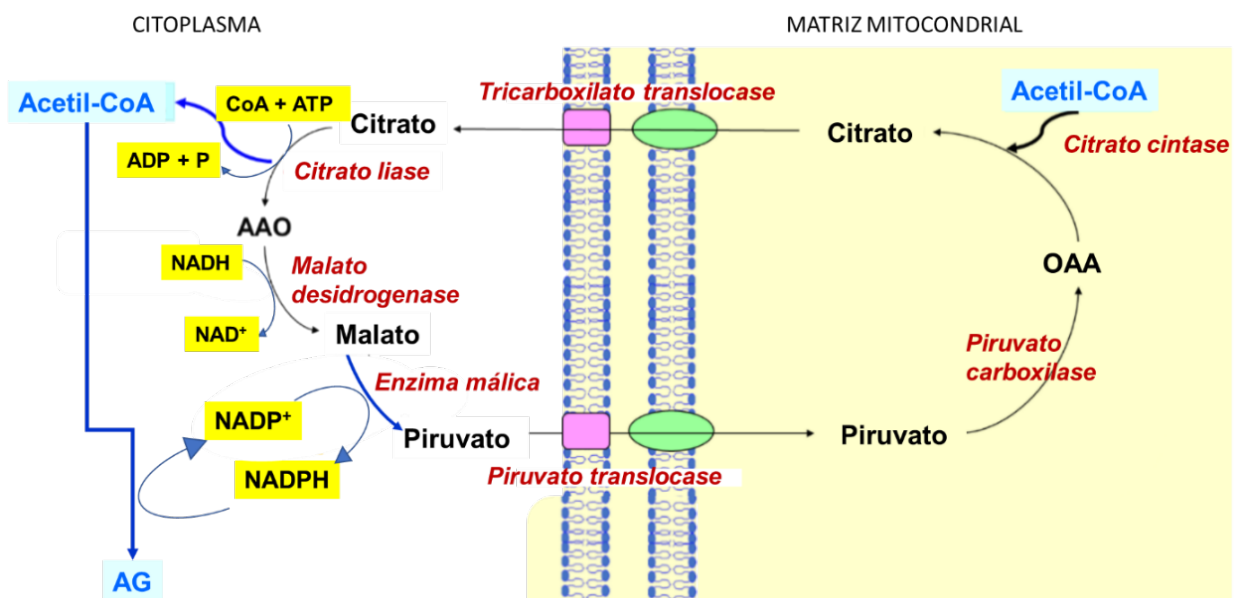
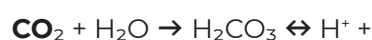


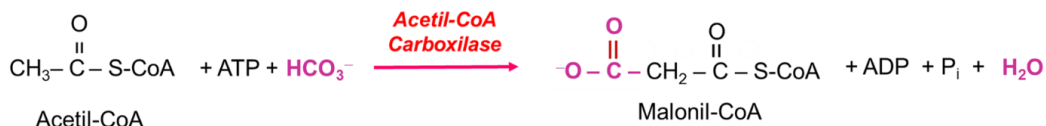
Figura 18: Sistema de transporte Citrato-Piruvato. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011, Fig. 27.1).

2º. Estágio – O Acetil-CoA é convertido à Malonil-CoA.

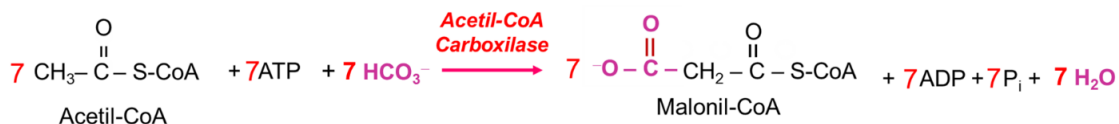
No lado citoplasmático, o **Acetil-CoA** reage com o **íon carbonato (HCO₃⁻)** presente em solução aquosa. Este íon carbonato é na verdade o resultado da dissolução do **CO₂** em meio aquoso. Veja a reação:



A reação do **Acetil-CoA** com o íon carbonato (HCO_3^-) é irreversível, dependente de ATP, além de ser limitante do processo de síntese de Ácidos graxos. Após a reação, uma molécula de **Malonil-CoA** é formada com liberação de um ADP, um grupo fosfato livre e uma molécula de água. A reação é catalisada pela enzima **Acetil-CoA carboxilase** que contém **biotina (vitamina B7)** como grupamento prostético que funciona como coenzima.



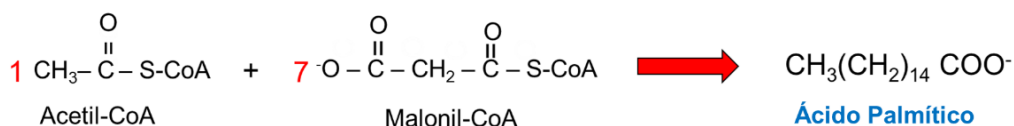
Observe que a reação ocorre em nível de substrato, ou seja, cada molécula de **Acetil-CoA** é capaz de produzir somente uma molécula de **Malonil-CoA** ao reagir com um íon carbonato (HCO_3^-) – significa dizer que a reação ocorre na proporção de 1:1. Desta forma, para se produzir 7 moléculas de Malonil-CoA serão necessárias 7 moléculas de Acetil-CoA, como mostra a reação a seguir:



3º. Estágio - Alongamento da cadeia de ácido graxo para síntese do Ácido palmítico (o novo AG).

A biossíntese de AG não é a reversão da via de Beta-oxidação. Sua síntese requer a **Malonil-CoA**, juntamente com a **Acetil-CoA** para desencadear o processo conhecido por alongamento da estrutura do Ácido Graxo (ou alongamento da cadeia carbônica). O **Ácido Palmítico (ácido graxo contendo 16 carbonos na cadeia)** é o produto do final do processo de síntese de ácido graxo.

A cadeia do **Malonil-CoA** (contendo 3 carbonos) é o precursor responsável por 14 carbonos formadores do Ácido Palmítico, enquanto a molécula de **Acetil-CoA** (contendo 2 carbonos) será responsável pela formação dos **2 carbonos (-C-C-)** que faltam para compor os **16 carbonos do Ácido Palmítico**. Desta forma, o processo irá requerer a seguinte quantidade de substratos: 7 Malonil-CoA (sintetizados a partir de 7 Acetil-CoA) e 1 Acetil-CoA para formar o **Ácido Palmítico**:



Durante o alongamento da cadeia para gerar o ácido palmítico, o Acetil-CoA funciona como **unidade de "iniciação"** do processo reacional. Desta forma, o crescimento da cadeia começa com o resíduo de **Acetil-CoA** e cresce com as adições sucessivas de unidades de 2 carbonos derivadas do **Malonil-CoA**. O processo segue até chegar à parte da carboxila do novo ácido graxo formado. Veja o esquema reacional de alongamento da cadeia na Figura 19.

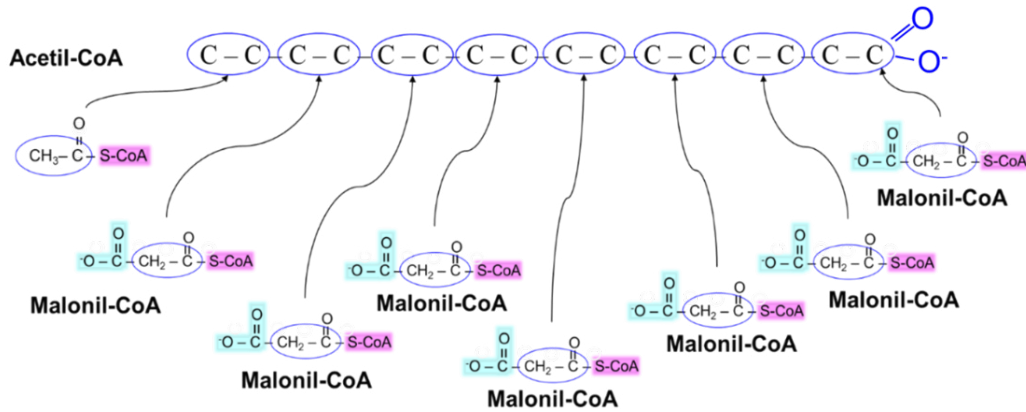


Figura 19: Esquema de alongamento da cadeia durante a biossíntese de ácido graxo. **Fonte:** Da autora.

O **Acetil-CoA** inicia o processo doando os seus dois carbonos e liberando a molécula de **S-CoA (Coenzima A)** ao se condensar a uma molécula de **Malonil-CoA**. Cada vez que uma molécula de **Malonil-CoA** incorpora mais dois carbonos, ela alonga a cadeia carbônica deste novo ácido graxo até finalizar com a formação do ácido graxo de 16 carbonos do ácido palmítico.

Durante cada reação de condensação de **Malonil-CoA** à cadeia alongada são liberados **CO₂** e **S-CoA** para o meio (Figura 20). O sistema passa também por reações de oxirredução e desidratação usando a força redutora de duas moléculas de **NADPH** para cada **Malonil-CoA** condensado à cadeia. Desta forma, a estrutura alongada consegue perder moléculas de água e formar uma estrutura hidrocarbônica saturada (cadeia saturada do ácido palmítico).

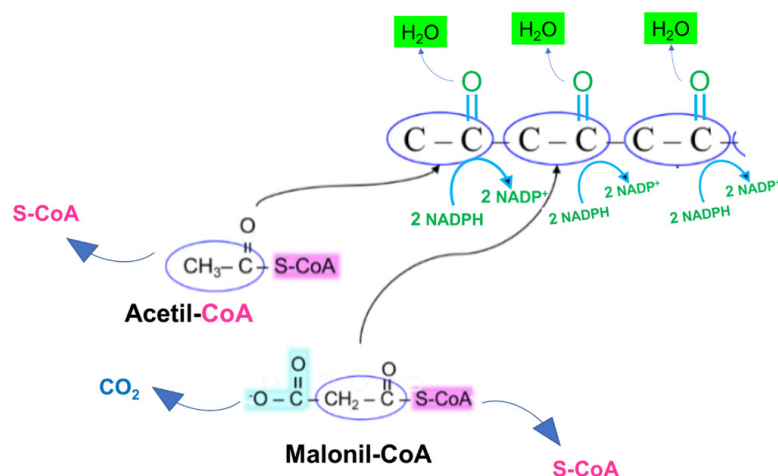


Figura 20: Origem dos átomos de carbonos durante a biossíntese de ácido graxo. **Fonte:** Da autora.



A sequência reacional prossegue até a formação da parte polar na extremidade da estrutura do ácido graxo formado - **Ácido Palmítico** (Figura 20). Portanto, o crescimento da estrutura hidrocarbônica começa do fim da cadeia hidrocarbônica pelo Acetil, e termina no início da cadeia do ácido graxo formado.

O sistema multienzimáticos **ácido graxo sintase** catalisa a reação global de síntese para o alongamento da cadeia do **ácido palmítico** a partir de **Acetil-CoA, Malonil-CoA** e da presença da força redutora do **NADPH** (coenzima usada em reações de oxidação-redução de sistemas anabólicos). Vejamos, a seguir, os três estágios para produção dos novos ácidos graxos:

Quadro 2: Quantidade de ATP gerados durante a beta-oxidação completa de um ácido graxo.

Síntese de ácido palmítico		
Etapas do processo	Gasto	Produção
Durante a Síntese de Malonil-CoA	- 7 ATP - 7 Acetil-CoA	
Alongamento da cadeia do ácido palmítico	- 1 Acetil-CoA - 7 Malonil-CoA - 1 NADPH	
Produção no Final do processo		+ 1 Ácido Palmítico (o novo ácido graxo) + 7 ADP + 7 P (fosfatos) + 14 NADP ⁺ + 8 CoA (Coenzima A liberadas)

Fonte: Da autora.

Reação Global do processo:



O metabolismo dos ácidos graxos é controlado com eficiência, respondendo bem às necessidades fisiológicas. A síntese de novos Ácidos Graxos (AG) é máxima quando estamos no estado alimentado, em abundância de carboidratos e energia, e na escassez de ácidos graxos. [Vejamos no próximo tópico a síntese, função e transporte de colesterol em nosso organismo.](#)



7. SÍNTESE DE COLESTEROL

O **Colesterol** é um tipo de esteroide sintetizado no fígado, e em menor grau, pelos outros tecidos do nosso corpo. É encontrado no cérebro e no tecido nervoso, formando parte da mielina, membrana que reveste as células nervosas. A partir dele são sintetizados os hormônios sexuais masculinos e femininos e os do córtex adrenal, todos conhecidos como **hormônios esteroides**.

7.1. A ESTRUTURA DO COLESTEROL E SUA IMPORTÂNCIA FISIOLÓGICA

O colesterol é um tipo de lipídeo pertencente ao grupo dos esteroides, todos os compostos bioquimicamente importantes deste grupo apresentam um núcleo estrutural tetracíclico comum – o **núcleo esteroide** (Figura 19). O colesterol é o mais comum e importante do grupo, a partir dele são sintetizados os demais compostos esteroides do organismo.

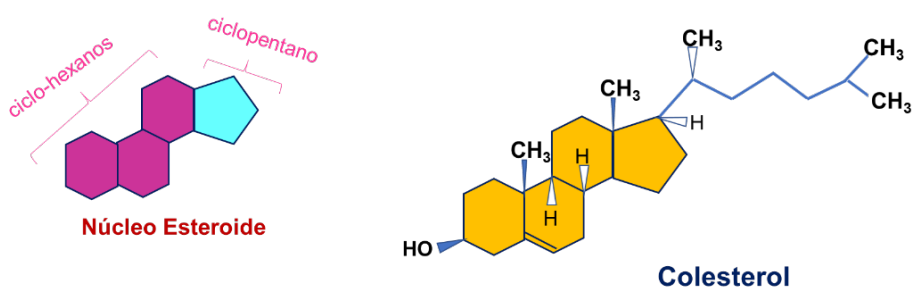


Figura 21: Estrutura do colesterol. **Fonte:** Da autora.

O colesterol é um precursor de **hormônios esteroides, dos sais biliares** e da **vitamina D**. Dentre os principais hormônios sintetizados a partir do colesterol estão: os **corticosteroides** (produzidos no córtex das glândulas suprarrenais) que regulam o metabolismo dos carboidratos, proteínas e dos eletrólitos; os **hormônios sexuais** (nas gônadas); e o **cortisol** e **derivados**.

O colesterol atua controlando a fluidez, além de participar da transmissão de sinal químico em membranas. O grupo hidroxila (-OH) do colesterol forma pontes de hidrogênio com a parte polar (cabeça polar da estrutura da membrana) dos fosfolipídeos da membrana, enquanto a sua estrutura hidrocarbônica cíclica se posiciona entre as partes apolares dos fosfolipídeos da membrana (Figura 22). Essa posição do colesterol na membrana deixa a área afetada da membrana mais rígida, dificultando desta forma a fluidez local. As áreas afetadas são, na verdade, pontos específicos da membrana e que podem favorecer a concentração de proteína nesta região para favorecer as vias de transmissão de sinal químico.



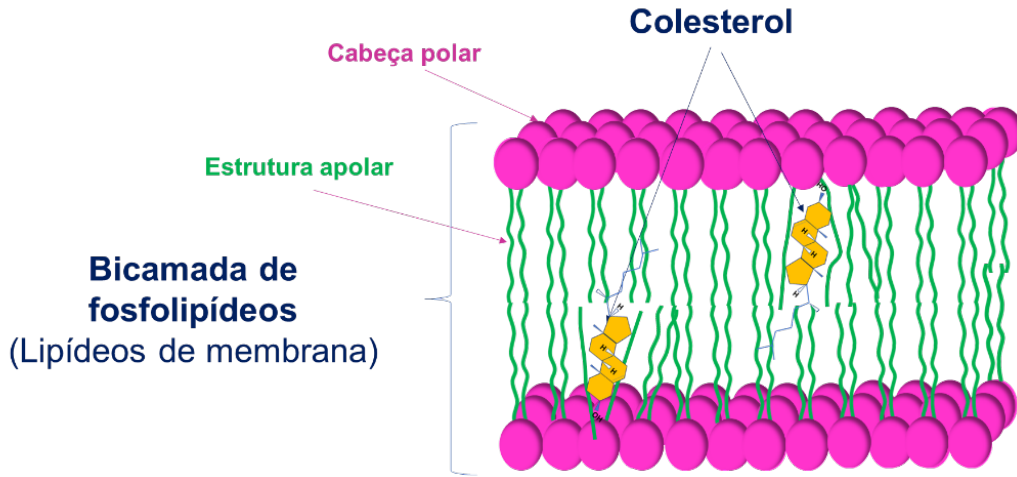


Figura 22: A presença do colesterol entre os fosfolípidos da membrana. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011, Fig. 11.17).

Relembre que as estruturas dos lipídeos de membranas - fosfolípidos e esfingolipídeos - apresentam, na mesma estrutura, uma parte polar (grupos polares na extremidade da cadeia) e outra apolar (cadeia hidrocarbônica longa). Veja na Figura 23 a representação de tais estruturas formadoras das bicamadas das membranas, que podem ser visualizadas, também, na representação da figura anterior. Observe que as partes polares, que ficam para fora da membrana, estão representadas como esferas róseas, enquanto as partes apolares, que ficam voltadas para dentro da membrana, estão representadas pelas duplas linhas em verde, ligadas à cabeça polar rósea (Figuras 22 e 23).

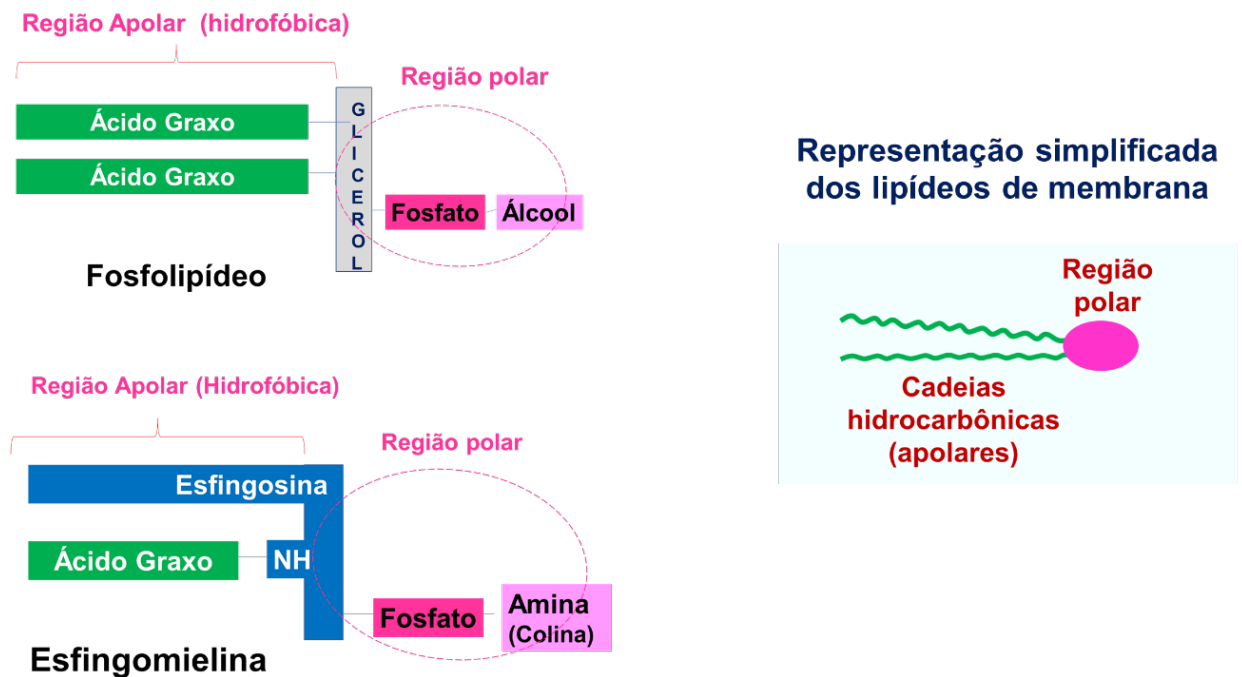


Figura 23: Representação das estruturas lipídicas de membrana. **Fonte:** Da autora.



7.2. O COLESTEROL É SINTETIZADO A PARTIR DA ACETIL-COA

O colesterol disponível em nosso organismo, presente na maioria das células, é obtido por síntese no fígado e no intestino delgado a partir do **Acetil-CoA**. O colesterol endógeno (sintetizado no fígado) é transportado por lipoproteínas transportadoras de lipídeos (**VLDL, IDL e HDL**). Uma porção exógena, aquela oriunda da dieta, chega através dos quilomícrons. Todos os átomos de carbono do colesterol são derivados da molécula do **Acetil-CoA**, o seu precursor.

A síntese de colesterol pode ser dividida em 5 etapas, a seguir: **1ª Etapa** – Formação do Mevalonato a partir de três grupos de Acetil-CoA; **2ª Etapa** – Formação da unidade de isoprenoide ativo a partir do Mevalonato; **3ª Etapa** – Formação da estrutura de Esqualeno a partir de seis unidades de isoprenoides ativos; **4ª Etapa** – Formação do núcleo esteroide de Lanosterol a partir da ciclização da estrutura de Esqualeno; **5ª Etapa** – Transformação do Lanosterol em Colesterol em via de 19 reações. Veja as reações de cada etapa.

1º. Etapa: Acetil -CoA forma o Mevalonato

Nesta etapa, os átomos de carbonos de 3 moléculas de **Acetil-CoA** se condensam para formar a estrutura com 6 átomos de carbonos – o **Mevalonato** (Figura 24):

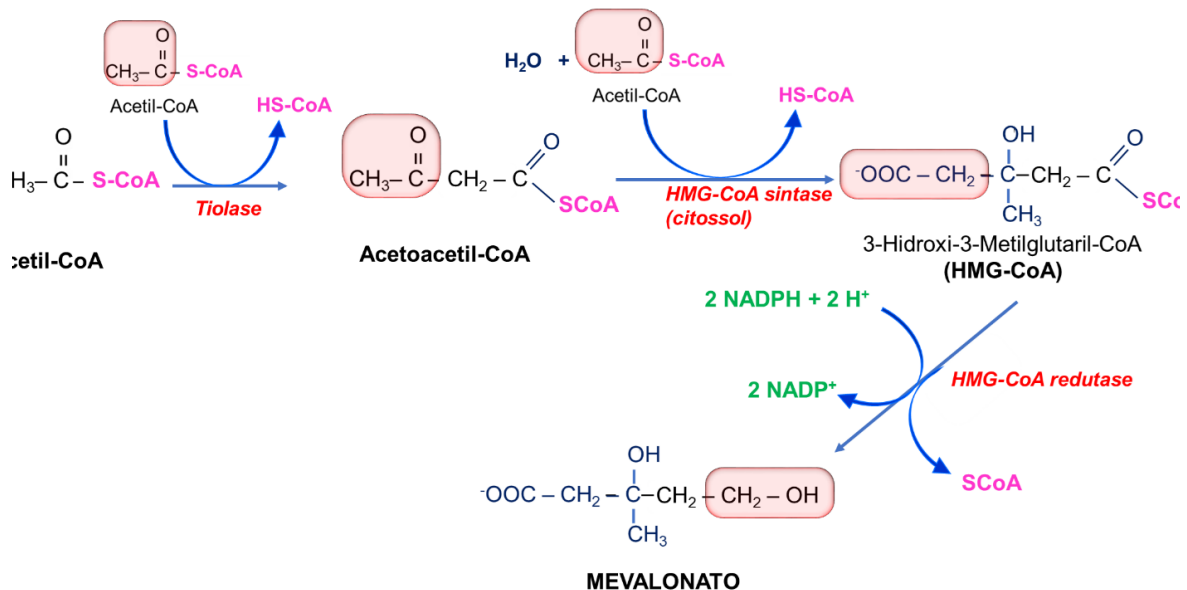


Figura 24: Esquema reacional para formação do Mevalonato. **Fonte:** Baseado em Marzzoco (2007. Fig. 16.16).

- Primeiramente, duas moléculas de **Acetil-CoA** são condensados gerando à Acetoacetil-CoA, catalisado pela *tiolase*;
- Em seguida, mais uma molécula de Acetil-CoA é condensado à **3-hidroxi-3-Metilglutaril-CoA (HMG-CoA)** catalisado pela *HMG-CoA sintase*;



- A 3-hidroxi-3-Metilglutaril-CoA (HMG-CoA) é reduzida à **Mevalonato**, catalisada pela *HMG-CoA redutase* e com o gasto de um NADPH.

2º. Etapa: Mevalonato forma a unidade Isoprenoide ativa

O Mevalonato é fosforilado por ATP's formando vários intermediários fosforilados ativos, até o último passo, quando o 5-pirofosfato-mevalonato é convertido à **isopentil-pirofosfato** (um **isoprenoide ativo**), por meio de **descarboxilação** - remoção do grupo COO- e liberação na forma de CO₂. Enquanto isso, a Hidroxila, -OH, do 5-pirofosfato-mevalonato é incorporada a um grupo fosfato, **P**, que é liberado por hidrólise de mais um ATP. O **isopentil-pirofosfato** é a molécula ativa que possibilitará a formação dos grupos isoprenoides, posteriores. Veja o esquema reacional na Figura 25.

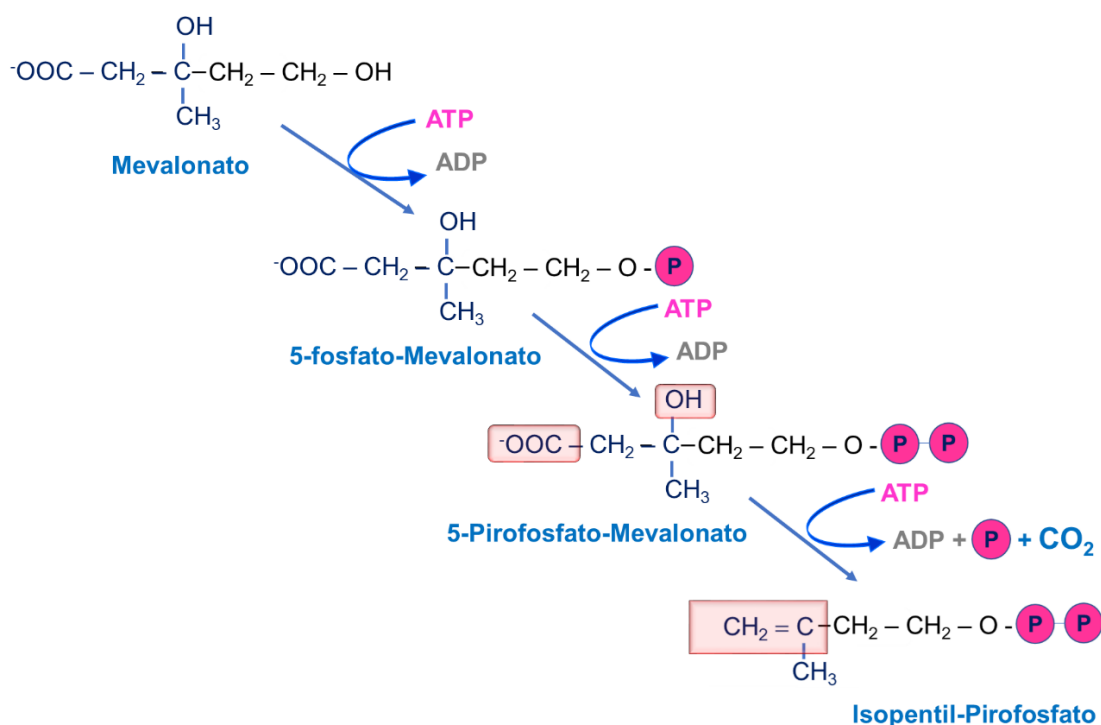


Figura 25: Esquema reacional para formação do Isopentil-pirofosfato a partir de mevalonato. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011. Fig. 28.7).

3º. Etapa: Seis unidade de Isoprenoides ativos formam o Esqualeno

O processo ocorre através de reações de condensação de seis unidades de isopentil-pirofosfato (isoprenoides ativos). Primeiramente, três reações sucessivas de condensação de isopentil-pirofosfato ocorrem. Durante o processo, os pirofosfatos (PP) excedentes são eliminados. No final, duas moléculas de farnesil-pirofosfato se condensam para gerar o esqualeno, liberando todos os grupos de pirofosfatos (PP). Veja no esquema a seguir (Figura 26):



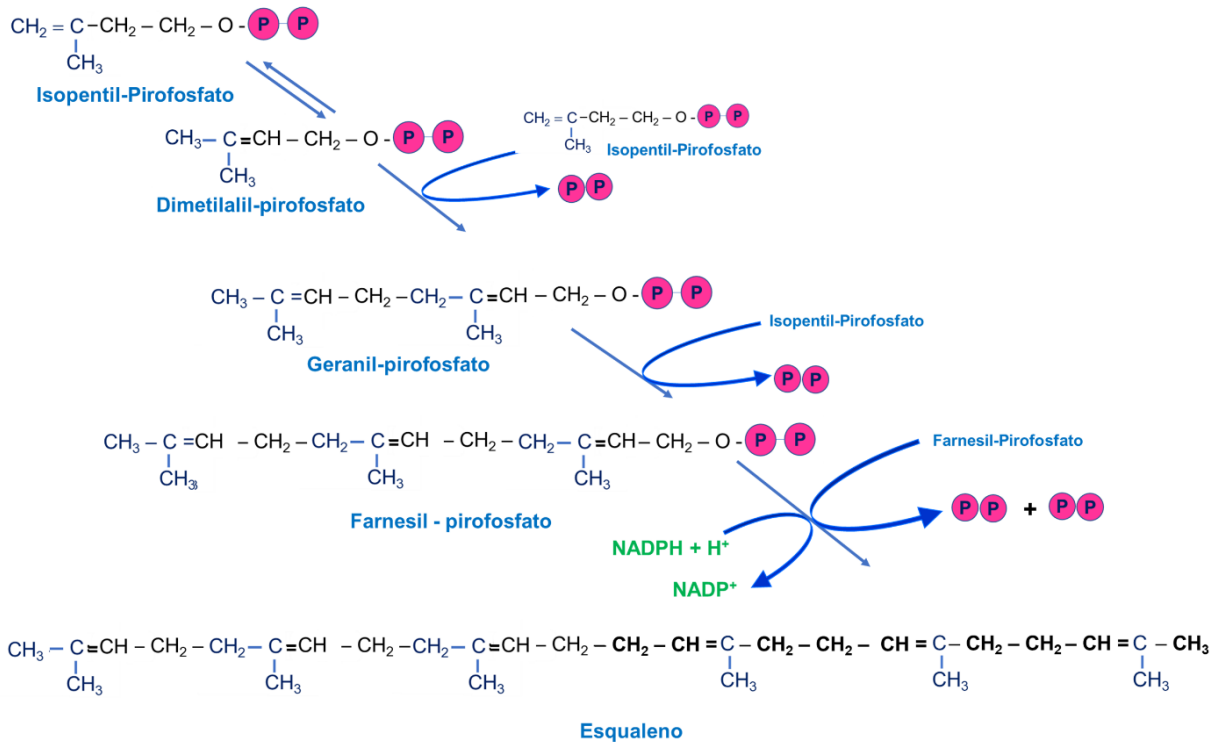


Figura 26: Esquema reacional para formação do Esqualeno. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011). Fig. 28.8)

4º. Etapa: O Esqualeno é convertido a Lanosterol

Nesta etapa ocorre a ciclização do Esqualeno - fechamento dos anéis do núcleo esteroide (Figura 27). O processo envolve a formação de vários intermediários que não detalharemos aqui neste estudo.

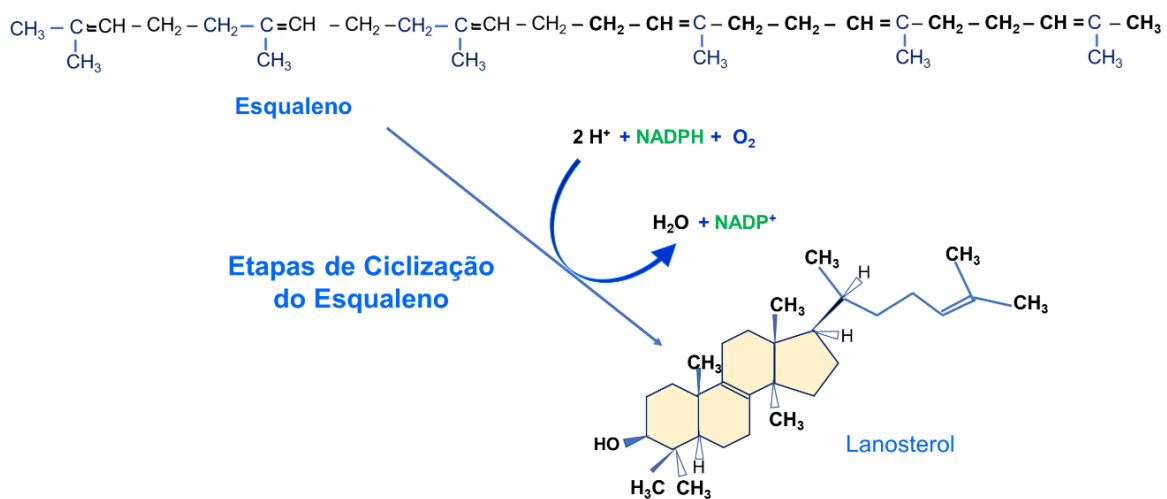


Figura 27: Esquema de ciclização do Esqualeno. **Fonte:** Da autora. baseada em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).



5º. Etapa: O Lanosterol é convertido a Colesterolterol

Esse último estágio ocorre na membrana do retículo endoplasmático, envolve alterações no núcleo esteroide e na cadeia lateral do Lanosterol para formação do colesterol (Figura 28). O processo também envolve muitas etapas com formação de intermediários (19 etapas) que, também, não serão detalhadas neste estudo.

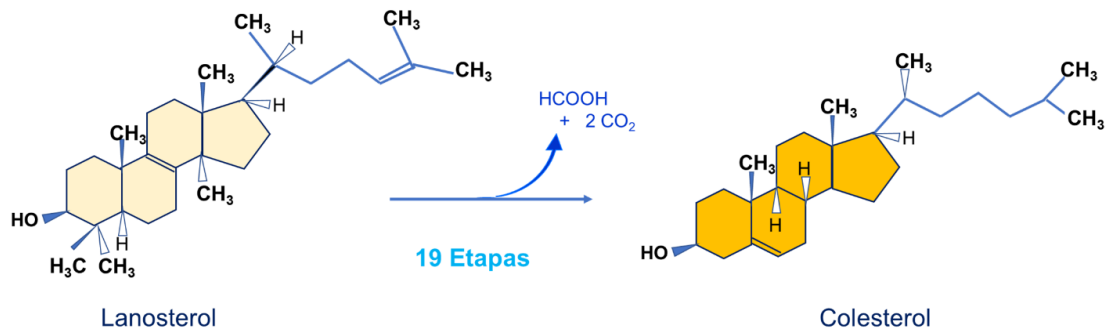


Figura 28: Esquema reacional resumido de conversão do Lanosterol em Colesterol. **Fonte:** Da autora, baseada em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

7.3. TRANSPORTE E REGULAÇÃO DO METABOLISMO DO COLESTEROL

Os lipídeos **endógenos** (sintetizados no organismo) e os **exógenos** (obtidos pela dieta) são transportados através de **Lipoproteínas plasmáticas** - estruturas esféricas formadas por uma monocamada de fosfolipídeos e colesterol associados a agregados moleculares proteicos chamadas de Apolipoproteínas (Figura 29).

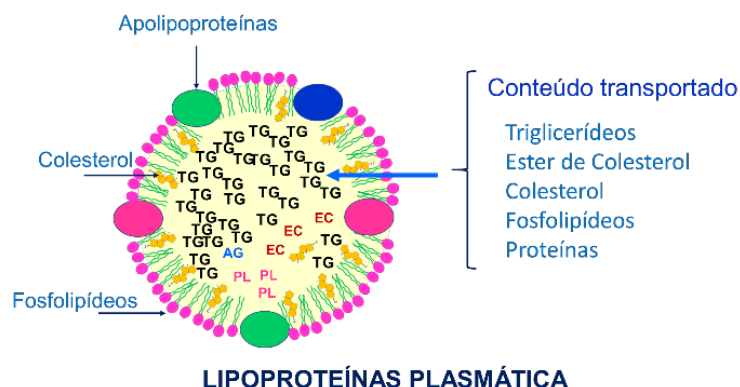


Figura 29: Representação de uma lipoproteína plasmática transportadora de lipídeos. **Fonte:** Da autora, baseada em Tymoczko, Berg e Stryer (2011).

A superfície polar (ou cabeças polares dos fosfolipídeos) que forma a esfera lipoproteica fica exposta para fora, sendo solúvel ao plasma; enquanto isso, a parte interna (cadeias hidrocarbônicas dos fosfolipídeos) fica em contato com o conteúdo lipídico no interior da lipoproteína, formado por: TG, éster de colesterol, colesterol, fosfolipídeos e proteínas. As Apolipoproteínas



presentes nas lipoproteínas, aquelas associadas a monocamada, funcionam com sítios de ligação à receptores específicos, existentes nas superfícies dos tecidos. A Figura 30 apresenta os cinco tipos de lipoproteínas plasmáticas transportadoras de lipídeos, com seus respectivos tipos de Apolipoproteínas específicos. São classificados de acordo com a densidade em: **Quilomírons, VLDL, IDL, LDL e HDL.**

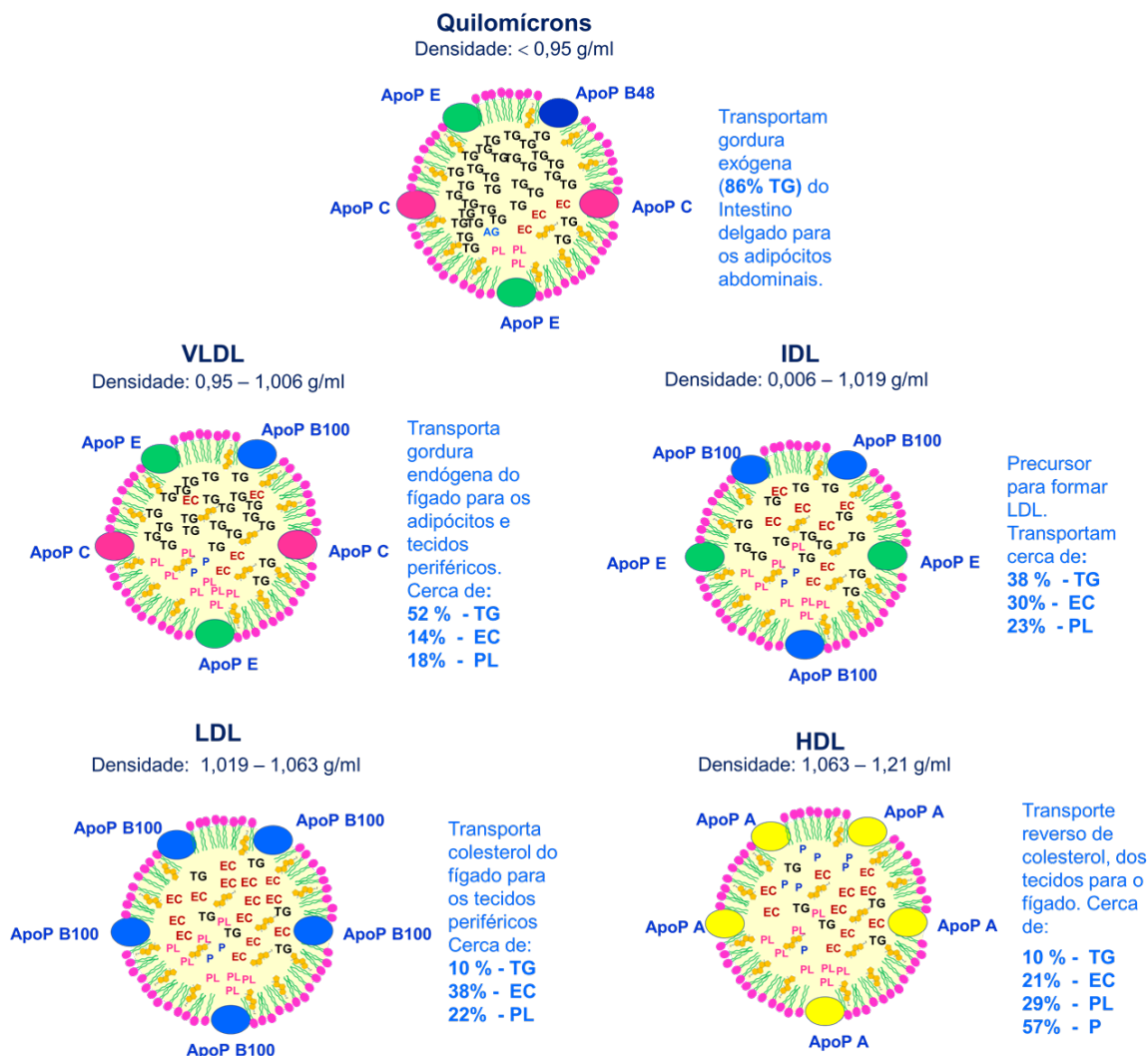


Figura 30: Representação dos tipos de lipoproteínas transportadoras de lipídeos. **Fonte:** Baseado em dados extraído de Tymoczko et al. (2011. Quadro 28.1)



Os **quilomícrons (Q)** são os menos densos com cerca de 0,95 g/mL. São produzidos no intestino delgado a partir da chegada dos lipídeos da dieta. São ricos em principalmente triglicerídeos, com cerca de 86%. Ao sair do intestino delgado ele levará esses triglicerídeos (TG), bem como, outros tipos de lipídeos para os adipócitos e a outros tecidos periféricos. Os remanescentes nos quilomícrons ($Q_{\text{Remanescente}}$ ou Q_R) serão transportados para o fígado (Figura 29).

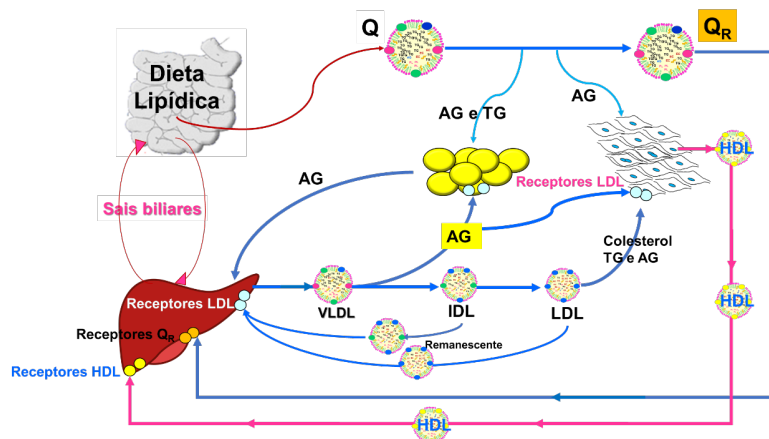


Figura 31: Representação esquemática do metabolismo das lipoproteínas. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011. Figura 28.11).

As lipoproteínas **VLDL** (lipoproteínas de muito baixa densidade, com cerca de 0,95 g/mL – 1,006 g/mL de densidade) são produzidas no fígado a partir da produção hepática de triglicerídeos e colesterol. Sua função é transportar TG e colesterol para adipócitos e outros tecidos. O seu conteúdo transportado contém maior quantidade de TG. Enzimas **lipases** presentes nas superfícies dos capilares conseguem hidrolisar os seus TG e liberar os AGL para serem recebidos pelas células. Os $VLDL_{\text{Remanescentes}}$ são chamados de **IDL**.

Os **IDL** são lipoproteínas de densidade intermediária, entre 1,006 -1,019 g/m). O seu conteúdo contém uma quantidade equivalente de TG e colesterol quem podem ser captados pelo fígado. Quando os IDL distribuem todo o seu conteúdo de TG, restando apenas colesterol, eles se transformam em **LDL**.

Os **LDL** (lipoproteínas de baixa densidade, entre 1,019 g/mL - 1,063 g/mL). A sua densidade é maior do que as dos anteriores (VLDL e IDL). Isto acontece porque o seu conteúdo de TG foi distribuído pelos tecidos, restando a concentração de colesterol, éster de colesterol, fosfolípido e proteínas, os quais possuem massas moleculares maiores. A função do LDL é distribuir colesterol para os tecidos periféricos e regular a síntese de colesterol endógeno nestes tecidos.

O **HDL** (lipoproteínas de alta densidade, com cerca de 1,063 – 1,21 g/mL) transporta um alto conteúdo de colesterol, éster de colesterol, fosfolípido e proteínas. Sua função é fazer o transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado – transporte reverso do colesterol.

Acompanhe todos estes mecanismos de transporte lipídico pelas Lipoproteínas na Figura 31.



INTRODUÇÃO AO METABOLISMO PROTEICO

As proteínas do nosso organismo estão em constante processo de degradação e ressíntese, mas a manutenção da concentração de proteínas no corpo é garantida pela equivalência entre as quantidades degradadas e sintetizadas. Significa dizer que, em algum momento o organismo irá fazer proteólise para liberar os seus aminoácidos constituintes, mas as proteínas perdidas serão repostas por ressíntese. Desta forma, haverá necessidade de se consumir aminoácidos necessários a síntese proteica.

As proteínas do nosso organismo apresentam 20 tipos distintos de aminoácidos em sua composição (Quadro 4), os quais estão classificados, nutricionalmente, em **essenciais** (aqueles que precisam ser consumidos na dieta, porque o organismo não consegue sintetizá-los) e **não-essenciais** (aqueles sintetizados pelo próprio organismo a partir do consumo dos aminoácidos essenciais na dieta).

Quadro 4: Classificação dos aminoácidos.

Classificação dos aminoácidos Nutricionalmente	
Essenciais	Não-essenciais
Fenilalanina	Alanina
Histidina	Arginina*
Isoleucina	Asparagina
Leucina	Aspartato
Lisina	Cisteína
Metionina	Glicina
Treonina	Glutamato
Triptofano	Glutamina
Valina	Prolina
	Serina
	Tirosina

*Condicionalmente essencial. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011).

Podemos concluir que, todos os aminoácidos precisam ser consumidos através da dieta, pois a falta de pelo menos um tipo de aminoácido já é o suficiente para comprometer a disponibilidade de aminoácidos fundamentais a sínteses de todas as proteínas necessárias ao organismo. Os aminoácidos disponíveis para síntese proteica no organismo são provenientes de fontes exógenas e endógenas. Os de fonte exógenas são aqueles absorvidos das hidrólises de proteínas da dieta durante a digestão - **proteínas exógenas**. A maior parte dos aminoácidos disponíveis são provenientes das hidrólises intracelulares das **proteínas endógenas**, ou seja, de processos de **proteólises**. Veja na Figura 32 um esquema sobre a origem e destinos dos aminoácidos:



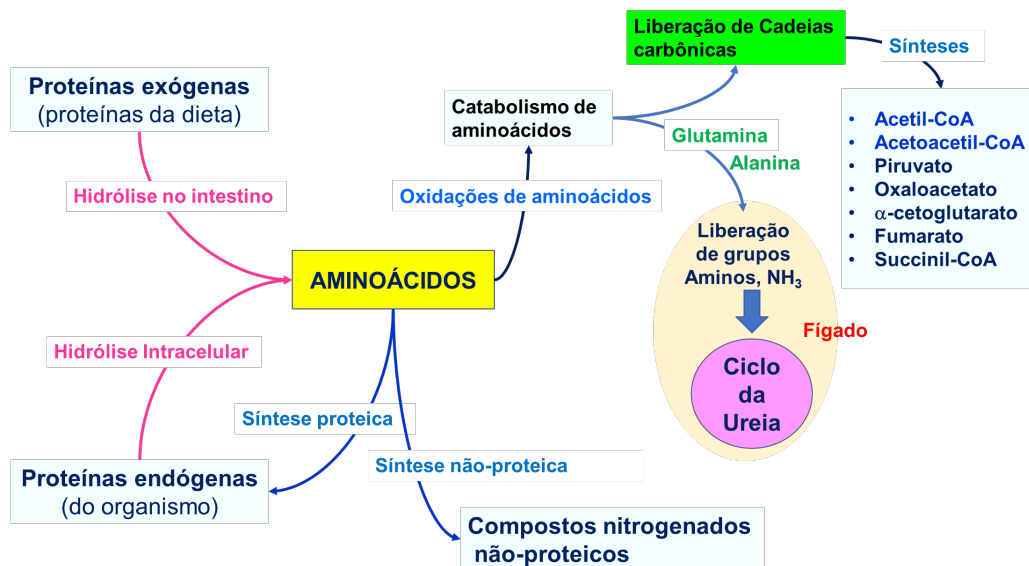


Figura 32: Esquema sobre a origem e destino dos aminoácidos do organismo. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzocco e Torre (2007).

Após entrar no organismo, os aminoácidos de fontes exógenas (provenientes da hidrólise de proteínas no intestino delgado) serão mobilizados para **biossínteses proteicas** (proteínas endógenas necessárias ao organismo) e **síntese não-proteicas** (compostos nitrogenados importantes, mas que não são proteínas), como mostra o esquema da Figura 32. Dentre os **compostos nitrogenados não-proteicos** estão: os ácidos nucleicos, coenzimas, fosfolipídeos, glicolipídeos e derivados de aminas - epinefrina, histamina, carnitina, creatina, porfirina, tiroxina, dentre outros.

Somos incapazes de armazenar aminoácidos e proteínas. E as proteínas sintetizadas são somente aquelas que o corpo necessita. O que queremos dizer é que o nosso organismo, assim como a quase totalidade dos seres vivos, é incapaz de transformar os aminoácidos excedentes do metabolismo de proteínas em uma forma de armazenamento, como acontece com os ácidos graxos dos Triglicerídeos. Essa incapacidade de estocar aminoácidos se deve, principalmente, à presença dos grupos nitrogenados desses compostos que geram a **amônia (NH₃)**, uma substância tóxica para todos os animais. Além disso, os aminoácidos excedentes também não são diretamente excretados do organismo. Eles são, primeiramente, catabolizados, separando-se os grupos nitrogenados (amônia, **NH₃**) dos resíduos de **cadeia carbônica** (veja na Figura 32).

O organismo humano elimina (excreta) os grupos amônias (**NH₃**) através de vias metabólicas próprias – o **Ciclo da ureia**. A **glutamina** (um aminoácido classificado como não-essencial) tem a função de remover esses grupos nitrogenados dos tecidos para o Fígado, onde ocorre o ciclo da ureia. Outra forma de transportar grupo amino é através da **alanina**, a qual transporta grupos nitrogenados dos músculos esqueléticos para o Fígado. Falaremos mais sobre essas formas de transportes de grupo amino nos estudos sobre catabolismo de aminoácidos, em tópicos mais adiante.



No fígado, a **amônia, NH_3** (ou a sua forma iônica - **amônio, NH_4^+**) é removida da glutamina (**processo de desaminação**) e, então, encaminhada à via metabólica de conversão em **ureia** (substância não tóxica) – processo conhecido por **Ciclo da ureia**. Enquanto isso, os resíduos carbonados dos aminoácidos oxidados (carbonos resultantes do catabolismo das moléculas de aminoácidos) podem participar de várias vias metabólicas, como por exemplo a produção de corpos cetônicos ou a síntese de glicoses pela gliconeogênese.

Os aminoácidos que liberam seus resíduos carbonados para produção de **Acetil-CoA** e **Acetoacetil-CoA** chamados de **aminoácidos cetogênicos**. Os aminoácidos que liberam os seus resíduos carbonados para produção de piruvato e compostos do ciclo de Krebs (oxaloacetato, fumarato, a-cetoglutarato e succinil-CoA) são chamados de **aminoácidos glicogênicos**.

Os aminoácidos de fontes endógenas, aqueles gerados da proteólise das proteínas do corpo e que são a maioria disponíveis, também serão mobilizados para biossínteses proteicas e não-proteicas. **Vejamos a seguir como ocorre a proteólise para liberação dos aminoácidos no organismo.**



8. DEGRADAÇÃO DE PROTEÍNAS - PROTEÓLISE

A degradação e ressínteses constantes de proteínas fazem parte do processo natural da vida de todos os seres vivos. Isto ocorre para que haja uma renovação das proteínas. Em nosso corpo, elas são catabolizadas devido a inúmeros processos fisiológicos, como por exemplo: o ajuste das concentrações de proteínas enzimáticas durante as fases metabólicas; o ciclo de renovação celular e a regressão do tamanho do útero após um parto. Também ocorre para eliminar proteínas danificadas por algum erro durante o seu metabolismo.

As proteínas são selecionadas para o catabolismo por um sistema de reconhecimento ou marcadores de proteínas, e a velocidade de degradação é particular a cada tipo de proteína e de tecido. Desta forma, o processo de degradação não ocorre com a mesma velocidade em todos os tecidos e para todos os tipos de proteínas. O que acontece é que proteínas particulares sofrem hidrólise em velocidades diferentes. Segundo Marzocco e Torre (2007), dois processos principais de proteólise degradam as proteínas selecionadas pelo organismo para o catabolismo.

(1) SISTEMA DE PROTEÓLISE LISSOSSÔMICO - envolve **enzimas proteases (catepsinas)** dos **lisossomos**, especializadas em hidrolisar proteínas extracelulares, proteínas de membranas e proteínas de meia-vida longa (proteínas que demoram a se degradarem). O processo é **independente de ATP**. Neste caso, as proteínas extracelulares são marcadas para catabolismo através de um processo que envolve a perda de seus grupos terminais devido ao meio. Estas proteínas marcadas são reconhecidas por receptores celulares que as internalizam para proteólise nos lisossomos, pela ação das **catepsinas**.

(2) SISTEMA DE PROTEÓLISE CITOPLASMÁTICO – envolve a hidrólise **intracelular** (no citossol das células) de proteínas defeituosas e, também, das proteínas de meia-vida curta (aquelas que são degradadas mais rapidamente). O processo é **dependente de ATP** e utiliza o **complexo enzimático proteolítico (proteassomo)** para hidrolisar proteínas selecionadas e marcadas. Inicialmente uma pequena proteína do citossol chamada de **Ubiquitina** é responsável por marcar as proteínas que serão selecionadas para serem degradadas. O mecanismo envolve a ligação da **ubiquitina** a grupos amino terminais específicos, por **ligações não α -peptídicas**. Posteriormente, o **complexo proteassomo** realizará a hidrólise das ligações peptídicas das proteínas marcadas. Fazem parte desse complexo enzimático proteolítico (proteassomo): **proteases intracelulares e peptidases**.



Durante a hidrólise, enquanto as *proteases intracelulares* quebram as ligações peptídicas que estão no meio da cadeia proteica, liberando peptídeos maiores, as *peptidases (endopeptidases, aminopeptidases e carbopeptidases)* quebram o restante das ligações peptídicas para liberar os aminoácidos:

1. **Endopeptidases** rompem ligações internas dos peptídeos maiores, resultando em peptídeos menores;
2. **Aminopeptidases** rompem ligações peptídicas de aminoácidos nos terminais amino da proteína (ou do peptídeo);
3. **Carbopeptidases** quebram as ligações peptídicas de aminoácidos nos terminais carboxílicos da proteína (ou do peptídeo).

Vejamos, no próximo tópico, o catabolismo dos aminoácidos no organismo.

O CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

Já vimos, anteriormente, que os aminoácidos excedentes em nosso corpo devem ser degradados. Portanto, os aminoácidos não necessários às sínteses proteicas serão catabolizados através de reações de **desaminação** - processo que visa separar os grupos nitrogenados (aminos) dos resíduos de carbonos. Enquanto as cadeias carbônicas, derivadas dos aminoácidos degradados, darão origem a outros compostos não-nitrogenados, os grupos nitrogenados serão reciclados a uma forma aminada não tóxica - a **ureia**. Tal processo é conhecido como **ciclo da ureia**.

Tais reações dependem do tipo de aminoácido catabolizado e do tecido no qual se encontra. Em nosso organismo, o principal local de degradação dos aminoácidos é no **fígado**. Veja um esquema geral sobre o catabolismo dos aminoácidos na Figura 33.

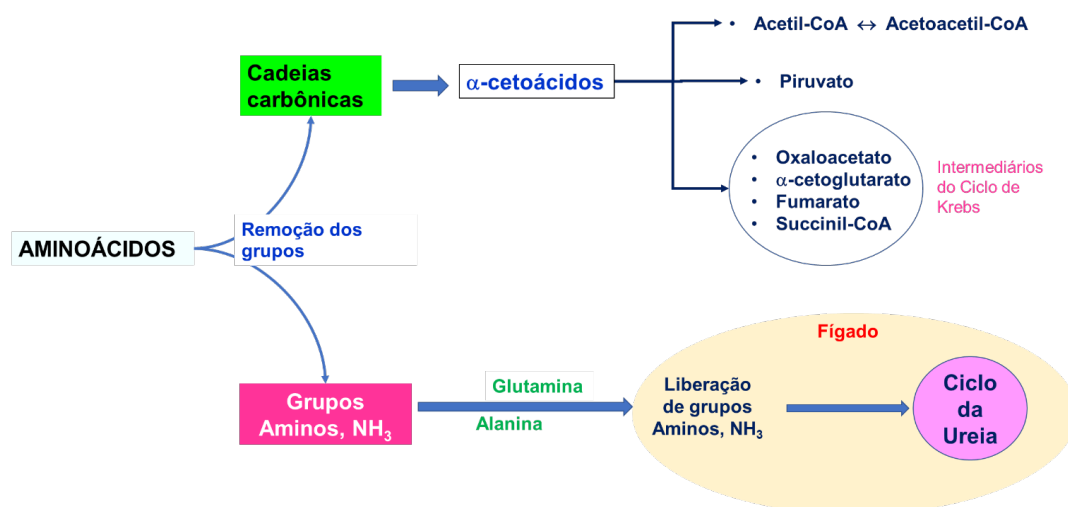


Figura 33: Esquema geral do catabolismo dos aminoácidos. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torre (2007) e Tymoczko et al. (2011).



O catabolismo de aminoácidos para remoção dos grupos amino (NH_4^+) e conversão em ureia requer alguns processos fundamentais: **Transaminação**, **Desaminação Oxidativa** e **Ciclo da ureia**, além do **mecanismo de Transporte** dos grupos aminados, NH_4^+ via corrente sanguínea.

Vários tecidos, além do fígado, podem degradar aminoácidos pelo processo conhecido por **Desaminação** (remoção dos grupos aminos dos aminoácidos), mas os tecidos não hepáticos não podem converter os grupos aminos em ureia através da via metabólica do **ciclo da ureia** (conversão do NH_4^+ em ureia), como acontece no fígado. Desta forma, é necessário que ocorra, primeiramente, **o transporte dos grupos aminos** até os tecidos hepáticos, e isto só acontece por intermédio de compostos que possam transitar, livremente, pela corrente sanguínea - **alanina e glutamina**.

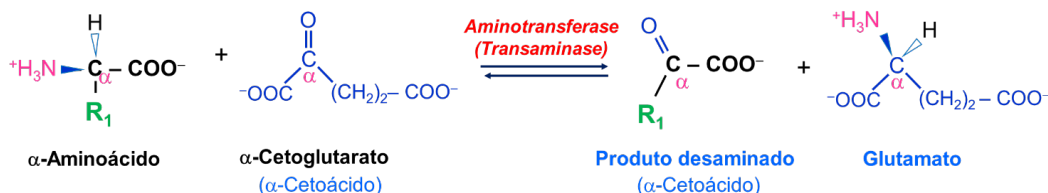
O processo de transporte dos grupos aminos (NH_4^+) depende, primeiramente, de reações de transferência destes grupos para compostos específicos chamados de **α -cetoácidos** – processo conhecido por **transaminação**.

Veja a reação genérica de transaminação, a seguir:



9. TRANSAMINAÇÃO

Os **Grupos aminos (NH_4^+)** de vários aminoácidos podem ser transferidos a um mesmo tipo de α -cetoácido – o **α -cetogluturato** (componente do Ciclo de Krebs), com a finalidade de transformá-lo no aminoácido **glutamato**. Enquanto o glutamato é formado através da ligação do grupo amino ao α -cetogluturato, o aminoácido inicial, aquele que perdeu o seu grupo amino, é transformado em um novo produto, um novo tipo de **α -cetoácido** o qual não possui grupos aminos:



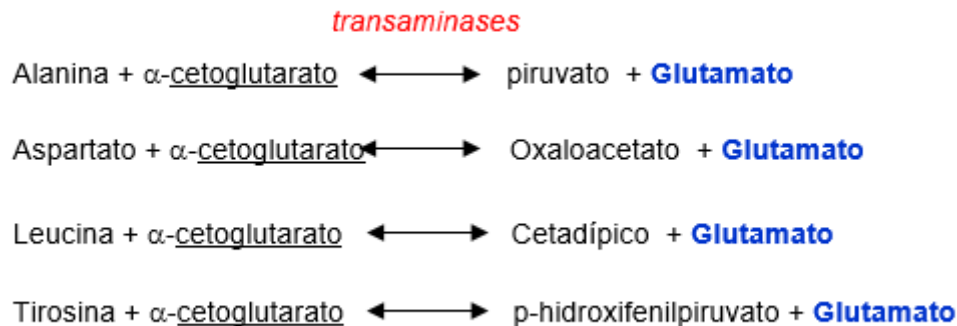
O que acontece, de fato, em uma transaminação é uma transferência de grupo amino ($-\text{NH}_3^+$ ou NH_4^+) do aminoácido reagente para o α -cetoácido reagente. Neste caso, o α -cetoácido reagente é o α -cetogluturato. A reação é reversível, significa que o glutamato formado pode reagir como o α -cetoácido que foi formado e produzir os compostos iniciais (ou reagentes).

A reação de transaminação depende de enzimas **aminotransferases (ou transaminases)** que estão presentes no citossol e nas mitocôndrias, e que usam a **piridoxal-fosfato** (derivado



da Vitamina B₆) como coenzima.

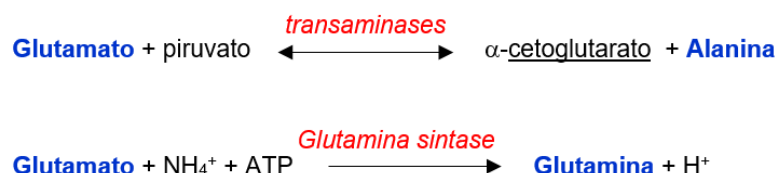
As enzimas **transaminases** direcionam uma série de aminoácidos, oriundos de degradação proteica, para reagirem com um mesmo tipo de α -cetoácido específico - o **α -cetoglutarato** - com o objetivo de remover seus **grupos aminos** para formar o **glutamato**. Observe as reações, a seguir, para os vários tipos de aminoácidos reagindo com α -cetoglutarato:



As **transaminases** catalisaram reações de vários tipos distintos de aminoácidos com o **α -cetoglutarato**, resultando sempre na formação de **glutamato**. Posteriormente, estes glutamatos passarão por reações de **Desaminação Oxidativa**, no fígado, para remoção dos grupos **NH₄⁺**, os quais serão encaminhados para a via do **Ciclo da Ureia**, onde serão transformados em ureia.

Essas reações de **transaminação** também são utilizadas em processos de sínteses, visto que são processos reversíveis, e muitos destes substratos são pertencentes a outras vias metabólicas, como por exemplo o **piruvato**, o **oxaloacetato**, e o próprio **α -cetoglutarato**. Portanto, são processos úteis no catabolismo e na síntese de aminoácidos.

Os glutamatos formados em tecidos não hepáticos são transaminados, novamente, para formarem moléculas que possam ser transportadas para o fígado através da corrente sanguínea – **alanina e glutamina**.



Veremos, a seguir, como ocorre o transporte dos grupos nitrogenados resultante do catabolismo de proteínas dos tecidos extra-hepáticos para o fígado, onde ocorre o ciclo da ureia.



10. TRANSPORTE DE GRUPOS AMINOS PARA O FÍGADO

Tecidos não hepáticos também degradam aminoácidos liberando os grupos NH_4^+ (composto tóxico), no entanto, não possuem as enzimas necessárias ao ciclo da ureia, para converter os compostos nitrogenados em ureia. Os resíduos aminados (NH_4^+), resultantes do catabolismo extra-hepático, são exportados através de dois tipos de aminoácidos transportadores de grupos aminos: **Alanina e Glutamina** (Figura 34):

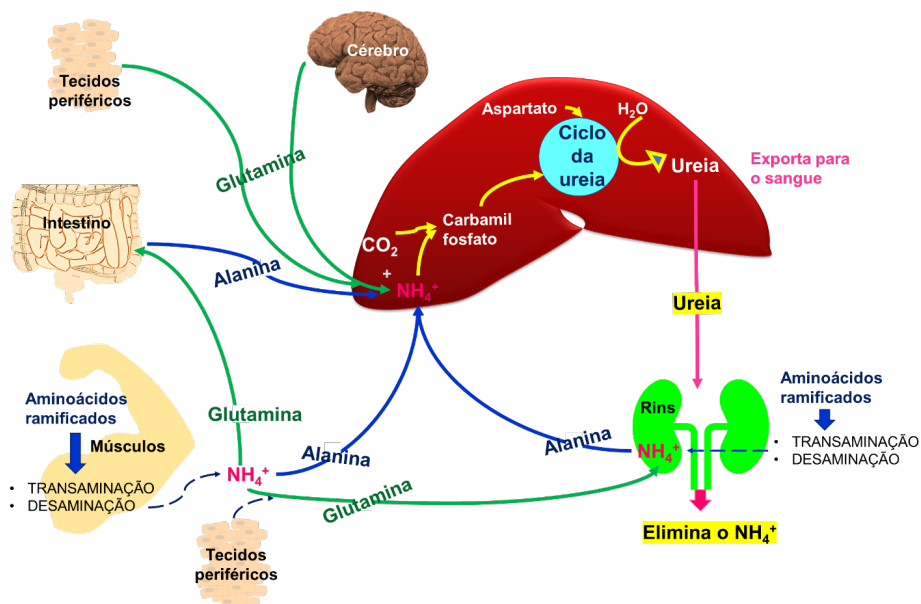


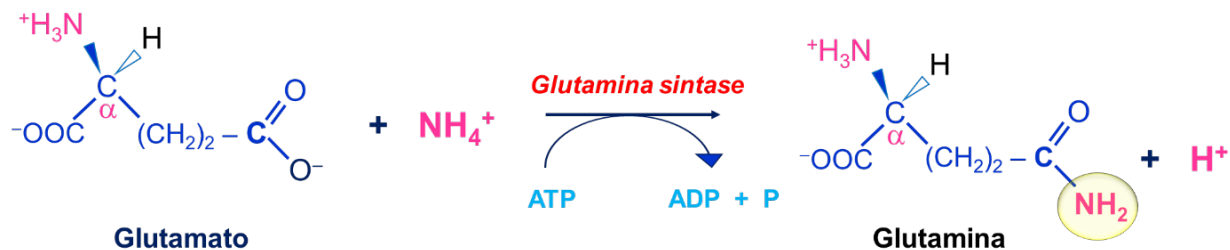
Figura 34: Transporte de grupos NH_4^+ por Alanina e Glutamina. **Fonte:** Da autora, baseada em Murray et al. (2002), Marzzoco e Torre (2007) e Tymoczko et al. (2011).

Os **músculos esqueléticos**, por exemplo, catabolizam **aminoácidos de cadeias ramificadas (valina, leucina e isoleucina)** para produção de energia no jejum prolongado e em exercícios físicos. Os resíduos aminados (NH_4^+), resultantes deste catabolismo, são exportados através de dois tipos de aminoácidos transportadores de grupos aminos: **Alanina e Glutamina**. Estes dois aminoácidos podem transitar livremente através da corrente sanguínea enquanto levam os grupos nitrogenados para o fígado.

Transporte via Glutamina

A glutamina é sintetizada a partir do grupo amino (NH_4^+) livre, removido de uma molécula de glutamato (**Desaminação Oxidativa**) ou de outro tipo de aminoácido como serina e treonina, por **Desaminação Direta** (veremos sobre desaminação direta mais adiante, em desaminação oxidativa). Este grupo NH_4^+ será incorporado a outro glutamato para formar a glutamina. A reação também requer o gasto de ATP e é catalisada pela **glutamina sintetase**.





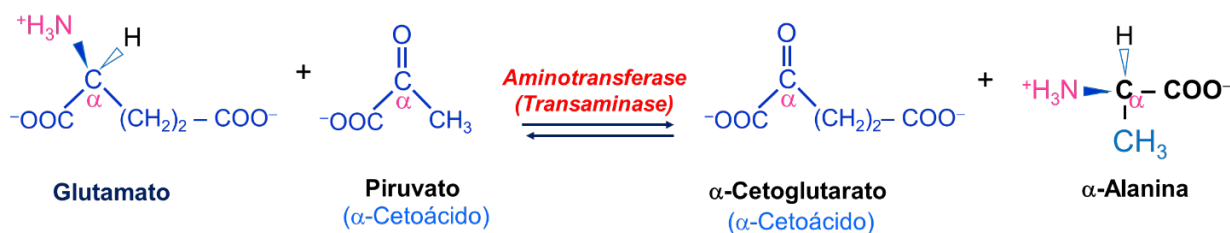
A glutamina pode ser transferida, via corrente sanguínea para o **fígado**, onde existe as **glutaminases** responsáveis por hidrolisar a glutaminas para remover seu grupo aminado. Veja a reação a seguir:



Após liberação do grupo amino, o fígado converterá esses grupos aminos em ureia através do **ciclo da ureia**. Os rins também sintetizam **glutaminase** e podem, também, remover os grupos aminos de glutaminas exportados de outros tecidos para excreção de amônia.

TRANSPORTE VIA ALANINA

O transporte via alanina requer, primeiramente, uma reação de TRANSAMINAÇÃO. Neste caso, uma molécula de **glutamato** irá reagir com o piruvato para gerar o **α -Cetoglutarato e a alanina**:



Uma **aminotransferase** catalisa a reação nos dois sentidos, porque a reação é reversível. Desta forma é possível formar novamente o glutamato, quando a alanina entrar no fígado. Significa que ela reagirá com a-cetoglutarato e formará piruvato e glutamato.

O destino do glutamato é **DESAMINAR** o seu grupo amino para que ele seja transformado em **ureia** no fígado, enquanto o **piruvato** formado seguirá para a via de **GLICONEOGÊNESE**. Este processo é conhecido por **Ciclo da Glicose-Alanina**.

Vejamos o exemplo da degradação de aminoácidos de cadeias ramificadas (**Lucina, Isoleucina e Valina**) nos músculos e o transporte dos grupos nitrogenados pela **ALANINA** (Figura 35):



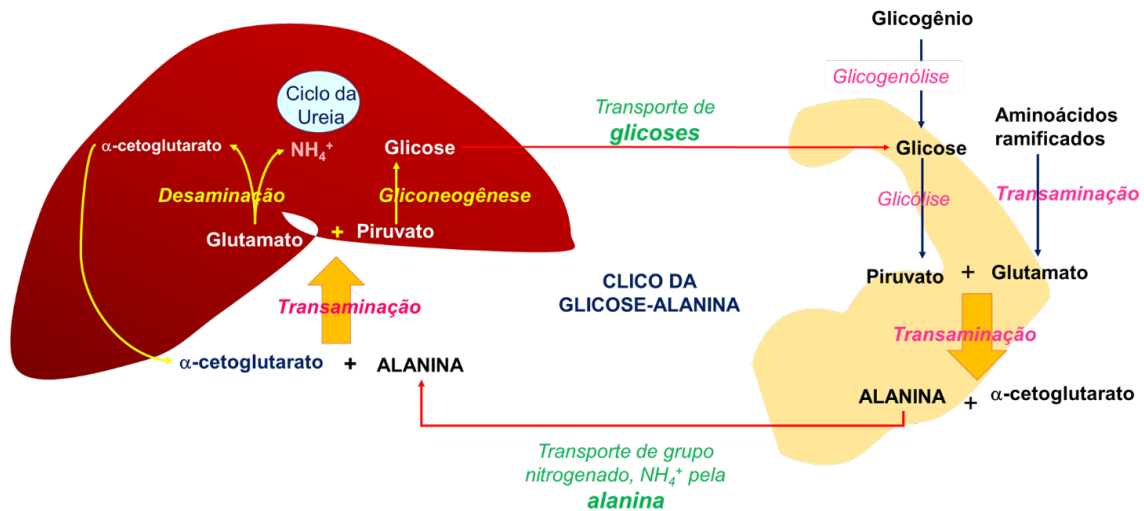


Figura 35: Ciclo da Glicose - Alanina. **Fonte:** Da autora, baseada em Murray et al. (2002), Marzocco e Torre (2007), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko et al. (2011)

- Nos músculos esqueléticos ocorrem **transaminação** e **glicogenólise**. A transaminação de **Leucina** (aminoácido ramificado), por exemplo, ocorre para formar o glutamato. Enquanto isso, os músculos intensificam a glicogenólise e a glicólise liberando os piruvatos, paralelamente às reações de transaminação.

Leucina + α -cetoglutarato \leftrightarrow Cetidípico + Glutamato

- Em seguida, uma transaminação converter o glutamato em alanina. A reação envolve o piruvato que reage com glutamato durante a transaminação. Lembre-se que o piruvato é resultante do processo, a glicólise que ocorre paralelo à transaminação. O resultado é a formação de alanina e alfa-cetoglutarato.

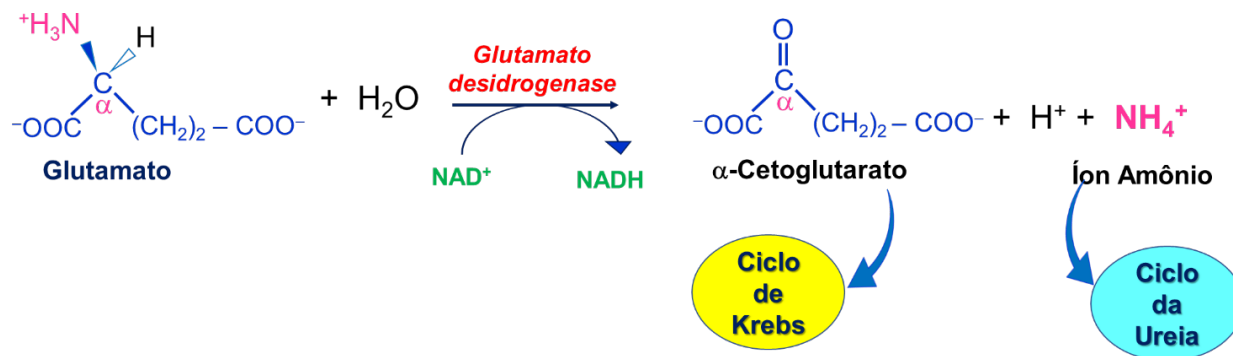
Glutamato + Piruvato \leftrightarrow α -cetoglutarato + Alanina

- A alanina é transportada via corrente sanguínea até o fígado. No fígado, ela reage como alfa-cetoglutarato presente nas células hepáticas através de outra reação de transaminação, resultando em piruvato e glutamato.

Alanina + α -cetoglutarato \leftrightarrow Piruvato + Glutamato

- Finalmente, o **glutamato** gerado no fígado será **desaminado por oxidação**, liberando o NH_4^+ para o **ciclo da ureia**. Enquanto isso, o **alfa-cetoglutarato** pode ser removido para o **ciclo de Krebs** ou esperar uma nova molécula de alanina chegar ao fígado, para iniciar uma nova transaminação.





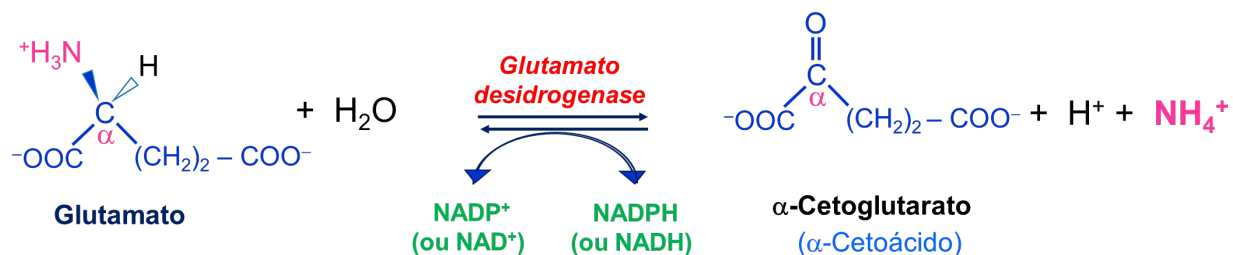
- O **piruvato** liberado da transaminação da alanina (no fígado), seguirá pela via de GLICONEOGÊNESE (Figura 5).

O **destino** dos grupos nitrogenados (NH_4^+), gerados na desaminação, é o **ciclo da ureia** – produção de ureia e excretados na urina. Enquanto isso, os **α -cetoglutaratos**, um tipo de **α -cetoácido** oriundo da desaminação, está envolvido na via do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) e em outras vias.

Veja a seguir, os destinos das cadeias carbônicas de cada aminoácido desaminado:

11. DESAMINAÇÃO OXIDATIVA

A **DESAMINAÇÃO OXIDATIVA** é a reação de remoção do grupo nitrogenado de aminoácidos na forma de íon amônio, NH_4^+ . O **glutamato** perde o seu grupo amina através de uma reação de oxidação-redução envolvendo o sistema $\text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{NADH}$ (ou $\text{NADP}^+ \leftrightarrow \text{NADPH}$), além de regenerar o **α -cetoglutarato**.

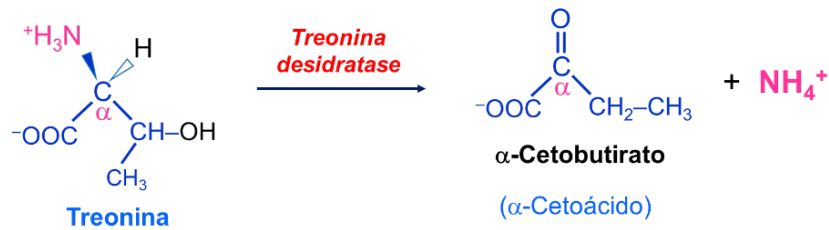


A **Glutamato desidrogenase** (enzima mitocondrial) catalisa tanto o processo de **desaminação oxidativa** do glutamato, quanto a reação inversa, ou seja, a fixação do grupo amina em **α -cetoglutarato** para formar o glutamato, pois a reação é reversível. Esta enzima é sintetizada na **mitocôndria** das células, local onde ocorre a conversão do grupo amina (NH_4^+) em ureia pelo Ciclo da Ureia.

A maioria dos aminoácidos passa pela **TRANSAMINAÇÃO**, produzindo o **glutamato**, antes da **DESAMINAÇÃO**. No entanto, existem dois tipos de aminoácidos, **serina** e **treonina**, que

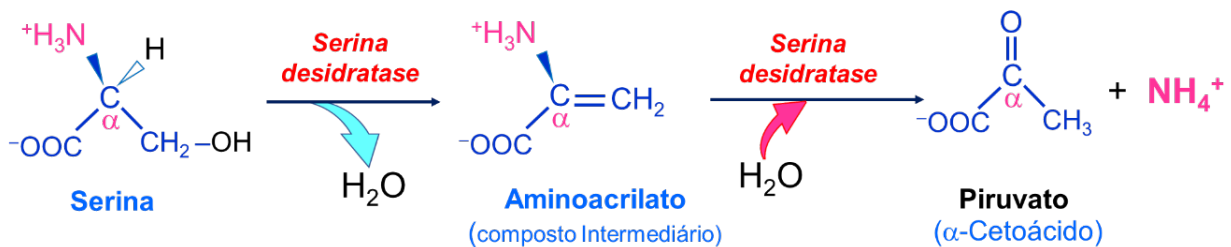


não passam pela fase de transaminação. Elas são desaminadas diretamente (**DESAMINAÇÃO DIRETA**):



Observe que essa **desaminação direta da serina e treonina**, envolve as enzimas específicas: **serina desidratase e treonina desidratase**, duas enzimas do tipo **desidrases**:

O **MECANISMO DE DESAMINAÇÃO DIRETA** envolve a perda de água e sua reincorporação à um composto intermediário da reação para poder formar o **α -cetoácido** e liberar o **grupo NH_4^+** . Veja o mecanismo envolvendo a reação de desaminação direta para serina:



Após **DESAMINAÇÃO** dos glutamatos e de outros aminoácidos que passaram por **DESAMINAÇÃO DIRETA**, os grupos **NH_4^+** liberados serão encaminhados para o **ciclo da ureia** (na mitocôndria), onde serão convertidos a ureia (composto não tóxico) para ser posteriormente **excretado através da urina**.

Vejamos a seguir o ciclo da ureia:



12. CICLO DA UREIA

Enquanto uma parte dos grupos aminos (NH_4^+), liberados pela desaminação, são encaminhados para as vias de sínteses de novos aminoácidos, outra parte segue para a via de excreção – **ciclo da ureia**. O fígado é o responsável por grande parte da degradação de aminoácidos e, também, pela conversão dos grupos aaminados livres (NH_4^+) em ureia. Outros tecidos também degradam aminoácidos, mas precisam carrear os seus grupos nitrogenados para o fígado, pois não possuem as enzimas necessárias ao ciclo da ureia. Os rins também podem transformar grupos aaminados em ureia, mas em uma proporção bem reduzida. O fígado contém as enzimas necessárias ao **ciclo da ureia** que ocorre em parte no citoplasma e outra parte na matriz mitocondrial (Figura 36).

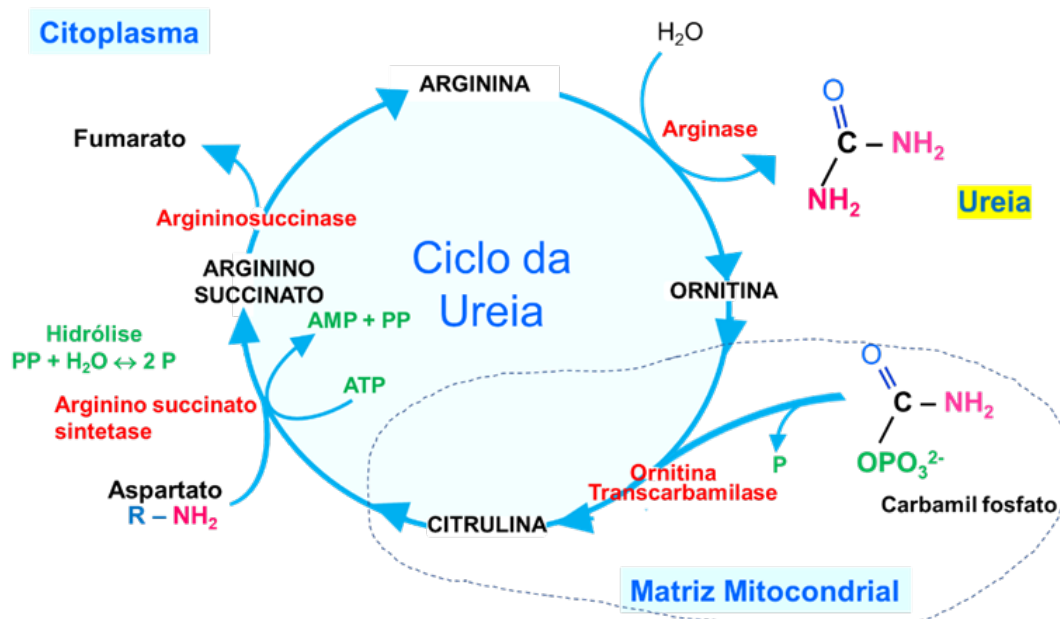
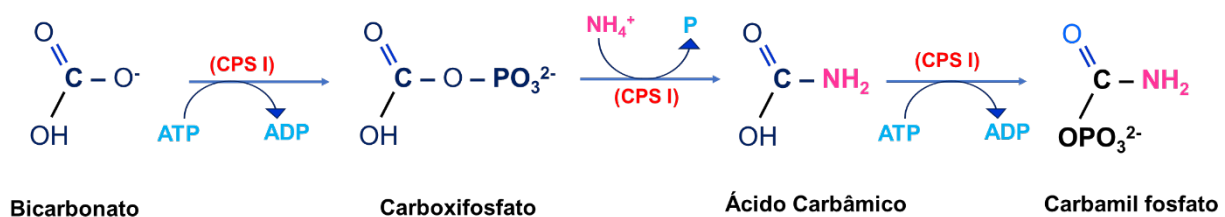


Figura 36: Esquema geral do Ciclo da Ureia. **Fonte:** Baseado em Tymoczko et al. (2011. p.503).

Vejamos os passos do processo:

- O processo começa na Matriz mitocondrial e envolve a reação de NH_4^+ com CO_2 na forma de bicarbonato, para formar **carbamil fosfato**, com um gasto de **dois ATP** em reações irreversíveis. As reações são catalisadas pela ação da enzima **carbamil fosfato sintetase (CPS I)**:



- Ainda na matriz mitocondrial, a **carbomil fosfato** reage com a **ornitina** para produzir **Citrulina** pela ação da enzima **ornitina transcarbamilase**.
- A **citrulina** é transportada para o citoplasma, onde será condensada ao aspartato produzindo o **Arginino succinato**. A enzima **Arginino succinato sintetase** catalisa a reação dependente de **ATP**. O equivalente a **2 ATP's** são gastos, pois a reação libera AMP e PP que é hidrolisado pela ação de **pirofosfato**, formando fosfatos livres: $PP + H_2O \leftrightarrow 2 P$
- O **Arginino succinato** é clivado, pela ação da enzima **argininosuccinase**, originando dois compostos: **fumarato** (substrato do ciclo de Krebs) e a **Arginina** (aminoácido condicionalmente essencial).
- A **arginina** é o último carreador de grupos aminos no **ciclo da ureia**. Ao ser hidrolisado pela ação da enzima **arginase**, elimina dois grupos aminos na forma de **ureia** e forma **ornitina** novamente. A **ureia** segue pela corrente sanguínea, para ser posteriormente excretada, enquanto a **ornitina** resultante é transportada, novamente, para a mitocôndria, gerando um novo ciclo reacional.

Qualquer bloqueio em uma das etapas do ciclo da ureia leva a uma **hiperamonemia** - aumento dos níveis de grupos nitrogenados, NH_4^+ , no sangue. Esses níveis elevados são tóxicos para os tecidos do cérebro.



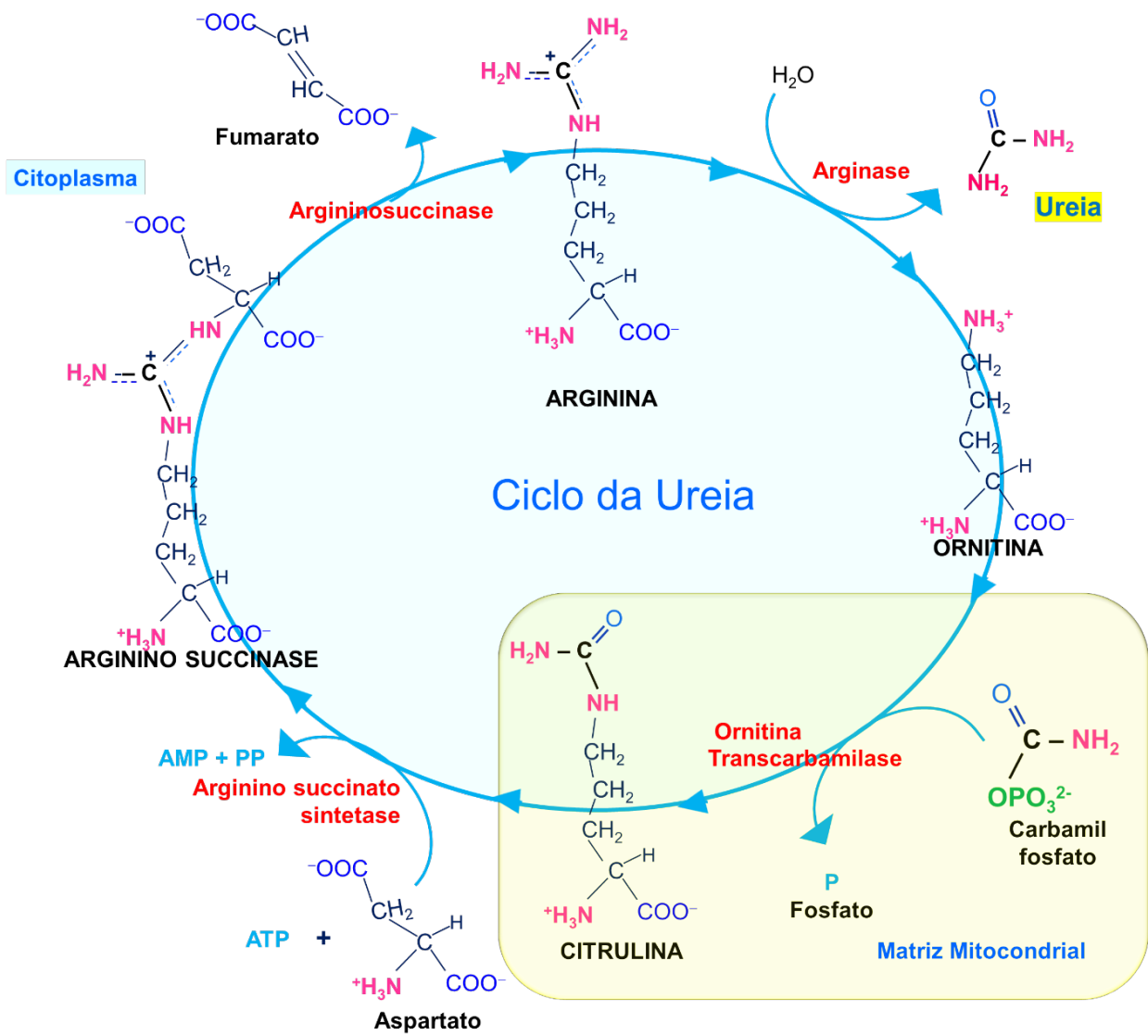


Figura 37: Sequência reacional do Ciclo da Ureia. Fonte: Baseado em Tymoczko et al. (2011).



13. DESTINO DAS CADEIAS CARBÔNICAS DOS AMINOÁCIDOS

As cadeias carbônicas, oriundas dos 20 tipos de aminoácidos degradados, seguem para sete destinos metabólicos diferentes, através da formação de sete tipos substratos distintos (Figuras 38 e 39): **Piruvato, Oxaloacetato, α -cetogluturato, Succinil-CoA, Fumarato, Acetil-CoA e Acetoacetil-CoA.**

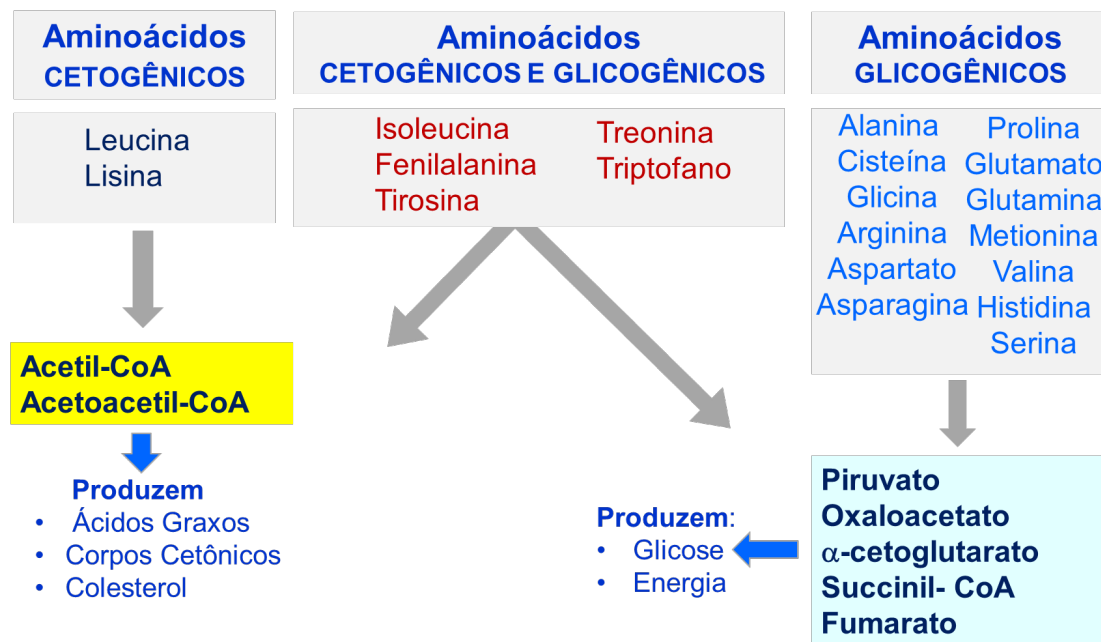


Figura 38: Aminoácidos cetogênicos e glicogênicos. **Fonte:** Baseado em Marzocco e Torre (2007), Nelson e Cox (2011) e Tymoczko et al. (2011).

Os aminoácidos que destinam os seus carbonos para formação de compostos de **Acetil-CoA** e **Acetoacetil-CoA** são chamados de **AMINOÁCIDOS CETOGÊNICOS**. Seus carbonos podem entrar nas vias de produção de ácidos graxos, colesterol e corpos cetônicos. Apenas **Leucina** e **Lisina** são **puramente cetogênicos**.

Aminoácidos que destinam os seus carbonos para formação de **Piruvato, Oxaloacetato, α -Cetogluturato, Succinil-CoA e Fumarato** são chamados de **AMINOÁCIDOS GLICOGÊNICOS**. Seus carbonos podem entrar nas vias de produção de glicoses e no ciclo de Krebs para gerar energia.

Com exceção dos aminoácidos puramente cetogênicos, todos os demais aminoácidos são glicogênicos, como mostra a Figura 38.

Cinco aminoácidos são considerados mistos, **Isoleucina, Fenilalanina, Triptofano, Treonina e Tirosina**, isto porque eles podem fornecer seus carbonos para tanto para vias cetogênicas quanto para as **glicogênicas**.



Podemos entender melhor o processo de reciclagem dessas cadeias carbônicas, oriundas dos aminoácidos degradados, quando verificamos os seus substratos gerados no final do processo e entrada no metabolismo (Figura 39).

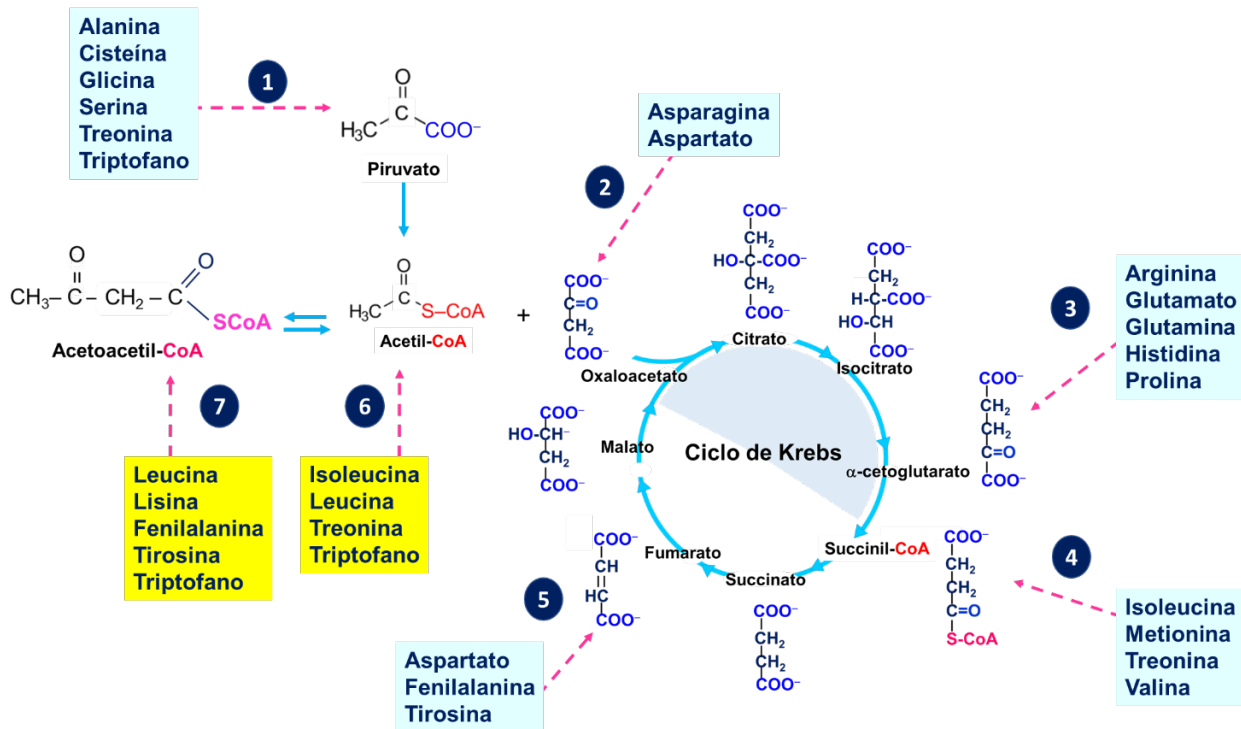


Figura 39: Destinos dos grupos carbonados dos aminoácidos desaminados. **Fonte:** Baseado em dados de Tymoczko et al. (2011) e Marzzoco e Torres (2007).

Dividindo os aminoácidos por grupos, de acordo com o tipo de substrato gerados no final do processo de reciclagem dos seus carbonos, teremos:

Grupo 1 – Piruvato gerado no final do processo será o ponto de entrada no metabolismo;

Grupo 2: O **Oxaloacetato** gerado será o ponto de entrada no metabolismo;

Grupo 3: O **α-cetoglutarato** gerado será o ponto de entrada no metabolismo;

Grupo 4: O **Succinil-CoA** gerado será o ponto de entrada no metabolismo;

Grupo 5: O **Fumarato** será o ponto de entrada no metabolismo;

Grupo 6: O **Acetil-CoA** será o ponto de entrada no metabolismo;

Grupo 7: O **Acetoacetyl-CoA** será o ponto de entrada no metabolismo.



Grupo 1 – Produção de Piruvato

No grupo 1 (Figura 40), seis tipos de aminoácido reciclam seus carbonos gerando o piruvato que contém 3 carbonos em sua estrutura química. O **piruvato** pode ser utilizado para formação de glicose, pela gliconeogênese ou para produção de energia, no ciclo de Krebs. **Treonina e triptofano** são aminoácidos mistos (glicogênicos e cetogênicos). Eles podem formar intermediários que poderão levar a formação do piruvato. **Alanina** pode produzir piruvato diretamente por transaminação. **Serina** pode ser desaminada diretamente, enquanto **Cisteína** apresenta uma via mais complexa para produção. Os demais deste grupo, passam por intermediários para produção de piruvato.

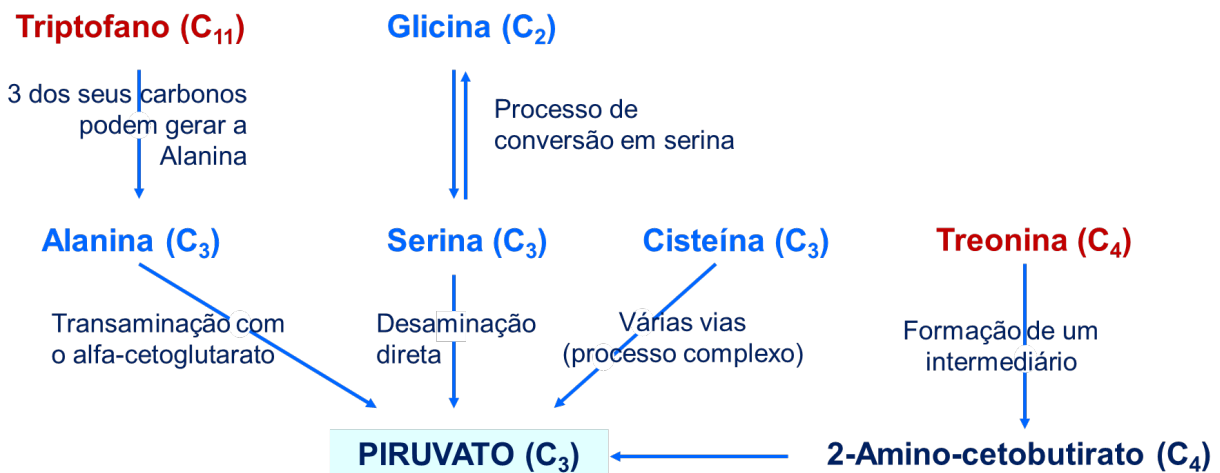


Figura 40: Esquema com os aminoácidos formadores de piruvato. **Fonte:** Baseado em dados de Tymoczko et al. (2011) e Marzzoco e Torres (2007).

Grupo 2 – Produção do Oxaloacetato

No grupo 2 (Figura 41), asparagina e aspartato reciclam os seus carbonos gerando **oxaloacetato** que contém 4 carbonos. O Oxaloacetato está envolvido em processos catabólicos para produção de energia através do Ciclo de Krebs, bem como, em vias de sínteses, como por exemplo a síntese de ácidos graxos.

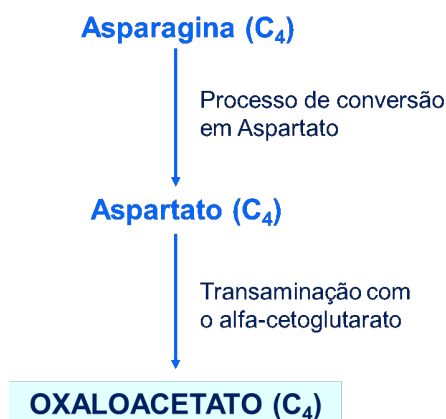


Figura 41: Esquema com os aminoácidos formadores de oxaloacetato. **Fonte:** Baseado em dados de Tymoczko et al. (2011) e Marzzoco e Torres (2007).



Grupo 3 – Produção do Alfa-cetoglutarato

No grupo 3 (Figura 42), **glutamina, prolina, histidina e arginina** reciclam os seus carbonos gerando o **alfa-cetoglutarato** (com 5 carbonos) do ciclo de Krebs. Primeiramente, todos os aminoácidos do grupo sintetizam o **glutamato**: glutamina é hidrolisada a glutamato; e prolina, arginina e histidina sintetizam glutamato em reações com formação de intermediários para posterior formação do glutamato contendo 5 carbonos. O glutamato formado pode produzir alfa-cetoglutarato por duas vias: **transaminação** com um cetoácido para forma alfa-cetoglutarato; ou por **desaminação oxidativa**, liberando o grupo amino e formando o alfa-cetoglutarato.

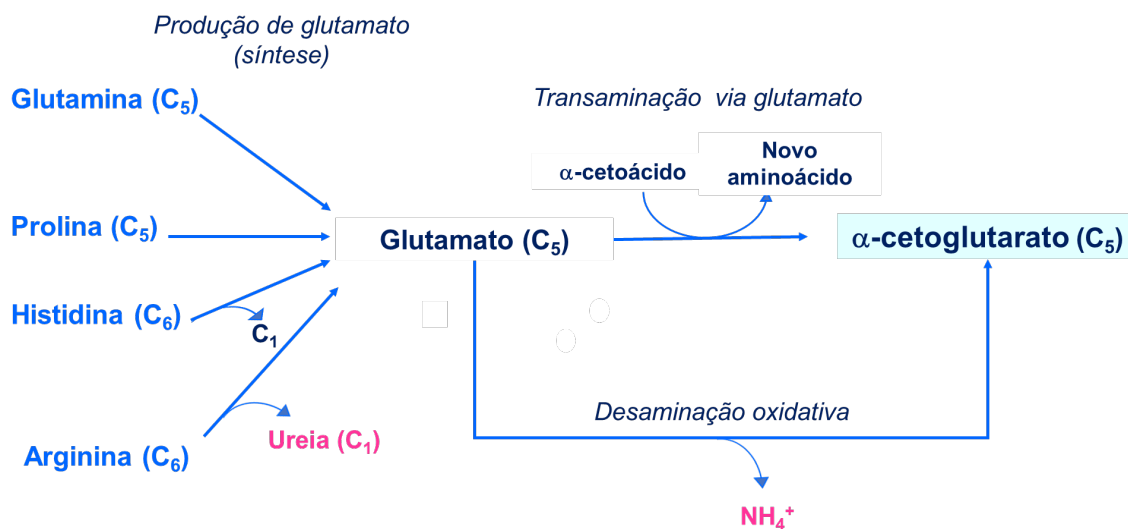


Figura 42: Esquema com os aminoácidos formadores de alfa-cetoglutarato. **Fonte:** Baseado em dados de Tymoczko et al. (2011) e Marzzoco e Torres (2007).

Grupo 4 – Produção do Succinil-CoA

No grupo 4 (Figura 43), **Isoleucina** (6 carbonos), **metionina** (5 carbonos), **valina** (5 carbonos) e a **treonina** (4 carbonos) reciclam os seus carbonos, produzir o **Succinil-CoA** (substrato do ciclo de Krebs que contém 4 carbonos). A síntese de **Succinil-CoA** envolve, primeiramente, a produção de propionil-CoA (5 carbonos), um substrato das vias de oxidação de ácidos graxos com cadeias carbônicas ímpares. **Treonina e Isoleucina** são aminoácidos mistos (glicogênicos e cetogênicos), também produzem propionil-CoA. Observe que todos os aminoácidos deste grupo perdem 1 ou 2 carbonos na forma de **CO₂** para atingirem a quantidade de 4 carbonos do succinil-CoA.



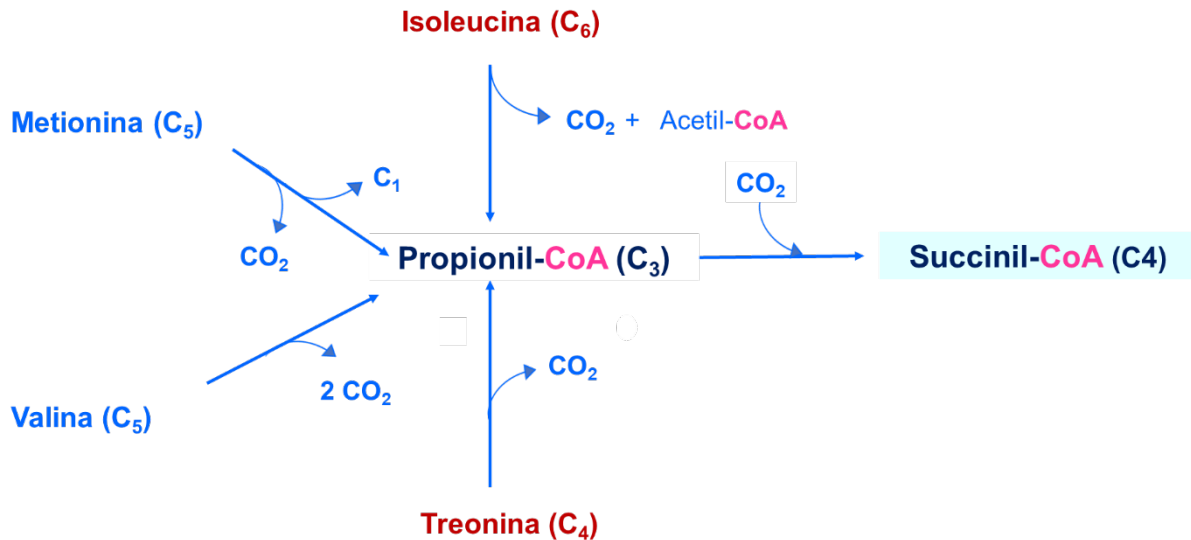


Figura 43: Esquema com os aminoácidos formadores de Succinil-CoA. **Fonte:** Baseado em dados de Tymoczko et al. (2011) e Marzzoco e Torres (2007).

Grupo 5 – Produção do Fumarato

No grupo 5 (Figura 44), **Fenilalanina** (9 carbonos) se converte à **Tirosina** (9 carbonos) por oxidação irreversível, para poder reciclar seus carbonos. Em seguida, tirosina perde seus carbonos nas formas de CO₂ e Acetoacetato para formar **fumarato** (substrato do ciclo de Krebs e um subproduto do ciclo da ureia e que contém 4 carbonos). Fumarato também é produzido diretamente no ciclo da ureia com a entrada do **aspartato** na segunda etapa reacional do ciclo. **Fenilalanina** e **tirosina** são aminoácidos mistos (glicogênicos e cetogênicos).

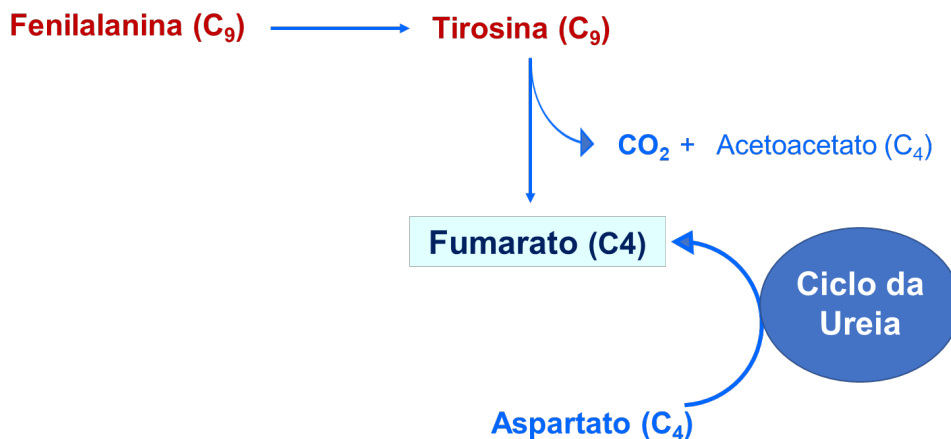


Figura 14: Esquema com os aminoácidos formadores de Fumarato **Fonte:** Baseado em dados de Tymoczko et al. (2011) e Marzzoco e Torres (2007).



Grupo 6 e 7 – Produção do Acetil-CoA e Acetoacetil-CoA

Nos grupos 6 e 7 (Figura 45), a formação de **Acetil-CoA** e de **Acetoacetil-CoA** pode ser direta ou indireta. Observe que **Fenilalanina** (9 carbonos), **Triptofano** (11 carbonos), **isoleucina** (6 carbonos), **treonina** (4 carbonos) e **tirosina** (9 carbonos) são aminoácidos cetogênicos e glicogênicos. Apenas **Leucina** (6 carbonos) e **Lisina** (6 carbonos) são puramente cetogênicas.

- Primeiramente, **Fenilalanina (C₉)** se converte à **Tirosina (C₉)**. Este, por sua vez, perde uma parte dos seus carbonos nas formas de CO₂ e fumarato para se transformar em acetoacetato. O acetoacetato se converte a **Acetoacetil-CoA (C₄)** e este à **Acetil-CoA (C₂)**.
- **Triptofano (C₁₁)** e **Lisina (C₆)** produzem diretamente o **Acetoacetil-CoA (C₄)** com a perda de carbonos nas formas de CO₂, e de fumarato e alanina para o triptofano.
- **Isoleucina (C₆)** e **treonina (C₄)** produzem diretamente o **Acetil-CoA (C₂)** com a perda de carbonos nas formas de CO₂, e de propionil-CoA para a isoleucina.
- **Leucina (C₆)** divide os seus carbonos para formação dos produtos **Acetil-CoA (C₂)** e **Acetoacetil-CoA (C₄)**.

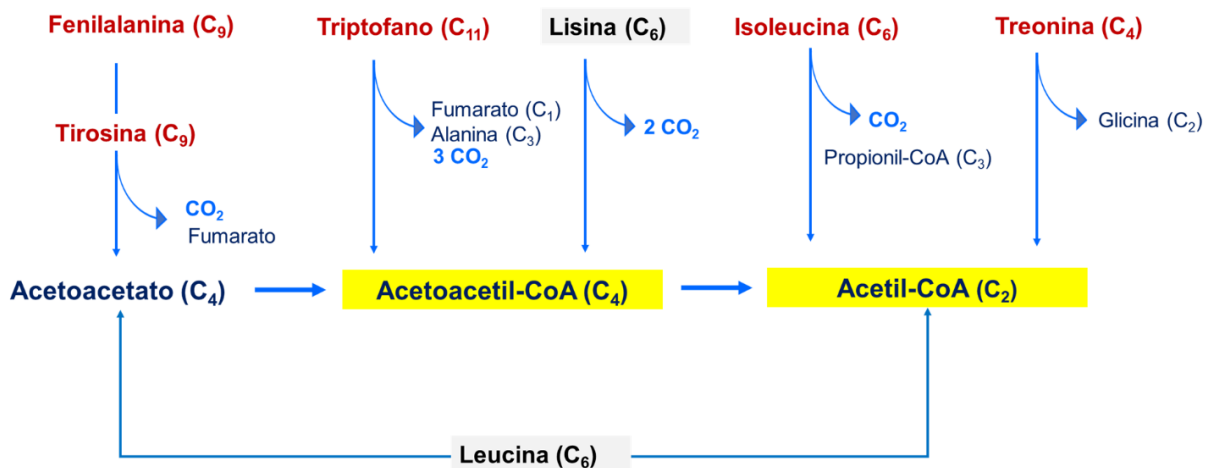


Figura 45: Esquema com os aminoácidos formadores de Acetil-CoA e Acetoacetil-CoA **Fonte:** Baseado em dados de Marzocco e Torres (2007) e Tymoczko et al. (2011).



A SÍNTESE DOS AMINOÁCIDOS

O nitrogênio é o elemento químico principal dos grupos nitrogenados dos aminoácidos, mas não podemos obtê-lo diretamente de sua fonte mais abundante - o gás nitrogênio da atmosfera.

Os animais e os vegetais não conseguem fixar nitrogênio diretamente da atmosfera, somente alguns microrganismos chamados de **microrganismos diazóticos** conseguem transformar o nitrogênio atmosférico, **N₂**, em amônia **NH₃** - uma forma utilizável pelas espécies (Figura 46).

A amônia (**NH₃**) é um composto inorgânico básico que ao entrar em contato com a água, ou meios aquosos, ioniza-se formando o íon amônio (**NH₄⁺**), através da reação:



As plantas superiores são capazes de sintetizar todos os tipos de aminoácidos a partir de grupos aminados como o íon amônio (**NH₄⁺**) e o nitrato (**NO₃⁻**).

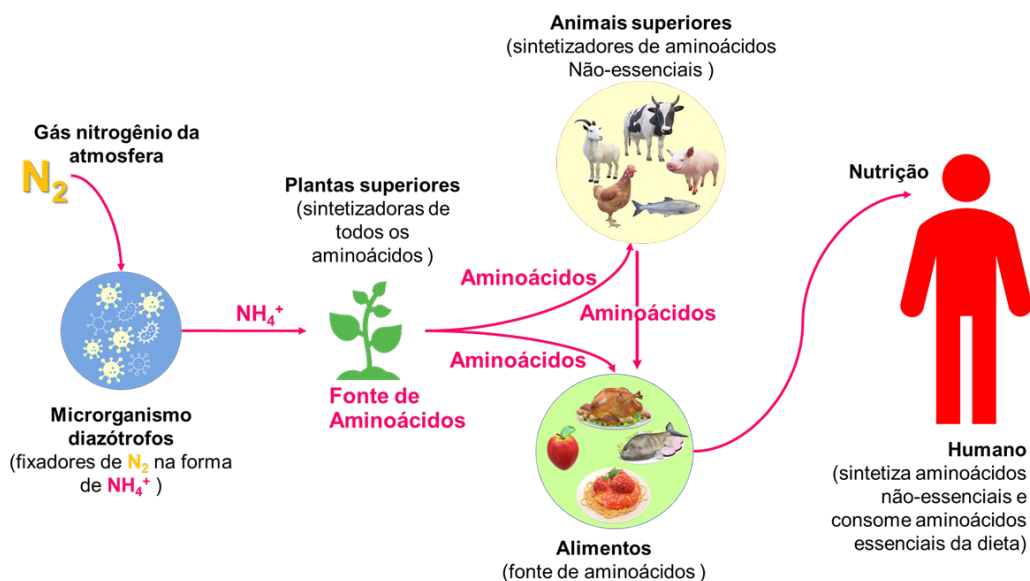


Figura 46: Esquema sobre as fontes do nitrogênio para síntese de aminoácidos. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzocco e Torres (2007) e Tymoczko et al. (2011).

Os humanos conseguem sintetizar somente 11 tipos de aminoácidos classificados como **não-essenciais**: Alanina, Arginina*, Asparagina, Aspartato, Cisteína, Glicina, Glutamato, Glutamina, Prolina, Serina e Tirosina.

Outros 9 aminoácidos precisam ser obtidos por meio da dieta, são aqueles classificados como **essenciais**: Fenilalanina, Histidina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Treonina, Triptofano e Valina



Durante o metabolismo, os aminoácidos **não-essenciais** são sintetizados por reações bem simples porque aproveitam rotas metabólicas já existentes, daí eles serem facilmente sintetizados em nosso corpo, diferentemente dos **essenciais**, cujo grau de complexidade e as várias etapas reacionais inviabilizam o processo de síntese no nosso corpo, pois o organismo precisaria de diversas enzimas que não são produzidas ou, simplesmente, deixaram de ser produzidas ao longo da evolução.

Vale ressaltar uma observação sobre dois **aminoácidos não-essenciais**, a **arginina** e a **tirosina**; tais aminoácidos, embora sendo não-essenciais, também apresentam grau de complexidade em suas sínteses, pois precisam de 10 etapas reacionais para serem sintetizados do zero. No entanto, a **arginina** pode ter a sua rota de síntese simplificada para 3 etapas, quando obtida a partir de **ornitina** no **ciclo da ureia**, enquanto a **tirosina** pode ser sintetizada a partir da **fenilalanina**, um aminoácido essencial.

Os **aminoácidos não-essenciais** são sintetizados, em nosso corpo, a partir de intermediários das principais vias metabólicas: **glicólise, ciclo do ácido cítrico (ou ciclo de Krebs) ou da via das pentoses**. As vias de sínteses de aminoácidos não são o inverso das suas vias catabólicas. Em outras palavras, o que queremos dizer é que, mesmo sendo vias correspondentes, a regulação das vias catabólica e anabólica de aminoácidos funciona de forma independente, como acontece com as vias metabólicas de carboidratos e lipídeos que vimos anteriormente.

Dentre os **aminoácidos não-essenciais**, apenas nove podem ser prontamente sintetizados a partir de intermediários metabólicos glicídicos, pois a síntese de dois deles - **cisteína e tirosina** – é realizada unicamente por aminoácidos essenciais – **metionina e fenilalanina**, respectivamente.

Vejamos a seguir as etapas do processo anabólico.

14. INCORPORAÇÃO DO GRUPO NITROGENADO (NH_4^+)

Plantas superiores e microrganismos são capazes de sintetizar os 20 tipos de aminoácidos, pois conseguem incorporar o íon amônio NH_4^+ (resultante da fixação do nitrogênio pelos **microrganismos diazóticos**) a compostos cetoácidos para formar **glutamato e glutamina**.

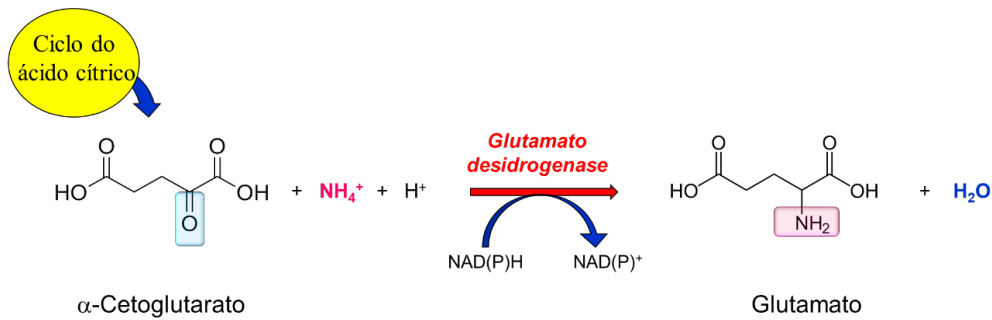
Glutamato e Glutamina são aminoácidos utilizados por **mamíferos** para sintetizar seus aminoácidos **não-essenciais**, exceto a **tirosina** que é sintetizada a partir de um aminoácido essencial fenilalanina.

Vejamos, a seguir, como os grupos NH_4^+ , oriundos do processo de fixação do nitrogênio por microrganismos, são incorporados a cadeias carbônicas para formar aminoácidos, em algumas espécies.



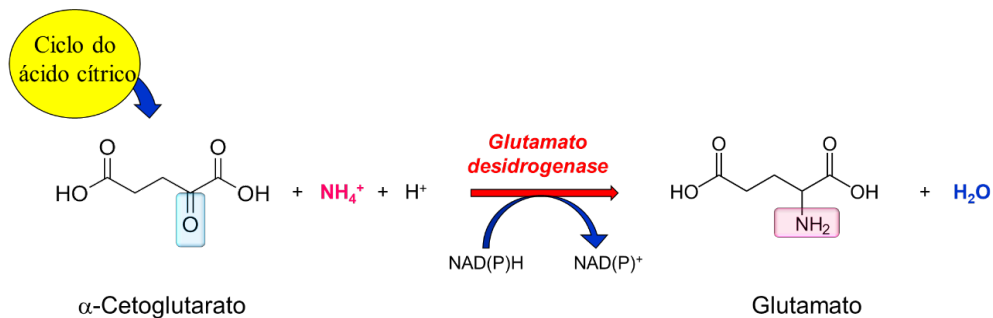
PRODUÇÃO DE GLUTAMATO POR INCORPORAÇÃO DE NH_4^+

O Glutamato é sintetizado a partir de um intermediário do ciclo de Krebs, o **α -cetoglutarato**, o qual incorpora íon amônio (NH_4^+) em sua estrutura. O processo ocorre através de uma **REAÇÃO DE OXIDAÇÃO-REDUÇÃO**, catalisada pela enzima **glutamato desidrogenase**. O **α -cetoglutarato** incorpora o íon amônio (NH_4^+) em seu grupo carbonila, formando o **glutamato**:



PRODUÇÃO DE GLUTAMATO POR INCORPORAÇÃO DE NH_4^+

A **Glutamina** é obtida a partir da incorporação de outro íon amônio (NH_4^+) à estrutura do **Glutamato formado**. O processo ocorre através de uma **REAÇÃO DE AMIDAÇÃO** impulsionada pela hidrólise de ATP.



Lembre-se que o **glutamato** também pode doar o seu grupo amino a vários **α -cetoácidos** a partir da reação de **TRANSAMINAÇÃO**. Os **α -cetoácidos** mais comuns são: **α -cetoglutarato, oxaloacetato e piruvato**. Eles conseguem incorporar um grupamento amino (NH_4^+) para se transformar em um novo aminoácido através de uma única etapa de **TRANSAMINAÇÃO SIMPLES**. Tais reações já foram vistas, anteriormente, durante o catabolismo dos aminoácidos.

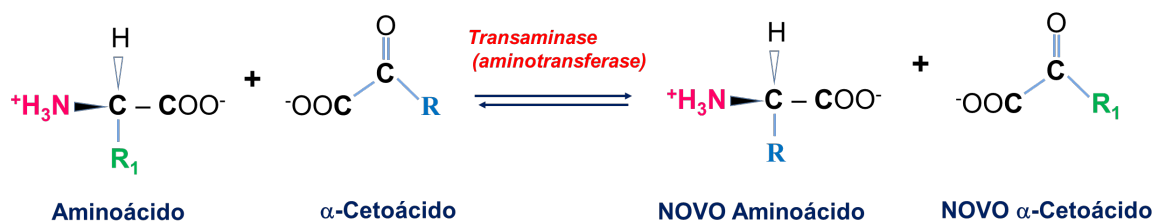


15. SÍNTESE DOS AMINOÁCIDOS NÃO-ESSENCIAIS

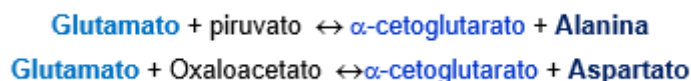
15.1. TRANSAMINAÇÃO SIMPLES

Já sabemos que os humanos podem sintetizar os **aminoácidos não-essenciais**, enquanto os essenciais são obtidos através da dieta. Alguns desses aminoácidos não-essências podem ser produzidos por reações de **TRANSAMINAÇÃO** SIMPLES.

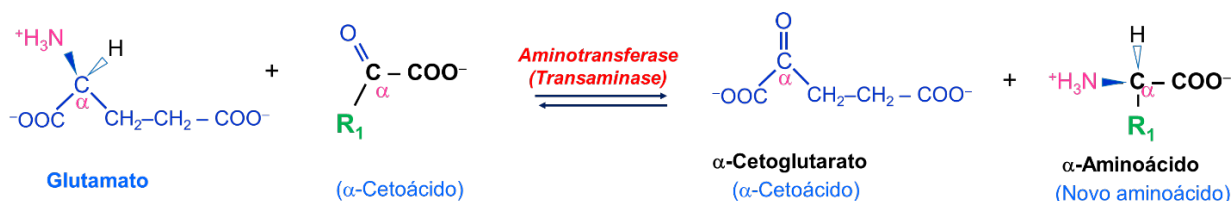
A transaminação é uma reação de transferência de grupo amino, de um aminoácido, para um **α -cetoácido** - composto formado por um grupo carboxila e uma cetona. A reação é catalisada pelas enzimas **transaminases** (ou **amino-transferases**). Este tipo de enzima é dependente de um cofator enzimático – um grupo **protético piridoxal fosfato** (derivado de piridoxina ou **VITAMINA B₆**). Após a transferência do grupo amino, são formados novos compostos: um **NOVO aminoácido** e um **NOVO α -cetoácido**. A reação é reversível:



A **Piruvato**, **oxaloacetato** e **α -cetoglutarato** são tipos de cetoácidos que podem passar por reações de transaminação para sintetizarem novos aminoácidos, através da simples adição de grupamento amino. O **glutamato** pode doar o seu grupo amino para um desses **α -cetoácidos**, transformando-se em novos aminoácidos, e vice-versa. Por exemplo, as sínteses de **Alanina** e **Aspartato** a partir de piruvato e oxaloacetato, respectivamente:



Neste caso, as enzimas **transaminases** direcionam o grupo amino, **NH₄⁺** que foi doado pelo glutamato, para um **α -cetoácido**, resultando na síntese de um novo aminoácido.





A falta de Vitamina B6 resulta em fadiga, fissuras nos cantos da boca (queilose), inflamação da língua (glossite) e inflamação do revestimento interno da boca (estomatite).

Vejamos agora um resumo das sínteses dos aminoácidos não-essenciais, esquematizados por grupos, de 1 a 5, baseados no esquema de síntese de Marzzoco e Torres (2007):

15.2. ESQUEMA DE SÍNTESE DOS AMINOÁCIDOS NÃO-ESSENCIAIS POR GRUPO

Grupo 1: Síntese de Glutamato, Glutamina, Prolina e Arginina

Os aminoácidos sintetizados neste grupo são dependentes da incorporação de íons amônio, NH_4^+ , ao α -cetogluturato. A partir desta incorporação sintetiza-se o **glutamato** (Figura 47). Todos os aminoácidos sintetizados no grupo 1 são derivados do **glutamato**. Então vejamos:

- **Glutamina** é sintetizada por incorporação de mais um grupo amino, NH_4^+ , ao glutamato. A reação requer energia e é catalisada por *glutamina sintetase*.
- Glutamato é reduzido à **Prolina** com gasto de **ATP** e eliminação de água.
- **Arginina** é obtida a partir da citrulina no ciclo da ureia. Sua produção também pode ser feita por ação do glutamato e prolina, que podem ser convertidos a ornitina e, conseqüentemente, a citrulina no **Ciclo da Ureia**. O processo não envolve a transaminação.

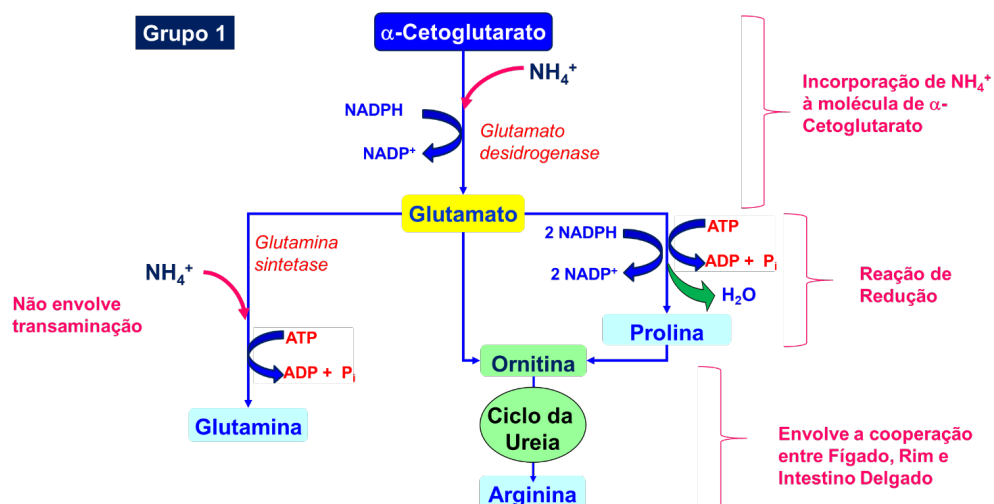


Figura 47: Esquema reacional de síntese de glutamato, glutamina, prolina e arginina. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007) e Tymoczko et al. (2011).



Grupo 2: Síntese de Aspartato e Asparagina

Os aminoácidos sintetizados no Grupo 2 são derivados do **Oxaloacetato** como cetoácido principal (Figura 48).

- Aspartato é sintetizado por reação de TRANSAMINAÇÃO simples do Glutamato com o Oxaloacetato.
- Asparagina é obtida a partir da doação do grupo amino da glutamina para o aspartato, catalisada pela enzima *asparagina sintetase*. Esta reação requer água e gasto de ATP, e no final libera glutamato e asparagina.

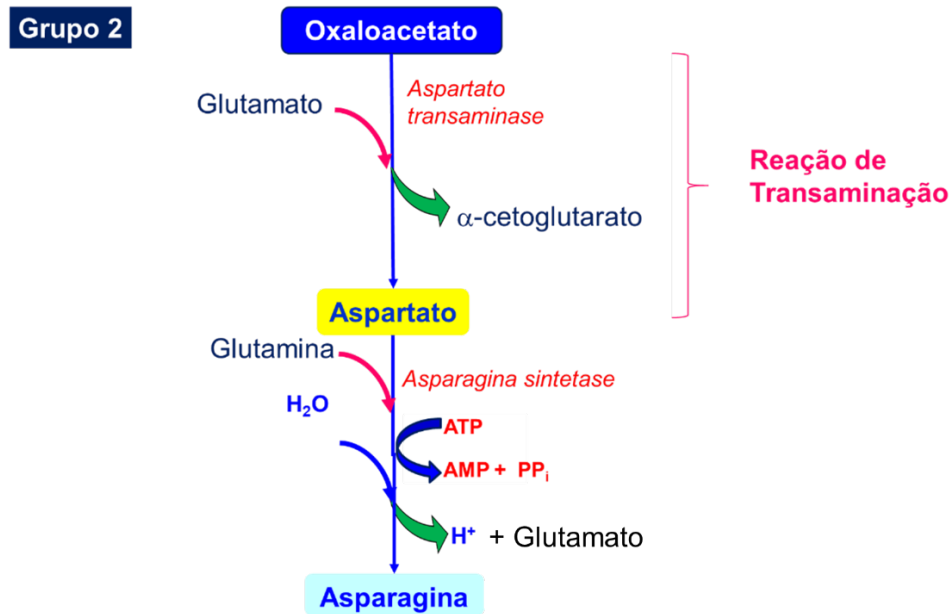


Figura 48: Esquema reacional de síntese de aspartato e asparagina. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007) e Tymoczko et al. (2011).

Grupo 3: Síntese de Alanina

A **Alanina** é formada por TRANSAMINAÇÃO SIMPLES pela reação entre **Piruvato** e **Glutamato**, liberando α -cetoglutarato (Figura 19).

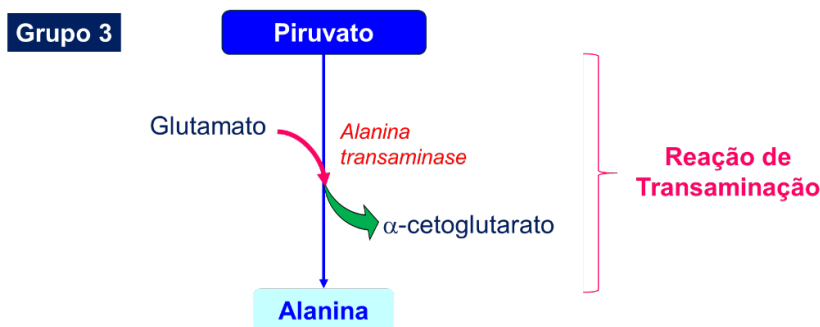


Figura 49: Esquema de síntese de alanina. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007) e Tymoczko et al. (2011).



Grupo 5: Síntese da Tirosina

A **Tirosina** é um aminoácido não-essencial obtido a partir da reação de HIDROXILAÇÃO da **fenilalanina**, um aminoácido essencial (Figura 51). A **tirosina** é o único aminoácido **não-essencial** que não deriva do glutamato. A sua síntese é catalisada pela enzima *fenilalanina hidroxilase*. Nesta reação, o NADPH é requerido como co-redutor de uma molécula de oxigênio para que haja a HIDROXILAÇÃO da tirosina.

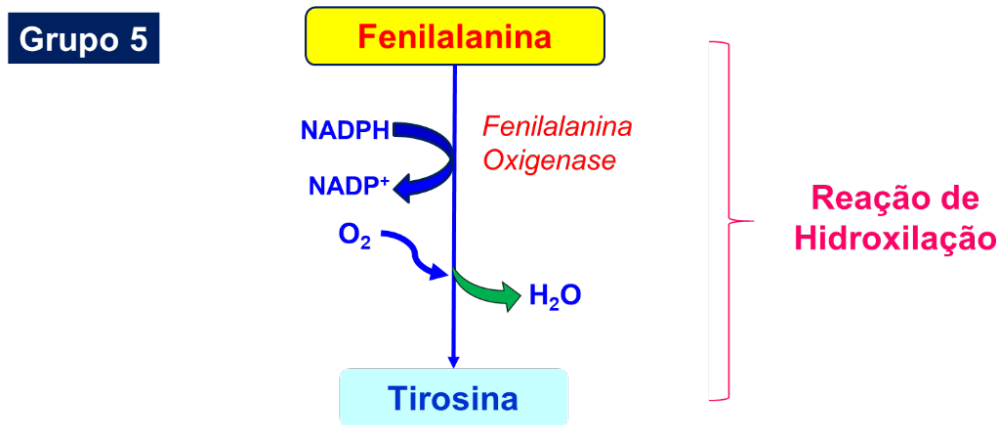


Figura 51: Esquema reacional de síntese da tirosina. **Fonte:** Da autora, baseada em Marzzoco e Torres (2007) e Tymoczko et al. (2011).



Quantidades de **Tirosinas** ingeridas na dieta reduzem, consideravelmente, a necessidade de se hidroxilar fenilalanina para esta **finalidade**. O mesmo princípio se aplica a relação **metionina/cisteína**. Por esta razão, recomendações dietéticas consideram as necessidades conjuntas de **fenilalanina** e **tirosina** assim como **metionina** e **cisteína**.



Este e-book apresentou as principais vias do metabolismo lipídico e proteico. Fundamentou o leitor sobre os processos envolvendo lipídeos, proteína e aminoácidos: lipólise e beta-oxidação para produção de energia aeróbia a partir dos lipídeos; processo catabólico dos aminoácidos e sua integração ao metabolismo de carboidratos e lipídeos; lipogênese para formação dos triglicerídeos endógenos e dos fosfolipídeos; processos de formação de novos ácidos graxos e do colesterol a partir de um metabólico comum a várias vias centrais; e apresentou ao leitor sobre a função da proteólise no organismo. O e-book finaliza o capítulo sobre metabolismo lipídico apresentando as lipoproteínas transportadoras de lipídeos exógenos e endógenos, e o capítulo sobre proteínas, mostrando o processo de formação de novos aminoácidos.



REFERÊNCIAS



CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. **Bioquímica Ilustrada**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2012.

CONN, E. E.; STUMPF, P. K. **Introdução à Bioquímica**. 4ª ed., São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda., 2004.

DEVLIN, T. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. São Paulo: Edgard Blücher, 2011.

GUYTON, A. C. **Fisiologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KAMOUN, P.; LAVOINNE, A.; VERNEUIL, H. de. **Bioquímica e biologia molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. **Bioquímica** básica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara CAMPBELL, M. K. Bioquímica. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

MCARDLE, W. D. et.al. **Nutrição para o esporte e o exercício**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

MURRAY, R. K. et al. HARPER: **Bioquímica**. 8ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

NELSON, D.; COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**. São Paulo: Sarvier, 2011.

PELLEY, J. W. **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

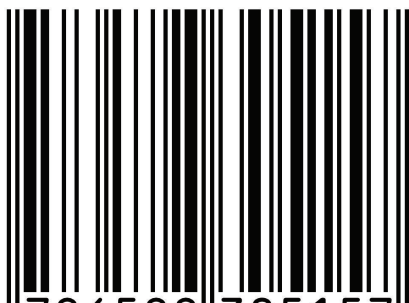
TYMOCZKO, J. L., BERG, J. M.; STRYER, L. **Bioquímica Fundamental**. Rio de Janeiro: Gen/Guanabara Koogan, 2011.





ISBN: 978-65-88305-15-7

BR



9 786588 305157