

Manual de BIOQUÍMICA

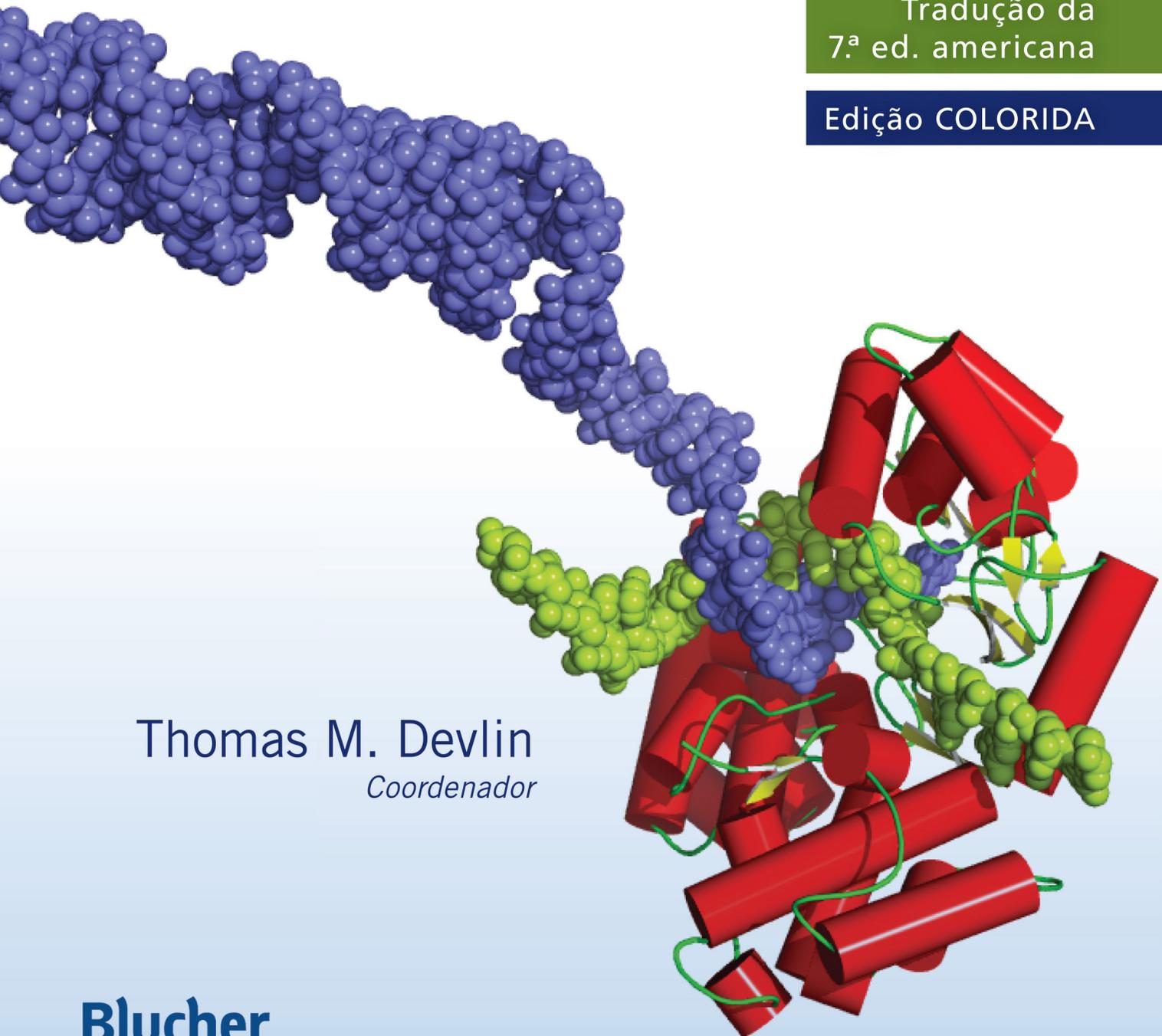
COM CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Tradução da
7.^a ed. americana

Edição COLORIDA

Thomas M. Devlin
Coordenador

Blucher





Manual de

BIOQUÍMICA

com Correlações Clínicas



Manual de **BIOQUÍMICA** com Correlações Clínicas

Tradução da 7.^a edição americana

Coordenado por

Thomas M. Devlin

*Professor Emérito – Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular
College of Medicine – Drexel University*

Tradução para o Português

Coordenação da Tradução e Revisão Geral

Profa. Dra. Yara M. Michelacci

*Professora Associada Livre Docente
Disciplina de Biologia Molecular – Departamento de Bioquímica
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP*

Trabalho de Tradução

Profa. Dra. Yara M. Michelacci

*Professora Associada Livre Docente – Disciplina de Biologia Molecular – Departamento de Bioquímica
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP*

Dra. Thaís Sodré de Lima Machado

*Doutora em Medicina Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade de São Paulo – USP*

Biomédico Giovani Bravin Peres

*Graduado em Ciências Biomédicas
Pós-graduando do Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular
Disciplina de Biologia Molecular – Departamento de Bioquímica
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP*

Manual de bioquímica com correlações clínicas

Título original: *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*

Copyright © 2011

John Wiley & Sons, inc. All rights reserved

Tradução publicada sob licença de John Wiley & Sons, inc.

Direitos reservados para a língua portuguesa pela

Editora Edgard Blücher Ltda. 2011.

IMAGEM DA CAPA

Modelo de um complexo parcial de alongação da telomerase. A enzima telomerase é uma ribonucleoproteína transcriptase reversa, responsável pela manutenção do comprimento e da integridade das extremidades de cromossomos lineares, chamadas telômeros, presentes em eucariotos. A figura mostra a estrutura parcial do complexo de alongação da telomerase na extremidade de um cromossomo (esferas azuis). A subunidade catalítica da telomerase (cilindros vermelhos) usa um molde de RNA integrado (esferas verdes) para adicionar múltiplas repetições idênticas de desoxirribonucleotídeos à extremidade 3' da fita de DNA de um cromossomo. Defeitos na telomerase e no telômero são considerados fatores que contribuem para a senescência replicativa e envelhecimento celular programado. Ativação da telomerase é associada com a proliferação descontrolada de células observada em cerca de 85% dos cânceres humanos. Uma discussão sobre telomerase é apresentada no capítulo 4. Gillis, A.J., Schuller, A.P., Skordalakes, E. Structure of the *Tribolium castaneum* telomerase catalytic subunit TERT. *Nature* 455:633, 2008. *Figura generosamente fornecida pelo Dr. Emmanuel Skordalakes, The Wistar Institute, Philadelphia, PA 19104, EUA.*

Blucher

Rua Pedroso Alvarenga, 1245, 4º andar

04531-012 - São Paulo - SP - Brasil

Tel.: 55 11 3078-5366

editora@blucher.com.br

www.blucher.com.br

Segundo Novo Acordo Ortográfico, conforme 5. ed.
do *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa*,
Academia Brasileira de Letras, março de 2009.

É proibida a reprodução total ou parcial por quaisquer meios sem
autorização escrita da editora.

Todos os direitos reservados pela Editora Edgard Blücher Ltda.

FICHA CATALOGRÁFICA

Manual de bioquímica com correlações clínicas / coordenado
por Thomaz M. Devlin; traduzido por Yara M. Michelacci. - - São
Paulo: Blucher, 2011.

Título original: *Textbook of biochemistry; with clinical
correlations*

7 ed. norte-americana.

Bibliografia

ISBN 978-85-212-0592-0

1. Bioquímica 2. Bioquímica - Clínica I. Devlin, Thomaz M.

11-01463

CDD-612.015

Índices para catálogo sistemático:

1. Bioquímica: Ciências médicas

612.015

À MINHA FAMÍLIA

Steve, Bonnie, Mark, Cathy, Kate, Matt, Ryan e Laura, que foram fontes constantes de orgulho e amor

e

À MARJORIE

que tem estado comigo ao longo das sete edições, por seu constante encorajamento, suporte e amor.

Conteúdo resumido



Parte I

ESTRUTURA DE MACROMOLÉCULAS

- 1 Estrutura da Célula Eucariótica, 1
- 2 DNA e RNA: Composição e Estrutura, 29
- 3 Proteínas I: Composição e Estrutura, 79

Parte II

TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO

- 4 Replicação, Recombinação e Reparo do DNA, 145
- 5 RNA: Transcrição e Processamento do RNA, 187
- 6 Síntese de Proteínas: Tradução e Modificações Pós-Tradução, 215
- 7 DNA Recombinante e Biotecnologia, 265
- 8 Regulação da Expressão Gênica, 317

Parte III

FUNÇÕES DE PROTEÍNAS

- 9 Proteínas II: Relações Estrutura–função em Famílias de Proteínas, 347
- 10 Enzimas: Classificação, Cinética e Controle, 391
- 11 Citocromos P450 e Óxido Nítrico Sintases, 441
- 12 Membranas Biológicas: Estrutura, Receptores e Transporte de Solutos, 475
- 13 Fundamentos da Transdução de Sinal, 525

Parte IV

VIAS METABÓLICAS E SEU CONTROLE

- 14 Bioenergética, Mitocôndria e Metabolismo Oxidativo, 561
- 15 Metabolismo de Carboidratos I: Principais Vias Metabólicas e Seu Controle, 611
- 16 Metabolismo de Carboidratos II: Vias Especiais e Glicoconjugados, 667
- 17 Metabolismo de Lipídeos I: Síntese, Armazenamento e Utilização de Ácidos Graxos e Triacilgliceróis, 693
- 18 Metabolismo de Lipídeos II: Vias do Metabolismo de Lipídeos Especiais, 727
- 19 Metabolismo de Aminoácidos, 771
- 20 Metabolismo de Purina e Pirimidina Nucleotídeos, 831
- 21 Inter-relações Metabólicas, 865
- 22 Bioquímica dos Hormônios, 907

Parte V

PROCESSOS FISIOLÓGICOS

- 23 Biologia Molecular da Célula, 961
- 24 Ciclo Celular, Morte Celular Programada e Câncer, 1027
- 25 Digestão e Absorção de Constituintes Nutricionais Básicos, 1053
- 26 Vitaminas e Minerais: Necessidades e Função, 1089
- 27 Macronutrientes: Efeitos Metabólicos e Implicações para a Saúde, 1129

Apêndice, 1155

Glossário, 1167

Índice Remissivo, 1199

Conteúdo



Parte I

ESTRUTURA DE MACROMOLÉCULAS

- 1** Estrutura da Célula Eucariótica, 1
Thomas M. Devlin

CONCEITOS CHAVES
1.1 CÉLULAS SÃO A BASE DOS ORGANISMOS VIVOS, 2
Classificação das Células Vivas, 2
1.2 O AMBIENTE DAS CÉLULAS: ÁGUA E SOLUTOS, 3
Pontes de Hidrogênio Formam-se entre Moléculas de Água, 3
Água tem Propriedades Singulares como Solvente, 4
Eletrólitos: Dissociação de Moléculas na Água, 5
Água É um Eletrólito Fraco, 6
1.3 pH, ÁCIDOS FRACOS E SUAS BASES CONJUGADAS, 6
A Equação de Henderson–Hasselbalch Define a Relação entre pH e Concentrações de Ácido e Base Conjugados, 8
O Tamponamento É Importante para Controlar o pH, 10
1.4 EUCARIOTOS: CÉLULAS E TECIDOS DE MAMÍFEROS, 11
Células de Mamíferos, 12
Composição Química de Células de Mamíferos, 13
1.5 FUNÇÕES DE ORGANELAS SUBCELULARES E SISTEMAS DE MEMBRANAS EM CÉLULAS EUCARIÓTICAS, 14
Membrana Plasmática É a Fronteira Que Delimita uma Célula, 15
Núcleo é o Local de Síntese de DNA e de RNA, 16
O Retículo Endoplasmático Tem um Papel na Síntese Proteica e em Muitas Vias de Síntese, 17
Aparelho de Golgi Está Envolvido na Secreção de Proteínas, 17
Mitocôndria Atende à Maior Parte da Necessidade Celular de ATP, 18
Lisossomos São Necessários para Digestão Intracelular, 18
Os Peroxissomos Têm um Importante Papel no Metabolismo de Lipídeos, 21
Citoesqueleto Organiza o Conteúdo Intracelular, 22
Citosol Contém Componentes Celulares Solúveis, 22
1.6 INTEGRAÇÃO E CONTROLE DAS FUNÇÕES CELULARES, 23
- 2** DNA e RNA: Composição e Estrutura, 29
Stephen A. Woski e Francis J. Schmidt

CONCEITOS CHAVES
2.1 ÁCIDOS NUCLEICOS E INFORMAÇÃO BIOLÓGICA, 30
Dogma Central da Biologia Molecular, 30
DNA Pode Transformar Células, 30
Capacidade de Informação do DNA É Enorme, 30
2.2 COMPONENTES ESTRUTURAIS DOS ÁCIDOS NUCLEICOS: NUCLEOBASES, NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS, 31
Propriedades Físicas de Nucleosídeos e Nucleotídeos, 32
Propriedades Estruturais de Nucleosídeos e Nucleotídeos, 33
2.3 ESTRUTURA DO DNA, 34
Estrutura Polinucleotídica e Propriedades, 34
DNA de Dupla-Hélice, 36
Estruturas Não-Canônicas do DNA, 45
2.4 ESTRUTURA DE ORDEM SUPERIOR DO DNA, 51
O DNA Genômico Pode Ser Linear ou Circular, 51
O DNA É Super-Helicoidal, 53
Topoisomerases, 55
Empacotamento do DNA Procariótico, 57
Organização da Cromatina Eucariótica, 58
2.5 SEQUÊNCIA E FUNÇÃO DO DNA, 61
Endonucleases de Restrição e Palíndromes, 61
A Maior Parte do DNA Procariótico Codifica Proteínas Específicas, 63
Apenas uma Pequena Percentagem do DNA Eucariótico Consiste de Genes Funcionais, 63
Sequências Repetidas, 64
2.6 ESTRUTURA DO RNA, 65
RNA é um Polímero de Ribonucleosídeos 5'-Monofosfato, 65
Estrutura Secundária do RNA Envolve Pareamento Intramolecular de Bases, 66
Moléculas de RNA Têm Estruturas Terciárias, 67
2.7 TIPOS DE RNA, 67
RNA Transportador Tem Duas Funções: Ativar Aminoácidos e Reconhecer Códon no mRNA, 67
RNA Ribossômico É Parte do Aparelho de Síntese Proteica, 68
RNAs Mensageiros Carregam a Informação para a Estrutura Primária de Proteínas, 70

Mitocôndrias Contêm Espécies Peculiares de RNA, 71
 RNA em Partículas Ribonucleoproteicas, 71
 RNA Catalítico: Ribozimas, 71
 RNAs Podem Ligar Outras Moléculas, 73
 RNAs Controlam a Tradução, 73

3 Proteínas I: Composição e Estrutura, 79

Richard M. Schultz

CONCEITOS CHAVES

- 3.1** PAPÉIS FUNCIONAIS DE PROTEÍNAS NO HOMEM, 80
- 3.2** COMPOSIÇÃO EM AMINOÁCIDOS DE PROTEÍNAS, 81
 Aminoácidos Comuns, 81
 Aminoácidos São Polimerizados em Peptídeos e Proteínas, 84
- 3.3** PROPRIEDADES DE CARGAS E QUÍMICAS DE AMINOÁCIDOS E PROTEÍNAS, 86
 Grupos Ionizáveis de Aminoácidos e Proteínas São Críticos para a Função Biológica, 86
 Relação Geral entre as Propriedades de Carga de Aminoácidos e Proteínas e pH, 89
 Aminoácidos e Proteínas Podem Ser Separados com Base em Valores de *pI*, 90
 Cadeias Laterais de Aminoácidos Têm Propriedades Polares e Apolares, 91
 Aminoácidos Sofrem Várias Reações Químicas, 91
- 3.4** ESTRUTURA PRIMÁRIA DE PROTEÍNAS, 93
- 3.5** NÍVEIS SUPERIORES DE ORGANIZAÇÃO DE PROTEÍNAS, 94
 Estrutura Secundária, 95
 Estrutura Terciária, 98
 Estrutura Quaternária, 100
 Proteínas Não-Estruturadas, 101
 Complexos de Proteínas, Redes e Interactomas, 102
 Bioinformática Relaciona Estrutura e Função de Proteínas como Produtos Gênicos, 103
 Estruturas de Dobras Homólogas São Frequentemente Formadas a Partir de Sequências de Aminoácidos Não Homólogas, 105
- 3.6** PROTEÍNAS ESTRUTURADAS NÃO-GLOBULARES, 106
 Colágeno, 107
 Elastina É uma Proteína Fibrosa com Ligações Cruzadas Geradas por Alisina, 109
 Queratina e Tropomiosina, 110
 Lipoproteínas Plasmáticas São Complexos de Lipídeos com Proteínas, 110
 Glicoproteínas Contêm Carboidratos Ligados Covalentemente, 115
- 3.7** DOBRAMENTO (*FOLDING*) DE PROTEÍNAS DE ESTRUTURAS ALEATÓRIAS PARA ESTRUTURAS SINGULARES: ESTABILIDADE DA PROTEÍNA, 116
 O Problema de Dobramento de Proteínas, 116
 Proteínas Chaperones Ajudam o Processo de Dobramento de Proteínas, 120

Forças Não-Covalentes Levam ao Dobramento da Proteína e Contribuem para a Estabilidade da Proteína, 120
 Desnaturação Leva à Perda de Estrutura Nativa, 124

- 3.8** ASPECTOS DINÂMICOS DA ESTRUTURA DE PROTEÍNAS, 125
- 3.9** CARACTERIZAÇÃO, PURIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO DE PROTEÍNAS, 126
 Separação de Proteínas com Base em Carga, 126
 Separação de Proteínas com Base em Massa Molecular ou Tamanho, 127
 Eletroforese em Gel de Poliacrilamida na Presença de um Detergente, 128
 Técnicas de HPLC Separam Aminoácidos, Peptídeos e Proteínas, 129
 Cromatografia de Afinidade, 129
 Abordagem Geral para Purificação de Proteínas, 129
 As Técnicas de Proteômica Tentam Determinar Todas as Proteínas Expressas em uma Célula ou um Tecido em um Único Ensaio, 130
 Determinação da Composição em Aminoácidos de uma Proteína, 131
 Técnicas de Difração de Raios-X São Usadas para Determinar a Estrutura Tridimensional de Proteínas, 132
 Métodos de Espectroscopia para Avaliar Estrutura e Função de Proteínas, 134
 Ressonância Magnética Nuclear, 137

Parte II

TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO

4 Replicação, Recombinação e Reparo do DNA, 145

Howard J. Edenberg

CONCEITOS CHAVES

- 4.1** CARACTERÍSTICAS COMUNS DA REPLICAÇÃO, RECOMBINAÇÃO E REPARO, 146
- 4.2** REPLICAÇÃO DO DNA: MECANISMOS FUNDAMENTAIS, 146
 A Base, 146
 Química da Elongação da Cadeia, 147
 DNA Polimerases, 148
 Separando as Fitamentos Parentais: a Forquilha de Replicação, 150
 Resolvendo o Problema da Polaridade: Síntese de DNA Semidescontínua, 151
 Movimento da Forquilha de Replicação, 151
 Coreografia em Três Dimensões: o Replissomo, 154
 Término da Replicação em Genomas Circulares, 155
 Término da Replicação em Genomas Lineares: Telômeros, 155
 Epigenética, 156
- 4.3** REPLICAÇÃO DO DNA: ENZIMAS E REGULAÇÃO, 156
 Enzimas Procarióticas da Replicação, 156
 Enzimas Eucarióticas da Replicação, 158
 Ciclo Celular, 162
 Replicação de Genomas de RNA, 163

- 4.4 RECOMBINAÇÃO, 164
Recombinação Homóloga, 164
Proteínas Chaves da Recombinação em *E. coli*, 167
Recombinação Não-Homóloga, 168
Pseudogenes, 168
- 4.5 DANOS AO DNA E MUTAÇÕES, 169
Mutações, 170
- 4.6 REPARO DO DNA, 172
Reparo por Excisão, 172
Desmetilação Direta, 178
Fotorreativação, 178
Lesões Podem Bloquear a Replicação, 178
Reparo de Quebra na Dupla-Fita, 180
Regulação do Reparo do DNA: o Regulon SOS, 181

5 RNA: Transcrição e Processamento do RNA, 187

Frank J. Schmidt e David R. Setzer

CONCEITOS CHAVES

- 5.1 INTRODUÇÃO, 188
- 5.2 MECANISMOS DE TRANSCRIÇÃO, 188
O Processo Inicial de Síntese de RNA É a Transcrição, 188
A Informação na Sequência do DNA Sinaliza a Síntese de RNA, 188
RNA Polimerase Catalisa o Processo de Transcrição, 189
Etapas da Transcrição em Procariotos, 190
- 5.3 TRANSCRIÇÃO EM EUCARIOTOS, 193
Natureza da Cromatina Ativa, 194
Ativação da Transcrição Opera por Recrutamento da RNA Polimerase, 194
Transcrição pela RNA Polimerase II, 195
Transcrição pela RNA Polimerase I, 196
Transcrição pela RNA Polimerase III, 196
As Bases Enzimáticas Comuns para a Ação das RNA Polimerases, 198
- 5.4 PROCESSAMENTO DO RNA, 199
O RNA Transportador É Modificado por Clivagem, Adição e Modificação de Bases, 199
O Processamento do RNA Ribossômico Libera Vários RNAs de um Precursor Mais Longo, 200
O Processamento do RNA Mensageiro Garante a Sequência Codificadora Correta, 200
RNA Polimerase II Recruta Enzimas de Processamento durante a Transcrição em Eucariotos, 201
Mutações em Sinais de Splicing Causam Doenças no Homem, 204
Splicing Alternativo do Pré-mRNA Pode Levar à Síntese de Múltiplas Isoformas da Proteína a partir de uma Única Sequência Codificadora no DNA, 204
- 5.5 EXPORTAÇÃO DO RNA E CONTROLE DE QUALIDADE, 205
- 5.6 RNA DE INTERFERÊNCIA, 206
- 5.7 REPARO DE DNA ACOPLADO A TRANSCRIÇÃO, 207

- 5.8 NUCLEASES E *TURNOVER* DO RNA, 207
O *Turnover* do RNA Mensageiro Citoplasmático É Acoplado à Tradução, 207

6 Síntese de Proteínas: Tradução e Modificações Pós-Tradução, 215

Dohn Glitz

CONCEITOS CHAVES

- 6.1 INTRODUÇÃO, 216
- 6.2 CONCEITOS DO APARELHO DE TRADUÇÃO, 216
RNA Mensageiro Transmite a Informação Codificada no DNA, 216
RNA Transportador É uma Molécula Tradutora Bilíngue, 217
O Código Genético Usa um Alfabeto de Quatro Letras de Nucleotídeos, 217
Interações Códon-Anticódon Permitem Ler um mRNA, 218
A Aminoacilação do RNA Transportador Ativa os Aminoácidos para a Síntese Proteica, 222
Ribossomos São Máquinas para a Síntese Proteica, 224
- 6.3 BIOSÍNTESE DE PROTEÍNAS, 225
A Tradução É Direcional e Colinear com o mRNA, 225
A Iniciação da Síntese Proteica É um Processo Complexo, 226
A Elongação É a Formação Passo a Passo das Ligações Peptídicas, 228
Terminação da Síntese do Polipeptídeo Requer um Códon de Parada (ou *Stop Codon*), 233
Tradução Tem um Custo Energético Considerável, 234
Síntese de Proteínas em Mitocôndrias Difere Ligeiramente, 234
Muitos Antibióticos e Toxinas Têm Como Alvo a Biossíntese de Proteínas, 235
- 6.4 MATURAÇÃO DE PROTEÍNAS: DOBRAMENTO, MODIFICAÇÃO, SECREÇÃO E DIRECIONAMENTO, 236
Chaperones Ajudam no Dobramento da Proteína, 237
Proteínas para Exportação Seguem a Via Secretória, 237
Glicosilação de Proteínas Ocorre no Retículo Endoplasmático e no Complexo de Golgi, 238
- 6.5 DIRECIONAMENTO PARA MEMBRANA E ORGANELAS, 241
Seleção de Proteínas na Via Secretória, 241
Importação de Proteínas por Mitocôndrias É Complexa, 242
Sinais de Direcionamento Encaminham Proteínas para Organelas Específicas, 245
- 6.6 MAIS MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUÇÃO, 246
Proteólise Parcial Libera Insulina e Ativa Zimogênios, 246
Aminoácidos Podem Ser Modificados após Incorporação a Proteínas, 246

Biossíntese de Colágeno Requer Muitas Modificações Pós-Tradução, 247

6.7 REGULAÇÃO DA TRADUÇÃO, 250

6.8 DEGRADAÇÃO E *TURNOVER* DE PROTEÍNAS, 253

Proteólise Dependente de ATP Ocorre em Proteasomos, 254

Digestão Intracelular de Algumas Proteínas Ocorre em Lisossomos, 255

Outros Sistemas Proteolíticos, 255

7 DNA Recombinante e Biotecnologia, 265

Gerald Soslau

CONCEITOS CHAVES

7.1 INTRODUÇÃO, 266

7.2 REAÇÃO DA POLIMERASE EM CADEIA, 267

PCR Aninhado, 268

PCR Quantitativo em Tempo Real, 269

7.3 ENDONUCLEASE DE RESTRIÇÃO, MAPAS DE RESTRIÇÃO E SEQUENCIAMENTO DE DNA, 269

Endonucleases de Restrição Hidrolisam Seletivamente DNA, 269

Mapas de Restrição Permitem a Preparação Rotineira de Segmentos Definidos de DNA, 270

Método de Clivagem Enzimática Interrompida: Procedimento de Sanger, 270

Sequenciamento por Corante-Terminador, 272

7.4 DNA RECOMBINANTE, CLONAGEM E SELEÇÃO DE CLONES, 274

DNAs de Diferentes Fontes Podem Ser Ligados para Formar uma Nova Espécie de DNA: DNA Recombinante, 274

Vetores de DNA Recombinante São Produzidos por Clonagem, 274

Clonagem Direcional: DNA Inserido em DNA Vetor em uma Direção Específica, 275

Bactérias Transformadas com DNA Recombinante e a Necessidade de um Processo de Seleção, 275

Moléculas de DNA Recombinante em uma Biblioteca Gênica, 276

Seleção de Bactéria Transformada por Perda de Resistência a Antibiótico, 276

α -Complementação para Selecionar Bactérias que Carregam Plasmídeos Recombinantes, 278

PCR Contorna a Necessidade de Clonar DNA, 279

7.5 DETECÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS E PROTEÍNAS QUE SE LIGAM AO DNA, 280

Ácidos Nucleicos como Sondas (Probes) para Sequências Específicas de DNA ou RNA, 280

Técnica de *Southern Blot* para Identificar Fragmentos de DNA, 281

Polimorfismo de Conformação de Cadeia Única, 283

Deteção de mRNA, 283

Deteção de Proteínas que se Ligam a Sequências Específicas no DNA, 285

7.6 DNA COMPLEMENTAR E BIBLIOTECAS DE DNA COMPLEMENTAR, 285

mRNA como Molde para Síntese de DNA Usando Transcriptase Reversa, 286

7.7 BACTERIÓFAGOS, COSMÍDEOS E VETORES DE CLONAGEM EM LEVEDURA E ANÁLISE DE LONGOS SEGMENTOS DE DNA, 288

Bacteriófagos como Vetores de Clonagem, 288

Clonando Fragmentos de DNA em Cosmídeos e Vetores Cromossomos Artificiais, 289

Subclonagem Permite Definição de Grandes Segmentos de DNA, 290

Caminhar pelo Cromossomo (*Chromosome Walking*) Define Arranjo de Genes em Segmentos

Longos do DNA, 290

7.8 VETORES DE EXPRESSÃO E PROTEÍNAS DE FUSÃO, 291

Genes Estrangeiros Expressos em Bactérias Permitem Síntese de suas Proteínas Codificadas, 292

Vetores de Expressão em Células Eucarióticas, 293

7.9 MUTAGÊNESE SÍTIO-DIRIGIDA, 295

Papel de Regiões Flanqueadoras no DNA Avaliado por Mutações de Deleção e Inserção, 295

Mutagênese Sítio-Dirigida de um Único Nucleotídeo, 296

7.10 APLICAÇÕES DA TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE, 299

Ácidos Nucleicos Complementares (*Antisense*) em Pesquisa e Terapêutica, 299

Técnicas Moleculares Aplicadas ao Animal Inteiro, 300

DNA Recombinante em Agricultura Tem Impacto Comercial, 305

7.11 GENÔMICA, PROTEÔMICA E ANÁLISE POR *MICROARRAY*, 306

Análise de Microarray, 306

Genoma Humano, 308

8 Regulação da Expressão Gênica, 317

Daniel L. Weeks e John E. Donelson

CONCEITOS CHAVES

8.1 INTRODUÇÃO, 318

8.2 UNIDADE DE TRANSCRIÇÃO EM BACTÉRIAS: O OPERON, 318

8.3 OPERON LACTOSE DE *E. COLI*, 319

Repressor do Operon Lactose É uma Proteína Difusível, 320

Sequência Operador do Operon Lactose É Contígua a um Promotor e Três Genes Estruturais, 321

RNA Polimerase e uma Proteína Reguladora Reconhecem a Sequência do Promotor do Operon Lactose, 322

Proteína Ativadora de Catabólito Liga Promotor Lactose, 322

8.4 OPERON TRIPTOFANO DE *E. COLI*, 323

Operon Tryptofano É Controlado por uma Proteína Repressora, 323

- Região Atenuadora do Operon Triptofano, 325
Atenuação da Transcrição Controla Outros Operons de Biossíntese de Aminoácidos, 326
- 8.5** OUTROS OPERONS BACTERIANOS, 327
Síntese de Proteínas Ribossômicas É Regulada de Modo Coordenado, 327
Resposta Estringente Controla Síntese de rRNAs e tRNAs, 327
- 8.6** TRANSPOSONS BACTERIANOS, 328
Transposons São Segmentos Móveis do DNA, 328
O Transposon *Tn3* Contém Três Genes Estruturais, 329
- 8.7** EXPRESSÃO GÊNICA EM EUCARIOTOS, 330
DNA Eucariótico é Ligado a Histonas para Formar Cromatina, 331
Metilação do DNA Correlaciona-se com Inativação de Genes, 332
- 8.8** COMPLEXO DE PRÉ-INICIAÇÃO EM EUCARIOTOS: FATORES DE TRANSCRIÇÃO, RNA POLIMERASE II E DNA, 333
Promotores Eucarióticos e Outras Sequências Que Influenciam Transcrição, 335
Projeto Modular de Fatores de Transcrição Eucarióticos, 335
Motivos Comuns em Proteínas Que Ligam DNA e Regulam Transcrição, 335
- 8.9** REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA EUCARIÓTICA, 338
Regulando os Reguladores, 338
Ativação da Transcrição do Gene do Receptor de LDL Ilustra Muitas Características Encontradas na Regulação Gênica Eucariótica, 339
Controle Epigenético da Expressão Gênica, 341

Parte III

FUNÇÕES DE PROTEÍNAS

- 9** Proteínas II: Relações Estrutura-Função em Famílias de Proteínas, 347
-
- Richard M. Schultz
- CONCEITOS CHAVES
- 9.1** INTRODUÇÃO, 348
- 9.2** MOLÉCULAS DE ANTICORPOS: A SUPERFAMÍLIA DE PROTEÍNAS IMUNOGLOBULINAS, 349
Moléculas de Anticorpos Contêm Quatro Cadeias Polipeptídicas, 349
Imunoglobulinas de uma Classe Contêm Regiões C_H Homólogas, 350
Existem Dois Sítios de Ligação de Antígeno por Molécula de Anticorpo, 354
Genética das Imunoglobulinas, 355
Dobra de Imunoglobulinas É Encontrada em uma Grande Família de Proteínas com Diferentes Papeis Funcionais, 357
- 9.3** PROTEÍNAS COM UM MECANISMO CATALÍTICO COMUM: SERINO PROTEASES, 357

- As Enzimas Proteolíticas São Classificadas por seu Mecanismo Catalítico, 357
Serino Proteases São Sintetizadas como Zimogênios e em Proteínas com Múltiplos Domínios, 361
Estruturas Terciárias dos Domínios Catalíticos de Serino Proteases São Semelhantes, 362
Serino Proteases Têm Relações Estrutura-Função Semelhantes, 364
Homologia de Sequência em Serino Proteases, 365
Mecanismo de Catálise das Serino Proteases, 366
Inibidores Proteicos Específicos de Serino Proteases, 366
- 9.4** HEMOGLOBINA E MIOGLOBINA, 367
A Hemoglobina Humana Ocorre em Várias Formas, 367
Mioglobina: Um Único Polipeptídeo com Um Sítio de Ligação de O_2 , 368
O Grupo Prostético Heme É o Sítio de Ligação de O_2 , 369
Cristalografia por Raios-X Definiu as Estruturas da Hemoglobina e da Mioglobina, 370
Um Equilíbrio Simples Define a Ligação de O_2 à Mioglobina, 372
A Ligação de O_2 à Hemoglobina Envolve Cooperatividade entre Subunidades, 373
Hemoglobina Facilita o Transporte de CO_2 e NO , 374
Diminuição no pK_a de Grupos Ácidos com Carga da Conformação T para R Libera Prótons, 374
Hemoglobina Entrega Óxido Nítrico (NO) para a Parede Capilar de Tecidos onde Promove Entrega de O_2 , 378
- 9.5** O COMPLEXO PROTEICO DA LÂMINA BASAL, 381
Composição em Proteínas da Lâmina Basal, 381
A Estrutura Molecular da Lâmina Basal É Formada a Partir de uma Rede de Laminina e Colágeno Tipo IV, 382
Contato Focal em Membrana Celular Interconecta a Matriz Extracelular com o Citoesqueleto, 386

10 Enzimas: Classificação, Cinética e Controle, 391

-
- Henry Weiner
- CONCEITOS CHAVES
- 10.1** INTRODUÇÃO, 392
- 10.2** CLASSIFICAÇÃO DAS ENZIMAS, 392
Classe 1: Óxido-redutases, 393
Classe 2: Transferases, 393
Classe 3: Hidrolases, 394
Classe 4: Liases, 395
Classe 5: Isomerases, 395
Classe 6: Ligases, 396
- 10.3** CONCEITOS GERAIS DOS MECANISMOS DE ENZIMAS, 396
Considerações Termodinâmicas, 396
Ligação do Substrato a uma Enzima, 397
Estado de Transição, 397
Ligação Covalente do Substrato à Enzima, 400
O pH Afeta uma Reação por Afetar Ácidos e Bases Gerais, 401

- 10.4** SÍTIO ATIVO DE UMA ENZIMA, 401
Estereoquímica do Sítio Ativo, 401
Influência de Grupos Sobre o Substrato Distal à Ligação a Ser Modificada, 403
- 10.5** COENZIMAS, COSSUBSTRATOS E COFATORES, 404
Coenzimas, 404
Adenosina Trifosfato Pode Ser um Segundo Substrato ou um Modulador de Atividade, 407
Cofatores Íons Metálicos, 407
- 10.6** CINÉTICA DE REAÇÕES QUÍMICAS, 409
Velocidade de Formação de Produto, 409
Velocidade de Desaparecimento de Substrato, 410
Reações Reversíveis, 411
- 10.7** CINÉTICA ENZIMÁTICA DE REAÇÕES COM UM SUBSTRATO, 411
Equação de Michaelis–Menten, 413
Significado de k_{cat} na Equação de Michaelis–Menten, 416
 K_m Baixo versus k_{cat} Alta, 417
Calculando as Constantes, 418
Efeito das Condições de Ensaio, 418
- 10.8** CINÉTICA DE REAÇÕES COM DOIS SUBSTRATOS, 419
Mecanismo Sequencial, 419
Mecanismo Pingue-Pongue, 419
 K_{mapp} , 420
- 10.9** INIBIDORES, 420
Inibição Competitiva, 421
Inibição Acompetitiva, 423
Inibição Não-competitiva, 423
Gráficos de Lineweaver–Burk em Presença de Inibidores, 423
Outros Inibidores, 424
Inibidores de Enzimas como Drogas, 424
- 10.10** REGULAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA, 427
Modificação Covalente, 427
Controle Alostérico de Atividade Enzimática, 427
Enzimas Multi-subunidades: Cooperatividade, 429
Subunidades Regulatórias Modulam a Atividade de Subunidades Catalíticas, 431
- 10.11** REGULAÇÃO DE VIAS METABÓLICAS, 431
- 10.12** APLICAÇÕES CLÍNICAS DE ENZIMAS, 432
Dosagem de Enzimas Plasmáticas, 432
Metabolômica e Proteômica, 434

11 Citocromos P450 e Óxido Nítrico Sintases, 441

Linda J. Roman e Bettie Sue Siler Masters

CONCEITOS CHAVES

- 11.1** INTRODUÇÃO, 442
- 11.2** CITOCROMOS P450: PROPRIEDADES E FUNÇÃO, 443
- 11.3** SISTEMAS DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS
CITOCROMOS P450, 444
NADPH-Citocromo P450 Redutase É a Flavoproteína

na Doadora de Elétrons no Retículo Endoplasmático, 444
NADPH-Adrenodoxina Redutase É a Flavoproteína Doadora de Elétrons em Mitocôndrias, 446

- 11.4** CITOCROMOS P450: NOMENCLATURA E ISOFORMAS, 446
- 11.5** CITOCROMOS P450: SUBSTRATOS E FUNÇÕES FISIOLÓGICAS, 447
Citocromos P450 Participam da Síntese de Hormônios Esteroides e da Oxigenação de Compostos Endógenos, 448
Citocromos P450 Oxidam Substratos Lipofílicos Exógenos, 451
- 11.6** CITOCROMO P450: INDUÇÃO E INIBIÇÃO, 456
Interações Droga–Droga, 457
Polimorfismos Genéticos de Citocromos P450, 459
Inibição Terapêutica de Citocromo P450, 460
- 11.7** ÓXIDO NÍTRICO SINTASES: PROPRIEDADES E FUNÇÃO ENZIMÁTICA, 461
- 11.8** ISOFORMAS DA ÓXIDO NÍTRICO SINTASE E FUNÇÕES FISIOLÓGICAS, 463
NOSI, 464
NOSII, 465
NOSIII, 466

12 Membranas Biológicas: Estrutura, Receptores e Transporte de Solutos, 475

Thomas M. Devlin

CONCEITOS CHAVES

- 12.1** INTRODUÇÃO, 476
- 12.2** COMPOSIÇÃO QUÍMICA DAS MEMBRANAS, 476
Lipídeos São Importantes Componentes das Membranas, 476
Glicerofosfolipídeos São os Lipídeos Mais Abundantes das Membranas, 477
Esfingolipídeos Estão Presentes nas Membranas, 480
Colesterol É um Importante Componente das Membranas Plasmáticas, 481
A Composição em Lipídeos Varia entre Membranas, 481
Proteínas de Membrana, 482
Carboidratos de Membranas São Parte de Glicoproteínas ou Glicolipídeos, 483
- 12.3** MICELAS, BICAMADAS LIPÍDICAS E LIPOSSOMOS, 484
Lipídeos Formam Estruturas Vesiculares, 484
Propriedades Gerais de Bicamadas Lipídicas, 485
- 12.4** ESTRUTURA DAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS, 486
Modelo Mosaico das Membranas Biológicas, 486
Lipídeos São Distribuídos Assimetricamente nas Membranas, 487
Proteínas Integrais de Membrana, 487
Proteínas Periféricas de Membrana: Âncoras Lipídicas, 489

- Proteínas e Lipídeos Difundem nas Camadas da Membrana, 491
 Microdomínios de Complexos Lipídeo-Proteína Estão Presentes nas Membranas, 492
 Ambiente Dinâmico das Membranas, 493
- 12.5** RECEPTORES DE MEMBRANA, 493
- 12.6** DESLOCAMENTO DE MOLÉCULAS ATRAVÉS DE MEMBRANAS, 495
 Algumas Moléculas se Difundem Através das Membranas Celulares, 495
 Mecanismos Baseados em Proteínas para Deslocamento, 496
- 12.7** CANAIS E POROS DE MEMBRANAS, 497
 Estruturas dos Canais de Membrana, 497
 Controle e Seletividade dos Canais de Membrana, 498
 Canais de Membrana e Poros Representativos, 498
- 12.8** PROTEÍNAS DO TRANSPORTE DE MEMBRANAS, 504
 Energética de Sistemas de Transporte de Membrana, 506
 Transportadores de Membrana de Mamíferos, 507
- 12.9** TRANSPORTADORES DIRIGIDOS POR POTENCIAL ELETROQUÍMICO, 507
 Transportadores Dirigidos por Potencial Eletroquímico Representativos, 508
- 12.10** TRANSPORTADORES ATIVOS PRIMÁRIOS, 510
 Transportadores Ativos Primários Representativos, 511
- 12.11** TOXINAS FORMADORAS DE POROS E IONÓFOROS, 516
- 13** Fundamentos da Transdução de Sinal, 525
-
- George R. Dubyak
- CONCEITOS CHAVES
- 13.1** TRANSDUÇÃO DE SINAL ENTRE CÉLULAS, 526
- 13.2** TRANSDUÇÃO DE SINAL INTERCELULAR, 526
 Dois Modos Fundamentais de Transdução de Sinal Intercelular, 526
 Moléculas Sinalizadoras Secretadas, 528
- 13.3** RECEPTORES DE MOLÉCULAS SECRETADAS, 528
- 13.4** TRANSDUÇÃO DE SINAL INTRACELULAR POR RECEPTORES DE SUPERFÍCIE CELULAR, 529
 Ligantes, Receptores e Interações Receptor-Ligante, 529
 Relações entre Receptores, Efetores e Segundos Mensageiros, 531
 Fosforilação de Proteínas na Transdução de Sinal, 531
 Proteínas Regulatórias Que Ligam GTP na Transdução de Sinal, 532
- Outros Componentes de Complexos de Sinalização Mediada por Receptor e Cascatas, 532
 Interação Ligante-Receptor e Eventos Subsequentes de Sinalização, 533
 Término da Transdução de Sinal por Receptores de Superfície Celular, 534
- 13.5** RECEPTORES CANAIS IÔNICOS LIGANTE-DEPENDENTES, 535
 Receptores Canais Iônicos, 535
 Término da Sinalização por Receptores Canais Iônicos, 536
 Outros Ligantes de Receptores Canais Iônicos, 537
- 13.6** RECEPTORES LIGADOS A ENZIMAS, 537
 Funções Fisiológicas de Ligantes Extracelulares, 537
 Receptores Tirosina Quinases (RTK), 537
 Receptores Serina/Treonina Quinases, 538
- 13.7** RECEPTORES DE CITOCINAS, 540
 Receptores de Citocinas: Estrutura e Função, 540
- 13.8** RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G, 542
 Funções Fisiológicas e Ligantes Extracelulares, 542
 Estrutura dos Receptores Acoplados a Proteína G, 542
 Proteínas G Heterotriméricas, 544
 Ciclo da Proteína G, 544
- 13.9** TRANSDUÇÃO DE SINAL BASEADA EM AMP CÍCLICO, 546
 Regulação da Síntese e Degradação de AMP Cíclico, 546
 Mecanismos Intracelulares de Sinalização por AMP Cíclico, 548
- 13.10** TRANSDUÇÃO DE SINAL BASEADA EM GMP CÍCLICO, 549
 Regulação da Síntese e Degradação de GMP Cíclico, 549
 Mecanismos Intracelulares de Sinalização por GMP Cíclico, 550
- 13.11** TRANSDUÇÃO DE SINAL BASEADA EM CÁLCIO, 551
 Regulação da Concentração Citosólica de Ca^{2+} , 551
 Ativação por Cálcio de Proteína Quinases e Fosfatases Dependentes de Calmodulina, 552
- 13.12** TRANSDUÇÃO DE SINAL BASEADA EM FOSFOLIPÍDEOS, 553
 Metabolismo Regulado de Fosfolipídeos como um Componente de Vias Intracelulares de Sinalização, 553
 Regulação da Fosfolipase C e da Fosfolipase D, 553
 Diacilglicerol e Proteína Quinase C, 554
 PIP_3 , Fosfatidilinositol 3-Quinases e Proteína Quinase B, 554
 Fosfolipase A_2 e Geração de Metabólitos de Ácido Araquidônico, 555
- 13.13** INTEGRAÇÃO DE VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL EM REDES DE TRANSDUÇÃO DE SINAL, 555

Parte IV

VIAS METABÓLICAS E SEU CONTROLE

14 Bioenergética, Mitocôndria e Metabolismo Oxidativo, 561

Diana S. Beattie

CONCEITOS CHAVES

- 14.1** SISTEMAS PRODUTORES E CONSUMIDORES DE ENERGIA, 562
ATP Liga Sistemas de Produção e de Utilização de Energia, 562
NAD⁺ e NADP⁺ em Catabolismo e Anabolismo, 563
- 14.2** RELAÇÕES TERMODINÂMICAS E COMPONENTES RICOS EM ENERGIA, 563
Energia Livre É a Energia Disponível para Trabalho Útil, 564
Valor Calórico de Componentes da Dieta, 565
Compostos São Classificados com Base na Energia Liberada na Hidrólise de Grupos Específicos, 566
Variações de Energia Livre Podem Ser Determinadas a partir de Reações Enzimáticas Acopladas, 566
Energias de Ligações de Alta Energia de Vários Grupos Podem Ser Transferidas de um Composto para Outro, 567
- 14.3** FONTES E DESTINOS DE ACETIL-COENZIMA A, 568
Fontes e Destinos Metabólicos do Piruvato, 568
Piruvato Desidrogenase É um Complexo Multienzimático, 569
Acetil-CoA É Usado por Várias Vias Diferentes, 570
- 14.4** O CICLO DOS ÁCIDOS TRICARBOXÍLICOS, 570
Reações do Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos, 571
Conversão do Grupo Acetil de Acetil-CoA em CO₂ e H₂O Conserva Energia, 574
Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos Serve como uma Fonte de Intermediários Biossintéticos, 574
Reações Anapleróticas Repõem Intermediários do Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos, 575
Atividade do Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos é Cuidadosamente Regulada, 576
- 14.5** ESTRUTURA E COMPARTIMENTALIZAÇÃO POR MEMBRANAS MITOCONDRIAIS, 577
As Membranas Mitocondriais Interna e Externa Têm Diferentes Composições e Funções, 578
- 14.6** CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS, 579
Reações de Oxidação-Redução, 579
Transporte Mitocondrial de Elétrons É um Sistema com Múltiplos Componentes, 581
Complexo I: NADH-Ubiquinona Óxido-redutase, 581
Complexo II: Succinato-Ubiquinona Óxido-Redutase, 583
Complexo III: Ubiquinol-Citocromo c Óxido-Redutase, 583
Complexo IV: Citocromo c Oxidase, 586
Inibidores da Cadeia de Transporte de Elétrons, 587

- 14.7** FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA, 589
Acoplamento de Síntese de ATP e Transporte de Elétrons, 590
ATP Sintase, 591
- 14.8** MEMBRANA MITOCONDRIAL INTERNA CONTÉM SISTEMAS DE TRANSPORTE DE SUBSTRATO, 594
Transporte de Adenina-Nucleotídeos e Fosfato, 594
Lançadeiras de Substrato Transportam Equivalentes de Redução Através da Membrana Mitocondrial Interna, 596
Unidades Acetil São Transportadas como Citrato, 596
Mitocôndrias Têm um Transportador de Cálcio Específico, 597
Proteínas Desacopladoras, 598
- 14.9** GENES MITOCONDRIAIS E DOENÇAS, 599
- 14.10** ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ROS, *REACTIVE OXYGEN SPECIES*), 601
Produção de Espécies Reativas de Oxigênio, 602
Dano Causado por Espécies Reativas de Oxigênio, 603
Defesas Celulares Contra Espécies Reativas de Oxigênio, 604

15 Metabolismo de Carboidratos I: Principais Vias Metabólicas e Seu Controle, 611

Robert A. Harris

CONCEITOS CHAVES

- 15.1** INTRODUÇÃO, 612
- 15.2** GLICÓLISE, 612
Glicólise Ocorre em Todas as Células Humanas, 612
Glicose É Metabolizada Diferentemente em Várias Células, 615
- 15.3** VIA GLICOLÍTICA, 616
Glicólise Ocorre em Três Estágios, 616
Rendimento em ATP e Equação Balanceada da Glicólise Anaeróbica, 619
NADH Gerado pela Glicólise Deve ser Oxidado de Volta a NAD⁺: Papel da Lactato Desidrogenase e das Lançadeiras de Substrato, 620
Lançadeiras São Importantes para Outras Vias de Óxido-redução, 621
Reagentes Sulfidríla e Fluoreto Inibem a Glicólise, 621
Hiperglicemia Inibe Glicólise, 622
Arsenato Impede Síntese Líquida de ATP sem Inibir a Glicólise, 622
- 15.4** REGULAÇÃO DA GLICÓLISE, 623
Hexoquinase e Glucoquinase Têm Propriedades Diferentes, 624
6-Fosfofruto-1-quinase É uma Enzima Regulatória da Glicólise, 627
Controle Hormonal da 6-Fosfofruto-1-quinase por cAMP e Frutose 2,6-bisfosfato, 630
A Enzima Bifuncional 6-Fosfofruto-2-quinase/Frutose 2,6-bisfosfatase É Regulada Por Fosforilação, 633

Coração Contém uma Isoenzima Diferente da 6-Fosfofruto-2-quinase/Frutose 2,6-bisfosfatase, 635
A Piruvato Quinase É também uma Enzima Regulatória da Glicólise, 636

- 15.5 GLUCONEOGÊNESE, 638**
Síntese de Glicose É Necessária para Sobrevivência, 638
Síntese de Glicose a Partir de Lactato, 640
Glicose É Sintetizada a Partir da Maioria dos Aminoácidos, 641
Glicose Pode Ser Sintetizada a partir de Ácidos Graxos com Número Ímpar, mas Não com Número Par de Carbonos, 643
Glicose É Também Sintetizada a Partir de Frutose, 644
Gluconeogênese Requer Gasto de ATP, 645
Gluconeogênese Tem Vários Pontos de Regulação, 646
Controle Hormonal da Gluconeogênese É Crítico para a Homeostase, 646
Oxidação de Álcool Inibe Gluconeogênese, 647
- 15.6 GLICOGENÓLISE E GLICOGÊNESE, 648**
Glicogênio É a Forma de Armazenamento de Glicose, 648
Glicogênio Fosforilase Inicia Glicogenólise, 650
Enzima Cortadora de Ramos É Necessária para Glicogenólise, 651
Glicogênese Requer Enzimas Singulares, 652
Características Especiais da Glicogenólise e da Glicogênese, 654
Síntese e Degradação de Glicogênio São Muito Reguladas, 655
Controle Efetor do Metabolismo de Glicogênio, 658
Fosforilase A É um “Receptor de Glicose” no Fígado, 659
Controle Hormonal e Neural da Síntese e da Degradação de Glicogênio, 659

16 Metabolismo de Carboidratos II: Vias Especiais e Glicoconjugados, 667

Nancy B. Schwartz

CONCEITOS CHAVES

- 16.1 VIA DAS PENTOSSES FOSFATO, 668**
A Via das Pentoses Fosfato Tem Duas Fases, 668
Oxidação de Glicose 6-Fosfato Conserva Equivalentes Redox como NADPH e a Descarboxilação Fornece Pentoses Fosfato, 668
Interconversões de Pentoses Fosfato Levam a Intermediários da Glicólise, 668
Glicose 6-Fosfato Pode Ser Completamente Oxidada a CO₂, 670
Via das Pentoses Fosfato Serve como um Sistema Regenerador de NADPH e Fornecedor de Pentoses Fosfato, 671
- 16.2 INTERCONVERSÕES DE AÇÚCARES E FORMAÇÃO DE AÇÚCAR LIGADO A NUCLEOTÍDEO, 672**
Isomerização e Fosforilação São Reações Comuns para Interconverter Carboidratos, 672
Açúcares Ligados a Nucleotídeos São Intermediários em Muitas Transformações de Açúcares, 672

Epimerização Interconverte Glicose e Galactose Ligadas a Nucleotídeo, 673
Ácido Glucurônico É Formado por Oxidação de UDP-Glicose, 674
Descarboxilação, Óxido-Redução e Transaminação de Açúcares Dão Produtos Necessários, 675
Ácidos Siálicos São Derivados de *N*-Acetilglucosamina, 676

- 16.3 BIODSÍNTESE DE POLISSACARÍDEOS COMPLEXOS, 676**
- 16.4 GLICOPROTEÍNAS, 678**
Glicoproteínas Contêm Quantidades Variáveis de Carboidratos, 678
Síntese de Glicoproteínas *N*-Ligadas Envolve Dolicol Fosfato, 679
Função do Glicano, 681
- 16.5 PROTEOGLICANOS, 683**
Existem Seis Classes de Proteoglicanos, 683
Biossíntese de Condroitim Sulfato É Típica da Formação de Glicosaminoglicanos, 685
- 17 Metabolismo de Lipídeos I: Síntese, Armazenamento e Utilização de Ácidos Graxos e Triacilgliceróis, 693**

Martin D. Snider, J. Denis McGarry (falecido) e Richard W. Hanson

CONCEITOS CHAVES

- 17.1 INTRODUÇÃO, 694**
- 17.2 NATUREZA QUÍMICA DOS ÁCIDOS GRAXOS E ACILGLICERÓIS, 695**
Ácidos Graxos São Cadeias Alquila Terminando em um Grupo Carboxila, 695
A Maioria dos Ácidos Graxos no Homem Ocorre como Triacilgliceróis, 695
Hidrofobicidade dos Triacilgliceróis É Importante para Suas Funções, 696
- 17.3 TRANSPORTE INTERÓRGÃOS DE ÁCIDOS GRAXOS E SEUS PRODUTOS PRIMÁRIOS, 696**
Transporte de Lipídeos no Estado Alimentado, 699
Transporte de Lipídeos no Estado de Jejum, 699
- 17.4 SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS: LIPOGÊNESE, 700**
Glicose É o Principal Precursor para Síntese de Ácidos Graxos, 700
Via de Biossíntese de Ácidos Graxos, 700
Via de Clivagem do Citrato Fornece Acetil-CoA e NADPH para Lipogênese no Citosol, 704
Modificação de Ácidos Graxos, 705
O Ácido Graxo Sintase Pode Produzir Outros Ácidos Graxos além do Palmitato, 706
Acil Graxo-CoAs Podem Ser Reduzidos a Alcoóis Graxos, 707
- 17.5 ARMAZENAMENTO DE ÁCIDOS GRAXOS COMO TRIACILGLICERÓIS, 707**
Triacilgliceróis São Sintetizados a partir de Acil Graxo-CoAs e Glicerol 3-Fosfato, 707
Mobilização de Triacilgliceróis Requer Hidrólise, 709

Síntese de Triacilgliceróis Ocorre durante o Jejum como Parte de um Ciclo Triacilglicerol-Ácido Graxo Via Gliceroneogênese, 709

- 17.6** UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS PARA PRODUÇÃO DE ENERGIA, 709
 β -Oxidação de Ácidos Graxos de Cadeia Linear É um Importante Processo de Produção de Energia, 710
 Rendimento Energético da β -Oxidação de Ácidos Graxos, 713
 Comparação entre Síntese e Oxidação de Ácidos Graxos, 714
 β -Oxidação de Alguns Ácidos Graxos Requer Etapas Adicionais, 714
 Corpos Cetônicos São Formados a partir de Acetil-CoA, 717
 Utilização de Corpos Cetônicos por Tecidos Não-Hepáticos Requer a Formação de Acetoacetil-CoA, 718
 A Oxidação em Peroxissomos de Ácidos Graxos Cumpre Muitas Funções, 720
- 17.7** REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE LIPÍDEOS, 721
 Regulação no Estado Alimentado, 721
 Regulação no Estado de Jejum, 721
 Regulação da Oxidação de Ácidos Graxos, 721
 Ácidos Graxos como Moléculas Regulatórias, 722

18 Metabolismo de Lipídeos II: Vias do Metabolismo de Lipídeos Especiais, 727

Robert H. Glew

CONCEITOS CHAVES

- 18.1** INTRODUÇÃO, 728
- 18.2** FOSFOLIPÍDEOS, 728
 Fosfolípidos Contêm Ácido Fosfatídico Ligado a uma Base, 728
 Fosfolípidos de Membranas Desempenham uma Variedade de Funções, 730
 Biossíntese de Fosfolípidos, 733
 Distribuição Assimétrica de Ácidos Graxos em Fosfolípidos Deve-se a Reações de Remodelamento, 735
 Plasmalogênios São Sintetizados a Partir de Alcoóis Graxos, 736
- 18.3** COLESTEROL, 738
 Colesterol É Amplamente Distribuído nas Formas Livre e Esterificada, 738
 Colesterol É Sintetizado a Partir de Acetil-CoA, 739
 Lipoproteínas Plasmáticas, 741
 Síntese do Colesterol É Cuidadosamente Regulada, 745
 Colesterol É Excretado Primariamente como Ácidos Biliares, 747
- 18.4** ESFINGOLIPÍDEOS, 748
 Síntese de Esfingosina, 748
 Ceramidas São Amidas de Ácidos Graxos Derivadas de Esfingosina, 749
 Esfingomielina É um Esfingolípido que Contém Fósforo, 749

Glicosfingolípídeos Geralmente Contêm Galactose ou Glicose, 749
 Esfingolípídeos São Doenças Lisossomais de Armazenamento, 753

- 18.5** PROSTAGLANDINAS E TROMBOXANES, 756
 Prostaglandinas e Tromboxanes São Derivados de Ácidos Monocarboxílicos, 756
 Síntese de Prostaglandinas Envolve uma Ciclooxigenase, 757
 Prostaglandinas Têm Muitos Efeitos Fisiológicos, 760
- 18.6** LIPOXIGENASE E ÁCIDOS OXIEICOSATETRAENOICOS, 761
 Ácidos Mono-Hidroperoxieicosatetraenoicos São Produtos da Ação da Lipoxigenase, 761
 Leucotrienos e Ácidos Hidroxieicosatetraenoicos São Hormônios Derivados de HPETEs, 762
 Leucotrienos e HETEs Afetam Vários Processos Fisiológicos, 762

19 Metabolismo de Aminoácidos, 771

Marguerite W. Coomes

CONCEITOS CHAVES

- 19.1** INCORPORAÇÃO DE NITROGÊNIO EM AMINO-ÁCIDOS, 772
 A Maioria dos Aminoácidos É Obtida da Dieta, 772
 Grupos Amino São Transferidos de Um Aminoácido para Formar Outro, 773
 Piridoxal Fosfato É Cofator das Aminotransferases, 775
 Glutamato Desidrogenase Incorpora e Produz Amônia, 776
 Amônia Livre É Incorporada em, e Produzida a Partir de Glutamina, 777
 Aminoácido Oxidases Removem Grupos Amino, 778
- 19.2** TRANSPORTE DE NITROGÊNIO PARA O FÍGADO E O RIM, 778
 Proteína É Constantemente Degradada, 778
 Amônia É Liberada no Fígado e no Rim, 779
- 19.3** CICLO DA UREIA, 779
 Átomos de Nitrogênios da Ureia Vêm de Amônia e Aspartato, 779
 A Síntese de Ureia Requer Cinco Enzimas, 780
 A Síntese da Ureia É Regulada por um Efetor Alostérico e por Indução Enzimática, 781
 Doenças Metabólicas da Síntese da Ureia Têm Graves Consequências, 782
- 19.4** SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS NÃO-ESSENCIAIS, 783
- 19.5** DEGRADAÇÃO DE AMINOÁCIDOS, 785
 Aminoácidos Não-essenciais, 785
 Aminoácidos Essenciais, 787
 Aminoácidos de Cadeia Ramificada, 795
- 19.6** IMPORTANTES METABÓLITOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS, 802
 Metabólitos Feitos de Mais de um Aminoácido, 809
 Glutamina, 811

- 19.7** BIODISSÍNTese DO HEME, 814
Enzimas Envolvidas na Biossíntese do Heme, 814
ALA Sintase Catalisa a Etapa Limitante da Velocidade da Biossíntese do Heme, 818
Porfirias, 819
- 19.8** CATABOLISMO DO HEME, 820
A Bilirrubina É Conjugada para Formar Bilirrubina Diglucuronídeo no Fígado, 821
Hemólise Intravascular Requer a Remoção do Ferro, 824

20 Metabolismo de Purina e Pirimidina Nucleotídeos, 831

Joseph G. Cory e Ann H. Cory

CONCEITOS CHAVES

- 20.1** INTRODUÇÃO, 832
- 20.2** FUNÇÕES METABÓLICAS DOS NUCLEOTÍDEOS, 832
Distribuição de Nucleotídeos Varia com o Tipo de Célula, 832
- 20.3** 5'-FOSFORRIBOSIL-1-PIROFOSFATO E GLUTAMINA NA SÍNTESE *DE NOVO* DE NUCLEOTÍDEOS, 833
5'-Fosforribosil-1-pirofosfato, 833
- 20.4** SÍNTESE DE PURINA NUCLEOTÍDEOS, 836
Formação de IMP, 836
Síntese de Purina Nucleotídeos É Muito Regulada, 836
Bases Púricas e Nucleotídeos São Recuperados para Formar Novamente Nucleotídeos, 839
Purinas Nucleotídeos São Interconvertidos para Equilibrar os Níveis Celulares de Nucleotídeos de Adenina e Guanina, 840
- 20.5** GTP É O PRECURSOR DE TETRA-HIDROBIOTERINA, 842
- 20.6** ÁCIDO ÚRICO É O PRODUTO FINAL DA DEGRADAÇÃO DE PURINAS NO HOMEM, 845
- 20.7** METABOLISMO DE PIRIMIDINA NUCLEOTÍDEOS, 846
Síntese de Pirimidina Nucleotídeos, 846
Síntese de Pirimidina Nucleotídeos É Regulada no Nível da Carbamoil Fosfato Sintetase II, 848
Bases Pirimídicas São Recuperadas para Formar Novamente Nucleotídeos, 849
- 20.8** FORMAÇÃO DE DESOXIRRIBONUCLEOTÍDEOS, 849
Desoxirribonucleotídeos São Formados por Redução de Ribonucleosídeos 5'-Difosfatos, 849
Síntese de Desoxitimidilato Requer N^5 , N^{10} -Metileno H_4 Folato, 850
Interconversões de Pirimidinas: Desoxirribopirimidina Nucleosídeos e Nucleotídeos, 851
- 20.9** DEGRADAÇÃO DE PIRIMIDINA NUCLEOTÍDEOS, 851

- 20.10** NUCLEOSÍDEO E NUCLEOTÍDEO QUINASES, 852
- 20.11** ENZIMAS QUE METABOLIZAM NUCLEOTÍDEOS EM FUNÇÃO DO CICLO CELULAR, 853
- 20.12** SÍNTESE DE COENZIMAS NUCLEOTÍDEOS, 854
- 20.13** AGENTES QUIMITERÁPICOS QUE INTERFEREM COM O METABOLISMO DE PURINA E PIRIMIDINA NUCLEOTÍDEOS, 855
Inibidores do Metabolismo de Purina e Pirimidina Nucleotídeos, 856
Base Bioquímica para a Resposta a Agentes Quimioterápicos, 860

21 Inter-relações Metabólicas, 865

Robert A. Harris e David W. Crabb

CONCEITOS CHAVES

- 21.1** INTRODUÇÃO, 866
- 21.2** CICLO JEJUM-ALIMENTAÇÃO, 869
No Estado Bem Alimentado a Dieta Supre as Necessidades Energéticas, 869
No Estado de Jejum Inicial a Glicogenólise Hepática Mantém a Glicose Sanguínea, 870
O Estado de Jejum Requer Gluconeogênese a partir de Aminoácidos e Glicerol, 871
No Estado de Realimentação Inicial, o Glicogênio É Formado pela Via Indireta, 873
Importantes Interações Metabólicas Interórgãos, 874
Necessidades Energéticas, Reservas e Homeostase Calórica, 874
Cinco Fases da Homeostase da Glicose, 876
- 21.3** MECANISMOS ENVOLVIDOS NA MUDANÇA DO METABOLISMO HEPÁTICO ENTRE OS ESTADOS BEM ALIMENTADO E DE JEJUM, 879
Disponibilidade de Substratos Controla Muitas Vias Metabólicas, 879
Efeitos Alostéricos Regulam Enzimas-Chaves, 879
Modificação Covalente Regula Enzimas-Chaves, 881
Mudanças nas Quantidades de Enzimas-Chaves Fornecem Adaptações de Longo Prazo, 885
- 21.4** INTER-RELAÇÕES METABÓLICAS DE TECIDOS EM VÁRIOS ESTADOS NUTRICIONAIS E HORMONAIS, 888
Obesidade, 888
Fazendo Dieta, 889
Diabetes Mellitus Tipo 2, 889
Diabetes Mellitus Tipo 1, 890
Câncer, 892
Exercício Aeróbico e Anaeróbico, 894
Gravidez, 895
Lactação, 896
Estresse e Trauma, 896
Doença Hepática, 897
Doença Renal, 897
Consumo de Álcool, 898
Equilíbrio Ácido-Base, 898
Cólón, 900

22 Bioquímica dos Hormônios, 907

Thomas J. Schmidt

CONCEITOS CHAVES

- 22.1** INTRODUÇÃO, 908
- 22.2** HORMÔNIOS E O SISTEMA DE CASCATA HORMONAL, 909
Os Sistemas de Cascata Amplificam os Sinais Específicos, 909
Importantes Hormônios Polipeptídicos e Suas Ações, 911
- 22.3** SÍNTESE DE HORMÔNIOS POLIPEPTÍDICOS E DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS 916
Hormônios Polipeptídicos: Codificação Gênica, 916
Hormônios Derivados de Aminoácidos, 918
Inativação e Degradação de Hormônios Derivados de Aminoácidos, 920
- 22.4** PROTEÍNAS DE SINALIZAÇÃO HORMONAL, 921
Visão Geral da Sinalização, 921
Sistemas Hormonais Cíclicos, 923
Ciclo Ovariano É Controlado pela Secreção Pulsátil e Cíclica de Hormônio Liberador de Gonadotropina, 924
- 22.5** RECEPTORES HORMONAIIS DE MEMBRANA, 926
Algumas Interações Hormônio-Receptor Envolvem Múltiplas Subunidades Hormonais, 926
Internalização de Receptores, 929
- 22.6** CASCATAS HORMONAIIS INTRACELULARES: PROTEÍNA QUINASES, 931
Receptor de Insulina: Transdução por Tirosina Quinase, 931
Atividade da Vasopressina: Proteína Quinase A, 933
Hormônio Liberador de Gonadotropina (GnRH): Proteína Quinase C, 933
Atividade do Fator Natriurético Atrial (ANF): Proteína Quinase G, 936
- 22.7** HORMÔNIOS ESTEROIDES, 938
Estrutura e Funções dos Hormônios Esteroides, 938
Biossíntese de Hormônios Esteroides, 940
Metabolismo de Hormônios Esteroides, 942
Regulação da Síntese de Hormônios Esteroides, 943
Vitamina D₃, 949
Transporte de Hormônios Esteroides: Proteínas Plasmáticas de Ligação, 949
- 22.8** RECEPTORES DE HORMÔNIOS ESTEROIDES, 950
Hormônios Esteroides Ligam-se a Proteínas Receptores Intracelulares, 950
Receptores Órfãos, 955
Regulação Negativa (*Down-regulation*) do Receptor de Esteroide pelo Ligante, 955
Receptores Nucleares de Hormônios, Coativadores e Correpresores, 956
Efeitos Não-Genômicos de Esteroides, 956

Parte V**PROCESSOS FISIOLÓGICOS****23** Biologia Molecular da Célula, 961

Thomas E. Smith

CONCEITOS CHAVES

- 23.1** TECIDO NERVOSO: METABOLISMO E FUNÇÃO, 963
Conceitos Essenciais, 963
ATP e Potencial Elétrico Transmembrânico em Neurônios, 965
Interação Neurônio–Neurônio Ocorre por Meio de Sinapses, 966
Síntese, Armazenamento e Liberação de Neurotransmissores, 968
Terminação de Sinais em Junções Sinápticas, 970
Neuropeptídeos São Derivados de Proteínas Precursoras, 975
- 23.2** O OLHO: METABOLISMO E VISÃO, 976
Córnea Deriva ATP do Metabolismo Aeróbico, 976
Cristalino Consiste Principalmente de Água e Proteína, 977
Retina Deriva ATP de Glicólise Anaeróbica, 978
Transdução Visual Envolve Eventos Fotoquímicos, Bioquímicos e Elétricos, 978
Bastonetes e Cones São Células Fotorreceptoras, 980
Visão de Cores Origina-se nos Cones, 987
- 23.3** MOTORES MOLECULARES E PROTEÍNAS ASSOCIADAS, 990
Contração Muscular, 990
Músculo Esquelético: Organização Estrutural de Seus Componentes, 991
Contração do Músculo Esquelético, 997
Músculo Cardíaco: Estrutura e Contração, 1000
Contração do Músculo Liso: Regulação por Cálcio, 1001
Reservatórios de Energia para Contração Muscular, 1002
Outras Classes de Miosinas e Motores Moleculares, 1002
- 23.4** MECANISMO DE COAGULAÇÃO DO SANGUE, 1005
Processos Bioquímicos da Hemostasia, 1005
Fase Pró-Coagulante da Hemostasia (Fase 1), 1007
Algumas Propriedades das Proteínas Envolvidas na Formação do Coágulo, 1009
Fase Anticoagulante da Hemostasia (Fase 2), 1012
Fase Fibrinolítica da Hemostasia (Fase 3), 1016
Papel dos Resíduos de Gla nos Fatores da Coagulação do Sangue, 1017

24 Ciclo Celular, Morte Celular Programada e Câncer, 1027

Richard M. Schultz

CONCEITOS CHAVES

- 24.1** INTRODUÇÃO, 1028

- 24.2** CICLO DE DIVISÃO CELULAR, 1028
Regulação do Ciclo Celular, 1029
Transdução de Sinal de Fator de Crescimento, 1031
- 24.3** APOPTOSE: MORTE CELULAR PROGRAMADA, 1034
Principais Vias da Apoptose, 1034
Indução de Apoptose por p53, 1037
Vias da MAPK Regulam a Morte Celular e a Sobre-
vivência Celular, 1038

- 24.4** CÂNCER, 1039
Oncogenes e Genes Supressores de Tumor, 1039
Propriedades de Células de Câncer, 1040
Múltiplas Mutações São Necessárias para Formar
um Câncer, 1043
Heterogeneidade Genética e Bioquímica no Cânc-
er, 1043
Agentes Mutagênicos e Promotores Causam Cânc-
er, 1046
Análise Bioquímica de Cânceres Individuais, 1047

25 Digestão e Absorção de Constituintes Nutricio-
nais Básicos, 1053

Ulrich Hopfer

CONCEITOS CHAVES

- 25.1** INTRODUÇÃO, 1054
Tipos de Nutrientes, 1054
Vários Órgãos Gastrointestinais Contribuem para a
Digestão de Alimentos, 1054
- 25.2** CONSIDERAÇÕES GERAIS, 1056
Diferentes Locais de Digestão, 1056
Enzimas Digestivas São Secretadas como Pró-Enzi-
mas, 1057
Secreção É Regulada por Muitos Secretagogos,
1057
- 25.3** TRANSPORTE EPITELIAL, 1061
Transporte de Solutos Pode Ser Transcelular ou
Paracelular, 1061
Absorção de NaCl Depende de ATPase Trocadora
de Na⁺/K⁺, Transportadores de Membrana e Ca-
nais, 1061
Secreção de NaCl Depende da ATPase Trocadora
de Na⁺/K⁺, Transportadores de Membrana e Ca-
nais, 1062
Gradientes de Concentração de Íons e Potenciais
Elétricos Energizam o Transporte de Nutrientes,
1066
Células Gástricas Parietais Secretam HCl, 1067
- 25.4** DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS, 1068
As Peptidases Garantem Digestão Eficiente de
Proteínas, 1068
Transportadores de Aminoácidos e de Di- e Tripep-
tídeos, 1071
- 25.5** DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS,
1073
Dissacarídeos e Polissacarídeos Requerem Hidrólise,
1073
Transportadores de Monossacarídeos, 1076
- 25.6** DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LIPÍDEOS, 1076

Digestão de Lipídeos Requer Vencer sua Limitada
Solubilidade em Água, 1076
Lipídeos São Digeridos pelas Lipases Gástrica e
Pancréatica, 1076
Micelas de Ácidos Biliares Solubilizam Lipídeos
Durante a Digestão, 1078
A Maioria dos Lipídeos Absorvidos É Incorporada
em Quilomícrons, 1080

- 25.7** METABOLISMO DE ÁCIDOS BILIARES, 1083
Química e Síntese de Ácidos Biliares, 1083
Transporte de Ácidos Biliares, 1083

26 Vitaminas e Minerais: Necessidades e Função,
1089

Stephen G. Chaney

CONCEITOS CHAVES

- 26.1** INTRODUÇÃO, 1090
- 26.2** AVALIAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO, 1090
- 26.3** INGESTÃO DIETÉTICA DE REFERÊNCIA, 1091
- 26.4** VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS, 1092
Vitamina A É Derivada de Carotenoides de Plan-
tas, 1092
Síntese de Vitamina D Requer Luz do Sol, 1094
Vitamina E É uma Mistura de Tocoferóis e Toco-
trienóis, 1098
Vitamina K É um Derivado de Quinona, 1099
- 26.5** VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS, 1100
- 26.6** VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS LIBERADO-
RAS DE ENERGIA, 1102
Tiamina Forma a Coenzima Tiamina Pirofosfato,
1102
Riboflavina Forma as Coenzimas FAD e FMN, 1103
Niacina Forma as Coenzimas NAD e NADP, 1103
Piridoxina (Vitamina B₆) Forma a Coenzima Pirido-
xal Fosfato, 1105
Ácido Pantotênico e Biotina Formam Coenzimas
Envolvidas no Metabolismo Energético, 1105
Ácido α-Lipoico Desempenha Papéis Múltiplos no
Corpo, 1106
- 26.7** VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS HEMATOPOI-
ÉTICAS, 1106
Ácido Fólico Funciona como Tetra-hidrofolato no
Metabolismo de Um Carbono, 1106
Vitamina B₁₂ (Cobalamina) Contém Cobalto num
Anel Tetrapirrólico, 1108
- 26.8** OUTRAS VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS, 1109
Ácido Ascórbico Funciona em Reações de Redução
e Hidroxilação, 1109
Colina e Carnitina Desempenham Várias Funções,
1111
- 26.9** MACROMINERAIS, 1112
Cálcio Tem Muitas Funções Fisiológicas, 1112
Magnésio É Requerido por Muitas Enzimas, 1112
- 26.10** MINERAIS TRAÇOS, 1112
Deficiência de Ferro Causa Anemia e Imunocom-
petência Diminuída, 1112

Iodo É Incorporado a Hormônios da Tireoide, 1118
 Zinco É Requerido por Muitas Proteínas, 1118
 Cobre É um Cofator de Enzimas Importantes, 1119
 Cromo É um Componente da Cromodulina, 1120
 Selênio É Encontrado em Selenoproteínas, 1120
 Manganês, Molibdênio, Fluoreto e Boro São Elementos Traços Essenciais, 1121

26.11 A DIETA NORTE-AMERICANA: FATO E FALÁCIA, 1121

26.12 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL NA PRÁTICA CLÍNICA, 1121

26.13 NUTRIGENÔMICA – O FUTURO DA NUTRIÇÃO, 1122

27 Macronutrientes: Efeitos Metabólicos e Implicações para a Saúde, 1129

Stephen G. Chaney

CONCEITOS CHAVES

27.1 INTRODUÇÃO, 1130

27.2 METABOLISMO ENERGÉTICO, 1130
 O Conteúdo Energético dos Alimentos É Medido Primariamente em Quilocalorias, 1130
 O Gasto de Energia É Influenciado por Quatro Fatores, 1130

27.3 METABOLISMO DE PROTEÍNAS, 1131
 As Proteína da Dieta Desempenha Muitas Funções, Incluindo a Produção de Energia, 1131
 O Balanço Nitrogenado Relaciona a Ingestão com a Excreção de Nitrogênio, 1131
 Aminoácidos Essenciais Precisam Estar Presentes na Dieta, 1131
 A Economia de Proteínas Está Relacionada com o Conteúdo na Dieta de Carboidratos e Gorduras, 1132
 Necessidades de Proteína do Adulto Normal, 1132
 As Necessidades de Proteína São Aumentadas

Durante o Crescimento e em Doenças, 1133

27.4 DESNUTRIÇÃO PROTEICO-ENERGÉTICA, 1133

27.5 EXCESSO DE INGESTÃO PROTEICO-ENERGÉTICA, 1135
 Obesidade Tem Componentes Dietéticos e Genéticos, 1136
 Obesidade, Resistência a Insulina, Síndrome Metabólica e Diabetes Tipo 2, 1137
 A Obesidade Tem Implicações Significativas para a Saúde, 1139

27.6 CARBOIDRATOS, 1139

27.7 GORDURAS, 1139

27.8 FIBRAS, 1140

27.9 COMPOSIÇÃO DOS MACRONUTRIENTES DA DIETA, 1142
 A Composição da Dieta Afeta o Colesterol Sérico, 1142
 Carboidratos, Índice Glicêmico e Carga Glicêmica, 1144
 As Necessidades Nutricionais de Proteína São Atendidas Misturando-se Proteínas Vegetais e Animais, 1145
 Fibras de Fontes Variadas São Desejáveis, 1145
 Recomendações Dietéticas, 1145

27.10 NUTRIGENÉTICA E COMPOSIÇÃO DIETÉTICA, 1147

Apêndice: Revisão de Química Orgânica, 1155

Carol N. Angstadt

Glossário, 1167

Francis Vella

Índice Remissivo, 1199

Correlações Clínicas



1 Estrutura da Célula Eucariótica

- 1.1 Condições Médicas Anormais Refletidas no pH do Sangue, 7
- 1.2 Importância do HCO_3^- do Sangue na Acidose Metabólica, 11
- 1.3 Envelhecimento Acelerado e o Núcleo Celular, 16
- 1.4 Doenças Mitocondriais, 19
- 1.5 Enzimas Lisossomais e Gota, 20
- 1.6 Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal, 21
- 1.7 Doenças da Biogênese de Peroxissomos (PBD), 22

2 DNA e RNA: Composição e Estrutura

- 2.1 Vacinas de DNA, 32
- 2.2 Uso Diagnóstico de Matrizes (*Arrays*) de DNA em Medicina e Genética, 43
- 2.3 Antibióticos Antitumorais que Mudam a Forma do DNA, 46
- 2.4 Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal, 50
- 2.5 Telomerase Como Alvo para Agentes Anticâncer, 50
- 2.6 Expansão de Repetições de Tripletes de DNA e Doença Humana, 52
- 2.7 Topoisomerases no Tratamento de Doenças, 56
- 2.8 Tratamentos Epigenéticos para o Câncer, 61
- 2.9 Resistência de *Staphylococcus* à Eritromicina, 69

3 Proteínas I: Composição e Estrutura

- 3.1 Proteínas Plasmáticas no Diagnóstico de Doenças, 92
- 3.2 Diferenças em Insulinas Usadas no Tratamento de Diabetes Mellitus, 94
- 3.3 Hiperlipoproteinemias, 113
- 3.4 Hipolipoproteinemias, 114
- 3.5 Hemoglobina Glicosilada, HbA_{1c} , 117
- 3.6 Doenças de Prions e Proteínas Como Agentes Infectiosos: Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis Humanas (TSEs), 118
- 3.7 Uso de Análise de Aminoácidos no Diagnóstico de Doenças, 131

4 Replicação, Recombinação e Reparo do DNA

- 4.1 A Quimioterapia Pode Ter Como Alvos Precursores da Síntese de DNA, 148

- 4.2 Análogos de Nucleosídeos e Resistência a Drogas na Terapia do HIV, 150
- 4.3 Topoisomerases Como Antibióticos, 158
- 4.4 Câncer e o Ciclo Celular, 163
- 4.5 Recombinação e Câncer, 164
- 4.6 Recombinação e Terapia Gênica, 169
- 4.7 Cisplatina e o *Tour de France*, 170
- 4.8 Análogos da Base Tiopurina Como Drogas, 171
- 4.9 Medicina Personalizada, 172
- 4.10 Xeroderma Pigmentoso, 175
- 4.11 Reparo de Pareamento Errado e Câncer, 177

5 RNA: Transcrição e Processamento do RNA

- 5.1 Antibióticos e Toxinas que Têm RNA Polimerase Como Alvo, 191
- 5.2 Síndrome do X Frágil: Uma Doença da Cromatina? 195
- 5.3 Envolvimento de Fatores de Transcrição na Carcinogênese, 197
- 5.4 Talassemia Decorrente de Defeitos na Síntese de RNA Mensageiro, 202
- 5.5 Autoimunidade em Doenças do Tecido Conjuntivo, 203
- 5.6 Enzimas de Edição de Ácidos Nucleicos: Uma Defesa Antiviral, Bem Como um Modo de Alterar a Expressão Gênica, 206
- 5.7 Envolvimento de MicroRNAs na Oncogênese, 208
- 5.8 Síndrome de Cockayne, 209

6 Síntese de Proteínas: Tradução e Modificações Pós-Tradução

- 6.1 Mutações Silenciosas Podem Não Ser Silenciosas: (1) Síndrome Progeria de Hutchinson–Gilford e (2) Gene de Resistência a Múltiplas Drogas 1, 220
- 6.2 Mutações com Sentido Errado: Hemoglobinopatias, 220
- 6.3 Mutações Que Geram um Códon de Terminação, 221
- 6.4 α -Talassemia, 221
- 6.5 Mudança na Fase de Leitura (*Frameshifting*) Programada na Biossíntese de Proteínas de HIV, 223
- 6.6 Mutações em rRNA e tRNA Mitocondriais Resultam em Surdez Induzida por Antibiótico, 235
- 6.7 Deleção de um Códon, Enovelamento Incorreto e Degradação Prematura: Fibrose Cística, 236
- 6.8 Doenças de Direcionamento para Lisossomos:

- Doença da Célula I, 243
- 6.9 Terapia por Reposição de Enzima para Doenças Lisossomais de Acúmulo, 244
- 6.10 Importação Mitocondrial de Proteína Defectiva e Doença, 245
- 6.11 Hiperproinsulinemia Familiar, 247
- 6.12 Ausência de Modificação Pós-Tradução: Deficiência Múltipla de Sulfatases, 248
- 6.13 Defeitos na Síntese de Colágeno, 251
- 6.14 Enovelamento Errado de Proteína e Agregação: Doença de Huntington e Doença de Alzheimer, 256
- 6.15 Defeitos no Sistema Ubiquitina-Proteassomo, 257

7 DNA Recombinante e Biotecnologia

- 7.1 Reação de Polimerase em Cadeia (*Polymerase Chain Reaction*), 268
- 7.2 PCR em Tempo Real Quantitativo (qRT-PCR) na Análise de um Gene Associado com Câncer de Próstata, 269
- 7.3 Mapas de Restrição e Evolução, 271
- 7.4 Sequenciamento Direto de DNA para Diagnóstico da Síndrome de Bloom: uma Doença Genética, 273
- 7.5 Análise por PCR Multiplex de Defeitos no Gene da HGPRTase na Síndrome de Lesch-Nyhan, 279
- 7.6 Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição Determina a Origem Clonal de Tumores, 282
- 7.7 Polimorfismo de Conformação de Cadeia Única para Detecção de Mutações Espontâneas que Podem Levar a SIDA, 284
- 7.8 O Uso de Camundongo Transgênico com Cromossomo Artificial de Levedura (YAC) para Estudar a Doença de Huntington, 290
- 7.9 O Uso de *Chromosome Walking e Jumping* para Identificar o Gene da Fibrose Cística, 292
- 7.10 Mutagênese Sítio-Dirigida de Colágeno Tipo VII (C7), 297
- 7.11 Regulação da Expressão Gênica Mediada por siRNA, 301
- 7.12 Terapia Gênica: Genes Normais Podem Ser Introduzidos em Células com Genes Defectivos, 302
- 7.13 Modelos de Animais Transgênicos, 304
- 7.14 Camundongos *Knockout* para Definir um Papel para o Purinoceptor P2Y₁, 305
- 7.15 Técnica de Micromatrizes (*Microarray*) para Detectar e Tratar Doenças, 308

8 Regulação da Expressão Gênica

- 8.1 Resistência Transmissível a Múltiplas Drogas, 329
- 8.2 O Patógeno Bacteriano do Estômago: *Helicobacter pylori*, 330
- 8.3 Síndrome de Rubstein-Taybi, 332
- 8.4 O Tamoxifeno e o Receptor de Estrógeno Como Alvo, 339
- 8.5 Fatores de Transcrição e Doença Cardiovascular, 339

- 8.6 Tratamento de Câncer Usando Drogas Que Têm Como Alvo a Modificação de Histonas e de DNA: Terapia Epigenética, 341

9 Proteínas II: Relações Estrutura-Função em Famílias de Proteínas

- 9.1 As Proteínas do Complemento, 351
- 9.2 Funções de Diferentes Classes de Anticorpos, 352
- 9.3 Imunização, 353
- 9.4 Formação de Fibrina em um Infarto do Miocárdio e Uso de Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante (rt-PA), 358
- 9.5 Envolvimento de Serino Proteases na Metástase de Células Tumorais, 360
- 9.6 Hemoglobinopatias, 368

10 Enzimas: Classificação, Cinética e Controle

- 10.1 Hidrólise de Asparaginase e Leucemia, 395
- 10.2 Mutações de um Sítio de Ligação de Coenzima Resulta em Doença Clínica, 404
- 10.3 Um Caso de Gota Demonstra Duas Fases no Mecanismo de Ação Enzimática, 415
- 10.4 Efeito Fisiológico de Mudanças nos Valores de K_m de Enzimas, 416
- 10.5 Labilidade Térmica da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase Resulta em Anemia Hemolítica, 419
- 10.6 Isoenzimas da Álcool Desidrogenase com Diferentes pHs Ótimos, 420
- 10.7 Inibidores de Xantina Oxidase Isolados de Plantas, 421
- 10.8 Planejamento de um Inibidor Seletivo, 422
- 10.9 Um Caso de Envenenamento, 425
- 10.10 Cogumelos e Metabolismo de Álcool, 426
- 10.11 Testosterona e Câncer de Próstata, 426
- 10.12 Produtos Naturais Como Inibidores de Enzimas, 427
- 10.13 Um Caso de Gota Demonstra a Diferença entre um Sítio Alostérico e um Sítio de Ligação de Substrato, 428
- 10.14 Ambiguidade no Ensaio de Enzimas Mutadas, 429
- 10.15 Identificação e Tratamento de uma Deficiência Enzimática, 433

11 Os Citocromos P450 e Óxido Nítrico Sintase

- 11.1 Hiperplasia Adrenal Congênita: Deficiência de CYP21A2, 452
- 11.2 Produção de Hormônios Esteroides Durante a Gestação, 452
- 11.3 Inibição de Citocromo P450: Interações Droga-Droga e Efeitos Adversos, 455
- 11.4 Papel do Citocromo P450 2E1 na Toxicidade Hepática Induzida por Acetaminofen, 457

- 11.5 Indução de Citocromo P450: Interações Droga-Droga e Efeitos Adversos, 458
- 11.6 Polimorfismos Genéticos de Enzimas P450, 460
- 11.7 Polimorfismos Genéticos de NADPH-Citocromo P450 Redutase: Síndrome de Antley-Bixler, 461
- 11.8 O Mecanismo de Ação de Sildenafil, 465
- 11.9 Superprodução de Óxido Nítrico no Choque Séptico, 466
- 11.10 História e Efeitos Biológicos da Nitroglicerina, 467
- 11.11 Usos Terapêuticos de Óxido Nítrico Inalado, 468
- 11.12 O Papel de eNOS na Disfunção Endotelial, 469

12 Membranas Biológicas: Estrutura, Receptores e Transporte de Solutos

- 12.1 Lipossomos como Carregadores de Drogas, Proteínas e Ácidos Nucleicos, 486
- 12.2 Anomalias na Fluidez de Membranas Celulares em Doenças, 492
- 12.3 O Rim de Mamíferos e as Aquaporinas, 500
- 12.4 Doenças Que se Devem à Perda de Sistemas de Transporte de Membranas, 507
- 12.5 Fibrose Cística e o Canal de Cl⁻, 516
- 12.6 Doenças Que Envolvem a Superfamília de Transportadores ABC, 518

13 Fundamentos da Transdução de Sinal

- 13.1 Família de Receptores Tirosina Quinases ErbB/HER Como Alvos para Quimioterapia do Câncer, 539
- 13.2 Antagonistas Endógenos de Receptores de Interleucina-1 Como Terapia para Doenças Inflamatórias, 541
- 13.3 Receptores de Quimiocinas Acoplados a Proteína G como Alvos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), 543
- 13.4 Mutações em Proteína G em Tumores de Glândula Pituitária e Doenças Endócrinas, 545
- 13.5 Alterações na Sinalização do Receptor β -Adrenérgico na Insuficiência Cardíaca Congestiva, 547
- 13.6 Sinalização por Óxido Nítrico/cGMP Como Alvos Terapêuticos em Doenças Cardíacas e Vasculares, 550

14 Bioenergética, Mitocôndria e Metabolismo Oxidativo

- 14.1 Deficiência de Piruvato Desidrogenase, 571
- 14.2 Deficiência de Fumarase, 574
- 14.3 Envenenamento por Cianeto, 589
- 14.4 Neuropatia Óptica Hereditária de Leber, 600
- 14.5 Miopatias Mitocondriais Decorrentes de Mutações em Genes de tRNA Mitocondrial, 600
- 14.6 Intolerância a Exercício em Pacientes com Mutações no Citocromo *b*, 601
- 14.7 NADPH Oxidase (NOX) na Saúde e na Doença, 603
- 14.8 Lesão por Reperfusão do Miocárdio, 604

15 Metabolismo de Carboidratos I: Principais Vias Metabólicas e Seu Controle

- 15.1 Álcool e Barbituratos, 622
- 15.2 Envenenamento por Arsênio, 624
- 15.3 Intolerância a Frutose, 626
- 15.4 Diabetes Mellitus, 628
- 15.5 Acidose Lática, 630
- 15.6 “Picles” de Porco e Hipertermia Maligna, 631
- 15.7 Angina Pectoris e Infarto do Miocárdio, 632
- 15.8 Deficiência de Piruvato Quinase e Anemia Hemolítica, 638
- 15.9 Hipoglicemia e Bebês Prematuros, 639
- 15.10 Hipoglicemia e Intoxicação Alcoólica, 648
- 15.11 Doenças de Armazenamento de Glicogênio, 653

16 Metabolismo de Carboidratos II: Vias Especiais e Glicoconjugados

- 16.1 Deficiência de Glicose 6-Fosfato Desidrogenase, 669
- 16.2 Síndrome de Wernicke-Korsakoff: Anomalias Associadas e Atividade de Transcetolase, 671
- 16.3 Frutoseúria Essencial e Intolerância a Frutose: Deficiência de Frutoquinase e de Frutose 1-Fosfato Aldolase, 673
- 16.4 Galactosemia: Incapacidade de Transformar Galactose em Glicose, 674
- 16.5 Pentosúria: Deficiência de Xilitol Desidrogenase; L-Xilulose Redutase, 675
- 16.6 O Ácido Ascórbico (Vitamina C) É Derivado de Ácido Glucurônico, 675
- 16.7 Ácido Glucurônico: Significado Fisiológico da Formação de Glucuronídeos, 675
- 16.8 Substâncias dos Grupos Sanguíneos, 678
- 16.9 Doenças Congênitas de Glicosilação (CDGs, *congenital disorders of glycosylation*), 681
- 16.10 Defeitos no Catabolismo de Glicoproteínas, 682
- 16.11 Doenças de Glicolípideos, 683
- 16.12 A Heparina É um Anticoagulante, 683
- 16.13 Condrodistrofias Decorrentes de Defeitos de Sulfatação, 686
- 16.14 Mucopolissacaridoses, 687

17 Metabolismo de Lipídeos I: Síntese, Armazenamento e Utilização de Ácidos Graxos e Triacilgliceróis

- 17.1 Obesidade, 697
- 17.2 Papel Chave do Metabolismo de Ácidos Graxos no Diabetes Tipo 2: Um Tributo a J. Denis McGarry, 698
- 17.3 Ciclo Triacilglicerol/Ácido Graxo, 710
- 17.4 Deficiências Genéticas no Transporte por Carnitina ou na Carnitina Palmitoil Transferase, 713
- 17.5 Deficiências Genéticas das Acil-CoA Desidrogenases, 714

- 17.6 Doença de Refsum, 717
- 17.7 Corpos Cetônicos Como Combustíveis: A Dieta de Atkins, 719
- 17.8 Ácidos Graxos como Moléculas Regulatórias, 722

18 Metabolismo de Lipídeos II: Vias do Metabolismo de Lipídeos Especiais

- 18.1 Remoção (*clearance*) de Eritrócitos: Papel da Fosfatidilserina, 731
- 18.2 Síndrome do Desconforto Respiratório, 732
- 18.3 Tratamento da Hipercolesterolemia, 747
- 18.4 Aterosclerose, 747
- 18.5 Diagnóstico da Doença de Gaucher em um Adulto, 756

19 Metabolismo de Aminoácidos

- 19.1 Deficiências de Carbamoil Fosfato Sintetase e de *N*-Acetilglutamato Sintetase, 783
- 19.2 Deficiências de Enzimas do Ciclo da Ureia, 784
- 19.3 Selenoproteínas, 787
- 19.4 Hiperglicinemia Não-Cetótica: Encefalopatia da Glicina, 788
- 19.5 Deficiência de Prolina Desidrogenase, 788
- 19.6 Deficiências na Via do Semialdeído Glutâmico, 788
- 19.7 Fenilcetonúria, 790
- 19.8 Tirosinemias, 791
- 19.9 Alcaptonúria, 793
- 19.10 Homocisteinemia e Homocisteinúria, 794
- 19.11 Doenças Envolvendo Cistina, 795
- 19.12 Doenças do Metabolismo de Ácido Glutárico, 797
- 19.13 Hiperlisinemia e Intolerância à Proteína Lisinúrica, 798
- 19.14 Histidinemia e Deficiência de Formiminotransferase, 799
- 19.15 Doença da Urina em Xarope de Bordo e Outras Doenças das Vias Degradativas de Aminoácidos de Cadeia Ramificada, 801
- 19.16 Acidemia Propiônica e Acidúria Metilmalônica, 803
- 19.17 Hiperossalúria Primária, 804
- 19.18 Deficiência de Metionina Adenosiltransferase (MAT), 805
- 19.19 Mal de Parkinson, 807
- 19.20 Tetra-hidrobiopterina, 809
- 19.21 Albinismo, 810
- 19.22 Deficiência de Triptofano Hidroxilase, 811
- 19.23 Porfíria Intermitente Aguda, 818
- 19.24 Função Citoprotetora da Heme Oxigenase, 820
- 19.25 Hemólise Isoimune Neonatal, 821
- 19.26 Deficiência de Bilirrubina UDP-Glucuronosiltransferase, 822
- 19.27 Elevação da Bilirrubina Conjugada Sérica, 823

20 Metabolismo de Purina e Pirimidina Nucleotídeos

- 20.1 Mutações com Perda de Função da Fosforribosil-pirofosfato Sintetase 1 (PRPS1): Síndrome de Arts, 834
- 20.2 Gota, 835
- 20.3 Síndrome de Lesch–Nyhan, 841
- 20.4 Atividade Citosólica Aumentada de 5'-Nucleotidase, 843
- 20.5 Doenças de Imunodeficiências Associadas a Defeitos na Degradação de Purina Nucleosídeos, 844
- 20.6 Síndrome da Lise Tumoral (TSL), 845
- 20.7 Acidúria Orótica Hereditária, 847
- 20.8 Síndrome da Encefalopatia Neurogastrointestinal Mitocondrial (MNGIE), 853

21 Inter-relações Metabólicas

- 21.1 Obesidade e a Síndrome Metabólica, 866
- 21.2 Desnutrição Proteico-Calórica, 867
- 21.3 Jejum, 868
- 21.4 Coma Hiperglicêmico, Hiperosmolar, 877
- 21.5 Hiperglicemia e Glicação de Proteínas, 877
- 21.6 Diabetes Mellitus Tipo 2, 891
- 21.7 Hipoglicemia e Diabetes, 892
- 21.8 Diabetes Mellitus Tipo 1, 893
- 21.9 Caquexia do Câncer, 893

22 Bioquímica dos Hormônios

- 22.1 Hipopituitarismo, 914
- 22.2 Puberdade Precoce, 924
- 22.3 Atividade Reduzida do Receptor de Insulina Quinase no Diabetes Mellitus Gestacional, 934
- 22.4 Contracepção Oral, 947
- 22.5 Síndrome do Excesso Aparente de Mineralocorticoide, 952
- 22.6 Mutação no Receptor de Mineralocorticoide Resulta em Hipertensão e Toxemia na Gravidez, 954

23 Biologia Molecular da Célula

- 23.1 A Barreira Hemato-Encefálica e Defeitos no Transporte de Glicose, 964
- 23.2 Síndrome Miastênica de Lambert–Eaton, 971
- 23.3 Miastenia Gravis: Um Distúrbio Neuromuscular, 972
- 23.4 Degeneração da Mácula e Perda da Visão, 979
- 23.5 Doença de Niemann–Pick e Retinite Pigmentosa, 981
- 23.6 Retinite Pigmentosa por Mutação do Gene da Periferina, 982
- 23.7 Amaurose Congênita de Leber: Distrofia da Retina Que Leva à Cegueira, 988
- 23.8 Canelopatias de Íons Voltagem-Dependentes, 994

- 23.9 Cardiomiopatias Hipertroóficas Familiares e Mutações em Proteínas Musculares, 994
- 23.10 Cardiomiopatia Dilatada e Mutações na Actina, 996
- 23.11 Subunidades da Troponina como Marcadores do Infarto do Miocárdio, 999
- 23.12 Canais Iônicos e Doença do Músculo Cardíaco, 1001
- 23.13 Mutações Que Afetam Pigmentação: Existe uma Conexão com Motor Molecular? 1003
- 23.14 Defeitos da Via Intrínseca: Deficiência de Pré-caliceína, 1008
- 23.15 Hemofilia Clássica, 1013
- 23.16 Uso do Fator VIIa Recombinante para Controlar Sangramento, 1013
- 23.17 Trombose: Defeitos na Via da Proteína C e Níveis Aumentados de Fatores da Coagulação, 1016

24 Ciclo Celular, Morte Celular Programada e Câncer

- 24.1 Vírus Oncogênicos de DNA, 1041
- 24.2 Droga Anticâncer Molecularmente Dirigida, 1044
- 24.3 Causa Ambiental do Câncer Humano, 1045

25 Digestão e Absorção de Constituintes Nutricionais Básicos

- 25.1 A Cloridorreia Familiar Causa Alcalose Metabólica, 1064
- 25.2 Fibrose Cística no Pâncreas, 1065
- 25.3 Diarreias Bacterianas Toxigênicas e Terapia de Reposição de Eletrólitos, 1066
- 25.4 Autodigestão Triptica e Pancreática, 1070
- 25.5 Enteropatia por Glúten, 1071
- 25.6 Aminoacidúria Neutra: Doença de Hartnup, 1073
- 25.7 Deficiência de Dissacaridases, 1075
- 25.8 Intervenções Farmacológicas para Evitar Absorção de Gordura e Obesidade, 1078

- 25.9 Cálculos de Colesterol, 1081
- 25.10 Absorção de Colesterol, 1082
- 25.11 A-β-Lipoproteinemia, 1083

26 Vitaminas e Minerais: Necessidades e Função

- 26.1 Considerações Nutricionais na Fibrose Cística, 1094
- 26.2 Osteodistrofia Renal, 1096
- 26.3 Considerações Nutricionais em Recém-Nascidos, 1101
- 26.4 Drogas Anticonvulsivantes e Necessidades Vitaminicas, 1101
- 26.5 Considerações Nutricionais em Alcoólatras, 1103
- 26.6 Polimorfismos Genéticos e Necessidades de Ácido Fólico, 1108
- 26.7 Necessidades Nutricionais de Pessoas Idosas, 1110
- 26.8 Dieta e Osteoporose, 1113
- 26.9 Ceruloplasmina e Metabolismo do Ferro, 1116
- 26.10 Hemocromatose, 1117
- 26.11 Testes Clínicos para Anemia por Deficiência de Ferro e Hemocromatose, 1118
- 26.12 Doenças do Metabolismo do Cobre, 1120

27 Macronutrientes: Efeitos Metabólicos e Implicações para a Saúde

- 27.1 Dietas Vegetarianas e Necessidades Proteico-Energéticas de Crianças, 1133
- 27.2 Ingestão de Proteínas na Dieta e Doença Renal, 1134
- 27.3 Oferecendo Proteínas e Calorias Adequadas para Pacientes Hospitalizados, 1135
- 27.4 Carga de Carboidratos e Resistência Atlético, 1140
- 27.5 Dietas Ricas em Carboidratos Versus Dietas Ricas em Gorduras para Diabéticos, 1141
- 27.6 Ácidos Graxos Poli-insaturados e Fatores de Risco para Doença Cardíaca, 1143
- 27.7 Adaptação Metabólica: Relação entre Ingestão de Carboidratos e Triacilglicerol Sérico, 1147

Um Olhar mais Atento



1 Estrutura da Célula Eucariótica

- 1.1 Ácido Carbônico (H_2CO_3) é um Ácido Fraco Importante na Homeostase de Animais, 9
- 1.2 Problemas de pH e Tamponamento, 11

3 Proteínas I: Composição e Estrutura

- 3.1 Clivagem Proteolítica da Proinsulina, 92
- 3.2 Absorbância de Luz Ultravioleta e Visível Mostra uma Dependência Linear de Concentração e Compromisso do Caminho, 136

6 Síntese de Proteínas: Tradução e Modificações Pós-Tradução

- 6.1 Aminoacil-tRNA Sintetases, 218
- 6.2 Estrutura e Função dos Ribossomos, 225
- 6.3 Chaperones do Retículo Endoplasmático, 238
- 6.4 Ubiquitina e SUMO, 257

10 Enzimas: Classificação, Cinética e Controle

- 10.1 Unidades de Energia, 397
- 10.2 Estereoquímica Ajuda a Explicar o Mecanismo de Reações Catalisadas por Enzimas, 403
- 10.3 Abreviações para NAD e NADP, 405
- 10.4 Reações Complexas, 412
- 10.5 Derivação da Equação de Michaelis-Menten, 414
- 10.6 Varredura de Alto Desempenho para Encontrar Inibidores e Ativadores de Enzimas, 427
- 10.7 Ensaios de Laboratório Clínico Empregando Enzimas, 435
- 10.8 Imunoensaios Ligados a Enzimas Empregam Enzimas Como Indicadores, 435

12 Membranas Biológicas: Estrutura, Receptores e Transporte de Solutos

- 12.1 Fosfatidilinositol Têm Muitas Funções, 479
- 12.2 Deslocamento de Grupo e o Ciclo γ -Glutamil, 497

14 Bioenergética, Mitocôndria e Metabolismo Oxidativo

- 14.1 O Ciclo Q para Transferência de Elétrons e Bombeamento de Prótons no Complexo III, 585
- 14.2 Vias de Transferência de Elétrons no Complexo IV, 588
- 14.3 Síntese de ATP em F_1 , 593
- 14.4 Evidência Experimental da Rotação das Subunidades γ e c pela ATP Sintase, 595

15 Metabolismo de Carboidratos I: Principais Vias Metabólicas e Seu Controle

- 15.1 2,3-Bisfosfoglicerato e Altitude Elevada, 620
- 15.2 Gliceraldeído 3-Fosfato Desidrogenase e a Hiperglicemia, 623
- 15.3 Hexoquinase II e Câncer, 626
- 15.4 6-Fosfofruto-2-quinase/Frutose-2,6-bisfosfatase e o Câncer, 637
- 15.5 TIGAR e Câncer, 637
- 15.6 Piruvato Quinase M2 e o Câncer, 638
- 15.7 Glicogênio Fosforilado e Doença de Lafora, 655

19 Metabolismo de Aminoácidos

- 19.1 O Nitrogênio Ureico Sanguíneo e Medida do Balanço Nitrogenado, 774
- 19.2 Mecanismo das Aminotransferases, 775
- 19.3 Ciclo Intercelular de Glutamina, 780
- 19.4 Enzimas Piruvato, 787
- 19.5 Triptofano, Carboidratos e Sono, 796
- 19.6 Lisina e Pipecolato, 799
- 19.7 Urocromo, 823

23 Biologia Molecular da Célula

- 23.1 Estrutura da Acetilcolina Esterase, 973
- 23.2 Estrutura da LeuT-Desimpramina: Uma Pista para o Mecanismo de Recaptação Neuronal de Dopamina, Epinefrina e Serotonina, 973
- 23.3 Mudanças Conformacionais durante a Formação da "Rodopsina Ativa", 987
- 23.4 Homologia de Sequência dos Pigmentos Visuais, 989
- 23.5 Diagnóstico da Cegueira a Cor de John Dalton, 990

- 23.6 Outras Diferenças Físicas e Químicas Entre Bastonetes e Cones, 990
- 23.7 Evidência Experimental das Regiões de Articulação (hinge) e da Parte da Molécula que Promove Agregações, 993
- 23.8 Homologia entre Miosinas de Diferentes Fontes, 995
- 23.9 Evidência de Mudanças Conformacionais na Liberação de P_i e ADP, 1000
- 23.10 Trombomodulina, 1017
- 23.11 Arranjo Estrutural do Ativador de Plasminogênio Tecidual, 1018
- 23.12 Ativação de Zimogênios Envolvidos na Coagulação do Sangue, 1018
- 23.13 Possível Mecanismo de Ação da Vitamina K na Carboxilação de Proteínas, 1018

24 Ciclo Celular, Morte Celular Programada e Câncer

- 24.1 A Família de Proteínas Bcl-2, 1036

25 Digestão e Absorção de Constituintes Nutricionais Básicos

- 25.1 Amidação de Hormônios Peptídicos e Neuropeptídeos, 1060

Prefácio



No início da década de 1980, fomos motivados a preparar a Primeira Edição do **Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas** porque, naquele momento, nenhum texto bioquímico enfatizava os espantosos avanços da segunda metade do século vinte em relação ao nosso conhecimento sobre a bioquímica celular normal e anormal de mamíferos, especificamente a humana. Assim, decidiu-se que, neste texto, o foco da apresentação seria a bioquímica celular básica de eucariotos, com ênfase em células e tecidos de mamíferos. A profundidade e o escopo da apresentação ainda são de um texto de bioquímica básica. Na preparação da Primeira Edição, também queríamos que os estudantes tivessem uma idéia de como a pesquisa bioquímica levou ao entendimento das causas de muitas doenças humanas. Isto foi realizado pela apresentação de descrições da bioquímica de doenças selecionadas em caixas separadas de **Correlações Clínicas**. Estas correlações dão significado à bioquímica, facilitando assim o processo de aprendizado. A popularidade entre os estudantes das correlações clínicas encorajaram-nos a adicionar novas nas edições subsequentes.

Por que uma Sétima Edição?

O crescimento constante da profundidade de nosso conhecimento da bioquímica e dos mecanismos de controle das células e dos tecidos normais foram o incentivo primário para atualizar o conteúdo do livro.

Resultados de pesquisa recente levaram a um entendimento dos eventos moleculares de muitos processos celulares e fisiológicos, que até agora eram muito pouco entendidos, como proteínas da matriz extracelular, morte celular programada, motores moleculares e sinalização celular. Portanto, é conveniente incluir estes e outros tópicos neste livro. Além disso, muitos desses tópicos são agora apresentados em cursos de bioquímica.

Finalmente, também foi necessário reorganizar alguns tópicos, uma vez que a pesquisa descobriu as complexas relações entre muitos processos celulares e tissulares. Ao lado dessas mudanças, o escopo e o número de **Correlações Clínicas** aumentaram, cobrindo tópicos tão diversos como infecções por HIV, hipercolesterolemia, diabetes e doença de Parkinson.

Objetivos e Escopo da Apresentação da Sétima Edição

Os seguintes objetivos foram estabelecidos na Primeira Edição e foram mantidos em todas as edições subsequentes. São eles:

Apresentar uma discussão clara e precisa da bioquímica de células eucarióticas, com ênfase na de tecidos de mamíferos

O escopo e a profundidade da apresentação devem atender às exigências de cursos de bioquímica em nível de graduação superior, de pós-graduação e profissionais

Relacionar eventos bioquímicos em nível celular com processos fisiológicos no animal inteiro

Citar exemplos de processos bioquímicos anormais em doenças humanas

O livro é organizado e escrito de modo que qualquer sequência de tópicos considerada mais adequada pelo instrutor possa ser apresentada. Ao longo deste texto, resultados de pesquisas com organismos não-mamíferos são apresentados se a informação for mais avançada do que a de estudos semelhantes em células de mamíferos. Assim, o livro apresenta uma imagem atual de nosso conhecimento da bioquímica de células eucarióticas.

Mudanças Significativas na Sétima Edição

Todos os capítulos foram atualizados, com inclusão de nova informação e condensação de algum material. Algumas mudanças são:

- Uma discussão expandida sobre microRNAs
- Uma apresentação profunda do complexo de proteínas da lâmina basal, de motores moleculares, morte celular programada e câncer
- Uma apresentação de mecanismos de transporte de membrana, em conformidade com a nomenclatura atual e orientações de pesquisa
- Uma discussão sobre proteínas não-estruturadas

- Uma discussão reorganizada sobre o metabolismo de aminoácidos que separa a síntese, a degradação e as funções dos aminoácidos
- Uma discussão sobre o metabolismo do heme incluída em aminoácidos, o que é a localização mais comum em programas de ensino
- Uma apresentação abrangente da absorção e do transporte de ferro
- Uma discussão inclusiva da função de vitaminas, concentrada em um capítulo
- Uma atualização das bibliografias dos capítulos, com seleção de referências de fontes de fácil acesso, muitas acessíveis na Rede. Referências são geralmente de artigos de revisão e publicações originais; páginas da rede cuidadosamente selecionadas são também apresentadas
- Aproximadamente metade das questões e respostas anotadas são novas nesta edição; são semelhantes às de exames de admissão em cursos de pós-graduação e profissionais, algumas são baseadas em dados apresentados em uma vinheta clínica, e cada grupo de questões tem várias perguntas de solução de problemas

Além disso, em resposta a recomendações de revisores, seções de muitos capítulos foram reorganizadas para um melhor fluxo de informação. Conteúdos relacionados, que em edições anteriores eram apresentados em vários capítulos diferentes, foram consolidados em uma única apresentação. Ilustrações foram atualizadas e novas figuras adicionadas. O adágio “Uma imagem vale por mil palavras” é apropriado, e o leitor é encorajado a estudar as ilustrações porque elas estão lá para esclarecer aspectos confusos de um tópico.

Como nas edições anteriores, há frequentes referências cruzadas entre capítulos.

Novas Características da Sétima Edição

Para facilitar o aprendizado dos estudantes, adicionamos várias características novas ao texto.

- **Conceitos Chaves:** uma lista de Conceitos Chaves aparece no início de cada capítulo para os estudantes usarem como guia à medida que estudam o capítulo e como referência para autoavaliação no final do estudo.
- **Um Olhar mais Atento:** estas caixas contêm informação suplementar sobre o tópico em discussão.
- **Termos Chaves:** uma lista de Termos Chaves aparece no fim de cada capítulo.
- **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM):** números de acesso associados com uma doença

ou enzima no banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) são indicados nos lugares correspondentes no texto. O banco de dados OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim) cataloga doenças conhecidas com um componente genético.

Conteúdo e Organização da Sétima Edição

O conteúdo da sétima edição é dividido em cinco partes principais.

- **Parte I, Estrutura de Macromoléculas,** contém um capítulo introdutório sobre a estrutura da célula eucariótica (Capítulo 1), seguido de dois capítulos sobre a química e a estrutura de ácidos nucleicos (Capítulo 2) e proteínas (Capítulo 3).
- **Parte II, Transmissão da Informação,** começa com capítulos separados sobre a síntese das principais macromoléculas celulares, isto é, DNA (Capítulo 4), RNA (Capítulo 5), e proteínas (Capítulo 6). Um capítulo sobre DNA recombinante e biotecnologia é incluído porque o conhecimento e as técnicas desta área tiveram e continuam a ter um profundo impacto sobre a pesquisa em quase todas as facetas da bioquímica (Capítulo 7). A Parte II termina com um capítulo sobre a Regulação da Expressão Gênica, na qual mecanismos tanto de procariotos como de eucariotos são apresentados (Capítulo 8).
- **Parte III, Funções de Proteínas,** abre com uma apresentação da relação estrutura-função de quatro importantes famílias de proteínas, isto é, moléculas de anticorpo, serino proteases, hemoglobina e proteínas da lâmina basal (Capítulo 9). Esta é seguida por uma discussão detalhada da função e da cinética enzimática (Capítulo 10) e um capítulo separado sobre os citocromos P450, uma singular e importante família de enzimas (Capítulo 11). Um capítulo sobre a estrutura de membranas e os mecanismos essenciais de transporte transmembrânico (Capítulo 12), e um capítulo sobre os mecanismos básicos da transdução de sinal celular concluem a Parte III (Capítulo 14). Estes capítulos apresentam os fundamentos destes tópicos, e capítulos subsequentes apresentam suas funções em processos celulares específicos.
- **Parte IV, Vias Metabólicas e Seu Controle,** abre com um capítulo sobre bioenergética e metabolismo oxidativo (Capítulo 14). Capítulos separados descrevem as principais vias metabólicas de carboidratos (Capítulo 15) e vias especiais de carboidratos e glicocônjugados (Capítulo 16). Segue-se um capítulo cobrindo a síntese, o armazenamento e a utilização de energia na forma de lipídeos (Capítulo 17), depois um descrevendo o metabolismo de fosfolipídeos, esfingolipídeos, colesterol e prostaglandinas (Capítulo 18). O metabolismo de

aminoácidos e do heme é coberto no Capítulo 19, seguido pela síntese e degradação de nucleotídeos de purina e pirimidina (Capítulo 20). Um capítulo sobre a integração dessas vias metabólicas no homem completa esta parte (Capítulo 21). Grande ênfase, ao longo de toda a Parte IV, é dada ao controle de cada via ou processo.

- **Parte V, Processos Fisiológicos**, cobre as áreas exclusivas de células e tecidos de mamíferos, começando com um capítulo sobre hormônios, que enfatiza suas funções bioquímicas como mensageiros (Capítulo 22) e um capítulo sobre biologia molecular da célula, contendo discussões sobre quatro sistemas fisiológicos importantes de transdução de sinal: o sistema nervoso, o olho, contração muscular e motores moleculares, e coagulação do sangue (Capítulo 23). Uma discussão sobre o ciclo celular, morte celular programada e câncer, três tópicos estreitamente relacionados, é apresentada (Capítulo 24). Um capítulo sobre a complexa e integrada bioquímica da digestão e da absorção dos constituintes nutricionais básicos (Capítulo 25) é seguida por um sobre as funções e as necessidades nutricionais de vitaminas e minerais no metabolismo (Capítulo 26). O último capítulo cobre os princípios gerais da nutrição humana com proteínas, carboidratos e gorduras (Capítulo 27).

Um **Glossário** com definições precisas serve de referência rápida para a maior parte das palavras comuns na linguagem em contínua expansão das ciências bioquímicas. Novos termos foram adicionados para enriquecer esta seção.

Uma **Revisão de Química Orgânica**, como um Apêndice, é projetado como uma referência rápida para a nomenclatura e as estruturas de moléculas orgânicas importantes encontradas em bioquímica; não pretende ser uma revisão abrangente. O leitor deve se familiarizar com o conteúdo do Apêndice de modo que possa ser usado quando necessário, enquanto lê o texto principal.

Caixas de **Correlações Clínicas** em todos os capítulos descrevem exemplos de doenças humanas nas quais as ramificações de processos bioquímicos alterados estão bem estabelecidas. Existem 260 Correlações Clínicas apresentando a bioquímica aberrante de condições médicas, desde muito comuns até relativamente raras, e em alguns casos seus tratamentos baseados no conhecimento bioquímico da condição. As apresentações são discussões da bioquímica alterada, e não um estudo de caso médico. Em alguns casos, a mesma condição clínica é apresentada em capítulos diferentes, mas cada vez está baseada na bioquímica que está sendo apresentada. No caso de várias doenças importantes, como, por exemplo, diabetes, uma única Correlação Clínica foi elaborada como discussão primária, e outras Correlações sobre a mesma doença citam a primeira como informação geral de base. O entendimento do material do

texto principal não requer a leitura das Correlações Clínicas. Referências são incluídas nas Correlações para facilitar a exploração do tópico em maiores detalhes. Em alguns poucos casos, as condições clínicas são discutidas como parte do texto primário porque estudos da condição médica levaram a um entendimento de um processo bioquímico básico.

Suplementos em Inglês

O *Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas*, 7ª edição, oferece uma variedade de recursos inovadores para dar suporte a estudantes e instrutores no site <www.wiley.com>.

Para estudantes

Explorações Guiadas. 50 apresentações completas, muitas com narração, usando extensa animação computacional gráfica, para melhorar o entendimento de tópicos chaves.

Exercícios Interativos. 22 estruturas moleculares que foram construídas em Jmol, uma interface independente de browser para manipular estruturas em três dimensões, e pareadas com questões para facilitar a compreensão dos conceitos.

Figuras Animadas. 25 figuras ilustrando vários conceitos, técnicas e processos; apresentadas em animações curtas, que servem como ferramentas de aprendizado muito úteis.

Em Conclusão

Como nas edições anteriores, este trabalho é um livro multiautores. Todos os coautores são de nível acadêmico sênior, e todos são membros das faculdades de diferentes universidades. Todos os coautores estão envolvidos ativamente no ensino de bioquímica de programas de pós-graduação e/ou de medicina, e todos têm um interesse de pesquisa ativo no assunto apresentado no capítulo que ele ou ela escreveu. Eles preparam seus capítulos a partir da perspectiva do instrutor de sala de aula, com a experiência para selecionar os tópicos e determinar a ênfase necessária aos estudantes em um curso de bioquímica geral.

Cada autor traz ao livro uma abordagem individual, levando a algumas diferenças na apresentação. Todos os capítulos, entretanto, foram editados para apresentarem um estilo de escrita consistente e para eliminar repetições desnecessárias e redundâncias. Alguns poucos tópicos são discutidos em dois lugares no livro, para tornar as discussões individuais completas e autônomas. Esta repetição deve facilitar o processo de aprendizado.

O livro não tem por objetivo ser um compêndio de fatos bioquímicos ou uma revisão da literatura atual, mas cada capítulo contém detalhes suficientes sobre o as-

sunto para torná-lo útil como recurso. Os autores foram orientados a não citarem pesquisadores individuais e não tratem de aspectos históricos de seus tópicos; nossas desculpas aos muitos cientistas, que merecem reconhecimento por suas excepcionais contribuições à pesquisa e que tornaram este livro possível.

Uma pessoa deve aceitar a responsabilidade pelo produto final de qualquer projeto. As decisões relativas à seleção de tópicos e ao formato e à revisão dos ras-

cunhos, bem como a responsabilidade pela conferência final do livro foram inteiramente minhas. Aceito total responsabilidade por essas decisões. São bem-vindos comentários, críticas e sugestões de estudantes, professores e profissionais. Nossa esperança é que este trabalho seja útil àqueles que embarcam na excitante experiência de aprender a química da vida pela primeira vez, bem como àqueles que retornam a um tópico no qual a informação se expande tão rapidamente.

THOMAS M. DEVLIN
Verwyn, Pennsylvania
Setembro de 2009

Prefácio da edição brasileira



Mais uma vez tive a honra, o privilégio e a responsabilidade de traduzir o Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas, de Thomas M. Devlin, agora na sua Sétima Edição.

Desta vez, também participaram do trabalho de tradução o Biomédico Giovani Bravin Peres, graduado no Curso de Ciências Biomédicas da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e estudante de pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular da mesma Instituição, e a Dra. Thaís Sodré de Lima Machado, Doutora em Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP).

Escrever textos científicos em português, especialmente nas áreas de Bioquímica e Biologia Molecular, é sempre um desafio, uma vez que muitos neologismos foram criados em outros idiomas (principalmente inglês e francês) para fazer referência a moléculas e processos recentemente descobertos, para os quais inexistem termos de mesmo significado em português. Pesquisadores brasileiros têm dado importantes contribuições à ciência mundial nesse campo, mas seus trabalhos são quase sempre publicados em periódicos de circulação internacional, em inglês. Por isso, para muitos termos não existe uma tradução adequada (ou existem várias, nenhuma perfeita) e, nos meios especializados, o termo em inglês é o mais usado.

A Editora Blücher optou por entregar a tradução deste livro, não a especialistas em português e/ou inglês, mas a pesquisadores e educadores em Bioquímica, Biologia Molecular e Medicina. Se, de um lado, certas dificuldades podem ter surgido pela nossa pouca familiaridade e experiência com a arte de compor livros, foram evitados erros grosseiros, inaceitáveis para os profissionais e estudantes que utilizarão esta obra para aprender seu conteúdo, aprofundar seus conhecimentos ou como texto básico para o ensino de suas disciplinas.

Não somos tradutores. Muitos dos termos usados aqui foram traduzidos segundo seu uso corrente nos meios acadêmicos, ou não foram traduzidos. Alguns exemplos: *upregulation* e *downregulation* que, quando coube, foram traduzidos por “regulação positiva” e “regulação negativa”, respectivamente; *upstream* e

downstream, que foram traduzidos por “a montante” e “a jusante”, respectivamente; *feedback* foi traduzido por “retroalimentação”; *turnover* foi traduzido por “renovação” ou “reciclagem”, dependendo do contexto; *primer*, “iniciador”; *template*, “molde”; *gap junctions*, “junção em fenda” ou “junção tipo fenda”; *tight junction*, “junção ocludente”; *steady state*, “estado estacionário”, entre outros. Para evitar dúvidas, em muitos casos optamos por manter o termo em inglês, em itálico, ao lado do termo traduzido. Em outros casos, o uso da palavra inglesa está consagrado no Brasil, como *splitting*, que não foi traduzido e aparece sempre em itálico.

Quanto às siglas, de modo geral foram mantidas as originais, de uso comum. Por exemplo, DNA, para ácido desoxirribonucleico (*desoxyribonucleic acid*); PCR, para reação de polimerase em cadeia (*polymerase chain reaction*); PDGF, para fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*).

Uma questão que merece destaque é a tradução dos nomes dos açúcares e das vias do seu metabolismo. Em inglês, a raiz *gly* é genérica e refere-se à família dos açúcares e não a um composto específico (p. ex., *glycan*, glicano; *glycoproteins* ou *glycolipids*, para glicoproteínas ou glicolípídeos que contêm diferentes açúcares; *glycosyltransferase*, para glicosiltransferases, enzimas que transferem açúcares para aceptores), enquanto *glu* refere-se ao monossacarídeo *glucose* e seus derivados. Entretanto, em português *gly* é traduzido por “gli”, e *glucose* é “glicose”, gerando confusão. Neste livro, optamos por traduzir todas as palavras com a raiz *gly* por “gli” (p. ex., *glycosaminoglycan*, glicosaminoglicano; *glycoprotein*, glicoproteína; *glycolipid*, glicolípídeo; *glycolysis*, glicólise; *glycogen*, glicogênio), e usamos “glu” para os derivados de *glucose* (p. ex., *glucosamine*, glucosamina; *D-glucuronic acid*, ácido D-glucurônico; *gluconeogenesis*, gluconeogênese; *glucosyltransferase*, glicosiltransferase, enzima que transfere glicose paraceptor). A única exceção é o próprio monossacarídeo “glicose”, mantido aqui devido ao seu uso consagrado no Brasil.

Outro ponto que merece destaque é que, neste livro, os capítulos são escritos por diferentes autores, especialistas nos respectivos temas. Por um lado, isso assegura a precisão e a atualidade do conteúdo, mas, por outro lado, gera diferenças de estilo. Apesar dos esforços no

sentido buscar um estilo de escrita consistente, é fácil perceber, na leitura dos capítulos, diferentes graus de clareza e profundidade no texto. Isso, obviamente, foi mantido na tradução. Além disso, é claro que diferenças de estilo também existem em português, e fatalmente apareceriam se o texto fosse traduzido por diferentes bioquímicos. Para minimizar essas diferenças e dar ao livro traduzido certo grau de uniformidade, fiz a revisão de todos os capítulos. Procurei ser, tanto quanto possível, fiel ao texto original e, muitas vezes, apoiei-me em dicionários (Aurélio, Houaiss, Michaelis e outros) e em outros textos já traduzidos para o português ou escritos por autores brasileiros, como referências.

A presente edição foi bastante modificada e atualizada em relação às edições anteriores, incorporando novos conteúdos e tópicos, que eram desconhecidos (ou pouco conhecidos) há poucos anos. Em especial, foram incorporadas novas Correlações Clínicas e referências bibliográficas (outras foram removidas), e alguns trechos foram destacados em novas caixas chamadas “Um Olhar mais Atento”, que permitem um acesso rápido a informações relevantes. Além disso, foram criadas as seções “Conceitos Chaves” e “Termos Chaves”, no início e no fim, respectivamente, de cada capítulo, o que facilita muito o estudo e a avaliação da aprendizagem. Novas Questões também foram introduzidas em todos os capítulos.

Para o entendimento da Biologia e a prática da Medicina nos dias de hoje, é imprescindível que os processos que ocorrem nos seres vivos, tanto os normais como os alterados por doenças, sejam entendidos em nível molecular. Todos os profissionais que utilizam conceitos biológicos na sua atuação devem estar familiarizados com a nomenclatura dos componentes moleculares e dos processos que ocorrem nas células, nos tecidos e no organismo como um todo, para que possam desempenhar adequadamente suas funções.

Além disso, o público em geral também se beneficia dos novos conhecimentos e avanços da ciência moderna. Com o advento de novas tecnologias como DNA recombinante, clonagem gênica, produção de medicamentos recombinantes e “sob medida” para o usuário, produção de organismos transgênicos, além da possibilidade de clonagem de organismos inteiros, cada vez mais as pessoas deverão tomar decisões que poderão afetar sua vida diária, bem como a vida em todo o planeta. Pouquíssimos textos de Bioquímica, especialmente estabelecendo relações com a Clínica Médica, são amplos, completos e atualizados como este. Espero que esta nova edição ajude tanto profissionais como “amantes da ciência” a entenderem os novos conhecimentos sobre sistemas bioquímicos e suas implicações na biologia e na saúde humana, com base nos conhecimentos adquiridos em laboratórios de pesquisa de todo o mundo.

Yara M. Michelacci
Fevereiro de 2011

Coautores



CAROL N. ANGSTADT, PH.D.
Professora Emérita
School of Nursing and Health Profes-
sions
Drexel University
490 S. Old Middletown Road
Media, PA 19063
Email: c nang@verizon.net

DIANA S. BEATTIE, PH.D.
Professora e Ex-Chefe
Departamento de Bioquímica
West Virginia University School of Me-
dicine
POBox9142
Morgantown, WV 26506
E-mail: dbeattie@hsc.wvu.edu

STEPHEN G. CHANEY, PH.D.
Professor Titular
Departamentos de Bioquímica e Biofisi-
ca e de Nutrição
Genetic Medicine Building
School of Medicine CB# 7260
University of North Carolina at Chapei
Hill
Chapei Hill, NC 27599-7260
Email: stephen_chaney@med.unc.edu

MARGUERITE W. COOMES, PH.D.
Professora Associada
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
Howard University College of Medicine
3411 MurdockRoad,
Kensington, MD 20895-1630
Email: mcoomes@howard.edu

ANN H. CORY, M.S.
Pesquisadora Associada
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
Brody School of Medicine
East Carolina University
Greenville, NC 27834-4354
Email: corya@ecu.edu

JOSEPH G. CORY, PH.D.
Professor Titular e Ex-Chefe
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
Brody School of Medicine
East Carolina University

Greenville, NC 27858-4354
Email: coryjo@ecu.edu

DAVID W. CRABB, M.D.
Professor John B. Hickam e Chefe
Departamentos de Medicine
Professor Titular, Departamento de Bio-
química e Biologia Molecular
Biology Emerson Hall 317
Indiana University School of Medicine
545 Barnhill Drive
Indianapolis, IN 46202-5124
Email: dcrabb@iupui.edu

THOMAS M. DEVLIN, PH.D.
Professor Emérito e Ex-Chefe
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
Drexel University College of Medicine
159 Greenville Court
Berwyn, PA 19312-2071
Email: tdevlin@drexelmed.edu

JOHN E. DONELSON, PH.D.
Professor Titular e Ex-Chefe
Departamento de Bioquímica
Carver College of Medicine
University of Iowa
Bowen Science Building
Iowa City, IA 52242-0001
Email: john-donelson@uiowa.edu

GEORGE R. DUBYAK, PH.D.
Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Case School of Medicine
Case Western Reserve University
2109 Adelbert Road
Cleveland, OH 44106
Email: george.dubyak@case.edu

HOWARD J. EDENBERG, PH.D.
Professor Chancellor, Professor de Bio-
química e Biologia Molecular e de Gené-
tica Médica e Molecular
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
Indiana University School of Medicine
635 Barnhill Drive, Med. Sei. 4063
Indianapolis, IN 46202-5122
Email: edenberg@iupui.edu

ROBERT H. GLEW, PH.D.
Professor Emérito

Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
MSC08 4670
University of New México
Albuquerque, NM 87131
Email: rglew@salud.unm.edu

DOHN G. GLITZ, PH.D.
Professor Emérito
Departamento de Química Biológica
UCLA School of Medicine
11260 Barnett Valley Road
Sebastopol, CA 95472
E-mail: dglitz@mednet.ucla.edu

RICHARD W. HANSON, PH.D.
Professor Leonard & Jean Skeggs de
Bioquímica
Departamento de Bioquímica
RoomW414
Case School of Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, OH 44106-4935
E-mail: rwh@cwru.edu

ROBERT A. HARRIS, PH.D.
Professor Emérito Distinto e Professor
Emérito Showalter de Bioquímica
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular
Indiana University School of Medicine
Richard Roudebush VA Medical Center
Research 151; Room D-3034
1481 West Tenth Street
Indianapolis, IN 46202
Email: raharris@iupui.edu

ULRICH HOPFER, M.D., PH.D.
Professor Titular de Fisiologia e Biofisi-
ca e Medicina
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Case School of Medicine
Case Western Reserve University
109000EuclidAve.
Cleveland, OH 44106-4970
Email: ulrich.hopfer@case.edu

BETTIE SUE SILER MASTERS, PH.D., D.Sc.,
M.D. (HON.)
Professora Distinta Robert A. Welch de
Química
Departamento de Bioquímica, MSC 7760
University of Texas Health Science Cen-
ter at San Antonio

7703 Floyd Curl Drive
San Antonio, TX 78229-3900
Email: mitsters@uthscsa.edu

LINDA J. ROMAN, PH.D.
Professora Associada
Departamento de Bioquímica - MSC 7760
University of Texas Health Science Center at San Antonio
7703 Floyd Curl Dr.
San Antonio, TX 78229-3900
Email: roman@uthscsa.edu

FRANGIS J. SCHMIDT, PH.D.
Professor Titular
Departamento de Bioquímica
117 Schweitzer Hall
University of Missouri
Columbia, MO 65211
Email: schmidtj@missouri.edu

THOMAS J. SCHMIDT, PH.D.
Professor Titular
Departamento de Fisiologia Molecular e Biofísica
6-452 Bowen Science Building
Carver College of Medicine
University of Iowa
Iowa City, IA 52242-1109
Email: thomas-schmidt@uiowa.edu

RLCHARD M. SCHULTZ, PH.D.
Professor Titular
Programas de Bioquímica e Biologia Molecular
Departamento de Microbiologia e Imunologia, Sala 102-6652
Stritch School of Medicine
Loyola University of Chicago
2160 South First Avenue,
Maywood, IL 60153

Email: rschult@lumc.edu
NANCY B. SCHWARTZ, PH.D.
Professora Titular
Departamentos de Pediatria e de Bioquímica e Biologia Molecular
University of Chicago, MC 5058
5841 S. Maryland Ave.
Chicago, IL 60637-1463
Email: n-schwartz@uchicago.edu

DAVID R. SETZER, PH.D.
Professor Titular
Divisão de Ciências Biológicas
410 Tucker Hall
University of Missouri
Columbia, MO 65211
Email: setzerd@missouri.edu

THOMAS E. SMITH, PH.D.
Professor Titular e Ex-Chefe
Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular
College of Medicine
Howard University
520 W Street, N.W.
Washington, DC 20059
Email: tsmith@howard.edu

MARTIN D. SNIDER, PH.D.
Professor Associado
Departamento de Bioquímica, Sala W433
Case School of Medicine
Case Western Reserve University
109000 Euclid Ave
Cleveland, Ohio 44106-4935
Email: manin.snider@case.edu

GERALD SOSLAU, PH.D.
Professor Titular e Diretor Associado Sênior

Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular
M.S. 344, Sala 4104 NCB
Drexel University College of Medicine
245 North 15th Street Philadelphia, PA 19102-1192
Email: verald.soslau@drexelmed.edu

FRANGIS VELLA, PH.D.
Professor (Aposentado)
Departamento de Bioquímica
University of Saskatchewan
18 Leyden Crescent
Saskatoon, Saskatchewan
SK S7J 2S4, Canada
Email: f.vella@sasktel.net

DANIEL L. WEEKS, PH.D.
Professor Titular
Departamento de Bioquímica
Bowen Science Building
Carver College of Medicine
University of Iowa
Iowa City, IA 52242
Email: daniel_weeks@uiowa.edu

HENRY WEINER, PH.D.
Professor Titular
Departamento de Bioquímica
Purdue University
175 S. University Street
West Lafayette IN 47907-2063
Email: hweiner@purdue.edu

STEPHEN A. WOSKI, PH.D.
Professor Associado
Departamento de Química
Box 870336
University of Alabama
Tuscaloosa, AL 35487-0336
Email: swoski@bama.ua.edu

Agradecimentos



A sétima edição do *Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas* foi possibilitada pelos esforços e encorajamento de muitas pessoas, e eu estendo a todos meus sinceros agradecimentos. Sou muito grato a cada um dos coautores por aceitarem o desafio de preparar os capítulos, compartilhar suas idéias para aprimorar o livro, imediatamente aceitarem sugestões para modificar suas contribuições, e cooperarem durante toda a preparação. A cada um, apresento minha mais profunda admiração por um trabalho bem feito. Os coautores e eu apresentamos um especial agradecimento a nossos ex-professores, colegas e estudantes por seu suporte e inspiração, que tornaram este texto possível.

Na preparação desta edição, capítulos da 6ª edição foram criticamente revisados por: Dr. David J Edwards, University of Pittsburg, Dr. Kevin Gaston, University of Bristol, UK, Professor James J. A. Heffron, University College Cork, Irlanda, Dr. Thomas E. Smith, Howard University, Dr. Frank Vella, University of Saskatchewan, e Dr. Edward J. Wood, University of Leeds, UK. Nós, os coautores e eu, somos muito agradecidos a eles; seus excelentes comentários e sugestões foram a base para as principais mudanças na sétima edição. Com pesar, menciono o falecimento do Dr. Edward J. Wood em dezembro de 2008; perdemos um dedicado e inspirador colega. Nossa gratidão é estendida ao Dr. Emmanuel Skordalakes, The Wistar Institute, Philadelphia, PA, por fornecer um modelo de um complexo parcial de elongação da telomerase para a capa.

Manifesto minha mais sincera admiração e agradecimentos aos membros do quadro da Higher Education Division da John Wiley & Sons por sua participação na produção desta edição. Tem sido um prazer trabalhar com um grupo de indivíduos extremamente inteligentes, profissionais e encorajadores. Minha mais profunda gratidão é estendida a Joan Kalkut, Editor de Bioquímica, que paciente e conscientemente me guiou durante a produção desta edição, e coordenou minhas atividades. Joan fez muitas sugestões valiosas e estava sempre disponível para responder minhas perguntas. Estendo minha apreciação a Kaye Pace, Vice-Presidente e Editora Executiva para Ciências, por seu comprometimento com o projeto. Sou grato a Petra Recter, Editora Associada de Química e Física, Micheline Frederick, Gerente de Produção, e Kerry Weinstein, Editor Sênior de Produção, por seus esforços; todos demonstraram os mais altos padrões de profissionalismo. Um agradecimento especial a Hilary Newman, Gerente, Departamento de Foto, e muito obrigado a Yelena Zolotorevskaya, Assistente do Programa Editorial, que lidou eficientemente

com detalhes administrativos. Estendo minha profunda apreciação a Marc Wezdecki, Editor de Mídia, e Kevin Murphy, Designer Sênior, e Hope Miller, designer que criou a capa. O design atraente das páginas foi criado por Laura Ireardi, a quem apresento agradecimentos especiais. Marketing teve um papel importante no design do livro e eu apresento minha mais profunda admiração a Kristine Ruff por sua inestimável colaboração.

A edição e composição desta edição foram responsabilidade de MPS Content Services, Macmillan Publishing Solutions. Quero expressar meus agradecimentos especiais a John Sollami, Vice-Presidente, Onshore Content Services, por seu suporte e aconselhamento. John e eu trabalhamos juntos na quarta edição, e foi um privilégio poder interagir com ele novamente. Nós queremos agradecer a Pat O'Maley, Diretor de Operações, que foi responsável por supervisionar essa fase do projeto. A pessoa responsável pelas atividades do dia a dia da produção foi Edward Dionne, Gerente de Projeto, que paciente e meticulosamente supervisionou a transformação de nossos manuscritos em páginas. Ed me manteve bem informado, gerenciou os muitos detalhes envolvidos, acionou prontamente minhas sugestões e preocupações, e nos manteve no prazo. Foi um prazer trabalhar com um profissional tão eficiente, responsável e consciencioso, além de ser uma pessoa muito agradável; apresento minha profunda gratidão a ele. O excelente *copy-editing* do manuscrito foi completado por Carol A. Loomis, e o Índice foi preparado por Diana Witt; a ambas, meus sinceros agradecimentos.

Eu cometeria um erro se não agradecesse aos membros da STM Division da John Wiley, que guiaram a preparação dos manuscritos e me deram assistência e suporte inestimáveis. Meu especial agradecimento a Michael Forster, Vice-Presidente e Diretor de Edição Associado, Ciências Físicas, Wiley-Blackwell, por seu apoio contínuo, e Darla P. Henderson, Editor Sênior de Aquisições, Anita Lekhwani, Editora Sênior de Aquisições, e Revekah Amos, Assistente Editorial Sênior, que foram um apoio constante e tiveram um papel importante e valioso na realização da sétima edição.

Finalmente, uma nota muito especial de gratidão à minha esposa, Marjorie, que teve a sabedoria muitos anos atrás de me encorajar a iniciar a preparação de um livro, que me apoiou durante os dias de intenso trabalho, e que criou um ambiente no qual pude dedicar as muitas horas necessárias à preparação deste livro. À Marjorie, meu mais profundo e sincero muito obrigado.

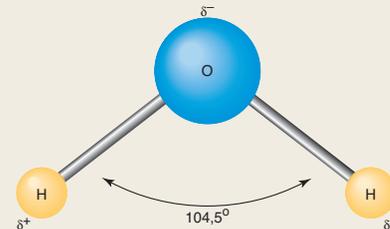
THOMAS M. DEVLIN



Estrutura da Célula Eucariótica

Thomas M. Devlin

Professor Emérito, College of Medicine – Drexel University



CONTEÚDO

- 1.1 CÉLULAS SÃO A BASE DOS ORGANISMOS VIVOS, 2
- 1.2 O AMBIENTE DAS CÉLULAS: ÁGUA E SOLUTOS, 3
- 1.3 PH, ÁCIDOS FRACOS E SUAS BASES CONJUGADAS, 6
- 1.4 EUCARIOTOS: CÉLULAS E TECIDOS DE MAMÍFEROS, 11
- 1.5 FUNÇÕES DE ORGANELAS SUBCELULARES E SISTEMAS DE MEMBRANAS EM CÉLULAS EUCARIÓTICAS, 14
- 1.6 INTEGRAÇÃO E CONTROLE DAS FUNÇÕES CELULARES, 23

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

- 1.1 Condições Médicas Anormais Refletidas no pH do Sangue, 7
- 1.2 Importância do HCO_3^- do Sangue na Acidose Metabólica, 11
- 1.3 Envelhecimento Acelerado e o Núcleo Celular, 16
- 1.4 Doenças Mitocondriais, 19
- 1.5 Enzimas Lisossomais e Gota, 20
- 1.6 Deficiência da Lipase Ácida Lisossomal, 21
- 1.7 Doenças da Biogênese de Peroxissomos (PBD), 22

Conceitos Chaves

- Todos os organismos vivos são compostos por células individualizadas, delimitadas por uma membrana externa lipídica. As células podem apresentar uma variedade de estruturas internas.
- Células vivas incluem archea, eubactérias e eucariotos. Organismos multicelulares podem ter uma variedade de células especializadas.
- As células são capazes de se replicar e controlar seu ambiente interno, utilizando materiais para a produção de energia e para a síntese das moléculas necessárias.
- A água é um componente essencial das células. Moléculas de água formam pontes de hidrogênio entre si e com outras moléculas.
- Ácidos fracos e grupamentos acídicos de macromoléculas permitem que a célula controle sua concentração interna de íons hidrogênio (pH).
- As células de mamíferos são compartimentalizadas em diversas estruturas intracelulares, cada qual com funções específicas.
- As funções das células são integradas e podem ser controladas tanto por mecanismos intracelulares quanto por influências extracelulares.

1.1 CÉLULAS SÃO A BASE DOS ORGANISMOS VIVOS

A base de todos os organismos vivos, do mais simples ao mais complexo, é uma unidade de espaço delimitada por membrana. Tal unidade é a definição de célula. O espaço compreendido em seu interior pode apresentar de 10 a 10.000 micrômetros de diâmetro, com graus variáveis de complexidade interna, dependendo do organismo em questão. As células existem como organismos unicelulares independentes, a exemplo das bactérias, e como organismos multicelulares, como o homem, com mais de 100 trilhões de células. Independentemente da complexidade do organismo, todas as células apresentam as seguintes características em comum:

- Muitos dos mesmos íons inorgânicos e das moléculas orgânicas, incluindo carboidratos, lipídeos e macromoléculas, como proteínas e ácidos nucleicos.
- Uma membrana celular externa, denominada membrana **plasmática**, composta por moléculas **anfipáticas** (fosfolipídeos e proteínas). Essa membrana delimita o espaço ocupado pela célula, separando um ambiente externo variável e potencialmente hostil de um meio intracelular relativamente constante.
- Sistemas que permitem a comunicação entre os meios interno e externo.
- A capacidade de transformar fontes externas de energia em energia capaz de alimentar as reações endergônicas que ocorrem em seu interior. Essas fontes externas incluem a luz, as moléculas orgânicas e os gradientes de concentração de moléculas existentes através da membrana.
- A capacidade de converter nutrientes ingeridos em constituintes celulares e de eliminar materiais degradados e potencialmente tóxicos. Todas essas reações são catalisadas por enzimas, que são catalisadores proteicos.
- A capacidade de sintetizar macromoléculas, como ácidos nucleicos e proteínas.
- Um genoma composto por **ácido desoxirribonucleico (DNA)**, que contém as instruções para todo o funcionamento celular.
- A capacidade de se replicar, transferindo à progênie as informações genéticas hereditárias.

Há mais de 3,7 bilhões de anos, sob condições não inteiramente claras e numa faixa de tempo difícil de compreender, os elementos hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo formaram compostos químicos simples. Estes se combinaram, dispersaram e recombinaram, formando várias moléculas maiores, até surgi-

rem estruturas capazes de replicação. Não há registros conclusivos, entretanto, quanto às condições ambientais que permitiram essas reações. Com a contínua formação de moléculas ainda mais complexas, aquelas que tinham capacidade de se autorreplicar tornaram-se envolvidas por membranas para formar células. Com a passagem do tempo, essas formas de vida simples evoluíram para a célula que se tornaria o “último ancestral comum” de todos os milhões de espécies e subespécies da Terra, incluindo o homem. O “último ancestral comum” de todos os homens surgiu há cerca de 450 milhões de anos. A evolução dos organismos ainda continua. A vasta diversidade de vida observada hoje, da mais simples bactéria a organismos complexos multicelulares como plantas e animais, é produto dessas mudanças evolutivas.

Classificação das Células Vivas

Todos os organismos são agrupados em um dos três grandes domínios: *Archea*, *Eubacteria* e *Eucaryota*. Há evidências de que todos os três tenham se derivado de um ancestral comum desconhecido. As arqueias, que provavelmente são o domínio mais primitivo, e as eubactérias, que incluem as bactérias comuns, são classificadas como **procariotos**, uma vez que apresentam muitas estruturas em comum, incluindo a ausência de um núcleo definido ou de estruturas internas envoltas por membranas. Geralmente, esses organismos são unicelulares (Figura 1.1a), mas, em alguns casos, formam colônias ou filamentos. Os procariotos apresentam uma variedade de formas e tamanhos e podem viver sob condições diversas, algumas extremas. A membrana plasmática é frequentemente invaginada. O DNA dos procariotos é uma fita circular única e comumente fica segregada em uma discreta massa, a região **nucleoide**, que não é envolta por membrana ou envelope. Ainda que sem compartimentos definidos por membranas, o meio intracelular dos procariotos é organizado em compartimentos funcionais.

Nos **eucariotos** estão inclusos organismos unicelulares, como leveduras e fungos, e multicelulares, a exemplo das plantas e dos animais. O volume de suas células é 1.000 a 10.000 vezes maior do que o da maioria dos procariotos. Possuem uma membrana bem definida que envolve o **núcleo**, contendo a maior parte do DNA celular, e várias estruturas intracelulares e **organelas** envoltas por membrana (Figura 1.1b). Os sistemas de membranas intracelulares definem distintos compartimentos subcelulares (p. 14), permitindo um grau singular de organização subcelular. Por meio da compartimentalização, diferentes reações químicas, que requerem diferentes ambientes, podem ocorrer simultaneamente.

Os elementos químicos básicos e as reações químicas fundamentais de todas as células, procarióticas ou eucarióticas, são muito semelhantes. Por outro lado, há diferenças significativas na composição química e nas atividades bioquímicas.

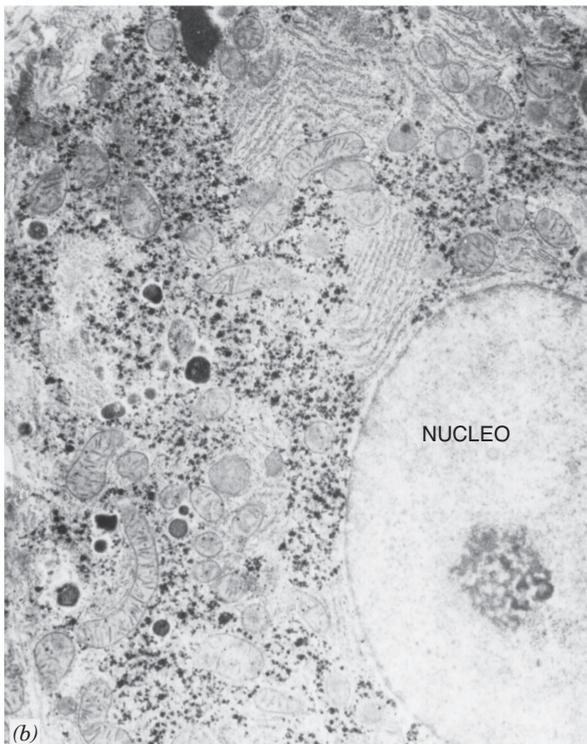


FIGURA 1.1 Organização de células procariótica e eucariótica.

(a) Micrografia eletrônica de *Escherichia coli*, um procarionte representativo; aumento aproximado $\times 30.000$. Há pouca organização intracelular aparente e nenhuma organela delimitada por membrana. A cromatina está condensada em um nucleóide, mas não envolto por uma membrana. Células procarióticas são muito menores do que células eucarióticas. (b) Micrografia eletrônica de um corte fino de uma célula do fígado (hepatócito de rato), uma célula eucariótica representativa; aumento aproximado $\times 7.500$. Note a membrana nuclear distinta, diferentes organelas delimitadas por membranas ou vesículas e extenso sistema de membranas.

Fotografia (a) gentilmente fornecida por Dr. M. E. Bayer, Fox Chase Cancer Institute, Philadelphia, PA. Fotografia (b) reimpressa com permissão de Dr. K. R. Porter, de: Porter, K. R. e Bonneville, M. A. em: *Fine Structure of Cells and Tissues*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.

Por exemplo, procariotos não possuem histonas, uma classe de proteínas muito conservadas em todos os eucariotos, que se complexam com o DNA (p. 54). Há também diferenças no conteúdo enzimático e nos complexos ácido ribonucleico-proteína chamados ribossomos, envolvidos na biossíntese de proteínas. A universalidade de muitos fenômenos bioquímicos permite muitas extrapolações de procariotos para eucariotos, incluindo o homem.

A ênfase deste livro é dada à bioquímica de eucariotos, particularmente mamíferos, mas grande parte do nosso conhecimento da bioquímica de células vivas veio de estudos de células procarióticas e de células eucarióticas de não mamíferos.

1.2 O AMBIENTE DAS CÉLULAS: ÁGUA E SOLUTOS

A vida como conhecemos existe por causa da água, um componente comum a todas as células e seu ambiente extracelular.

Pontes de Hidrogênio Formam-se entre Moléculas de Água

A interação dinâmica de moléculas individuais de água leva a uma “estrutura dinâmica da água” em sistemas aquosos. Uma molécula de água se forma quando dois átomos de hidrogênio compartilham seus elétrons com um par de elétrons não-compartilhados de um átomo de oxigênio (Figura 1.2). A água é uma molécula polar porque o núcleo do oxigênio exerce uma atração mais forte sobre os elétrons compartilhados do que o hidrogênio, e os núcleos de hidrogênio carregados positivamente ficam com uma parte desigual dos elétrons. Isso cria uma carga positiva parcial em cada hidrogênio e uma carga negativa parcial no oxigênio. O ângulo da ligação entre os hidrogênios e o oxigênio é $104,5^\circ$, tornando a molécula eletricamente assimétrica e produzindo um dipolo elétrico.

As moléculas de água interagem entre si porque os átomos de hidrogênio de uma molécula, carregados positivamente, são atraídos por um átomo de oxigênio de outra molécula, carregado negativamente, com a formação de uma ligação fraca entre as duas moléculas (Figura 1.3a). Essa ligação, indicada por uma linha tracejada, é uma **ponte de hidrogênio**. Estudos recentes, entretanto, sugerem que a ligação entre duas moléculas de água é parcialmente covalente. As pontes de hidrogênio são relativamente fracas, se comparadas com as ligações covalentes, porém seu grande número é a razão para a estabilidade da água líquida. Uma discussão detalhada das interações não covalentes, incluindo eletrostáticas, van der Waals e hidrofóbicas, entre moléculas é apresentada na página 116.

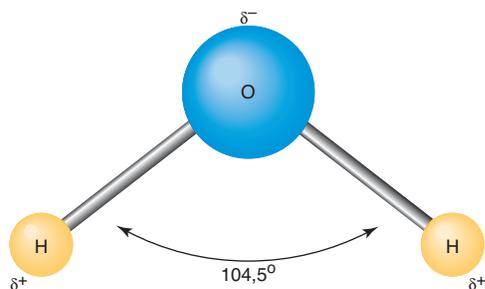


FIGURA 1.2 Estrutura de uma molécula de água.

O ângulo da ligação H—O—H é $104,5^\circ$. Os dois átomos de hidrogênio carregam uma carga positiva parcial, e o oxigênio, uma carga negativa parcial, criando um dipolo.

Cinco moléculas de água formam uma **estrutura tetraédrica** por pontes de hidrogênio (Figura 1.3b), com cada oxigênio compartilhando seus elétrons com quatro átomos de hidrogênio, e cada hidrogênio compartilhando seus elétrons com outro oxigênio. Uma estrutura em rede tetraédrica é responsável pela estrutura cristalina do gelo. Na transição de gelo para água líquida, apenas algumas pontes de hidrogênio são quebradas. A água líquida tem uma estrutura que varia rapidamente, à medida que pontes de hidrogênio se quebram e novas se formam; a meia-vida das pontes de hidrogênio na água é menor do que 1×10^{-11} s. Assim, a água líquida está em constante mudança, com uma variedade de estruturas contendo muitas moléculas de água sendo continuamente formadas e modificadas. Em nível molecular, a água é heterogênea, com estruturas dinâmicas contendo grupos (*clusters*) de tamanhos variáveis de moléculas de água, envolvendo centenas de moléculas. Mesmo a 100°C , a água líquida contém um número significativo de pontes de hidrogênio, que respondem por seu alto calor de vaporização. Na transformação do estado líquido para vapor, pontes de hidrogênio são rompidas. Muitos modelos da estrutura da água líquida foram propostos, mas nenhum deles explica adequadamente todas as suas propriedades.

A estrutura da água pura é alterada quando seus átomos fazem pontes de hidrogênio com outras estruturas químicas. A interação das moléculas de água com outras moléculas leva a uma mudança considerável na orientação da água. Por exemplo, moléculas de água próximas à superfície de membranas estão mais ordenadas por causa da natureza anfifílica dos fosfolípidos de membrana (p. 484). A água presente sobre ou dentro de moléculas de proteínas e ácidos nucleicos estabiliza essas macromoléculas. A estrutura da água pode ser diferente no meio aquoso extracelular da do meio intracelular, em virtude da diferença de composição iônica.

As substâncias necessárias à existência das células estão dissolvidas ou suspensas em um meio aquoso e suas atividades são influenciadas pela organização das

moléculas de água. Microambientes com diferentes estruturas de água são formados dentro de e sobre macromoléculas e sobre a superfície de membranas lipídicas, em virtude da interação entre a água e grupos dessas moléculas. A presença desses microambientes pode levar a variações na atividade de íons e moléculas em diferentes regiões da célula.

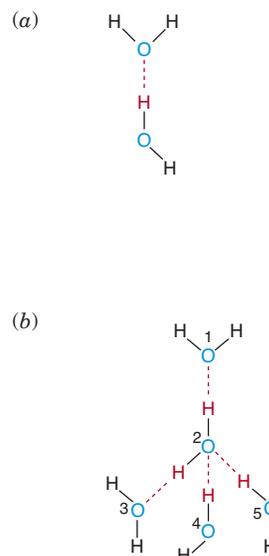


FIGURA 1.3 Ponte de hidrogênio na água.

(a) Pontes de hidrogênio, indicadas por linhas tracejadas, entre duas moléculas de água. (b) Pontes de hidrogênio tetraédricas ligando cinco moléculas de água. Moléculas de água 1, 2 e 3 estão no plano da página, 4 está abaixo, e 5 está acima.

Pontes de hidrogênio também ocorrem entre outras moléculas, além da água, sempre que átomos de oxigênio ou nitrogênio eletronegativos ficarem muito próximos de hidrogênio covalentemente ligado a outro átomo eletronegativo. Pontes de hidrogênio representativas são apresentadas na Figura 1.4. Formação de pontes de hidrogênio intramoleculares ocorre muito em macromoléculas grandes, tais como proteínas e ácidos nucleicos, e é parcialmente responsável por sua estabilidade estrutural.

Água tem Propriedades Singulares como Solvente

A natureza polar e a capacidade de formar pontes de hidrogênio são a base para a capacidade de a água dissolver uma variedade de moléculas inorgânicas e orgânicas. Moléculas polares, como sais, dispersam-se facilmente em água. A estrutura cristalina de **sais** é mantida por atração entre átomos ou grupos carregados positiva e negativamente. Eles dissolvem-se na água porque as forças eletrostáticas do cristal podem ser superadas pela atração dos componentes carregados pelo dipolo da água. A atração entre os átomos carregados Na^+ e

Cl^- no NaCl é superada pela interação do Na^+ com a carga negativa de átomos de oxigênio da água, e Cl^- com a carga positiva dos átomos de hidrogênio. Em solução, os íons individuais são circundados por uma capa de água. O número de interações fracas carga-carga entre a água e os íons Na^+ e Cl^- é suficiente para manter a separação física dos íons carregados.

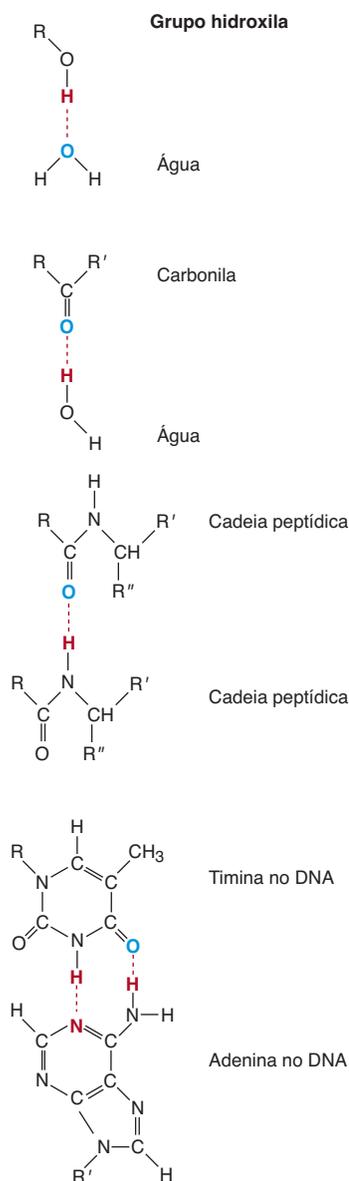


FIGURA 1.4 Pontes de hidrogênio representativas de importância em sistemas biológicos.

Moléculas orgânicas não iônicas contendo grupos polares fracos são também solúveis em água graças à atração dos grupos polares por moléculas de água. Açúcares e álcoois são facilmente solúveis por essa razão. Compostos que contêm tanto grupos polares como apolares, isto é, moléculas **anfipáticas**, dispersam em água se a atração do grupo polar pela água conseguir superar as interações hidrofóbicas das porções não polares das

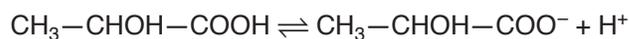
moléculas. Moléculas muito hidrofóbicas, como lipídeos contendo longas cadeias hidrocarbônicas, entretanto, não se dispersam facilmente em moléculas individuais em água. Elas interagem entre si para excluir as moléculas polares de água (p. 483).

Eletrólitos: Dissociação de Moléculas na Água

Moléculas que se dissociam na água formam **cátions** (íons carregados positivamente) e **ânions** (íons carregados negativamente). São classificadas como **eletrólitos** porque os íons facilitam a condução de uma corrente elétrica. Açúcares ou álcoois são **não eletrólitos** porque se dissolvem facilmente na água, mas não têm carga nem se dissociam em espécies carregadas.

Sais de metais alcalinos (p. ex., Li , Na e K) e ácidos como o clorídrico e o sulfúrico em baixas concentrações dissociam-se completamente quando dissolvidos em água, mas não necessariamente em altas concentrações. Considera-se que, em sistemas biológicos, tais compostos, bem como os sais de ácidos orgânicos, estejam totalmente dissociados em virtude de suas baixas concentrações. Se uma solução contiver vários sais diferentes (por exemplo, NaCl e K_2SO_4), essas moléculas não existem como tais em solução, apenas os íons dissociados (por exemplo, Na^+ , K^+ e SO_4^{2-}) estão presentes. Sais que se dissociam completamente são chamados de **eletrólitos fortes**. Na água, os ânions dissociados de sais orgânicos reagem, até certo ponto, com prótons livres (H^+) da dissociação da água para formar o ácido não-dissociado (Figura 1.5).

Ao contrário dos sais, muitos ácidos, quando dissolvidos em água, não se dissociam totalmente, mas estabelecem um equilíbrio entre os componentes não-dissociados e dissociados. Assim, o ácido láctico, um importante intermediário metabólico, dissocia-se parcialmente em ânion lactato e um próton da seguinte forma:



Um equilíbrio dinâmico se estabelece no qual os produtos da reação formam novamente o reagente não dissociado, enquanto outras moléculas se dissociam. O grau de dissociação de tais eletrólitos depende da afinidade do ânion por H^+ . Haverá mais dissociação se as forças fracas de dipolo da água que interage com o ânion e o cátion forem mais fortes do que as forças eletrostáticas entre o ânion e H^+ . Em base molar tais compostos, chamados **eletrólitos fracos**, têm menor capacidade de conduzir carga elétrica quando comparados com aqueles que se dissociam totalmente.

Na dissociação parcial de um eletrólito fraco, representado por HA , a concentração das várias espécies pode ser determinada pela equação do equilíbrio:

$$K'_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (1.1)$$

onde K'_{eq} é uma constante física, A^- representa o ânion dissociado e os colchetes indicam a concentração de cada componente em unidades como mol por litro (mol/L ou M) ou milimoles por litro (milimol/L ou mM). A **atividade** de cada espécie, em vez de na concentração, deveria ser empregada na equação de equilíbrio, mas como a maioria dos compostos de interesse em sistemas biológicos está presente em baixa concentração, o valor da atividade é próximo do da concentração. A constante de equilíbrio, contudo, é indicada por K'_{eq} para indicar que é uma constante aparente, baseada em concentrações. Uma vez que a dissociação de um ácido aumenta com a elevação da temperatura, o valor de K'_{eq} também aumentará.

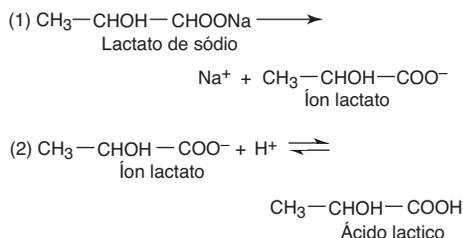
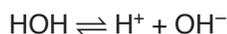


FIGURA 1.5 Reações que ocorrem quando lactato de sódio é dissolvido em água.

A partir da equação da dissociação, fica evidente que K'_{eq} será um número pequeno se o grau de dissociação de uma substância for pequeno (denominador grande na Equação 1.1), mas grande se o grau de dissociação for grande (denominador pequeno). Uma K'_{eq} não pode ser determinada para eletrólitos fortes porque, no equilíbrio, não há soluto não-dissociado.

Água É um Eletrólito Fraco

Água dissocia da seguinte forma:



Os prótons que se dissociam interagem com o oxigênio de outra molécula de água, formando grupos (*clusters*) de moléculas de água, $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$, onde n se determinou ser de 6 a 27. Essa hidratação de H^+ é frequentemente representada como H_3O^+ , o **íon hidrônio**. É uma prática geralmente aceita, e que será empregada neste livro, apresentar o próton como H^+ ao invés de H_3O^+ , embora se reconheça que $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ é a espécie química real. A 25 °C, o valor de K'_{eq} para dissociação da água é cerca de $1,8 \times 10^{-16}$:

$$K'_{\text{eq}} = 1,8 \times 10^{-16} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} \quad (1.2)$$

Com K'_{eq} tão pequena, um número extremamente pequeno de moléculas de água realmente se dissocia,

em relação ao número de moléculas não-dissociadas. Portanto, a concentração de água, que é 55,5 M, praticamente não é modificada pela dissociação e, assim, é uma constante. A Equação 1.2 pode ser reescrita da seguinte forma:

$$K'_{\text{eq}} \times [\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+][\text{OH}^-] \quad (1.3)$$

$K'_{\text{eq}} \times [55,5]$ é uma constante e é chamada **produto iônico da água**. Seu valor a 25 °C é 1×10^{-14} . Em água pura, a concentração de H^+ é igual à de OH^- , e substituindo-se $[\text{H}^+]$ por $[\text{OH}^-]$ na Eq. 1.3, $[\text{H}^+]$ é 1×10^{-7} M. Do mesmo modo, $[\text{OH}^-]$ também é 1×10^{-7} M. A reação de equilíbrio de H_2O , H^+ e OH^- sempre existe em solução, independentemente da presença de substâncias dissolvidas. Se $[\text{H}^+]$ estiver aumentado, como acontece quando se adiciona um ácido, uma diminuição na $[\text{OH}^-]$ deve ocorrer para satisfazer a relação de equilíbrio da água. Da mesma forma, se a $[\text{OH}^-]$ aumentar, $[\text{H}^+]$ diminuirá. Usando a equação do produto iônico, $[\text{H}^+]$ ou $[\text{OH}^-]$ podem ser calculadas se a concentração de um íon for conhecida. A importância dos íons hidrogênio em sistemas biológicos ficará clara nas discussões sobre atividade enzimática (p. 401) e metabolismo.

1.3 pH, ÁCIDOS FRACOS E SUAS BASES CONJUGADAS

Por conveniência, $[\text{H}^+]$ é geralmente expresso em termos de pH, definido como:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} \quad (1.4)$$

Em água pura, $[\text{H}^+]$ e $[\text{OH}^-]$ são ambos 1×10^{-7} M, e o $\text{pH} = 7,0$. $[\text{OH}^-]$ pode ser expressa como pOH e tem um valor de 7. Pela equação que descreve a dissociação da água, $1 \times 10^{-14} = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$; passando para o logaritmo negativo dos dois lados, a equação fica $14 = \text{pH} + \text{pOH}$. A Tabela 1.1 apresenta a relação entre pH e $[\text{H}^+]$.

Valores de pH de diferentes fluidos biológicos são apresentados na Tabela 1.2. No plasma sanguíneo, $[\text{H}^+]$ é 0,00000004 M, ou um pH de 7,4. Outros cátions, como Na^+ e K^+ , estão entre 0,001 e 0,10 M, bem mais do que 10.000 vezes $[\text{H}^+]$. A Correlação Clínica 1.1 descreve a importância das mudanças do pH sanguíneo.

As definições de um ácido como **doador de prótons** e de uma base como **aceptor de prótons**, propostas por Lowry e Brønsted, são convenientes quando se consideram sistemas biológicos. HCl e H_2SO_4 são definidos como ácidos fortes porque se dissociam totalmente, liberando prótons. OH^- é uma base forte porque se associa prontamente com prótons disponíveis, formando H_2O . Adição de um ácido ou de uma base à água leva ao estabelecimento de um novo equilíbrio de $\text{OH}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$.



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.1

Condições Médicas Anormais Refletidas no pH do Sangue

Em mamíferos, os diferentes pHs dos meios intra e extracelulares estão em estado estacionário dinâmico, com as mudanças que ocorrem em um, alterando a composição do outro. O pH sanguíneo reflete a mudança de pH nos tecidos, e valores acima ou abaixo da faixa de normalidade (pH de 7,35 a 7,45) indicam uma condição potencialmente patológica. Valores de pH sanguíneo abaixo de 7,0 ($H^+ = 0,0000001$ M) ou acima de 7,8 ($H^+ = 0,000000016$ M) são prejudiciais à vida, sendo necessária uma intervenção clínica. Muitas são as condições que podem causar variações consideráveis no pH do sangue. **Acidose** é o termo utilizado quando o pH sanguíneo cai abaixo de 7,35, e **alcalose**, quando se eleva acima de 7,45. As condições que podem levar à acidose ou à alcalose serão definidas posteriormente, com base na origem do aumento de ácido ou de base no corpo, devido a alterações metabólicas ou respiratórias.

Uma **acidose metabólica** pode se dar em virtude de aumento na produção de ácidos orgânicos (p. ex.: ácido láctico ou corpos cetônicos [p. 717]) ou perda de HCO_3^- do corpo. Excesso na produção de ácidos pode ocorrer em diabetes, hipoxemia (p. ex., excesso de produção de

ácido láctico ocorre em corredores de longa distância), e no metabolismo de xenobióticos que produzem ácidos. Perda de HCO_3^- , que muda o equilíbrio de base e ácido, ocorre em diarreia severa, uremia e doenças renais crônicas. Uma **acidose respiratória** ocorre quando há retenção de CO_2 , o anidrido do H_2CO_3 , e é causada por condições que restringem a exalação de CO_2 dos pulmões, como quando há acúmulo de fluidos nos pulmões em condições como enfisema ou asma, restrição respiratória como em traumas, poliomielite e obesidade severa.

As principais causas de **alcalose metabólica** são retenção de HCO_3^- e ingestão de bases. Uma **alcalose respiratória** ocorre por hiperventilação, em virtude de histeria ou tensão, *overdose* de algumas drogas (p. ex.: salicilatos) e febre.

A medição do pH do sangue para monitorar o estado ácido-base é rotineira em muitas doenças porque, uma diminuição ou um aumento descontrolado do pH sanguíneo pode levar a consequências rápidas e graves.

Preston, R. A. *Acid-Base, Fluids, and Electrolytes Made Ridiculously Simple*. Miami, FL: Medmaster, 2002.

TABELA 1.1 Relações Entre $[H^+]$ e pH e $[OH^-]$ e pOH

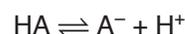
$[H^+]$ (M)	pH	$[OH^-]$ (M)	pOH
1,0	0	(1×10^{-14})	14
0,1 (1×10^{-1})	1	(1×10^{-13})	13
(1×10^{-2})	2	(1×10^{-12})	12
(1×10^{-3})	3	(1×10^{-11})	11
(1×10^{-4})	4	(1×10^{-10})	10
(1×10^{-5})	5	(1×10^{-9})	9
(1×10^{-6})	6	(1×10^{-8})	8
(1×10^{-7})	7	(1×10^{-7})	7
(1×10^{-8})	8	(1×10^{-6})	6
(1×10^{-9})	9	(1×10^{-5})	5
(1×10^{-10})	10	(1×10^{-4})	4
(1×10^{-11})	11	(1×10^{-3})	3
(1×10^{-12})	12	(1×10^{-2})	2
(1×10^{-13})	13	0,1 (1×10^{-1})	1
(1×10^{-14})	14	1,0	0

Quando um ácido forte e OH^- se combinam, H^+ do ácido e OH^- interagem quase totalmente e se neutralizam mutuamente. Ânions produzidos quando ácidos fortes se dissociam, como Cl^- do HCl, não são bases porque não se reassociam com prótons em solução

TABELA 1.2 pH de Alguns Fluidos Biológicos

Fluido	pH
Plasma sanguíneo	7,4
Fluido Intersticial	7,4
Fluido intracelular	
Citosol (fígado)	6,9
Matriz lisossomal	abaixo de 5,0
Suco gástrico	1,5–3,0
Suco pancreático	7,8–8,0
Leite humano	7,4
Saliva	6,4–7,0
Urina	5,0–8,0

A maioria dos ácidos orgânicos encontrados nos sistemas biológicos dissocia-se parcialmente, sendo classificados como ácidos fracos. Eles estabelecem um equilíbrio entre HA (doador de próton), um ânion (A^-) do ácido dissociado, e um H^+ , como se segue:



O ânion formado nessa dissociação é uma base porque pode aceitar um próton e refazer o ácido. Um ácido fraco e sua base (ânion) formados na dissociação são

designados como um **par conjugado**. Alguns pares conjugados de importância biológica são apresentados na Tabela 1.3. O íon amônio (NH_4^+) é um ácido fraco porque se dissocia produzindo H^+ e amônia (NH_3) não-carregada, uma base conjugada. Ácido fosfórico (H_3PO_4) é um ácido e o PO_4^{3-} é uma base, mas H_2PO_4^- e HPO_4^{2-} são ou base ou ácido, dependendo se o grupo fosfato estiver aceitando ou doando um próton.

A tendência de um **ácido conjugado** liberar H^+ pode ser avaliada pela K'_{eq} (Equação 1.1). Quanto menor o valor de K'_{eq} , menor a tendência de doar um próton e mais fraco é o ácido. Quanto maior o valor da K'_{eq} , maior a tendência de dissociar e mais forte é o ácido. A água é um ácido muito fraco, com K'_{eq} de $1,8 \times 10^{-16}$, a 25 °C.

Um método conveniente de expressar a K'_{eq} é na forma de $\text{p}K'$, definido como:

$$\text{p}K' = \log \frac{1}{K'_{\text{eq}}} \quad (1.5)$$

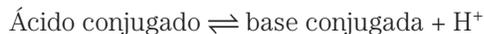
Note a semelhança entre essa definição e a do pH; como para pH e $[\text{H}^+]$, a relação entre $\text{p}K'$ e K'_{eq} é inversa, e quanto menor K'_{eq} , maior $\text{p}K'$. Valores representativos de K'_{eq} e $\text{p}K'$ para ácidos conjugados de importância em sistemas biológicos são apresentados na Tabela 1.4. Detalhes do sistema **ácido carbônico/bicarbonato** são apresentados em Um Olhar Mais Atento 1.1.

TABELA 1.3 Alguns Pares Conjugados Ácido–Base de Importância em Sistemas Biológicos

Doador de Próton (Ácido)		Aceptor de Próton (Base)
$\text{CH}_3\text{—CHOH—COOH}$ (ácido láctico)	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{CH}_3\text{—CHOH—COO}^-$ (lactato)
$\text{CH}_3\text{—CO—COOH}$ (ácido pirúvico)	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{CH}_3\text{—CO—COO}^-$ (piruvato)
$\text{HOOC—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$ (ácido succínico)	\rightleftharpoons	$2\text{H}^+ + ^-\text{OOC—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COO}^-$ (succinato)
$^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{—COOH}$ (glicina)	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + ^+\text{H}_3\text{N—CH}_2\text{—COO}^-$ (glicinato)
H_3PO_4	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{H}_2\text{PO}_4^-$
H_2PO_4^-	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$
HPO_4^{2-}	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-}$
Glicose 6- PO_3H^-	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{glicose 6—PO}_3^{2-}$
H_2CO_3	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
NH_4^+	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{NH}_3$
H_2O	\rightleftharpoons	$\text{H}^+ + \text{OH}^-$

A Equação de Henderson–Hasselbalch Define a Relação entre pH e Concentrações de Ácido e Base Conjugados

Uma mudança na concentração de qualquer componente de uma reação de equilíbrio requer uma mudança concomitante de todos os componentes. Por exemplo, um aumento em $[\text{H}^+]$ diminui a concentração de base conjugada (p. ex., íon lactato) com um aumento equivalente no **ácido conjugado** (p. ex., ácido láctico). Essa relação é convenientemente expressa rearranjando-se a equação de equilíbrio e resolvendo para H^+ , como mostrado para a seguinte dissociação:



$$K'_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}][\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]} \quad (1.6)$$

A divisão da Equação 1.6 por $[\text{H}^+]$ e K'_{eq} leva a

$$\frac{1}{[\text{H}^+]} = \frac{1}{K'_{\text{eq}}} \cdot \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]} \quad (1.7)$$

Aplicando os logaritmos em ambos os lados teremos

$$\log \frac{1}{[\text{H}^+]} = \log \frac{1}{K'_{\text{eq}}} + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]} \quad (1.8)$$

Como $\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+]$ e $\text{p}K' = \log 1/K'_{\text{eq}}$, a Equação 1.8 torna-se

$$\text{pH} = \text{p}K' + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]} \quad (1.9)$$

A Equação 1.9, referida como a **equação de Henderson–Hasselbalch**, é um modo conveniente de visualizar a relação entre pH de uma solução e quantidades relativas de base e ácido conjugados presentes. A Análise da Equação 1.9 demonstra que, quando a razão entre $[\text{base}]/[\text{ácido}]$ é 1:1, o pH iguala-se ao $\text{p}K'$ do ácido porque $\log 1 = 0$. Se o pH for uma unidade abaixo do $\text{p}K'$, a razão $[\text{base}]/[\text{ácido}]$ é 1:10, e se o pH for uma unidade acima do $\text{p}K'$, a razão $[\text{base}]/[\text{ácido}]$ é 10:1. A Figura 1.6

TABELA 1.4 Constantes de Dissociação Aparentes e pK' de Alguns Compostos de Importância em Bioquímica

Composto	Estruturas	K'_{eq} (M)	pK'
Ácido acético	(CH ₃ —COOH)	$1,74 \times 10^{-5}$	4,76
Alanina	(CH ₃ —CH—COOH) NH ₃	$4,57 \times 10^{-3}$ $2,04 \times 10^{-10}$	2,34 (COOH) 9,69 (NH ₃ ⁺)
Ácido cítrico	(HOOC—CH ₂ —COH—CH ₂ —COOH) COOH	$8,12 \times 10^{-4}$ $1,77 \times 10^{-5}$ $3,89 \times 10^{-6}$	3,09 3,74 5,41
Ácido glutâmico	(HOOC—CH ₂ —CH ₂ —CH—COOH) NH ₃ ⁺	$6,45 \times 10^{-3}$ $5,62 \times 10^{-5}$ $2,14 \times 10^{-10}$	2,19 (COOH) 4,25 (COOH) 9,67 (NH ₃ ⁺)
Glicina	(CH ₂ —COOH) NH ₃ ⁺	$4,57 \times 10^{-3}$ $2,51 \times 10^{-10}$	2,34 (COOH) 9,60 (NH ₃ ⁺)
Ácido láctico	(CH ₃ —CHOH—COOH)	$1,38 \times 10^{-5}$	3,86
Ácido pirúvico	(CH ₃ —CO—COOH)	$3,16 \times 10^{-3}$	2,50
Ácido succínico	(HOOC—CH ₂ —CH ₂ —COOH)	$6,46 \times 10^{-5}$ $3,31 \times 10^{-6}$	4,19 5,48
Glicose 6-PO ₃ H ⁻	C ₁₂ H ₁₁ O ₅ PO ₃ H ⁻ H ₃ PO ₄ H ₂ PO ₄ ⁻	$7,76 \times 10^{-7}$ $1,0 \times 10^{-2}$ $2,0 \times 10^{-7}$	6,11 2,0 6,7
HPO ₄ ²⁻		$3,4 \times 10^{-13}$	12,5
H ₂ CO ₃		$1,7 \times 10^{-4}$	3,77
NH ₄ ⁺		$5,62 \times 10^{-10}$	9,25
H ₂ O		$1,8 \times 10^{-16}$	15,74

**UM OLHAR MAIS ATENTO 1.1****Ácido Carbônico (H₂CO₃) é um Ácido Fraco Importante na Homeostase de Animais**

Ácido carbônico (H₂CO₃) é um ácido fraco importante no controle do pH em mamíferos. O CO₂ é constantemente produzido em reações catabólicas nos tecidos e é removido do corpo pelos pulmões, na expiração. Medidas do CO₂ sanguíneo são importantes para determinar o estado ácido/base dos pacientes. Condições médicas que restringem a liberação de CO₂ do corpo levam a um acúmulo de H₂CO₃ e à condição de acidose respiratória (Correlação Clínica 1.1).

Dióxido de carbono, quando dissolvido em água, está envolvido nas seguintes reações de equilíbrio:



Ácido carbônico tem um pK_1 de 3,77, que é comparável ao de ácidos orgânicos como o ácido láctico. A equação de equilíbrio para essa reação é

$$K'_2 = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad (1)$$

H₂CO₃ está, entretanto, em equilíbrio com o CO₂ dissolvido, e a equação de equilíbrio para essa reação é

$$K'_2 = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2][\text{H}_2\text{O}]} \quad (2)$$

Resolvendo a Equação 2 para H₂CO₃ e substituindo por H₂CO₃ na Equação 1, as duas reações de equilíbrio podem ser combinadas em uma equação:

$$K'_1 = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{K'_2[\text{CO}_2][\text{H}_2\text{O}]} \quad (3)$$

Rearranjando para combinar constantes, incluindo a concentração de H₂O (55,5 M), simplifica a equação e dá uma nova constante combinada, K'_3 , como se segue:

$$K'_1 K'_2 = [\text{H}_2\text{O}] = K'_3 = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad (4)$$

É prática comum em medicina referir-se ao CO₂ dissolvido como o ácido conjugado; é o anidrido ácido do H₂CO₃. O termo K'_3 tem um valor de $7,95 \times 10^{-7}$ e $pK'_3 = 6,1$. Se o sistema aquoso estiver em contato com uma fase aérea, CO₂ dissolvido também estará em equilíbrio com CO₂ da fase aérea. Diminuição ou aumento de um componente – isto é, CO₂ (ar), CO₂ (dissolvido), H₂CO₃, H⁺ ou HCO₃⁻ – causa uma alteração em todos os componentes. O sistema CO₂/HCO₃⁻ é extremamente importante para manter pH e homeostase em animais. CO₂ é constantemente produzido em reações catabólicas em tecidos e é removido pelos pulmões no ar expirado. Acidose respiratória pode ser tanto uma condição aguda (segurar a respiração) quanto crônica (pneumonia).

é um gráfico das razões de base conjugada para ácido conjugado *versus* pH de vários ácidos fracos; observe que as razões são apresentadas em escala logarítmica.

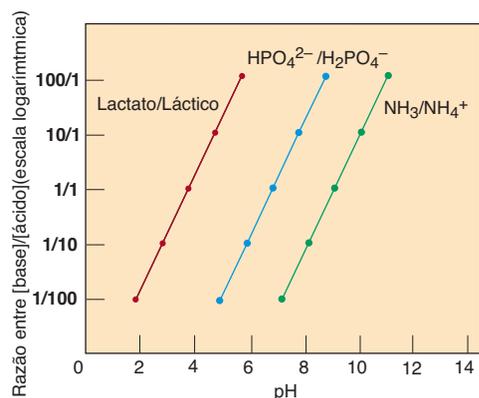


FIGURA 1.6 Razão de [base]/[ácido] conjugados em função do pH.

Quando a razão [base]/[ácido] é 1, o pH iguala pK' do ácido fraco.

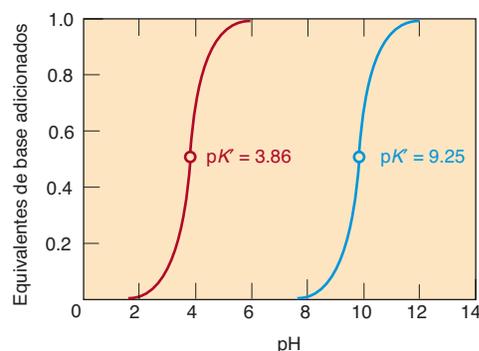


FIGURA 1.7 Curvas de titulação ácido-base para ácido láctico (pK' 3,86) e NH_4^+ (pK' 9,25).

Em pHs iguais aos respectivos valores de pK' , haverá quantidade igual de ácido e base para cada par conjugado.

O Tamponamento É Importante para Controlar o pH

Quando NaOH é adicionado a uma solução de ácido fraco, ele se dissocia totalmente e o OH^- formado é neutralizado por H^+ do ácido dissociado parcialmente para formar H_2O . A diminuição de $[H^+]$ causa maior dissociação do ácido fraco, para obedecer às exigências de sua reação de equilíbrio. A quantidade de ácido fraco dissociado será tão próxima à quantidade de OH^- adicionado que é considerada igual. Assim, a diminuição na concentração de ácido conjugado é igual à quantidade de base conjugada formada, e a razão de [base conjugada]/[ácido conjugado] do ácido fraco se altera. Os eventos são representados em curvas de titulação de dois ácidos fracos, apresentadas na Figura 1.7. Quando 0,5 equivalentes (equiv) de OH^- são adicionados, 50% do ácido fraco são dissociados, e a razão [ácido]/[base] é 1,0; o pH neste ponto é igual ao pK' do ácido. As formas

das curvas de titulação individuais são semelhantes, mas deslocadas em virtude das diferenças nos valores de pK' . Há uma elevação íngreme no pH quando apenas 0,1 equiv de OH^- é adicionado, mas entre 0,1 e 0,9 equiv de OH^- adicionado, a mudança de pH é de apenas ~ 2 . Portanto, uma grande quantidade de OH^- é adicionada, com uma mudança relativamente pequena no pH. Isso é chamado **tamponamento**, e é definido como a capacidade de uma solução resistir à mudança de pH quando se adiciona um ácido ou uma base. Se o ácido fraco não estiver presente, uma pequena quantidade de OH^- levaria a um pH muito alto, porque não haveria nenhuma fonte de H^+ para neutralizar o OH^- .

A melhor faixa de tamponamento para um par conjugado é em pH próximo ao pK' do ácido fraco. Começando com um pH uma unidade abaixo até uma unidade acima do pK' , cerca de 82% de um ácido fraco em solução se dissociará e, conseqüentemente, uma quantidade de base equivalente a cerca de 82% do ácido original pode ser neutralizada, com uma alteração no pH de 2. As faixas máximas de tamponamento para pares conjugados são consideradas entre 1 unidade de pH abaixo e 1 unidade de pH acima do pK' . O par conjugado íon lactato/ácido láctico, com $pK' = 3,86$, é um tampão efetivo entre pHs 3 e 5, sem capacidade significativa de tamponamento em pH = 7,0. O par $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$, com $pK' = 6,7$, é um tampão efetivo em pH 7,0. Assim, no pH do citosol celular ($\sim 7,0$), o par íon lactato-ácido láctico não é um tampão efetivo, mas $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ é.

A capacidade de tamponamento também depende da concentração de ácido e base conjugados. Quanto maior a concentração de base conjugada, maior a quantidade de H^+ adicionado com o qual pode reagir. Quanto mais ácido conjugado, mais OH^- adicionado pode ser neutralizado por dissociação do ácido. Um caso assim é o plasma sanguíneo em pH 7,4. O pK' de $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ igual a 6,7 sugere que esse par conjugado seria um tampão efetivo no plasma. A concentração do par fosfato, entretanto, é baixa quando comparada à do sistema HCO_3^-/CO_2 , com pK' de 6,1, que está presente em concentração 20 vezes maior. O sistema HCO_3^-/CO_2 contribui para a maior parte da capacidade de tamponamento, apesar do seu valor de pK' ser 1,3 unidades menor que o pH do plasma sanguíneo. Tanto pK' quanto a concentração de um par conjugado devem ser considerados quando se avalia a capacidade de tamponamento. A maioria dos ácidos orgânicos é relativamente sem importância como tampão nos fluidos celulares porque seus valores de pK' são várias unidades de pH menores que o pH da célula, e suas concentrações são muito baixas em comparação com sistemas tampões como $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ e HCO_3^-/CO_2 .

Um problema típico usando a equação de Henderson-Hasselbalch é apresentado em Um Olhar Mais Atento 1.2. Controle do pH e tamponamento no homem merecem muita ênfase; a Correlação Clínica 1.2 é um problema representativo da prática médica.



UM OLHAR MAIS ATENTO 1.2

Problemas de pH e Tamponamento

1. Calcule a razão $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ($pK = 6,7$) nos pHs 5,7, 6,7, e 8,7.

$$\text{Solução: } \text{pH} = pK' + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$5,7 = 6,7 + \log \text{ da razão};$$

Rearranjando, $5,7 - 6,7 = -1 = \log \text{ da razão}$

O antilog de $-1 = 0,1$ ou $1/10$. Assim $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^- = 1/10$ no pH 5,7. Usando o mesmo procedimento, a razão no pH 6,7 = 1:1 e no pH 8,7 = 100:1.

2. Se o pH do sangue é 7,1 e a concentração de HCO_3^- é 8 mM, qual é a concentração de CO_2 no sangue (pK' para $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2 = 6,1$)?

$$\text{Solução: } \text{pH} = pK' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

$$7,1 = 6,1 + \log \frac{8 \text{ mM}}{[\text{CO}_2]}$$

$$7,1 = 6,1 = 1 = \log \frac{8 \text{ mM}}{[\text{CO}_2]}$$

Rearranjando,

O antilog de 1 = 10. Assim, $10 = 8 \text{ mM}/[\text{CO}_2]$. Rearranjando,

$$[\text{CO}_2] = \frac{8 \text{ mM}}{10} = 0,8 \text{ mM}$$



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.2

Importância do HCO_3^- do Sangue na Acidose Metabólica

Tampões mantêm o pH do sangue em cerca de 7,40. A produção celular de ácidos tende a acidificar o sangue, sendo o H^+ tamponado por várias bases, incluindo HCO_3^- , hemoglobina e HPO_4^{2-} . O pH sanguíneo diminuirá à medida que as bases forem consumidas no processo de tamponamento. Se todas as bases forem consumidas, não haverá mais capacidade de tamponamento e o pH diminuirá progressivamente. As concentrações de HCO_3^- e de CO_2 , bem como o pH do sangue, são medidas na prática médica, a fim de se determinar o estado ácido/base dos pacientes. Em uma acidose metabólica, quando o pH sanguíneo é inferior a 7,35 (Correlação Clínica 1.1), é importante monitorar o pH, bem como verificar a quantidade de HCO_3^- capaz de ainda tamponar a produção contínua de ácido. Utilizando-se a equação de Henderson–Hasselbalch, com o conhecimento de duas variáveis, a terceira pode ser calculada.

Considere os valores sanguíneos de um paciente com acidose metabólica de $\text{pH} = 7,03$ e $[\text{CO}_2] = 1,10 \text{ mM}$. Os valores normais são $\text{pH} = 7,40$, $[\text{HCO}_3^-] = 24,0 \text{ mM}$ e $[\text{CO}_2] = 1,20 \text{ mM}$. Qual é a $[\text{HCO}_3^-]$ no sangue do paciente e quanto do $[\text{HCO}_3^-]$ normal foi usado no tamponamento do ácido que causou a condição?

1. A equação de Henderson–Hasselbalch é

$$\text{pH} = pK' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

pK' para $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ é 6,10.

2. Substituindo os valores dados na equação

$$7,03 = 6,10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{1,10 \text{ mM}}$$

$$\text{ou } 7,03 - 6,10 = 0,93 = \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{1,10 \text{ mM}}$$

O antilog de 0,93 = 8,5; portanto,

$$8,5 = \frac{[\text{HCO}_3^-]}{1,10 \text{ mM}}$$

ou $[\text{HCO}_3^-]$ presente no sangue = 9,4 mM

3. Portanto, houve uma diminuição de 14,6 mmoles de HCO_3^-/L de sangue. Se muito mais HCO_3^- for perdido, esse importante tampão seria incapaz de tamponar mais ácido no sangue e o pH cairia rapidamente, provavelmente levando à morte do paciente

1.4 EUCARIOTOS: CÉLULAS E TECIDOS DE MAMÍFEROS

Células eucarióticas contêm estruturas subcelulares e organelas, como núcleo, mitocôndrias, lisossomos e peroxissomos, todos formando compartimentos subcelulares que são delimitados por uma membrana (Fi-

gura 1.8). As membranas também formam uma rede tubular por toda a célula, o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi, englobando um espaço interconectado ou cisternas, respectivamente. A natureza lipídica–proteica de todas as membranas celulares (p. 482) impede o movimento rápido de muitas moléculas, incluindo a água, de um compartimento para outro. Mecanismos específicos de deslocamento em membranas controlam

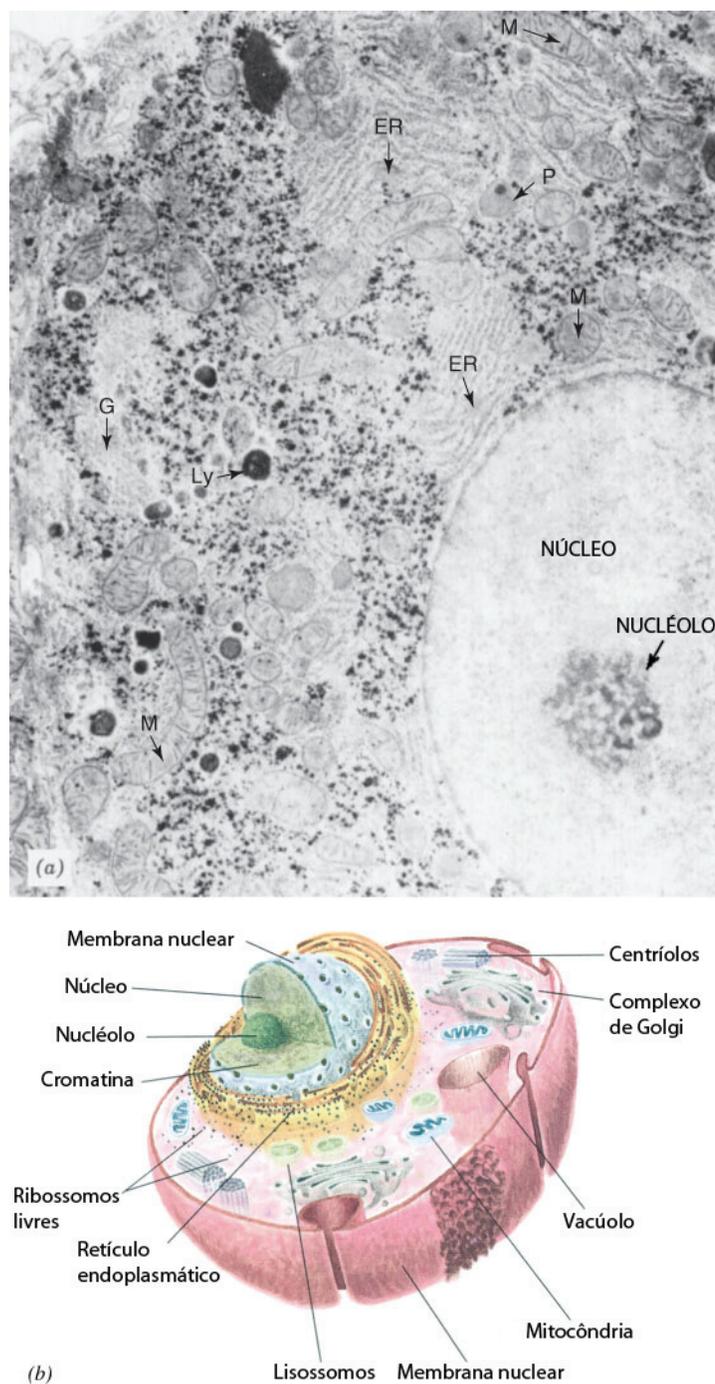


FIGURA 1.8 A Célula de Mamífero.

(a) Micrografia eletrônica de uma célula de fígado de rato, marcada para indicar os principais componentes estruturais de células eucarióticas e (b) desenho esquemático de uma célula animal. Note o número e a variedade de organelas subcelulares e a rede de membranas interconectadas que delimitam canais ou cisternas. Nem todas as células eucarióticas são tão complexas em sua aparência, mas a maioria contém as principais estruturas mostradas. ER, retículo endoplasmático; G, Complexo de Golgi; Ly, lisossomo; P, peroxissomo; M, mitocôndria. Fotografia (a) reproduzida com permissão de Dr. K. R. Porter de: Porter, K. R., e Bonneville, M. A. em: *Fine Structure of Cells and Tissues*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972; esquema (b) reproduzido com permissão de: Voet, D., e Voet, J. G. *Biochemistry*, 2. ed., New York, Wiley, 1995.

as concentrações de moléculas pequenas e grandes, carregadas ou não-carregadas, nos vários compartimentos subcelulares. Portanto, a composição em íons inorgânicos, moléculas orgânicas, proteínas e ácidos nucleicos é diferente em diferentes organelas. O sequestro de substratos específicos, de cofatores e de enzimas em espaços delimitados por membrana aumenta a eficiência metabólica e permite um maior grau de controle dos processos biológicos.

A composição química, as atividades e as funções dos diversos compartimentos celulares têm sido estudadas por uma variedade de técnicas. Foram empregados, com células intactas, métodos histoquímicos, imunológicos e de coloração fluorescente. Foram usados métodos para observações contínuas em tempo real de eventos intracelulares em células viáveis. As mudanças de pH e de concentração de íon cálcio são estudadas pelo uso de indicadores íon-específicos. A localização celular de proteínas específicas é determinada com anticorpos fluorescentes. Organelas individuais, membranas e componentes do citosol podem ser isolados e analisados após o rompimento da membrana plasmática. Técnicas para romper a membrana plasmática incluem o uso de choque osmótico, detergentes ou homogeneização dos tecidos. Na última técnica, forças de atrito rompem a membrana plasmática. A centrifugação diferencial permite a separação de componentes celulares graças às diferenças em seus tamanhos e densidades. Além disso, componentes de organelas, como mitocôndrias e peroxissomos, podem ser isolados após o rompimento da membrana da organela.

A maioria das estruturas isoladas e frações celulares parece reter as características químicas e bioquímicas da estrutura *in situ*. Mas sistemas de membranas biológicas estão sujeitos a danos, mesmo em condições muito brandas, e mudanças na composição ocorrem durante o isolamento. Danos a uma membrana alteram suas propriedades de permeabilidade e permitem a transferência de substâncias que normalmente seriam excluídas pela barreira da membrana. Além disso, muitas proteínas são fracamente associadas com as membranas e facilmente se dissociam (p. 489).

Células de Mamíferos

Os mamíferos são um dos mais complexos organismos multicelulares; há mais de 5.400 espécies nessa classe de vertebrados. Eles não são apenas multicelulares, mas as células de cada órgão dos sistemas (fígado, rim, cérebro etc.) são especializadas para desempenhar funções específicas. Muitos dos órgãos individuais consistem de vários tipos celulares diferentes, cada qual com um papel específico. Existem mais de 200 tipos diferentes de células no homem, determinados por seus atributos físicos e

químicos. Estes variam desde células individuais, como leucócitos no sangue, até células agrupadas em órgãos, como neurônios no sistema nervoso. Com exceção dos eritrócitos maduros, que não contêm DNA, todas as células em um indivíduo contêm informação genética idêntica no seu DNA. Só a informação necessária para as funções de uma célula individual é expressa. No período após a fertilização de um ovo, algumas células, chamadas **células-tronco embrionárias**, têm o potencial de se desenvolver em todas as células de todos os órgãos no organismo adulto. Estas são **células pluripotentes**. Tecidos diferenciados contêm **células multipotentes**, que podem se diferenciar em um número limitado de diferentes tipos celulares. Estudos recentes demonstraram que o genoma de células diferenciadas pode ser reprogramado para formar células multipotentes ou pluripotentes. Assim, a informação genética para o desenvolvimento em células diferenciadas não é perdida irreversivelmente, mas apenas suprimida.

Todas as células de mamíferos, independente do tecido de origem e do grau de especialização, têm muitas propriedades físicas, químicas e bioquímicas em comum. Atividades e componentes de células de um órgão de uma espécie de mamífero serão muito semelhantes, se não idênticas, àquelas do mesmo órgão de alguma outra espécie. Em um mamífero, incluindo o homem, a mesma proteína ou enzima está presente em células de muitos tipos celulares diferentes (p. ex., músculo e fígado), mas frequentemente existem marcadas diferenças na quantidade (p. ex., concentração). Uma via metabólica em particular pode ser muito importante em um tipo celular, mas menos importante em outro. Essas diferenças são devidas a variações nas necessidades das células especializadas individuais; essas diferenças são controladas pela expressão do genoma nos diversos tipos celulares.

Todos os componentes das células estão em equilíbrio dinâmico, sendo sintetizados e degradados, criando um estado estacionário de concentração celular dessas substâncias. Esse estado dinâmico varia entre os tipos de células de mamíferos. Essas vias **catabólicas** (degradativas) e **anabólicas** (de síntese) são reguladas para manter o balanço correto de intermediários e produtos químicos. Em muitos casos, controle é exercido por sinais químicos gerados intracelularmente. Mamíferos também têm sistemas de sinalização complexos e integrados para transmitir informações entre tipos celulares (p. 526). Tais vias incluem síntese e liberação de moléculas sinalizadoras de um tipo celular, transporte para células em outro sistema do órgão, e reconhecimento específico do sinal pelas células-alvo. Na maioria dos casos, a molécula sinalizadora não afeta todos os tipos celulares. Um exemplo é o papel dos hormônios (p. ex., insulina), sintetizados por células do sistema endócrino e capazes de alterar o metabolismo da glicose no sistema muscular.

Como indicado, a principal diferença entre procariontos e eucariotos é a presença de sistemas de membrana

intracelulares e organelas nos eucariotos. Isso permite outro nível de facilitação e controle das reações químicas catalisadas por enzimas. Por exemplo, por manter uma via metabólica contida no interior de uma organela (p. ex., mitocôndria), a concentração de intermediários químicos pode ser maximizada para facilitar o rendimento da via ou da reação. Se esse não fosse o caso, a quantidade total de reagentes necessários na célula deveria ser muito maior para se conseguir o mesmo rendimento.

Composição Química de Células de Mamíferos

Os componentes químicos básicos das células biológicas são apresentados na Tabela 1.5. Em tipos diferentes de células de mamíferos, as concentrações intracelulares de íons inorgânicos são muito similares, mas muito diferentes daquela encontrada no meio extracelular. Uma aproximação da composição iônica do fluido intracelular, considerado como representante primário do **citossol**, comparada ao plasma sanguíneo é apresentada na Figura 1.9. O volume e o grau de hidratação das células são dinâmicos e, portanto, essas concentrações são apenas estimativas das concentrações reais. Na^+ é o principal cátion extracelular, com uma concentração de ~140 meq/L (mM); muito pouco Na^+ está presente no líquido intracelular. K^+ é o principal cátion intracelular. Mg^{2+} está presente em ambos os compartimentos, extra e intracelular, em concentrações muito inferiores às de Na^+ e K^+ . Os principais ânions extracelulares são Cl^- e HCO_3^- , com menores quantidades de fosfato e sulfato. A maioria das proteínas tem carga negativa em pH 7,4 (p. 90), sendo ânions no pH dos fluidos teciduais. Os principais ânions intracelulares são fosfato inorgânico, fosfatos orgânicos e proteínas. Outros ânions e cátions inorgânicos e orgânicos estão presentes em concentrações bem abaixo do nível de meq/L. Exceto por diferenças muito pequenas criadas por membranas e que levam ao desenvolvimento de potenciais de membrana, a concentração total de cátions iguala a concentração total de ânions nos diferentes fluidos.

TABELA 1.5 Componentes Químicos das Células

Componente	Variação de Pesos Moleculares
H_2O	18
Íons inorgânicos Na^+ , K^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} etc.	23–100
Moléculas orgânicas pequenas Carboidratos, ácidos orgânicos, lipídeos, nucleotídeos, peptídeos	100–1.200
Macromoléculas Proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos	6.000–1.000.000

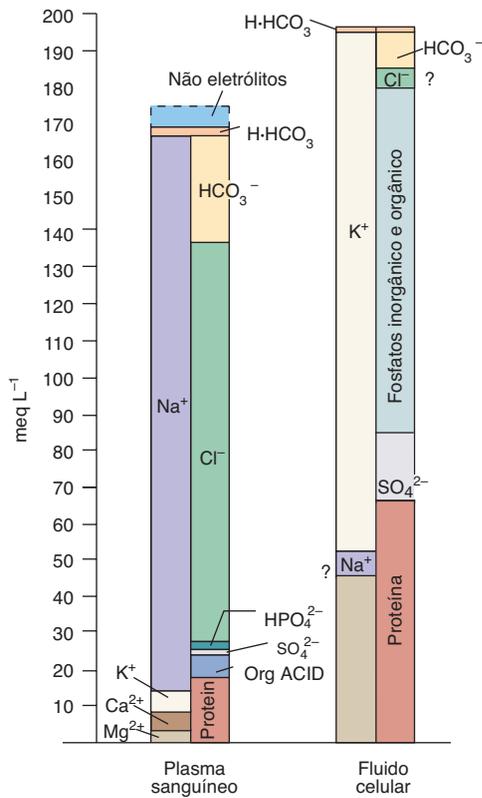


FIGURA 1.9 Principais constituintes químicos do plasma sanguíneo e do fluido celular.

Altura da metade esquerda de cada coluna indica concentração total de cátions; a da metade direita, concentrações de ânions. Ambos são expressos em miliequivalentes por litro (meq/L) do fluido. Note que os valores de cloreto e sódio no fluido celular são questionados. É provável que, pelo menos no músculo, o citosol contenha algum sódio, mas não cloreto.

Adaptado de: Gregersen, M. I. Em: P. Bard (Ed.), *Medical Physiology*, 11. ed., St. Louis, MO; Mosby, 1961, p 307.

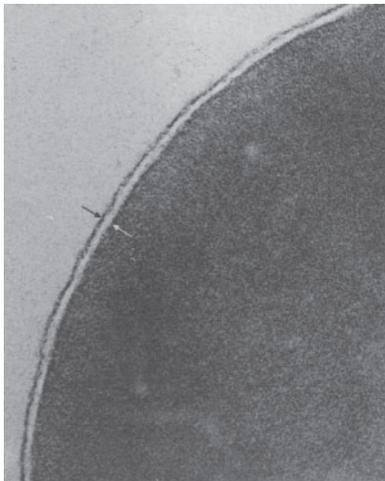


FIGURA 1.10 Membrana plasmática de uma célula de mamífero.

Micrografia eletrônica da membrana plasmática de um eritrócito.

Cortesia de J. D. Robertson, Duke University, Durham, NC.

As concentrações intracelulares da maioria das moléculas orgânicas de baixo peso molecular, como açúcares, ácidos orgânicos, aminoácidos e intermediários fosforilados, estão na faixa de 0,01–1,0 meq/L, mas algumas são significativamente menores. Coenzimas, moléculas orgânicas necessárias à atividade de algumas enzimas, estão na mesma faixa de concentração. As concentrações celulares gerais de substratos para as enzimas são relativamente baixas em comparação com íons inorgânicos; a localização em organelas específicas ou microambientes celulares, entretanto, pode aumentar significativamente suas concentrações.

Não tem muito sentido determinar a concentração molar de proteínas individuais nas células. Em muitos casos, elas se localizam em estruturas específicas ou ficam combinadas com outras proteínas, criando unidades funcionais. É num compartimento restrito que proteínas individuais desempenham suas funções, sejam elas estruturais, catalíticas ou regulatórias. É interessante que o plasma sanguíneo contenha milhares de proteínas distintas, cujas concentrações vão de cerca de 10^{-3} M (albumina) a 10^{-13} M (hormônio da parati-reoide), com algumas proteínas em concentrações ainda menores.

1.5 FUNÇÕES DE ORGANELAS SUBCELULARES E SISTEMAS DE MEMBRANAS EM CÉLULAS EUCARIÓTICAS

As organelas têm funções muito específicas, e suas atividades enzimáticas servem como marcadores da organela durante o isolamento. Algumas vias metabólicas estão localizadas em um único compartimento celular. Por exemplo, o ciclo dos ácidos tricarboxílico (p. 570) ocorre inteiramente no interior das mitocôndrias, a glicólise no citosol (p. 612) e a replicação do DNA no núcleo e nas mitocôndrias. Algumas vias estão divididas entre duas localizações, com os intermediários da via difundindo ou sendo transportados de um compartimento para outro. As enzimas para a síntese do heme (p. 814) estão divididas entre as mitocôndrias e o citosol.

Um resumo das funções das principais estruturas das células eucarióticas é apresentado na Tabela 1.6, e as estruturas são identificadas na Figura 1.8. Com a capacidade de inativar seletivamente ou deletar genes específicos em animais (p. 303), condições patológicas e doenças foram identificadas envolvendo a maioria das organelas e estruturas celulares. Em muitos casos, entretanto, os detalhes bioquímicos que levam às consequências de um gene modificado ainda não foram determinados.

Membrana Plasmática É a Fronteira Que Delimita uma Célula

A superfície externa da membrana plasmática (Figura 1.10) está em contato com um ambiente externo variável, e a superfície interna está em contato com um ambiente relativamente constante, fornecido pelo citoplasma da célula. A composição proteica da membrana plasmática varia entre os tipos celulares, mas há uma semelhança na composição lipídica. Proteínas e lipídeos não estão distribuídos ao acaso na membrana. Os dois lados das membranas plasmáticas de mamíferos têm composições lipídicas diferentes (p. 487).

A superfície externa faz interações adesivas com a matriz extracelular e com outras células por meio de **integrinas**. Essas proteínas transmembrânicas ligam-se ao citoesqueleto dentro das células e participam da

sinalização bidirecional através da membrana. Por meio de **elementos do citoesqueleto**, a membrana plasmática está envolvida na determinação de forma e movimento celulares. A natureza lipídica das membranas exclui muitas substâncias, mas mecanismos de transporte ou poros permitem o movimento transmembrânico de íons, moléculas orgânicas e água. A comunicação intercelular ocorre graças à presença de **receptores proteicos** específicos na superfície externa da membrana plasmática, para ligar sinais extracelulares, como hormônios e neurotransmissores. A membrana plasmática interage com uma variedade de substâncias citoplasmáticas para fazer endo e exocitose. Além do seu papel na internalização do líquido extracelular, a **endocitose** tem um papel significativo na morte celular programada, chamada apoptose (p. 1034). Detalhes da estrutura e da bioquímica da membrana são apresentados no Capítulo 12.

TABELA 1.6 Resumo dos Compartimentos da Célula Eucariótica e Suas Principais Funções

Compartimento	Principal funções
Membrana plasmática	Transporte de íons e moléculas pequenas Exo e Endocitose Reconhecimento Célula-Célula Receptores para moléculas pequenas e grandes Morfologia e movimento celular
Núcleo	Síntese e reparo de DNA Síntese de RNA
Nucléolo	Processamento de RNA e síntese de ribossomos
Retículo endoplasmático	Síntese de membranas Síntese de proteínas e lipídeos para algumas organelas e para exportação Síntese de lipídeos e esteroides Reações de desintoxicação Sinalização por Ca^{2+}
Complexo de Golgi	Modificação e seleção de proteínas para incorporação em membranas e organelas, e para exportação Exportação de proteínas
Mitocôndrias	Produção de ATP Respiração celular Oxidação de piruvato, aminoácidos e ácidos graxos Síntese de ureia e heme
Lisossomos	Apoptose Digestão celular: hidrólise de proteínas, carboidratos, lipídeos, e ácidos nucleicos
Peroxisomos	Oxidação de lipídeos Reações oxidativas envolvendo O_2 Utilização de H_2O_2
Microtúbulos, filamentos intermediários e microfilamentos	Citoesqueleto celular Morfologia celular Motilidade celular Movimentos intracelulares
Citosol	Metabolismo de carboidratos, aminoácidos e nucleotídeos; síntese de ácidos graxos Síntese de proteínas



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.3

Envelhecimento Acelerado e o Núcleo Celular

A síndrome progéria de Hutchinson–Gilford (HGPS, Hutchinson–Gilford progeria syndrome) (OMIM 17660) é uma condição muito rara na qual os pacientes passam por uma velocidade rápida de envelhecimento, iniciando-se ao nascer. Estima-se que a síndrome ocorra em cerca de 1 a cada 4 a 8 milhões de nascimentos. É detectada cedo na vida, com crescimento limitado, perda de cabelo, características faciais específicas, ossos pequenos e frágeis, pele enrugada, aterosclerose e problemas cardiovasculares, todos comuns em idosos. Os pacientes, entretanto, não apresentam sintomas de doenças neurodegenerativas. Raramente ultrapassam o início da adolescência. O processo de envelhecimento desses indivíduos é de 6 a 8 vezes mais acelerado do que o normal.

Uma mudança genética em relação ao normal foi identificada em pacientes com HGPS. O envelope nuclear dos pacientes parece distorcido. Lamina A, uma proteína estrutural do núcleo, está envolvida na síntese de DNA e RNA. É formada de um precursor,

ligado à membrana nuclear, por uma reação catalisada por enzima. Os pacientes com HGPS apresentam déficit nessa conversão, o que leva ao acúmulo de uma lamina A anormal em células normais, com o envelhecimento. A presença dessa proteína anormal causa formação de “bolhas” no núcleo (*blebbing*), alteração na expressão gênica, e interferência com a mitose. No momento, não há terapia estabelecida para essa condição, porém, definindo-se as alterações que a causam, uma abordagem terapêutica pode ser possível. Os resultados de estudos em HPGS deverão revelar também maiores detalhes acerca do processo de envelhecimento normal.

Mattout, A., Dechat, T., Adam, A. A., Goldman, R.D., e Grunbaum, Y. Nuclear lamins, disease and aging. *Curr. Opin. in Cell Biol.* 18:335, 2006; Korf, B. Hutchinson-Gilford progeria syndrome, aging, and the nuclear lamina. *N. Engl. J. Med.* 358:552, 2008; e Merideth, M. A., Gordon, L. B., Clauss, S., Sachdev, V. et al., Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N. Engl. J. Med.* 358:592, 2008

Núcleo é o Local de Síntese de DNA e de RNA

O núcleo (Figura 1.11) é envolvido por duas membranas, chamadas **envelope nuclear**, com a membrana externa sendo contínua com as membranas do retículo endoplasmático. O espaço entre as membranas, o **espaço perinuclear**, é contínuo com o lúmen do retículo endoplasmático rugoso. O envelope nuclear contém numerosos complexos multiproteicos, denominados complexos do **poro nuclear**, que atravessam o envelope e têm um poro com cerca de 90 Å de diâmetro. O complexo permite movimento controlado de partículas e de moléculas grandes entre a matriz nuclear e o citoplasma. O transporte de macromoléculas requer gasto de energia, e é facilitado por uma série diversificada de proteínas transportadoras e fatores de transporte solúveis, que ciclam entre os dois compartimentos. Considera-se hoje que o envelope nuclear desempenha outros papéis importantes, além de servir como barreira entre a matriz nuclear e o citoplasma (Correlação Clínica 1.3). Há também subcompartimentos intranucleares, sendo o principal deles o **nucléolo**. Uma estrutura em rede delineando a membrana nuclear interna, a lâmina nuclear, suporta a estrutura do núcleo.

O **ácido desoxirribonucleico (DNA)**, o reservatório da informação genética, localiza-se dentro do núcleo como um complexo DNA–proteína, a **cromatina**, que é organizada em cromossomos. O núcleo contém as pro-

teínas e as enzimas envolvidas na replicação do DNA, e no reparo do DNA que foi danificado (p. 169).

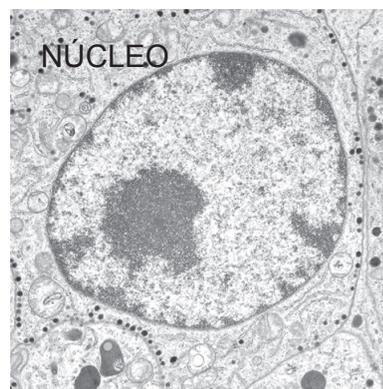


FIGURA 1.11 Núcleo de uma célula de mamífero.

Micrografia eletrônica gentilmente cedida pelo Dr. John A. McNulty, Department of Cell Biology, Neurobiology and Anatomy, Stritch School of Medicine, Loyola University, Chicago.

A transcrição da informação genética do DNA em uma forma que possa ser traduzida em proteínas celulares (p. 193) envolve a síntese e o processamento de várias formas de **ácido ribonucleico (RNA)**. O processamento do RNA para construção dos ribossomos, necessários para a síntese proteica no citosol, ocorre no nucléolo.

O Retículo Endoplasmático Tem um Papel na Síntese Proteica e em Muitas Vias de Síntese

O citoplasma de células eucarióticas contém uma extensa rede de membranas interconectadas que se estende do envelope nuclear até a membrana plasmática, chamada **retículo endoplasmático (ER)**. Consiste de membranas com aparência lisa (ER liso ou SER, *smooth endoplasmic reticulum*) em algumas áreas, e rugosa (ER rugoso ou RER, *rough endoplasmic reticulum*) em outros lugares (Figuras 1.12 e 1.13). Essa organela dinâmica muda de tamanho e forma, dependendo das necessidades da célula. O ER delimita o lúmen do ER, onde proteínas recém-sintetizadas são modificadas. A aparência rugosa deve-se à presença de **partículas de ribonucleoproteína**, chamadas **ribossomos**, ligadas ao seu lado citosólico. Durante o fracionamento celular, a rede do retículo endoplasmático é rompida e a membrana fecha novamente, formando pequenas vesículas ou **microsossomos**. Essas vesículas não estão presentes nas células.

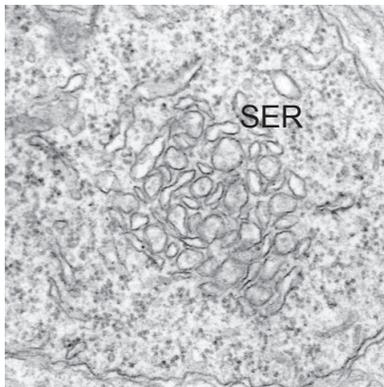


FIGURA 1.12 Retículo endoplasmático liso de uma célula de mamífero.

SER, retículo endoplasmático liso. Micrografia eletrônica gentilmente fornecida pelo Dr. John A. McNulty, Department of Cell Biology, Neurobiology and Anatomy, Stritch School of Medicine, Loyola University, Chicago.

Uma função importante dos ribossomos no retículo endoplasmático rugoso é a biossíntese de proteínas para incorporação em membranas e organelas celulares, bem como para exportação para fora da célula. O ER está envolvido no dobramento de proteínas; se o sistema de dobramento estiver sobrecarregado e proteínas não dobradas se acumularem, uma série de processos é induzida para reduzir o estresse sobre o ER. Existem algumas evidências de que o estresse do ER esteja envolvido em várias doenças. O retículo endoplasmático liso está envolvido na síntese de lipídeos e contém enzimas chamadas citocromos P450 (p. 442), que catalisam a hidroxilação de uma variedade de compostos endógenos e exógenos. Essas enzimas são

importantes na biossíntese de hormônios esteroides, na remoção de substâncias tóxicas e no metabolismo de drogas. O retículo endoplasmático e o complexo de Golgi estão envolvidos na formação de outras organelas celulares, como lisossomos e peroxissomos, e na sinalização do Ca^{2+} (p. 551).

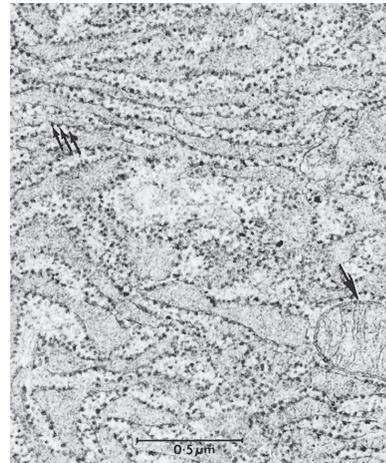


FIGURA 1.13 Retículo endoplasmático rugoso de uma célula de mamífero.

Três setas paralelas indicam três ribossomos entre os muitos acoplados às membranas. A seta individual indica uma mitocôndria para comparação.

Cortesia do Dr. U. Jarlfors, University of Miami, Miami, FL.

Aparelho de Golgi Está Envolvido na Secreção de Proteínas

O aparelho de Golgi (também denominado **complexo de Golgi**) (Figura 1.14) é uma rede de bolsas achatadas e empilhadas de membranas lisas – cisternas – e vesículas. Funciona em conjunto com o retículo endoplasmático, onde proteínas para destinos específicos são sintetizadas.

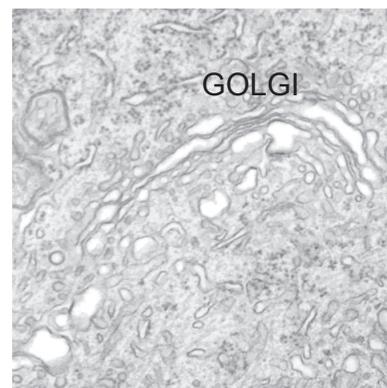


FIGURA 1.14 Aparelho de Golgi de uma célula de mamífero.

Micrografia eletrônica gentilmente cedida pelo Dr. John A. McNulty, Department of Cell Biology, Neurobiology and Anatomy, Stritch School of Medicine, Loyola University, Chicago.

Enzimas nas membranas do Golgi catalisam a transferência de unidades de carboidratos para proteínas, para formar glicoproteínas, um processo que é importante na determinação do destino final de proteínas. O Golgi é o principal local de síntese de novas membranas e participa da formação de lisossomos e peroxissomos. Vesículas de membranas transportam proteínas entre as cisternas; elas brotam de uma cisterna e fundem com outra, com a ajuda de uma família de proteínas chamadas proteínas **SNARE**. Vesículas que se originam do complexo de Golgi transportam proteínas, tais como hormônios, proteínas do plasma sanguíneo e enzimas digestivas para a membrana plasmática, para secreção. O aparelho de Golgi também tem um papel no movimento dos lipídeos dentro da célula.

Mitocôndria Atende à Maior Parte da Necessidade Celular de ATP

As **mitocôndrias** (Figura 1.15) são bem estabelecidas como as usinas da célula, responsáveis pela síntese de mais de 90% da adenosina trifosfato (ATP) que a célula requer (p. 589). Também têm papéis importantes em diversas funções celulares, incluindo apoptose (p. 1034), formação de espécies reativas de oxigênio (p. 601), sinalização celular, e vários processos metabólicos. Em micrografias eletrônicas, as mitocôndrias aparecem como bastonetes, esferas, ou corpos filamentosos, geralmente, com cerca de 0,5–1 μm de diâmetro e até 7 μm de comprimento; algumas dessas diferenças de forma podem ser devidas à preparação do tecido ou célula para análise microscópica. A matriz interna da organela, o **mitosol**, é envolta por duas membranas, claramente diferentes em aparência, composição e função bioquímica. A membrana interna invagina-se para dentro da matriz formando **cristas**, e contém inúmeras pequenas esferas ligadas por hastes e se projetando para o mitosol, que são responsáveis pela síntese de ATP. A estrutura das cristas varia de tubular a lamelar, dependendo do tecido e do estado funcional das mitocôndrias. As mitocôndrias podem se dividir por fissão e se fundir; as proteínas requeridas para esses processos já foram identificadas, porém muitos detalhes dos mecanismos reais ainda não foram descobertos. Exercício promove um aumento no número de mitocôndrias do músculo esquelético. Componentes do sistema de transporte de elétrons e da fosforilação oxidativa fazem parte da membrana interna (p. 577). Vias metabólicas para oxidação de piruvato produzido na glicólise, ácidos graxos e aminoácidos, bem como algumas reações de biossíntese de ureia e heme, localizam-se no mitosol. Ambas as membranas, externa e interna, contêm mecanismos para deslocamento de proteínas específicas. Há uma variedade de sistemas de transporte transmembrânico na membrana interna, para deslocamento de vários metabólitos. As mitocôndrias desempenham um papel chave no envelhecimento; o citocromo c, um componente do sistema de transporte de elétrons mitocondrial, é um iniciador de apoptose.

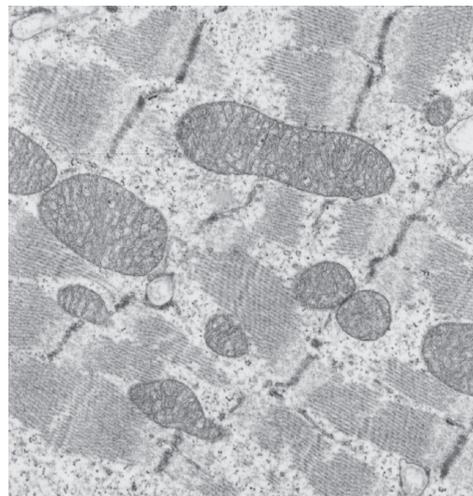


FIGURA 1.15 Mitocôndrias de uma célula de mamífero.

Micrografia eletrônica de mitocôndrias em fibras musculares de coração de coelho ($\times 39.600$).

Cortesia do Dr. W. B. Winborn, Department of Anatomy, University of Texas Health Science Center at San Antonio, e do Laboratório de Micrografia Eletrônica, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center at San Antonio.

Mitocôndrias desempenham um papel em sua própria replicação. Contêm várias cópias de um DNA circular (**DNA mitocondrial [mtDNA]**), com informação genética para 13 proteínas mitocondriais e alguns RNAs. O DNA é semelhante, em tamanho (16.569 pares de bases), ao de cromossomos bacterianos. A presença de um genoma independente e a similaridade com bactérias levaram à hipótese amplamente aceita de que essas organelas foram bactérias que foram captadas por uma célula mais avançada e, em lugar de serem destruídas, estabeleceram um relacionamento endossimbiótico. Estima-se que esse evento possa ter ocorrido há cerca de 3 bilhões de anos. A herança mitocondrial ocorre por transmissão materna, e tem sido possível estudar o movimento global humano por avaliação das variações no mtDNA. Mitocôndrias também têm a maquinaria necessária (p. 599) para catalisar a síntese de proteínas. A maioria das proteínas mitocondriais (mais de 90%) é derivada de genes presentes no DNA nuclear e sintetizada no citosol, depois importada para a organela. Existem várias centenas de doenças genéticas de função mitocondrial (Correlação Clínica 1.4).

Lisossomos São Necessários para Digestão Intracelular

Os **lisossomos** (Figura 1.16) são responsáveis pela digestão intracelular de substâncias, tanto extracelulares como intracelulares. Com uma única membrana delimitante, mantêm um pH intralissossomal de cerca de 5. Encapsulada nessas organelas está uma classe de enzimas glicoproteicas, **hidrolases**, que catalisam a clivagem hidrolítica de ligações carbono–oxigênio, car-



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.4

Doenças Mitocondriais

A primeira doença envolvendo especificamente transdução de energia mitocondrial (doença de Luft) (OMIM 238800) foi relatada em 1962. Uma paciente de 30 anos de idade apresentava fraqueza generalizada, transpiração excessiva, alta ingesta calórica sem ganho de peso, e taxa de metabolismo basal muito elevada (uma medida da utilização de oxigênio). Ela tinha um defeito no mecanismo que controla a utilização de oxigênio pela mitocôndria (p. 590). Desde então, centenas de anomalias genéticas foram identificadas que levam a alterações em enzimas, ácidos ribonucleicos, componentes do transporte de elétrons e sistemas de transporte de membranas mitocondriais. Algumas condições resultam de mutações no DNA mitocondrial e outras, de mutações no DNA nuclear que codifica proteínas mitocondriais.

A primeira doença identificada, devida a uma mutação no mtDNA, foi a Neuropatia Óptica Hereditária de Leber (OMIM 535000), que leva a cegueira súbita no início da idade adulta. Muitas doenças mitocondriais envolvem músculo esquelético e sistema nervoso central. Danos no DNA mitocondrial podem ocorrer por causa de radicais livres (superóxidos) formados nas mitocôndrias. Anomalias nas mitocôndrias têm sido im-

plicadas na patofisiologia da esquizofrenia, da doença bipolar e de doenças degenerativas relacionadas com idade, como as doenças de Parkinson, de Alzheimer e cardiomiopatias. Recentemente, foi sugerido que uma única mutação em um tRNA mitocondrial levaria a uma constelação de sintomas, incluindo hipertensão, colesterol elevado no sangue e níveis baixos de Mg^{2+} no plasma. As doenças causadas por mutações no mtDNA são transmitidas da fêmea para seus descendentes, uma vez que as mitocôndrias presentes na célula-ovo são derivadas do oócito.

Ver Correlação Clínica 6.6, página 235; Seção 14.4, página 570; Seção 14.5, página 577; Seção 14.6, página 579 e Seção 14.7, página 589, para detalhes de doenças mitocondriais específicas.

Luft, R. The development of mitochondrial medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8731, 1994; Lin, M. T. e Beal, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Nature* 443:787, 2006; Schapira, A. H. Mitochondrial disease. *Lancet* 368:70, 2006; e Pieczenik, S. R. e Neustad, J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp. Mol. Path.* 83:84, 2007.

bono-nitrogênio, carbono-enzofre e oxigênio-fósforo em proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos. Uma lista parcial das enzimas lisossomais é apresentada na Tabela 1.7. O conteúdo enzimático dos lisossomos varia em diferentes tecidos e depende das funções específicas do tecido. Hidrolases lisossomais são mais ativas em pH ácido e quebram moléculas complexas em compostos simples de baixo peso molecular, que podem ser reutilizados. A relação entre pH e atividade enzimática é discutida na p. 401. O rompimento da membrana lisossomal dentro da célula leva à digestão celular. Várias condições patológicas têm sido atribuídas à liberação de enzimas lisossomais, incluindo artrite, respostas alérgicas, várias doenças musculares e destruição tecidual induzida por drogas (Correlação Clínica 1.5).

As células internalizam partículas exógenas, como microrganismos e vírus, por fagocitose, líquidos por pinocitose, e proteínas específicas por endocitose, um processo mediado por receptor. Em cada caso, o material do exterior da célula é encapsulado em vesículas delimitadas pela membrana plasmática (Figura 1.17). As vesículas contendo material externo fundem-se com lisossomos primários para formar lisossomos secundários ou **vacúolos digestivos**, que contêm o material a ser digerido e as hidrolases lisossomais para fazerem a digestão. São identificados microscopicamente pelo seu tamanho e, frequentemente, pela presença de estruturas parcialmente digeridas. Os lisossomos primários

são aqueles que não se fundiram com vesículas contendo o material a ser degradado.

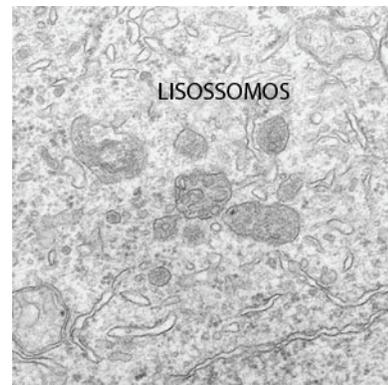


FIGURA 1.16 Lisossomos de uma célula mamária.

Micrografia eletrônica generosamente cedida por Dr. John A. McNulty, Departamento de Biologia Celular, Neurobiologia e Anatomia, Stritch School of Medicine, Loyola University, Chicago.

Proteínas celulares, ácidos nucleicos, lipídeos e organelas, como mitocôndrias, estão em estado dinâmico de síntese e degradação. Os lisossomos são responsáveis pela hidrólise desses componentes celulares, por um processo finamente regulado chamado autofagia. Subs-



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.5

Enzimas Lisossomais e Gota

O catabolismo de purinas (p. 845), compostos heterocíclicos contendo nitrogênio, encontrados em ácidos nucleicos, leva à formação de ácido úrico, que é excretado na urina. Gota é uma anormalidade na qual o ácido úrico é produzido em excesso, levando a aumento no ácido úrico sanguíneo e à deposição de cristais de urato nas articulações. As manifestações clínicas incluem inflamação, dor, inchaço e aumento de temperatura de algumas articulações, particularmente do grande artelho. O ácido úrico é bastante insolúvel, e alguns dos sintomas clínicos da gota podem ser atribuídos à lesão causada por cristais de urato. Os cristais são fagocitados

por células da articulação, e se acumulam em vacúolos digestivos intracelulares, que contêm enzimas lisossomais. Os cristais causam danos físicos aos vacúolos, liberando hidrolases lisossomais no citosol. Embora o pH ótimo das enzimas lisossomais seja inferior ao pH do citosol, elas têm alguma atividade hidrolítica em pH mais alto, causando digestão de componentes celulares e autólise celular.

Weissmann, G. Crystals, lysosomes, and gout. *Adv. Intern. Med.* 19:239, 1974; e Burt, H. M., Kalkman, P. H. e Mauldin, D. Membranolytic effects of crystalline monosodium urate monohydrate. *J. Rheumatol.* 10:440, 1983.

TABELA 1.7 Enzimas Lisossomais Representativas e Seus Substratos

Tipo de Substrato e Enzima	Substrato Específico
ENZIMAS QUE HIDROLIZAM POLISSACARÍDEOS	
α -Glucosidase	Glicogênio
α -Fucosidase	Fucose de membrana
β -Galactosidase	Galactosídeos
α -Manosidase	Manosídeos
β -Glucuronidase	Glucuronídeos
Hialuronidase	Ácido hialurônico e condroitim sulfatos
Arilsulfatase	Sulfatos orgânicos
Lisozima	Parede celular de bactérias
ENZIMAS QUE HIDROLIZAM PROTEÍNAS	
Catepsinas	Proteínas
Colagenases	Colágeno
Elastase	Elastina
Peptidases	Peptídeos
ENZIMAS QUE HIDROLIZAM ÁCIDOS NUCLEICOS	
Ribonuclease	RNA
Desoxirribonuclease	DNA
ENZIMAS QUE HIDROLIZAM LIPÍDEOS	
Lipase	Triacilglicerol e ésteres de colesterol
Esterase	Ésteres de ácidos graxos
Fosfolipase	Fosfolipídeos
FOSFATASES	
Fosfatase	Fosfomonoésteres
Fosfodiesterase	Fosfodiésteres
SULFATASES	
Condroitim sulfatase	Heparam sulfato
Arilsulfatase B	Dermatam sulfato

tâncias destinadas a serem degradadas são identificadas e captadas por lisossomos ou são primeiramente encapsuladas dentro de vesículas de membranas que, então, se fundem com lisossomos primários (Figura 1.17). Autofagia é importante não somente em condições de estresse, mas também em células normais de mamíferos; jejum e hormônios específicos induzem autofagia.

Produtos da digestão lisossomal são liberados dos lisossomos e são reutilizados pela célula. Material não-digerido acumula-se em vesículas chamadas corpos residuais, cujos conteúdos são normalmente removidos da célula por exocitose. Alguns corpos residuais contêm altas concentrações de substâncias pigmentadas, que são quimicamente heterogêneas e contêm ácidos graxos poli-insaturados e proteínas. Esses materiais acumulam-se nas células e são chamados **lipofuscina**, ou “pigmento da idade” ou “pigmento do uso e desgaste” (*wear and tear pigment*). A lipofuscina foi observada principalmente em neurônios e células musculares pós-mitóticas, e foi implicada no processo de envelhecimento.

Algumas enzimas lisossomais são normalmente secretadas da célula para digestão de material extracelular no tecido conjuntivo e na glândula prostática. Nas doenças genéticas de acúmulo lisossomal (p. 242), enzimas lisossomais individuais estão ausentes, levando ao acúmulo nos lisossomos do substrato da enzima que falta. Os lisossomos ficam aumentados com o material não-digerido, interferindo com os processos normais da célula (Correlação Clínica 1.6). Um caso desses é a doença da célula I, na qual o mecanismo celular de direcionamento de enzimas lisossomais para os lisossomos durante sua síntese está defeituoso. Ao contrário, as enzimas hidrolíticas lisossomais são exportadas para fora da célula e danificam a matriz extracelular. (Correlação Clínica 6.8, p. 243).



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.6

Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal

Lipase ácida lisossomal humana (hLAL) hidrolisa triacilglicerol a ácidos graxos livres e glicerol, e ésteres de colesterol a colesterol e ácidos graxos. É uma enzima crítica no metabolismo de colesterol, servindo para tornar o colesterol disponível para as necessidades das células. Doença de armazenamento de colesterol-ésteres (CESD) e doença de Wolman (OMIM 27800) são duas formas fenotípicas distintas de uma deficiência genética de hLAL; ambas são doenças autossômicas recessivas raras. CESD é geralmente diagnosticada em adultos e é evidenciada por hipercolesterolemia, hepatomegalia e início precoce de grave aterosclerose. Os indivíduos afetados têm atividade de hLAL, mas em níveis muito baixos (<5% do normal). Aparentemente, esse nível é suficiente para hidrolisar triacilglicerol, mas não colesterol-ésteres. Os pacientes são homocigotos para uma mutação numa

junção de *splice* em ambos os alelos, levando a uma enzima cataliticamente defectiva e instável.

A doença de Wolman manifesta-se em bebês e é geralmente fatal por volta de 1 ano de idade. Não há atividade detectável de hLAL. Ambos, triacilglicerol e colesterol-ésteres, acumulam-se nos tecidos. Os pacientes são homocigotos para uma mutação que leva à ausência de enzima ativa.

Hegele, R. A., Little, J. A., Vezina, C., et al., Hepatic lipase deficiency: Clinical, biochemical, and molecular genetics characteristics. *Atherosclerosis and Thrombosis* 13:720, 1993; Anderson, R. A., Bryson, G. M. e Parks, J. S. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesteryl ester storage disease. *Mol. Genet. & Met.* 68:333, 1999; e Zschenker, O., Illies, T. e Ameis, D. Overexpression of lysosomal acid lipase and other proteins in atherosclerosis. *J. Biochem.* 140:23, 2006.

Os Peroxissomos Têm um Importante Papel no Metabolismo de Lipídeos

A maioria das células de mamíferos, protozoários e plantas tem organelas, denominadas **microcorpúsculos** ou **peroxissomos**, o último devido à sua capacidade de produzir ou utilizar **peróxido de hidrogênio** (H_2O_2). Eles possuem uma única membrana e são pequenos (0,3-1,5 μm de diâmetro, esféricos ou ovais, com uma fina rede de túbulos em sua matriz. A alta concentração de proteínas na matriz de alguns peroxissomos leva a inclusões cristalinas. Variam entre células em sua composição enzimática, função e número. Mais de 50 enzimas, catalisando reações oxidativas e biossintéticas, foram identificadas em peroxissomos de diferentes tecidos.

Os peroxissomos são essenciais para a oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa (p. 720) e síntese de glicerolípídeos, lipídeos glicerol éteres (plasmalogênios) e isoprenoides (p. 740). Em camundongos, demonstrou-se que os peroxissomos têm um papel fisiológico

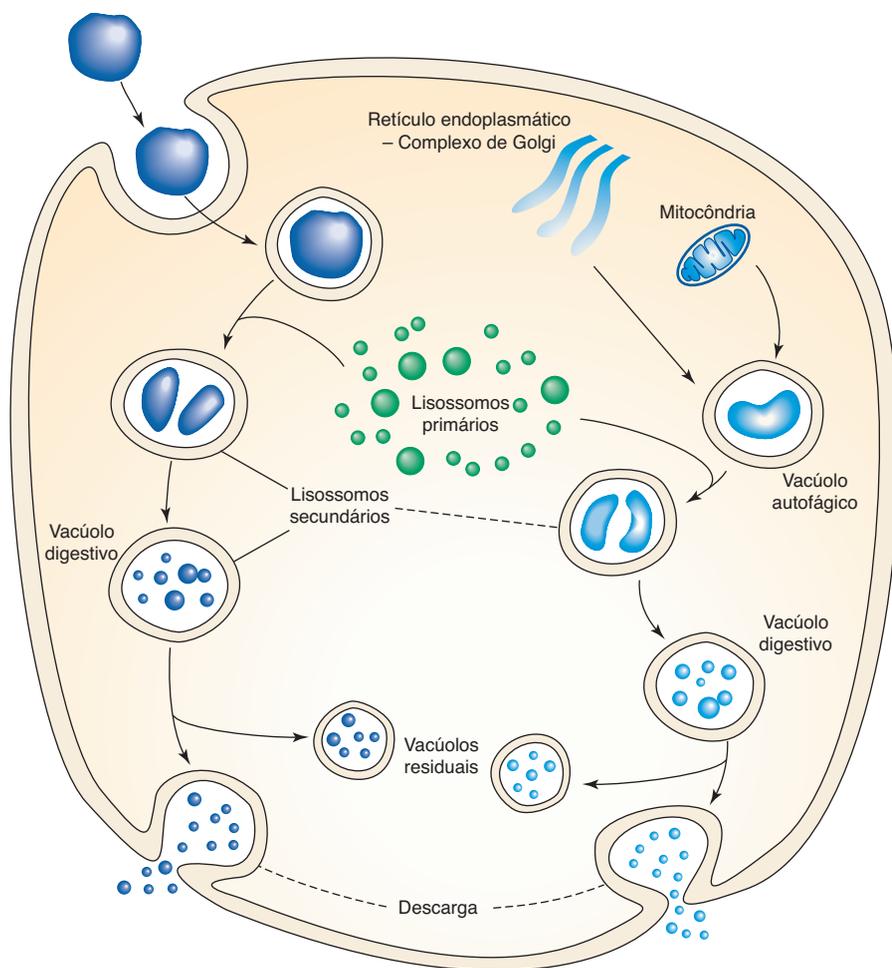


FIGURA 1.17 Representação diagramática do papel de lisossomos na digestão intracelular de substâncias internalizadas por fagocitose (heterofagia) e de componentes celulares (autofagia).

Nos dois processos, substâncias a serem digeridas são envolvidas em uma vesícula de membrana, seguida de fusão com um lisossomo primário para formar um lisossomo secundário, no qual a digestão ocorre.



CORRELAÇÃO CLÍNICA 1.7

Doenças da Biogênese de Peroxissomos (PBD)

Os peroxissomos são responsáveis por várias reações metabólicas importantes, incluindo síntese de glicerol éteres, encurtamento de ácidos graxos de cadeia muito longa para que as mitocôndrias possam oxidá-los completamente, e oxidação da cadeia lateral do colesterol necessária à síntese de ácidos biliares. Doenças da biogênese de peroxissomos (PBDs) (OMIM 601539) compreendem mais de 25 doenças genéticas fenotipicamente relacionadas que envolvem atividades enzimáticas de peroxissomos. São doenças autossômicas recessivas raras, que se caracterizam por níveis diminuídos de lipídeos glicerol-éteres (plasmalogênios), níveis aumentados de ácidos graxos de cadeias muito longas (C_{24} e C_{26}) e de derivados do ácido colestanoico (precursores de ácidos biliares). A doença pode afetar fígado, rim, cérebro e sistema esquelético. A mais grave é a síndrome de Zellweger, que se deve à ausência de peroxissomos funcionais; a morte frequentemente ocorre por volta dos 6 meses

de idade. Nessa condição, o defeito genético está no mecanismo para importar enzimas para a matriz dos peroxissomos. Algumas condições PBD são causadas por mutações de *splice* doador ou de sentido errado (*missense*) (p. 171); em algumas, há ausência de uma única enzima metabólica ou defeito em um componente do transporte de membranas. Em alguns casos, a doença pode ser diagnosticada antes do nascimento por ensaio de enzimas de peroxissomos ou de ácidos graxos em células do líquido amniótico.

FitzPatrick, D. R., Zellweger syndrome and associated phenotypes. *J. Med. Genet.* 33:863, 1996; Warren, D.S., Wolfe, B. D. e Gould, S. J. Phenotype-genotype relationships in PEX10-deficient peroxisome biogenesis disorder patients. *Human Mutation* 15:509, 2000; e Steinberg, S. J., Dodt, G., Raymond, G. V., Baverman, N. E. et al. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim. Biophys. Acta.* 1763:1733, 2006.

significativo na síntese e na degradação de lipídeos. Eles também contêm enzimas que oxidam D-aminoácidos, ácido úrico e vários 2-hidroxi ácidos, usando O_2 molecular com formação de H_2O_2 . A *catalase*, uma heme-enzima (p. 605) presente nos peroxissomos, catalisa a conversão de H_2O_2 em água e oxigênio e a oxidação de vários compostos por H_2O_2 (Figura 1.18). As células se protegem da toxicidade do H_2O_2 por possuírem tanto enzimas que produzem peróxidos como enzimas que utilizam peróxidos em um compartimento.



FIGURA 1.18 Reações catalisadas pela catalase.

As proteínas responsáveis pela biogênese de peroxissomos foram identificadas. Várias classes de **xenobióticos**, isto é, substâncias estranhas, incluindo aspirina, levam à proliferação de peroxissomos no fígado. Mais de 25 doenças genéticas envolvem peroxissomos; são agrupadas como doenças da biogênese de peroxissomos (Correlação Clínica 1.7).

Citoesqueleto Organiza o Conteúdo Intracelular

As células eucarióticas contêm microtúbulos, filamentos intermediários e filamentos de actina (microfilamentos), como parte de uma rede de citoesqueleto, ou

arcabouço, no citoplasma (p. 1008). Essa estrutura dinâmica desempenha um papel na manutenção da morfologia celular, no transporte intracelular de vesículas e organelas, na motilidade celular e na divisão celular. O citoesqueleto inclui os **microtúbulos**, consistindo de múltiplos de **tubulina**, uma proteína que rapidamente se organiza em estruturas tubulares e se desorganiza, dependendo das necessidades da célula. Actina e miosina formam filamentos celulares muito importantes no músculo estriado, onde são responsáveis pela contração muscular (p. 991). Três superfamílias separadas de proteínas mecânico-químicas – miosina, dineína e cinesina – convertem energia química em energia mecânica para o movimento de componentes celulares (p. 1002). Esses motores moleculares ficam associados com o citoesqueleto. Dineína está envolvida nos movimentos ciliar e flagelar, enquanto cinesina é a força que direciona o movimento de vesículas e organelas ao longo de microtúbulos, especialmente em axônios neuronais. Essas proteínas motores desempenham um papel significativo na patogênese de várias doenças.

Citosol Contém Componentes Celulares Solúveis

A menos complexa em estrutura, mas não em química, é a seiva da célula sem organelas, ou **citosol**. É aqui que muitas reações químicas e vias do metabolismo (p. ex., glicólise, glicogênese, glicogenólise e síntese de ácidos graxos) ocorrem. A síntese de proteínas tanto em ribossomos livres, geralmente na forma de polissomos, quanto naqueles ligados ao retículo endoplasmático,

ocorre no citosol, que contém todos os intermediários necessários. Embora não exista estrutura aparente no citosol, o alto conteúdo proteico impede que seja uma mistura homogênea de componentes solúveis, e acredita-se que existam compartimentos funcionais ao longo do citosol. Muitas reações estão localizadas em áreas selecionadas, onde a disponibilidade de substrato é mais favorável. O estado físico-químico real do citosol é pouco conhecido. Outra complicação para se analisar a composição do citosol é que algumas enzimas e proteínas ocorrem como proteínas solúveis quando o citosol é isolado, mas na célula intacta podem, na verdade, estar fracamente ligadas a estruturas de membranas ou a componentes do citoesqueleto.

1.6 INTEGRAÇÃO E CONTROLE DAS FUNÇÕES CELULARES

Uma célula eucariótica é uma estrutura complexa que mantém um ambiente intracelular que permite que muitas reações complexas e processos ocorram simultaneamente. Isso requer um alto grau de controle e integração. As células de organismos multicelulares também participam da manutenção do bem-estar de todo o organismo, exercendo influências mútuas para manter o equilíbrio entre as atividades tissulares e celulares. Pouquíssimas funções operam de modo totalmente independente; mudanças em uma função podem exercer uma influência, positiva ou negativa, sobre outras funções. Como será descrito ao longo deste livro, o controle da função é mediado em muitos níveis, desde

a expressão de um gene para alterar a concentração de uma enzima ou proteína efetora, até mudanças nos níveis de substrato ou coenzima para ajustar a velocidade de uma reação enzimática específica. A integração de muitos processos celulares é controlada por proteínas que funcionam como ativadores ou inibidores, as quais mantêm a homeostase celular. Muitos processos celulares são programados para ocorrer em condições específicas; por exemplo, a divisão celular em células normais só ocorre quando os processos necessários para a divisão celular são ativados (p. 1028). Então, e somente então, ocorre uma série de reações ordenadas e integradas, culminando na divisão de uma célula em duas células filhas.

A morte celular programada (p. 1034) é um processo muito regulado, que ocorre em todas as células de mamíferos, mas as etapas individuais do processo variam de tecido para tecido. Muitas doenças devem-se a falhas em mecanismos específicos de controle. À medida que ampliamos nossa compreensão sobre a complexidade das células biológicas, nós nos surpreendemos por não ocorrerem muito mais erros e muito mais indivíduos com condições anormais.

Assim, à medida que caminhamos para o estudo dos componentes químicos separados e das atividades das células, nos capítulos subsequentes, é importante lembrar as atividades concomitantes e vizinhas, as limitações, e as influências do ambiente. Só conciliando todas as partes e atividades separadas de uma célula, isto é, montando o quebra-cabeça, é que apreciaremos a maravilha das células vivas.

Bibliografia

Água e Eletrólitos

Bukowski, R., Szalewicz, K., Groenenboom, G. C. e van der Avoird, A. Predictions of the properties of water from first principles. *Science* 315:1249, 2007.

Chaplin, M. Water Structure and Science, <www.isbu.ac.uk/water>, 2008.

Gestein, M. e Levitt, M. Simulating water and the molecules of life. *Sci. Amer.* 279:100, 1998.

Klein, M. L. Water on the move. *Science* 291:2106, 2001.

Miyazaki, M., Fujii, A., Ebata, T. e Mikami, N. Infrared spectroscopic evidence for protonated water clusters forming nanoscale cages. *Science* 304:1134, 2004.

Pollack, G. H., Cameron, I. L. e Wheatley, D. N. *Water and the Cell*. Dordrecht: Springer, 2006.

Westof, E. *Water and Biological Macromolecules*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1993.

Wiggins, P. M. Role of water in some biological processes. *Microbiol. Rev.* 54:432, 1990.

Estrutura Celular

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. e Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*, 4. ed. New York: Garland, 2002.

Becker, W. M. e Deamer, D. W. *The World of the Living Cell*, 2. ed. Redwood City, CA: Benjamin, 1991.

De Duve, C. *Guided Tour of the Living Cell*, Vols. 1 e 2. New York: Scientific American, 1984.

Dingle, J. T., Dean, R. T. e Sly, W. S. (Eds.). *Lysosomes in Biology and Pathology*. Amsterdam: Elsevier (uma série cobrindo todos os aspectos dos lisossomos).

Holtzman, E. e Novikoff, A. B. *Cells and Organelles*, 3. ed. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1984.

Hoppert, M. e Mayer, F. Principles of macromolecular organization and cell function in bacteria and archaea. *Cell Biochem. & Biophys.* 31:247, 1999.

Misteli, T. Protein dynamics: Implications for nuclear architecture and gene expression. *Science* 291:843, 2001.

Portet, K. R. e Bonneville, M. A. *Fine Structure of Cells and Tissues*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.

Vale, R. D. Intracellular transport using microtubule-based motors. *Annu. Rev. Cell. Biol.* 3:347, 1987.

Organelas Celulares

Baumann, O. e Walz, B. Endoplasmic reticulum of animal cells and its organization into structural and functional domains. *Int. Rev. Cytology* 205:149, 2001.

Benedetti, A. *Endoplasmic Reticulum: A Metabolic Compartment*. New York: Ios, 2005.

Brocard, J. B., Rintoul, G. L. e Reynolds, I. J. New perspectives on mitochondrial morphology in cell function. *Biol. Cell* 95:239, 2003.

Cuervo, A. M. Autophagy: In sickness and in health. *Trends Cell Biol.* 14:70, 2004.

De Duve, C. The birth of complex cells. *Sci. Amer.* April:50, 1996.

Eckert, J. H. e Erdmann, R. Peroxisome biogenesis. *Rev. Physiol. Biochem. Pharm.* 147:75, 2003.

Enns, G. M. The contribution of mitochondria to common disorders. *Mol. Genet. Metab.* 80:11, 2003.

Fujiki, Y. Peroxisome biogenesis and peroxisome biogenesis disorders. *Fed. Euro. Biochem. Letters* 476-42, 2000.

Hirokawa, N. e Takemura, R. Biochemical and molecular characterization of diseases linked to motor proteins. *Trends Biochem. Sciences* 28:558, 2003.

Holtzman, E. *Lysosomes*. New York: Plenum, 1989.

Jaeken L. A new list of functions of the cytoskeleton. *LUBMB Life* 59:127, 2007.

Latruffe, N. e Bugaut, M. *Peroxisomes*. New York: Springer-Verlag, 1994.

Lemasters, J. e Nieminen, A. *Mitochondria in Pathogenesis*. New York: Kluwer, 2001.

Lin, J. J., Eppinga, R. D., Warren, K. S. e McCrae, K. R. Human tropomyosin isoforms in the regulation of cytoskeleton functions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 644:201, 2008.

Luzio, J. P., Poupon, V., Lindsay, M. R., Mullock, B. M., Piper, R. C. e Pryor, P. R. Membrane dynamics and the biogenesis of lysosomes. *Mol. Membr. Biol.* 20:141, 2003.

Moser, H.W. Molecular genetics of peroxisomal disorders. *Frontiers Biosci.* 5:D298, 2000.

Osteryoung, K. W. e Nunnari, J. The division of endosymbiotic organelles. *Science* 302:1698, 2003.

Pavelka, M. *Functional Morphology of the Golgi Apparatus*. New York: Springer-Verlag, 1987.

Preston, T. M., King, C. A. e Hyams, J. S. *The Cytoskeleton and Cell Motility*. New York: Chapman and Hall, 1990.

Rothman, J. E. e Orci, L. Budding vesicles in living cells. *Sci. Am.* 274:70, 1996.

Scheffler, I. E. *Mitochondria*. New York: Wiley, 1999.

Strauss, P. R. e Wilson, S. H. *The Eukaryotic Nucleus: Molecular Biochemistry and Macromolecular Assemblies*. Caldwell, NJ: Telford Press, 1990.

Van Der Klei, I. J. e Veenhuis, M. Peroxisomes: Flexible and dynamic organelles. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14:500, 2002.

McBride, H. M., Neuspiel, M. e Wasiak, S. Mitochondria: More than just a powerhouse. *Curr. Biol.* 16:R551, 2006.

Termos Chaves

aceptor de prótons

ácido carbônico

ácido de Brønsted

ácido fraco

água

anfipático

ânion

aparelho de Golgi

base conjugada

capacidade tamponante

catalase

cátion

citoesqueleto

citosol

composição iônica

doador de prótons

DNA

eletrólitos fortes

eletrólitos fracos

endocitose

envelope nuclear

equação de Henderson–

Hasselbalch

eucariotos

hidrolase

K'_{eq}

íon hidrônio

lisossomos

membrana plasmática

microcorpos

microtúbulos

mitocôndria

mitosol	organelas	pontes de hidrogênio	sais
não-eletrólitos	par conjugado	procariotos	tamponamento
núcleo	peroxissomos	produto iônico da água	vacúolos digestivos
nucleoide	pH	retículo endoplasmático	xenobióticos
nucléolo	pK'	ribossomos	

Questões • CAROL N. ANGSTADT

Questões de Múltipla Escolha

- Tanto células procarióticas quanto células eucarióticas têm todas as seguintes, exceto:
 - membrana plasmática.
 - genoma de DNA.
 - organelas subcelulares delimitadas por membrana.
 - a capacidade de se replicar.
 - a capacidade de transformar fontes externas de energia em energia utilizável.
 - Fatores responsáveis por uma molécula de água ser um dipolo incluem a:
 - similaridade em afinidade por elétrons de hidrogênio e oxigênio.
 - estrutura tetraédrica da água líquida.
 - magnitude do ângulo da ligação H—O—H.
 - capacidade de a água fazer pontes de hidrogênio com várias estruturas químicas.
 - diferença na força de ligação entre pontes de hidrogênio e ligações covalentes.
 - Pode-se esperar que pontes de hidrogênio se formem apenas entre átomos eletronegativos, como oxigênio ou nitrogênio, e um átomo de hidrogênio ligado a:
 - carbono.
 - um átomo eletronegativo.
 - hidrogênio.
 - iodo.
 - enxofre.
 - Qual dos seguintes é um ácido de Brønsted e uma base de Brønsted em água?
 - H_2PO_4^-
 - H_2CO_3
 - NH_3
 - NH_4^+
 - Cl^-
 - Membranas biológicas estão associadas a todos os seguintes, exceto:
 - impedimento de livre difusão de solutos iônicos.
 - liberação de proteínas, quando danificada.
 - sistemas específicos para transporte de moléculas não-carregadas.
 - local para reações bioquímicas.
 - movimento livre de proteínas e ácidos nucleicos através da membrana.
 - Análise da composição do principal compartimento líquido do corpo mostra que:
 - o principal cátion do plasma sanguíneo é K^+ .
 - o principal cátion do fluido celular é Na^+ .
 - um dos principais ânions intracelulares é Cl^- .
 - um dos principais ânions intracelulares é fosfato.
 - plasma e fluido celular são muito semelhantes em composição iônica.
- Questões 7 e 8:** Um paciente com doença de Luft apresentava-se com fraqueza geral, transpiração excessiva, alta ingestão calórica sem ganho de peso corpóreo e taxa de metabolismo basal muito elevada. A doença de Luft foi a primeira doença envolvendo defeito em mitocôndrias a ser descrita. É um defeito no mecanismo que controla a utilização de oxigênio em mitocôndrias.
- Componentes do sistema de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa são encontrados associados com:
 - membrana mitocondrial externa.
 - membrana mitocondrial interna.
 - mitosol.
 - peroxissomos.
 - componentes da síntese proteica.
 - Qual(is) dos seguintes é (são) característica(s) das mitocôndrias?
 - A membrana interna forma cristas e contém pequenas esferas ligadas por hastes sobre a superfície interna.
 - Apenas a membrana externa possui sistemas transmembranares para translocação de metabólitos.
 - O mitosol é relativamente inerte quanto ao metabolismo.
 - DNA mitocondrial é semelhante ao DNA nuclear em tamanho e forma.
 - Mitocôndrias não possuem papel na apoptose.

Questões 9 e 10: Gota é uma condição na qual a produção excessiva de ácido úrico leva a deposição de cristais de urato em articulações. Manifestações clínicas incluem inflamação, dor e inchaço nas articulações, especialmente do grande artelho. Cristais são fagocitados por células na articulação e acumulam-se em vacúolos digestivos que contêm enzimas lisossomais. Cristais causam lesão física aos vacúolos, liberando enzimas lisossomais no citosol.

9. Enzimas lisossomais:
- são hidrolases.
 - geralmente funcionam em pH ácido.
 - normalmente ficam isoladas de seus substratos pela membrana lisossômica.
 - podem levar à digestão celular se a membrana lisossomal se romper.
 - todas as anteriores estão corretas.
10. Enzimas lisossomais individuais estão deficientes em várias doenças genéticas chamadas *doenças lisossomais de acúmulo*. Nessas doenças:
- defeito é uma incapacidade de direcionar enzimas para o lisossomo após sua síntese.
 - lisossomos de células afetadas ficam aumentados com materiais não-digeridos.
 - lipofuscina, ou “pigmento do desgaste”, acumula-se em células.
 - qualquer material captado por lisossomos acumular-se-á.
 - corpos residuais contêm os produtos de digestão.

Questões 11 e 12: Síndrome de Zellweger é uma de uma classe chamada *doenças de biogênese de peroxissomos* (PBDs). PBDs caracterizam-se por anomalias no fígado, no rim, no cérebro e no sistema esquelético. Síndrome de Zellweger é particularmente grave, e a morte geralmente ocorre por volta dos 6 meses de idade. Há ausência de peroxissomos funcionais.

11. Peroxissomos desempenham um papel em todos os seguintes, exceto:
- oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa.
 - síntese de glicerolipídeos.
 - hidrólise de colesterol ésteres.
 - oxidação de D-aminoácidos.
 - oxidação de ácido úrico.
12. Uma das funções dos peroxissomos é tornar H_2O_2 não-tóxica:
- oxidando aminoácidos com O_2 .
 - por meio da ação da enzima catalase.
 - transportando H_2O_2 do sangue para os peroxissomos.
 - por ação de catepsinas.
 - encurtando a cadeia de um ácido graxo.

Problemas

13. Se um ácido fraco estiver neutralizado em 91% a pH 5,7, qual é o pK' desse ácido?
14. Se o pH normal do plasma é 7,4 e a $[CO_2]$ normal é 1,2 mM, qual será a $[HCO_3^-]$? O pK' para esse sistema é 6,1.

Respostas

- C** O meio intracelular dos procariotos é organizado em compartimentos funcionais, mas não são delimitados por membranas. A, B, D e E: Essas são características que procariotos e eucariotos têm em comum.
- C** Água é uma molécula polar porque os elétrons da ligação são atraídos mais fortemente pelo oxigênio do que pelo hidrogênio. O ângulo da ligação dá origem a assimetria na distribuição de carga; se a água fosse linear, não seria um dipolo. A: hidrogênio e oxigênio têm afinidades muito diferentes por elétrons. B e D são consequências da estrutura da água, não fatores responsáveis por ela.
- B** Somente átomos de hidrogênio ligados a um dos elementos eletronegativos (O, N ou F) podem formar pontes de hidrogênio. Um átomo de hidrogênio que participe da ponte de hidrogênio deve ter um elemento eletronegativo de cada lado.
- A** $H_2PO_4^-$ pode doar um próton, tornando-se

HPO_4^{2-} . Também pode aceitar um próton e tornar-se H_3PO_4 . B e D são ácidos de Brønsted; C é uma base de Brønsted. O íon Cl^- na água não é nem um nem outro.

- E** Essas moléculas são muito grandes para atravessar livremente a membrana, a menos que esta esteja danificada (B). A: solutos iônicos não atravessam a membrana lipídica facilmente. C: a maioria das substâncias requer transporte através da membrana. D: diferentes membranas têm diferentes reações.
- D** Fosfato e proteína são os principais ânions intracelulares. A, B, e E: plasma e fluido celular são muito diferentes. O íon Na^+ é o principal cátion do plasma. C: A maior parte do Cl^- é extracelular.
- B** As proteínas transportadoras de elétrons e da fosforilação oxidativa fazem parte da membrana interna. D: Peroxissomos são organelas separadas e não fazem parte das mitocôndrias. E: Mitocôndrias

produzem algumas de suas próprias proteínas, mas esse é um processo separado e não faz parte do transporte de elétrons ou da fosforilação oxidativa.

- 8. A** As cristas são os sítios para a síntese de ATP. B: A membrana externa é relativamente permeável; a membrana interna não o é e tem múltiplos sistemas de transporte. C: O mitosol tem numerosas vias metabólicas – oxidação do piruvato, ácidos graxos e aminoácidos, por exemplo. D: DNA mitocondrial (mtDNA) é pequeno e circular. E: Citocromo c é um iniciador de apoptose.
- 9. E** A: Há hidrolases para todas as classes de macromoléculas. B e D: pH lisossomal geralmente está em torno de 5, mas as enzimas retêm certa atividade em pHs mais altos. C: Substratos e enzimas são aproximados por fagocitose ou pinocitose.
- 10. B** Aumento no tamanho interfere com processos celulares normais. A: Essa é a doença da célula I e afeta todas as enzimas lisossomais, que são exportadas para fora da célula. C: Esse é um processo normal. Lipofuscina é uma substância pigmentada, quimicamente heterogênea, não causada por falta de enzima lisossomal. D: Cada Doença de Acúmulo Lisossomal afeta uma única enzima, de modo que apenas os substratos dessa

enzima são afetados. E: Corpos residuais contêm material que não pode ser digerido.

- 11. C** Isso ocorre em lisossomos.
- 12. B** H_2O_2 é convertido em O_2 e H_2O . A, E: estes produzem H_2O_2 . C: H_2O_2 é produzida e utilizada em peroxissomos. D: essas são enzimas de lisossomos.
- 13.** Se um ácido fraco está 91% neutralizado, 91 partes estão presentes como base conjugada e 9 partes permanecem como ácido fraco. Portanto, a razão base conjugada/ácido conjugado é 10:1. Substituindo essa relação na equação de Henderson–Hasselbalch dá $5,7 = \text{p}K' + \log(10/1)$. Resolvendo a equação para $\text{p}K'$, teremos uma resposta de 4,7. O ácido poderia ser β -hidroxibutírico, um importante ácido fisiológico que tem esse $\text{p}K'$.
- 14.** Nesse sistema, CO_2 é o ácido conjugado e HCO_3^- é a base conjugada. Substituindo-se os valores na equação de Henderson–Hasselbalch teríamos:

$$7,4 = 6,1 + \log(x/1,2)$$

O antilog de 1,3 = 20. Portanto, $[\text{HCO}_3^-] = 20 \times 1,2 = 24 \text{ mM}$. A capacidade de se resolver a equação para quaisquer três valores dados é muito importante para verificar o estado ácido–base no sangue.