



Metabolismo

Passo a passo

J. G. SALWAY

3ª Edição





S186m Salway, J. G.
Metabolismo passo a passo [recurso eletrônico] / J. G.
Salway ; tradução Débora de Queiroz Tavares. – 3. ed. –Dados
eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2009.

Editado também como livro impresso em 2009.
ISBN 978-85-363-2003-8

1. Metabolismo. 2. Fisiologia humana. I. Título.

CDU 612.015.3

J.G. SALWAY

*Associate Senior Lecturer in Medical Biochemistry
School of Biomedical and Molecular Sciences
University of Surrey
Guildford, UK
j.salway@btinternet.com*

Metabolismo

Passo a passo

3ª Edição

Tradução:

Débora de Queiroz Tavares
Professora Doutora Titular da
Faculdade de Engenharia da Unicamp,
Campinas, São Paulo

Versão impressa
desta obra: 2009



2009

Obra originalmente publicada sob o título *Metabolism at a Glance, Third Edition*
ISBN 9781405107167

© 2004 by Blackwell Publishing Ltd

This edition is published by arrangement with Blackwell Publishing Ltd, Oxford.
Translated by Artmed Editora S.A. from the original English language version.
Responsibility of the accuracy of the translation rests solely with Artmed Editora S.A. and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.

Capa: *Mário Röhnelt*

Preparação do original: *Juçá Neves da Silva*

Leitura final: *Janaína Pinto Soares*

Supervisão editorial: *Cláudia Bittencourt*

Editoração eletrônica: *Techbooks*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Angélica, 1091 - Higienópolis
01227-100 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

O formato deste livro, *Metabolismo Passo a Passo*, impôs duas páginas lado a lado para cada capítulo, e o autor se autodisciplinou na concisão do texto. O dilema foi a necessidade de espaço para novas informações sem o sacrifício de texto essencial. Esta edição inclui novos capítulos sobre a regulação da glicólise e a via da pentose fosfato, e a seção sobre diabetes foi ampliada.

Dois novos capítulos mostram a importância do metabolismo do triptofano e da tirosina no papel de precursores de aminas neurologicamente ativas e outros produtos. A síndrome de Reye é hoje uma doença muito rara graças ao fato de não se administrar ácido acetilsalicílico (aspirina) para crianças, o que é um triunfo da educação médica. Entretanto, a inclusão dessa síndrome se justifica pela necessidade de explicar a dependência mútua dos vários circuitos que estão operando no fígado durante o período pós-prandial.

Além disso, foi incluído outro importante capítulo sobre o necessário tópico (cronicamente negligenciado) da “canalização no substrato”, o qual explica e justifica a existência das vias metabólicas. De fato existe uma excelente monografia sobre o assunto de Agius e Sherratt (ver Cap. 34), que não está incluída em livros-texto básicos, segundo o conhecimento deste autor.

O formato atlas é adequado para estudantes de medicina, ciência veterinária e ciências biomédicas. Será útil também para pesquisadores, pós-graduandos e especialistas em diabetes, alterações metabólicas, patologia clínica e ciência do esporte. Entretanto, iniciantes em bioquímica precisaram obter mais informações apropriadas para este nível de curso. Finalmente, para os que dizem que o metabolismo é desesperadamente complicado, pode-se argumentar: o importante não é amontoar informações, mas tratar os mapas metabólicos exatamente como se faria ao utilizar um mapa para percorrer novas e necessárias rodovias.

A rede do metrô também é um exercício interessante quando se trata de utilizá-la pela primeira vez: você usará apenas as informações essenciais para o propósito específico de deslocar-se de um ponto a outro.

Agradecimentos

Sou grato aos leitores que me enviaram *e-mails* encorajadores e aos que se deram ao trabalho de indicar erros, omissões e sugestões.

Dentre eles está o Professor Richard Hanson, que ofereceu meia dúzia de sugestões valiosas, as quais já incorporei a esta edição. O Dr. Ann Saada (Reisch) também tem sido um correspondente frequente e fez várias contribuições importantes. Em edições anteriores, dependi de pessoas especializadas que me aconselharam e guiaram, às quais também expressei minha gratidão: Professor Lorraine Agius, Professor Dario Alessi. Professor Jo Arendt, Dr. Abdulla Badawy, Professor Ron Chalmers, Professor Sir Philip Cohen, Professor Raafat El-Maghrabi, Professor Keith Frayn, Dra. Anna Gloyn, Professor Gwyn Gould, Dra. Anne Green, Gordon Hartman, Dr. Ron Hubbard, Professor Mitchell Lazar, Kate Monnery, Professora Debra Skene, Dr. Keith Snell e Dr. Malcolm von Schantz. Foi um grande prazer, colaborar com Elaine Leggett, da Oxford Designers and Illustrators, cuja habilidade e grande paciência diminuíram a tarefa da execução dos complexos mapas metabólicos e diagramas. Ainda sou especialmente grato a Rosemary James, que se mostrou valorosa auxiliar e fonte de encorajamento. Ela leu o manuscrito, e sou muito grato pela paciência demonstrada durante o trabalho: esmiuçou e corrigiu ambiguidades e eliminou erros. Philip Aslett compilou o índice. Como os leitores podem imaginar, a produção deste livro foi um desafio e sou muito grato pela tolerância e pelo apoio fornecido pela Blackwell, especialmente por Fiona Goodgame, Vicki Noyes, Geraldine Jeffers, Jonathan Rowley e Karen Moore.

Por fim, apesar de todo o cuidado para eliminar erros, seguramente alguns ainda devem ocorrer; desde já agradeço aos gentis leitores que desejarem apontar-nos essas falhas.

J.G. Salway
j.salway@btinternet.com

Leitura suplementar

Devlin T.M. (ed) (2002) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 5th edn. Wiley-Liss, New York.

Frayn K.N. (2003) *Metabolic Regulation: a Human Perspective*, Blackwell Publishing, Oxford.

Murray R.K., Grammer D.K., Mayes P.A. & Rodwell V.W. (1999) *Harper's Biochemistry*, 25th edn. McGraw-Hill Education.

Sumário

- Introdução 9
- 1 Introdução às vias metabólicas 10**
Mapas metabólicos
Mapa 1.1: Distribuição subcelular das vias metabólicas
- 2 Biossíntese de ATP I: a molécula que alavanca o metabolismo 12**
Como as células vivas conservam energia sob forma “bio e lógica”?
Mapa 2.1: Biossíntese de ATP
Os “carreadores de hidrogênio” NAD^+ e FAD
ATP/ADP translocase
A molécula de ATP possui duas ligações fosfoanidridas que fornecem energia para os fenômenos da vida
- 3 Biossíntese de ATP II: cadeia respiratória mitocondrial 14**
Extrusão de prótons
Estequiometria da síntese de ATP
Razão P/O: apresentada como números inteiros “tradicionais” ou como números decimais “modernos”?
Inibidores da cadeia respiratória
Interferência sobre o fluxo de elétrons
Interferências sobre o fluxo de prótons (H^+)
Outros compostos que podem afetar a cadeia respiratória
- 4 A oxidação de NADH citosólico: o circuito malato/aspartato e o circuito glicerol-fosfato 16**
Oxidação de NADH citosólico
- 5 Metabolismo da glicose para prover energia 18**
Mapa 5.1: Metabolismo da glicose
A importância da insulina no transporte da glicose
- 6 Metabolismo de uma molécula de glicose rende 31 (ou deveria ser 38?) moléculas de ATP 20**
Mapa 6.1: A oxidação da glicose gera 38 moléculas de ATP supondo este rendimento tradicional da P/O: 3 para NADH e 2 para FADH_2
Insetos: rentabilidade líquida de 36 moléculas de ATP
Mapa 6.2: A oxidação da glicose rende 31 moléculas de ATP supondo a “moderna” razão P/O de 2,5 moléculas para NADH e 1,5 para FADH_2
- 7 Metabolismo da glicose a glicogênio 22**
Glicogênio é estocado após a alimentação
Mapa 7.1: Vista panorâmica da síntese de glicogênio (glicogênese)
Glicogênio como combustível de reserva
Diagrama 7.1: Glicogênio, uma molécula bem desenhada para sua função
- 8 Metabolismo anaeróbico de glicose e glicogênio para produzir energia como ATP 24**
Glicólise anaeróbia
Mapa 8.1: Glicose é metabolizada a lactato
ATP obtido pelo metabolismo anaeróbico
Relevância fisiológica e clínica
Diagrama 8.1: Ciclo de Cori – músculo e fígado
Ciclo de Cori – eritrócitos e fígado
- 9 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) e os eritrócitos 26**
2,3-BPG auxilia a descarregar oxigênio da hemoglobina
Mapa 9.1: O circuito 2,3-BPG nos eritrócitos (circuito de Rapoport-Luebering)
Significado fisiológico de 2,3-BPG
A importância do 2,3-BPG em medicina
Mioglobina
Diagrama 9.1: Transporte de oxigênio do eritrócito à mitocôndria para uso na fosforilação oxidativa
- 10 Metabolismo da glicose a lipídeo (triacilglicerol) 28**
A importância do lipídeo
Mapa 10.1: O fluxo de metabólitos quando a glicose é convertida a triacilglicerol
Diagrama 10.1: Insulina e síntese lipídica
- 11 Metabolismo da glicose a ácidos graxos e triacilglicerol 30**
Mapa 11.1: Síntese de triacilgliceróis originados da glicose
Diagrama 11.1: Ativação da acetil-CoA carboxilase pelo citrato *in vitro*
- 12 A via da pentose fosfato: a produção de NADPH e de glutatona reduzida 32**
Via da pentose fosfato
Mapa 12.1: A via da pentose fosfato
Regulação da via pentose fosfato
Glutatona no papel de antioxidante, no metabolismo de xenobióticos e no transporte de aminoácido
- 13 Ciclo piruvato-malato e a produção de NADPH 34**
Ciclo piruvato-malato
Mapa 13.1: Ciclo piruvato-malato
Contribuições relativas da via da pentose fosfato e do ciclo piruvato-malato para a provisão de NADPH destinado à síntese de ácidos graxos
- 14 Mamíferos não podem sintetizar glicose a partir de ácidos graxos 36**
Mapa 14.1: Nos mamíferos, duas moléculas de CO_2 são liberadas quando acetil-CoA é oxidada no ciclo de Krebs
Mapa 14.2: O ciclo do glioxilato capacita sementes em germinação a sintetizar açúcares a partir de lipídeos
 β -oxidação em plantas
- 15 Metabolismo do triacilglicerol para obter energia em forma de ATP 38**
Ácidos graxos são oxidados para formar ATP
Mapa 15.1: Oxidação de ácidos graxos, com energia armazenada como ATP
- 16 Metabolismo do glicogênio I 40**
Os diferentes papéis do glicogênio no fígado e no músculo
Demandas metabólicas exercidas durante o metabolismo do glicogênio
Metabolismo do glicogênio: um panorama
Metabolismo do glicogênio no fígado
Síntese do glicogênio no fígado
Doenças relacionadas à estocagem de glicogênio hepático
- 17 Metabolismo do glicogênio II 42**
Metabolismo do glicogênio no músculo esquelético
A cascata da glicogenólise
Inativação da síntese de glicogênio
Doenças da estocagem de glicogênio muscular
- 18 Metabolismo do glicogênio III: regulação da quebra de glicogênio 44**
Controle hormonal: o papel da adrenalina e do glucagon na regulação da glicogenólise
Diagrama 18.1: Regulação da glicogenólise
Funções da proteína-cinase A na regulação da glicogenólise
Fosforilase-cinase
Propriedades da glicogênio-fosforilase
Inibidor-1 da proteína fosfatase
- 19 Metabolismo do glicogênio IV: regulação da síntese do glicogênio 46**
Controle hormonal: o papel da insulina na regulação da síntese do glicogênio
Proteínas fosfatases
Diagrama 19.1: Regulação da síntese do glicogênio
Propriedades da glicogênio-sintase
Papel da glicose na inibição da fosforilase no fígado

- 20 Regulação da glicólise: um panorama simplificado por meio da glicólise no músculo cardíaco 48**
Mapa 20.1: Estágios regulatórios da glicólise
- 21 Glicólise e via da pentose colaboram no fígado para fabricar lipídeos 50**
O fígado é a grande fábrica bioquímica do corpo
Glicólise trabalha em parceria com a via da pentose fosfato na produção de precursores necessários à síntese de ácidos graxos
Glicose transportada para dentro dos hepatócitos
Glicocinase
A via da pentose fosfato
- 22 Glicólise no músculo esquelético: bioquímica do esporte e do exercício 52**
Produção anaeróbia de ATP
Produção aeróbia de ATP
Um atleta esgotado é a imagem da exaustão do glicogênio
O esforço da chegada é energizado pelo glicogênio
Transportadores de glicose
- 23 Regulação da gliconeogênese 54**
Gliconeogênese mantém a concentração sanguínea de glicose durante período pós-prandial e jejum prolongado
Mapa 23.1: Regulação da gliconeogênese
Regulação hormonal da gliconeogênese
Enzimas reguladoras
- 24 Regulação do ciclo de Krebs 56**
Ciclo de Krebs – a junção central do metabolismo
Regulação do complexo piruvato desidrogenase (PDH)
Diagrama 24.1: Regulação de PDH por meio de fosforilação e desfosforilação
Isocitrato desidrogenase (ICDH)
O ciclo dos nucleotídeos de purina
O ciclo glicose-ácido graxo
- 25 Regulação da oxidação de ácidos graxos: recrutamento de ácidos graxos do tecido adiposo 58**
Lipólise no tecido adiposo
Mobilização de ácidos graxos: o ciclo do triacilglicerol-ácido graxo
- 26 Oxidação de ácidos graxos e o circuito carnitina 60**
Transporte de ácidos graxos ativados para a matriz mitocondrial através do circuito carnitina é inibido no fígado pela malonil CoA
Disponibilidade das coenzimas FAD e NAD⁺ para a β -oxidação
Acil CoA desidrogenases
 Δ^2 -Enoil CoA hidratases
3-Hidroxiacil CoA desidrogenases
3-Oxoacil CoA tiolases (cetotiolases)
Deficiências de MCAD e LCHAD
Acidúrias glutáricas
- 27 Corpos cetônicos 62**
Metabolismo de “vilões” pouco compreendidos
Mapa 27.1: Cetogênese
Diagrama 27.1: Ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo para a cetogênese no fígado
- 28 Utilização de corpos cetônicos 64**
Corpos cetônicos são o combustível do cérebro durante o jejum prolongado
Mapa 28.1: Utilização de corpos cetônicos
ATP obtido por oxidação completa de D-3-hidroxiacetil-CoA desidrogenase
- 29 β -oxidação de ácidos graxos insaturados 66**
Mapa 29.1: β -oxidação do ácido linoleico
Qual é a novidade sobre a reação com epimerase?
A nomenclatura dos ácidos graxos
- 30 β -oxidação no peroxissoma 68**
Mitocôndria não é o único local de ocorrência da β -oxidação
Mapa 30.1: Encurtamento de cadeia muito longa de ácido graxo pela β -oxidação peroxissomal
 β -oxidação peroxissomal de ácidos graxos insaturados e a enzima “tri-funcional”
Adrenoleucodistrofia e o óleo de Lorenzo
- 31 Elongação e dessaturação de ácidos graxos 70**
Elongação de ácidos graxos pela via do retículo endoplasmático
Dessaturação de ácidos graxos
Diagrama 31.1: A dessaturação de palmitoil CoA para formar palmitoleoil CoA
Elongação de ácidos graxos de cadeia curta ocorre na mitocôndria
Ácidos graxos essenciais
Existe uma Δ^4 -dessaturase?
- 32 Colesterol, ácidos biliares, vitamina D e hormônios esteroides 72**
Colesterol: amigo ou inimigo?
Biossíntese de colesterol
Síndrome de Smith-Lemli-Optiz (SLO)
Ácidos biliares (saís)
Os hormônios esteroides
- 33 Ciclo da ornitina para produção de ureia: o ciclo da ureia 74**
As origens do nitrogênio empregado na síntese da ureia
Mapa 33.1: Nitrogênio, na forma de íons de amônia ou glutamato, é usado para a síntese da ureia
Regulação do ciclo da ureia
Anomalias do ciclo da ureia
Deficiência de OTC e terapia com genes
Creatina e creatinina
O ciclo dos nucleotídeos de purina
- 34 Canalizações metabólicas: enzimas estão organizadas para canalizar os intermediários metabólicos 76**
Intermediários metabólicos são canalizados de enzima para enzima
Evidências experimentais que embasam o conceito das canalizações metabólicas
Canalizações metabólicas no ciclo da ureia
- 35 Biossíntese de aminoácidos não-essenciais 78**
Tirosina
Serina, glicina e cisteína
Aspartato e asparagina
Glutamato, glutamina, prolina e arginina
- 36 Catabolismo de aminoácidos I 80**
Proteína da dieta como fonte de energia no estado pós-prandial
Metabolismo da proteína muscular durante jejum ou exercício prolongado
Catabolismo dos aminoácidos ramificados (AARs)
Mapa 36.1: Formação de alanina e glutamina pelo músculo
Os aminoácidos cetogênicos leucina e isoleucina são fontes de energia
- 37 Catabolismo de aminoácidos II 82**
- 38 Metabolismo de aminoácidos a glicose no jejum prolongado e durante o período pós-prandial 84**
No fígado, a mudança do modo gliconeogênico para o glicolítico no estado pós-prandial é um processo lento
Jejum prolongado
O estado pós-prandial recente
- 39 Metabolismo de proteína a gordura 86**
Mapa 39.1: Metabolismo de aminoácidos a triacilglicerol
Fontes de NADPH
Esterificação de ácidos graxos a triacilgliceróis

40 Anomalias do metabolismo de aminoácidos	88	48 Metabolismo da frutose	104
Fenilcetonúria		Frutose não necessita insulina para adentrar a célula muscular	
Albinismo		Metabolismo da frutose pelo fígado	
Alcaptonúria		Metabolismo da frutose pelo músculo	
Tirosinemia do Tipo I		O risco da frutose intravenosa	
Hiperglicinemia não-cetótica		Erros inatos de metabolismo	
Histidinemia		Frutose eleva a utilização de glicose ao causar a translocação da glicocinase do núcleo do hepatócito para o citosol	
Doença do xarope de bordo			
Acidúria metilmalônica			
Acidúria β -hidroxi- β -metilglutárica			
41 Metabolismo da fenilalanina e da tirosina	90	49 Vias metabólicas no jejum hepático e respectiva disfunção na síndrome de Reye	106
Erros inatos do metabolismo da fenilalanina		Dependência metabólica mútua	
Erros inatos do metabolismo da tirosina		Síndrome de Reye	
Doença de Parkinson		Síndrome semelhante à de Reye	
Feocromocitoma			
Neuroblastoma			
Dopamina e doença mental			
42 Metabolismo do triptofano: a biossíntese do NAD⁺, da serotonina e da melatonina	92	50 Diabetes I: entrada de glicose na célula por estimulação da insulina, síntese de glicogênio e sinal de transdução	108
Doença Hartnup, deficiência de niacina e pelagra		A translocação de GLUT4 até a membrana plasmática é estimulada por insulina: hipótese CAP/Cbl	
A via da quinurenina		Síntese de glicogênio estimulada por insulina e translocação de GLUT4: hipótese PDK/PKB	
A via da indoleamina para a formação de serotonina (5-hidroxitriptamina) e melatonina			
Metabolismo da serotonina			
Metabolismo da melatonina			
43 Metabolismo de aminoácido, metabolismo de folato e “fonte de carbono-1” I: biossíntese da purina	94	51 Diabetes II: modificação metabólica no diabetes tipo 1	110
“Fonte de carbono-1”		Hiperglicemia e cetoacidose no diabetes	
Aminoácidos e as “fontes de carbono -1”		Metabolismo do triacilglicerol no diabetes	
Metabolismo de aminoácidos e a síntese de purina		Metabolismo de proteínas e aminoácidos no diabetes	
Biossíntese de purinas		Metabolismo da glicose e do glicogênio no diabetes	
Vitamina B ₁₂ e a “armadilha metil-folato”			
44 Metabolismo de aminoácido, metabolismo de folato e “fonte de carbono-1” II: biossíntese de pirimidina	96	52 Diabetes III: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes tipo MODY e metabolismo das células β pancreáticas	112
Metabolismo de aminoácido e biossíntese de pirimidina		Diabetes tipo 1	
Conversão de UMP em UTP e CTP		Diabetes tipo 2	
Formação de trifosfato de deoxicidina (dCTP) e trifosfato de deoxitimidina (dTTP)		Diabetes tipo MODY (diabetes da maturidade implantado em jovens)	
Quimioterapia do câncer		Etiologia bioquímica do diabetes tipo 2	
Vias de resgate para reciclar purinas e pirimidinas		Metabolismo da célula β	
Síndrome de Lesch-Nyhan		Genes candidatos que podem causar metabolismo anormal nas células β resultando em diabetes	
O fármaco antiviral AZT (azidotimidina)			
45 Metabolismo de porfirina, heme e pigmentos biliares	98	53 Diabetes IV: diabetes tipo 2 e resistência insulínica no músculo	114
Biossíntese do heme		Quando a insulina não trabalha de forma adequada	
Metabolismo da porfirina e tratamento de câncer por terapia fotodinâmica (TFD)		Resistência insulínica no músculo esquelético	
Catabolismo de heme a bilirrubina			
Tratamento da icterícia neonatal com Sn-mesoporfirina			
46 Metabolismo do etanol	100	54 Diabetes V: diabetes tipo 2 e resistência insulínica no tecido adiposo	116
Etanol é metabolizado por três sistemas enzimáticos		Atividade diminuída da lipoproteína-lipase (LPL) no capilar causa hiperlipidemia	
Metabolismo do acetaldeído		Falha de sinalização permite a ocorrência de lipólise inadequada no adipócito	
Efeitos bioquímicos do etanol		Falha de sinalização resulta em translocação inadequada de transportadores de glicose	
		Citocinas são reguladoras importantes do metabolismo no tecido adiposo	
		A via da biossíntese de hexosamina	
47 Sorbitol, galactitol, glicuronato e xilitol	102	55 Diabetes VI: diabetes tipo 2 e resistência insulínica no fígado	118
Mapa 47.1: Sorbitol, amigo na dieta (exógeno) e inimigo endógeno		Sinalização insulínica	
Mapa 47.2: Metabolismo de galactose e galactitol		Hiperlipidemia	
Mapa 47.3: Metabolismo de glicuronato e xilitol		Aumento da liberação da glicose hepática pelo fígado	
		Hipótese para a patogenia do diabetes tipo 2	
		Índice	121

A beleza por si mesma persuade os olhos de quem a vê sem precisar arauto.
W. Shakespeare, *The rape of Lucrece*, 1593-1594

Nossos antepassados por certo se deslumbravam com o fato de o alimento e a bebida sustentarem suas vidas. Durante milênios, graças a evolução da Ciência, foi se tornando claro que a Natureza, quando entendida, expressa sua beleza e simetria. Esse fato se torna mais aparente quando alguém se coloca a traçar o destino metabólico de um determinado substrato através de vias inter-relacionadas e cuidadosamente controladas até seu último destino, ou seja, a equivalência biológica, de um sistema de posicionamento. A base de informação que habilita a pessoa a enfrentar essa jornada certamente representa uma das grandes realizações da ciência biológica do século 20. O estudo do metabolismo atingiu seu ápice, uma ou duas gerações atrás, quando pesquisadores purificaram e caracterizaram centenas de enzimas usando ainda técnicas tediosas, ineficientes e algumas vezes perigosas, as quais os estudantes e cientistas de hoje têm dificuldade em acreditar que existissem. Os substratos e os produtos dessas reações enzimáticas foram sistematicamente definidos, assim como a variedade de mecanismos reguladores, e agora tudo parece tão lógico e prossegue avançando firmemente. Imagine a confusão que se formou quando pedacinhos de resultados individuais foram sendo apresentados antes mesmo de se conseguir um mapa metabólico.

Fatos que no começo pareceram improváveis farão, mesmo com parca explicação, cair o manto que os escondiam, revelando então sua inerente e simples beleza.

Galileo Galilei, *Diálogos concernentes a duas novas ciências*, 1638

O estudo do metabolismo talvez tenha sido eclipsado por outras áreas de conhecimento que atraíram maior atenção dos estudantes e pesquisadores, diria ainda, maior divulgação nos jornais e periódicos científicos e até agregando mais-valia perante os financiadores de pesquisa. Eu mesmo lembro que a poucos anos atrás, quando precisei encontrar um mapa metabólico para fazer um conjunto de *slides* introdutórios para uma apresentação, produzi a minha autoversão de “ciclo fútil” percorrendo várias salas e laboratórios sem nada conseguir. Deparei-me com muitos mapas de oncogenes, vias de transdução sinalizadas e o levantamento de genomas de animais marinhos e mesmo de humanos, mas nenhuma apresentação de vias metabólicas. Finalmente, um “pós-doc” veio me salvar porque se lembrou que possuía um mapa metabólico bem guardado dentro de um tubo no guarda-roupa de sua casa.

A beleza das coisas existe na cabeça de quem as contempla.
David Hume, *Ensaio sobre tragédia*, 1741-1742

Os que continuam a explorar os mistérios do metabolismo, quando novas peças ainda estão sendo descobertas e colocadas no devido lugar, lamentam perceber a falta de interesse demonstrada por estudantes, jovens cientistas e professores.

Eles (nós) pensamos que a inerente beleza do sistema deveria bastar para atrair a atenção. Sim, a ciência avança e novas áreas de interesse se tornam definidas e desenvolvem-se novos caminhos para explorar esses tópicos. Terrenos novos e inexplorados serão sempre oferecidos para o abençoado período da juventude, que possui a necessária plasticidade neuronal para rápidas adaptações. Apesar da profecia de que o advento da biologia molecular pôs a coroa sobre o término da ciência respeitável (visão partilhada por muitos fisiologistas e estudantes de metabolismo), em realidade é mesmo o contrário disso o que está ocorrendo. Técnicas mais modernas esclareceram a presença de mutações do

DNA que respondem por mais de 2.000 doenças genéticas; pelo menos outros 12.000 genes são candidatos a estar associados a várias doenças. A expressão fenotípica de muitas dessas mutações só pode ser entendida a partir do conhecimento das vias metabólicas. A estonteante habilidade para alterar o genoma de animais experimentais empregando tecnologia transgênica e por nocaute gênico nos fornece hoje fenótipos cujos fatos decorrentes um biólogo molecular não consegue prever neste momento ou somente começará a entender após acompanhar sua ocorrência. Será inevitável a necessidade de entender o metabolismo. É difícil encontrar colaboradores experientes nessa área, e o começo da linha de montagem, por assim dizer, não está repleto de jovens candidatos. Uma razão para isso é o fato de que, infelizmente, esses tópicos não foram bem ensinados em muitas escolas. Por exemplo, é raro, pelo menos no Estados Unidos, encontrar um iniciante em pós-graduação que tenha passado por um curso de metabolismo durante a graduação. Com certa frequência, entretanto, aparecem candidatos à pós-graduação que têm conhecimento em imunologia, biologia molecular, oncologia, neurobiologia e genética (e note que a lista está incompleta).

Se lhe ocorrer a idéia de perguntar “o que você pensa quando escuta a palavra metabolismo?”. Virá de pronto a resposta: “Mapas intrincáveis”. Bem, é muito provável que o metabolismo não lhe tenha sido apresentado de forma clara, excitante e relevante em livros-texto ou salas de aulas. *Metabolismo Passo a Passo* representa um esforço que J. G. Salway arquitetou ao longo de sua carreira, para que o metabolismo seja abordável, interessante e relevante para a compreensão das doenças humanas. O livro está sendo um sucesso em muitos aspectos e é também um texto suplementar importante para estudantes, já se constituindo em fonte de referência para cientistas e docentes. Em meu laboratório é uma “pedra de toque”.

Você só enxerga de fato a beleza da pessoa quando ela estiver envelhecendo.
Anouk Aimee, *The Guardian*, London, 1988

Existem muitos livros, incluindo livros-texto que nunca ultrapassaram a primeira edição. O fato de a terceira edição de *Metabolismo Passo a Passo* ter sido alcançada significa realmente um êxito. Isso confirma a visão de que metabolismo é uma área de conhecimento dinâmico e de que o Dr. Salway acertou em cheio quando restaurou o conceito dessa disciplina, recolocando-a na posição destacada que merece.

A beleza vem para os olhos de quem a contempla.
Margareth Wolfe Hungerford, *Molly Brown*, 1878

Apenas antes de finalizar, declaro que espero o dia em que alguém, com o estilo de George Lucas (Lucasfilm), faça uma versão cinematográfica do tipo “Guerra nas Estrelas” e produza em quarta dimensão uma representação das vias metabólicas, do sinal de transdução e das vias de regulação gênica, talvez até um jogo interativo para computador. Imagine você mesmo personalizado como uma molécula de glicose percorrendo sua jornada metabólica (claro que terá desavenças com certos mutantes no percurso!). Eu e outros colegas mais jovens declaramos aceitar o desafio dessa jornada!

D. K. Granner
Vanderbilt Diabetes Center
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN,
USA

Introdução às vias metabólicas

1

Mapas metabólicos

O mapa metabólico da página ao lado mostra, à primeira vista, um amontoado confuso de fórmulas químicas. Mapas metabólicos são, sem dúvida, complexos, e muitos bioquímicos ainda recordam a primeira experiência com tais mapas como algo chocante.

É preciso ter em mente que esses fluxogramas são mapas de fato. Um mapa pode ser complicado como o do metrô de Londres (ver Diag. 1.1). A melhor maneira de usá-lo seria passar por cima dos detalhes e concentrar-se em pontos relevantes de um determinado trajeto. Por exemplo, se perguntarem: “Como se vai de Archway até Queensway?”, a resposta poderia ser: “Em Archway, tome a linha norte-sul até Tottenham Court Road; ali, pegue a linha central indo para oeste até Queensway.” Outra resposta válida seria: “Entre pela estação Archway, compre um bilhete e dirija-se para a barreira que se abrirá quando você colocar o respectivo bilhete na abertura que efetua a leitura do mesmo. Vá agora para a plataforma e, quando o metrô chegar, entre e permaneça sentado enquanto ele passa por Tuffnell Park, Kentish Town, Camden Town, Euston, Warren Street e rua Goodge. Quando chegar a Tottenham Court Road, saia do metrô e vá para a plataforma 1 e então... Os detalhes, embora corretos, não são necessários para o total entendimento do percurso.

Quando se estuda um mapa metabólico, é possível utilizar semelhante abordagem. Os detalhes das reações enzimáticas são muito complexos e importantes. Muitos bioquímicos, incluído alguns dos mais famosos, pesquisaram por longos anos as reações enzimáticas da **fosfofrutocinase-1**, ou a **piruvato desidrogenase** ou a **glicocinase**. Propriedades detalhadas dessas importantes enzimas e mecanismos de suas reações estão resumidas de uma excelente forma em vários livros-texto de bioquímica básica. Esses detalhes, entretanto, não podem confundir o leitor que esteja perguntando: “Como pode glicose se transformar em gordura?”. Diante desse problema, o estudante apresentará os aspectos relevantes e concisos das vias metabólicas envolvidas nessa transformação. Ao responder, está consciente da existência do repertório de conhecimentos e mecanismos que existem sob a aparente simplicidade de sua resposta.

Mapa 1.1: Distribuição subcelular das vias metabólicas

O mapa metabólico da página ao lado mostra como certas enzimas e vias estão localizadas no **citossol** celular, enquanto outras estão localizadas na **mitocôndria**. Determinadas enzimas do citossol se associam a estruturas bem-definidas; a **glicose 6-fosfatase**, por exemplo, está associada ao **retículo endoplasmático**. Outras estão associadas a organelas, como o núcleo, e com peroxissomas, os quais, por simplificação, não aparecem neste mapa.

As enzimas requisitadas para catalisar reações ao longo das vias metabólicas estão dispostas em diferentes compartimentos físicos dentro da célula. Por exemplo, enzimas envolvidas na **síntese de ácidos graxos**, a **via da pen-**

tose fosfatase e a **glicólise**, estão localizadas no **citossol**. Como se pode ver, a maior parte das reações envolvidas com o fornecimento de energia para a célula, **ciclo de Krebs**, **β -oxidação** e **cadeia respiratória**, está localizada nas **mitocôndrias**, que são frequentemente chamadas de “casa de força da célula”.

Mitocôndrias

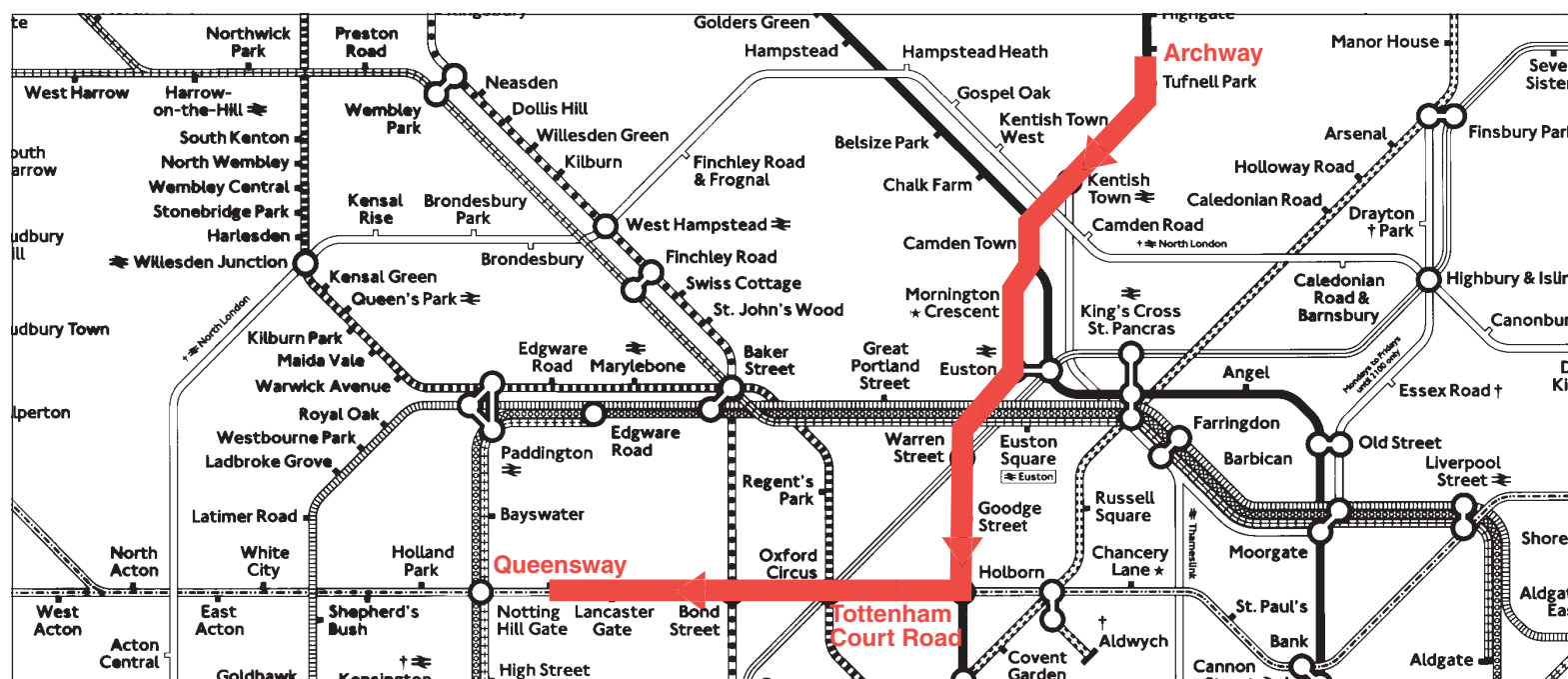
A maioria das células vegetais e animais possui mitocôndrias. Os eritrócitos dos mamíferos são uma exceção: suas mitocôndrias participam da síntese da hemoglobina até a juventude das células; no ato de entrada para a circulação sanguínea, expulsam seus núcleos; a seguir, em poucos dias as mitocôndrias extinguem-se nos eritrócitos agora maduros. A forma, a localização e o número das mitocôndrias nas células variam de acordo com a tarefa metabólica dos respectivos órgãos. As mitocôndrias são circundadas por um sistema duplo de membranas, a **membrana externa** e a **membrana interna**, as quais são separadas pelo **espaço intermembranoso**. O interessante é que possuem ribossomos para a síntese de proteínas e, mais ainda, genes mitocondriais específicos e autorreprodução binária! Essa peculiar autonomia fez os biólogos suspeitarem de que elas foram, no início da evolução, células bacterianas que desenvolveram relações simbióticas com outras células de maior porte; daí terem sido descritas como “células dentro de uma célula”.

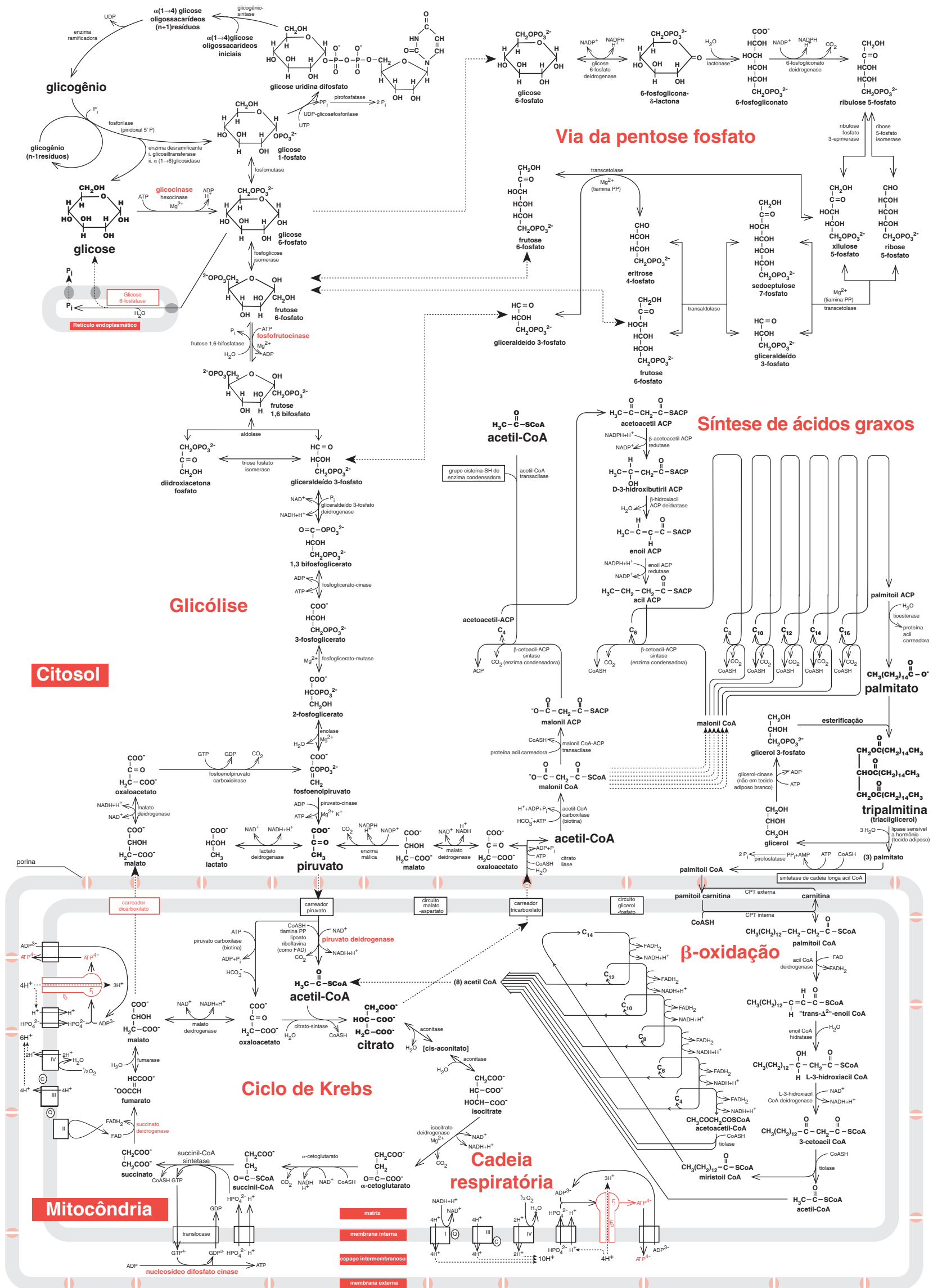
A membrana externa da mitocôndria é semelhante à maioria das membranas celulares; portanto, 50% de sua composição é proteica e 50%, lipídica. Seus canais proteicos, **porinas**, são permeáveis a moléculas com pesos até 10 kDa. Em contrapartida, a membrana interna é a barreira mais impermeável que existe dentro da célula, sendo constituída por 80% de proteínas e 20% de lipídeos. Essa membrana possui pregas ou cristas permeáveis a água e gases, como o oxigênio; determinados metabólitos poderão cruzar a membrana interna, todavia, apenas sob facilitação de sistemas carreadores, como o **carreador dicarboxilato**.

Ao microscópio eletrônico, devido à preparação histológica, a membrana interna da mitocôndria sempre apresenta elevações com aparência de cogumelos, que são chamadas de **partículas F_0 e F_1** . Estas são partículas respiratórias que, *in vivo*, estão entremeadas na membrana, mas, após oxidação, se tornam salientes na membrana interna. Tais partículas participam da síntese de **trifosfato de adenosina (ATP)** durante a fosforilação oxidativa e são elementos funcionais da cadeia respiratória.

A **matriz** da mitocôndria contém enzimas da **β -oxidação** e também a maioria das enzimas necessárias ao **ciclo de Krebs**. Uma exceção importante é a **succinato desidrogenase**, a qual está ligada à **cadeia respiratória** na membrana interna. Algumas mitocôndrias têm enzimas especiais, por exemplo, as mitocôndrias do fígado contêm as enzimas necessárias à cetogênese (ver Cap. 17) e à síntese de ureia (ver Cap. 33).

Diagrama 1.1 Mapa do metrô de Londres, com permissão. Registro de uso LRT n° 03/3954.





Mapa 1.1 Mapa das principais vias do metabolismo intermediário.

Biossíntese de ATP I: a molécula que alavanca o metabolismo

2

Como as células vivas conservam energia sob forma “bio e lógica”?

Usinas geradoras de eletricidade* podem utilizar carvão ou outros combustíveis como óleo, massa vegetal e até lixo público. A energia elétrica, por sua vez, é fornecida a indústrias que fabricam máquinas que aumentam a eficiência do trabalho humano.

Células vivas também possuem uma versátil fonte de energia, o trifosfato de adenosina (ATP). Essa molécula pode ser gerada por meio da oxidação de vários combustíveis metabólicos, utilizando especialmente moléculas de carboidratos ou lipídeos. O ATP é empregado em inúmeras reações metabólicas e funções fisiológicas, não apenas em humanos, mas em todas as formas de vida. O objetivo primordial do metabolismo intermediário é manter um equilibrado suprimento de ATP que permita o crescimento das células vivas e sua reprodução e ainda responda às tensões e ao estresse impostos pela fome, pelo exercício, pela gula, etc.

Mapa 2.1: Biossíntese de ATP

Veremos mais adiante (Cap. 5) como a glicose é oxidada e a energia é conservada como ATP. Essa molécula pode ser sintetizada pela fosforilação do difosfato de adenosina (ADP) mediante dois processos. Um não necessita oxigênio e é conhecido como **fosforilação no nível do substrato**. O outro requer oxigênio e se chama **fosforilação oxidativa**.

Fosforilação no nível do substrato

O exame do mapa da página ao lado mostra que duas reações pertinentes à glicólise, chamadas **fosfoglicerato-cinase** e **piruvato-cinase**, produzem ATP por fosforilação direta de ADP. Essa **fosforilação no nível do substrato** é especialmente importante para gerar ATP, quando os tecidos estão recebendo quantidade inadequada de oxigênio.

O ATP também pode ser obtido anaerobiamente a partir do fosfógeno **fosfocreatina** (ver Cap. 22).

Outro exemplo de fosforilação no nível do substrato ocorre no ciclo de Krebs. A reação (ver Diag. 2.1), catalisada por succinil-CoA sintetase, produz GTP (trifosfato de guanosina), o qual tem estrutura similar a ATP. A enzima nucleosídeo difosfato cinase catalisa a conversão de GTP a ATP no espaço intermembranoso mitocondrial. **OBS.:** é necessária a presença de um próton para transportar um ânion fosfato para dentro da matriz; em um processo acoplado à internalização de GDP (difosfato de guanosina) (ver Diag. 2.1).

Fosforilação oxidativa

Na presença de oxigênio, a fosforilação oxidativa é, sem dúvida, o mecanismo mais importante para sintetizar ATP. Esse processo, via cadeia respiratória, está acoplado também à oxidação destes dois “carreadores de hidrogênio”: NADH e FADH₂.

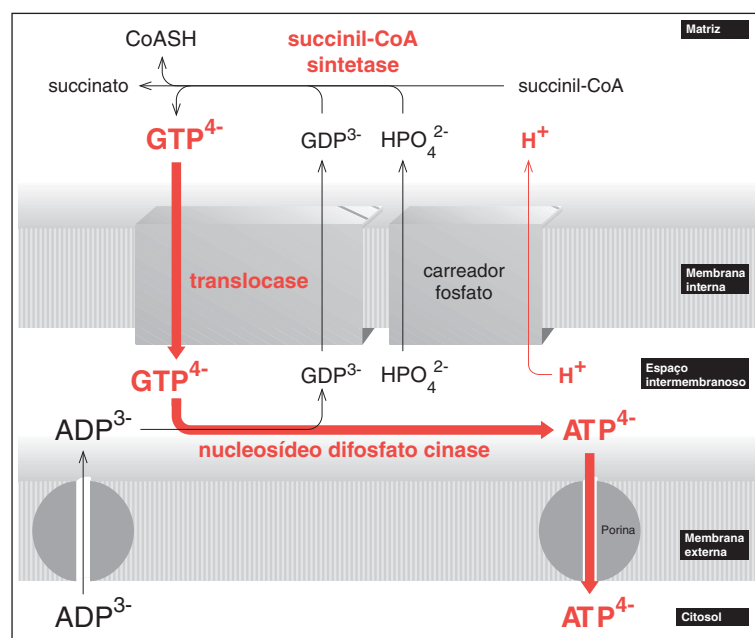


Diagrama 2.1 GTP formado na matriz mitocondrial por fosforilação no nível do substrato é usado para formar ATP no espaço intermembranoso e depois exportado para o citosol.

Os “carreadores de hidrogênio” NAD⁺ e FAD

NAD⁺ (dinucleotídeo de nicotinamida adenina)
NAD⁺ é um carreador de hidrogênio derivado da vitamina niacina. É uma coenzima envolvida em diversas reações de oxidação/redução catalisadas por desidrogenases. Na página ao lado, em um exemplo retirado do ciclo de Krebs, a **malato desidrogenase** catalisa a oxidação do malato para oxaloacetato. Durante essa reação, NAD⁺ vai ser reduzido para a forma NADH, a qual é oxidada pela cadeia respiratória, permitindo a formação de 2,5 moléculas de ATP (ver Cap. 6).

FAD (dinucleotídeo de flavina adenina)

FAD é um carreador de hidrogênio derivado da vitamina riboflavina. Difere de NAD⁺ por ligar-se covalentemente a sua enzima desidrogenase, sendo, por isso, conhecido como um grupo protético. No exemplo da página ao lado, a reação de succinato desidrogenase mostra o FAD sendo reduzido a FADH₂. A **succinato desidrogenase** está ligada à membrana interna da mitocôndria e é uma parte integral da cadeia respiratória. Quando FADH₂ é oxidado por esse processo, um total de 1,5 moléculas de ATP é formado (ver Cap. 6).

ATP/ADP translocase

A membrana interna da mitocôndria é impermeável à molécula de ATP. Será necessário que um complexo proteico conhecido como ATP/ADP translocase promova a exportação de ATP e receba em troca a importação de ADP (difosfato de adenosina) e ânion fosfato.

A molécula de ATP possui duas ligações fosfoanidridas que fornecem energia para os fenômenos da vida

A molécula de ATP tem duas ligações fosfoanidridas, que, quando hidrolizadas em pH fisiológico, liberam 7,3 kcal (30,66 kJ) como energia, a qual pode ser empregada para fins metabólicos. Essas duas ligações fosfoanidridas foram, em 1941, referidas por Lipmann como ligações de “alta energia”. Entretanto, esse termo é um conceito errado que (desculpas à parte) já foi banido dos livros-texto. De fato, essas ligações fosfoanidridas não são diferentes de quaisquer outras ligações covalentes.

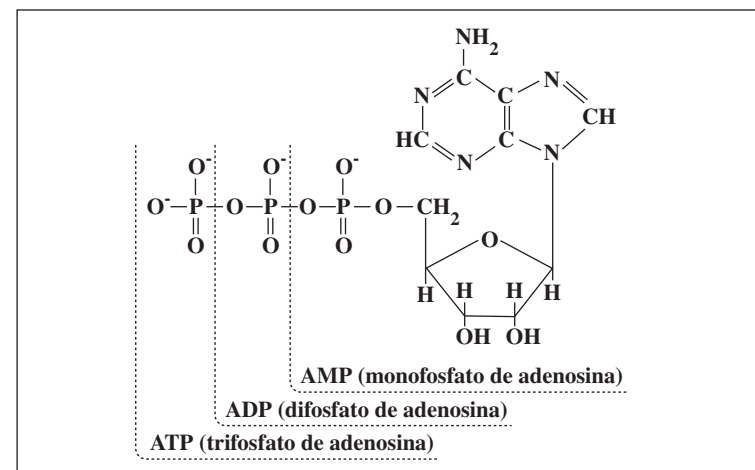


Diagrama 2.2 Trifosfato de adenosina.

Referência

Carusi E.A. (1992) It's time we replaced “high-energy phosphate group” with ‘phosphoryl group’: *Biochem Ed.* **20**. 145-7.

* **N. de T.:** No Brasil, mais de 90% da energia elétrica provém de usinas hidrelétricas que utilizam a energia potencial da água.

Biossíntese de ATP II: cadeia respiratória mitocondrial

3

Sem pânico! Em um primeiro momento, estudantes devem usar os Diagramas simplificados 3.1a e 3.1b. O Diagrama 3.2 oferece um resumo mais detalhado, para estudantes mais avançados.

A cadeia respiratória mitocondrial (ver Diags. 3.1a e 3.1b) compreende uma série de reações de redução/oxidação relacionadas com os complexos I, II, III e IV. Esses complexos estão vinculados por meio da ubiquinona (Q) e do citocromo c (cit c). A ubiquinona (Q), ao aceitar prótons e elétrons enquanto está sendo reduzida a ubiquinol (QH₂), desloca-se dos complexos I e II até o complexo III. De modo similar, o citocromo c transporta elétrons do complexo III para o complexo IV. A síntese de ATP, via cadeia respiratória, é resultado da conexão de dois processos: (i) **transporte de elétrons** e (ii) **fosforilação oxidativa**.

Diagrama 3.1a Transporte de elétrons. A cadeia respiratória exibindo o fluxo de elétrons a partir de NADH ou de FADH₂ até oxigênio e consequente formação de água. Nota: a vitamina C (ascorbato) e o TMPD são doadores/receptores experimentais bastante usados em ensaios *in vitro* com mitocôndrias.

(i) **Transporte de elétrons (Diag. 3.1a).** Envolve a oxidação (i.e., a remoção de elétrons) de NADH ou FADH₂, com transporte de elétrons, através de uma cadeia de reações de oxidação/redução, envolvendo citocromos que doam elétrons para o oxigênio molecular, o qual é consequentemente reduzido a água.

(ii) **Fosforilação oxidativa e transporte de prótons (Diag. 3.1b).** Segundo a Teoria Quimiosmótica de Mitchell,* o transporte de elétrons descrito ante-

riormente bombeia prótons através dos complexos I, III e IV, por meio de um mecanismo que ainda não é bem compreendido. Prótons carregados positivamente são bombeados para fora da matriz mitocondrial mas **não** associados com carga negativa de ânions. Como consequência dessa **separação de carga**, o lado interno da membrana interna, que é voltado para a matriz, torna-se carregado negativamente, enquanto o lado oposto, que é voltado para o espaço intermembranoso torna-se carregado positivamente, devido à expulsão de prótons através da membrana interna da mitocôndria. A diferença de potencial eletroquímico através dessa membrana, que tem apenas 8 nm de espessura, é cerca de 150 a 250 mV. Isso pode parecer insignificante, mas equivale a 250.000 V/cm! É essa diferença potencial que fornece energia para a síntese de ATP quando os prótons retornam para a matriz através do canal de próton F₀, ativando então F₁ ATP sintetase.

Extrusão de prótons

Embora ainda controverso, é aceito que o transporte de dois elétrons capacitam a extrusão de 4H⁺ pelo complexo I e de outros 4H⁺ pelo complexo III, enquanto o complexo IV bombeia 2H⁺.

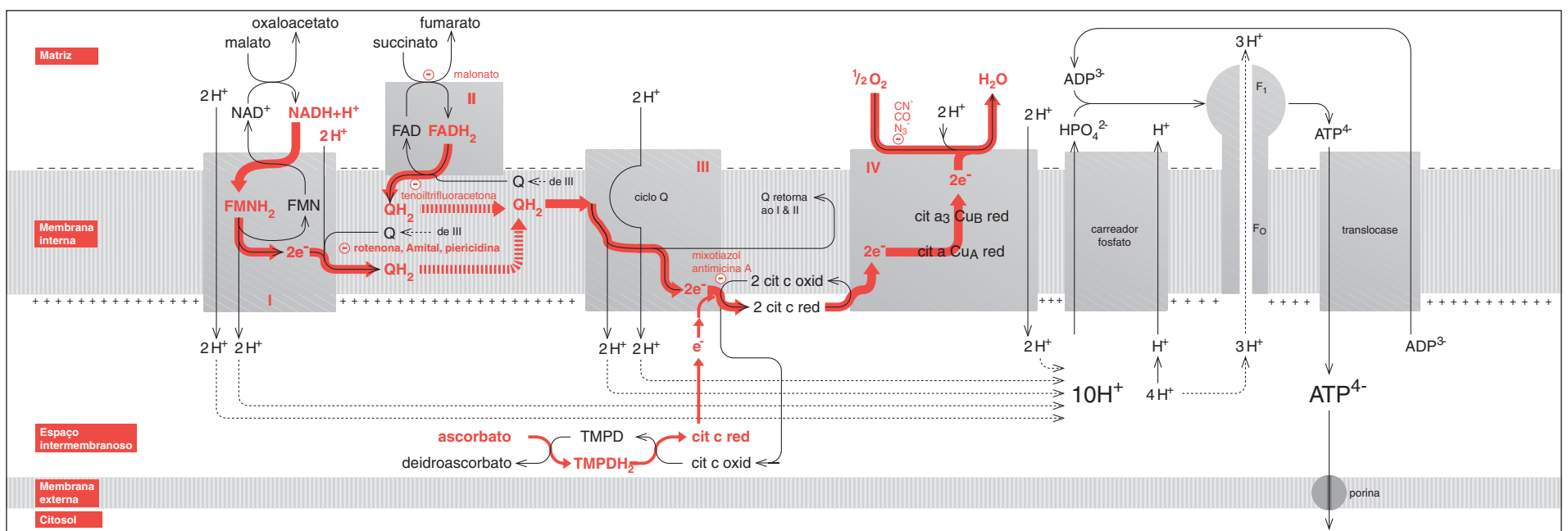
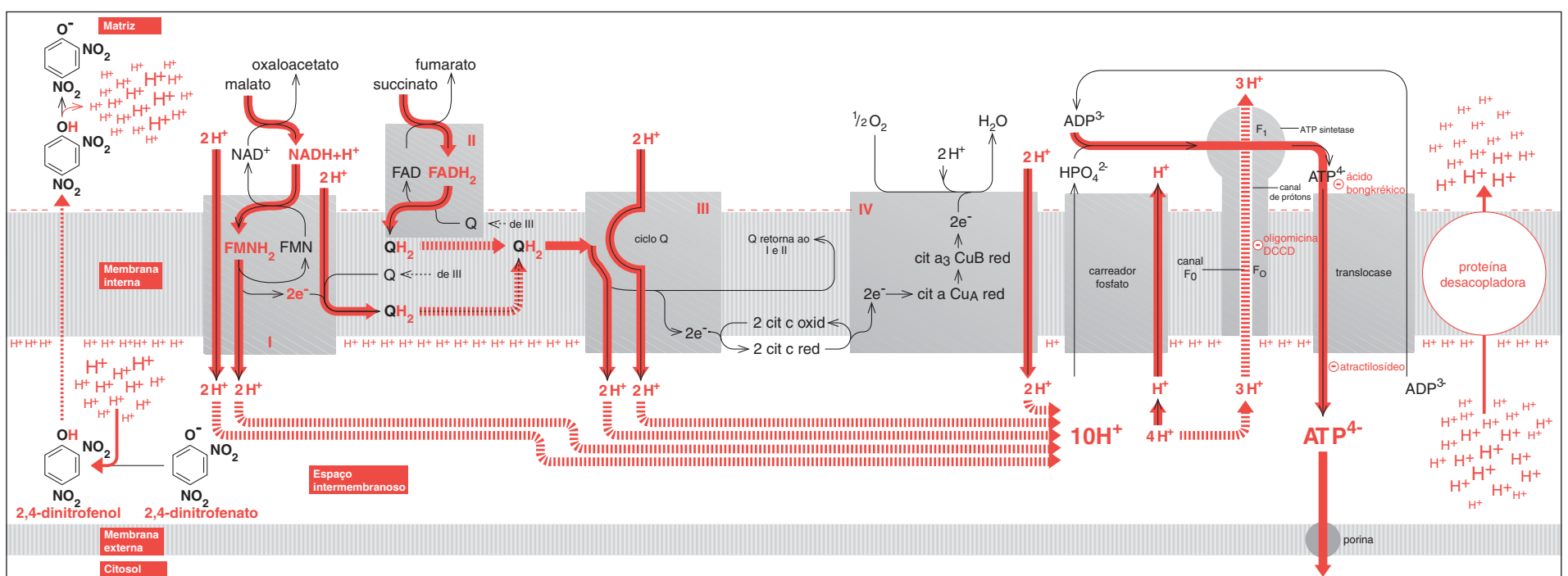


Diagrama 3.1b Fluxo de prótons. A cadeia respiratória originou um gradiente eletroquímico quando prótons foram bombeados através dos complexos I, III e IV. No retorno dos prótons, pelo complexo ATP sintetase, o ADP é fosforilado a ATP.



* N. de T.: Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. *Nature* 191: 144-148, 1961.

Estequiometria da síntese de ATP

Ocorre consenso de opinião sobre a necessidade de $3H^+$ para obter uma molécula de ATP, e um H^+ adicional é necessário para levar essa molécula ao citosol; portanto, é necessário um total de $4H^+$ para cada molécula de ATP sintetizada.

Razão P/O: apresentada como números inteiros “tradicionais” ou como números decimais “modernos”?

Era admitido que a divisão do número de moléculas obtidas na síntese de ATP pelo número de moléculas consumidas de O_2 resultava em valores numéricos inteiros, ou seja, se obteria 3 ATPs pela oxidação de 1 NADH e 2 ATPs pela oxidação de 1 $FADH_2$. Hoje se aceita o que mostra o Diagrama 3.1b: a oxidação de cada NADH provoca o bombeamento de $10H^+$. Sendo necessários $4H^+$ para sintetizar 1 ATP, a oxidação de NADH renderá o equivalente a $(10H^+/4H^+)$ moléculas de 2,5 ATPs; da mesma forma a oxidação de $FADH_2$, isto é, da razão P/O de NADH, fornece um valor decimal de 2,5 ATPs. A razão P/O de $FADH_2$ fornecerá 1,5 ATP (ver Cap. 6).

Inibidores da cadeia respiratória

Compostos que inibem ou interagem com a cadeia respiratória de Keilin contribuíram para nossa compreensão desse processo. Esses compostos (ver Diags. 3.1a e 3.1b) podem ser agrupados em três conjuntos: aqueles que inibem o fluxo de elétrons, aqueles que interferem com o fluxo de prótons e miscelânea de compostos.

Interferência sobre o fluxo de elétrons

(Diag. 3.1a)

(i) **Rotenona, piericidina e Amital.** A ubiquinona (Q) é reduzida a ubiquinol (QH_2) que perfaz um vaivém entre os complexos I e III e, dessa forma, transporta elétrons do complexo I ao complexo III. Rotenona, piericidina e Amital impedem a transferência de elétrons do complexo I para a ubiquinona.

(ii) **Malonato.** Estruturalmente similar ao succinato, o malonato é um inibidor competitivo da succinato desidrogenase, a qual é componente do complexo II.

(iii) **Tenoiltrifluoroacetona.** A ubiquinona também pode transferir elétrons do complexo II ao complexo III. Isso é inibido pela **tenoiltrifluoroacetona**, que impede a transferência de elétrons do complexo II para a ubiquinona.

(iv) **Antimicina A e mixotiazol.** O citocromo c, que está fracamente associado à face externa da membrana interna, transfere elétrons a partir do complexo III

ao complexo IV. A transferência de elétrons do complexo III ao citocromo c é inibida pela antimicina A e com mais potência ainda pelo mixotiazol.

(v) **Cianeto, monóxido de carbono e azida.** Elétrons são normalmente transferidos do complexo IV (também chamado citocromo c oxidase) para o oxigênio molecular. Esse processo é inibido pelo cianeto, pelo monóxido de carbono e pela azida.

Interferências sobre o fluxo de prótons (H^+)

(Diag. 3.1b)

(i) **Oligomicina e dicitloexilcarbodiimida (DCCD).** Esses compostos bloqueiam o canal de prótons do segmento F_0 de ATP sintetase. Portanto, o fluxo de prótons necessários à síntese de ATP é impedido.

(ii) **2,4-dinitrofenol (DNP) e carbonilcianeto-p-trifluorometoxifenilidrazona (FCCP).** O DNP (e vale para o FCCP) é um ácido fraco. Sua base 2,4-dinitrofenato aceita H^+ , produzindo a forma ácida não-dissociada 2,4-dinitrofenol, que é lipofílica e se difunde através da membrana interna mitocondrial. Esse vazamento de H^+ desvia o fluxo de H^+ da ATP sintetase e assim impede a síntese de ATP. Por sua vez, o fluxo de elétrons torna-se poderosamente aumentado sob a ação do DNP, cujo efeito foi desacoplar o transporte de elétrons da síntese de ATP.

(iii) **Proteína desacopladora (UCP),** que ocorre dentro da membrana interna da mitocôndria do tecido adiposo marrom e está relacionada com a termogênese. Da mesma forma que DNP e FCCP, ela diminui o gradiente eletroquímico porque permite o vazamento de prótons, de modo que a energia é dissipada sob forma de calor em vez de ser empregada para síntese de ATP.

Outros compostos que podem afetar a cadeia respiratória

(i) **Tetrametil-p-fenildiamina (TMPD).** TMPD é um doador artificial de elétrons que pode transferir elétrons para o citocromo c. Como o ascorbato pode reduzir o TMPD, os dois compostos podem ser usados experimentalmente para estudar a cadeia respiratória (Diag. 3.1a).

(ii) **Ácido bongkrékico e atractilosídeo.** O ácido bongkrékico (um contaminante tóxico de bongkrek, que é um alimento preparado com cocos) e o atractilosídeo inibem a ATP/ADP translocase, impedindo a exportação de ATP e a importação de ADP. Enquanto o ácido bongkrékico se liga ao aspecto interno do carregador adenina nucleotídeo, o atractilosídeo liga-se ao seu aspecto externo.

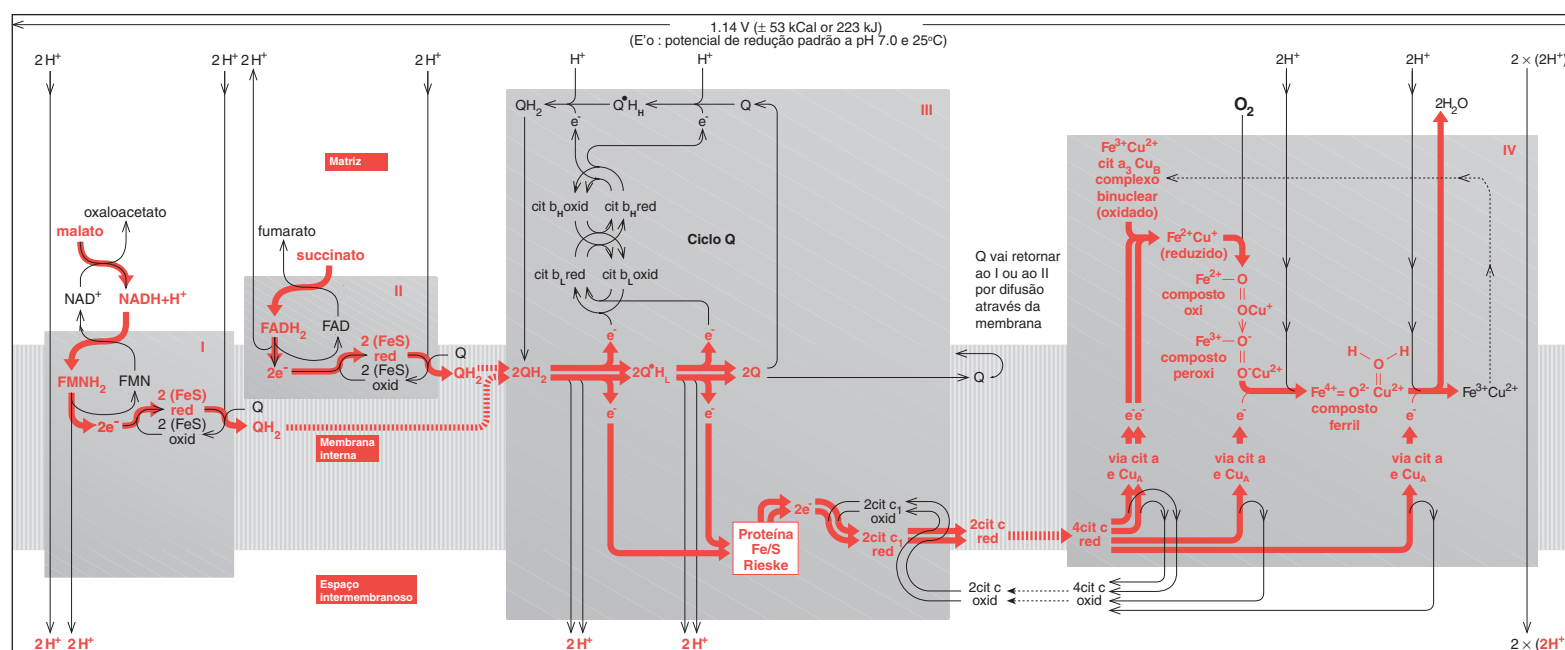


Diagrama 3.2 Mostra os complexos I, II, III e IV em detalhe. **Complexo I:** prótons e elétrons saindo do NADH e indo para o FMN. Os elétrons passam pelo complexo ferro/enxofre (FeS) e seguem para a ubiquinona (Q), que também ganha $2H^+$ e é reduzida a ubiquinol (QH_2). **Complexo II:** elétrons $FADH_2$ passam de ferro/enxofre, via complexo FeS, a ubiquinona e ligam-se aos prótons para formar ubiquinol. **Complexo III:** aqui o ubiquinol entrega os prótons, que são bombeados para o espaço intermembranoso. Nesse momento, os elétrons avançam, via FeS–proteína Rieske e citocromo c_1 (ligado naturalmente à membrana), antes de abandonar o complexo por meio da redução do citocromo c citosólico.

O “ciclo Q” é um aparato para regenerar a ubiquinona (Q) a partir da semiquinona (QH) envolvendo dois citocromos b. **Complexo IV:** o citocromo c entrega dois elétrons (indiretamente, via Cu_A e heme₃₃) para o oxidado complexo binuclear $cit\ a_3Cu_B$. O complexo reduzido obtido liga-se a O_2 para formar oxiespécies que rearranjam sob uma forma peróxido. A protonação e a adição de um terceiro elétron, seguidas pelo rompimento da ligação oxigênio-oxigênio, produzem um composto ferril. Um quarto elétron e mais protonação produzem intermediários (não mostrados) que formam água e regeneram o complexo que foi oxidado, completando o ciclo.

A oxidação de NADH citosólico: o circuito malato-aspartato e o circuito glicerol-fosfato

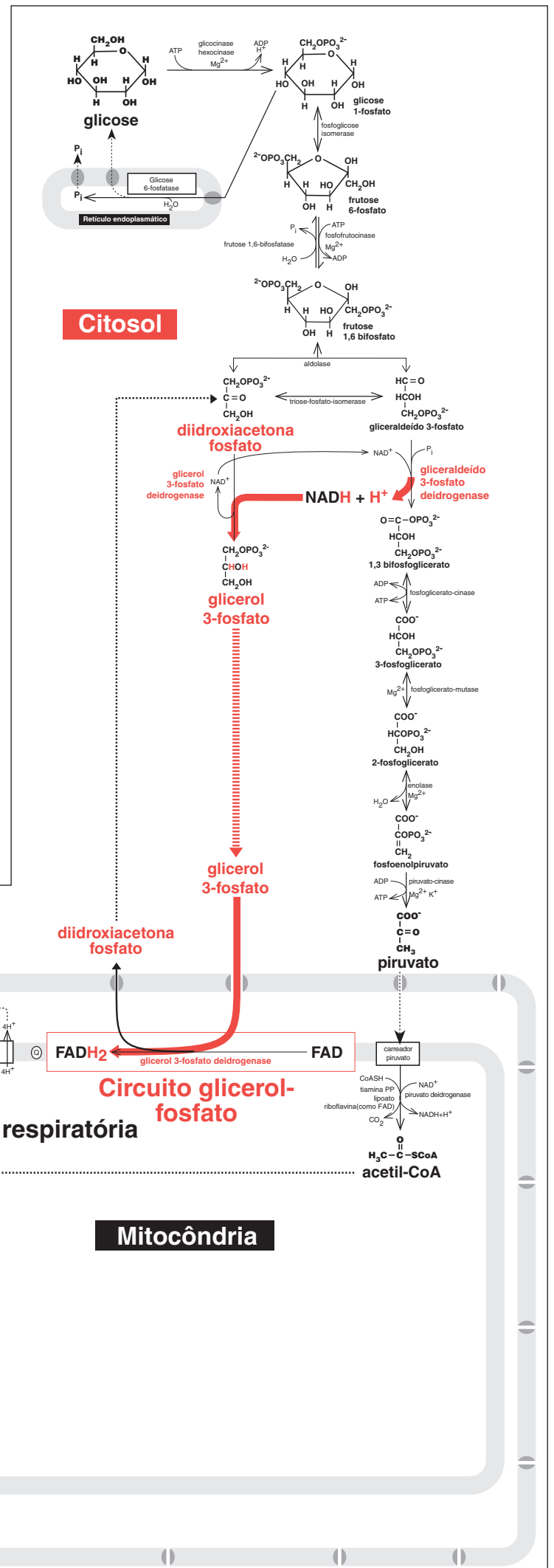
4

Oxidação de NADH citosólico

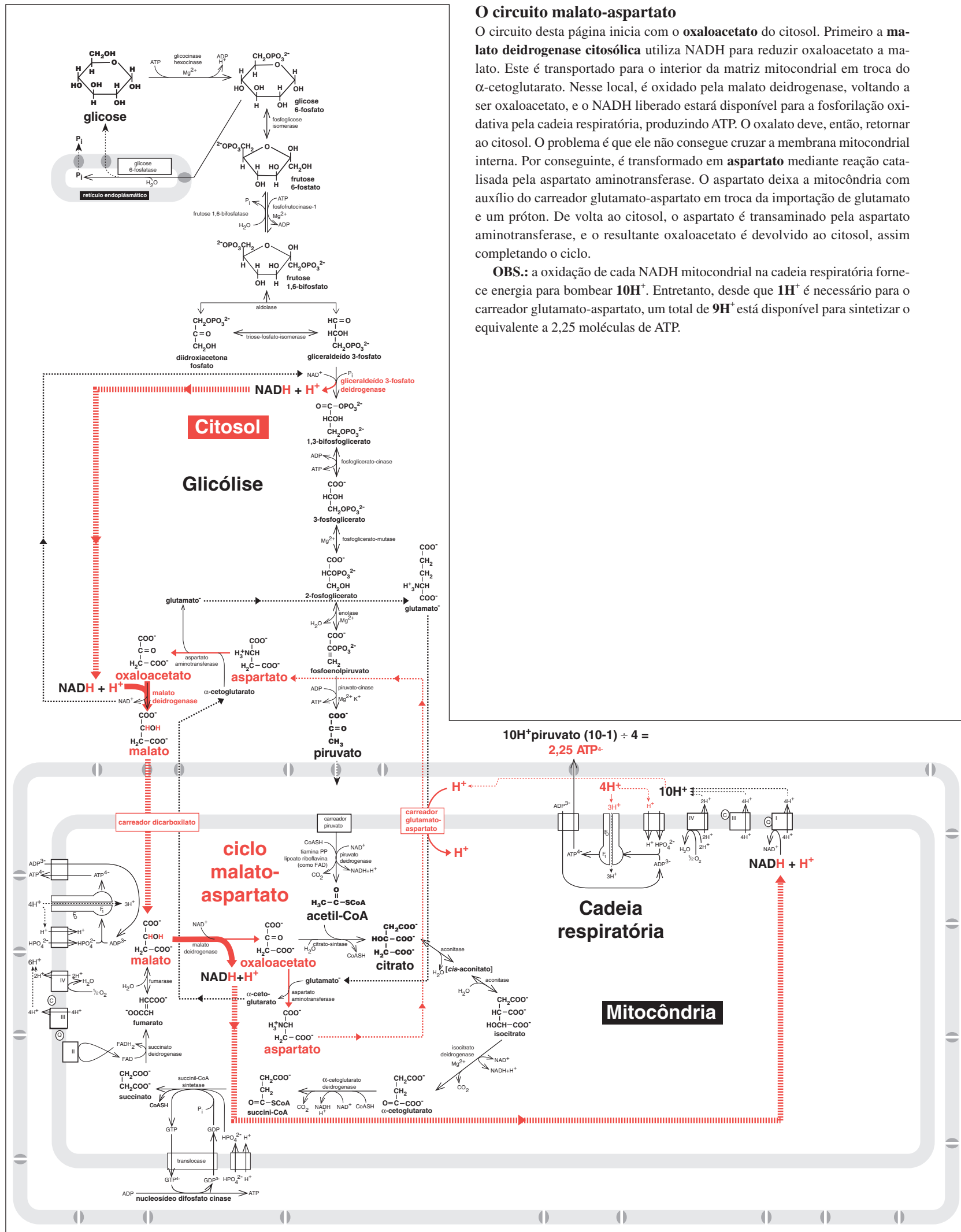
A reação catalisada por **gliceraldeído 3-fosfato deidrogenase** ocorre no citosol e forma NADH, que pode ser oxidado pela cadeia respiratória na mitocôndria para produzir ATP. Entretanto, moléculas de NADH não são capazes de atravessar a membrana interna da mitocôndria. Esse paradoxo é superado por dois mecanismos que habilitam “redutores equivalentes” para serem transferidos do citosol para a mitocôndria. Eles são o circuito **malato-aspartato** e o circuito **glicerol-fosfato**.

O circuito glicerol-fosfato

O circuito (Mapa 4.1), particularmente importante nos insetos, usa o NADH citosólico na presença de **glicerol 3-fosfato deidrogenase** para reduzir a molécula de **diidroxiacetona fosfato** a fim de formar **glicerol 3-fosfato**. Este difunde-se para o espaço intermembranoso da mitocôndria. Nesta, é oxidado pela isoenzima glicerol 3-fosfato deidrogenase da mitocôndria, a qual está associada com a superfície externa da membrana interna. Os produtos da reação são diidroxiacetona fosfato (que volta e se difunde no citosol) e $FADH_2$. Esse $FADH_2$ pode ser oxidado pela cadeia respiratória; porém, já que doa seus elétrons para a ubiquinona (Q), o que resta de energia pode bombear apenas $6H^+$, que permitem sintetizar o equivalente a 1,5 molécula de ATP.



Mapa 4.1 O circuito glicerol-fosfato.

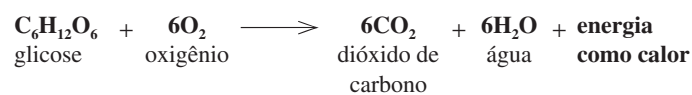


Mapa 4.2 O circuito malato-aspartato.

Metabolismo da glicose para prover energia

5

A molécula de glicose, rico estoque de energia química, queima intensamente no ar para formar dióxido de carbono e água e, nesse processo, a energia se desprende em forma de calor. Isso pode ser representado pela seguinte equação:



O carboidrato contido nos alimentos, como o amido, é digerido sob a forma de glicose, que é absorvida pelo sangue, sendo conhecida como “glicose que fornece energia”. A digestão do amido contido, por exemplo, em uma boa fatia de pão libera muitas moléculas de glicose, as quais serão absorvidas pelo sangue e distribuídas a vários tipos de células que irão metabolizá-las com altíssima competência. Tendo em mente que as leis da termodinâmica se aplicam aos dois sistemas, animado e inanimado, precisamos considerar como as células vivas podem liberar energia a partir de moléculas de glicose, de maneira controlada de modo que, nesse processo, não ardam em chamas nem explodam.

Uma vez que tenha passado da corrente sanguínea para o interior da célula, a molécula de glicose será gradualmente transformada e desmontada em uma sequência controlada, de cerca de duas dezenas de etapas bioquímicas, em modo análogo ao de produção em uma linha de montagem de uma fábrica. As várias transformações bioquímicas ocorrem sob a assessoria de enzimas, das quais algumas necessitam cofatores derivados de vitaminas para funcionar de modo apropriado. Essa série de reações bioquímicas é conhecida como via metabólica.

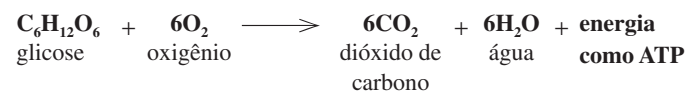
Mapa 5.1: Metabolismo da glicose

O mapa mostra que, para conservar a energia transferida da glicose à molécula de ATP, é necessário o envolvimento de três vias metabólicas. Primeiro, a glicose é oxidada por meio da via conhecida como **glicolítica**. O produto final da glicólise e duas moléculas de **piruvato** são lançados no **ciclo de Krebs**, onde são completamente oxidados para formar seis moléculas de dióxido de carbono. No processo, os carreadores de hidrogênio **NAD⁺** e **FAD**, compostos derivados das vitaminas niacina e riboflavina, respectivamente, são reduzidos a **NADH** e **FADH₂** e levam o hidrogênio para a **cadeia respiratória**. Nela, a energia é armazenada nas moléculas de **ATP**, enquanto o hidrogênio é usado reduzir oxigênio a água (ver Cap. 3).

A energia liberada da molécula de ATP na hidrólise pode, então, ser utilizada para trabalhos biológicos, como contração muscular, síntese de proteínas e condução do impulso nervoso.

Diversas vitaminas agem como cofatores para as enzimas envolvidas nesses processos metabólicos. Por exemplo, a reação da piruvato desidrogenase necessita cofatores derivados de niacina, tiamina, riboflavina, ácidos lipoico e pantotênico. A deficiência de qualquer um desses pode causar disfunção da via metabólica exatamente naquela reação em que o cofator estaria envolvido.

A reação total da oxidação da glicose nas células vivas é, portanto:



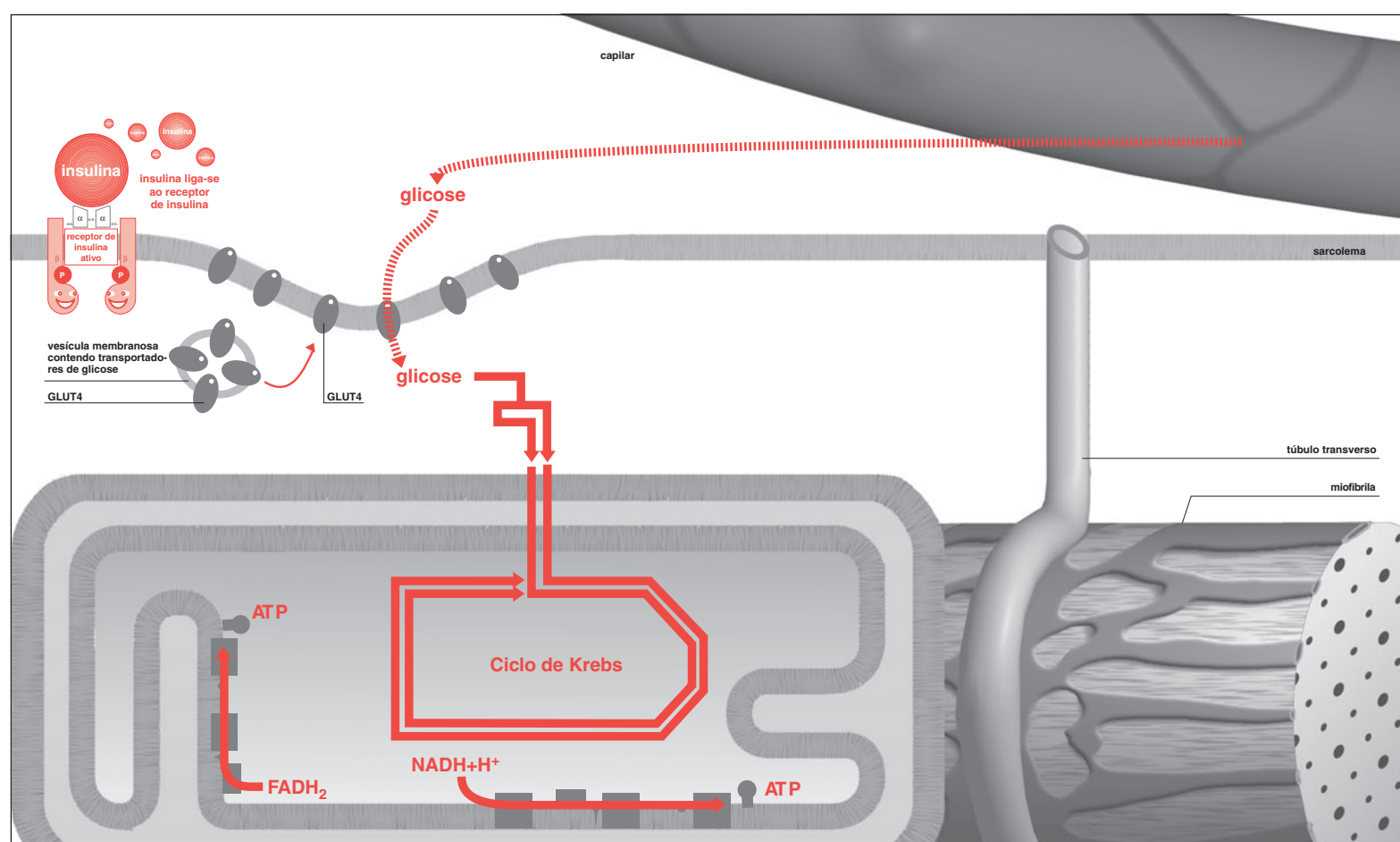
A importância da insulina no transporte da glicose

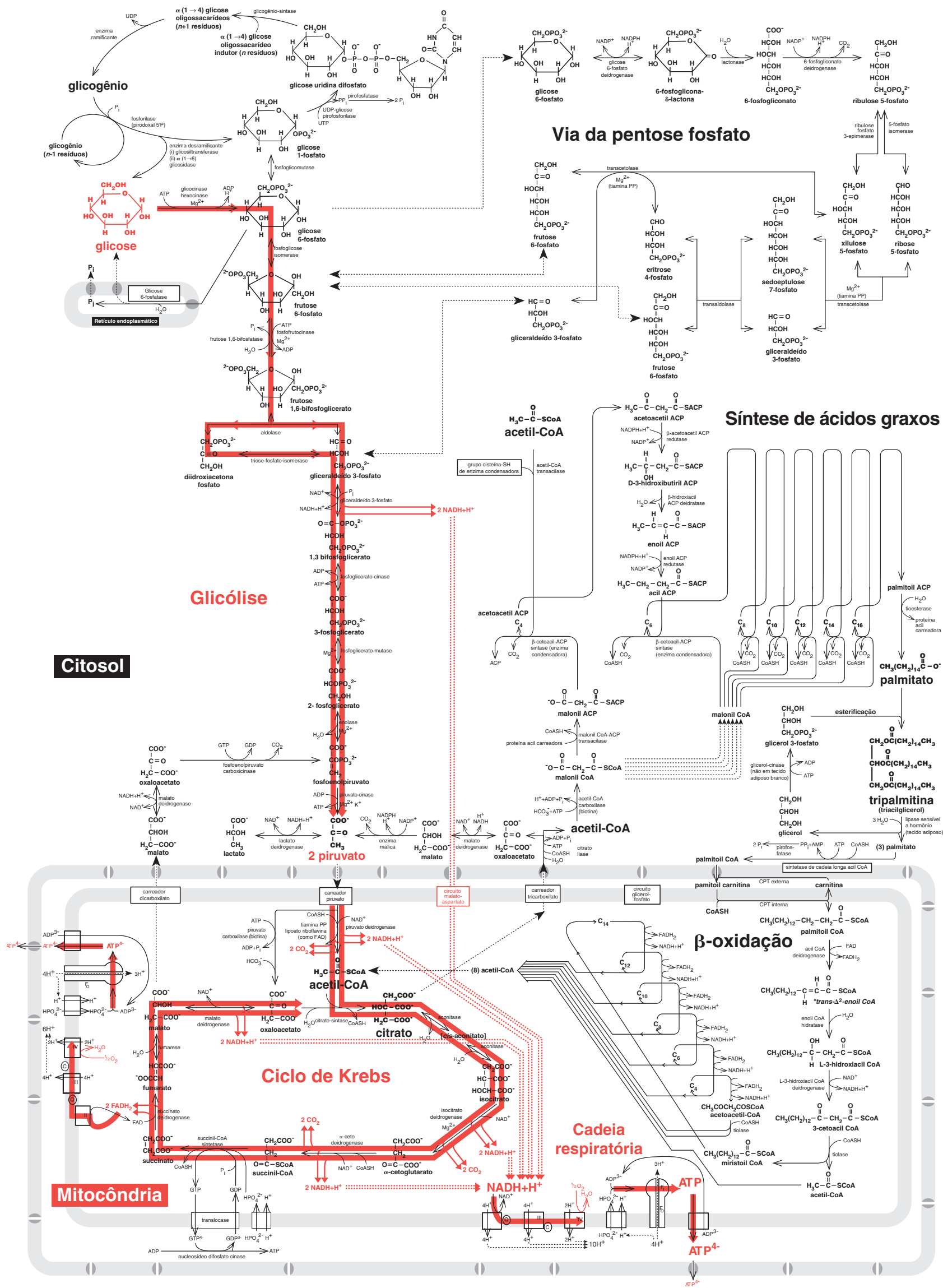
A insulina é um hormônio secretado no sangue pelas células β do pâncreas em resposta ao aumento da concentração de glicose na corrente sanguínea, como o que deve ocorrer após uma refeição com carboidrato. Devido à ampla massa muscular e adiposa do corpo humano, a insulina tem importante papel regulador sobre o controle da entrada e da metabolização da glicose nessas células, assim como sobre a concentração da glicose sanguínea. No diabetes melito, em que existe ação inadequada da insulina, a glicose não consegue adentrar as células musculares e adiposas e, conseqüentemente, sua concentração sanguínea se eleva (hiperglicemia). Tal situação criou o aforisma que descreve o diabetes como “inanição no seio da plenitude”.

Se houver excesso inadequado de insulina em relação à glicose disponível, ocorrerá queda da concentração de glicose sanguínea (hipoglicemia). Isso pode acontecer quando pacientes diabéticos recebem doses altas de insulina em relação ao suprimento de carboidrato – em outras palavras, não foi atingido o equilíbrio essencial ao controle diabético. Um raro exemplo de secreção excessiva de insulina ocorre em pacientes portadores de tumor das células secretoras de insulina (insulinoma), situação na qual as células β estão superativas. Em ambos os casos, a hipoglicemia resultante é nociva, porque o cérebro é dependente da energia da glicose e, desprovido dessa fonte de energia, pode deflagrar um estado comatoso.

A insulina é um hormônio muito importante. Ela exerce o controle do metabolismo de lipídeos e proteínas, além de envolvimento direto com o metabolismo da glicose. Suas várias ações metabólicas serão mencionadas ao longo deste livro.

Diagrama 5.1 Insulina e transporte de glicose para dentro das células musculares. Neste diagrama, a glicose é transportada pelo sistema arterial sanguíneo para os capilares, os quais alimentam os diversos tecidos do corpo. A glicose penetra através dos interstícios da parede capilar e vai participar do fluido intersticial, que banha as células. No caso dos eritrócitos, das células hepáticas e das células do cérebro, a glicose é transportada através da membrana externa para o citosol por uma família de transportadores-facilitadores insulino-independentes conhecidos, respectivamente, como GLUT1, GLUT2 e GLUT3. Entretanto, no caso das células musculares (ver diagrama, o qual não está em escala) e dos adipócitos, são necessários transportadores de glicose insulino-dependentes. Neste diagrama, a insulina é necessária para recrutar transportadores de glicose (do tipo GLUT4) da situação inativa intracelular. A insulina obriga as vesículas que contêm o GLUT4 a se fundirem com o sarcolema, estimulando, então, o transporte da glicose para o interior do sarcoplasma, onde ela é oxidada e ATP é produzido.





Mapa 5.1 Metabolismo da glicose para fornecer energia.

Metabolismo de uma molécula de glicose rende 31 (ou deveria ser 38?) moléculas de ATP

6

Isto pode parecer uma conspiração para confundir os estudantes: o rendimento de moléculas de ATP a partir da oxidação de glicose, tradicionalmente cotado em 38, é agora citado como 31 nos recentes livros de bioquímica. Isso acontece porque a evidência experimental em relação às razões P/O para NADH e FADH_2 por mais de 50 anos foi interpretada como **número inteiro** (i. e., **integral**) valendo 3 e 2, respectivamente. Hoje a reinterpretação da evidência experimental sugere que as razões P/O sejam **números não-inteiros** com valor 2,5 para NADH e 1,5 para FADH_2 (ver Cap. 3). Usando o valor antigo para as razões P/O, a oxidação

da glicose produz 38 ATPs. No entanto, se o valores P/O não-inteiros forem adotados, o rendimento da glicose é de apenas 31 moléculas de ATP.

Mapa 6.1: A oxidação da glicose gera 38 moléculas de ATP supondo este rendimento tradicional da P/O: 3 para NADH e 2 para FADH_2

Quando a glicose adentra a célula, sua fosforilação **glicose 6-fosfato** consome uma molécula de ATP. Então, a glicose 6-fosfato percorre a glicólise convertendo-se por meio de uma série de hexose-fosfatos a **frutose 1,6-bifosfato**, requerendo, ainda, outra molécula de ATP para ser consumida. Assim, por enquanto, em vez de criar ATP, a glicólise consumiu duas moléculas dessa fonte de energia bioquímica. Esse investimento inicial de energia, porém, é necessário para ativar os substratos e será amplamente gratificado por um ganho líquido de 19 vezes (no passado).

A **frutose 1,6-bifosfato** é então dividida em dois açúcares contendo três carbonos. Esses açúcares são denominados diidroxiacetona fosfato e gliceraldeído 3-fosfato; ambas as substâncias (triose-fosfatos) são bioquimicamente interconversíveis. Em virtude de serem formadas duas moléculas de triose-fosfato, todas as reações subsequentes são duplicadas, sendo representadas no mapa por linhas duplas.

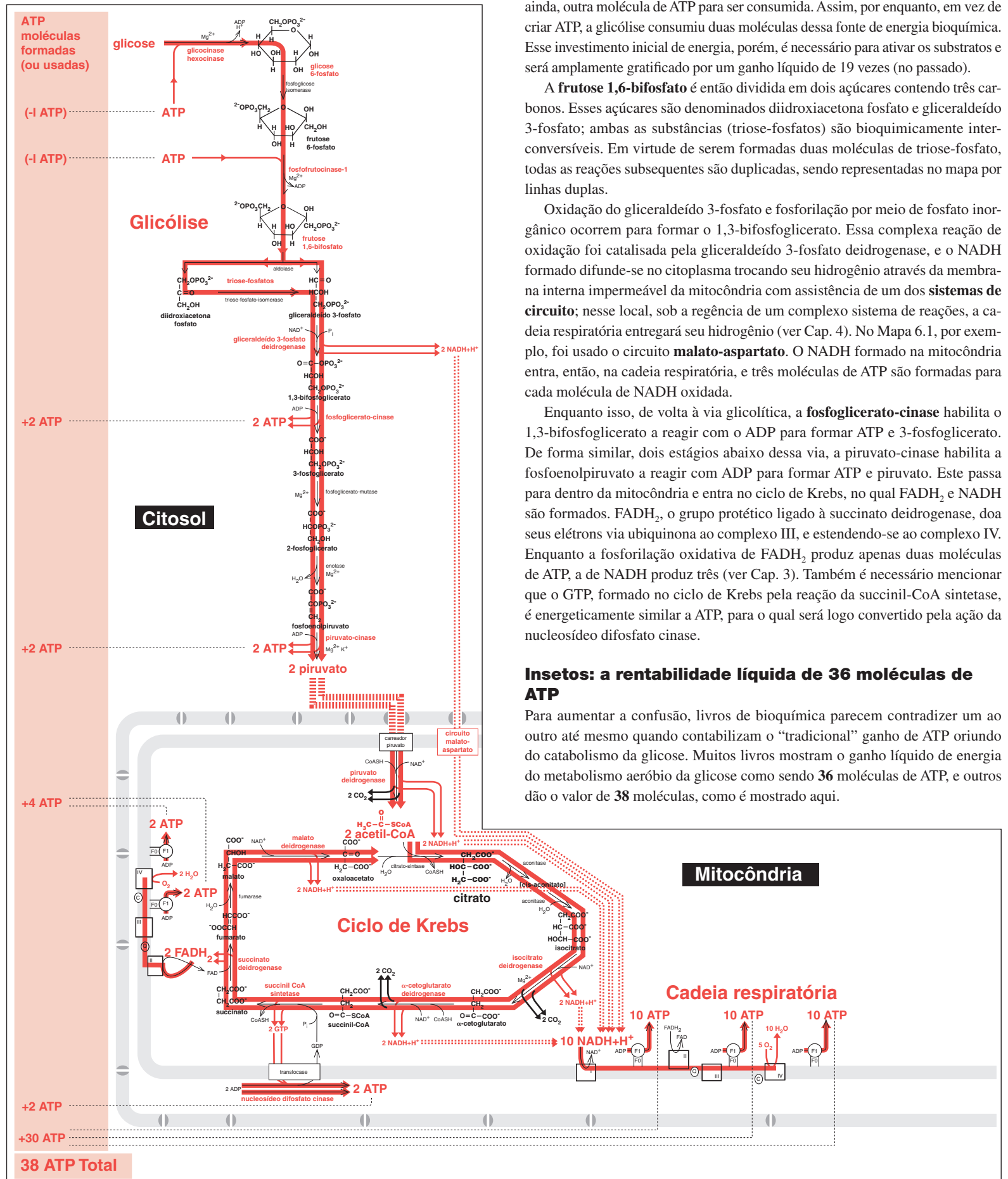
Oxidação do gliceraldeído 3-fosfato e fosforilação por meio de fosfato inorgânico ocorrem para formar o 1,3-bifosfoglicerato. Essa complexa reação de oxidação foi catalisada pela gliceraldeído 3-fosfato deidrogenase, e o NADH formado difunde-se no citoplasma trocando seu hidrogênio através da membrana interna impermeável da mitocôndria com assistência de um dos **sistemas de circuito**; nesse local, sob a regência de um complexo sistema de reações, a cadeia respiratória entregará seu hidrogênio (ver Cap. 4). No Mapa 6.1, por exemplo, foi usado o circuito **malato-aspartato**. O NADH formado na mitocôndria entra, então, na cadeia respiratória, e três moléculas de ATP são formadas para cada molécula de NADH oxidada.

Enquanto isso, de volta à via glicolítica, a **fosfoglicerato-cinase** habilita o 1,3-bifosfoglicerato a reagir com o ADP para formar ATP e 3-fosfoglicerato. De forma similar, dois estágios abaixo dessa via, a **piruvato-cinase** habilita a fosfoenolpiruvato a reagir com ADP para formar ATP e piruvato. Este passa para dentro da mitocôndria e entra no ciclo de Krebs, no qual FADH_2 e NADH são formados. FADH_2 , o grupo protetico ligado à succinato deidrogenase, doa seus elétrons via ubiquinona ao complexo III, e estendendo-se ao complexo IV. Enquanto a fosforilação oxidativa de FADH_2 produz apenas duas moléculas de ATP, a de NADH produz três (ver Cap. 3). Também é necessário mencionar que o GTP, formado no ciclo de Krebs pela reação da succinil-CoA sintetase, é energeticamente similar a ATP, para o qual será logo convertido pela ação da nucleosídeo difosfato cinase.

Insetos: a rentabilidade líquida de 36 moléculas de ATP

Para aumentar a confusão, livros de bioquímica parecem contradizer um ao outro até mesmo quando contabilizam o “tradicional” ganho de ATP oriundo do catabolismo da glicose. Muitos livros mostram o ganho líquido de energia do metabolismo aeróbio da glicose como sendo 36 moléculas de ATP, e outros dão o valor de 38 moléculas, como é mostrado aqui.

Mapa 6.1 Quando a oxidação da glicose origina 38 moléculas de ATP.



O ganho depende do circuito (ver Cap. 4) empregado para transportar o NADH para dentro da mitocôndria. O Mapa 6.1 apresenta um cálculo obtido por meio do circuito malato-aspartato. Entretanto, quando o circuito glicerol-fosfato é utilizado, são geradas duas moléculas de NADH no citosol que, ao se introduzirem na mitocôndria, produzirão 2 FADH₂. A rentabilidade final do ATP será 4 (quatro) quando obtida pelo circuito glicerol-fosfato e 6 (seis) se obtida por outro circuito. Está explicada a discrepância referida. O circuito glicerol-fosfato é particularmente ativo no músculo de insetos voadores.

Mapa 6.2: A oxidação da glicose rende 31 moléculas de ATP supondo a “moderna” razão P/O de 2,5 moléculas para NADH e 1,5 para FADH₂

No Mapa 6.2, a oxidação de 10 NADH está acoplada ao bombeamento de 100 prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso. Será necessário o retorno de 4 prótons para sintetizar uma molécula de ATP e translocá-la até o citosol (ver Cap. 3). O rendimento total de ATP obtido do retorno de 100 prótons é, portanto, 25 moléculas.

De maneira similar, a oxidação de 2 FADH₂ formados no ciclo de Krebs está acoplada ao bombeamento de 12 prótons que saem da matriz mitocondrial para seu respectivo espaço intermembranoso. Da mesma forma, é necessário um retorno de 4 prótons para sintetizar uma molécula de ATP e translocá-la ao citosol; assim, 12 retornos de prótons geram 3 moléculas de ATP.

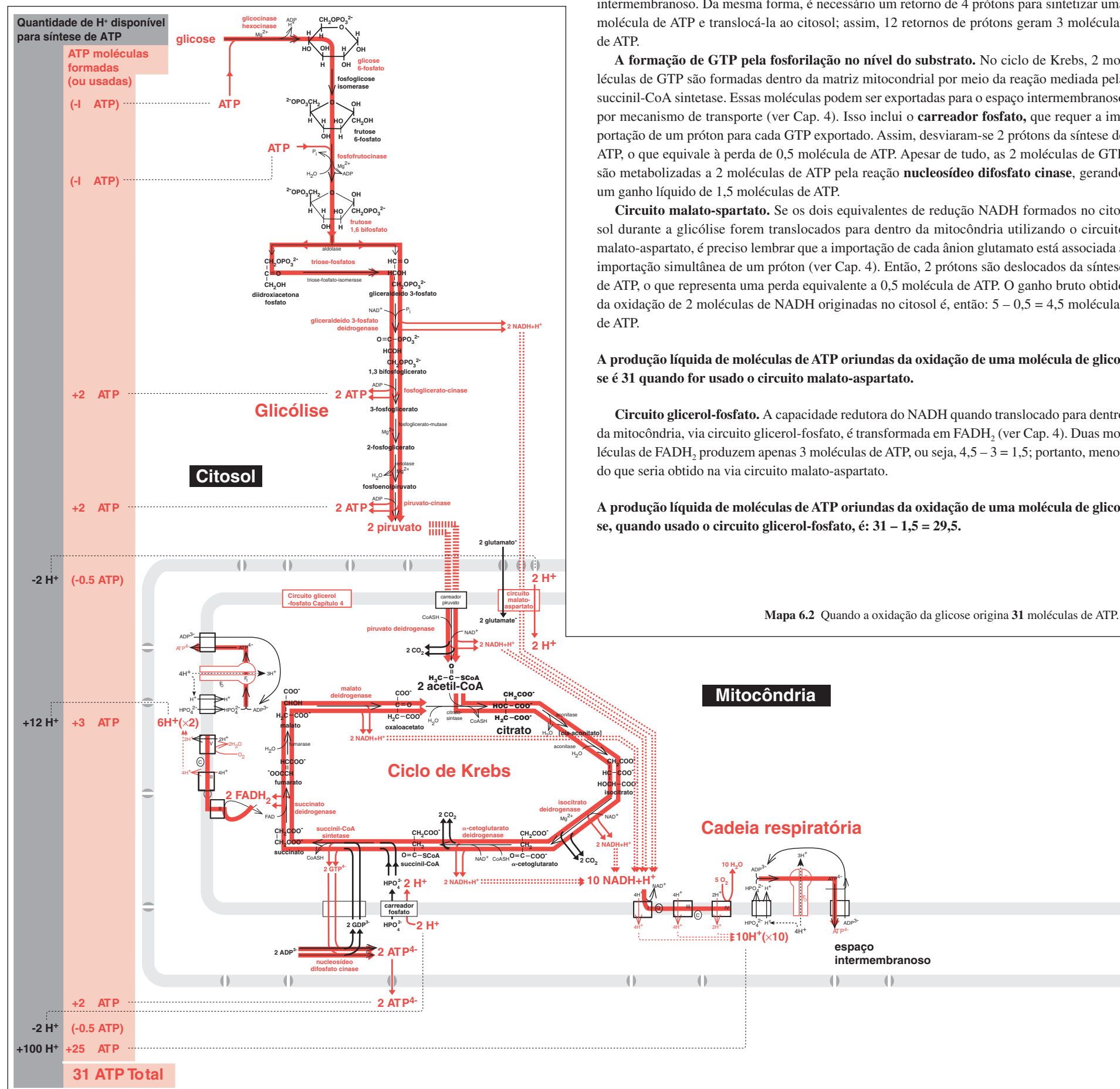
A formação de GTP pela fosforilação no nível do substrato. No ciclo de Krebs, 2 moléculas de GTP são formadas dentro da matriz mitocondrial por meio da reação mediada pela succinil-CoA sintetase. Essas moléculas podem ser exportadas para o espaço intermembranoso por mecanismo de transporte (ver Cap. 4). Isso inclui o **carreador fosfato**, que requer a importação de um próton para cada GTP exportado. Assim, desviaram-se 2 prótons da síntese de ATP, o que equivale à perda de 0,5 molécula de ATP. Apesar de tudo, as 2 moléculas de GTP são metabolizadas a 2 moléculas de ATP pela reação **nucleosídeo difosfato cinase**, gerando um ganho líquido de 1,5 moléculas de ATP.

Circuito malato-aspartato. Se os dois equivalentes de redução NADH formados no citosol durante a glicólise forem translocados para dentro da mitocôndria utilizando o circuito malato-aspartato, é preciso lembrar que a importação de cada ânion glutamato está associada à importação simultânea de um próton (ver Cap. 4). Então, 2 prótons são deslocados da síntese de ATP, o que representa uma perda equivalente a 0,5 molécula de ATP. O ganho bruto obtido da oxidação de 2 moléculas de NADH originadas no citosol é, então: 5 – 0,5 = 4,5 moléculas de ATP.

A produção líquida de moléculas de ATP oriundas da oxidação de uma molécula de glicose é 31 quando for usado o circuito malato-aspartato.

Circuito glicerol-fosfato. A capacidade redutora do NADH quando translocado para dentro da mitocôndria, via circuito glicerol-fosfato, é transformada em FADH₂ (ver Cap. 4). Duas moléculas de FADH₂ produzem apenas 3 moléculas de ATP, ou seja, 4,5 – 3 = 1,5; portanto, menos do que seria obtido na via circuito malato-aspartato.

A produção líquida de moléculas de ATP oriundas da oxidação de uma molécula de glicose, quando usado o circuito glicerol-fosfato, é: 31 – 1,5 = 29,5.



Mapa 6.2 Quando a oxidação da glicose origina 31 moléculas de ATP.

Metabolismo da glicose a glicogênio

7

Glicogênio é estocado após a alimentação

Se consumirmos uma quantidade excessiva de alimentos ricos em carboidratos em relação a nossas necessidades imediatas, seria presumível que a concentração de glicose no sangue aumentasse mais e mais até atingir a consistência de um xarope. Se assim fosse, haveria uma séria implicação osmótica, com a água das células do organismo sendo drenada para dentro desse sangue hipertônico, causando a desidratação das células.

Por sorte, salvo no estado diabético, essa sequência de fatos não acontece. Nós desenvolvemos um mecanismo de controle sofisticado, de modo que, quando ingerimos excesso de combustível oriundo de carboidratos, este é estocado para momentos de menos “fartura” sob a forma de glicogênio ou de gordura. O glicogênio é constituído a partir de moléculas de glicose que se unem para formar uma estrutura esférica e compacta altamente ramificada.

Mapa 7.1: Vista panorâmica da síntese de glicogênio (glicogênese)

O mapa da página ao lado demonstra como o destino metabólico da glicose pode variar conforme o estado energético da célula. Como vimos no capítulo anterior, se a célula necessitar energia e houver glicose disponível, esta será oxidada por meio da via glicolítica, do ciclo de Krebs e da cadeia respiratória, resultando na formação de ATP. Se, entretanto, a célula for suprida com excesso de glicose, promoverá um elevado *status* de energia na mitocôndria. Nesse caso, a capacidade metabólica do fluxo através do ciclo de Krebs é sobrecarregada e certos metabólitos se acumulam. Alguns desses metabólitos, como o **citrato** e o **ATP** oriundo da cadeia respiratória, simbolizam um excesso de energia e agem como mensageiros (inibidores alostéricos), os quais inibem a glicólise. Assim, no fígado e no músculo, parte do excesso de glicose é canalizada a glicogênio pela via metabólica, um processo conhecido como glicogênese.

Glicogênio como combustível de reserva

O fígado e os músculos são os principais depósitos para essa importante reserva de energia. Na média, qualquer adulto bem alimentado e sob dieta equilibrada em carboidratos armazena 70 g de glicogênio no fígado e 200 g nos músculos. As reservas de glicogênio do fígado são suficientes apenas para o jejum noturno. Assim, as reservas de gordura também devem ser usadas, em especial durante longos períodos de jejum ou de exercícios extenuantes.

Como veremos adiante, o cérebro não pode usar a gordura como fonte de energia de forma direta e depende, essencialmente, de suprimento permanente de glicose originada do sangue. Os sintomas de baixo nível de glicose no plasma incluem sensação de vertigem, fraqueza ou letargia. Em hipoglicemia, definida como glicose no plasma abaixo de 2,5 mmol/L, esses sintomas podem evoluir para inconsciência, coma e, se glicose não for providenciada com rapidez, morte.

Agora estamos em condição de avaliar a grande importância das reservas de glicogênio estocadas no fígado. Nós sobrevivemos nos intervalos das refeições porque o fígado é capaz de conservar a glicose no sangue elevada e pode manter um “jejum” de concentração sanguínea de 3,5 a 5,5 mmol/L, o que satisfaz a exigente necessidade do cérebro por combustível.

O glicogênio também é uma importante fonte de energia em situações de confronto do estilo “luta ou fuga”. Esse desempenho será muito discutido depois (ver Cap. 16 a 19). Vejamos agora a estrutura da molécula do glicogênio, lindamente adaptada para a rápida mobilização da glicose em caso de emergência.

Diagrama 7.1: Glicogênio, uma molécula bem desenhada para sua função

O glicogênio é um complexo polímero hidratado de moléculas de glicose que formam uma estrutura esférica altamente ramificada. O grande peso molecular, que oscila entre vários milhões de daltons, possibilita o armazenamento da glicose sem as complicações osmóticas associadas com moléculas de glicose em estado livre. O tamanho da molécula de glicogênio varia de acordo com o estado nutricional prevalente, sendo maior (diâmetro de até 40 nm) após as refeições e diminuindo de forma gradativa até cerca de 10 nm ou menos entre as refeições.

A cadeia de glicose está ligada à proteína **glicogenina**. As moléculas de glicose estão reunidas por ligações glicosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$, exceto nas ramificações, em que as ligações glicosídicas passam a $\alpha(1\rightarrow6)$. As ramificações ocorrem, em média, ao longo de cadeias contendo em torno de 10 unidades glicosídicas. Essa estrutura esférica altamente ramificada coloca em exposição grande quantidade de moléculas de glicose acessíveis às enzimas envolvidas na quebra do glicogênio (glicogênólise). Isso assegura uma liberação extremamente rápida de unidades de glicose (do glicogênio) para situações emergenciais de “luta ou fuga”, que são por vezes vitais à sobrevivência.

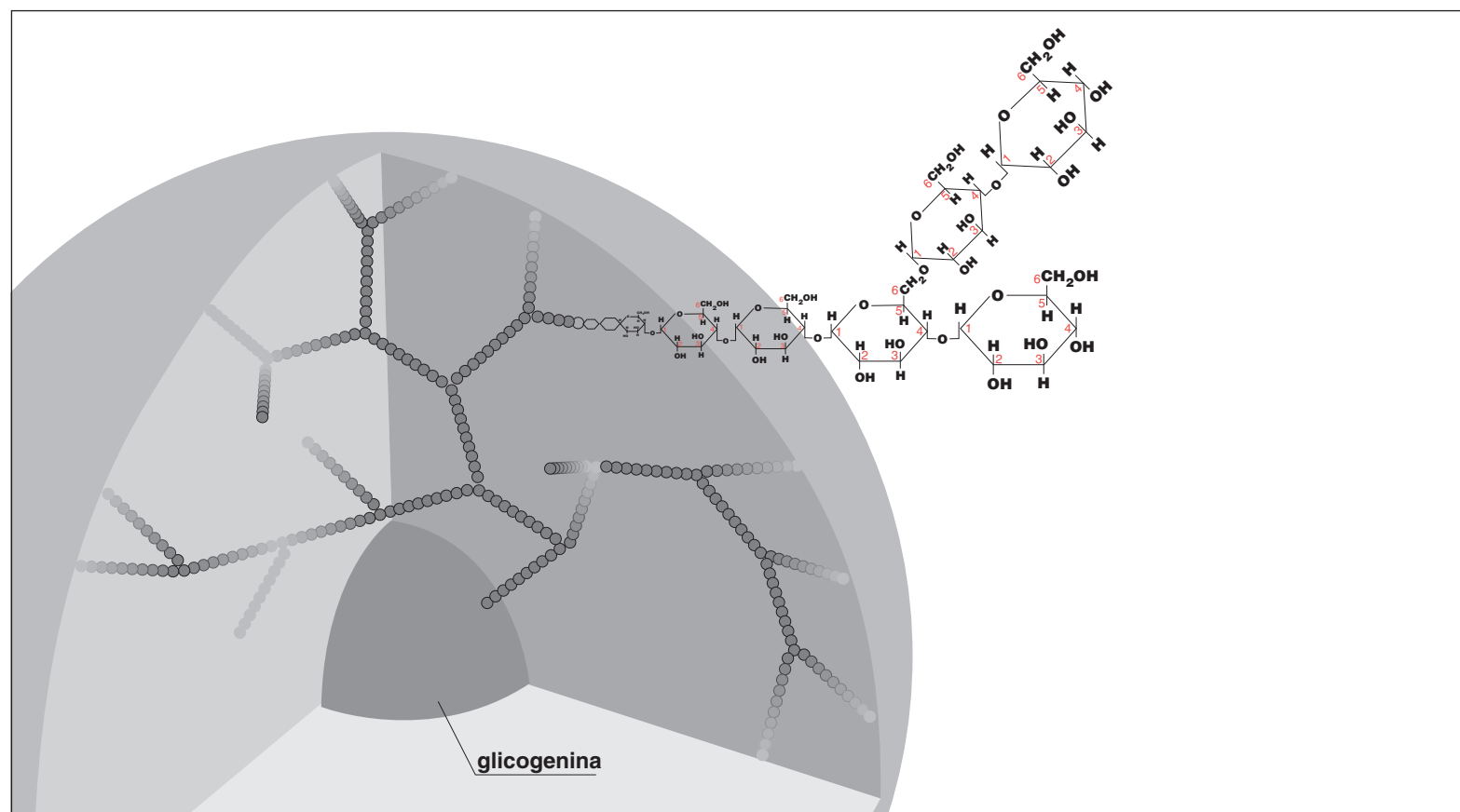
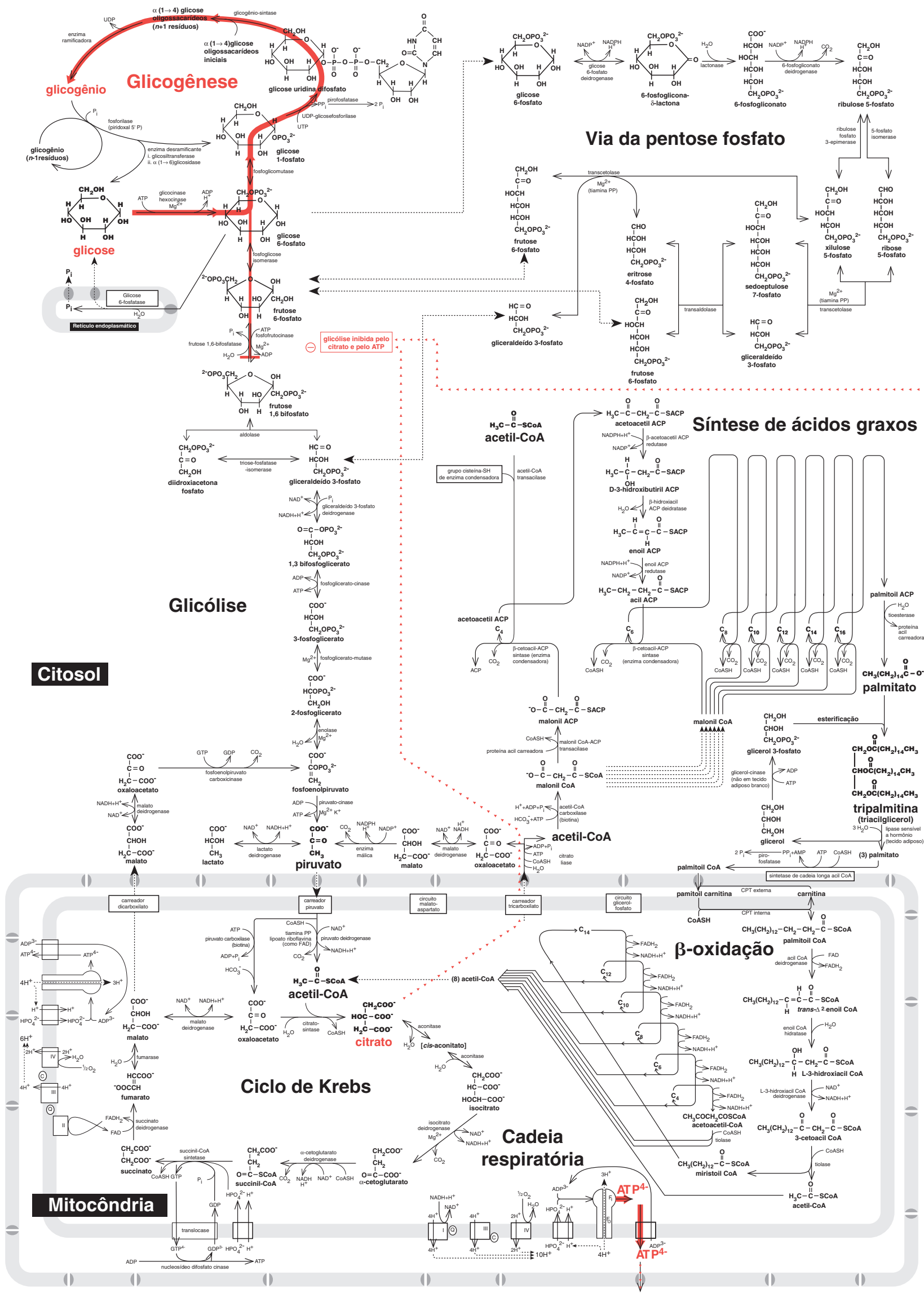
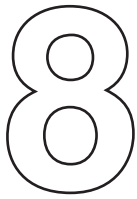


Diagrama 7.1 Representação esquemática da molécula de glicogênio.



Mapa 7.1 Metabolismo da glicose a glicogênio.

Metabolismo anaeróbico de glicose e glicogênio para produzir energia como ATP



Glicólise anaeróbica

Já vimos como, na presença de oxigênio, glicose e glicogênio são oxidados a dióxido de carbono e água, com energia sendo conservada como ATP (ver Cap. 6). Entretanto, glicose e glicogênio também podem ser oxidados **anaerobicamente**, ou seja, sem oxigênio. Esse processo é de particular importância para o músculo submetido a exercício. Ele possibilita ao músculo produzir ATP de forma muito rápida e em velocidade muito acima do que seria permitido pela disponibilidade de oxigênio do ar. Na prática, isso significa que algumas vezes ficamos “sem fôlego” e então temos de repousar para repor o débito do trabalho muscular e de oxigênio.

A glicólise anaeróbica tem papel importante na retina ocular, na região da medula renal e, paradoxalmente, nos eritrócitos, apesar da abundância de oxigênio nessas células, como será visto a seguir.

Mapa 8.1: Glicose é metabolizada a lactato

A oxidação anaeróbica processa-se como está mostrado no mapa. **Glicose e glicogênio** são metabolizados a glicólise e **piruvato**, e quatro moléculas de ATP são produzidas. Entretanto, NAD^+ é reduzido a NADH por meio de **gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase**. Normalmente, na presença de oxigênio, esse NADH equivalente (ver Cap. 4) deveria entrar na mitocôndria e ser oxidado para regenerar o NAD^+ . Visto que a glicólise necessita constante suprimento de NAD^+ , o problema é: como regenerar NAD^+ sem oxigênio?

A enzima **lactato desidrogenase** providencia a resposta. Essa enzima catalisa a redução do piruvato a **lactato**, e, de forma simultânea, NADH é oxidado a NAD^+ . Assim, o regenerado NAD^+ está livre para ser coenzima de gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase. Dessa maneira, a glicólise continua, porém o lactato se acumula. Isso representa um “débito de oxigênio” que tem de ser repostado, quando oxigênio estiver disponível, pela oxidação do lactato acumulado a piruvato no fígado. O piruvato formado é convertido em glicose.

ATP obtido por metabolismo anaeróbico

Glicólise anaeróbica da glicose

Moléculas de ATP formadas	4
Subtrair 2 ATPs para ativar glicólise	-2
Rendimento líquido total de ATP	2

Glicólise anaeróbica do glicogênio

Moléculas de ATP formadas	4
Subtrair 1 ATP para iniciar a glicólise	-1
Rendimento líquido total de ATP	3

Essas vias anaeróbicas, que produzem os respectivos ganhos líquidos de 2 (dois) e 3 (três) ATPs, são muito ineficientes se comparadas com a produção obtida

das vias aeróbicas, ou seja, 31 moléculas de ATP (ver Cap. 6). Entretanto, essa capacidade de gerar ATP em alta velocidade na ausência de oxigênio é vital à sobrevivência de muitas espécies.

Relevância fisiológica e clínica

“Injeção de combustível” para desempenhar a glicólise anaeróbica

A adrenalina (epinefrina), como parte da resposta de “luta ou fuga”, estimula a quebra do glicogênio e, assim, a glicólise. Essa via é especialmente ativa nas fibras brancas dos músculos, as quais são relativamente deficientes no metabolismo oxidativo em virtude de possuírem menor suprimento de sangue e menos mitocôndrias. O músculo branco é encontrado, por exemplo, nos músculos de voo de alguns pássaros (faisão). Esses músculos são bem adaptados para fornecer uma explosiva queima de energia, ajudando esses animais a fugir de predadores. Os humanos possuem fibras (células) vermelhas e brancas em seus músculos esqueléticos.

Quando o oxigênio volta a ser abundante, a taxa de glicólise cai drasticamente porque uma eficiente oxidação envolvendo o ciclo de Krebs é ativada. Essa adaptação é conhecida como “efeito Pasteur”, homenagem ao pesquisador que descobriu esse fenômeno no levedo.

Hiperlactatemia e acidose láctica

A concentração sanguínea de lactato está normalmente ao redor de 1 mmol/L. Visto que o pK do ácido láctico é 3,86, ele está completamente dissociado para dar origem a ânions de lactato e íons de hidrogênio no pH normal do sangue. Se a concentração de lactato aumentar até 5 mmol/L, isso é conhecido como hiperlactatemia. Se exceder a 5 mmol/L e o sistema-tampão de bicarbonato estiver sobrecarregado, essa condição é descrita como acidose láctica, e o pH do sangue normalmente entre 7,35 a 7,45 pode diminuir para pH 7,0 ou até inferior. A acidose láctica pode resultar de aumento da produção de lactato devido a hipoxia de tecido corporal.

Acidose láctica e doença

A acidose láctica é com frequência causada por hipoxia tissular generalizada associada com estados de choque ou colapso cardíaco congestivo. Aqui, dois fatores contribuem para o acúmulo de lactato. Eles são um suprimento inadequado de oxigênio para os tecidos, o que promove o aumento da glicólise anaeróbica com consequente aumento da produção de lactato, e perda de capacidade de eliminação desse lactato a partir do sangue.

Uma hiperlactatemia moderada também pode ocorrer sob deficiência de tiamina. Isso acontece porque a **tiamina** é necessária para ativar a **piruvato desidrogenase** e, por consequência, a remoção de piruvato estará impedida. Visto que a atividade da lactato desidrogenase é alta nas células, mantém piruvato e lactato em equilíbrio, de modo que, quando o piruvato se acumula, o mesmo acontece com o lactato.

Diagrama 8.1 O ciclo de Cori.

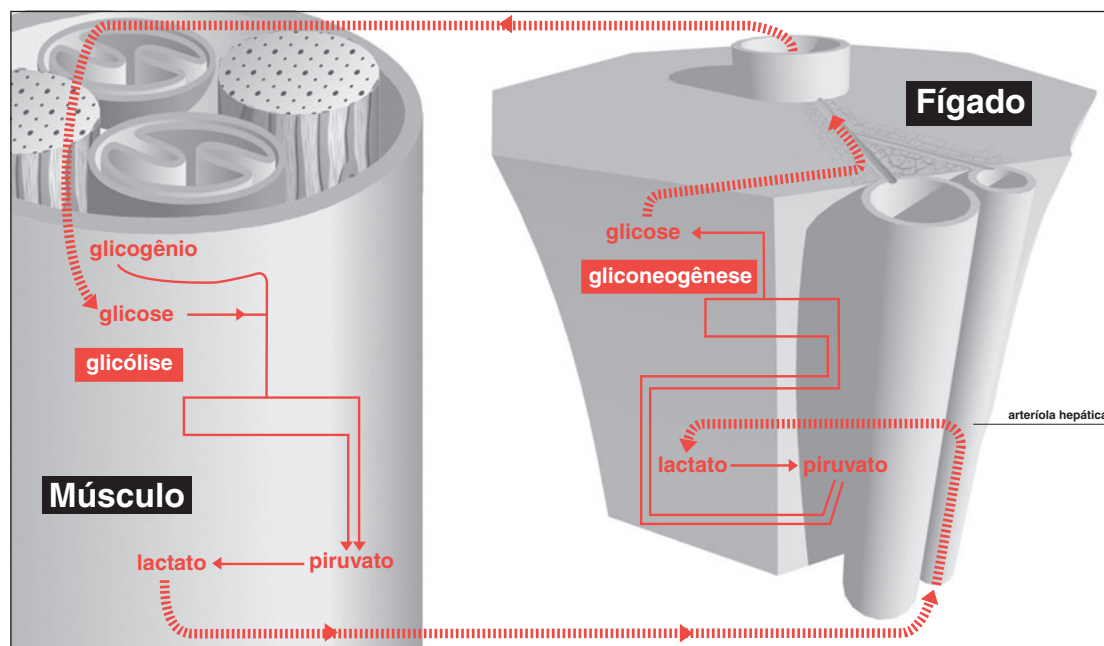
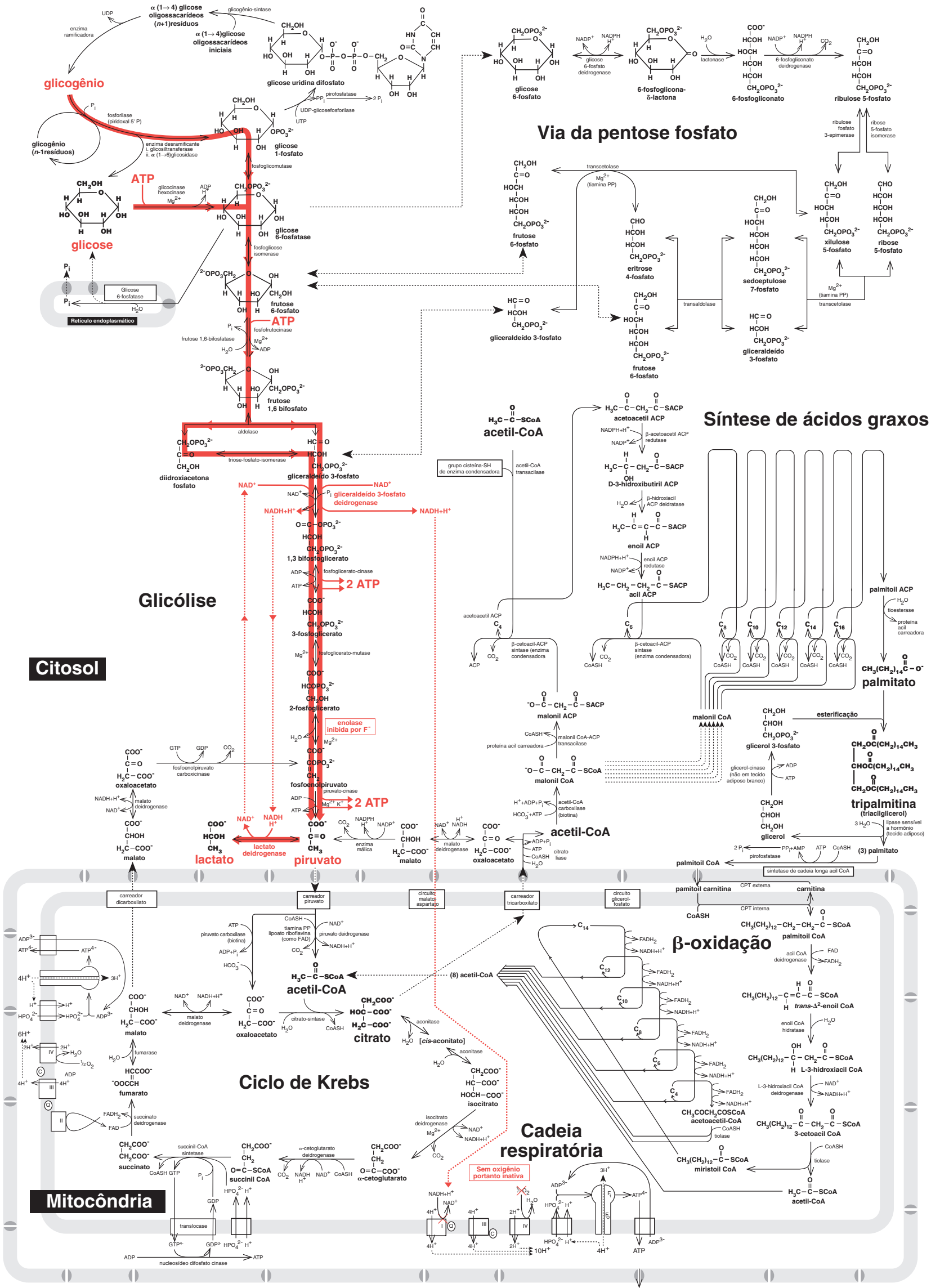


Diagrama 8.1: Ciclo de Cori – músculo e fígado

Se nossos músculos necessitarem energia para uma emergência ou para uma corrida de 200 m, a maior parte do ATP consumido será derivada da quebra anaeróbica de glicogênio do músculo por intermédio da glicólise. O diagrama mostra que o lactato formado durante o exercício se difunde a partir do músculo pelos capilares e é transportado ao fígado, entrando nos lóbulos pelas arteriolas hepáticas. Então, desde que as células hepáticas estejam devidamente oxigenadas, o lactato é oxidado a piruvato, e este pode ser reconvertido a glicose pelo processo conhecido como gliconeogênese (ver Cap. 23). Essa glicose recém-formada pode ser exportada do fígado, via veia central, para o músculo, estando novamente disponível para o exercício muscular ou para ser estocada sob a forma de glicogênio. Isso é conhecido como “ciclo de Cori”.

Ciclo de Cori – eritrócitos e fígado

Os eritrócitos maduros não possuem mitocôndrias e, por isso, são exclusivamente dependentes da oxidação anaeróbica da glicose para seu suprimento de ATP. O lactato produzido difunde-se do eritrócito para o plasma e chega ao fígado, onde é oxidado a piruvato, podendo ser reconvertido a glicose (ciclo de Cori). Em bancos de sangue, utiliza-se o fluoreto para preservar a glicose do sangue de pacientes diabéticos, porque ele inibe a **enolase** (enzima glicolítica), que converte 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato.



Mapa 8.1 Metabolismo anaeróbico de glicose e glicogênio para fornecer energia sob a forma de ATP.

2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) e os eritrócitos

9

2,3-BPG auxilia a descarregar oxigênio da hemoglobina

A hemoglobina, proteína carreadora de oxigênio encontrada nos eritrócitos, tem alta afinidade com o oxigênio e, por isso, pode transportar oxigênio para os tecidos que o necessitam. O problema é que, na chegada aos tecidos, a hemoglobina deve ser persuadida a liberar sua carga. Sabe-se desde o início de 1900 que a presença de íons H^+ nos músculos esqueléticos descarrega o oxigênio da hemoglobina. Isso é conhecido como “efeito de Bohr”. Entretanto, apenas a partir de 1977 tornou-se conhecido outro fator, o **2,3-BPG** (2,3-bifosfoglicerato) – também conhecido como 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato) em medicina –, o qual é um efector alostérico que se liga à deoxi-hemoglobina, dessa forma diminuindo a afinidade da hemoglobina com o oxigênio.

Enquanto a resposta aos íons H^+ é muito rápida, o 2,3-BPG opera períodos mais longos, permitindo adaptações graduais às variações do oxigênio.

Mapa 9.1: O circuito 2,3-BPG nos eritrócitos (circuito de Rapoport-Luebering)

O mapa traz apenas a via glicolítica e o ciclo da pentose, visto que as demais vias (apresentadas em capítulos anteriores e subsequentes) não estão presentes nos eritrócitos maduros.

O circuito consiste em **bifosfoglicerato-mutase** e **2,3-bifosfoglicerato-fosfatase**. A bifosfoglicerato-mutase é estimulada pelo 3-fosfoglicerato, causando aumento da produção de 2,3-BPG.

OBS.: quando esse circuito opera, o ATP não é produzido pela reação da fosfoglicerato-cinase. Isso significa que o ATP é produzido somente pela reação da piruvato-cinase, mas não existe ganho de ATP a partir da glicólise nessa circunstância.

Significado fisiológico do 2,3-BPG

A hemoglobina fetal possui baixa afinidade com o 2,3-BPG

A hemoglobina fetal é um tetrâmero formado por duas cadeias α e duas cadeias γ e difere da hemoglobina de adultos porque esta possui duas cadeias α e duas cadeias β . A hemoglobina fetal tem menor afinidade com o 2,3-BPG do que a de adultos e, em consequência, tem maior afinidade com o oxigênio. Isso facilita a condução placentária de oxigênio da mãe para o feto.

2,3-BPG e a adaptação a elevadas altitudes

Todas as pessoas acostumadas a viver no nível do mar e se deslocam para locais de altitude muito elevada devem estar conscientes de que mesmo uma marcha moderada causará falta de ar. Em alguns dias, a adaptação ocorrerá à medida que a concentração de 2,3-BPG nos eritrócitos aumentar, habilitando os tecidos a obter oxigênio apesar de sua menor disponibilidade no ar rarefeito da altitude. Ao retornar para uma altitude menor, a concentração de 2,3-BPG, cuja meia-vida é de 6 horas, voltará rapidamente ao normal.

A importância do 2,3-BPG em medicina

Transfusões sanguíneas

Hematologistas têm longo conhecimento de que sangue estocado antes da transfusão possui uma incomum alta afinidade com o oxigênio. Isso acontece porque o 2,3-BPG, que forma 65% dos fosfatos orgânicos dos eritrócitos, desaparece durante a estocagem em meio ácido-citrato-glicose, caindo sua concentração de cerca de 5 mmol/L para 0,5 mmol/L em 10 dias. Consequentemente, em teoria, seria esperado que, se a um paciente fosse dado bom volume de sangue estocado, os eritrócitos estariam inabilitados para descarregar seu oxigênio e, então, apesar da presença de oxigênio, ocorreria hipoxia dos tecidos. Entretanto, na atual prática clínica, isso é evitado com a utilização de anticoagulantes e aditivos (p. ex., salina, adenina, glicose e manitol), que minimizam a falta de 2,3-BPG.

Deficiência de enzimas glicolíticas em eritrócitos

Pacientes com doenças hereditárias causadas por deficiências de enzimas glicolíticas nos eritrócitos são incapazes de transportar normalmente oxigênio.

Entretanto, a natureza do efeito sobre a concentração de 2,3-BPG depende da proximidade ou distância dessa deficiência em relação ao circuito 2,3-BPG. Em pacientes com deficiências proximais, por exemplo, deficiências de **hexocinase**, **fosfoglicose isomerase**, **fosfofrutocinase** e **aldolase**, ocorre redução do fluxo de metabólitos ao longo da glicólise e, conseqüentemente, diminui a concentração de 2,3-BPG. Existe, portanto, uma tendência associada a hipoxia tissular, visto que a hemoglobina mantém sua alta afinidade com oxigênio. Em enzimopatias distais do circuito 2,3-BPG, tal como deficiência de **piruvato-cinase**, ocorre o oposto. Nelas, os intermediários da via glicolítica acumulam e, como resultado, o 2,3-BPG atinge cerca do dobro de sua concentração normal. Isso significa que, nessa condição, a hemoglobina tem relativamente pouca afinidade com o oxigênio e pouca capacidade para transportá-lo aos tecidos.

Por fim, pacientes têm sido relatados com deficiências das enzimas BPG-mutase e 2,3-BPG-fosfatase, sugerindo que ambas as atividades residem na mesma proteína. Como seria esperado, as concentrações de 2,3-BPG são seriamente reduzidas nesses pacientes, os quais apresentam um aumento de eritrócitos para compensar o suprimento diminuído de oxigênio para os tecidos.

Hipofosfatemia durante a terapia da cetoacidose diabética

Hipofosfatemia pode resultar de infusão intravenosa de glicose pós-operatória ou pode ocorrer após um tratamento com insulina para a cetoacidose diabética. Ela é causada por demanda aguda de fosfatos pelos tecidos para sintetizar os intermediários fosforilados do metabolismo. Infelizmente, a queda de fosfato no plasma causa baixas concentrações de fosfato nos eritrócitos. Isso resulta em queda dos níveis 2,3-BPG, que, por sua vez, ocasiona hipoxia tissular.

Foi sugerido que, durante a infusão de glicose e durante o tratamento da cetoacidose diabética, a reposição de fosfato poderia minimizar a hipoxia tissular e assim favorecer a recuperação. Porém, estudos clínicos revelaram que, embora a terapia com fosfato possa acelerar a regeneração de 2,3-BPG nos eritrócitos, não demonstraram evidentes benefícios clínicos aos pacientes.

Causas comuns do aumento de concentração de 2,3-BPG nos eritrócitos

A concentração de 2,3-BPG está aumentada entre os fumantes, os quais compensam a queda de suprimento de oxigênio devido a sua exposição crônica ao monóxido de carbono. O aumento compensatório no 2,3-BPG também é comum em pacientes com anemia crônica.

Mioglobina

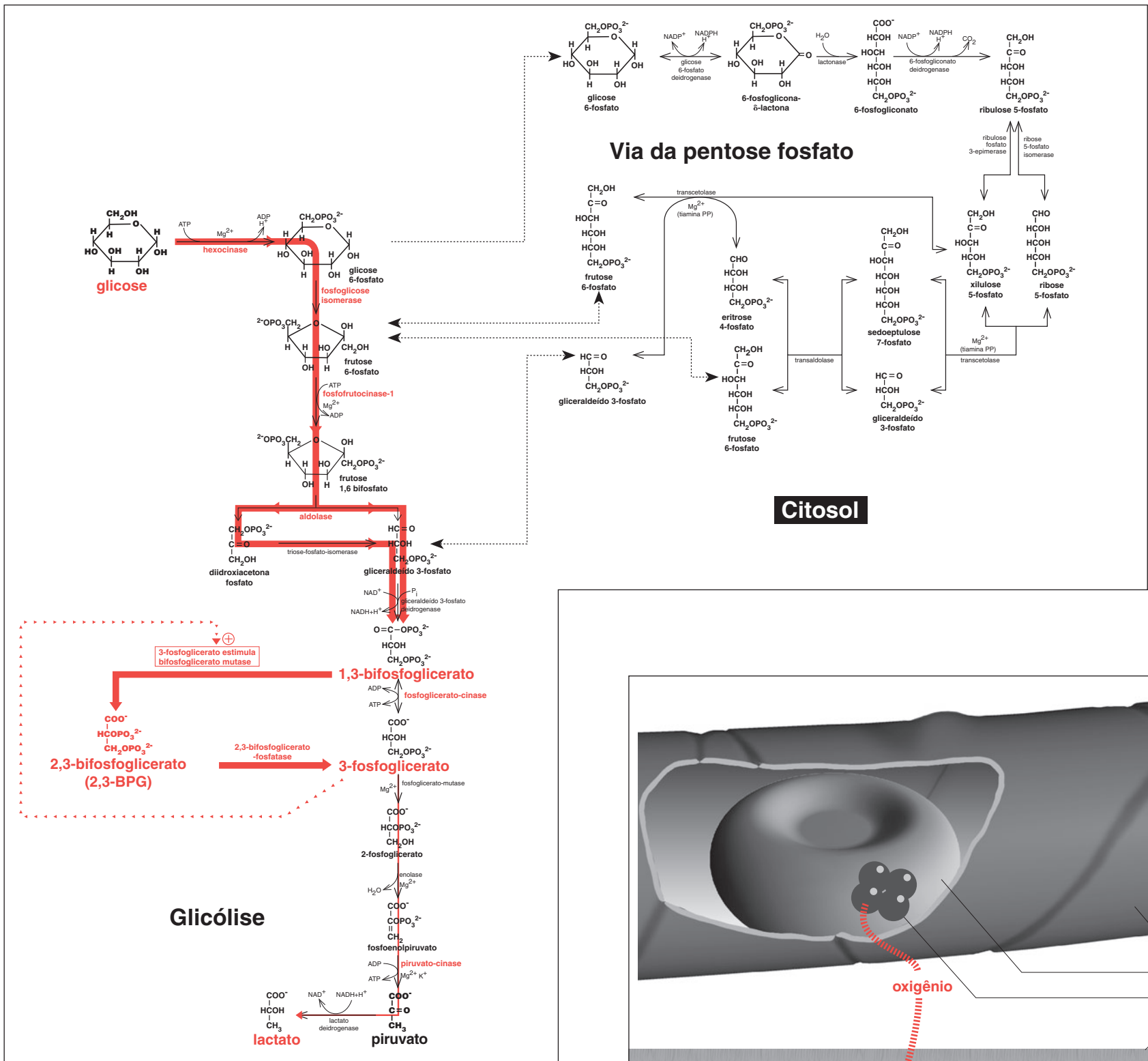
A mioglobina é muito similar à cadeia β da hemoglobina e também tem alta afinidade com o oxigênio. Embora o 2,3-BPG não tenha efeito direto sobre a mioglobina, essa importante proteína e seu papel no transporte de oxigênio não devem ser ignorados. Ela fornece uma reserva suplementar de oxigênio e, como tal, é particularmente abundante no músculo esquelético de mamíferos aquáticos, como baleias e focas, permitindo-lhes permanecer submersos durante vários minutos.

Diagrama 9.1: Transporte de oxigênio do eritrócito à mitocôndria para uso na fosforilação oxidativa

O Diagrama 9.1 mostra a via pela qual o oxigênio é transportado da hemoglobina para a mitocôndria. Primeiro, o oxigênio é dissociado da hemoglobina nos eritrócitos e difunde-se através da parede do capilar juntando-se ao fluido extra-celular e adentrando as células do músculo. Nestas, o oxigênio se liga à mioglobina até ser requerido pelo complexo IV da cadeia respiratória para a fosforilação oxidativa.

Referência

Fisher J. N. & Kitabchi A. E. (1983) A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, **57**,177-80



Mapa 9.1 Metabolismo do 2,3-BPG.

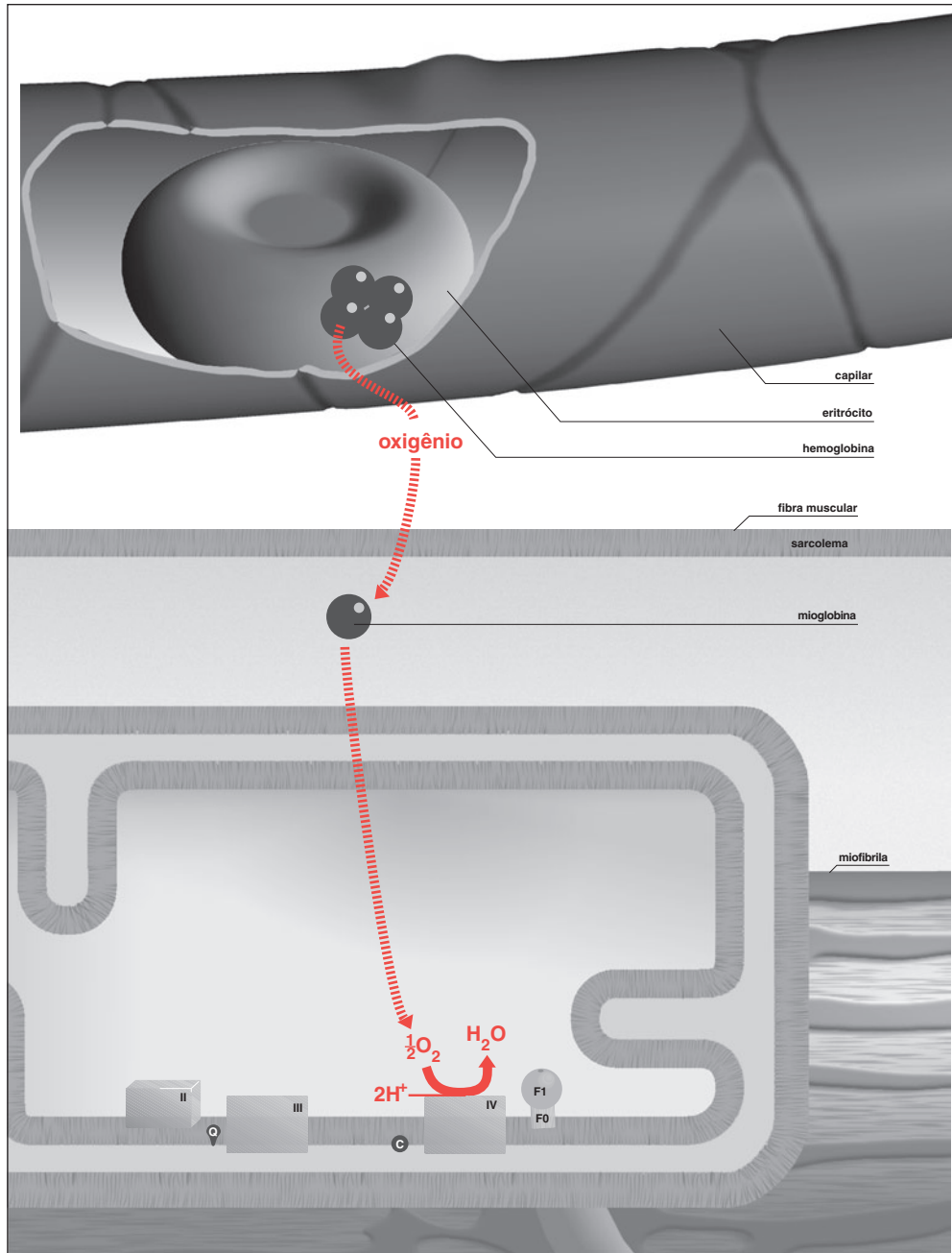


Diagrama 9.1 Transporte de oxigênio do eritrócito à mitocôndria para uso na fosforilação oxidativa.

Metabolismo da glicose a lipídeo (triacilglicerol)

10

A importância do lipídeo

É improvável que a declaração “se comer demais, você ficará gordo” surpreenda qualquer leitor deste livro. Sabemos por experiência que um excedente de gordura na dieta aumentará a gordura corporal. Além disso, é de conhecimento geral que o excesso de carboidrato será armazenado sob a forma de gordura. Entretanto, um considerável número de pessoas vive sob a ilusão de poder ingerir amplas quantidades de proteína sem correr o risco de se encaminhar para a obesidade. Infelizmente essa concepção errônea será confrontada com a realidade no Capítulo 39. Vamos, no entanto, analisar a necessidade fisiológica da aquisição de gordura corporal. Os homens primitivos, assim como muitos outros mamíferos carnívoros que caçavam para comer, eram comensais intermitentes. Naqueles dias que antecederam a refrigeração, eles não podiam armazenar a carne de seus lanudos mamutes em congeladores para ser dividida na rotina gastronômica de 3 a 4 refeições diárias. Ao contrário, obtida a caça, caçadores e familiares comiam o que podiam, com algum excedente sendo armazenado no corpo para as necessidades imediatas de energia, até certo ponto como glicogênio, mas principalmente como gordura. Essa gordura fornecia um estoque de energia que lhes daria sustento ao longo dos períodos de jejum de vários dias ou até semanas.

A gordura sustenta um armazenamento muito compacto de energia, em grande parte devido a sua natureza reduzida e anídrica. De fato, 1 g de carboidrato fornece 9 kcal (37 kJ). Isso compara-se a 1 g de carboidrato, 3,75 kcal (16 kJ) ou 1 g de proteína, 4 kcal (17 kJ).

As células do fígado e as células adiposas (adipócitos) são os principais produtores de gordura. Além disso, com o início da lactação ao final da gestação, as glândulas mamárias desenvolvem quase “da noite para o dia” a capacidade de sintetizar prodigiosas quantidades de gordura para secretar no leite.

Mapa 10.1: O fluxo de metabólitos quando a glicose é convertida a triacilglicerol

O mapa mostra as vias metabólicas envolvidas quando ocorre a ingestão de excesso de carboidrato na dieta. Vimos como o fígado é capaz de conservar suprimento útil, mas limitado, de energia sob a forma de glicogênio (ver Cap. 7). Quando essas reservas de glicogênio estão no ponto máximo, qualquer carboidrato adicional será convertido em gordura, da seguinte forma: a glicose entra na via da pentose fosfato, e os metabólitos formados parecem constituir uma alça temporária da via glicolítica. Esses metabólitos eventualmente retornam para a via glicolítica principal, passam através da mitocôndria e entram

no ciclo de Krebs. Porém, no estado de saciedade, as vias mitocondriais estão trabalhando com o total de sua capacidade para gerar grandes quantidades de ATP e NADH. Nessas circunstâncias, um mecanismo de controle (ver Cap. 24) desvia o citrato do ciclo de Krebs para dentro do citosol, onde iniciará a síntese de ácidos graxos (ver Cap. 11). Embora o Mapa 10.1 mostre a formação de **palmitato**, estearato também é formado por essa via. Ambos podem ser esterificados e incorporados aos **triacilgliceróis**. **OBS.:** a vitamina **biotina** é um cofator essencial para a atuação da enzima regulatória **acetil-CoA carboxilase** na via da síntese de ácidos graxos.

Diagrama 10.1: Insulina e síntese lipídica

Adipócitos são células especializadas do tecido adiposo em que ocorre síntese e estocagem de triacilgliceróis. Eles contêm as usuais organelas celulares, mas, visto que o interior delas está ocupado por uma grande e esférica gota de lipídeo, o citosol e as organelas deslocam-se para a periferia da célula. O tecido adiposo está amplamente distribuído e se localiza abaixo da pele e, em especial, ao redor dos intestinos, rins e outros órgãos viscerais.

Os capilares sanguíneos trazem para o tecido adiposo suprimentos glicosídicos para a síntese de ácidos graxos. O diagrama mostra a relação entre adipócitos e um capilar, mas não está em escala. Na realidade, o conjunto de adipócitos poderia ser muito maior. A glicose passa através da parede capilar e participa do fluido extracelular. Após a alimentação, insulina é liberada do pâncreas e aumenta em 30 vezes a capacidade de transportar glicose para dentro dos adipócitos. A insulina provoca a translocação de um latente conjunto de GLUT4, transportadores de glicose do interior do citosol dos adipócitos para a membrana plasmática. Esses transportadores facilitam o transporte de glicose para o interior do citosol, onde ela é metabolizada a triacilgliceróis, os quais permanecem estocados sob forma de gotas esféricas, como foi mencionado.

O tecido adiposo não é a única fonte de síntese de triacilgliceróis. Essas moléculas estão disponíveis no alimento e são absorvidas a partir do intestino como pacotes fosfolipídico-proteicos mais conhecidos como quilomícrons, cuja função é transportar triacilgliceróis desde os intestinos até os adipócitos para armazenamento. Alternativamente, o **fígado** sintetiza triacilgliceróis a partir da glicose também para exportar como “pacotinhos” análogos aos quilomícrons, conhecidos como VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade). Da mesma forma, essas VLDLs transportam triacilglicerol para ser estocado no tecido adiposo.

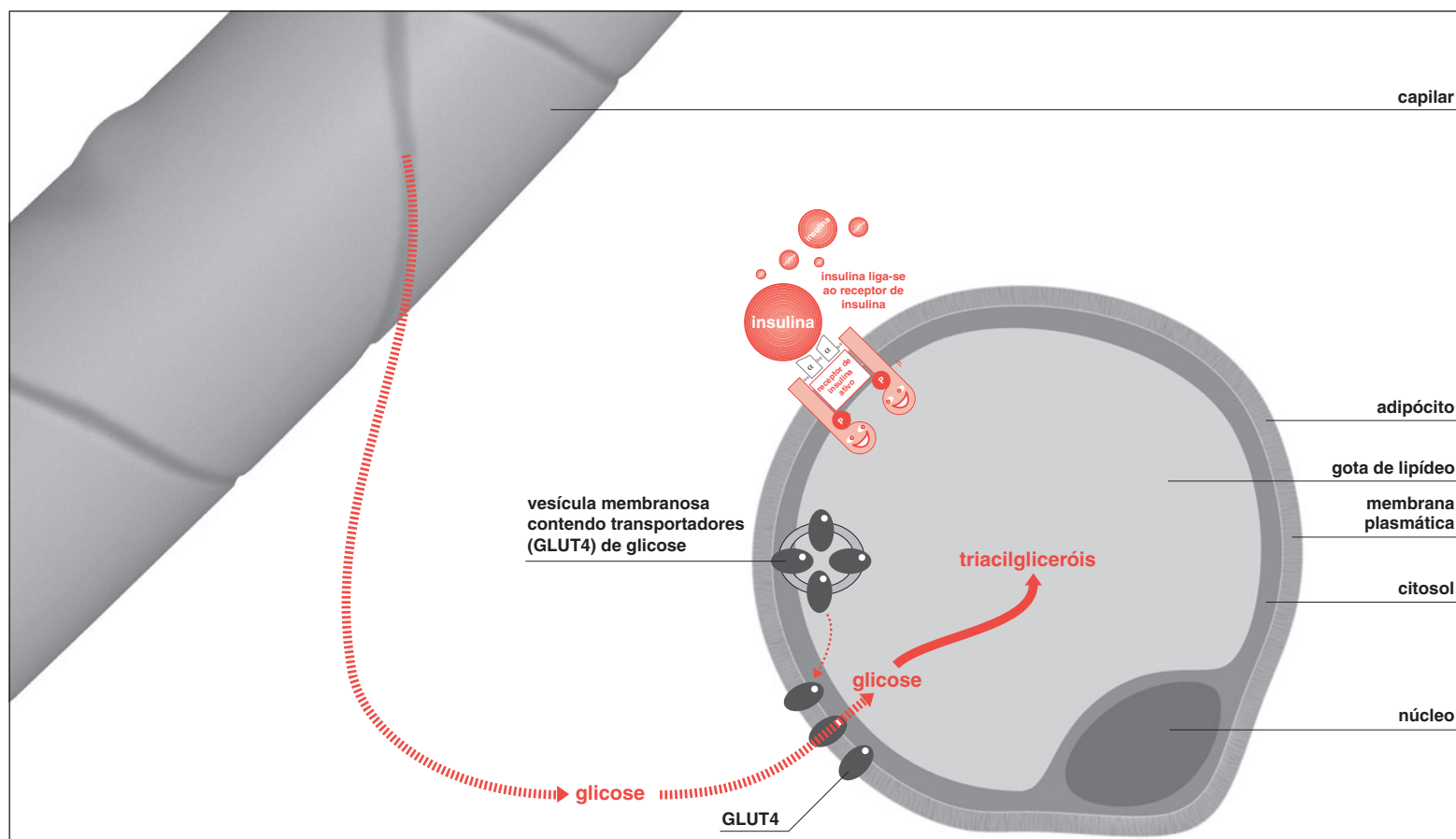
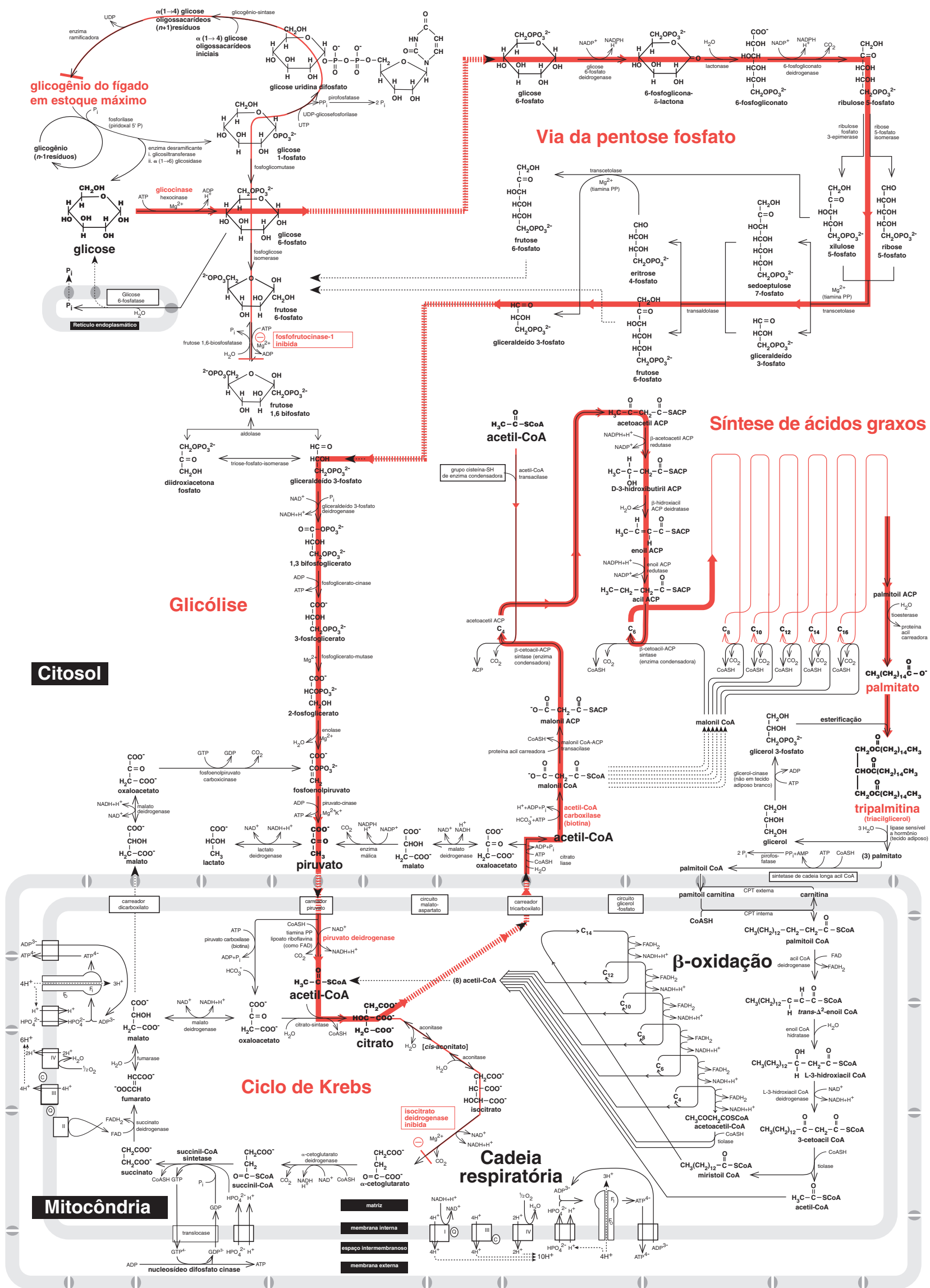


Diagrama 10.1 A insulina estimula o transporte de glicose para dentro do adipócito para a síntese de triacilglicerol.



Mapa 10.1 Metabolismo da glicose a triacilglicerol.

Metabolismo da glicose a ácidos graxos e triacilglicerol

11

A descrição da conversão da glicose em lipídeos foi mostrada no Capítulo 10. Agora é o momento de detalhar a biossíntese do triacilglicerol. O fígado, o tecido adiposo e as glândulas mamárias durante a lactação são os principais tecidos envolvidos na lipogênese (síntese de triacilglicerol).

Fígado e tecido adiposo fabricam triacilglicerol a partir da glicose nas condições de ingesta abundante de carboidratos; em outras palavras, quando o corpo tem mais do que o alimento suficiente para satisfazer suas necessidades de energia.

Mapa 11.1: Síntese de triacilgliceróis originados da glicose

A importância do citrato na ativação da síntese de ácidos graxos

A mitocôndria no estado de alta energia tem aumentadas suas quantidades de ATP e NADH. Esses metabólitos, ambos símbolos da riqueza celular, reduzem a taxa do fluxo de metabólitos destinados ao ciclo de Krebs pela inibição da **isocitrato desidrogenase**. Por consequência, os metabólitos isocitrato e **citrato** acumulam e suas concentrações se elevam dentro da mitocôndria. À medida que a concentração de citrato aumenta, ele se difunde, via **carreador tricarbóxilato**, da mitocôndria para o citosol, onde executa três funções:

- 1 Citrato e ATP são reguladores alostéricos que reduzem o fluxo metabólico ao longo da glicólise mediante inibição da **fosfofrutocinase**, dessa forma redirecionando os metabólitos no sentido da via da pentose fosfato. Essa via produz NADPH, uma coenzima essencial para a síntese de ácidos graxos.
- 2 O citrato no citosol é clivado pela **liase citrato** (enzima clivadora do citrato) para formar **oxaloacetato** e **acetil-CoA**. Esta última é precursora da síntese de ácidos graxos.
- 3 O citrato ativa a **acetil-CoA carboxilase**, que é uma enzima regulatória, controlando a síntese de ácidos graxos.

Dessas três formas, o citrato organiza os passos metabólicos do fígado ou da célula adiposa para que a lipogênese possa prosseguir.

A via da pentose fosfato gera NADPH para síntese de ácidos graxos

Reiterando, uma vez que as necessidades de energia do animal tenham sido satisfeitas, o excesso de glicose será estocado no fígado como glicogênio. Quando os estoques de glicogênio estão completos, qualquer excesso de moléculas de glicose encontrará a via glicolítica restrita ao nível de fosfofrutocinase. Nessas

circunstâncias, o fluxo metabólico pela **via da pentose fosfato** é estimulado. Esta é uma via complexa que gera **gliceraldeído 3-fosfato**, o qual então se introduz na via glicolítica, dessa forma desviando-se da restrição no nível da **fosfofrutocinase-1**. Devido ao desvio, a via é às vezes chamada “circuito da hexose-monofosfato”.

Um aspecto muito importante da via da pentose fosfato é o fato de originar NADPH a partir do NADP⁺. NADPH é um carreador de hidrogênio derivado da niacina (vitamina) e, como tal, é a forma fosforilada de NAD⁺. A diferença funcional importante é que, enquanto o NADH é usado para produzir ATP, o NADPH é usado para produzir ácidos graxos e outras reações de biossíntese.

Síntese de ácidos graxos e esterificação

Começando a partir da glicose, o mapa mostra o fluxo metabólico pela via da pentose fosfato e a glicólise a acetil-CoA mitocondrial; então, via citrato a acetil-CoA no citosol. A síntese de ácidos graxos é catalisada por um complexo chamado sintase de ácidos graxos, o qual requer malonil CoA, que se combina com a **proteína acil carreadora (ACP)** para formar **malonil ACP**. A síntese de ácidos graxos continua por meio de uma série de reações cíclicas, mostradas no mapa, para formar palmitato (e também estearato, que não é mostrado). A gordura, entretanto, não é estocada como ácido graxo, mas como **triacilgliceróis** (triglicérides). Estes são gerados por uma série de reações de esterificação que combinam três moléculas de ácidos graxos com **glicerol 3-fosfato** (ver Cap. 25).

Diagrama 11.1: Ativação da acetil-CoA carboxilase pelo citrato *in vitro*

Experimentos *in vitro* mostraram que a acetil-CoA carboxilase existe como unidades (ou protômeros), as quais estão enzimaticamente inativas. Porém, o citrato obriga esses protômeros a polimerizar e formar filamentos enzimaticamente ativos que promovem a síntese de ácidos graxos. Por sua vez, o produto da reação, chamado de acil CoA graxo (palmitoil CoA), causa a despolimerização dos filamentos. Estudos cinéticos evidenciaram que, enquanto a polimerização é muito rápida e feita em apenas poucos segundos, a despolimerização é bem mais lenta, tendo meia-vida em torno de 10 minutos. O comprimento de um polímero varia, mas em média possui 20 unidades. Além disso, foi calculado que uma única célula hepática contém cerca de 50.000 filamentos.

Cada unidade contém biotina e é um dímero que possui duas subunidades polipeptídicas idênticas. A atividade é também regulada por reações de fosforilação/desfosforilação mediadas por hormônio(s) (ver Cap. 25).

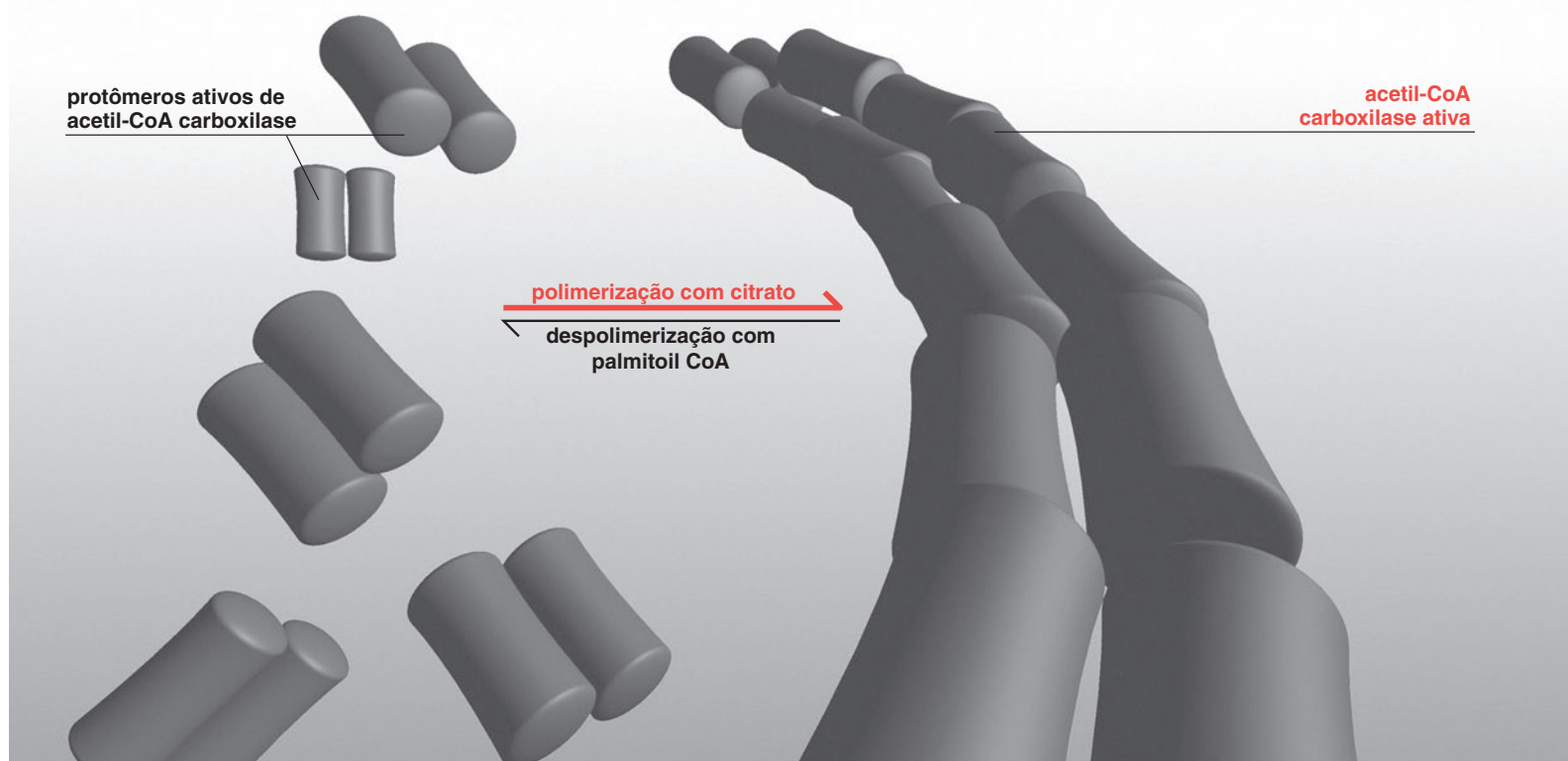
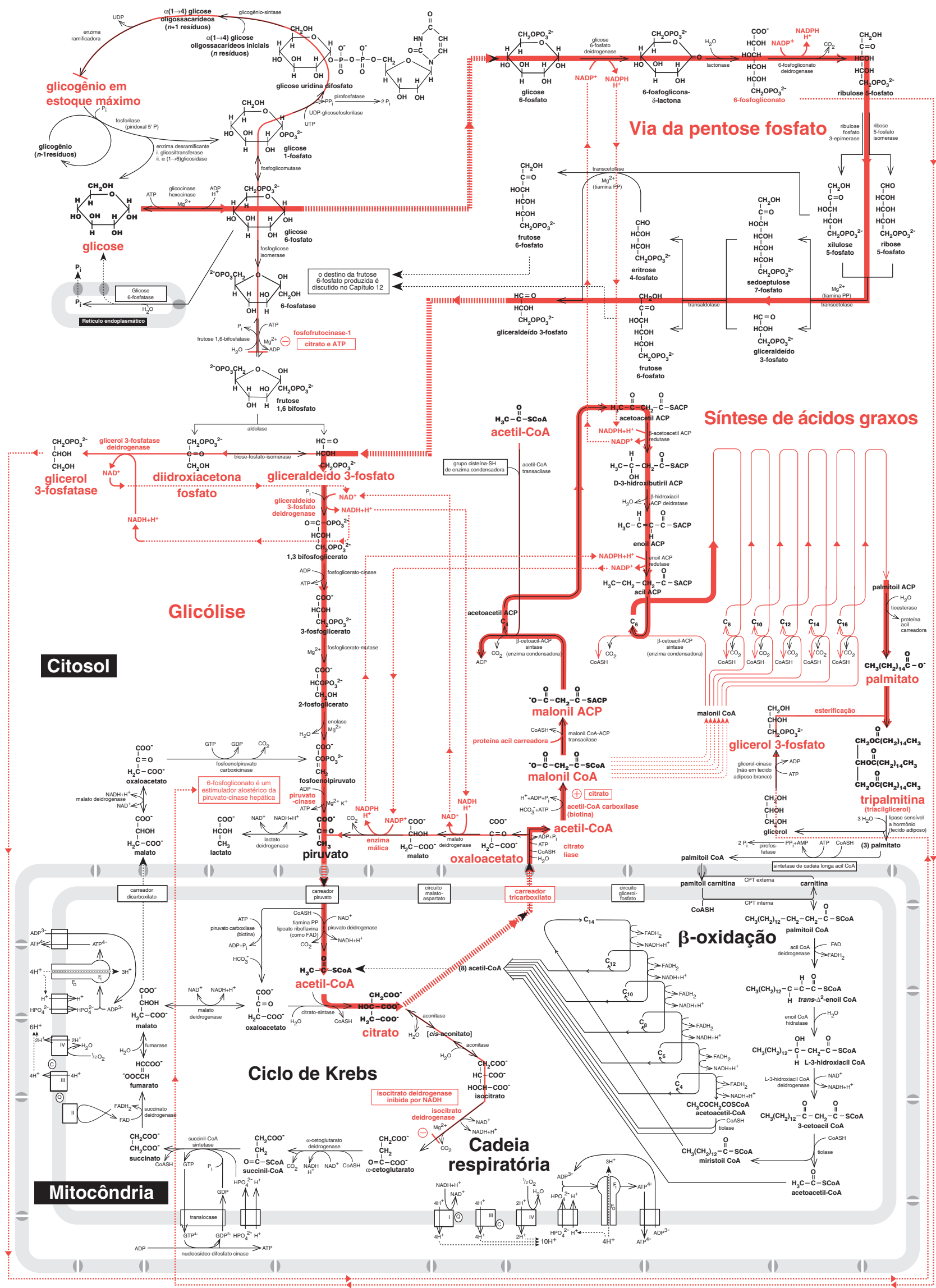


Diagrama 11.1 Ativação da acetil-CoA carboxilase pelo citrato.



Mapa 11.1 Metabolismo da glicose a ácidos graxos e triacilglicerol.

A via da pentose fosfato: a produção de NADPH e de glutatona reduzida

12

Via da pentose fosfato

A via da pentose fosfato nos mamíferos (também conhecida como circuito hexose-monofosfato) é muito ativa no fígado, no tecido adiposo, na glândula mamária em lactação no córtex adrenal e eritrócitos. Nesses tecidos, ela promove “a capacidade de redução” em forma de NADPH. Esse NADPH é usado para a biossíntese de ácidos graxos, colesterol e produção de glutatona reduzida. Nas plantas, essa via operacionaliza a etapa noturna da fotossíntese.

Outra importante função é produzir ribose 5-fosfato para biossíntese de purinas e pirimidinas, nucleotídeos e ácidos nucleicos. Entretanto, como veremos adiante, apenas a “fase não-oxidativa reversível” da via, que é ubíqua, é necessária para esse processo.

Mapa 12.1: A via da pentose fosfato

A via da pentose fosfato pode ser considerada em duas fases: a **fase oxidativa irreversível**, que abarca as reações catalisadas pela 6-fosfato desidrogenase, lactonase e 6-fosfogliconato desidrogenase; e a **fase não-oxidativa reversível**, que envolve a parte restante da via.

Fase oxidativa irreversível da via da pentose fosfato

A estequiometria da via da pentose fosfato pode ser estudada seguindo o destino metabólico de três moléculas de glicose. No estado pós-prandial, a glicose é fosforilada a **glicose 6-fosfato**. Lembre-se que a fosfofrutocinase-1 (PFK-1) é inibida pela abundância de ATP e de citrato no período pós-prandial, que é rico em energia. A glicose 6-fosfato inicia a via da pentose fosfato, em que é oxidada pela **glicose 6-fosfato desidrogenase** (G6-PDH) e forma o NADPH. Também ocorre produção de 6-fosfogliconato- δ -lactona, que será rápida e irreversivelmente hidrolisada pela **lactonase**. A seguir, a **6-fosfogliconato desidrogenase**, de modo também irreversível, produz **ribulose 5-fosfato**, outra molécula de NADPH é formada e o CO_2 é liberado. A partir daí, o fluxo de metabólitos está comprometido com a fase seguinte, ou seja, a fase reversível da via da pentose fosfato.

Fase não-oxidativa reversível da via da pentose fosfato

Essas reações convertem três moléculas de **ribulose 5-fosfato** em duas moléculas de frutose 6-fosfato e uma molécula de gliceraldeído 3-fosfato. **OBS.:** ribose 5-fosfato é um precursor da síntese de nucleotídeos.

O destino da frutose 6-fosfato

Nos eritrócitos, por exemplo (Mapa 12.1), frutose 6-fosfato é convertida em glicose 6-fosfato por uma reação de equilíbrio catalisada pela **fosfoglicose iso-**

merase para, então, entrar novamente na via da pentose fosfato. Esse ciclo é especialmente importante em células sujeitas a danos oxidativos, como os eritrócitos, em que NADPH produzido é usado para sintetizar **glutatona reduzida**.

De forma alternativa, no estado pós-prandial do fígado (Mapa 12.2) e no tecido adiposo, onde prevalece a lipogênese, a frutose 6-fosfato é direcionada por via glicolítica até piruvato e, daí em diante, para a síntese de ácidos graxos (Cap. 21). Entretanto, a inibição de PFK-1 efetuada pelo citrato e pelo ATP precisa ser superada (ver Cap. 21).

Regulação da via da pentose fosfato

O fluxo de metabólitos através dessa via é regulado no momento da reação glicose 6-fosfato desidrogenase e também da reação 6-fosfogliconato desidrogenase pela disponibilidade de NADP^+ . Então, nos eritrócitos, por exemplo, o fluxo está vinculado à disponibilidade de NADP^+ providenciado pela **glutatona reduzida**; esta é necessária para produzir **glutatona reduzida**, a qual protege as células de danos oxidativos. O fígado é regulado pela disponibilidade de NADP^+ suprido pela síntese de ácidos graxos (Cap. 21).

Glutatona no papel de antioxidante, no metabolismo de xenobióticos e no transporte de aminoácido

A glutatona é um tripeptídeo formado a partir de **glutamato**, **cisteína** e **glicina**, conforme mostra o Diagrama 12.1. A glutatona protege as células contra dano oxidativo mediante remoção do peróxido de hidrogênio, como mostra o Mapa 12.1. Ela é abundante no fígado (até 10 mmol/L), onde exerce muitas funções. Em particular, conjuga-se com toxinas lipossolúveis e metabólitos de fármacos para formar produtos hidrossolúveis excretáveis. Outro papel é transportar aminoácidos através da membrana plasmática para dentro do citosol, fato conhecido como **ciclo- γ -glutamil** (Diag. 12.1). A glutatona reage com aminoácidos para formar os dipeptídeos “ **γ -glutamil aminoácido**” e **γ -cisteinil glicina** em reação catalisada pela **γ -glutamil transpeptidase (γ -GT)**.

γ -glutamil ciclo transferase vai, então, liberar o aminoácido dentro do citosol. **OBS.:** **γ -GT** está alojada na superfície externa da membrana plasmática e é, após consumo de álcool, deslocada, aparecendo no plasma. Por isso, é um bom teste para abuso alcoólico.

Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase

O erro neonatal metabólico mais comum é a deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6-PDH), que resulta em redução da síntese de NADPH pela via da pentose fosfato. Nos indivíduos portadores, em circunstâncias normais, NADPH é produzido em quantidades suficientes para formar glutatona reduzida, a qual previne danos oxidativos a eritrócitos. Consequentemente, essas pessoas deficientes em G6-PDH muitas vezes ignoram sua condição até ser provocado um sério estresse oxidativo pela ingestão de um fármaco, como a primaquina, que precipita uma hemólise aguda, podendo danificar até 50% dos eritrócitos. Outros fármacos que causam anemia aguda nas deficiências de G6-PDH incluem: sulfonamidas, trinitrotolueno, azul de metileno e ácido nalidíxico. A exacerbada demanda de NADPH quando esses fármacos estão sendo metabolizados torna o indivíduo incapaz de manter a glutatona em seu estado reduzido, desencadeando um dano oxidativo catastrófico aos eritrócitos.

Favismo

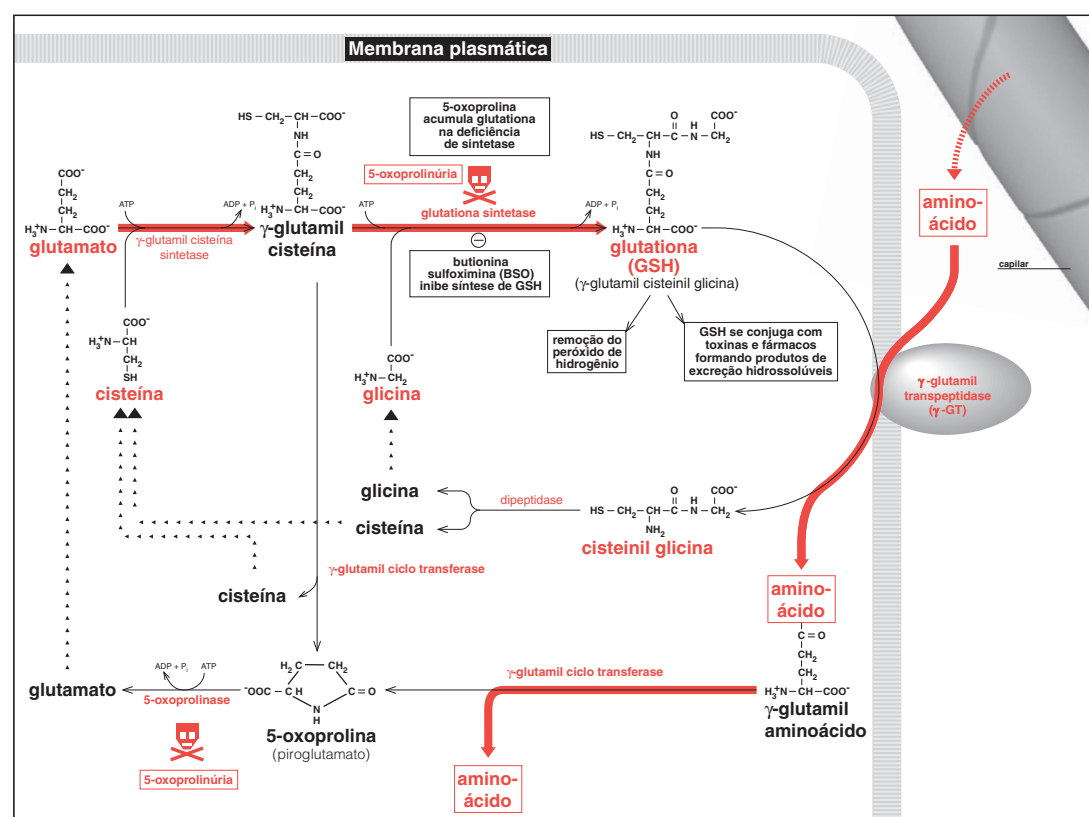
Alguns indivíduos portadores da deficiência de G6-PDH sofrem uma crise hemolítica após comer favas, um tipo de feijão grande e achatado (*Vicia faba*) que é alimento comum na região mediterrânea. Essa condição é conhecida como favismo. Curiosamente, os portadores de favismo não apresentam hemólise induzida por fármacos. Não há explicação plausível para essa aparente discrepância.

Diagrama 12.1 O ciclo

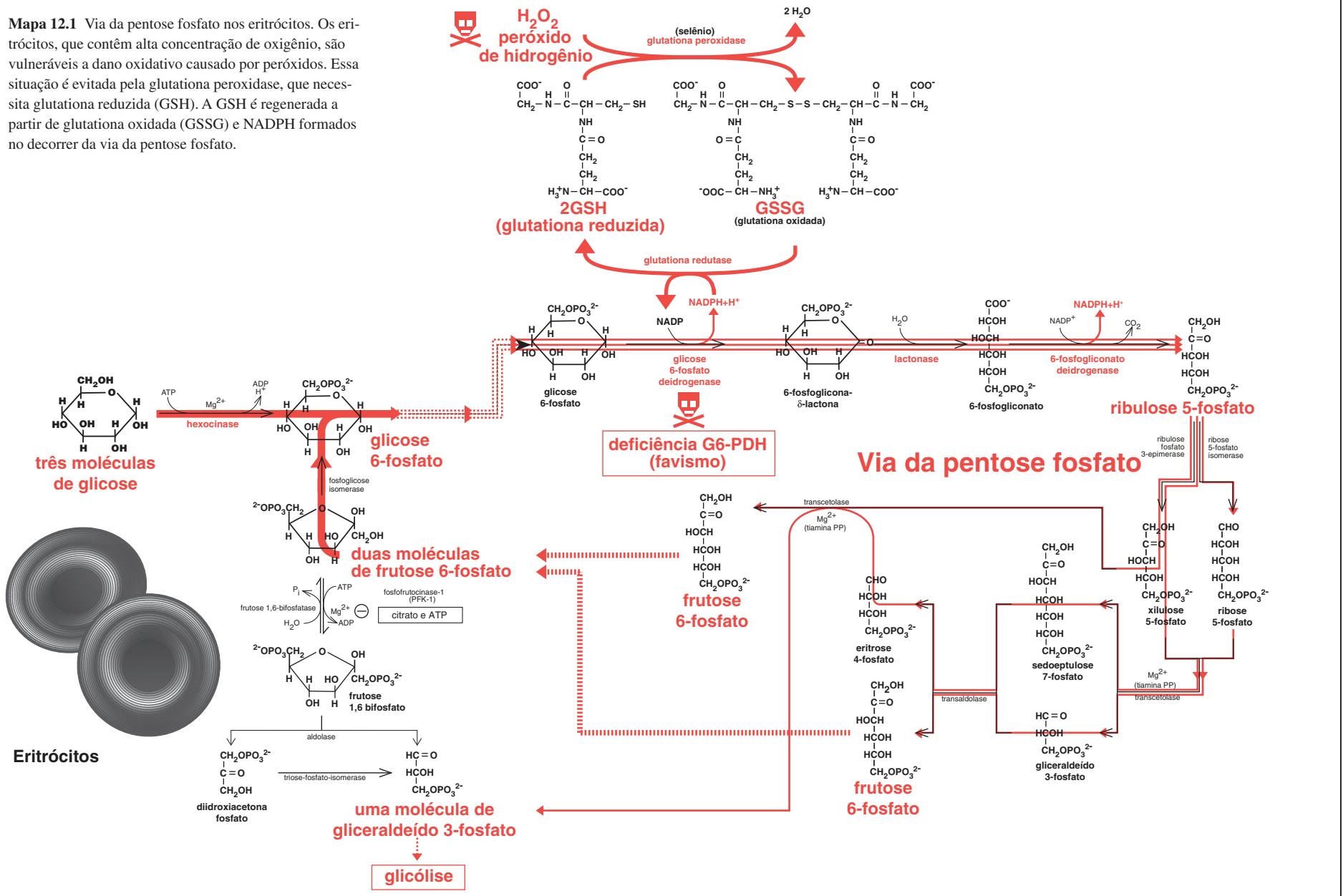
γ -glutamil. Esse ciclo forma glutatona a partir de glutamato, cisteína e glicina. Aminoácidos extracelulares combinam-se com glutatona e entram na célula com a presença da enzima transmembrana **γ -glutamil transpeptidase**.

5-oxoprolinúria (acidúria piroglutâmica). Embora esteja geralmente associada com os danos do ciclo γ -glutamil, a 5-oxoprolinúria também ocorre em pacientes com outros erros congênitos, por exemplo, alterações do ciclo da ureia e acidúrias orgânicas.

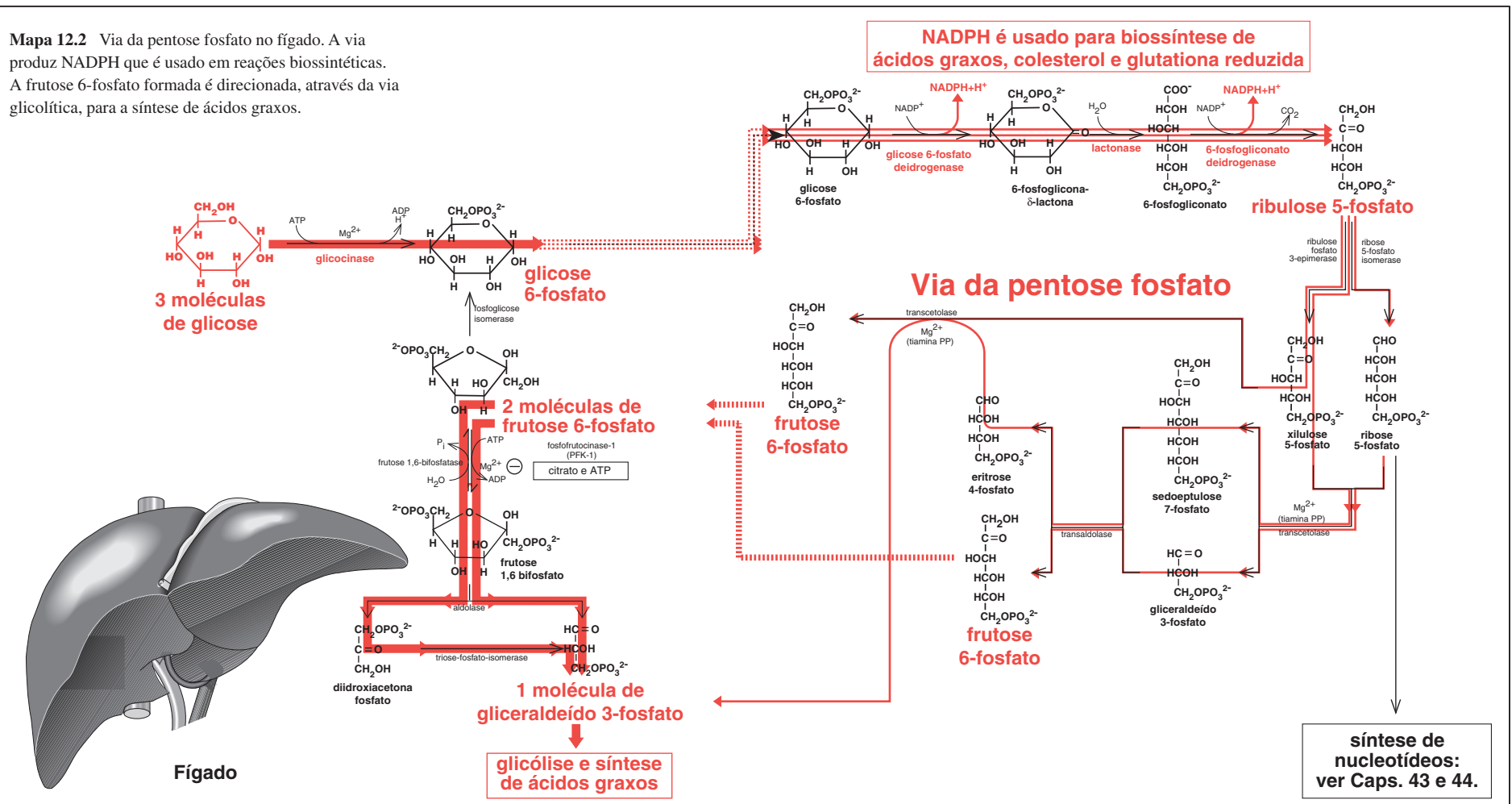
Essa ocorrência pode ser atribuída à redução da biodisponibilidade de ATP, porque esse ATP é necessário para a enzima 5-oxoprolinase degradar a 5-oxoprolina. Pode ocorrer, também, 5-oxoprolinúria na hawkinsinúria secundária à depleção de glutatona; ver Capítulo 41.



Mapa 12.1 Via da pentose fosfato nos eritrócitos. Os eritrócitos, que contêm alta concentração de oxigênio, são vulneráveis a dano oxidativo causado por peróxidos. Essa situação é evitada pela glutatona peroxidase, que necessita glutatona reduzida (GSH). A GSH é regenerada a partir de glutatona oxidada (GSSG) e NADPH formados no decorrer da via da pentose fosfato.



Mapa 12.2 Via da pentose fosfato no fígado. A via produz NADPH que é usado em reações biossintéticas. A frutose 6-fosfato formada é direcionada, através da via glicolítica, para a síntese de ácidos graxos.



Ciclo piruvato-malato e a produção de NADPH

13

Ciclo piruvato-malato

O ciclo piruvato-malato tem duas funções principais associadas à lipogênese: transporta unidades de acetil-CoA da mitocôndria para o citosol e gera NADPH em reação catalisada pela **enzima málica**.

Mapa 13.1: Ciclo piruvato-malato

A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol. Entretanto, a fonte de carbono, ou seja, acetil-CoA, é produzida pela piruvato desidrogenase na mitocôndria. O transporte da acetil-CoA a partir da mitocôndria para o interior do citosol envolve o **ciclo piruvato-malato**.

As principais fases são:

- 1 Uma molécula de piruvato é carboxilada pela **piruvato carboxilase** para dar origem ao **oxaloacetato**.
- 2 Uma segunda molécula de piruvato forma **acetil-CoA** pela reação de **piruvato desidrogenase**.
- 3 O acetil-CoA e o oxaloacetato assim formados se condensam para formar citrato, que é transportado para o citosol, para clivagem pela **citrato liase**, voltando a ser oxaloacetato e **acetil-CoA** para a lipogênese. O oxaloac-

tato é reduzido por malato desidrogenase citosólica e forma **malato**. Esse malato, ao ser decarboxilado oxidativamente pela **enzima málica** (malato desidrogenase, decarboxilante) leva à formação de NADPH, CO₂ e piruvato, completando, assim, o ciclo.

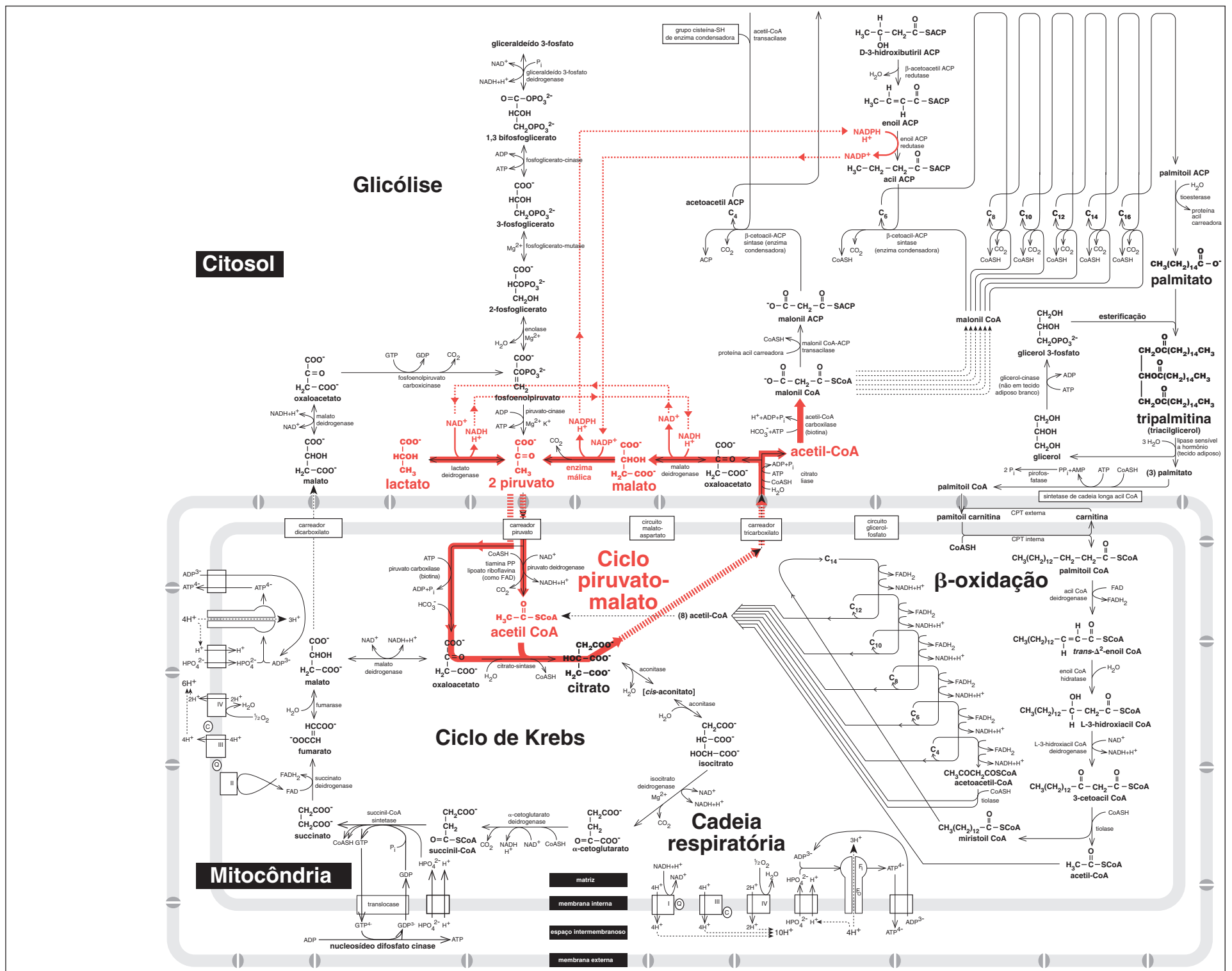
Contribuições relativas da via da pentose fosfato e do ciclo piruvato-malato para a provisão de NADPH destinado à síntese de ácidos graxos

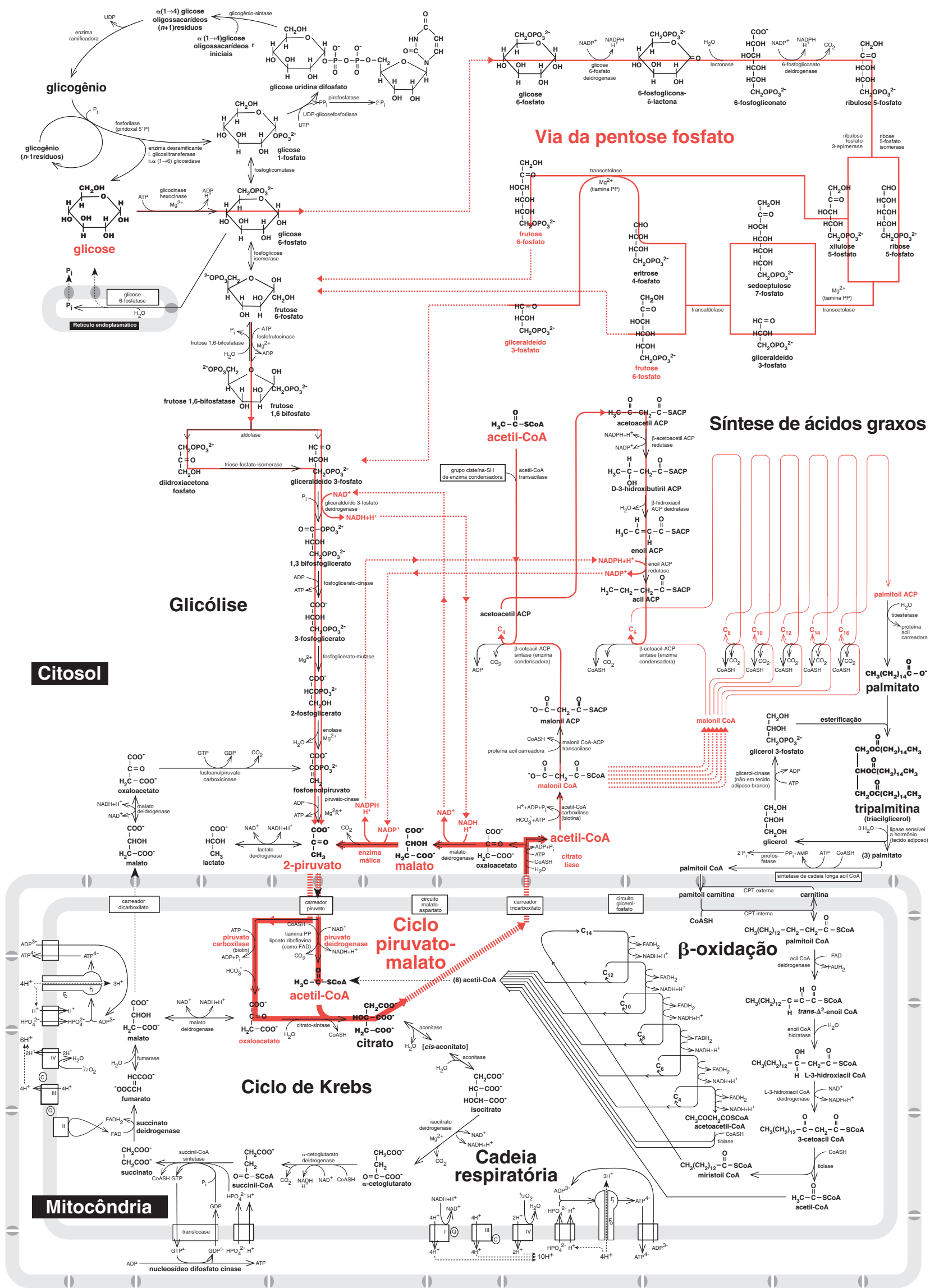
Para cada unidade acetil acrescentada à cadeia de acil ACP durante o processo de síntese de ácidos graxos, são necessárias duas moléculas de NADPH (ver Cap. 11).

Evidência experimental sugere que, caso a glicose se encaminhe para a síntese de ácidos graxos, a via da pentose fosfato suprirá 60% do NADPH necessário e os demais 40% serão fornecidos pelo ciclo piruvato-malato.

É ainda possível obter síntese de ácidos graxos a partir de outros precursores, tais como aminoácidos (ver Cap. 39) ou lactato (ver Mapa 13.2). Por exemplo, se for utilizado lactato para síntese de ácidos graxos, apenas 25% do NADPH necessário será providenciado pelo ciclo piruvato-malato.

Mapa 13.2 Lactato como um substrato para síntese de ácidos graxos.





Mapa 13.1 O ciclo piruvato-malato.

Mamíferos não podem sintetizar glicose a partir de ácidos graxos

14

Os mamíferos não podem utilizar ácidos graxos como precursor gliconeogênico, pelas razões explanadas a seguir. Sendo a glicose um alimento vital para o cérebro e os eritrócitos, esse fato representa um grande problema durante um jejum prolongado, uma vez que já tenham sido esgotadas as reservas de glicogênio (embora o cérebro possa se adaptar ao uso de corpos cetônicos como combustível para a respiração). É lamentável que, devido os ácidos graxos derivados do triacilglicerol no tecido adiposo não poderem ser usados para a gliconeogênese, as proteínas musculares devam ser degradadas para manter a homeostase glicosídica em estado de jejum prolongado (ou de inanição), desse modo prejudicando a massa muscular esquelética.

Mapa 14.1: Nos mamíferos, duas moléculas de CO₂ são liberadas quando acetil-CoA é oxidada no ciclo de Krebs

Mapa 14.1 Duas moléculas de dióxido de carbono são liberadas quando acetil-CoA é oxidada no ciclo de Krebs.

O mapa ilustra por que mamíferos não podem converter ácidos graxos em glicose. Ácidos graxos são oxidados a acetil-CoA. Uma vez que as reações piruvato

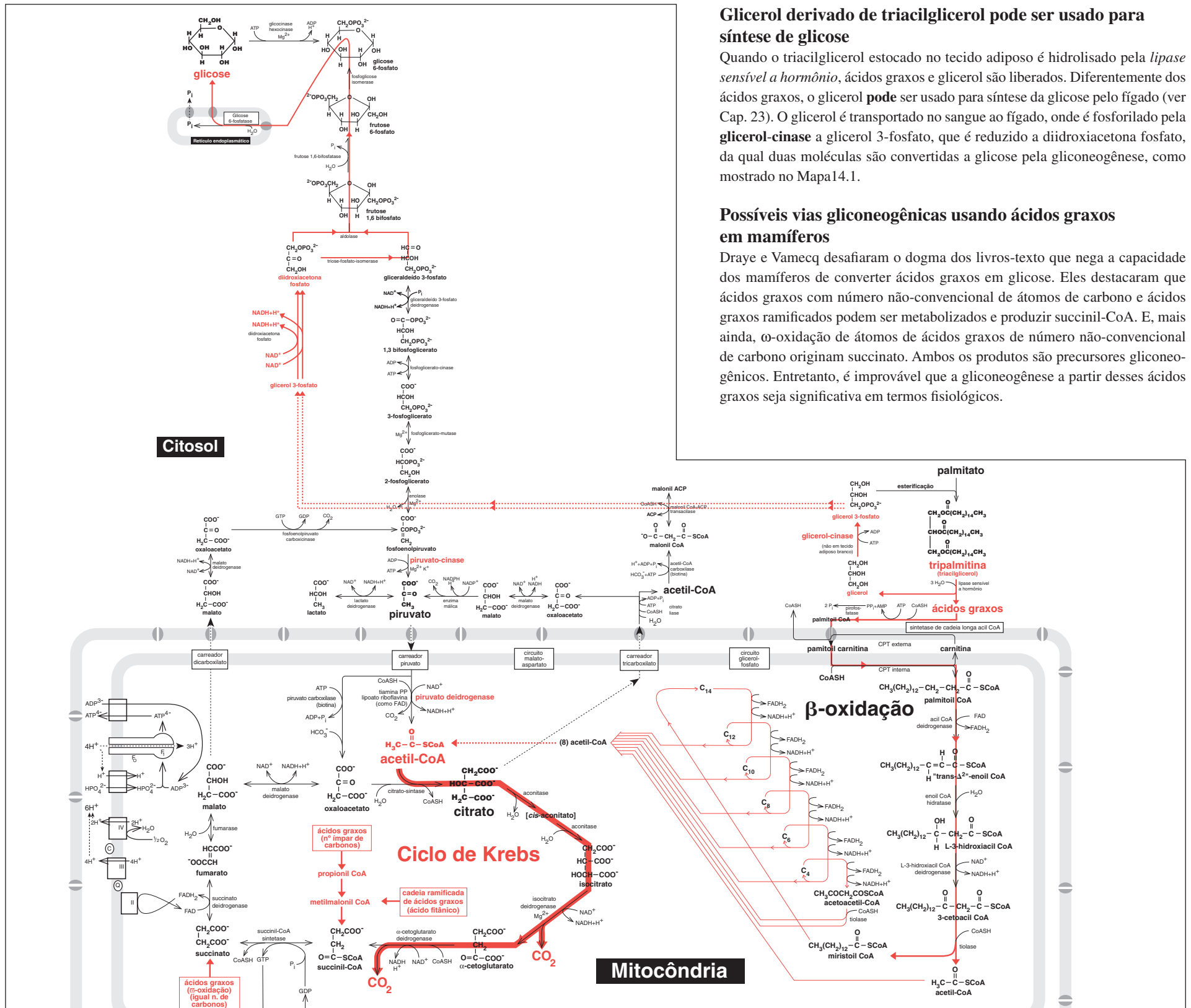
deidrogenase e piruvato-cinase são irreversíveis, a acetil-CoA simplesmente não pode ser carboxilada a piruvato e prosseguir para formar glicose pela reversão de glicólise. Em vez disso, os dois átomos de carbono contidos no grupo acetil da acetil-CoA entram no ciclo de Krebs. Entretanto, dois átomos de carbono são removidos sob a forma de CO₂, como mostrado no mapa. Por isso, nos animais, não pode haver um balanço equitativo do carbono da glicose para a acetil-CoA. Após enfatizado esse ponto, deve ser registrado que, se ácidos graxos uniformemente marcados com ¹⁴C forem fornecidos a mamíferos, algum marcador radioativo pode ser incorporado à glicose. Isso ocorre porque o ¹⁴C-ácido graxo é catabolizado a ¹⁴C-acetil-CoA, que entra no ciclo de Krebs. Esse marcador é incorporado ao citrato e pode ser retido em outros intermediários do ciclo. Se for sintetizado, o ¹⁴C-malato pode sair da mitocôndria e o marcador ¹⁴C pode ser incorporado à glicose por meio de gliconeogênese. **OBS.:** essa incorporação do marcador ¹⁴C a partir da acetil-CoA para dentro do carboidrato não está representando conservação equitativa de carbonos, porque dois átomos de carbono tinham sido perdidos como dióxido de carbono no processo.

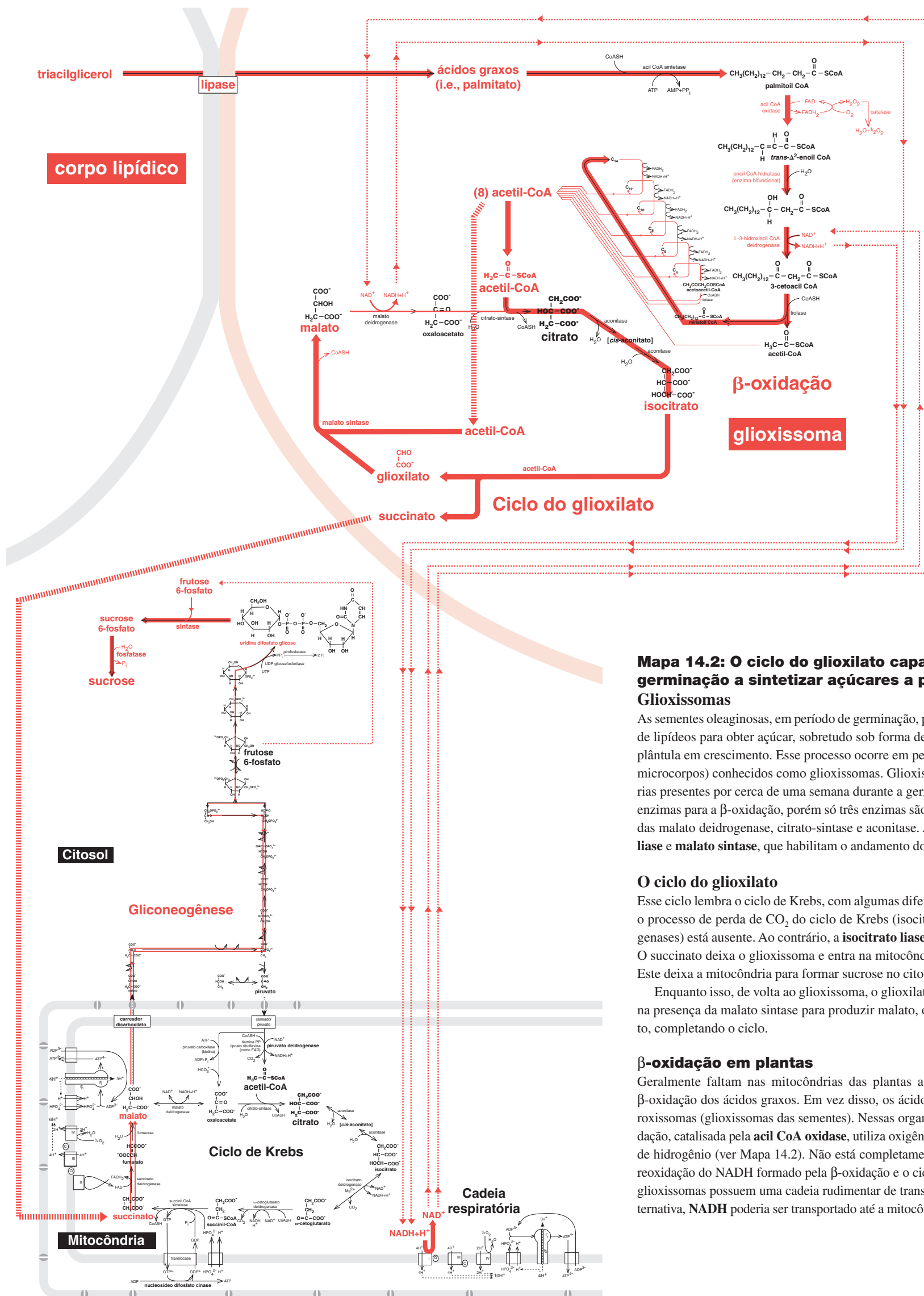
Glicerol derivado de triacilglicerol pode ser usado para síntese de glicose

Quando o triacilglicerol estocado no tecido adiposo é hidrolisado pela *lipase sensível a hormônio*, ácidos graxos e glicerol são liberados. Diferentemente dos ácidos graxos, o glicerol **pode** ser usado para síntese da glicose pelo fígado (ver Cap. 23). O glicerol é transportado no sangue ao fígado, onde é fosforilado pela **glicerol-cinase** a glicerol 3-fosfato, que é reduzido a diidroxiacetona fosfato, da qual duas moléculas são convertidas a glicose pela gliconeogênese, como mostrado no Mapa 14.1.

Possíveis vias gliconeogênicas usando ácidos graxos em mamíferos

Draye e Vamecq desafiaram o dogma dos livros-texto que nega a capacidade dos mamíferos de converter ácidos graxos em glicose. Eles destacaram que ácidos graxos com número não-convencional de átomos de carbono e ácidos graxos ramificados podem ser metabolizados e produzir succinil-CoA. E, mais ainda, ω-oxidação de átomos de ácidos graxos de número não-convencional de carbono originam succinato. Ambos os produtos são precursores gliconeogênicos. Entretanto, é improvável que a gliconeogênese a partir desses ácidos graxos seja significativa em termos fisiológicos.





Mapa 14.2: O ciclo do glioxilato capacita sementes em germinação a sintetizar açúcares a partir de lipídeos
Glioxissomas

As sementes oleaginosas, em período de germinação, podem metabolizar seu estoque de lipídeos para obter açúcar, sobretudo sob forma de sacarose, e distribuí-lo para a plântula em crescimento. Esse processo ocorre em peroxissomas especializados (ou microcorpos) conhecidos como glioxissomas. Glioxissomas são organelas temporárias presentes por cerca de uma semana durante a germinação. Eles contêm todas as enzimas para a β -oxidação, porém só três enzimas são do ciclo de Krebs, denominadas **malato desidrogenase**, **citrato-sintase** e **aconitase**. Além disso, contêm **isocitrato liase** e **malato sintase**, que habilitam o andamento do “ciclo do glioxilato”.

O ciclo do glioxilato

Esse ciclo lembra o ciclo de Krebs, com algumas diferenças notáveis. Em particular, o processo de perda de CO_2 do ciclo de Krebs (isocitrato e α -cetoglutarato desidrogenases) está ausente. Ao contrário, a **isocitrato liase** forma **glioxilato** e **succinato**. O succinato deixa o glioxissoma e entra na mitocôndria, onde é oxidado a **malato**. Este deixa a mitocôndria para formar sucrose no citosol.

Enquanto isso, de volta ao glioxissoma, o glioxilato combina-se com acetil-CoA na presença da malato sintase para produzir malato, o qual é oxidado o oxaloacetato, completando o ciclo.

β -oxidação em plantas

Geralmente faltam nas mitocôndrias das plantas as enzimas necessárias para a β -oxidação dos ácidos graxos. Em vez disso, os ácidos graxos são oxidados nos peroxissomas (glioxissomas das sementes). Nessas organelas, a primeira reação de oxidação, catalisada pela **acil CoA oxidase**, utiliza oxigênio molecular e produz peróxido de hidrogênio (ver Mapa 14.2). Não está completamente entendido como ocorrem a reoxidação do NADH formado pela β -oxidação e o ciclo glioxilato. Foi sugerido que glioxissomas possuem uma cadeia rudimentar de transporte de elétrons. De forma alternativa, NADH poderia ser transportado até a mitocôndria, como é mostrado.

Metabolismo do triacilglicerol para obter energia em forma de ATP

15

Ácidos graxos são oxidados para formar ATP

Os ácidos graxos são esterificados com glicerol para formar triacilgliceróis, os quais são estocados no tecido adiposo. Esses triacilgliceróis são um combustível respiratório importante para muitos tecidos, especialmente o muscular. A oxidação completa de um ácido graxo típico, o palmitato, é mostrada no Mapa 15.1.

Mapa 15.1: Oxidação de ácidos graxos com energia armazenada como ATP

Estas são as três vias metabólicas envolvidas: **via β -oxidação**, ciclo de Krebs e **cadeia respiratória**. Antes de tudo, a **lipase sensível a hormônio** no tecido adiposo deve liberar ácidos graxos do **triacilglicerol**. O mapa mostra a hidrólise do triacilglicerol, tripalmitina que dará origem a três moléculas de **palmitato** e uma molécula de **glicerol**. A seguir, **palmitoil CoA** é formado em uma reação catalisada pela **cadeia longa de acil CoA sintetase**; o ATP é consumido nesse processo e são formados AMP (monofosfato de adenosina) e pirofosfato inorgânico (PP_i). Então é requisitada energia equivalente a dois ATPs para ativar essa reação. O palmitoil CoA formado é transportado para o interior da mitocôndria usando o “ciclo ida e volta” da carnitina (Cap. 26). Uma vez na matriz

mitocôndria, ele é sucessivamente oxidado e clivado para formar oito fragmentos 2-carbono de acetil-CoA pela via da β -oxidação. Para cada volta que o ciclo da β -oxidação completa, são formados um $FADH_2$ e um $NADH$; assim, formam-se sete $FADH_2$ e sete $NADH$ a partir do palmitato. Conforme mostra o mapa, as oito moléculas de acetil-CoA entram, então, no ciclo de Krebs, onde são oxidadas. O rendimento de ATP, usando os valores “modernos” para as razões P/O, é o seguinte: $NADH$ e $FADH_2$, ambos formados pela β -oxidação e pelo ciclo de Krebs, são oxidados pela cadeia respiratória e originam um total de 100 ATPs por meio da fosforilação oxidativa. Mais adiante, no ciclo de Krebs, vai ocorrer um ganho líquido de seis ATPs derivados das oito moléculas de GTP produzidas pela fosforilação no nível do substrato.

Ao analisar o Mapa 15.1, podemos observar um rendimento líquido de ATP proveniente de uma molécula de palmitato (ver Tab. 15.1).

Para comparação, o rendimento líquido de ATP proveniente do palmitato usando os valores tradicionais para as razões P/O é mostrado na Tabela 15.2.

Tabela 15.2 Método tradicional para calcular o rendimento líquido de ATP obtido do palmitato (ver Cap. 6, Mapa 6.1)

ATP obtido de β-oxidação	Rendimento de ATP
Fosforilação oxidativa de 7 $FADH_2$	14
Fosforilação oxidativa de 7 $NADH$	21
	35 ATPs
ATP obtido do ciclo de Krebs	Rendimento de ATP
Fosforilação no nível do substrato via GTP	8
Fosforilação oxidativa de 8 $FADH_2$	16
Fosforilação oxidativa de 24 $NADH$	72
	96 ATPs

O rendimento total é, portanto, $35 + 96 = 131$ ATPs. Precisamos, agora, subtrair 2 ATPs – equivalentes aos consumidos na reação inicial da acil CoA sintetase. **Então, o ganho líquido da oxidação de uma molécula de palmitato é 129 moléculas de ATP.**

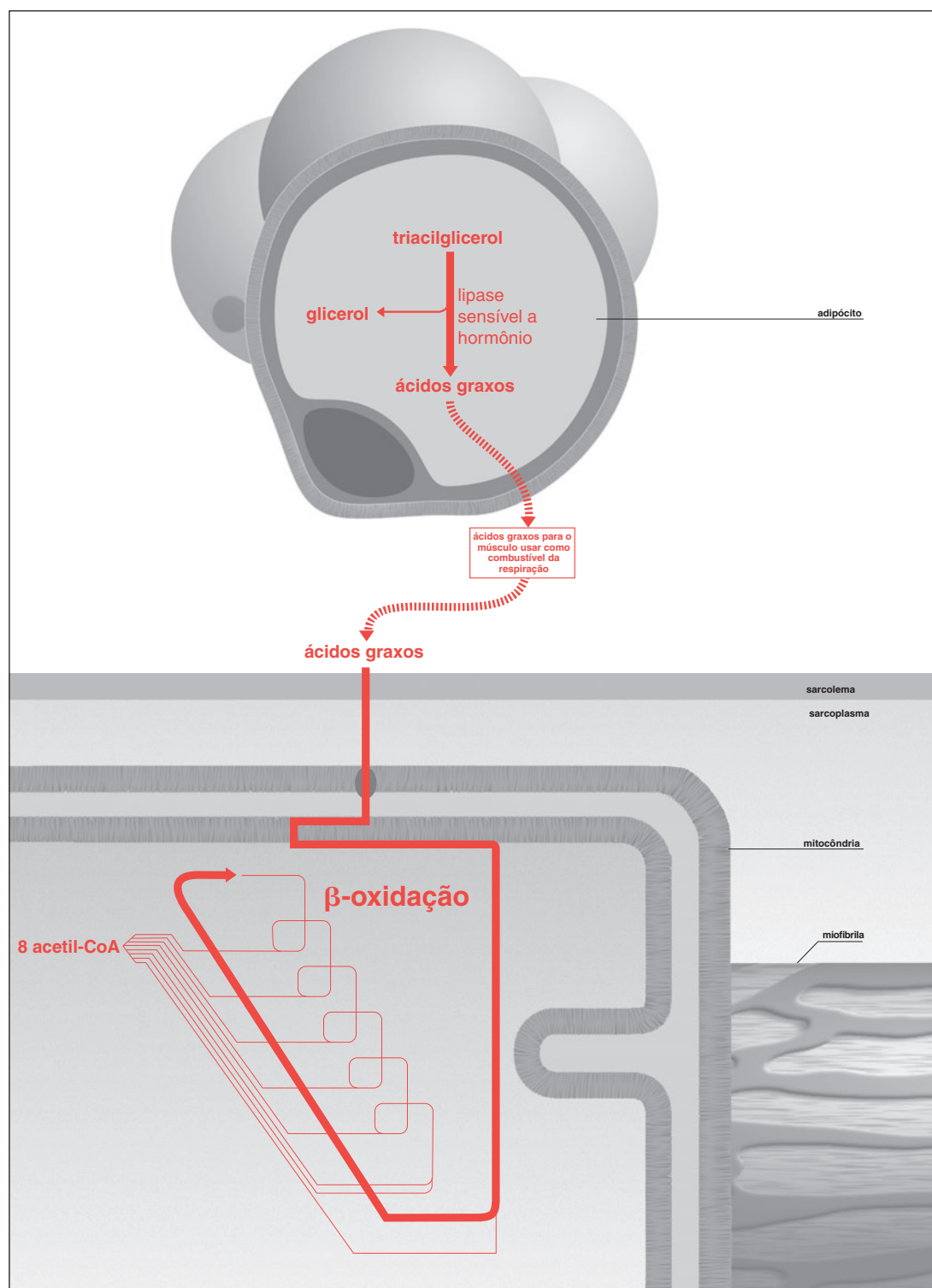
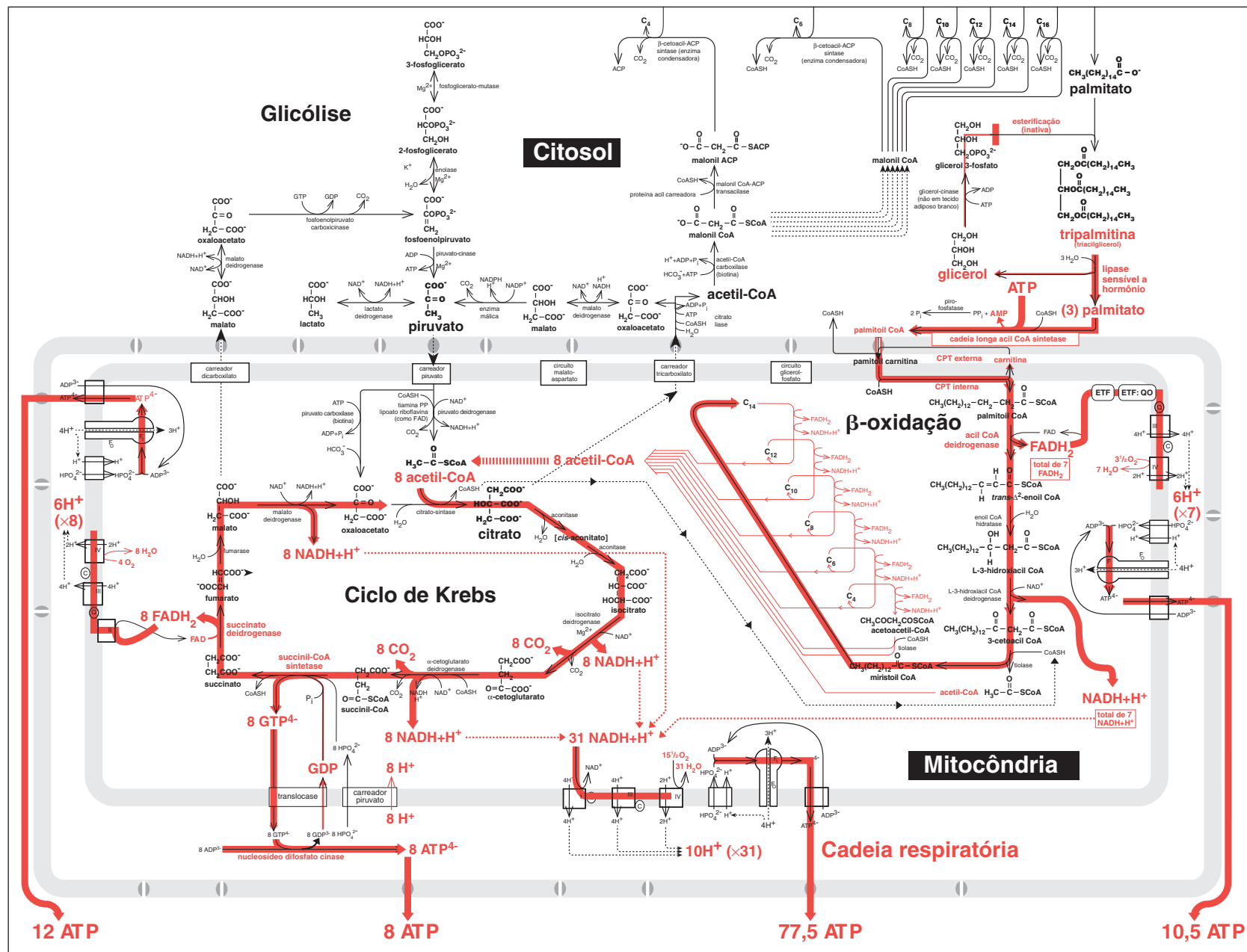


Diagrama 15.1 Quando energia for requisitada sob condições de estresse, como situações de “luta ou fuga”, exercícios ou jejum prolongado, os hormônios adrenalina e glucagon, por meio da ativação da *lipase sensível a hormônio* no tecido adiposo, estimulam a mobilização de triacilglicerol (Cap. 25), quando então ácidos graxos e glicerol são liberados. Esses ácidos graxos, ligados à albumina, são transportados no sangue aos tecidos para oxidação, por exemplo, no músculo. O glicerol é convertido pelo fígado em glicose (Cap. 23), a qual, por sua vez, é liberada para oxidação, especialmente pelos eritrócitos e cérebro, os quais não utilizam ácidos graxos como combustível respiratório.



Mapa 15.1 Metabolismo de triacilglicerol para fornecer energia em forma de ATP.

Tabela 15.1 Rendimento líquido de ATP obtido da oxidação de hexadecanoato (palmitato) supondo valores não-inteiros para as razões P/O (ver Cap. 6, Mapa 6.2)

Origem	Mecanismo	Número de prótons	ATP obtido (ou perdido)
Mitocôndria 31 moléculas de NADH	Fosforilação oxidativa A espiral da β-oxidação e o ciclo de Krebs formam 31 moléculas de NADH, as quais, quando oxidadas, fornecem energia para bombear 31 x 10 prótons (i.e., 310). Como 4 prótons são usados para sintetizar e translocar 1 ATP, então 310 ÷ 4 = 77,5 ATPs são gerados	310	77,5 ATPs
Acil CoA deidrogenase forma 7 FADH ₂	Acil CoA deidrogenase forma 7 FADH ₂ , os quais, quando oxidados, fornecem energia para bombear 7 x 6 = 42 prótons. Como 4 prótons são usados para sintetizar e translocar 1 ATP, então 42 ÷ 4 = 10,5 ATPs são gerados	42	10,5 ATPs
Succinato deidrogenase forma 8 FADH ₂	Succinato deidrogenase forma 8 FADH ₂ , os quais fornecem energia para bombear 8 x 6 = 48 prótons (da matriz), equivalentes à formação de 48 ÷ 4 = 12 ATP	48	12 ATPs
Mitocôndria Succinil-CoA sintetase forma 8 GTPs	Fosforilação no nível do substrato 8 GTPs formam 8 ATPs na reação nucleosídeo difosfato cinase	- 8	8 ATPs
Carreador de fosfato	“Entrada/saída” do ânion fosfato em troca de prótons. A importação de 8 ânions fosfato usa 8 prótons do gradiente eletroquímico (equivalente a perder 2 ATPs)		(- 2 ATPs)
Citosol Acil CoA sintetase	Ativação de ácidos graxos Acil CoA sintetase utiliza ATP e forma AMP e pirofosfato. Isso equivale à perda de 2 moléculas de ATP formando ADP		(- 2 ATPs)

Valor líquido obtido da oxidação do palmitato = 104 ATPs

Metabolismo do glicogênio I

16

Os diferentes papéis do glicogênio no fígado e no músculo

Embora fígado e músculo armazenem glicogênio, ocorrem diferenças marcantes entre os dois na maneira que o metabolismo do glicogênio é desenvolvido e controlado. O fígado exporta glicose oriunda do glicogênio para ser usada por outros tecidos. No caso do músculo esquelético, a glicose é de particular importância como fonte de energia, estando imediatamente disponível durante períodos de extrema atividade, tais como na resposta acionada pela adrenalina, ou seja, para a reação de “luta ou fuga”.

Demandas metabólicas exercidas durante o metabolismo do glicogênio

Uma abordagem simplista do metabolismo do glicogênio é considerar a síntese do glicogênio no estado prandial, acompanhada por sua quebra durante jejum ou situação de “luta ou fuga” e seguida pela síntese do glicogênio após alimentação para completar o ciclo. Entretanto a natureza não organiza períodos de alimentação, jejum e “luta ou fuga” com cuidadoso planejamento de períodos de transição entre eles. Na realidade, os animais são muito vulneráveis ao ataque de predadores quando estão comendo. Os músculos da presa precisam, então, responder à crise invertendo de imediato o fluxo metabólico da glicose do estado prandial de **síntese** de glicogênio para o estado de **quebra** de glicogênio, por meio de glicólise anaeróbia. Além disso, a instantânea “virada” metabólica precisa ser atingida, apesar da estimulação da insulina secretada durante a alimentação, e deve ser promovida a síntese do glicogênio. Então, após extenuante caça, a presa (supondo que tenha sobrevivido) deverá reabastecer suas reservas de glicogênio para a próxima emergência, tenha alimento disponível ou não. Ademais, isso deve ser feito sem baixar em excesso a concentração de glicose sanguínea para evitar a hipoglicemia. Não surpreendentemente, as complicadas demandas fisiológicas no metabolismo do glicogênio são alinhadas por complicado mecanismo regulador. Os detalhes desse mecanismo não estão ainda totalmente entendidos, mas ele envolve uma **amplificação em cascata** que aumenta drasticamente o efeito dos hormônios que ativam essa série de reações (ver Cap. 17).

Metabolismo do glicogênio: um panorama

Fígado e músculo partilham certas características gerais durante os processos da síntese do glicogênio derivada da glicose 1-fosfato e da glicogenólise na volta à glicose 1-fosfato. Esses fatos são resumidos a seguir.

Glicogênese

Glicose 1-fosfato reage com **trifosfato de uridina (UTP)** (ver Mapa 16.2) para formar **uridina difosfato glicose (UDP-glicose)**. Essa é uma forma ativada da glicose empregada na síntese de glicogênio. Um **indutor** na forma de um α (1→4)-glicoseoligossacarídeo ligado à proteína glicogenina também é necessário. O grupo glicosil do UDP-glicose é acrescentado à cadeia polissacarídica pela **glicogênio-sintase** desde que a cadeia já possua quatro ou mais unidades de glicose. Quando a cadeia contiver 11 ou mais unidades de glicose, a **enzima ramificadora** será envolvida. A enzima ramificadora forma as muitas ramificações de glicogênio por meio do rompimento de uma cadeia de sete resíduos da cadeia do crescimento e reassociando-se a ela por uma ligação α (1→6) para um ponto interior pelo menos a quatro resíduos de uma ramificação existente.

Glicogenólise

A enzima controladora da glicogenólise é a **fosforilase** (ver Mapa 16.1). Ela requer fosfato peridoxal e fosfato inorgânico e existe nas formas ativa e inativa. A fosforilase se intromete ao longo da cadeia de moléculas α (1→4)-glicose, liberando moléculas de **glicose 1-fosfato**. A progressão da fosforilase é obstruída quando atinge o estágio de quatro unidades de glicose em relação ao ponto de ramificação. Agora, uma enzima bifuncional desramificadora é necessária, sendo que um de seus componentes, a glicosiltransferase, resolverá a situação transferindo o terminal (dessas quatro) das moléculas de glicose para a parte terminal de outra cadeia e, então, a atividade da glicosiltransferase pode continuar. A molécula de glicose remanescente, que agora forma uma ligada ao α (1→6) do ponto de ramificação, é removida como glicose livre pela α (1→6)-**glicosidase (AGL)**, o segundo componente da enzima desramificadora.

A glicose 1-fosfato formada pela fosforilase é convertida em glicose 6-fosfato por meio da fosfoglicomutase.

Metabolismo do glicogênio no fígado

O fígado estoca glicogênio como reserva de energia para períodos de jejum ou de “luta ou fuga”. Ele geralmente não utiliza a glicose derivada do glicogênio

para energia; em vez disso, este é exportado para o metabolismo do cérebro, dos eritrócitos e dos músculos.

Glicogenólise no fígado

A glicogenólise (ver Mapa 16.1) é estimulada pelo glucagon em resposta ao jejum e pela adrenalina para a reação de “luta ou fuga”. Esses dois hormônios estimulam a **cascata glicogenólica** (ver Diag. 17.1), produzindo glicose 6-fosfato. O fígado (diferentemente do músculo) tem **glicose 6-fosfatase**, a qual habilita a mobilização da glicose para o sangue.

OBS.: no fígado, em contraste com o músculo, fosforilação mediada por AMP cíclico **inibe** a glicólise e estimula a gliconeogênese hepática (ver Cap. 20). No contexto fisiológico, isso significa que a glicogenólise e a gliconeogênese estão ativas, durante o jejum, quando o glucagon está presente.

Síntese do glicogênio no fígado

Glicogênese por via direta de glicose recém-ingerida

Tradicionalmente se pensava que a glicose obtida do carboidrato ingerido fosse transportada **diretamente** ao fígado para o metabolismo do glicogênio, isto é, pela **via direta** para a glicogênese (ver Mapa 16.2). Entretanto, evidências sugerem que, no período imediato à alimentação, a síntese de glicogênio ocorre por uma **via indireta** envolvendo o músculo esquelético (ver a seguir).

Glicogênese por via indireta, obtida pelo lactato gerado no músculo

Durante a alimentação após jejum, a glicose é metabolizada de forma anaeróbia a lactato pelo músculo, mesmo que as condições sejam aeróbias. Isso se deve ao fato de, logo após a alimentação, a alta taxa de acetil-CoA/CoA causada pela remanescente β -oxidação de ácidos graxos manter a inibição da piruvato desidrogenase (ver Cap. 38). Consequentemente, a glicose no músculo é metabolizada a piruvato, o qual é reduzido a lactato. Esse lactato é transportado pelo sangue até o fígado para gliconeogênese e síntese do glicogênio.

Doenças relacionadas à estocagem de glicogênio hepático

Doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo I (doença de von Gierke)

No Tipo I da doença de estocagem do glicogênio (GSD), o glicogênio acumula-se no fígado, nos rins e nos intestinos. A doença foi dividida em subtipos dos quais Ia, Ib e Ic são mostrados no Mapa 16.3. O defeito básico é a deficiência de glicose 6-fosfatase, seja por perda da enzima catalítica (Ia), seja devido ao translocador glicose 6-fosfato do retículo endoplasmático (Ib) ou ao translocador fosfato (Ic) (ver Diag. 23.1).

Em todos os casos, os quadros clínicos são idênticos e são a consequência da ciclicidade do substrato de glicose 6-fosfato mostrado no Mapa 16.3. Os pacientes com GSD apresentam baixos níveis de glicose no sangue e elevados níveis de lactato, corpos cetônicos, lipídeos e urato. O lactato fornecido por tecidos extra-hepáticos é metabolizado a glicose 6-fosfato. Na ausência de glicose 6-fosfatase, ele não pode ser metabolizado a glicose, resultando em hipoglicemia, que é potencialmente fatal. No entanto, ele é direcionado para a síntese de glicogênio, causando hepatomegalia e, na via da pentose fosfato, formando ribose 5-fosfato, a qual é o precursor da síntese de purina. O catabolismo de purina dá origem ao ácido úrico, que pode causar gota.

Doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo VI (doença de Hers)

Essa condição é causada por deficiência de fosforilase hepática (ou fosforilase-cinase), como é mostrado no Mapa 16.1. De forma similar à doença Tipo I, a doença de Hers causa hepatomegalia devido ao acúmulo de glicogênio. Entretanto, visto que os níveis de glicose no sangue podem ser mantidos pela gliconeogênese a partir do lactato, da alanina, glicerol etc., a cetose é moderada e não ocorre hiperlactatemia.

Deficiência da enzima desramificadora Tipo III (doença de Cori)

Os pacientes são deficientes na atividade da α (1→6)-glicosidase (AGL) e, por isso, apresentam hipoglicemia e hiperlipidemia (ver Mapa 16.1). Comumente, o músculo e o fígado AGL são afetados (subtipo IIIa), mas, em 15% dos casos, a enzima do músculo está intacta, ao passo que a enzima do fígado está deficiente (subtipo IIIb).

Metabolismo do glicogênio II

17

Metabolismo do glicogênio no músculo esquelético

A principal função do glicogênio no músculo é atuar como uma reserva de energia respiratória, providenciando glicose com rapidez durante períodos de contração muscular extremamente vigorosa, tal como ocorre em momentos de perigo, isto é, na resposta de “luta ou fuga”.

Glicogenólise no músculo esquelético

A glicogenólise no músculo esquelético (Mapa 17.1) é estimulada pela adrenalina por meio da amplificação em cascata mostrada no Mapa 17.1. A **fosforilase** produz **glicose 1-fosfato**, a qual é convertida em **glicose 6-fosfato**. Como o músculo não possui glicose 6-fosfatase, toda a glicose 6-fosfato é endereçada à glicólise para produção de ATP. Também, visto que a exocinase do músculo tem muito baixo K_m para glicose (0,1 mmol/L), essa enzima possui alta afinidade com a glicose e fosforilará rapidamente os 10% de unidades de glicose liberadas do glicogênio pela enzima desramificadora, $\alpha(1\rightarrow6)$ -glicosidase, como glicose livre, assim assegurando seu uso para glicólise. Deve ser lembrado que a adrenalina aumenta a concentração de AMP cíclico, que não apenas estimula a glicogenólise, mas também a glicólise **no músculo**.

Síntese do glicogênio no músculo esquelético

Estando o músculo em repouso no estado pós-prandial, a insulina está disponível para facilitar o transporte de glicose para dentro da célula muscular usando o transportador GLUT4 (ver Mapas 17.2 e 17.3). Lembre-se de que, no estado pós-prandial, a fosfofrutocinase-1 está inibida (ver Cap. 20) e, então, a glicose 6-fosfato será empregada para síntese de glicogênio. É importante notar que a síntese de glicogênio e a glicogenólise são reguladas de forma recíproca (ver Mapa 17.1).

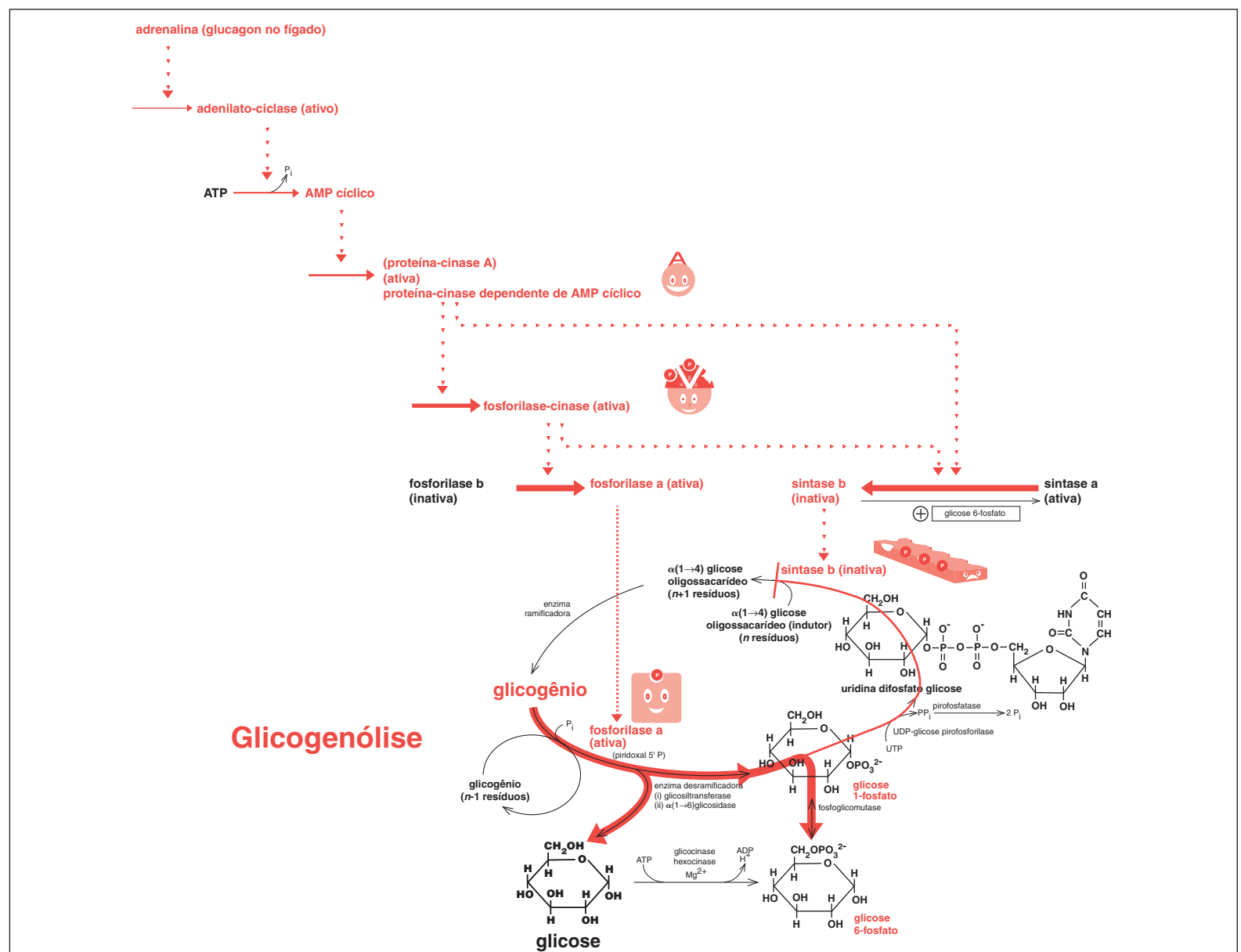
A cascata da glicogenólise

O Mapa 17.1 mostra como o sinal original emitido por uma simples molécula de adrenalina é amplificado durante o curso de uma cascata de reações que ativam um amplo número de moléculas de fosforilase, assegurando a rápida mobilização do glicogênio como se demonstra a seguir:

- 1 A molécula de adrenalina estimula a adenilato-ciclase para formar muitas moléculas de **AMP cíclico**.
- 2 Cada molécula de AMP cíclico dissocia um tetrâmero inativo (de monômeros reguladores) para liberar dois monômeros cataliticamente ativos de **proteína-cinase A** (também conhecida como **proteína-cinase dependente de AMP cíclico**). **OBS.:** esta gera uma amplificação modesta porque fornece apenas o dobro de amplificação.
- 3 Cada molécula ativa de proteína-cinase A fosforila e ativa várias moléculas de **fosforilase-cinase**.
Neste ponto ocorre a regulação recíproca da síntese e da quebra de glicogênio. Primeiro, vamos continuar com glicogenólise antes de concluir a inativação da síntese de glicogênio.
- 4 Uma molécula de fosforilase-cinase fosforila diversas moléculas de **fosforilase b** inativas para gerar a forma ativa, **fosforilase a**, e assim a quebra do glicogênio pode agora continuar.

Inativação da síntese de glicogênio

Para maximizar a quebra do glicogênio, a síntese é reciprocamente inativada pela fosforilase-cinase, a qual é uma de várias proteínas-cinase, incluindo a proteína-cinase A, a qual pode fazer com que a **glicogênio-sintase a** produza a forma de baixa atividade **sintase b** (ver Mapa 17.1).



Mapa 17.1 A ativação da cascata da glicogenólise está vinculada à inativação da síntese de glicogênio.

Metabolismo do glicogênio III: regulação da quebra de glicogênio

18

Diagrama 18.1 (página ao lado) Regulação da glicogenólise.

Controle hormonal: o papel da adrenalina e do glucagon na regulação da glicogenólise

No fígado, a glicogenólise é estimulada tanto pelo glucagon como pela adrenalina, enquanto, no músculo, apenas a adrenalina é efetiva. Em uma crise, quando a mobilização de glicogênio é estimulada pela adrenalina, a resposta deve aparecer **imediatamente!** Isso ocorre por meio da notável cascata descrita no Capítulo 17, na qual o AMP cíclico tem importante papel. Nesse momento, concentrações muito baixas, nanomolares, de adrenalina podem mobilizar e disponibilizar com rapidez um grande número de unidades de glicose para ser usado como combustível respiratório.

OBS.: a regulação do complexo metabolismo de glicogênio continua sujeita a intensa pesquisa, e detalhes completos do assunto estão além do propósito deste livro (ver Cap. 50). As descrições apresentadas neste capítulo estão baseadas em conhecimentos atuais, amplamente relacionados com a regulação do metabolismo do glicogênio no músculo esquelético. Apesar de muitos detalhes dos mecanismos serem comuns ao fígado e ao músculo, existem muitas diferenças relacionadas com as distintas funções desses dois tecidos; enquanto, por exemplo, fígado e músculo são responsivos a adrenalina, embora por mecanismos diferentes, somente o fígado tem receptores para glucagon.

Diagrama 18.1: Regulação da glicogenólise

Formação do AMP cíclico

Quando a adrenalina ancora em seu receptor no músculo, o sinal é transmitido pela proteína G, a **adenilato-ciclase** é ativada e o ATP é convertido a **AMP cíclico**, o qual ativa a **proteína-cinase A**.

Proteína-cinase A (também conhecida como proteína-cinase dependente de AMP cíclico)

Quando inativa, a proteína-cinase A é parte de um tetrâmero constituído por duas subunidades catalíticas e duas subunidades regulatórias (R) (ver Diag. 18.2). Quando o AMP cíclico está presente, ele se liga às duas unidades regulatórias (R) e libera as duas subunidades ativas e catalíticas.

OBS.: esses monômeros ativos da proteína-cinase A (e seus oponentes metabólicos, as **proteína fosfatases**, descritas de forma mais completa no próximo capítulo) executam um papel-chave na regulação não apenas do metabolismo do glicogênio, mas também de muitas outras vias do metabolismo intermediário (ver Caps. 20, 23 e 25).

Retornando ao metabolismo do glicogênio, a proteína-cinase A desempenha o papel principal em duas situações: **ativando** a glicogenólise e, ao mesmo tempo, **inibindo** a síntese de glicogênio.

Funções da proteína-cinase A na regulação da glicogenólise

A proteína-cinase A fosforila várias enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio, e tais modificações covalentes persistem até que as enzimas sejam desfosforiladas por proteínas fosfatases (ver Cap. 19). Os efeitos da proteína-cinase A, mostrados no diagrama da página 45, são:

1 Ativação da fosforilase-cinase. A proteína-cinase A fosforila a fosforilase-cinase para colocá-la em forma ativa. Entretanto, a plena atividade da fosforilase-cinase requer íons Ca^{2+} , os quais são liberados dentro dos sarcoplasmas, quando o músculo entra em contração (ou após estimulação α -adrenérgica do fígado). A fosforilase-cinase completamente ativada passa a ter duas ações: não só ativar a fosforilase pela formação de **fosforilase A** (ver Diag. 18.1), mas também participar da fosforilação (assim inativando) de glicogênio-sintase.

2 Inativação da proteína fosfatase-1. A proteína fosfatase-1 (ver Cap. 19) exerce o mais importante papel no desligamento da glicogenólise ao converter a fosforilase a (ativa) para a forma inativa fosforilase b. Claramente, isso precisa ter um fim. Para tanto, a proteína fosfatase-1 é inativada por dois assassinos nas formas de proteína-cinase A e **inibidor-1 da proteína fosfatase** (ver Diagramas 18.1 a 18.5). O “primeiro ataque” é efetuado pela proteína-cinase A, a qual fosforila o sítio 2 da subunidade regulatória do complexo proteína fosfatase-1G. A consequência dessa modificação covalente é que a proteína fosfatase-1 se dissocia de seu santuário situado no complexo. A proteína fosfatase-1 livre é relativamente inativa. Além disso, agora ela está desprotegida e vulnerável ao “segundo ataque” do inibidor-1 da proteína fosfatase, que difunde sua ação inibitória e dá o “golpe de misericórdia”.

Finalmente, com a interferência contraprodutiva da fosfatase-1 suprimida por completo, a atividade da fosforilase prevalece incontestada e a quebra do glicogênio pode então ocorrer.

3 Ativação do inibidor-1 da proteína fosfatase. Uma conspiração entre proteína-cinase A e inibidor-1 da proteína fosfatase é iniciada quando o último é fosforilado, à sua forma ativa, pela primeira. O inibidor ativo pode agora se reunir à proteína-cinase A na “vendeta” contra a proteína fosfatase, como descrito no item 2.

4 Retomada da síntese de glicogênio após a reação de “luta ou fuga”. É necessário rápido reabastecimento de estoques de glicogênio após um incidente de “luta ou fuga” para sobreviver à próxima crise. Mais ainda, vai ter de ser elaborada na ausência de insulina. A proteína-cinase A preenche essa condição por meio da fosforilação dos **sítios 1 e 2** da subunidade G regulatória, desse modo inativando a proteína fosfatase-1 durante a emergência. Entretanto, ao longo da recuperação, quando a estimulação com adrenalina já terminou, o sítio 2 é preferencialmente desfosforilado. Isso deixa o sítio 1 fosforilado e a proteína fosfatase-1 ativa e capaz de ativar de imediato a glicogênio-sintase (ver Diag. 19.1).

Fosforilase-cinase

Essa fosforilase é uma grande proteína com 1.300 kDa e tem a forma de um hexadecâmero contendo quatro subunidades (ver Diag. 18.3); cada subunidade é um tetrâmero constituído por monômeros α -, β -, γ - e δ -; a proteína nativa, assim, abrange $\alpha_4\beta_4\gamma_4\delta_4$. O sítio catalítico está no monômero γ .

Os monômeros α e β são fosforilados durante a modificação que ocorreu a partir da forma inativa b para a forma ativa fosforilase-cinase a. Embora a fosforilação do monômero α - provoque estimulação de atividade, de certa forma, a subsequente fosforilação rápida do monômero β - constitui-se o principal ativador da atividade de fosforilase-cinase. O monômero α é composto por calmodulina, que possui sítios de ligação regulatória com diferentes afinidades com íons de cálcio. Eles podem ligar íons de cálcio em concentrações tão baixas quanto 0,1 mmol/L, como ocorre no músculo em repouso. Entretanto, estarão plenamente preenchidos e estimulados após o aumento em 100 vezes da concentração de íons de cálcio – mais de 10 mmol/L – que ocorre durante exercício.

A fosforilase-cinase a é inibida quando é desfosforilada pela **proteína fosfatase-1**, a qual remove fosfato do monômero β , e pela **proteína fosfatase -2A**, que inativa o monômero α (ver Diag. 19.1).

Propriedades da glicogênio-fosforilase

A **fosforilase b** é um dímero formado por duas proteínas 97 kDa idênticas, que estão associadas com glicogênio e podem ser fosforiladas na unidade N-14 da serina pela fosforilase-cinase para formar **fosforilase a**. A última é um tetrâmero formado pela dimerização da fosforilase b (para simplificar, o monômero é mostrado no diagrama da próxima página).

No músculo em repouso, a fosforilase b está na forma T inativa e, no músculo em contração, na forma R ativa. Durante exercício, o ATP é convertido em AMP. O aumento da concentração do AMP estimula a fosforilase b por meio da realização da forma R, a qual reduz seu respectivo K_m para fosfato.

Por sua vez, ATP e glicose 6-fosfato resistem ao efeito do AMP de tal forma que, em repouso, as concentrações do primeiro são recuperadas e a fosforilase b é reconvertida à forma T inativa.

A fosforilase a não é dependente do AMP, desde que a concentração de P_i esteja suficientemente aumentada, como ocorre durante a contração muscular. Ela é formada pela ação da fosforilase-cinase, como descrito anteriormente, e sofre uma mudança de estrutura da forma T inativa para a forma R ativa.

A inativação da fosforilase a ocorre por inativação promovida pela proteína fosfatase-1 (ver Diag. 19.1)

Inibidor-1 da proteína fosfatase

O inibidor-1 é uma proteína com 18,7 kDa modificada para sua forma ativa pela fosforilação de um resíduo de trionina em uma reação catalisada pela proteína-cinase A (ver Diag. 18.4). Ele inativa a proteína fosfatase-1, mas não tem efeito sobre a proteína fosfatase-2A. No músculo em repouso, isto é, quando a glicogenólise não está ativa, o inibidor-1 da proteína fosfatase está inativado quando é desfosforilado pela proteína fosfatase-2A (ver Diag. 19.1).

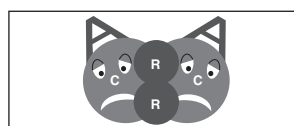


Diagrama 18.2 Proteína-cinase A inativa.

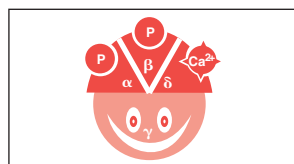


Diagrama 18.3 Fosforilase-cinase muito ativa.

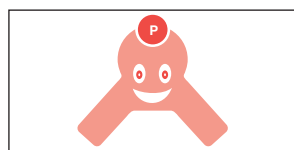


Diagrama 18.4 Inibidor-1 da proteína fosfatase ativo.

Metabolismo do glicogênio IV: regulação da síntese do glicogênio

19

Diagrama 19.1 (página ao lado) Regulação da glicogênese.

Controle hormonal: o papel da insulina na regulação da síntese do glicogênio

A insulina é secretada pelas células β do pâncreas após uma refeição com carboidratos. Ela é necessária para transportar glicose para o interior das células musculares, o que significa que a glicogênese é mais ativa no estado pós-prandial. Após relevar a importância da insulina na regulação da síntese do glicogênio, confessar que muitos detalhes da ação insulínica não estão ainda entendidos de forma correta, apesar de grande progresso recente, é algo como um anticlímax (ver Cap. 50). Entretanto, o fundamental para a síntese de glicogênio é a regulação de **glicogênio-sintase**, cujo detalhamento está demonstrado nos Diagramas 18.1 e 19.1.

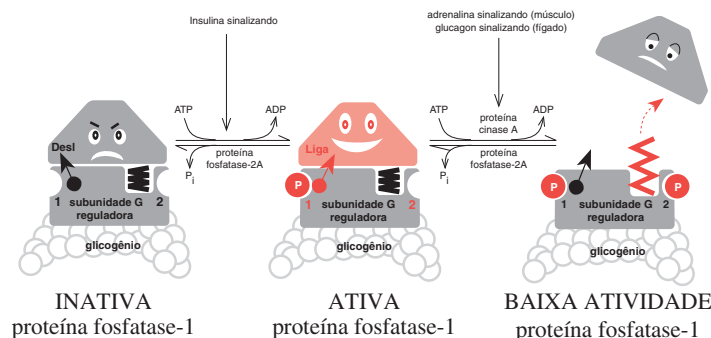
A síntese do glicogênio tem sido muito mais estudada no músculo; portanto, este capítulo refere-se às regulações da síntese do glicogênio nesse tecido. Deve-se notar que, enquanto, no estado catabólico da glicogenólise, a fosforilação pelas proteínas-cinases domina a cena, no estado anabólico da glicogênese, as **proteínas fosfatases-1 e -2A** dominam e promovem a desfosforilação de proteína.

Proteínas fosfatases

Proteína fosfatase-1 e proteína fosfatase-2A são as proteínas fosfatases que estão envolvidas na regulação do metabolismo de glicogênio no músculo esquelético.

Proteína fosfatase-1 (PP-1)

Experimentos sugerem que a PP-1 seja uma proteína com 37 kDa. Ela é inibida pelo inibidor-1 e pelo ácido ocadaico. Existem muitas formas de PP-1, mas a principal forma ativa, associada ao glicogênio, é conhecida como PP-1G. Trata-se de um complexo de PP-1 e uma grande subunidade G regulatória, com 160 kDa, que estão ligadas ao glicogênio.



Regulação da atividade da PP-1G

A PP-1G está ativa quando fosforilada, em seu sítio 1, por sinais gerados pela insulina via fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3 cinase) (Cap. 50). No entanto, ela é lentamente inativada por desfosforilação do sítio 1 por meio da ação da proteína fosfatase-2A. Entretanto, a PP-1 também é inativada por fosforilação no sítio 2 pela proteína-cinase A, a qual obriga a subunidade catalítica a se dissociar da subunidade G regulatória. Este último processo é revertido pela proteína fosfatase-2A que desfosforila o sítio 2, permitindo a reassociação das subunidades para formar PP-1G ativa.

Proteína fosfatase-2A (PP-2A)

Diversas formas de PP-2A foram identificadas nas células eucarióticas, algumas contendo duas subunidades e outras três subunidades. São inibidas pelo ácido ocadaico, mas não pelo inibidor-1 (ver Diag. 19.2).

Diagrama 19.1: Regulação da síntese do glicogênio Remoção do AMP cíclico

Vimos no capítulo anterior como a mobilização estimulada por hormônio do glicogênio é mediada pelo AMP cíclico. Obviamente, se a síntese de glicogênio estiver para ocorrer, a quebra deste deve ser interrompida, e assim o AMP cíclico tem de ser destruído. Existem evidências, com base em estudos do tecido

adiposo, sugerindo a presença de uma série de reações estimuladas por insulina que resultam em ativação de AMP cíclico fosfodiesterase-3B (PDE-3B) e conversão do AMP cíclico a AMP (Diag. 54.1).

Desempenho da proteína fosfatase-1 e -2A na regulação da glicogênese

Com a PP-1 ativada, a síntese do glicogênio pode iniciar com ímpeto. Basicamente, PP-1 e PP-2A se opõem à ação das proteínas-cinases, ocorrendo os seguintes efeitos:

- 1 Inativação do inibidor PP-1.** No músculo em repouso, PP-2A inativa o inibidor PP-1 (em um ato de amizade bioquímica muito apreciado pelo colega PP-1).
- 2 Inativação da fosforilase-cinase.** PP-1 desfosforila o monômero β e PP-2A desfosforila o monômero α -, o que provoca a inativação da **fosforilase-cinase**. Isso impede a formação de **fosforilase a**, inibindo a quebra de glicogênio.
- 3 Ativação da glicogênio-sintase.** Finalmente, PP-1 desfosforila a **sintase b** para formar a **sintase a** altamente ativa, a qual catalisa a formação de glicogênio proveniente de uridina difosfato glicose.

Propriedades da glicogênio-sintase

A glicogênio-sintase é um tetrâmero simples de quatro monômeros idênticos de 85 kDa (para simplificar, o Diag. 19.3 mostra um único monômero). Sua atividade é regulada por fosforilação sinérgica, que pode ocorrer em nove sítios (de resíduos serina), sob forma precisa e hierárquica, produzindo a **glicogênio-sintase b** inativa. A glicogênio-sintase é mais ativa na forma desfosforilada, conhecida como **sintase a**.

Inativação (fosforilação) da glicogênio-sintase

A glicogênio-sintase tem 737 resíduos aminoácidos e, destes, nove são resíduos de serina que podem ser fosforilados. Dois deles estão situados na região terminal N da molécula (N-7 e N-10) e sete estão colocados na região terminal C (C-30, C-34, C-38, C-42, C-46, C-87 e C-100). Foi demonstrado, *in vitro*, que pelo menos sete proteínas-cinases podem *fosforilar a glicogênio-sintase*; cinco exemplos importantes são:

- 1 Proteína-cinase A**, que fosforila os sítios C-87, C-100 e N-7.
- 2 Glicogênio-sintase-cinase-3 (GSK-3)**, que fosforila o “bolinho” de resíduos de serina em C-30, C-34, C-38 e C-42 (mas não no C-46). Considera-se que a GSK-3 tenha atuação primordial quando da realização da síntese do glicogênio, esta estimulada por insulina, assim: no período de jejum, na ausência de insulina, a GSK-3 é **constitutivamente ativa** e fosforila a glicogênio-sintase, tornando-a inativa. Entretanto, no estado pós-prandial, a insulina está presente e causa a inativação da GSK-3. Isso permite a desfosforilação e a ativação da glicogênio-sintase (Cap. 50).
- 3 Fosforilase-cinase**, que fosforila o resíduo de serina no N-7.
- 4 Caseína-cinase-1**, que fosforila no N-10.
- 5 Caseína-cinase-2**, que fosforila no C-46.

Ativação (desfosforilação) da glicogênio-sintase pela proteína fosfatase-1 (PP-1)

A **proteína fosfatase-1** desfosforila a sintase b para produzir a forma **glicogênio-sintase a ativa**. A proteína fosfatase-1, por sua vez, é ativada por sinais gerados por insulina mediados pela PI-3 cinase (Cap. 50). Isso resulta em **fosforilação** do sítio 1 da subunidade G regulatória que está ligada ao glicogênio, ativando, dessa forma, a PP-1. Alternativamente, a **desfosforilação** do sítio 2 da subunidade regulatória pela proteína fosfatase-2A permite a reassociação das subunidades catalítica e regulatória para formar PP-1 ativa.

Papel da glicose na inibição da fosforilase no fígado

A glicose, quando abundante, é a principal inibidora da atividade de fosforilase no fígado. Quando a glicose está ligada à fosforilase a, esta última atua como o mais adequado substrato para a PP-1.

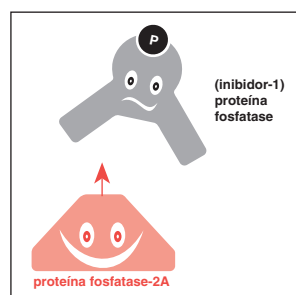


Diagrama 19.2 Proteína fosfatase-2A não está inibida pelo inibidor 1 da proteína fosfatase.

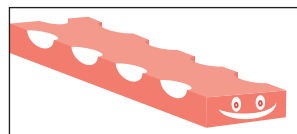


Diagrama 19.3 Glicogênio-sintase a ativa.

Regulação da glicólise: um panorama simplificado por meio da glicólise no músculo cardíaco

20

Os mecanismos reguladores da glicólise no músculo cardíaco, no músculo esquelético e no fígado são diferentes.

A via glicolítica está onipresente, porém em diferentes funções fisiológicas de acordo com os distintos tipos de células. Por exemplo, enquanto a glicose pode ser muito importante para o metabolismo energético nos músculos cardíaco e esquelético, não é a maior fonte de energia para o fígado. Ao contrário, o fígado, no estado pós-prandial, tende a converter glicose em reservas de energia sob a forma de glicogênio e triacilgliceróis. Sem considerar a fase de absorção do alimento no estado pós-prandial, o fígado geralmente não está em modo glicolítico (i.e., usuário de glicose); em vez disso, **produz** glicose por meio da glicogenólise ou da gliconeogênese. A regulação da glicólise no **fígado** está descrita nos Capítulos 21 e 23; por sua vez, a glicólise no **músculo esquelético** está resumida no Capítulo 22. Além disso, uma descrição geral da glicólise é apresentada a seguir (na próxima página, o mapa enfatiza regulação no **músculo cardíaco**).

Mapa 20.1: Estágios regulatórios da glicólise

Transporte de glicose para dentro da célula

A glicose contida no fluido extracelular precisa cruzar a membrana plasmática e se introduzir na célula. Isso ocorre pela difusão facilitada mediada pela família de proteínas conhecidas como **transportadores de glicose (GLUT)**, as quais estão distribuídas em tipos celulares distintos. **Células musculares e adipócitos**, que são sensíveis à insulina, têm o transportador conhecido como GLUT4. Em resposta à insulina, esses transportadores são recrutados das vesículas dentro da célula para a membrana plasmática, onde aceleram a entrada da glicose (ver Caps. 5 e 50). Deve ser observado que os transportadores de glicose no **fígado**, GLUT2, e nos eritrócitos, GLUT1, já estão alocados na membrana plasmática e, portanto, não necessitam ativação insulínica.

Fosforilação de glicose por hexocinase e glicocinase

A fosforilação de glicose a glicose 6-fosfato no **fígado** (Caps. 21 e 23) é catalisada pela fosforilação da glicose pela isoenzima **glicocinase**, enquanto, no **músculo**, a isoenzima é a **hexocinase**. A glicocinase (também conhecida como hexocinase 4) é encontrada apenas em células **hepáticas** e em células β do pâncreas, enquanto a hexocinase é amplamente distribuída. A maior diferença entre as isoenzimas são as respectivas afinidades com a glicose. Para a glicocinase, o $K_{0,5}$ (glicose) é 10 mmol/L, enquanto a hexocinase tem para a glicose um K_m de 0,1 mmol/L. Daí, a enzima glicocinase do **fígado** estar bem-adaptada para manejar altas e súbitas concentrações de glicose provenientes do sangue durante a alimentação. Deve ser lembrado que a glicose da dieta, oriunda dos intestinos, é absorvida pela veia porta, que transporta a glicose diretamente ao **fígado** em concentrações que podem exceder 15 mmol/L. No entanto, a alta afinidade da hexocinase com a glicose assegura que, mesmo se a concentração intracelular de glicose no **músculo** reduzir abaixo de 0,1 mmol/L durante uma explosão de exercício extenuante, a reação da hexocinase ainda pode prosseguir com a metade de sua velocidade máxima.

Outra diferença entre hexocinase e glicocinase é que a primeira é inibida por seu produto, **glicose 6-fosfato**, enquanto a segunda não é inibida nessa via glicolítica. Isso assegura que, quando o fígado recebe grande aporte de glicose após a alimentação, a glicose pode ser fosforilada a glicose 6-fosfato antes da glicogênese ou da lipogênese. No entanto, caso glicose 6-fosfato se acumular no **músculo**, ela inibirá a hexocinase, decrescerá o fluxo glicolítico e, assim, conservará glicose.

Proteína regulatória da glicocinase

Foi mostrado que, no **fígado**, a glicocinase é inativada por um sequestro efetuado pela **proteína regulatória da glicocinase (GKRP)**, a qual está ligada ao núcleo do hepatócito. Concentrações muito baixas de frutose liberam a glicocinase de sua proteína regulatória e a molécula ativa da glicocinase é translocada para o citosol. Esse insólito mecanismo de controle está descrito no Capítulo 48.

Fosfofrutocinase-1

A fosfofrutocinase-1 (PFK-1) precisa ser diferenciada da fosfofrutocinase-2 (PFK-2). A PFK-2 produz **frutose 2,6-bifosfato (F 2,6-bisP)**, que é um potente estimulador alostérico do PFK-1 (ver adiante).

O **ATP**, embora seja um substrato para a PFK-1, é também um inibidor alostérico quando presente em concentrações aumentadas, por exemplo, no estado pós-prandial. Essa inibição pelo ATP é potencializada pelo citrato (ver Cap. 11). Entretanto, ela pode ser sobrepujada pela frutose 2,6-bifosfato (ver a seguir).

A frutose 2,6-bifosfato (F 2,6-bisP) é um importante estimulador alostérico da glicólise no músculo e inibidor da gliconeogênese no fígado

Quando a F 2,6-bisP estimula a PFK-1, ocorre importante efeito estimulatório sobre a glicólise. Além disso, **no fígado**, ela **estimula** PFK-1 (glicólise) mas **inibe** frutose 1,6-bifosfatase, desse modo reduzindo a gliconeogênese (Caps. 21 e 23). A concentração de F 2,6-bisP **no fígado** é desacelerada pelo glucagon e acelerada no **músculo cardíaco** pela adrenalina; no **músculo esquelético**, é simplesmente regulada pela concentração de frutose 6-fosfato (Diags. 20.1 a 20.3). No fígado e no músculo cardíaco, a adrenalina estimula a produção do AMP cíclico, o qual libera os monômeros catalíticos ativos da **proteína-cinase A (PKA)** (ver Cap. 18), que, por sua vez, fosforila a “enzima bifuncional” fosfofrutocinase-2/frutose 2,6-bifosfatase (PFK-2/F 2,6-bisPase). No decorrer da fosforilação **no músculo cardíaco**, a PFK-2 está ativa, ao passo que a F 2,6-bisPase está inativa. Isso causa um aumento na concentração de F 2,6-bisP, que estimula a PFK-1, aumentando a taxa de glicólise.

A enzima bifuncional, fosfofrutocinase-2/frutose 2,6-bifosfatase (PFK-2/F 2,6-bisPase)

As isoenzimas PFK-2/F 2,6-bisPase encontradas no músculo cardíaco, no fígado e no músculo esquelético estão representadas nos Diagramas 20.1 a 20.3. A **isoenzima cardíaca** possui 530 aminoácidos com um sítio de fosforilação na serina 466. A adrenalina, por meio da PKA, fosforila esse sítio e ativa a PFK-2, que favorece a produção de F 2,6-bisP, a qual estimula PFK-1 e assim aumenta a glicólise (Mapa 20.1).

A **isoenzima hepática** contém 470 aminoácidos com um sítio regulatório na serina 32. O glucagon, por meio da PKA, fosforila a enzima bifuncional, **inativa a PFK-2 e ativa a F 2,6-bisPase**. Em resumo, **no fígado**, o glucagon causa a queda da concentração de **F 2,6-bisP** durante jejum; assim, a atividade de PFK-1 é reduzida e a inibição de F 1,6-bisPase pela F 2,6-bisP é aliviada, estimulando a gliconeogênese (ver Cap. 23). No entanto, no estado pós-prandial, quando a razão insulina/glucagon é alta, ocorre desfosforilação de PFK-2/F 2,6-bisPase, PFK-2 é ativada e F 2,6-bisP é formada. Esta última estimula a PFK-1 e, portanto, a glicólise, fornecendo piruvato para a síntese de ácidos graxos (ver Cap. 21).

A isoenzima do **músculo esquelético** é a relação mais pobre do trio. Ela consiste em apenas 450 aminoácidos e não tem sítios ativos de fosforilação seja na serina 32 seja na 466. Porém, ela é simplesmente regulada pela disponibilidade de frutose 6-fosfato (F6-P). Quando F6-P é abundante, PFK-2 está ativada, **F 2,6-bisP** é formada, PFK-1 é estimulada e a glicólise é aumentada (ver Cap. 22).

Piruvato-cinase

Os efeitos inibitórios (ou alostéricos) da alanina e do glucagon (AMP cíclico/ fosforilação mediada pela PKA) sobre a **isoenzima hepática** da piruvato-cinase estão sobretudo comprometidos com o direcionamento da via glicolítica para o modo gliconeogênico (Cap. 23). **OBS.:** a **isoenzima muscular** da piruvato-cinase não é inibida pela alanina nem pelo piruvato. Assim, a alanina poderá ser formada quando estiver funcionando o ciclo da glicose alanina (Cap. 36). Também a isoenzima do **músculo** não está sujeita a regulação por fosforilação.

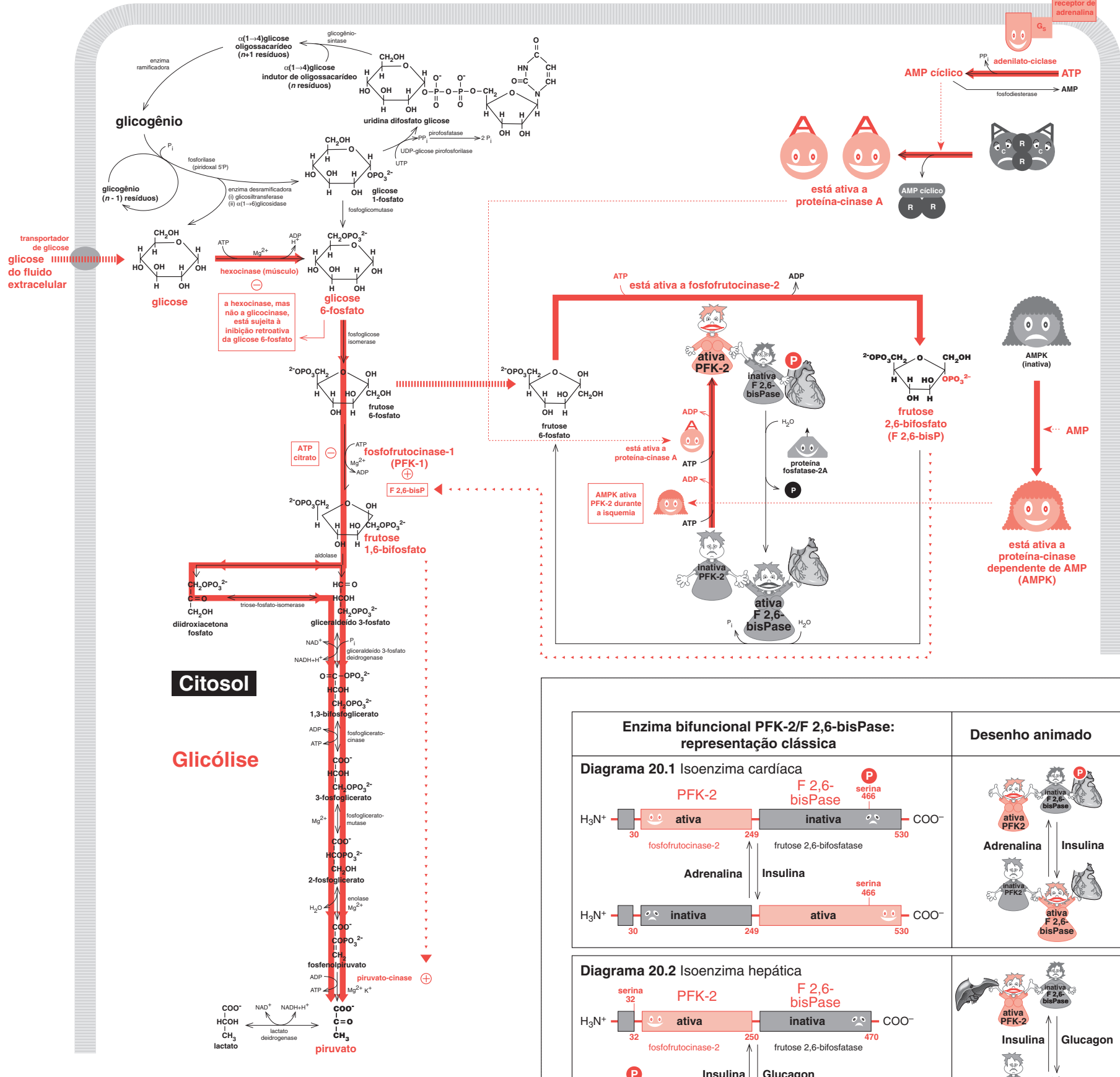
A frutose 1,6-bifosfato ativa a piruvato-cinase alostericamente pela estimulação durante a alimentação. Isso tem vantagens óbvias para o metabolismo energético do **músculo** em exercício por meio do aumento do fluxo glicolítico no fim da respectiva via. No **fígado**, esse efeito estimulatório da frutose 1,6-bifosfato no decorrer da alimentação pode sobrepujar o efeito inibidor da alanina sobre a piruvato-cinase.

Referência

Para uma revisão da enzima bifuncional PFK-2/F 2,6 bisPase, ver:

El-Maghrabi R.M., Noto F., Wu N. e Manes N. 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase: suiting structure to need, in a family of tissue-specific enzymes (2001) *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4, 411-418.

adrenalina (músculo cardíaco)



Mapa 20.1

Enzima bifuncional PFK-2/F 2,6-bisPase: representação clássica	Desenho animado
<p>Diagrama 20.1 Isoenzima cardíaca</p> <p>PFK-2 (fosfofrutocinase-2) e F 2,6-bisPase (frutose 2,6-bisfosfatase) são representadas como uma única enzima bifuncional. A serina 466 é o sítio de fosforilação. Adrenalina promove a fosforilação, inativando a enzima. Insulina promove a desfosforilação, ativando a enzima.</p>	<p>Adrenalina inativa a enzima (PFK-2/F 2,6-bisPase). Insulina ativa a enzima (PFK-2/F 2,6-bisPase).</p>
<p>Diagrama 20.2 Isoenzima hepática</p> <p>A serina 32 é o sítio de fosforilação. Insulina promove a fosforilação, inativando a enzima. Glucagon promove a desfosforilação, ativando a enzima.</p>	<p>Insulina inativa a enzima (PFK-2/F 2,6-bisPase). Glucagon ativa a enzima (PFK-2/F 2,6-bisPase).</p>
<p>Diagrama 20.3 Isoenzima de músculo esquelético</p> <p>A enzima é regulada por feedback: alta concentração de F 6-P inativa a enzima, enquanto baixa concentração de F 6-P ativa a enzima.</p>	<p>Alta concentração de F 6-P inativa a enzima (PFK-2/F 2,6-bisPase). Baixa concentração de F 6-P ativa a enzima (PFK-2/F 2,6-bisPase).</p>

Glicólise e via da pentose colaboram no fígado para fabricar lipídeos

21

Mapa 21.1 (página ao lado)
Metabolismo de glicose a lipídeos.

O fígado é a grande fábrica bioquímica do corpo

O fígado, em termos metabólicos, é o grande provedor e protetor, como se desempenhasse o papel de mãe, pai e avó. As amplas funções hepáticas incluem uma importante participação na homeostasia da glicose durante a alimentação e o jejum. Por exemplo, após uma refeição, quando muita glicose é entregue ao fígado pela circulação da veia porta hepática, a glicose é metabolizada a glicogênio e estocada no fígado. Também, durante o período de jejum que se segue à refeição, a glicose é metabolizada a triacilgliceróis, tais como tripalmitina (ver Mapa 21.1), que são exportados para o tecido adiposo como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) para estocagem até se tornarem necessários no período do jejum.

Glicólise trabalha em parceria com a via da pentose fosfato na produção de precursores necessários à síntese de ácidos graxos

Diferentemente da maioria dos tecidos, por exemplo, músculos e tecido nervoso, o fígado não pratica a glicólise para energia metabólica; em vez disso, depende da β -oxidação dos ácidos graxos para suprir o ATP necessário à via biossintética, como gliconeogênese e síntese da ureia (ver Cap. 49). Por sua vez, no fígado, a glicólise trabalha em parceria com a via da pentose fosfato para produzir piruvato, que é decarboxilado oxidativamente a acetil-CoA, que é a precursora da síntese de ácidos graxos. Entretanto, quando existe abundância de glicose, **a concentração de ATP e citrato é aumentada e esses dois compostos restringem a via glicolítica no estágio da fosfofrutocinase-1 (PFK-1)** (ver Cap. 11). Essa obstrução ao fluxo glicolítico significa que a glicose 6-fosfato é desviada para a via da pentose fosfato, onde forma gliceraldeído 3-fosfato e frutose 6-fosfato. O destino dessa frutose 6-fosfato está descrito a seguir, na seção sobre fosfofrutocinase-1.

Glicose transportada para dentro dos hepatócitos

Os hepatócitos têm o transporte facilitado pela proteína GLUT2, que possui um altíssimo K_m para glicose de 20 mmol/L. A **síndrome de Fanconi-Bickel** é um tipo raro de doença relacionada a estocagem de glicogênio (tipo XI) causada por GLUT2 anormal, presente no fígado, nos intestinos, nas células tubulares renais e nas células β do pâncreas. Devido ao liga-desliga do transporte de glicose, os pacientes sofrem acúmulo **hepatorrenal de glicogênio** e **hipoglicemia**, enquanto, no estado pós-prandial, experimentam **hiperglicemia temporária**.

Glicocinase

Conforme mencionado no Capítulo 20, **no fígado** a glicose é fosforilada a glicose 6-fosfato pela **glicocinase**. Essa enzima tem um $K_{0,5}$ para glicose de 10 mmol/L. Em outras palavras, tem baixa afinidade com a glicose e está destinada a dar conta da enorme onda (≈ 15 mmol/L) de glicose aportando ao fígado pela veia porta hepática após alimentação. A glicose 6-fosfato formada pode, agora, sintetizar glicogênio (Caps. 7 e 16). Entretanto, assim que os estoques de glicogênio do fígado estiverem repletos, a glicose 6-fosfato é metabolizada pela **via da pentose fosfato** (ver a seguir).

Recentemente foi mostrado que, no fígado, a glicocinase é inativada por sequestro pela proteína regulatória da glicocinase (GKRP), que é ligada ao núcleo do hepatócito. Frutose 1-fosfato ou concentrações pós-prandiais de glicose bastante altas liberam glicocinase da sua proteína regulatória, e essa glicocinase ativada é translocada para o citosol. Esse drástico e insólito mecanismo de controle está descrito no Capítulo 48.

A via da pentose fosfato

A via da pentose fosfato desempenha um importante papel no fígado, especialmente por promover energia redutora sob forma de NADPH. A formação

de triacilgliceróis necessita um suprimento de energia redutora na forma de NADPH (ver Mapa 21.1), como ocorre para a biossíntese de colesterol (Cap. 32). Também o NADPH é necessário ao fígado para manter um suprimento de glutatona reduzida como defesa contra danos oxidativos (Cap. 12).

A estequiometria da via da pentose fosfato é mais bem compreendida seguindo o destino de três moléculas de glicose, como mostra o Mapa 21.1. As três moléculas de glicose são fosforiladas pela glicocinase a glicose 6-fosfato, que é oxidada pela glicose desidrogenase 6-fosfato, dando origem a três NADPH e 6-fosfogliconato. Este, então, é oxidado e decarboxilado pela 6-fosfogliconato desidrogenase, formando outros três NADPH e ribulose 5-fosfato, e três carbonos são perdidos sob forma de CO_2 . A ribulose 5-fosfato é metabolizada mais tarde, por uma série de reações, até o produto final, gliceraldeído 3-fosfato e duas moléculas de frutose 6-fosfato.

Portanto, são estes os produtos da via da pentose fosfato: gliceraldeído 3-fosfato e frutose 6-fosfato. Claramente não existe dificuldade para que o primeiro seja metabolizado pela glicose a piruvato. Entretanto, o leitor pode ficar intrigado pelo fato de frutose 6-fosfato estar **acima** da PFK-1 (a qual está inibida por ATP e citrato [ver Cap. 11]) e assim aparentemente incapaz de prosseguir o metabolismo glicolítico. A resposta a esse enigma depende da regulação da PFK-1, que é apresentada a seguir.

Fosfofrutocinase-1 (PFK-1)

Como exposto, o problema reside no fato de ATP e citrato inibirem PFK-1. E a frutose 6-fosfato formada pela via da pentose fosfato está acima desse bloqueio. A questão é: como pode essa frutose 6-fosfato ser metabolizada pela glicólise a piruvato e direcionada a ácido graxo? A resposta a essa difícil situação é **frutose 2,6-bifosfato (F 2,6-bisP)**, produzida no fígado pela isoenzima bifuncional fosfofrutocinase-2/frutose 2,6-bifosfatase (PFK-2/F2,6-bisPase), descrita no Capítulo 20. Ela é um potente estimulador alostérico de PFK-1, a qual então sobrepuja a antiga inibição causada pelo ATP e o citrato. A regulação da PFK-2/F2,6-bisPase está descrita a seguir.

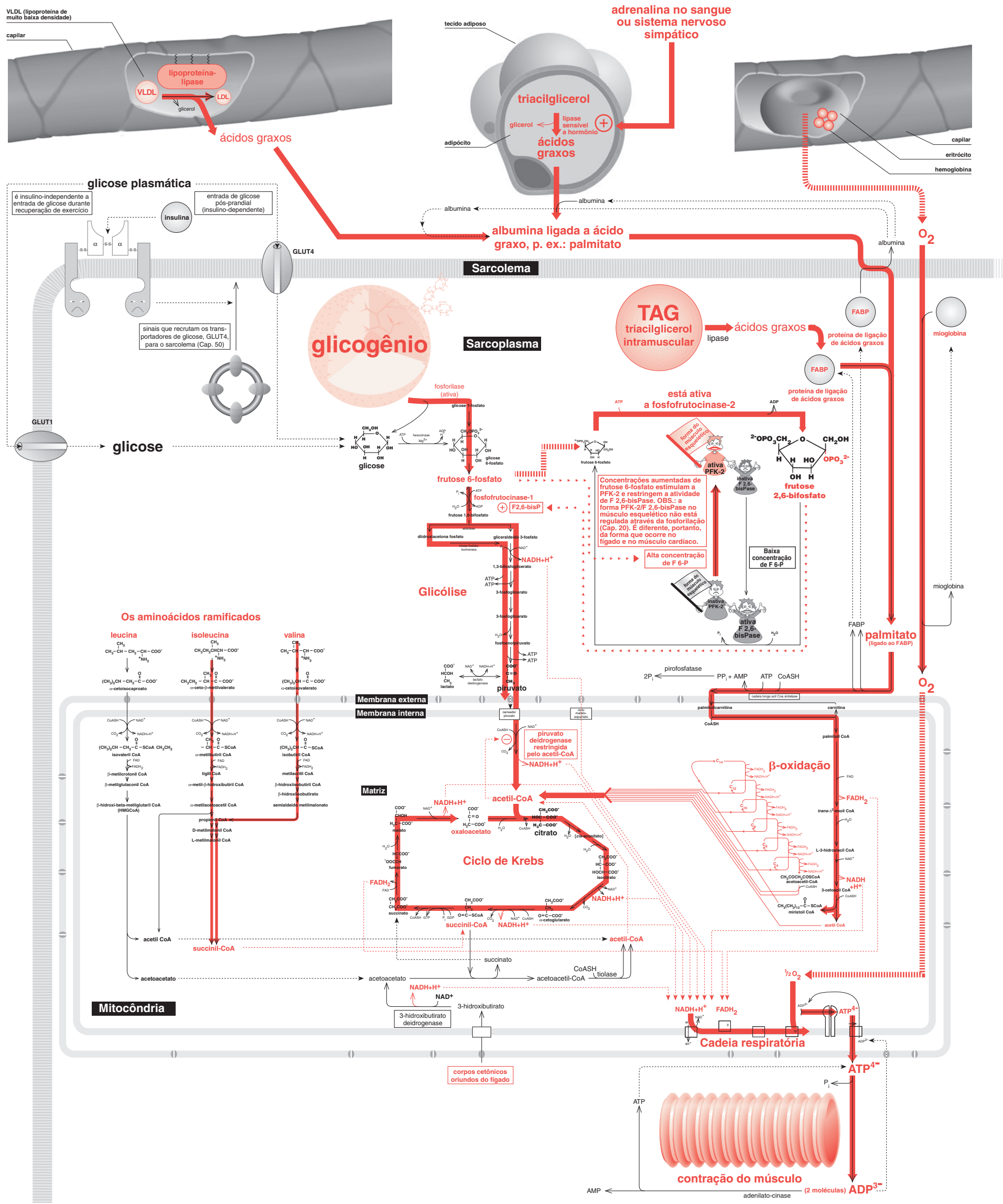
Hoje há evidências de que **ribose 1,5-bifosfato** (formado a partir da ribulose 5-fosfato na cooperativa via da pentose fosfato) estimula a PFK-1 e inibe a enzima opositora, ou seja, a frutose 1,6-bifosfatase.

Fosfofrutocinase-2/frutose 2,6-bifosfatase (PFK-2/F 2,6-bisPase)

Após a alimentação, quando as concentrações de insulina são elevadas, a enzima bifuncional PFK-2/F 2,6-bisPase é desfosforilada pela proteína fosfatase 2A. Isso causa a ativação da PFK-2, que resulta em produção de F 2,6-bisP, a qual estimula a PFK-1 e aumenta a taxa de glicólise, conforme foi descrito. Existe evidência de cooperação posterior com a via da pentose fosfato, na qual **xilulose 5-fosfato** eleva a desfosforilação de PFK-2/F 2,6-bisPase.

Piruvato-cinase (PK)

Durante a alimentação a piruvato-cinase (PK) está alostericamente estimulada pela frutose 1,6-bifosfato, em um exemplo de estimulação relacionada ao progresso da refeição. Isso ajuda a sobrepujar a inibição alostérica do PK hepático originado pela alanina formada durante o jejum. Além disso, a insulina ativa a proteína fosfatase-2A, que desfosforila e ativa a PK hepática, revertendo seu estado inativo fosforilado que predomina durante o jejum.



Regulação da gliconeogênese

23

Gliconeogênese mantém a concentração sanguínea de glicose durante período pós-prandial e jejum prolongado

Glicogênio hepático é a primeira e mais importante reserva mantenedora da concentração sanguínea de glicose durante o período pós-prandial. Entretanto, uma vez exaurida essa reserva, a glicose tem de ser fabricada por meio de precursores não oriundos de carboidratos. Vimos que a mais abundante reserva de combustível, os ácidos graxos dos triacilgliceróis, não pode ser convertida em glicose pelos mamíferos (ver Cap. 14). Contudo, glicose pode ser obtida do glicerol, do lactato e dos aminoácidos formados pela proteólise de proteínas musculares (ver Caps. 8 e 36). Esse processo é conhecido como gliconeogênese e ocorre, sobretudo, no fígado, mas durante jejum prolongado ele também é ativo no córtex renal.

Mapa 23.1: Regulação da gliconeogênese

A gliconeogênese depende da oxidação dos ácidos graxos

A gliconeogênese, que opera durante o jejum prolongado, está ligada a mobilização de lipídeos e oxidação de ácidos graxos; por exemplo, a oxidação do **palmitato** na mitocôndria. Essa oxidação resulta em formação de ampla quantidade de acetil-CoA, NADH e ATP, com os seguintes efeitos sobre as reações mitocondriais:

- 1 **Isocitrato desidrogenase** é inibida pelo NADH.
- 2 **Piruvato desidrogenase** é inibida por acetil-CoA, ATP e NADH.
- 3 **Piruvato carboxilase** é estimulada pela acetil-CoA.
- 4 O equilíbrio da reação **malato desidrogenase** mitocondrial é deslocado a favor da redução do oxaloacetato malato.
- 5 **ATP** (e **GTP**, via reação de nucleosídeo difosfato cinase) oriundo do β -oxidação e da cadeia respiratória é usado como cossustrato para as reações de piruvato carboxilase, fosfoenolpiruvato e fosfoglicerato-cinase.

Precursores gliconeogênicos

Aminoácidos, sobretudo **alanina**, são precursores importantes da gliconeogênese, mas primeiro precisam ser metabolizados a oxaloacetato citosólico (ver Cap. 38). **Glicerol**, derivado dos triacilgliceróis no tecido adiposo branco, também é um importante precursor gliconeogênico. Ele é fosforilado no fígado pela **glicerol-cinase**, formando glicerol 3-fosfato, o qual, por sua vez, é oxidado pela glicerol 3-fosfato desidrogenase para formar o intermediário gliconeogênico **diidroxiacetona fosfato**. Finalmente, o **lactato**, produzido, por exemplo, por meio da glicólise anaeróbica nos eritrócitos ou nos músculos, também é usado para a gliconeogênese.

Regulação hormonal da gliconeogênese

Glucagon é um importante hormônio para o início do estado pós-prandial. Ele estimula a *lipase sensível a hormônio* por meio da ação da proteína-cinase A.

Além disso, o glucagon inibe a piruvato-cinase pelo mesmo mecanismo, restringindo, desse modo, a glicólise. É também efetivo sobre a síntese de certas enzimas: incrementa a síntese de aminotransferases, fosfoenolpiruvato carboxilase e glicose 6-fosfatase, as quais favorecem a gliconeogênese.

Enzimas reguladoras

Piruvato carboxilase

Piruvato carboxilase, que converte piruvato a oxaloacetato, é estimulada pela acetil-CoA. **OBS.:** a piruvato desidrogenase, que disputa o piruvato como substrato, está inativada pela acetil-CoA.

Fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK)

PEPCK decarboxila o oxaloacetato a fosfoenolpiruvato (PEP). Isso requer GTP, que pode ser obtido do ATP pela reação de nucleosídeo difosfato cinase. PEPCK hepática tem uma contribuição importante na homeostase da glicose. Durante o período pós-prandial, a atividade da PEPCK é induzida em poucos minutos pelo glucagon. Glicocorticóides (p. ex., cortisol) também induzem PEPCK, que estimula a produção de glicose por meio da gliconeogênese. No entanto, após refeições, a insulina inibe rapidamente a expressão gênica da PEPCK.

Em teoria, PEP poderia ser convertido a piruvato, entrar no ciclo de Krebs como oxaloacetato e ser reconvertido a PEP em um ciclo fútil. Isso não ocorre porque a piruvato-cinase hepática está inativada pela proteína-cinase A (devido ao glucagon), além de também estar inibida pela alanina, que adquire volume em condições gliconeogênicas (ver Cap. 36).

Frutose 1,6-bifosfatase (F 1,6-bisPase)

A regulação dessa enzima foi mencionada no Capítulo 20. **F 1,6-bisPase** é **inibida por frutose 2,6-bifosfato (F 2,6-bisP)**. O glucagon, secretado pelas células α do pâncreas em resposta à baixa concentração de glicose sanguínea, estimula a quebra F 2,6-bisP no fígado por meio da ação da proteína-cinase A sobre a atividade da frutose 2,6-bifosfatase (F 2,6-bisPase) (ver Cap. 20). A remoção do inibidor alostérico F 2,6-bisP resulta no aumento da atividade F 1,6-bisPase. A queda de F 2,6-bisP também causa redução da atividade de PFK-1 e posterior redução na glicólise. Deficiência de F 1,6-bisPase está descrita no Capítulo 48.

Glicose 6-fosfatase

A glicose 6-fosfatase está localizada sobre a superfície interna da membrana dos retículos endoplasmáticos, nas células hepáticas (ver Diag. 23.1). Seu substrato, a glicose 6-fosfato, é deslocado, por um transportador, do citosol para dentro do lúmen do retículo endoplasmático, no qual é hidrolisado a glicose e fosfato inorgânico (P_i). Os produtos dessa reação são, então, levados ao citosol por um transportador de glicose GLUT7 e um transportador de fosfato inorgânico (P_i). A doença de estocagem de glicogênio Tipo I é devida a deficiência da atividade de glicose 6-fosfatase (ver Cap. 16).

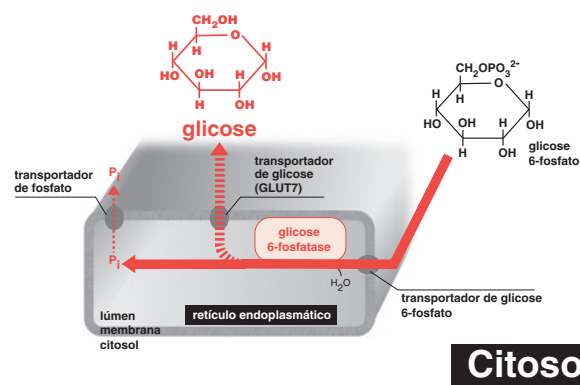


Diagrama 23.1 Glicose 6-fosfatase está localizada dentro da membrana do retículo endoplasmático rugoso. **OBS.:** os ribossomos não são mostrados.

Regulação do ciclo de Krebs

24

Ciclo de Krebs – a junção central do metabolismo

O ciclo de Krebs é encontrado em quase todas as células dos mamíferos, com a notável exceção dos eritrócitos maduros, os quais não têm mitocôndrias. Esse ciclo oxida acetil-CoA oriunda de carboidratos, corpos cetônicos, ácidos graxos e aminoácidos, produzindo NADH e FADH₂ destinados à síntese de ATP na cadeia respiratória. Além disso, os componentes desse ciclo estabelecem ligações essenciais com as vias para gliconeogênese, lipogênese e metabolismo de aminoácidos. Por consequência, a regulação do ciclo de Krebs deve satisfazer as diversas demandas metabólicas dessas vias, em vários tecidos com suas funções específicas. Por exemplo, a glicose é o combustível primordial devido a seu papel vital como um substrato respiratório. Como tem capacidade limitada de estocar carboidrato, nosso corpo precisa ser conservado e não exaurido em situações de exercício em que excesso de combustível é exigido pelos músculos. Felizmente, esses tecidos podem utilizar ácidos graxos como fonte alternativa de energia. A piruvato desidrogenase (PDH) pode ser considerada como o “Ministro para conservação de glicose”, visto que determina quando o piruvato (que é derivado de carboidratos ou de aminoácidos) entra ou não para oxidação no ciclo de Krebs.

A atividade do ciclo de Krebs é controlada pela regulação da piruvato desidrogenase e da isocitrato desidrogenase.

Regulação do complexo piruvato desidrogenase (PDH)

A piruvato desidrogenase, embora não seja um componente do ciclo de Krebs, comanda a regulação do fluxo de metabólitos glicolíticos no ciclo. É um complexo multienzimático formado por três componentes. Essas enzimas (E₁, piruvato desidrogenase; E₂, acetil transferase; e E₃, diidrolipoil desidrogenase) são responsáveis pela decarboxilação do piruvato, transferindo o resíduo acetil para a CoA e, assim, formar a acetil-CoA, e regenerando mais oxidativamente o lipoato, um intermediário envolvido no processo. Associadas ao mencionado complexo estão duas enzimas que têm papel regulador (ver Diag. 24.1). Uma, a PDH cinase, é uma proteína-cinase própria para a PDH. Seu papel é fosforilar e, assim, inativar a piruvato desidrogenase componente do complexo. A outra, a PDH fosfatase, é uma PDH fosfatase específica que sobrepuja essa inibição pela remoção de grupos fosfato, dessa forma ativando a PDH. Além disso, PDH é regulada pela disponibilidade de suas coenzimas NAD⁺ e CoA; em outras palavras, sua atividade decresce quando prevalecem altas taxas de NADH/NAD⁺ e acetil-CoA/CoA.

Diagrama 24.1: Regulação de PDH por meio de fosforilação e desfosforilação

Quando a carga de energia das células é alta, isto é, a razão de ATP/ADP é aumentada, a PDH cinase está ativa. E₁ é então fosforilada em três sítios e sua atividade é inibida. Já a PDH cinase é inibida pelo piruvato, e isso promove a ativação da PDH na presença do respectivo substrato.

No músculo, a PDH fosfatase é ativada durante a contração muscular, quando concentrações de íons de cálcio estão aumentadas no citosol e nas mitocôndrias. No tecido adiposo, a PDH fosfatase é ativada pela insulina. Em ambos os casos, a desfosforilação de PDH ocorre e sua atividade é estimulada.

Isocitrato desidrogenase (ICDH)

A ICDH é inibida pela razão de NADH/NAD⁺ que prevalece em alto estado energético. Quando ICDH é inibida, o fluxo através desse setor do ciclo de Krebs é restrito.

O ciclo dos nucleotídeos de purina

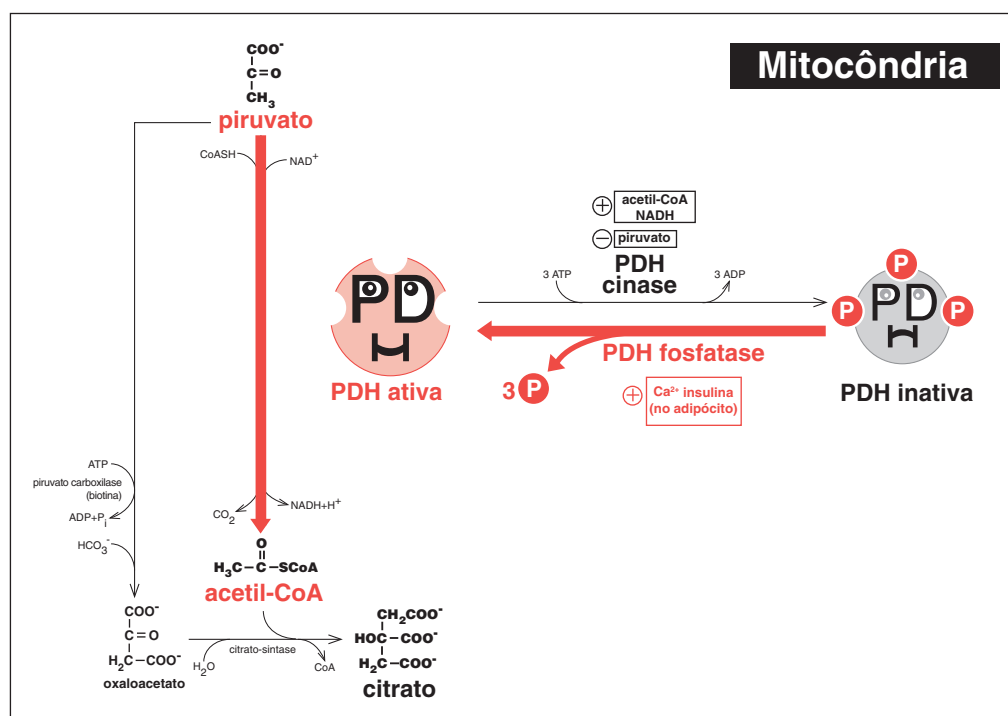
Quando amplas quantidades de acetil-CoA estão disponíveis para oxidação pelo ciclo de Krebs, a disponibilidade de oxaloacetato para a reação da citrato-sintase pode se tornar um fator taxa-limitante. É sabido que o ciclo dos nucleotídeos de purina, descrito pela primeira vez por Lowenstein, é muito ativo no músculo durante exercício (ver Mapa 24.1). Esse ciclo gera fumarato a partir do aspartato na presença de GTP, em circunstâncias em que a concentração de AMP está aumentada (i. e., quando a concentração de ATP está diminuída, como ocorre na contração muscular). Assim, o ciclo dos nucleotídeos de purina, por meio do fumarato, fornece um anaplerótico suprimento de malato mitocondrial para produzir oxaloacetato, em um esforço de equilibrar o abundante suprimento de acetil-CoA apresentado para oxidação pelo ciclo de Krebs.

Como seria esperado, pacientes com deficiência muscular de AMP deaminase (deficiência de mioadenilato deaminase) sofrem câibras e mialgias e fatigam-se rapidamente após exercício. A atividade de AMP deaminase em outros tecidos desses pacientes é normal.

O ciclo glicose-ácido graxo

Esse ciclo foi descrito, em 1963, por Randle, Garland, Hales e Newsholme. Entretanto, não é um ciclo de metabólitos intermediários, como o ciclo de Krebs, porém demonstra que a relação entre ácidos graxos e glicose é integrada e recíproca. Essa relação explica o fato de, se tiver de escolher entre glicose e ácido graxo como combustível, o músculo irá preferir ácidos graxos; além disso, existem mecanismos para restringir o metabolismo da glicose. Isso ocorre porque a β-oxidação de ácidos graxos aumenta a concentração das razões de acetil-CoA/CoA, NADH/NAD⁺ e ATP/ADP, que inibem PDH (ver Mapa 24.1 e Diag. 24.1) e previnem a oxidação de piruvato (oriundo da glicólise), conservando, assim, a glicose. Esse movimento é especialmente importante durante o jejum prolongado. Todavia, a

desvantagem é que, após a alimentação, quando existe abundância de glicose e ácidos graxos, esse processo reduz a absorção da glicose pelo músculo e contribui para resistência à insulina (ver Caps. 53 e 54).



Referência

Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N. & Newsholme E.A. (1963) The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances or diabetes mellitus. *Lancet* (i), 785-89.

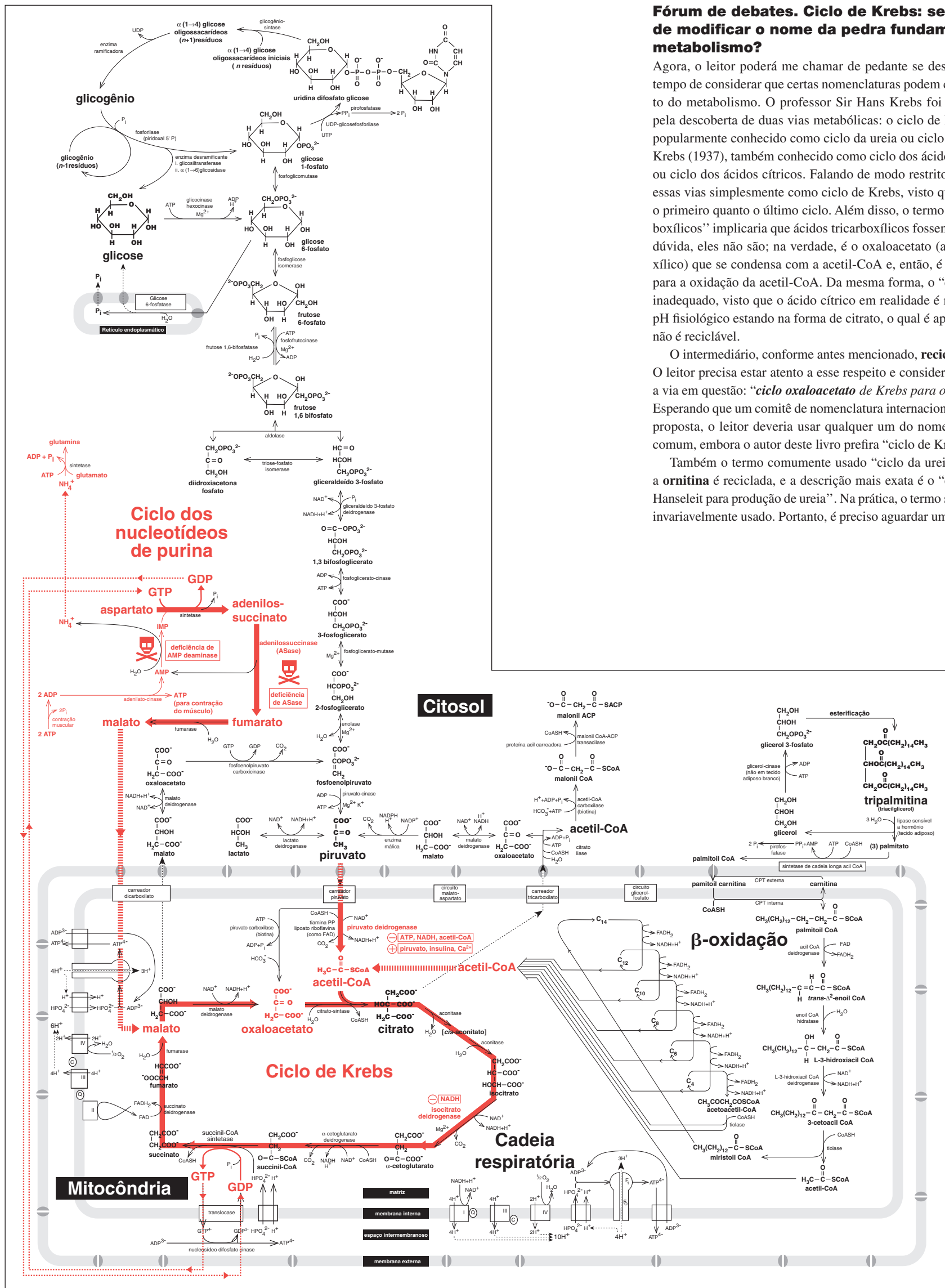
Diagrama 24.1 Regulação da piruvato desidrogenase por meio de fosforilação e desfosforilação.

Fórum de debates. Ciclo de Krebs: seria o momento de modificar o nome da pedra fundamental do metabolismo?

Agora, o leitor poderá me chamar de pedante se desejar, mas acho que já é tempo de considerar que certas nomenclaturas podem confundir o entendimento do metabolismo. O professor Sir Hans Krebs foi o principal responsável pela descoberta de duas vias metabólicas: o ciclo de Krebs Henseleit (1923), popularmente conhecido como ciclo da ureia ou ciclo da ornitina; e o ciclo de Krebs (1937), também conhecido como ciclo dos ácidos tricarboxílicos (TCA) ou ciclo dos ácidos cítricos. Falando de modo restrito, é ambíguo referir-se a essas vias simplesmente como ciclo de Krebs, visto que este poderia ser tanto o primeiro quanto o último ciclo. Além disso, o termo “ciclo dos ácidos tricarboxílicos” implicaria que ácidos tricarboxílicos fossem recicláveis, o que, sem dúvida, eles não são; na verdade, é o oxaloacetato (a base do ácido dicarboxílico) que se condensa com a acetil-CoA e, então, é reciclado, prosseguindo para a oxidação da acetil-CoA. Da mesma forma, o “ciclo do ácido cítrico” é inadequado, visto que o ácido cítrico em realidade é muito importante para o pH fisiológico estando na forma de citrato, o qual é apenas um intermediário e não é reciclável.

O intermediário, conforme antes mencionado, **reciclável**, é o **oxaloacetato**. O leitor precisa estar atento a esse respeito e considerar o seguinte nome para a via em questão: **“ciclo oxaloacetato de Krebs para oxidação de acetil-CoA”**. Esperando que um comitê de nomenclatura internacional adote (ou ignore) essa proposta, o leitor deveria usar qualquer um dos nomes insatisfatórios de uso comum, embora o autor deste livro prefira “ciclo de Krebs”.

Também o termo comumente usado “ciclo da ureia” é inadequado, já que a **ornitina** é reciclada, e a descrição mais exata é o **“ciclo da ornitina Krebs Henseleit para produção de ureia”**. Na prática, o termo sucinto “ciclo da ureia” é invariavelmente usado. Portanto, é preciso aguardar uma futura reconsideração.



Mapa 24.1 Regulação do ciclo de Krebs.

Regulação da oxidação de ácidos graxos: recrutamento de ácidos graxos do tecido adiposo

25

Mapa 25.1 (página ao lado)
O ciclo do triacilglicerol-ácido graxo.

Durante exercícios, períodos de estresse ou jejum prolongado, as reservas de triacilglicerol do tecido adiposo são mobilizadas sob a forma de ácidos graxos para a oxidação como combustível da cadeia respiratória. Esse processo é análogo à mobilização de glicogênio como unidades de glicose; isso ocorre sob circunstâncias similares e sob controle hormonal semelhante.

Ácido graxo é um substrato energético muito importante no músculo vermelho. No fígado, são metabolizados a corpos cetônicos. Dado serem hidrofóbicos, os ácidos graxos são transportados no sangue ligados a albumina.

Eles podem servir como combustível respiratório para a maioria das células, com a notável exceção do cérebro e dos eritrócitos, aos quais faltam enzimas para a oxidação de ácidos graxos.

A regulação da utilização dos ácidos graxos parece ser a quatro níveis:

- 1 Lipólise de triacilglicerol para formar os três ácidos graxos.
- 2 Reesterificação de ácidos graxos ou, alternativamente, sua mobilização do tecido adiposo.
- 3 Transporte de ésteres de acil CoA para dentro da mitocôndria.
- 4 Disponibilidade de FAD e NAD⁺ para β-oxidação.

Os dois primeiros itens serão analisados agora e os outros dois serão apresentados no Capítulo 26.

Lipólise no tecido adiposo

A lipólise no tecido adiposo é controlada pela **lipase sensível a hormônio (HSL)**. Essa enzima hidrolisa triacilglicerol a monoacilglicerol, que, por sua vez, é hidrolisado pela **monoacilglicerol-lipase**. No Mapa 25.1, por exemplo, a **tripalmitina** é convertida a três moléculas de **palmitato** e uma molécula de **glicerol**.

A lipólise é estimulada pela **adrenalina** durante exercício e pela **noradrenalina** a partir de nervos noradrenérgicos, e é inibida pela **insulina**. Curiosamente, embora **glucagon** estimule lipólise *in vitro*, esse efeito não ocorre sobre a HSL humana *in vivo* (ver Diag. 25.1). O mecanismo envolve a proteína-cinase A, como descrito no Capítulo 18, a qual estimula HSL e inibe acetil-CoA

Diagrama 25.1 Mobilização dos ácidos graxos no tecido adiposo. A isoforma da acetil-CoA carboxilase encontrada nos tecidos lipogênicos (tecido adiposo, fígado e glândula mamária) é ACC-α. No músculo esquelético e no coração, está presente ACC-β.

carboxilase-α pela fosforilação da serina 77. Também, a proteína-cinase dependente de AMP, que é ativada ao perceber o baixo estado energético das células quando o ATP é hidrolisado a AMP, fosforila as serinas 79, 1.200 e 1.215. Além disso, como uma adaptação a longo prazo a jejum prolongado, o cortisol estimula a síntese de HSL, desse modo aumentando sua concentração e atividade. Já em estado pós-prandial, HSL é inibida pela **insulina**.

Mobilização de ácidos graxos: o ciclo do triacilglicerol-ácido graxo

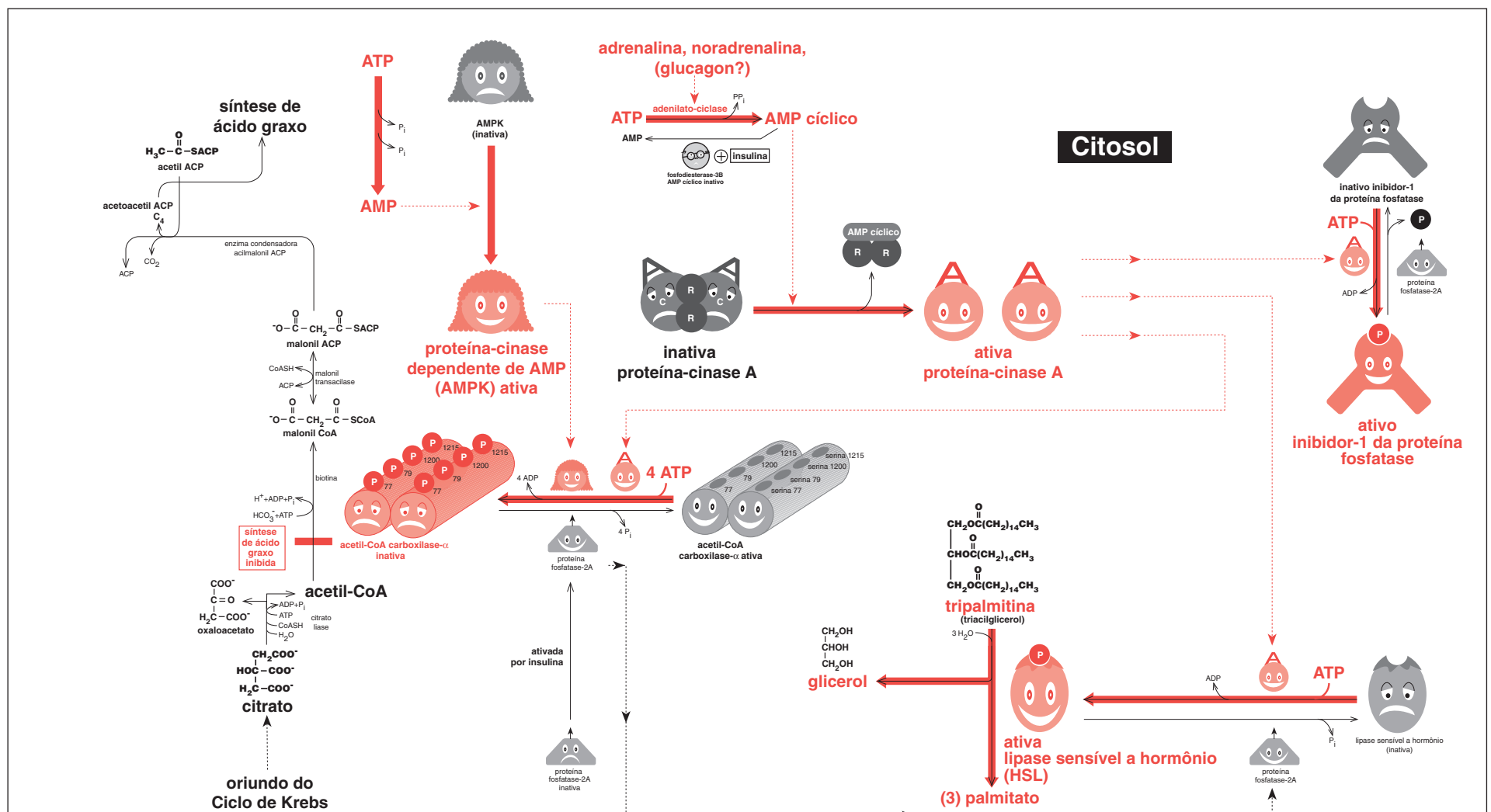
Vimos que o triacilglicerol é hidrolisado pela HSL para **liberar ácidos graxos e glicerol**. Entretanto, a **glicerol-cinase está ausente no tecido adiposo branco e, assim, o glicerol não pode continuar sendo metabolizado (a opinião clássica vê o contrário!)**. Em realidade, o glicerol vai para o fígado, onde a glicerol-cinase hepática forma glicerol 3-fosfato, o qual está pronto para a gliconeogênese.

No tecido adiposo, os **ácidos graxos liberados** pela lipólise terão dois possíveis destinos dentro do adipócito:

- 1 Eles podem ser liberados do adipócito para a β-oxidações em outros tecidos, por exemplo, fígado ou músculo.

- 2 Alternativamente, eles podem ser reesterificados com **glicerol 3-fosfato**. Isso está ilustrado no Mapa 25.1, que mostra como ácidos graxos (p. ex., palmitato) são ativados pela acil CoA sintetase para formar acil CoA. Esta, então, combina-se, primeiro, com **glicerol 3-fosfato** para formar lisofosfatidato e, depois, prossegue por outros intermediários para formar **triacilglicerol**.

A importância da **insulina** na manutenção desse ciclo deve ser notada. O GLUT4, transportador de glicose do tecido adiposo, necessita insulina para ser efetivo; assim, durante jejum, o ciclo é interrompido. Como resultado, glicerol 3-fosfato não é formado pela glicólise, não estando disponível para a reesterificação dos ácidos graxos que foram formados pela HSL. Assim, na ausência de insulina, esses ácidos graxos livres são liberados do adipócito para serem usados em outros tecidos como combustível respiratório.



Oxidação de ácidos graxos e o circuito carnitina

26

Mapa 26.1 (página ao lado)
O circuito carnitina e a β -oxidação de ácidos graxos.

A liberação de ácidos graxos do triacilglicerol no tecido adiposo é regulada pelo *lipase sensível à hormônio* (ver Cap. 25). Os ácidos graxos, ligados a albumina, são, então, transportados ao fígado e aos músculos para utilização. A taxa de entrada dos ácidos graxos nesses tecidos é proporcional a sua concentração no sangue. Em todos os tecidos, a taxa de β -oxidação está regulada pela disponibilidade da coenzima A, que é regenerada de acordo com o uso da acetil-CoA quando da cetogênese no fígado, e pela ação da citrato-sintase no músculo. No fígado, a β -oxidação é regulada pelo controle da recepção mitocondrial de ácidos graxos por meio do circuito carnitina. No músculo, um importante fator regulatório é a disponibilidade das coenzimas NAD^+ e FAD, as quais são regeneradas da forma reduzida no momento em que o ATP estiver sendo produzido pela fosforilação oxidativa nos músculos durante exercícios.

Transporte de ácidos graxos ativados para a matriz mitocondrial através do circuito carnitina é inibido no fígado pela malonil CoA

Ácidos graxos são ativados pela cadeia longa acil CoA sintetase para formar a acil CoA; por exemplo, a **palmitoil CoA**, mostrada no Mapa 26.1. Um sistema de transporte, o **circuito carnitina**, é necessário para permitir que cadeias longas de ácidos graxos atravessem a membrana interior da mitocôndria. **No fígado**, esse transporte é inibido pela **malonil CoA** (há evidências de que isso seja significativo no músculo esquelético e em células β pancreáticas). Visto que a malonil CoA é produzida ao longo da síntese de ácidos graxos, isso assegura que novos ácidos graxos não sejam imediatamente transportados para as mitocôndrias, a fim de serem degradados pela β -oxidação.

O circuito carnitina consiste em **carnitina/acil-carnitina translocase** e **duas carnitina-palmitoil-transferases (CTPs)**: uma **CPT-I** externa e uma **CPT-II** interna. Embora não esteja mostrado no mapa, é possível que, *in vivo*, a CPT-II e a enzima VLCAD (cadeia muito longa de acil CoA deidrogenase), que está ancorada na membrana interna da mitocôndria, estejam contíguas, facilitando a canalização do substrato.

Disponibilidade das coenzimas FAD e NAD^+ para a β -oxidação

As várias acil CoAs deidrogenases (ver a seguir) necessitam suprimentos de FAD, que deve ser regenerado para FADH_2 pela oxidação por meio da **flavo-proteína de transferência de elétrons (FTE)** e da cadeia respiratória. Da mesma forma, as **3-hidroxiacil CoA deidrogenases** da β -oxidação requerem NAD^+ como coenzima. Entretanto, elas terão de competir com as três NAD^+ dependentes de deidrogenases do ciclo de Krebs pelo limitado NAD^+ disponível. No músculo em exercício, quando as duas vias estão altamente ativadas, a β -oxidação poderá ser diminuída devido ao escasso suprimento de NAD^+ .

Acil CoA deidrogenases

As mitocôndrias contêm 4 FAD dependentes de acil CoA deidrogenases, que agem sobre cadeias de ácidos graxos muito longas, longas, médias ou curtas, embora haja alguma sobreposição de especificidade. Recentemente foi descoberto que essas deidrogenases estão presentes na matriz mitocondrial e também em sua membrana interna.

A **VLCAD** (ativa com os ácidos graxos C_{12} a C_{24}) está situada na membrana interna da mitocôndria. Ela tem um grupo protético FAD, que, ao ser reduzido para FADH_2 , transfere seus elétrons para outro grupo protético FAD, o da **flavo-proteína de transferência de elétrons (FTE)**. Esta é uma proteína matriz solúvel (ver Mapa 26.1). Então, os elétrons passam pela **FTE ubiquinona oxirredutase (FTE:QO)**, uma flavoproteína de ferro-enxofre localizada na membrana interna, antes de passar pela ubiquinona (Q) e entrar na cadeia respiratória. **OBS.:** o circuito carnitina é incapaz de transportar **cadeias muito longas de ácidos graxos**, e, então, os principais substratos para as VLCADs na mitocôndria serão apenas os ácidos graxos de **cadeia longa**. A oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa ocorre, de fato, nos peroxissomas (ver Cap. 30).

As outras três acil CoA deidrogenases da matriz mitocondrial são: **cadeia longa de acil CoA deidrogenase (LCAD, C_8 - C_{20})**, **cadeia média de acil CoA deidrogenase (MCAD, C_4 - C_{12})** e **cadeia curta de acil CoA deidrogenase (SCAD, C_4 e C_6)**. **OBS.:** em humanos, a função da LCAD não é bem compreendida e, por isso, não consta do Mapa 26.1).

Δ^2 -Enoil CoA hidratases

A cadeia longa hidratase é parte de uma **enzima trifuncional** (ligada à membrana mitocondrial) que é um hetero-octâmero de quatro subunidades α e quatro subunidades β . A cadeia curta hidratase (também ativa com substratos até C_{16}) está localizada na matriz mitocondrial.

3-Hidroxiacil CoA deidrogenases

Existe uma considerável sobreposição de especificidades entre a **cadeia longa de 3-hidroxiacil CoA deidrogenase (LCHAD)**, que é parte da subunidade α -da **enzima trifuncional**, e a **cadeia curta de hidroxiacil CoA deidrogenase (SCHAD)** da matriz mitocondrial.

3-Oxoacil CoA tiolases (cetotiolases)

Existem três tiolases: (i) uma componente da subunidade β da **enzima trifuncional**; (ii) uma **tiolase “genérica”** encontrada na matriz com ampla atividade cobrindo de C_6 a C_{16} ; (iii) uma tiolase específica para a acetoacetil-CoA.

Deficiências de MCAD e LCHAD

Síndrome da morte súbita infantil

A morte súbita e inexplicável que ocorre na primeira infância durante o sono é conhecida como “morte no berço” ou síndrome da morte súbita infantil (SIDS). Em alguns poucos casos de SIDS, uma possível causa seria deficiência da cadeia média de acil CoA deidrogenase (MCAD) ou da cadeia longa de 3-hidroxiacil CoA deidrogenase (LCHAD). Nessa condição, a β -oxidação é suspensa e é aumentada a oxidação da glicose como um combustível respiratório para enfrentar as demandas de energia (ver Cap. 6). Se as reservas de glicogênio forem exauridas, poderá ocorrer uma hipoglicemia fatal.

Deficiência de MCAD, deficiência de carnitina e metabólitos anormais

Na deficiência de MCAD, ocorre a tendência a acumular os intermediários: (C_{10}) **acil CoA**, (C_8) **acil CoA** e (C_6) **acil CoA**. Por isso, eles são divididos em três direções:

- Podem ser metabolizados pela ω -oxidação, dando origem a ácidos dicarboxílicos, ácido sebáico, ácido subérico e ácido adípico.
- Podem ser conjugados com carnitina, formando conjugados de carnitina que são excretados na urina. Essa perda urinária de conjugados de carnitina pode causar deficiência de carnitina. Por sua vez, isso impossibilita o transporte de ácidos graxos para dentro da mitocôndria e, desse modo, restringe a β -oxidação.
- Ácido subérico e hexanoil CoA podem se conjugar com glicina e formar suberilglicina e hexanoilglicina.

Também a β -oxidação de ácido graxo insaturado, por exemplo, ácido lino-leico, produz Δ^4 -decenoato, o qual se acumula na deficiência de MCAD (ver Cap. 29) e é usado para diagnóstico.

Acidúrias glutáricas

É conveniente mencionar essas anomalias de metabolismo de aminoácidos, porque elas estão ligadas ao metabolismo de ácido graxo.

Acidúria glutárica I

Essa condição é devida a deficiência da glutaril CoA deidrogenase e causa elevação da excreção de glutarato na urina.

Acidúria glutárica II (deficiência múltipla de acil CoA deidrogenase)

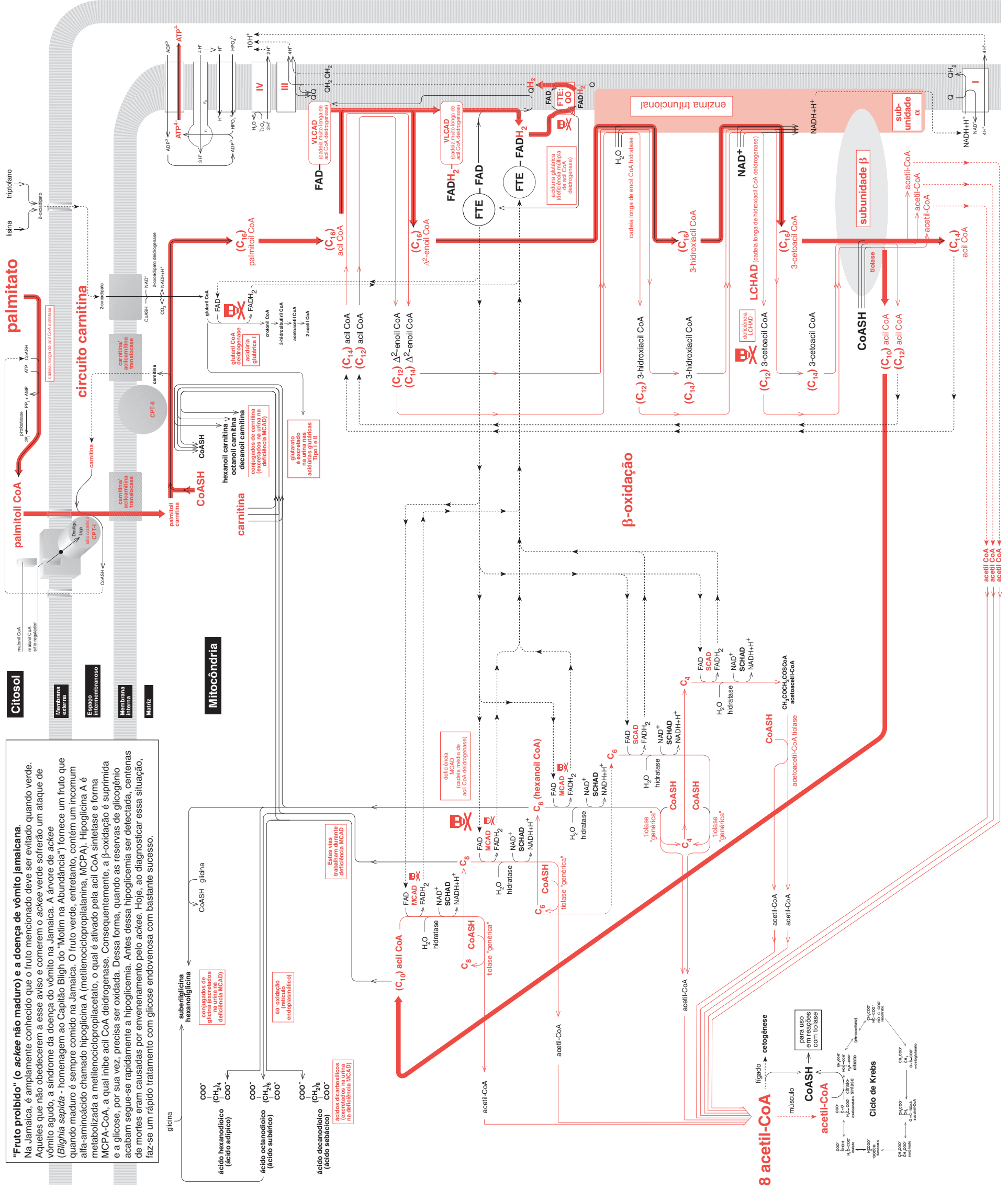
Nessa condição, apesar da glutaril CoA deidrogenase ser normal, o defeito está mais abaixo, no fluxo de equivalentes redutores no nível de FTE ou FTE:QO. Como esses componentes são essenciais para a oxidação dos numerosos intermediários da acil CoA envolvidos tanto no metabolismo de aminoácido como no de ácido graxo, essa condição também tem sido chamada de deficiência múltipla da acil CoA deidrogenase (MADD). Em particular, glutaril CoA (formada pelo metabolismo de lisina e triptofano) acumula quando FTE ou FTE:QO estão em déficit, o que leva ao aparecimento de glutarato na urina (ver Mapa 26.1).

Referência

Eaton S., Bartlett K. & Pourfarzam M. (1996) Review article: Mammalian β -oxidation. *Biochem J.* **320**, 345-57.

"Fruto proibido" (o ackee não maduro) e a doença de vômito jamaicano.

Na Jamaica, é amplamente conhecido que o fruto mencionado deve ser evitado quando verde. Aqueles que não obedecerem a esse aviso e comerem o ackee verde sofrerão um ataque de vômito agudo, a síndrome da doença do vômito na Jamaica. A árvore de ackee (*Blighia sapida* - homenagem ao Capitão Bligh do "Motim na Abundância") fornece um fruto que quando maduro é sempre comido na Jamaica. O fruto verde, entretanto, contém um incozum alfa-aminado chamado hipoglicina A (metilenciclopilalanina, MCPA). Hipoglicina A é metabolizada a metilenciclopilacetato, o qual é ativado pela acil CoA sintetase e forma MCPA-CoA, a qual inibe acil CoA desidrogenase. Conseqüentemente, a β -oxidação é suprimida e a glicose, por sua vez, precisa ser oxidada. Dessa forma, quando as reservas de glicogênio acabam segue-se rapidamente a hipoglicemia. Antes dessa hipoglicemia ser detectada, centenas de mortes eram causadas por envenenamento pelo ackee. Hoje, ao diagnosticar essa situação, faz-se um rápido tratamento com glicose endovenosa com bastante sucesso.



Corpos cetônicos

27

Metabolismo de “vilões” pouco compreendidos

Pacientes diabéticos sabem que a ocorrência de “corpos cetônicos” (i.e., D-3-hidroxiacetato, acetoacetato e acetona) na urina é sinal de perigo, alertando que o diabetes está fora de controle. De fato, em diabetes gravemente descontrolado, se corpos cetônicos forem produzidos em quantidade muito acima do normal, estarão associados com cetoacidose. Nessa complicação de diabetes melito descontrolado, o ácido D-3-hidroxiacetato e o ácido acetoacético são produzidos rapidamente e causam altas concentrações de prótons, os quais ultrapassam o sistema tamponante ácido-base do corpo humano, com a sequente queda do pH sanguíneo. Nesse sentido, esse baixo pH devido aos prótons torna-se altamente nocivo, e não os corpos cetônicos em si.

Até meados de 1960, supunha-se que os corpos cetônicos eram “lixo metabólico” sem qualquer papel fisiológico benéfico. Entretanto, agora se sabe que, durante jejum prolongado, o cérebro utiliza a energia dos corpos cetônicos como combustível em acréscimo à glicose, seu combustível usual. A produção **regulada e controlada** de corpos cetônicos causa o estado conhecido como “cetose”. Na cetose, o pH sanguíneo permanece tamponado em seu limite normal. Trata-se de uma importante adaptação de economia de glicose (e, por isso, preservação de proteína tissular), no jejum prolongado, que compensa a exaustão das reservas de glicogênio. (É preciso lembrar que o cérebro não pode utilizar ácidos graxos como fonte de energia.)

Mapa 27.1: Cetogênese

Nos casos de jejum prolongado, exercício extenuante ou diabetes descontrolado, ocorre o aumento da taxa de produção de corpos cetônicos. Os mais importantes precursores da cetogênese são os ácidos graxos derivados do triacilglicerol. Entretanto, alguns aminoácidos (leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, tirosina e triptofano) também são cetogênicos.

Cetogênese obtida dos triacilgliceróis

Os corpos cetônicos são produzidos nas mitocôndrias do fígado a partir de **ácidos graxos**. Estes, por sua vez, são produzidos pela ação da **lipase sensível a hormônio** sobre os **triacilgliceróis** estocados no tecido adiposo. Os ácidos graxos são submetidos a β -oxidação, originando a **acetil-CoA**. A relação interdependente entre as vias da β -oxidação e da gliconeogênese está enfatizada no Capítulo 23 e ilustrada no Mapa 27.1, o qual mostra como o **oxaloacetato**

mitocondrial é direcionado para a gliconeogênese. Assim, o oxaloacetato, que é necessário para que a reação **citrato-sintase** a acetil-CoA entre no ciclo de Krebs, é dirigido para longe da mitocôndria em direção ao citosol para a gliconeogênese. Consequentemente, existe um fluxo aumentado de acetil-CoA por meio de **acetoacetil-CoA tiolase** em relação a cetogênese.

A cetogênese envolve a reação **acetoacetil-CoA tiolase**, que combina duas moléculas de acetil-CoA para formar **acetoacetil-CoA**. Este último é condensado com uma terceira acetil-CoA pela **HMGCoA-sintase** para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (**HMGCoA**) (ver Mapa 27.1). Finalmente, HMGCoA é quebrada pela **HMGCoA-liase** para formar **acetoacetato** e acetil-CoA. O NADH formado durante a β -oxidação pela L-3-hidroxiacil CoA desidrogenase pode estar acoplado com a redução do acetoacetato para **D-3-hidroxiacetato**, desse modo regenerando NAD⁺. Acetona é produzida por descarboxilação do acetoacetato em reação não-enzimática; além disso, é formada em quantidades relativamente pequenas comparadas com os ácidos.

A taxa de cetogênese está acoplada ao suprimento de ácido graxo e à regulação da β -oxidação, como descrito nos Capítulos 25 e 26.

É considerado que os corpos cetônicos abandonem a mitocôndria por um mecanismo carreador em troca de piruvato.

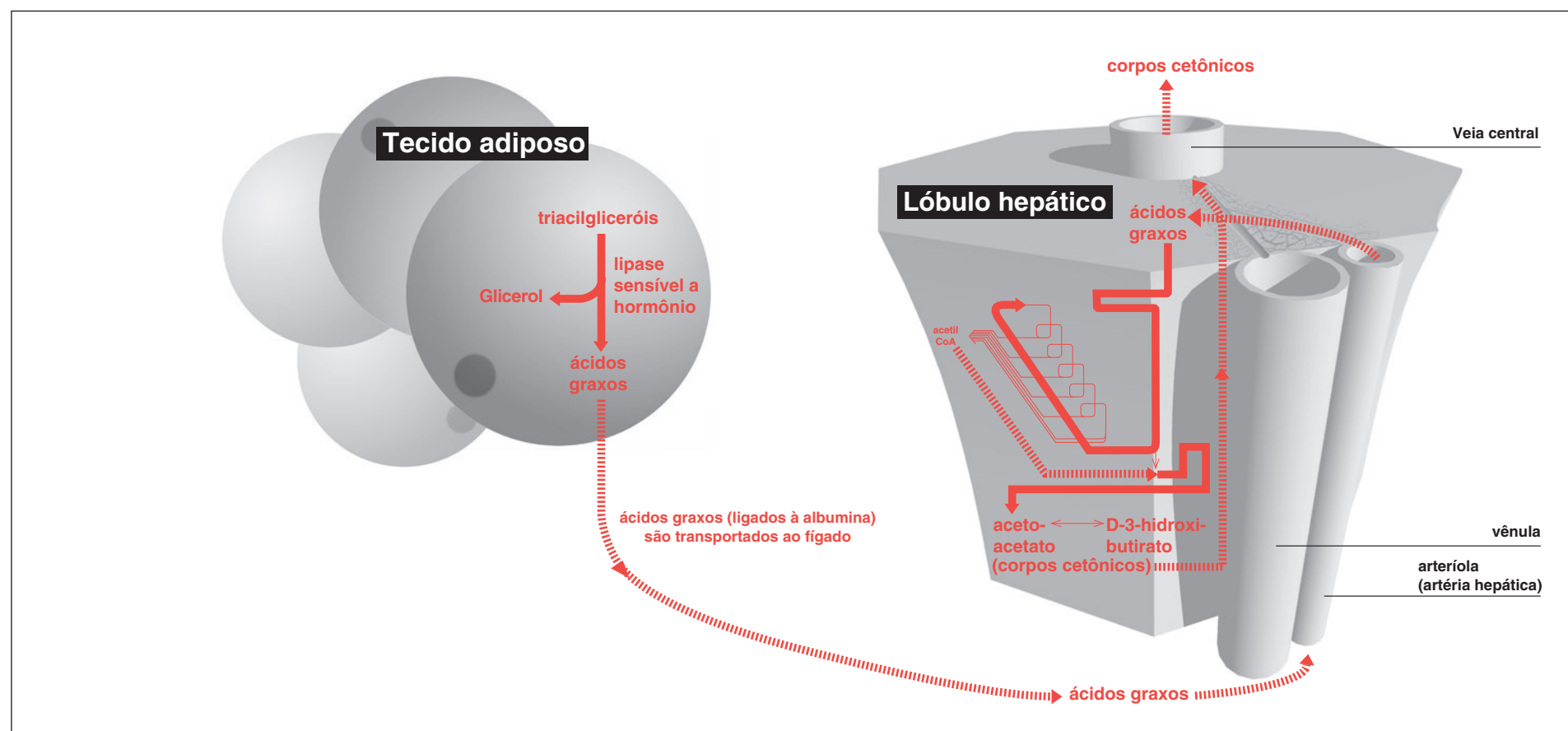
Cetogênese de aminoácidos

Alguns aminoácidos são total ou parcialmente utilizados para cetogênese. Os detalhes dessas vias são mostrados nos Capítulos 36 e 37. O acesso à cetogênese é pela acetil-CoA (isoleucina), pelo acetoacetato (fenilalanina e tirosina), pela HMGCoA (leucina) ou pela acetoacetil-CoA (lisina e triptofano), como está esboçado no Mapa 27.1

Diagrama 27.1: Ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo para a cetogênese no fígado

No estado cetótico, a lipase sensível a hormônio está ativa e triacilgliceróis são hidrolisados a glicerol e ácidos graxos. Esses ácidos graxos liberados abandonam o adipócito e difundem-se no sangue, onde são ligados à albumina e transportados ao fígado. Neste, ocorrem β -oxidação e cetogênese. Os “corpos cetônicos” acetoacetato e D-3-hidroxiacetato produzidos são exportados como combustível para oxidação tissular, especialmente no músculo e no cérebro.

Diagrama 27.1 Mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo para cetogênese no fígado.



Utilização de corpos cetônicos

28

Corpos cetônicos são o combustível do cérebro durante o jejum prolongado

O cérebro tem enorme necessidade de combustível respiratório, cada dia requer cerca de 140 g de glicose, que são equivalentes a aproximadamente 600 kcal (é preciso lembrar que o cérebro não utiliza ácidos graxos como combustível). As grandes quantidades de ATP produzidas no cérebro são necessárias para o mecanismo de bombeamento de sódio, o qual mantém os potenciais da membrana, que, por sua vez, são essenciais para a condução dos impulsos nervosos. Claramente, para se manter vivo, o cérebro deve ser suprido em tempo integral com combustível respiratório.

Durante o jejum prolongado, quando as reservas de glicogênio são exauridas, a taxa de corpos cetônicos produzidos a partir de ácidos graxos do fígado é aumentada e será utilizada pelos tecidos, particularmente pelo cérebro, para gerar ATP. Conseqüentemente, o uso de glicose como fonte de energia para o cérebro foi reduzido de forma considerável. A vantagem de mudar para corpos cetônicos em busca de energia se deve ao fato de que, durante um jejum prolongado, a glicose será obtida pela gliconeogênese a partir da proteína muscular. Isso causa desgaste dos músculos e, portanto, o efeito de “economia de glicose” dos corpos cetônicos foi a importante adaptação ao estresse do jejum prolongado.

Mapa 28.1: Utilização de corpos cetônicos

Corpos cetônicos são primeiramente convertidos a acetil-CoA, que pode, então, ser oxidada pelo ciclo de Krebs. As enzimas necessárias são **D-3-hidroxiacetil-CoA transferase**, **3-cetoacil CoA transferase** e **acetoacetil-CoA tiolase**. Deve ser notado que a 3-cetoacil CoA transferase não é encontrada no fígado. Por isso, o fígado é incapaz de empregar os corpos cetônicos como combustível respiratório. No entanto, embora diversos tecidos estejam habilitados a utilizá-los – em especial músculo e rins –, os corpos cetônicos são particularmente importantes como fonte de energia para o cérebro e demais células nervosas durante jejum prolongado.

Como ilustrado no Mapa 28.1, D-3-hidroxiacetil-CoA transferase está ligada à membrana interna mitocondrial, onde catalisa a formação de acetoacetato a partir do D-3-hidroxiacetil-CoA. Então, na presença de 3-cetoacil CoA transferase, CoA

é retirada da succinil-CoA para formar acetoacetil-CoA. A seguir, na presença de CoA e acetoacetil-CoA tiolase, a acetoacetil-CoA é clivada para dar origem a duas moléculas de acetil-CoA destinadas a oxidação no ciclo de Krebs.

ATP obtido por oxidação completa de D-3-hidroxiacetil-CoA

OBS.: o cálculo que segue utiliza os valores “não-inteiros” para as razões P/O (ver Cap. 3). A oxidação de D-3-hidroxiacetil-CoA gera duas moléculas de acetil-CoA que rendem o valor líquido de 21,25 moléculas de ATP, da seguinte forma:

	ATP produzido
D-3-hidroxiacetil-CoA tiolase	
1 NADH	2,5
Ciclo de Krebs	
6 NADH	15
2 FADH ²	3
Succinil-CoA sintase (via GTP)	1
Porém, um H ⁺ é usado pelo carreador fosfato	
Isso é equivalente à perda de 0,25 ATP	- 0,25
Total	21,25 ATPs

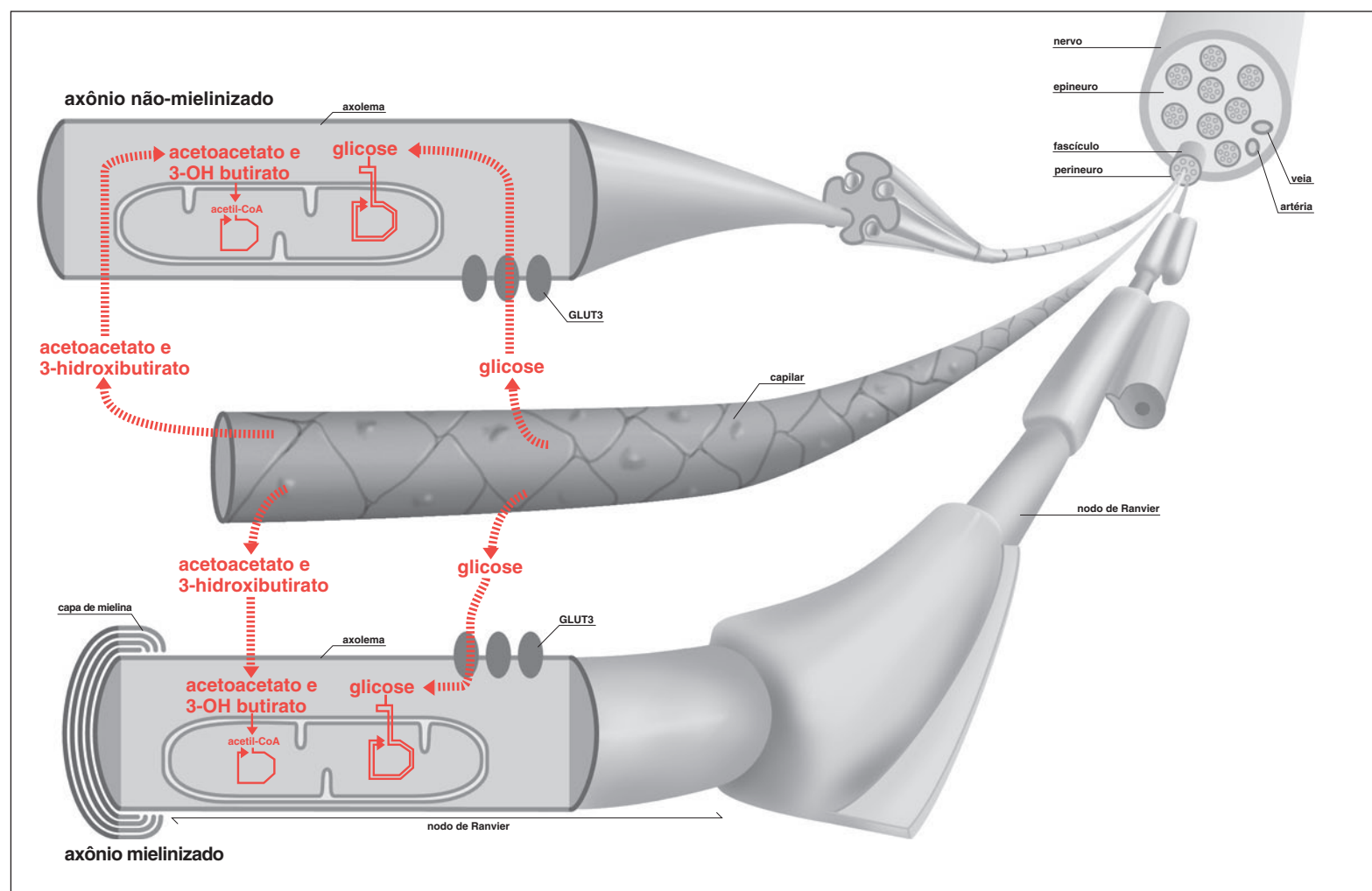
De maneira similar, acetoacetato pode gerar um total equivalente a 18,75 moléculas de ATP.

Deve ser notado que um par de moléculas de succinil-CoA é temporariamente redirecionado do ciclo de Krebs para a reação de 3-cetoacil CoA transferase, em que “ativará” acetoacetato. Por isso, essa energia não está disponível para a síntese de ATP. O succinato liberado está, entretanto, livre para retornar ao ciclo de Krebs para oxidação adicional.

Em comparação com a glicose, os corpos cetônicos são um combustível respiratório muito bom. Enquanto 100 g de glicose geram 8,7 kg de ATP, 100 g de D-3-hidroxiacetil-CoA podem gerar 10,5 kg de ATP, e 100 g de acetoacetato produzem 9,4 kg de ATP.

Diagrama 28.1 Esquema simplificado da entrega de glicose e corpos cetônicos para células nervosas. O diagrama mostra a relação de um capilar sanguíneo com um axônio não-mielinizado e outro mielinizado. A microscopia eletrônica mostrou que, nos axônios mielinizados, estão presentes pequenos grupos de mitocôndrias na região do nodo de Ranvier. É mais provável que, nesses axônios, os transportadores de glicose estejam localizados nessa mesma região, os quais são metabolicamente muito ativos. Por sua vez, nos axônios não-mielinizados, as mitocôndrias e os transportadores de glicose estão provavelmente distribuídos com regularidade ao longo do comprimento do axônio.

Nesses dois tipos de axônio, glicose e corpos cetônicos saem do capilar através do axolema (via transportador GLUT3) em direção ao interior do axoplasma, onde serão metabolizados.



β-oxidação de ácidos graxos insaturados

29

Os ácidos graxos naturalmente insaturados têm ligações duplas em configuração *cis*, mas a β-oxidação, segundo descrito no Capítulo 15, produz intermediários em configuração *trans*. Essa complicação estereoisomérica significa que a β-oxidação de ácidos graxos insaturados requer duas enzimas adicionais: **3,2-enoil CoA isomerase** e **2,4-dienoil CoA redutase**.

Mapa 29.1: β-oxidação de ácido linoleico

A β-oxidação desse ácido graxo poli-insaturado, o ácido linoleico, está ilustrada no Mapa 29.1, o qual demonstra as similaridades e as diferenças com o ácido graxo saturado derivado palmitoil CoA (ver Mapa 15.1 e Cap. 26). A oxidação de ácidos graxos insaturados é um tanto lenta se comparada com a dos ácidos graxos saturados, porque os primeiros são transportados lentamente para dentro da mitocôndria através do **circuito carnitina** (Cap. 26).

Ciclos 1-3

Os três primeiros ciclos da β-oxidação pelos quais linoleato ($C_{18,2}$) é encurtado a duodecadienoato ($C_{12,2}$) por meio dos estágios $C_{16,2}$ e $C_{14,2}$, são idênticos aos ocorridos nas reações para ácidos graxos saturados descritos nos Capítulos 15 e 16.

Ciclo 4 requer 3,2-enoil CoA isomerase ($cis-\Delta^3$ [ou $trans-\Delta^3$] → $trans-\Delta^2$ -enoil CoA isomerase)

Todos os derivados de $cis-C_{12,2}$ ($cis-\Delta^3$, $cis-\Delta^6$ -dodecadienoil CoA) não são substratos para enoil CoA hidratase. A enzima 3,2-enoil CoA isomerase catalisa a conversão da $cis-\Delta^3$ dupla ligação para a $trans-\Delta^2$ dupla ligação. A hidratação dessa resultante $trans-\Delta^2$ -enoil CoA é mediada pela enoil CoA hidratase. As reações de deidrogenase e, subsequentemente, tiolase produzem ($C_{10,1}$) $cis-\Delta^4$ -decenoil CoA e acetil-CoA.

Ciclo 5 requer duas enzimas, uma redutase e uma isomerase “peculiares”

O ciclo 5 começa com ($C_{10,1}$) $cis-\Delta^4$ -decenoil CoA, o qual é usualmente oxidado pela acil CoA deidrogenase. Entretanto, a ligação dupla do produto de

$cis-\Delta^4$ com $trans-\Delta^2$ - $cis-\Delta^4$ inibe a reação da hidratase. Uma enzima recentemente descoberta, a **2,4-dienoil CoA redutase**, catalisa a redução desse metabólito por meio da atividade de NADPH, originando o composto intermediário $trans-\Delta^3$ -enoil CoA. Este sofre, então, processo de isomerização pela versátil 3,2-isomerase, que modifica a $trans-\Delta^3$ para a forma $trans-\Delta^2$ -enoil CoA, a qual é um substrato para a enoil CoA hidratase. A usual sequência de reações de β-oxidação catalisada por deidrogenase e tiolase, então, produz ($C_{8,0}$) octanoil CoA.

Ciclo 6-8

Estando ($C_{8,0}$) o octanoil CoA plenamente saturado, será oxidado pela via β-oxidação, gerando acetil-CoA.

Qual é a novidade sobre a reação de epimerase?

Diversos livros descrevem a necessidade de “3-hidroxiacil CoA epimerase” na via para a β-oxidação dos ácidos graxos insaturados. Isso ocorre porque era comum pensar que a hidratase enoil CoA acrescentava água à ligação dupla $cis-\Delta^2$ para formar a D-isômero de hidroxiacil CoA, ou seja, não seria necessário o L-isômero para a L-3-hidroxiacil CoA deidrogenase. Supunha-se que a epimerase seria necessária para inverter a configuração do grupamento hidroxil em C_3 , do D-isômero para o L-isômero, providenciando, dessa forma, um substrato adequado para a L-3 hidroxiacil CoA deidrogenase.

A opinião atual é que a epimerase não é encontrada na mitocôndria, mas sim nos peroxissomas. De fato, existe evidência sugerindo que essa atividade de “epimerase” seja devida a reações de duas distintas 2-enoil CoA hidratases recentemente descobertas nos peroxissomas.

A nomenclatura dos ácidos graxos

Ela é complicada e conhecimento de grego ajuda. Os vários elementos envolvidos na denominação de ácidos graxos estão resumidos no Diagrama 29.1.

Diagrama 29.1 Nomenclatura de ácidos graxos. **OBS.:** embora os compostos mostrados possam existir em teoria, relativamente pouca ocorrência na natureza é conhecida, exceto como intermediários metabólicos.

Número de átomos de carbono presentes	Prefixo											Sufixo	
	C_6	C_8	C_{10}	C_{12}	C_{14}	C_{16}	C_{18}	C_{20}	C_{22}	C_{24}	C_{26}		
nil	hexan...	octan...	decan...	dodecan...	tetradecan...	hexadecan...	octadecan...	eicosan...	docosan...	tetracosan...	hexacosan...	...oico	
Número de ligações duplas carbono-a-carbono	1	hexen...	octen...	decen...	dodecen...	tetradecen...	hexadecen...	octadecen...	eicosen...	docosen...	tetracosen...	hexacosen...	...oico
2	hexa...	octa...	deca...	dodeca...	tetradeca...	hexadeca...	octadeca...	eicosa...	docosa...	tetracosa...	hexacosa...	...dienoico	
3		octa...	deca...	dodeca...	tetradeca...	hexadeca...	octadeca...	eicosa...	docosa...	tetracosa...	hexacosa...	...trienoico	
4			deca...	dodeca...	tetradeca...	hexadeca...	octadeca...	eicosa...	docosa...	tetracosa...	hexacosa...	...tetraenoico	
5				dodeca...	tetradeca...	hexadeca...	octadeca...	eicosa...	docosa...	tetracosa...	hexacosa...	...pentaenoico	
6					tetradeca...	hexadeca...	octadeca...	eicosa...	docosa...	tetracosa...	hexacosa...	...hexaenoico	

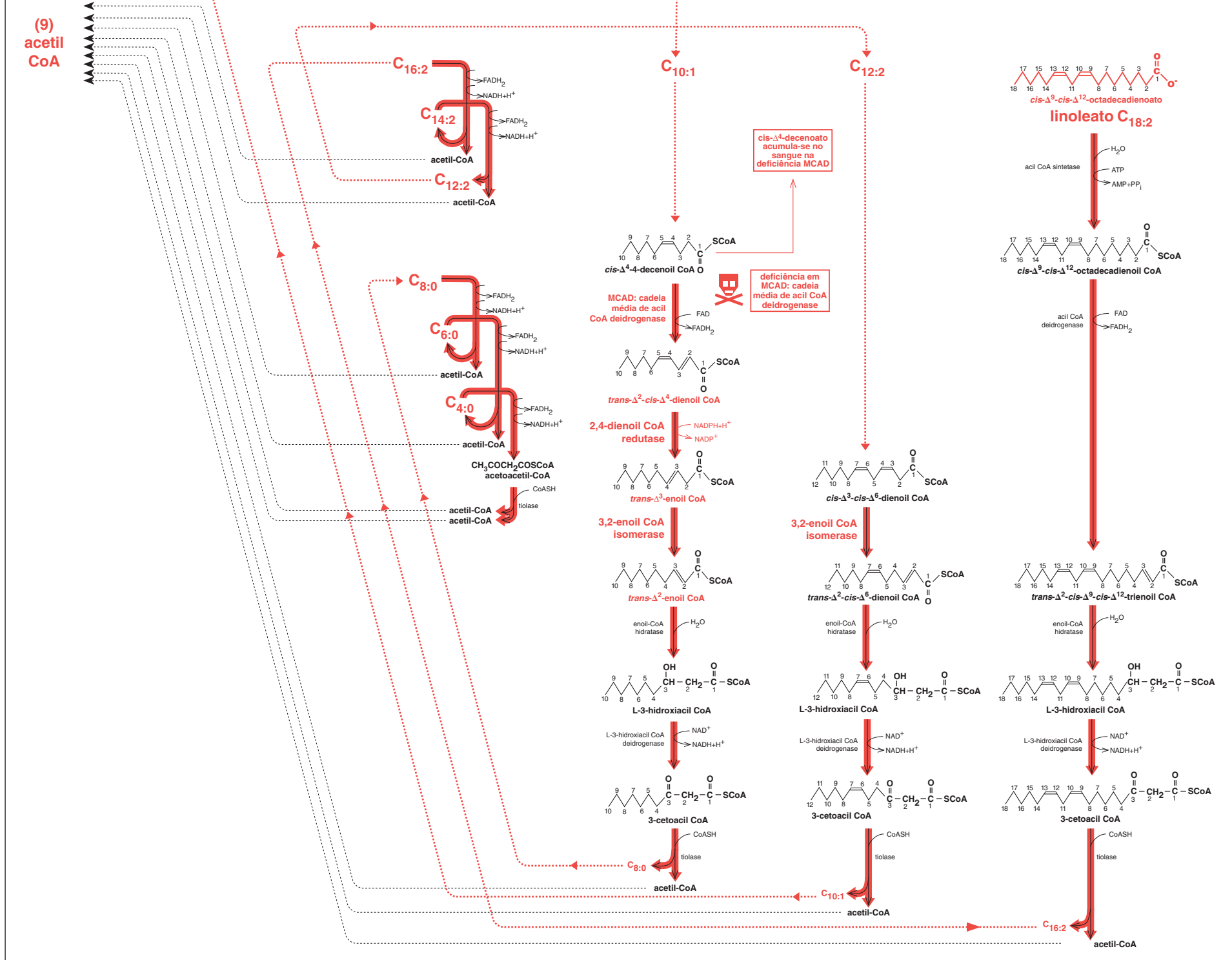
Identificação de átomos de carbono
 Enumeração a partir do átomo de carbono carboxil
 Letras gregas
 Enumeração a partir do átomo de carbono ω
 Enumeração a partir do átomo de carbono n (grupo metil)

Identificação de ligações duplas
Ligações duplas. São simbolizadas por Δ e sobrescritas para representar a posição ω-família. Indica-se a posição de ligação dupla a partir da terminação metil na n-família. Da mesma forma, uma convenção mais moderna existe, a qual é a ω6 n-6
Forma isomérica. *Cis*- ou *trans*- (convenção preferida pelos bioquímicos) ou Z ou E (convenção preferida pelos químicos)

Resumo
 O ácido graxo mostrado acima é nomeado da seguinte forma:
 O comprimento desta cadeia de carbono é **10** (10 átomos), C_{10}
 Existe a sequência de dois carbonos com uma ligação dupla entre si. $C_{10,2}$
 Quando este exemplo for um ácido insaturado, $C_{10,2}$ será chamado ácido ***trans*- Δ^2 -*cis*- Δ^4 -decadienoico**, o qual é um **n-6** (ou alternativamente ω6) ácido graxo insaturado.
OBS.: Este não é um ácido graxo comum, isto é, que ocorra naturalmente. Entretanto, o seu tioéster com CoA é formado durante a betaoxidação do ácido linoleico (ver Mapa 29.1)

Confusão! Os prefixos alfa- e gama- de alfa- e gamalinolenato **não** estão relacionados com as convenções acima.

Mitocôndria



Mapa 29.1 β -oxidação do ácido linoleico (C_{18:2} n-6). A deficiência da cadeia média de acil CoA deidrogenase (MCAD) causa o acúmulo de *cis*- Δ^4 -decenoato no sangue, e o achado de níveis aumentados em um paciente é usado no diagnóstico dessa condição. Ver Cap. 26.

β-oxidação no peroxissoma

30

Mitocôndria não é o único local de ocorrência da β-oxidação

Existia a crença de que a β-oxidação de ácidos graxos estava restrita à mitocôndria. Entretanto, foi confirmada a β-oxidação de ácidos graxos nos peroxissomas de mamíferos, em 1976, por Lazarow e de Duve. A β-oxidação em peroxissomas ocorre tanto no fígado como no rim. Hoje se pensa que cerca de 90% dos ácidos graxos de cadeia curta e média são oxidados na mitocôndria, enquanto cerca de 10%, no estado basal dos mamíferos, são oxidados nos peroxissomas. Porém, sob condições de proliferação induzida dos peroxissomas, seja por fármacos (p. ex., clofibrato), seja por dieta rica em gordura, a importância relativa da β-oxidação peroxissomal é aumentada de forma substancial.

Enquanto as modificações estruturais nos metabólicos formados durante intermediários a β-oxidação são quimicamente idênticas tanto nos peroxissomas quanto nas mitocôndrias, distintas e diferentes enzimas estão envolvidas nas duas organelas. Uma diferença importante na β-oxidação peroxissomal é que ela é muito mais versátil do que a mitocondrial. Ela é capaz de metabolizar uma ampla variedade de análogos de ácidos graxos, sobretudo ácidos graxos dicarboxílicos e prostaglandinas. Entretanto, a opinião corrente é de que a principal função da β-oxidação peroxissomal é encurtar as cadeias muito longas de ácidos graxos (i.e., C₂₂ e mais longos) como preparação para sua subsequente oxidação, a ser desenvolvida pela mitocôndria. Deverá ser notado que cadeia muito longa de ácidos graxos não pode se introduzir na mitocôndria pelo circuito carnitina.

Mapa 30.1: Encurtamento de cadeia muito longa de ácido graxo pela β-oxidação peroxissomal

As distintas configurações da β-oxidação peroxissomal podem ser vistas no mapa, usando-se C₂₄ lignocerato como um exemplo:

- Ativação.** Uma cadeia muito longa de acil CoA sintetase, que está localizada no lado citosólico da membrana peroxissomal, ativa o ácido graxo para formar lignoceroil CoA.
- Transporte através da membrana peroxissomal.** Essa membrana contém uma proteína de membrana peroxissomal, que habilita a difusão do lignoceroil CoA através dela por um sistema passivo de transporte. Também permite que os produtos da β-oxidação se difundam para fora do peroxissoma.

3 Oxidação de ácidos graxos. Nos peroxissomas, o primeiro degrau de oxidação é catalisado pelo FAD contendo enzima acil CoA oxidase. **OBS.:** essa reação, na qual os elétrons são passados diretamente para o oxigênio, é insensível ao cianeto, um inibidor da cadeia respiratória (ver Cap. 3). O peróxido de hidrogênio formado é transformado em água e oxigênio na presença da **catalase**. Note também que, em contraste com a β-oxidação mitocondrial que emprega o FAD dependente de acil CoA deidrogenase, ATP não é formado nos peroxissomas nesse estágio, e, em vez disso, a energia é dissipada como calor.

4 Enzima bifuncional. A enzima bifuncional tem atividade tanto de **enoil CoA hidratase quanto de L-3-hidroxiacil CoA deidrogenase**. A deidrogenase forma NADH, cujo acúmulo pode se tornar taxa-limitante. O destino do NADH depende do *status* energético da célula. Em teoria, o NADH poderia entrar na mitocôndria via circuito malato-aspartato. Alternativamente, evidência no uso de peroxissomas isolados de fígado de rato sugerem que a reação da lactato deidrogenase poderia ser importante para a reoxidação de NADH, como é mostrado no mapa.

5 Os produtos da β-oxidação peroxissomal. Os produtos de encurtamento de cadeia são **acetil-CoA** e a recém-formada acil CoA (i.e., palmitoil CoA, como é mostrado no Mapa 30.1). Detalhes dos seus destinos subsequentes ainda não são claros. Em princípio, tanto acetil-CoA como acil CoA poderiam abandonar o peroxissoma sem sofrer modificações ou poderiam ser hidrolisadas pela hidrolase peroxissomal a acetato ou até seus derivados livres de acil. Outra possibilidade é que possa ser formada acilcarnitina no peroxissoma, antes de sua exportação à mitocôndria para posterior oxidação. Em razão dessa incerteza, a representação no mapa deve ser vista como simplificação.

β-oxidação peroxissomal de ácidos graxos insaturados e a enzima “trifuncional”

A β-oxidação mitocondrial de ácidos graxos insaturados está descrita no Capítulo 29. Entretanto, existe agora evidência sugerindo que alguns ácidos graxos insaturados seriam rapidamente metabolizados pela β-oxidação peroxissomal. Por consequência, os peroxissomas têm uma **2,4-dienoil CoA redutase**. Eles também têm atividade de **3,2-enoil CoA isomerase** (ver Cap. 29). De fato, evidências sugerem que esta última esteja associada à enzima “bifuncional”, assim ganhando um *status* “trifuncional”.

Saturados			
Como é referido	Nome sistemático	Nome popular	
C _{6:0}	ácido hexanoico	ácido caproico	Latim <i>caper</i> cabra
C _{8:0}	ácido octanoico	ácido caprílico	Latim <i>caper</i> cabra
C _{10:0}	ácido decanoico	ácido cáprico	Manteiga ou óleo de coco, etc.
C _{12:0}	ácido dodecanoico	ácido láurico	Do fruto do loureiro
C _{14:0}	ácido tetradecanoico	ácido mirístico	Do gen <i>Mirística</i> (noz-moscada)
C _{16:0}	ácido hexadecanoico	ácido palmítico	Óleo de palma
C _{18:0}	ácido octadecanoico	ácido esteárico	Em gorduras
C _{20:0}	ácido eicosanoico	ácido araquídico	Do amendoim
C _{22:0}	ácido docosanoico	ácido beênico	Óleo de Sésamo e também no gên <i>Moringa</i>
C _{24:0}	ácido tetracosanoico	ácido lignocérico	Planta (<i>ligno</i>) cujo óleo é o creosoto
C _{26:0}	ácido hexacosanoico	ácido cerótico	Cera (do Grego, <i>keros</i>)
C _{28:0}	ácido octacosanoico	ácido montânico	Cera extraída da lignita
Insaturados			
Como é referido	Nome sistemático	Nome popular	
C _{4:1}	ácido <i>trans</i> - Δ ² -tetraenoico	ácido crotônico	Cróton (óleo de algodão)
C _{16:1} n-7	ácido <i>cis</i> - Δ ⁹ -hexadecenoico	ácido palmitoleico	Óleo de palma
C _{18:1} n-9	ácido <i>cis</i> - Δ ⁹ -octadecenoico	ácido oleico	Latim <i>olium</i> (óleo)
C _{18:1} n-7	ácido <i>cis</i> - Δ ¹¹ -octadecenoico	gordura bovina	Gordura bovina
C _{18:2} n-6	todos <i>cis</i> - Δ ^{9,12} -octadecadienoato	ácido linoleico	Latim <i>linum</i> (óleo de linho)
C _{18:3} n-3	todos <i>cis</i> - Δ ^{9,12,15} -octadecatrienoico	ácido α-linolênico	Latim <i>linum</i> (óleo de linho)
C _{18:3} n-6	todos <i>cis</i> - Δ ^{6,9,12} -octadecatrienoico	AGL (ácido γ-linolênico)	AGL (óleo de prímula da noite)
C _{20:1} n-9	ácido <i>cis</i> - Δ ¹¹ -eicosanoico	ácido gondoico	Sem referência em português
C _{20:4} n-6	todos ácido <i>cis</i> - Δ ^{5,8,11,14} -eicosatetraenoico	ácido araquidônico	<i>t</i> : amendoim
C _{20:5} n-3	todos ácido <i>cis</i> - Δ ^{5,8,11,14,17} -eicosapentaenoico	AEP (ácido timnodônico)	Ácido eicosapentaenoico do óleo de peixe
C _{22:1} n-9	ácido <i>cis</i> - Δ ¹³ -docosanoico	ácido erúxico	Do óleo de sementes de <i>Cruciferae</i> : mostarda, colza, etc.
C _{22:5} n-3	todos ácido <i>cis</i> - Δ ^{7,10,13,16,19} -docosapentaenoico	ácido clupanodônico	<i>Clupeidae</i> : arenque (óleo deste e outros peixes)
C _{22:6} n-3	todos ácido <i>cis</i> - Δ ^{4,7,10,13,16,19} -docosaexaenoico	ADH (ácido cervônico)	Ácido docosaexaenoico (também encontrado em peixes)

Diagrama 30.1 Nomenclatura de alguns ácidos graxos naturais.

Elongação e dessaturação de ácidos graxos

31

Foi visto no Capítulo 11 como palmitato ($C_{16:0}$) e estearato ($C_{18:0}$) são formados pelo complexo de ácidos graxos sintase. Esses produtos podem ser modificados de várias maneiras. Átomos de carbono adicionais podem ser acrescentados para formar cadeia longa de ácidos graxos. Alternativa ou igualmente, ácidos graxos podem ser dessaturados para formar produtos com uma ou mais ligações duplas. As cadeias longas de ácidos graxos poli-insaturados assim formadas são usadas para sintetizar membranas fosfolípídicas e prostaglandinas.

Elongação de ácidos graxos pela via do retículo endoplasmático

Um exemplo de elongação de cadeia seguido de dessaturação é mostrado no Mapa 31.1 (página ao lado). Nele, o ácido γ -linolênico ($C_{18:3}$) é inicialmente elongado para **diomo- γ -linoleoil CoA** ($C_{20:3}$), o qual é dessaturado para **araquidonoil CoA** ($C_{20:4}$).

A via do retículo endoplasmático por meio da qual os ácidos graxos são elongados é similar à via para síntese de ácidos graxos descrita no Capítulo 11. As principais diferenças são:

- 1 Para elongação de cadeia, as duas enzimas **redutase** dependentes de NADPH e a **deidratase** estão localizadas na superfície citosólica do retículo endoplasmático liso.
- 2 No lugar da proteína acil carreadora (ACP), os intermediários para a elongação de cadeia estão ligados a CoA.
- 3 O doador de carbono-2 é **malonil CoA** (e não malonil ACP).

Dessaturação de ácidos graxos

Mamíferos têm três dessaturases: Δ^5 -, Δ^6 - e Δ^9 - ácidos graxos acil CoA dessaturases. Essas enzimas têm uma ampla especificidade de cadeia longa e ocorrem sobretudo no fígado. **OBS.:** afirmações anteriores sobre a atividade Δ^4 -dessaturase estão atualmente em questionamento (ver página ao lado).

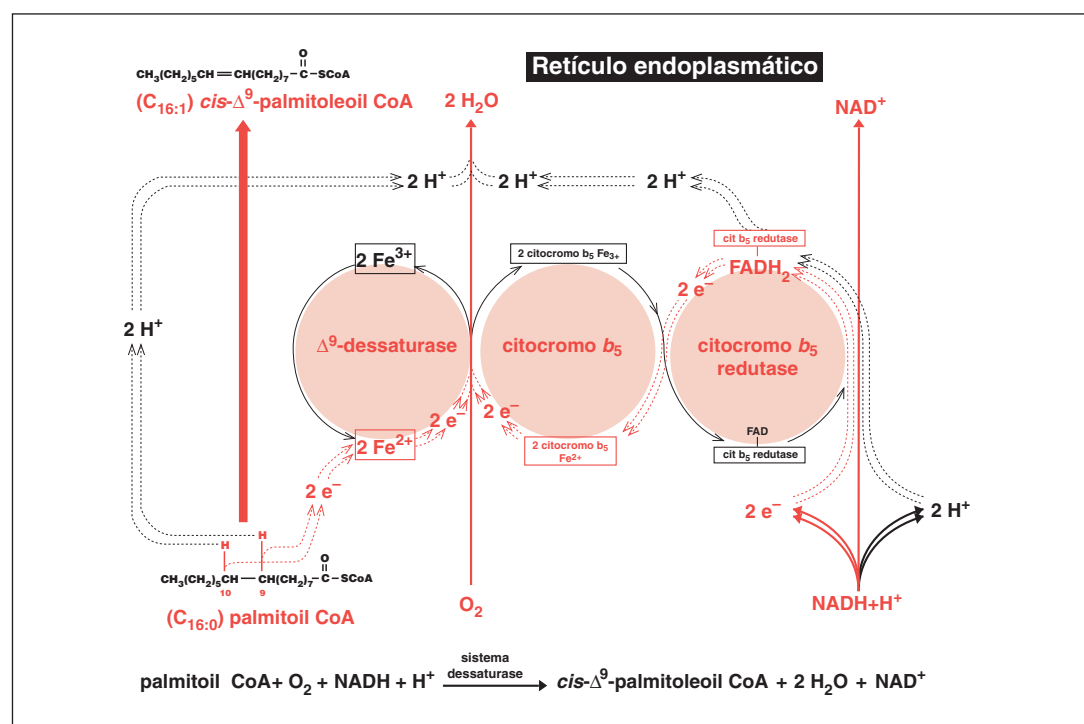
Uma ampla variedade de diferentes ácidos graxos pode ser produzida mediante uma combinação de reações de elongações e de dessaturases. Por exemplo, no Mapa 31.1, Δ^5 -dessaturase é usada para formar **ácido araquidônico**, enquanto, no Diagrama 31.1, a Δ^9 -dessaturase mostra a oxidação de palmitoil CoA ($C_{16:0}$) a palmitoleoil CoA ($C_{16:1}$).

O sistema dessaturase, localizado na membrana do retículo endoplasmático liso, consiste em **dessaturase(s)**, **citocromo b_5** e **citocromo b_5 redutase**.

Diagrama 31.1: A dessaturação de palmitoil CoA para formar palmitoleoil CoA

O diagrama ilustra a dessaturação de palmitoil CoA a palmitoleoil CoA. Deve ser observado que oxigênio molecular é o aceptor terminal do elétron e que ele recebe **dois** pares de elétrons: um par oriundo da ligação dupla 9,10 do palmitoil CoA e o segundo oriundo do NADH.

Diagrama 31.1 A dessaturação de palmitoil CoA para originar palmitoleoil CoA.



Vamos primeiramente considerar os elétrons derivados da ligação 9,10 C-H de palmitoil CoA na reação catalisada por Δ^9 -**dessaturase**. As dessaturases são enzimas que contêm ferro férrico (Fe^{3+}) não-heme. Os elétrons reduzem dois átomos desse Fe^{3+} para o estado Fe^{2+} antes de esses elétrons serem passados para oxigênio, os quais combinam com $2H^+$ para formar água.

A seguir, vamos considerar os elétrons fornecidos pelo NADH. Um par de elétrons é doado ao grupo protético FAD do **citocromo b_5 redutase**, o qual, por consequência, é reduzido a $FADH_2$. Os elétrons são, então, aceitos pelo **citocromo b_5** , que, por sua vez, os doa ao oxigênio, que se combina com $2H^+$ para formar água.

Elongação de ácidos graxos de cadeia curta ocorre na mitocôndria

A via mitocondrial para elongação de cadeia é, em essência, o reverso da β -oxidação, com uma exceção. O último degrau na elongação, isto é, a reação catalisada pela **enol CoA redutase**, requer NADPH para ser realizada (ver Mapa 31.1), enquanto a enzima correspondente para β -oxidação, acil Coa desidrogenase, requer FAD (ver Cap. 15). A via mitocondrial parece ser importante para elongação de ácidos graxos contendo 14 ou menos átomos de carbono. No mapa, isso é exemplificado pela elongação de miristoil CoA ($C_{14:0}$) para formar palmitoil CoA ($C_{16:0}$).

Ácidos graxos essenciais

Como mencionado anteriormente, mamíferos superiores, incluindo os humanos, possuem enzimas capazes de dessaturação de ácidos graxos em posições Δ^5 -, Δ^6 - e Δ^9 -. Entretanto, são incapazes de dessaturar além do átomo de carbono C_9 . Apesar disso, alguns ácidos graxos poli-insaturados são vitais para a manutenção da saúde, em particular os membros da “família n-6”, ácido diomo- γ -linolênico e ácido araquidônico. Esses ácidos graxos da cadeia de 20 carbonos são os precursores dos hormônios eicosanoides (do grego *eikosi*, 20), isto é, as prostaglandinas, as tromboxanas e os leucotrienos, os quais contêm 20 átomos de carbonos. Por essa razão, o ácido linoleico, precursor da “família n-6” ($C_{18:2}$, todos *cis*- $\Delta_{9,12}$), é vital na dieta e conhecido como “ácido graxo essencial”. O ácido linoleico é transformado em ácido araquidônico após sofrer a sequência de: Δ^6 -dessaturação, elongação de dois carbonos na cadeia e Δ^5 -dessaturação.

Óleos de prímula da noite e prímula do ártico*: o “elixir da vida”?

Geralmente, em dietas saudáveis, o ácido linoleico é o precursor adequado de sua família de ácidos graxos poli-insaturados. Há circunstâncias, talvez incluindo o diabetes melito, em que a atividade Δ^6 -dessaturase está relativamente inativa, o que limita a conversão do ácido linoleico em ácido diomo- γ -linolênico e ácido araquidônico. Embora seja controverso, ensaios clínicos sugerem que a suplementação dietética com ácido γ -linolênico ($C_{18:3}$, todos *cis*- $\Delta^{6,9,12}$) auxilia na prevenção e/ou diminuição de muitas complicações do diabetes. De fato, os óleos de prímula da noite e prímula do ártico, que são ricos em ácido γ -linolênico, desfrutam no momento a reputação de proporcionar amplos benefícios à saúde. Como ilustrado no Mapa 31.1, o ácido γ -linolênico é independente da Δ^6 -dessaturase para formar produtos poli-insaturados, já que requer apenas elongação e Δ^5 -dessaturação.

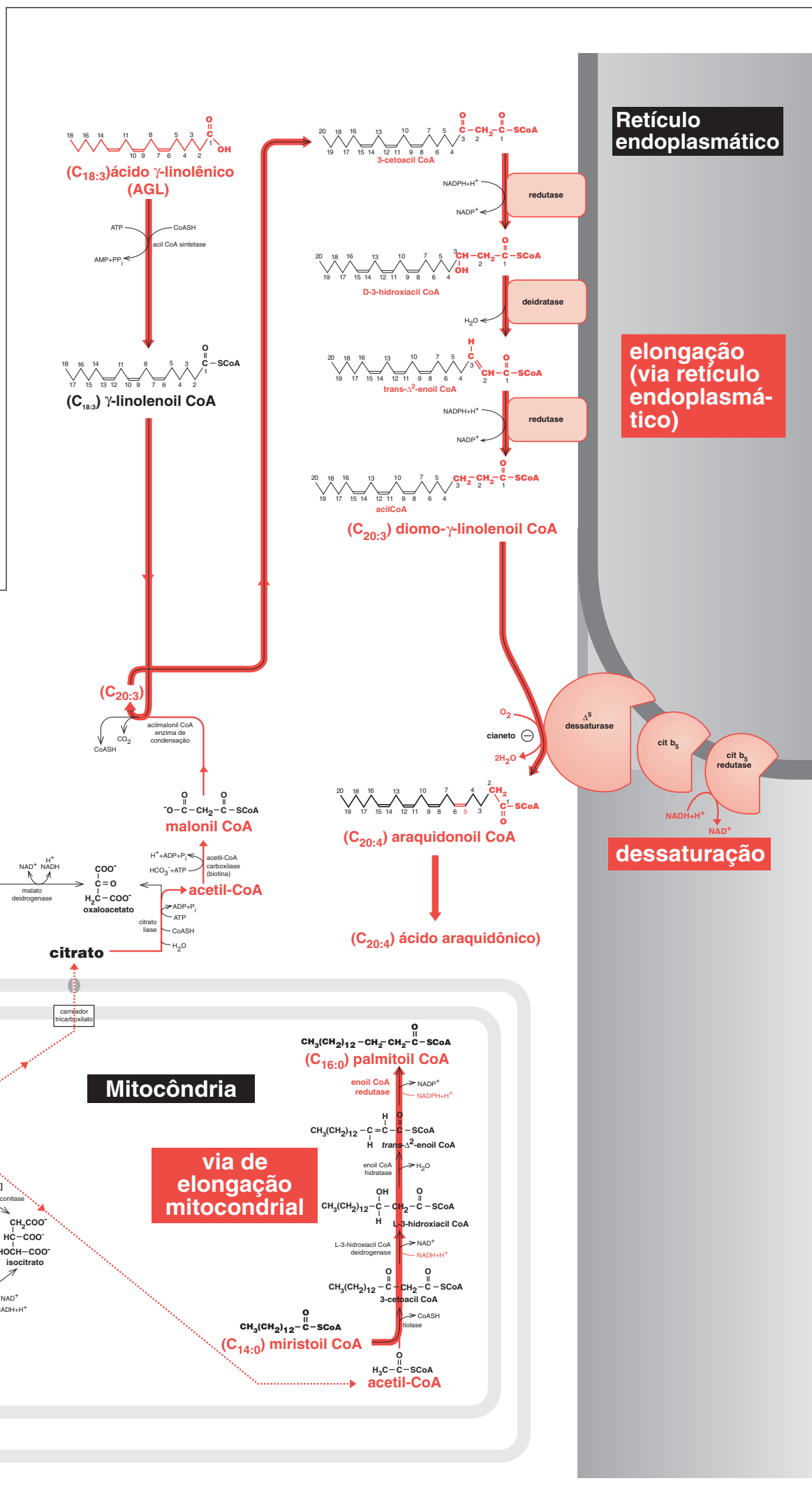
Benefícios terapêuticos dos óleos de prímula da noite, prímula do ártico e de peixe

O ácido γ -linolênico contido nos óleos de prímula da noite e prímula do ártico é, via ácido diomo- γ -linolênico, um precursor da série 1 de prostaglandinas. Óleos de peixe são ricos em ácido graxo n-3, ácido eicosapentaenoico, (AEP), que é um precursor da série 3 de prostaglandinas. É sabido que, de forma distinta das demais, a série 2 de prostaglandinas tem os mais patentes efeitos inflamatórios, algumas vezes com consequências patológicas. Suplementação dietética com ácido γ -linolênico ou ácido eicosapentaenoico causa proporcionalmente a elevação da produção das prostaglandinas benignas da série 1 e 3, dessa forma afastando os poderosos efeitos inflamatórios da série 2. Ensaios clínicos com esses óleos têm demonstrado efeitos benéficos no tratamento de doenças inflamatórias, tais como psoríase e artrite reumatoide.

* N. de T.: Primuláceas que habitam sobretudo altas latitudes.

Existe uma Δ⁴-dessaturase?

Evidências recentes sugerem que, ao contrário do dogma anterior, microsomas não possuem atividade Δ⁴-dessaturase. Entretanto, a Δ⁴-dessaturação pode ocorrer por meio de uma “manobra molecular mística meritória de um mago”. Isso envolve a cooperação do retículo endoplasmático e, provavelmente, dos peroxissomas. Antes de tudo, a cadeia longa de ácido graxo designada para a Δ⁴-dessaturação deverá ser **alongada com dois grupos de carbonos**. De maneira arduosa, ocorre então a Δ⁶-dessaturação e o ácido graxo Δ⁶ de cadeia muito longa é exportado para parcial encurtamento de cadeia (dois grupos de carbono) por intermédio da β-oxidação peroxissomal. Assim, “abraca-dabra”, o ácido graxo resultante, tendo sido reduzido por dois carbonos, é agora ácido graxo Δ⁴-dessaturado que retorna ao retículo endoplasmático para a síntese fosfolípide. Ver, por exemplo, Mohammed B.S. et al. (1997) Regulations of the biosynthesis of 4,7,10,13,16-docosapentenoic acid. *J. Biochem.*, 326, 425-30.



Mapa 31.1 Elongação e dessaaturação de ácidos graxos.

Colesterol, ácidos biliares, vitamina D e hormônios esteroides

32

Colesterol: amigo ou inimigo?

Apesar da notória reputação de ser a maior causa de doença cardiovascular, essa tão estigmatizada molécula tem muitas funções úteis. É o maior componente de membranas, particularmente da mielina no sistema nervoso. O colesterol é precursor dos **sais biliares** e de **hormônios esteroides**. Intermediários envolvidos na biossíntese de colesterol são precursores de **ubiquinona**, **dolicol**, **vitamina D** e **geranil** e **farnesil** do grupo de **isoprenoides**, o qual ancora proteínas nas membranas.

Biossíntese de colesterol

O colesterol normalmente está disponível na dieta, mas também pode ser sintetizado a partir de acetil-CoA derivado de **glicose** ou **palmitato**, como está demonstrado no Mapa 32.1. A enzima controladora da síntese de colesterol é **HMGCoA redutase**, cuja regulação é complexa. Entretanto, essa redutase pode ser inibida pelos fármacos da família das estatinas, medicamentos usados no tratamento da hipercolesterolemia.

Síndrome de Smith-Lemli-Optiz (SLO)

Embora originalmente atestada em 1964, a patologia química da SLO não foi determinada até 1993, e Tint e colaboradores demonstraram que é causada pela deficiência de Δ^7 -deidrocolesterol redutase (ver Mapa 32.1). De forma comprovada, é considerada o terceiro mais comum erro metabólico congênito nos Estados Unidos, após fibrose cística e fenilcetonúria. Essa condição é caracterizada por múltiplas deformidades, prejuízo do desenvolvimento cerebral acompanhado de mielinização anormal e hipocolesterolemia. Existe a crença de que a SLO com frequência não é diagnosticada, sendo apenas designada como “síndrome de anormalidade congênita múltipla de etiologia desconhecida”.

Outro distúrbio da biossíntese de colesterol é a desmosterolose, mas, até o momento, apenas dois casos foram relatados. Entretanto, com o aperfeiçoamento

de técnicas analíticas para identificação de precursores de colesterol, é provável que outras anomalias do metabolismo do colesterol venham a ser descobertas.

Ácidos biliares (sais)

A biossíntese dos sais biliares **colato** e **quenodeoxicolato** a partir do colesterol é regulada pela **7- α -hidroxilase** (ver Mapa 32.1). Os sais biliares estão conjugados com glicina ou taurina para formar conjugados de glicina ou taurina.

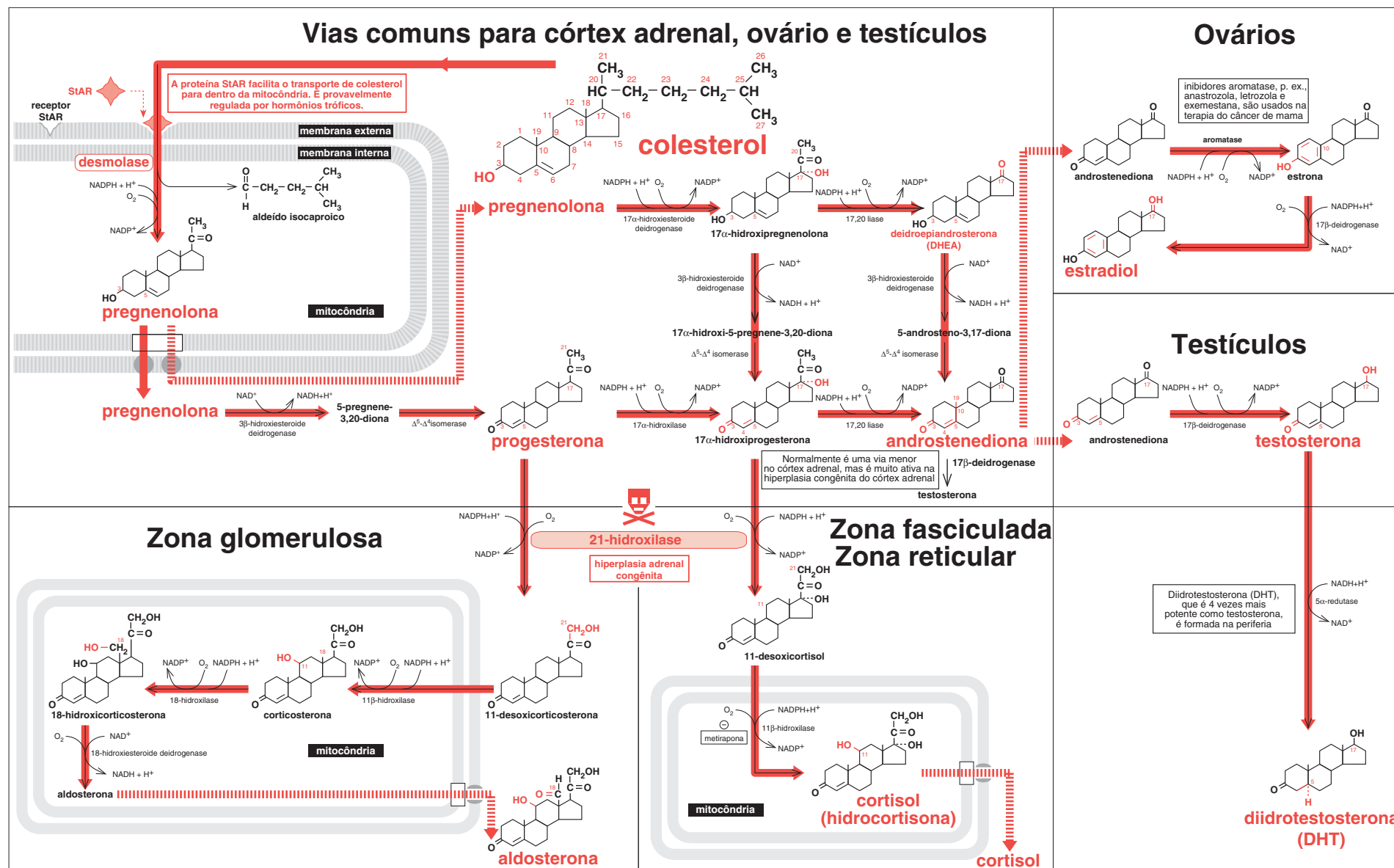
Os hormônios esteroides

Os principais hormônios esteroides são aldosterona (mineralocorticoide), cortisol (glicocorticoide), testosterona e deidrotestosterona (andrógenos) e estradiol (estrógeno) (ver Mapa 32.2). A aldosterona é sintetizada em uma região do córtex adrenal chamada zona glomerulosa, enquanto o cortisol é formado em duas zonas, a fasciculada e a reticular. De modo similar, os hormônios sexuais testosterona e estradiol são sintetizados *de novo* a partir de precursores do acetil-CoA ou do colesterol nos testículos e ovários, respectivamente.

Os hormônios esteroides são sintetizados a partir do colesterol por vias que obedecem a um eixo de controle comum. É considerado que a translocação de colesterol para dentro da mitocôndria seja regulada pela proteína StAR (*Steroid Acute Regulatory*, isto é, proteína reguladora aguda de esteroide), que é controlada por meio de hormônios tróficos. (**OBS.:** o receptor benzodiazepínico periférico [PBR] da mitocôndria, o qual não é mostrado no mapa, pode também estar envolvido na entrada de colesterol na mitocôndria). Nessa situação, a colesterol desmolase quebra a cadeia lateral para formar **pregnenolona**, que é precursora de todos os hormônios esteroides. Assim, mediante consumo de NADPH, e envolvendo reações dependentes da série de citocromo P450, é obtida a energia necessária para essas transformações intracelulares.

Mapa 32.1 (página ao lado)
Biossíntese de colesterol, ácidos biliares e vitamina D. Até recentemente se pensava que reações de biossíntese do colesterol ocorriam no citosol e no retículo endoplasmático. Agora se sabe que peroxissomas também estão envolvidos, o que explica as baixas concentrações séricas de colesterol observadas nas alterações da deficiência peroxissomal, tais como a síndrome de Zellweger.

Mapa 32.2 Biossíntese de hormônios esteroides.



Ciclo da ornitina para produção de ureia: o ciclo da ureia

33

Mapa 33.1 O nitrogênio, na forma de íons de amônia ou glutamato, é usado para síntese de ureia.

Um estudo de outro ciclo metabólico elucidado por Krebs, o “ciclo da ornitina Krebs-Henseleit” – popular mas inadequadamente conhecido como ciclo da ureia –, oferece um panorama do metabolismo de aminoácidos. No estado pós-prandial, qualquer excesso de aminoácidos necessários às sínteses proteicas pode ser metabolizado a substâncias não-nitrogenadas, tais como glicose, glicogênio ou ácidos graxos, ou ainda ser oxidado para gerar ATP. Por sua vez, durante jejum prolongado ou inanição, resíduos catabólicos são formados nos músculos, dessa maneira produzindo aminoácidos que são usados para gliconeogênese, de forma a manter normoglicemia. Visto ser extremamente tóxica, a amônia derivada desses aminoácidos é convertida em **ureia**, substância não-tóxica, para excreção urinária. Qualquer amônia que escape da transformação em ureia pode alternativamente dar origem a **glutamina** por meio da glutamina sintetase, a qual foi descrita por Häussinger como caçadora de íons extraviados de amônia.

As origens do nitrogênio empregado na síntese da ureia

No estado pós-prandial, aminoácidos são formados a partir das proteínas da dieta por intermédio da digestão proteolítica no trato gastrointestinal. Os aminoácidos são, então, absorvidos na corrente sanguínea e podem ser usados intactos para a síntese proteica. De forma alternativa, excesso de aminoácidos pode ser metabolizado a glicose, ser utilizado para síntese de ácidos graxos ou ser catabolizado para gerar ATP. Os grupos amino são removidos por transaminação e desaminação antes da síntese da ureia nos hepatócitos periportais. Os esqueletos residuais carbônicos são metabolizados nos precursores gliconeogênicos: piruvato, succinil-CoA, fumarato, α -cetogluturato e oxaloacetato ou podem constituir os corpos cetônicos ou seus respectivos precursores (ver Caps. 38 e 27, respectivamente).

Na inanição, os aminoácidos em circulação são obtidos sobretudo pela proteólise da proteína muscular. Transaminação de aminoácidos, em particular os ramificados, isoleucina, valina e leucina (ver Mapa 33.1), ocorre no músculo em parceria com piruvato, de forma que os aminoácidos durante a drenagem venosa do músculo sejam enriquecidos com alanina (ver Cap. 36). Essa alanina é transportada ao fígado pela artéria hepática, onde ocorre a transaminação com α -cetogluturato (α -CG) para formar glutamato.

Mapa 33.1: Nitrogênio, na forma de íons de amônia ou glutamato, é usado para síntese da ureia

Como mostrado no Mapa 33.1, aminoácidos, seja a partir da dieta, seja de origem endógena (músculo), entram na via para síntese da ureia pela **rota de transdeaminação** ou de **transaminação**.

Rota da transdeaminação

A rota consiste em uma transaminação inicial no citosol seguida por deaminação na mitocôndria. Inicialmente, α -cetogluturato aceita um grupo amino do aminoácido doador para formar **glutamato** em uma reação citosólica catalisada por uma **aminotransferase**. O glutamato é, então, transportado por um carreador de glutamato para dentro da mitocôndria, onde é oxidativamente deaminado pela **glutamato desidrogenase** para formar α -cetogluturato e **íons de amônia**. A amônia é incorporada em **carbamoil fosfato**, que, por sua vez, reage com **ornitina** para entrar no ciclo da ureia como **citruilina**.

Rota da transaminação

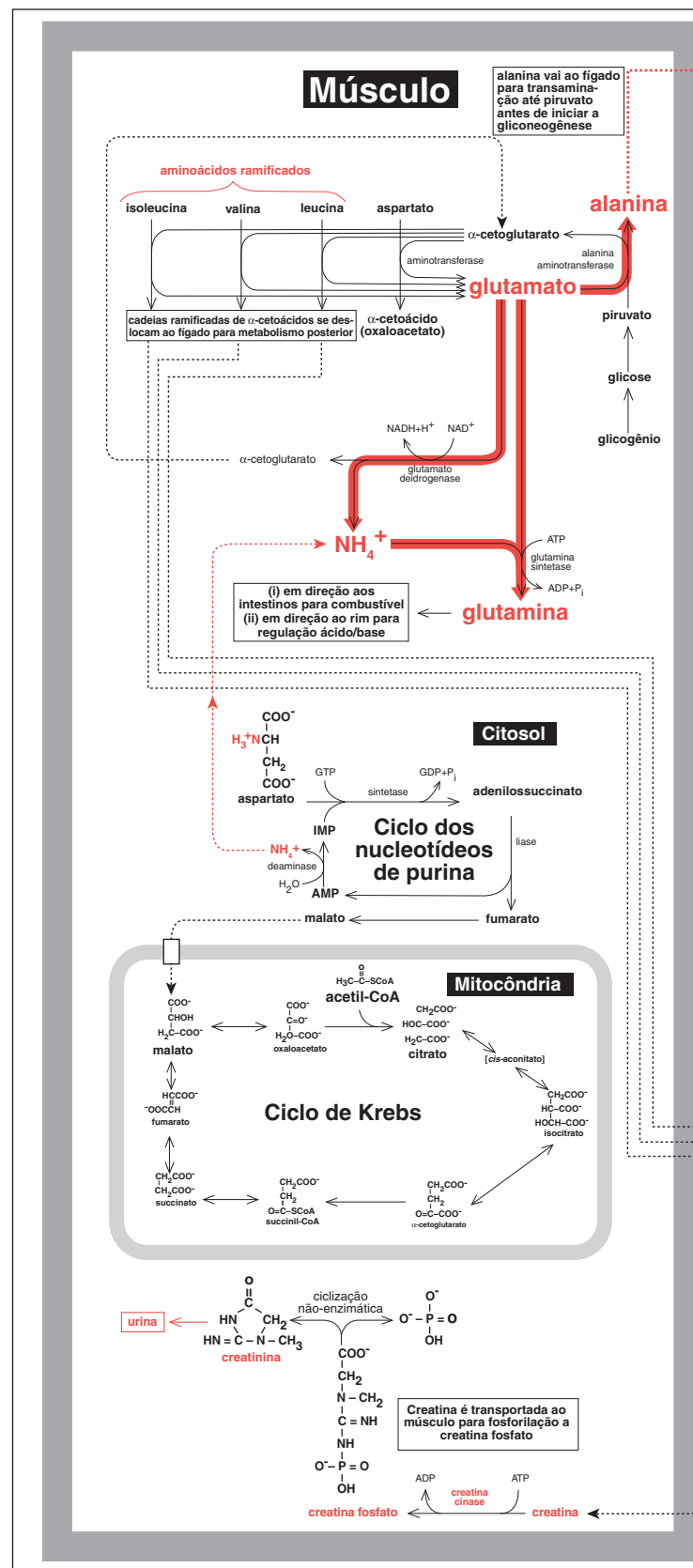
De forma alternativa, nitrogênio de aminoácidos pode entrar para o ciclo da ureia via rota de transaminação, a qual envolve duas reações de transaminação. Outra vez, α -cetogluturato aceita inicialmente um grupo amino do aminoácido doador e forma **glutamato**, como foi descrito. Entretanto, uma segunda transaminação ocorre agora, com **oxaloacetato** aceitando o grupo amino do glutamato para formar **aspartato** em reação catalisada por **aspartato aminotransferase (AST)**. Esse aspartato carrega, então, o segundo grupo amino para dentro do ciclo da ureia por meio de condensação com **citruilina**, dando origem a **arginino-succinato**. Após, arginino-succinato é clivado e forma **fumarato** e **arginina**. Finalizando, a arginina é hidrolisada a **ornitina** e **ureia**, sendo que a ornitina é regenerada para outra rotação do ciclo.

Regulação do ciclo da ureia

A condensação de amônia com bicarbonato para formar carbamoil fosfato é catalisada pela **carbamoil fosfato sintetase (CPS)**, a qual é ativa somente em presença de seu efetor alostérico, **N-acetilglutamato (NAG)**. O NAG é sintetizado a partir de acetil-CoA e o glutamato por meio da N-acetilglutamato sintase.

Anomalias do ciclo da ureia

A mais comum anomalia no ciclo da ureia é a deficiência de ornitina transcarbamoilase (OTC), que é ligada ao cromossoma X. Meninos afetados por essa deficiência desenvolvem grave hiperamonemia, a qual com frequência leva a morte precoce. Porém, em meninas heterozigóticas, essa condição pode oscilar entre não-deteção e o quadro grave expresso pelos meninos. Nessa anomalia, carbamoil fosfato acumula-se e passa para o citosol, onde reage com aspartato e origina carbamoil aspartato. Este é metabolizado para formar orotato por meio das reações descritas para a síntese de pirimidina no Capítulo 44. Deteção de ácido orótico (acidúria orótica) na urina é usada para diagnosticar deficiência de OTC.



Deficiência de OTC e terapia com genes

Existia considerável otimismo acerca de que a deficiência de OTC pudesse ser um modelo para terapia com genes dirigida ao fígado. Infelizmente, um estudo-piloto com 17 indivíduos portadores de deficiência parcial de OTC, no qual foi usado um vetor adenoviral, foi muito desapontador. Houve transferência de genes muito pequena e, quando o 17º indivíduo sofreu complicações letais, foi cancelada a terapia experimental.

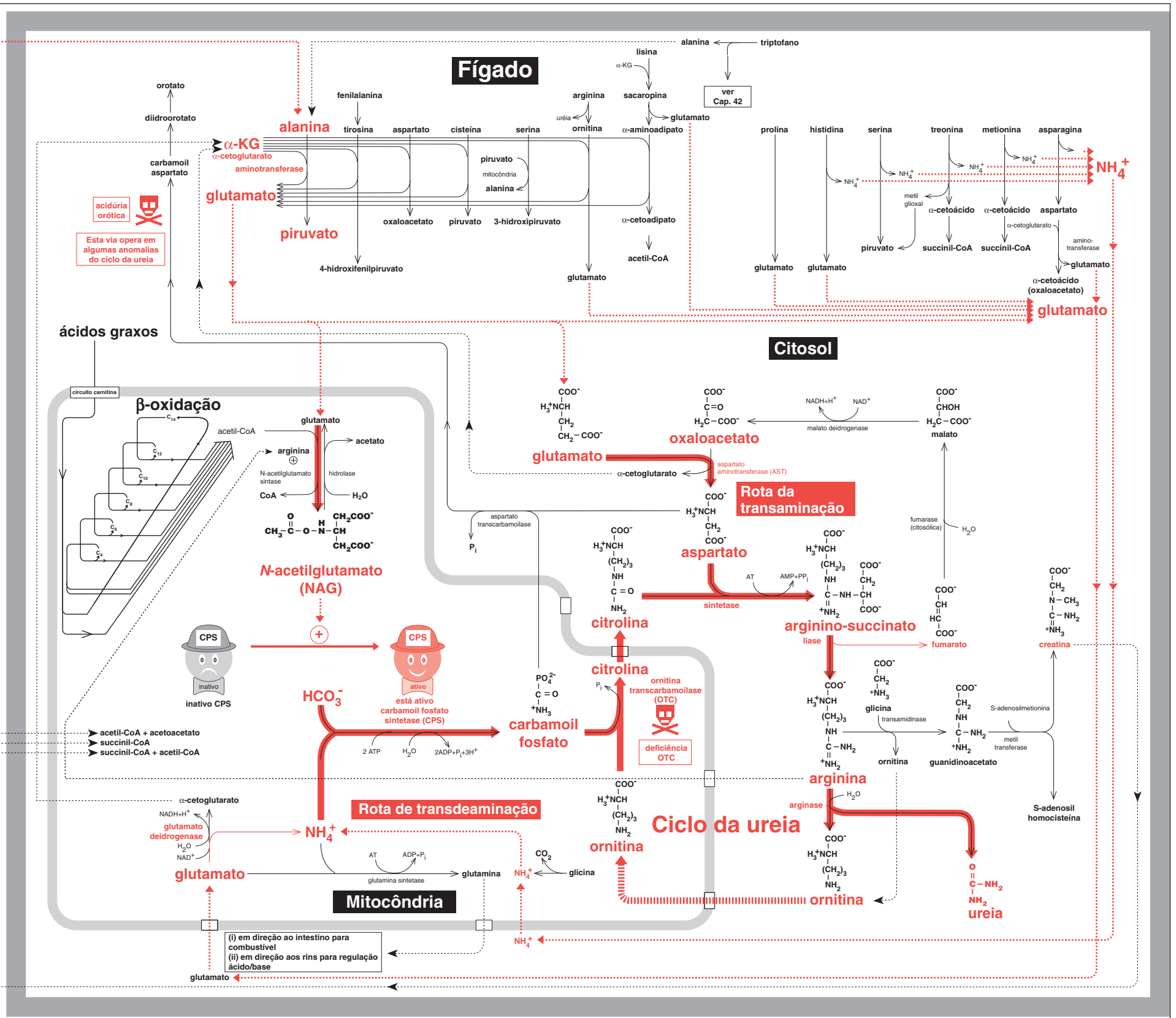
Creatina e creatinina

A principal função do ciclo da ornitina é produzir ureia. Entretanto, como está mostrado no mapa, pequena mas significativa quantidade de arginina é encaminhada para formar creatina. Esta é fosforilada pela creatina cinase para produzir

creatina fosfato, que é o fosfógeno utilizado para gerar ATP durante pequenas explosões de exercício intenso. Aproximadamente 2% do pool corpóreo de creatina fosfato realiza ciclização espontânea a cada dia e é excretado, na urina, sob a forma de creatinina.

O ciclo dos nucleotídeos de purina

O ciclo dos nucleotídeos de purina descrito por Lowenstein, embora presente em muitos tipos de tecido, é particularmente ativo no músculo. Durante intenso exercício em ratos, a concentração de íons de amônia pode aumentar até cinco vezes. Supõe-se que essa amônia seja derivada de aspartato via ciclo dos nucleotídeos de purina. Esse ciclo está mencionado no Capítulo 24.



Canalizações metabólicas: enzimas estão organizadas para canalizar intermediários metabólicos

34

Diagrama 34.3 (página ao lado) Canalização metabólica parcial no ciclo da ureia. A canalização está interrompida quando ornitina e citrulina se difundem pelo espaço intermembranoso. Durante esse estágio da jornada, as moléculas estão livres para equilibrar-se com outras moléculas do espaço intermembranoso; portanto, a canalização metabólica não ocorre.

Diagrama 34.1 Enzimas associando-se a citrato-sintase. A representação esquemática de como as enzimas e os carreadores proteicos envolvidos nas reações adjacentes à citrato-sintase conseguem se organizar para formar canalização metabólica.

Diagrama 34.2 Estudos experimentais para demonstração da canalização metabólica por meio da diluição de radioisótopo. **34.2(a):** Representação da via do substrato A, o qual é metabolizado por meio de seus intermediários B e C para produzir D. Se A for radioativo, então a radioatividade específica dos intermediários B e C e a do produto D terão de ser iguais. **34.2(b)** Se 200 vezes um excesso de C não-radioativo for incorporado, não existindo uma canalização, o C radioativo vai se equilibrar com o C não-radioativo, e a radioatividade específica do produto final D estará diluída em 200 vezes. **34.2(c)** Se o ensaio anterior for repetido, mas existindo canalização metabólica, então as 200 vezes de C não-radioativo, não se equilibrarão com o C radioativo, e a radioatividade específica de D será a mesma do substrato A.

Intermediários metabólicos são canalizados de enzima para enzima

Quando eu era estudante, supunha-se que a célula fosse “uma bolsa de enzimas” e que seus substratos estivessem se movendo aleatoriamente através do citoplasma até que uma colisão ocasional colocasse juntos enzima e substrato, permitindo que a reação acontecesse. Era imaginado que o produto dessa reação se difundiria pelo ambiente aquoso até a oportunidade de se encontrar com a próxima enzima e o respectivo substrato para formar o produto subsequente, e assim por diante até o final da via metabólica. Entretanto, essa ideia simplista é muito ineficiente, e P.A. Srere introduziu a hipótese de **canalizações metabólicas**. Esse conceito propõe que os produtos da reação de uma enzima são conduzidos diretamente de uma enzima para a próxima na sequência metabólica. Srere explicou que a canalização vai ganhando corpo quando os metabólitos obedecem rotas entre duas (ou mais) enzimas. Esses metabólitos se avolumam, e não estão mais em equilíbrio com a solução externa.

Evidências experimentais que embasam o conceito das canalizações metabólicas Coprecipitação de enzimas

Uma das muitas abordagens experimentais que fornecem evidências convincentes em apoio às canalizações metabólicas é fornecida pela tendência de enzimas que são sequenciais em uma via metabólica se associarem e se coprecipitarem quando manipuladas em certas condições. Embora as enzimas quando estudadas em solução diluída *in vitro* estejam livres para se difundirem em busca de seus substratos, isso não ocorre *in vivo*. Por exemplo, a proporção de proteína solúvel na matriz mitocondrial é aproximadamente 500 mg/mL de água. Essa água é, cerca de 50%, água de hidratação, deixando, portanto, apenas 50% de água livre. Essas condições podem ser simuladas *in vitro* acrescentando à determinada solução de enzimas um volume adequado de polietilenoglicol; este removerá certo volume da água de hidratação, causando aglomeração das enzimas. Isso permite às enzimas que estiverem próximas a outras na sequência metabólica associarem-se e coprecipitarem-se. Por exemplo, a enzima mitocondrial **citrato-sintase** demonstrou se ligar e se coprecipitar com **piruvato carboxilase**, **carreador piruvato**, **piruvato desidrogenase** e **transportador de tricarbóxilato**. Conforme o Diagrama 34.1, essas enzimas e os carreadores de proteínas são sequenciais nas vias do metabolismo do piruvato na mitocôndria. Além disso, a ligação é específica. Por exemplo, **citrato-sintase** liga-se à isoforma **malato desidrogenase mitocondrial**, mas não com a isoforma citosólica dessa enzima.

Diluição de isótopos: experimentos

Mais evidência para canalização é fornecida por ensaios de diluição de isótopos. O Diagrama 34.2(a) representa uma via metabólica na qual um substrato A radioativamente marcado é metabolizado por meio dos intermediários B e C para produzir D. Se os substratos e as respectivas enzimas estiverem livres para se difundir na solução (i.e., se não ocorrer canalização dos metabólitos), então, em equilíbrio, a atividade específica de B, C e D será a mesma de A. Se, no entanto, como mostrado no Diagrama 34.2(b), 200 vezes um excesso de uma substância não-radioativa C for acrescentado, então, **na ausência de canaliza-**

ção, a radioatividade específica de C e do produto D será diluída em 200 vezes, isto é, a 0,5% do valor original.

Entretanto, conforme representação metafórica no Diagrama 34.2 (c), se os metabólitos e suas enzimas estiverem impedidos de se difundirem livremente no ambiente da solução, isto é, os intermediários sendo passados de enzima para enzima e estando **presente a canalização de metabólitos**, então, a adição de 200 vezes um excesso de substância C não-radioativa não diluirá a radioatividade específica do produto D. Em vez disso, D será formado sobretudo pela capacidade radioativa do C canalizado do que pelo *pool* do C não-radioativo da solução inicial (não-canalizada).

Canalizações metabólicas no ciclo da ureia

A análise dos experimentos que empregam soluções de radioisótopos sugerem que a canalização metabólica ocorre no ciclo de ureia, porém de forma incompleta (ver Diag., 34.3). Foi realizado um experimento com α -toxina para criar poros na membrana plasmática de hepatócitos. Os hepatócitos foram incubados em meio fisiológico contendo HCO_3^- marcado com ^{14}C , aspartato e cloreto de amônia como fontes de carbono e nitrogênio, com o acréscimo de outros compostos essenciais. O marcador ^{14}C apareceu na ureia como seria esperado. Quando 200 vezes um excesso de **arginina não-radioativa** foi acrescentado, não ocorreu decréscimo da radioatividade específica da ureia formada. Isso sugere que canalizações metabólicas ocorrem entre as enzimas **liase** e **arginase**. Porém, quando 200 vezes um excesso de **citrulina não-radioativa** foi acrescentado, a radioatividade específica da ureia mostrou-se reduzida. Isso ocorre porque a **citrulina** é formada por meio de enzimas que habitam a membrana interna da mitocôndria e deve se difundir pelo espaço intermembranoso até a **arginino-succinato sintetase**, que está localizada na face externa da membrana mitocondrial externa. Enquanto ^{14}C -citrulina se difunde pelo espaço intermembranoso, não ocorre canalização metabólica e a citrulina radiomarcada é diluída com a citrulina não-radiomarcada acrescentada.

Referência

Cohen N.S., Cheung C.W. & Rajman L. (1996) The urea cycle. In *Chanelling in Intermediary Metabolism* (L. Agius & H.S.A. Sherratt, eds), 183-99. Portland Press, London and Miami.

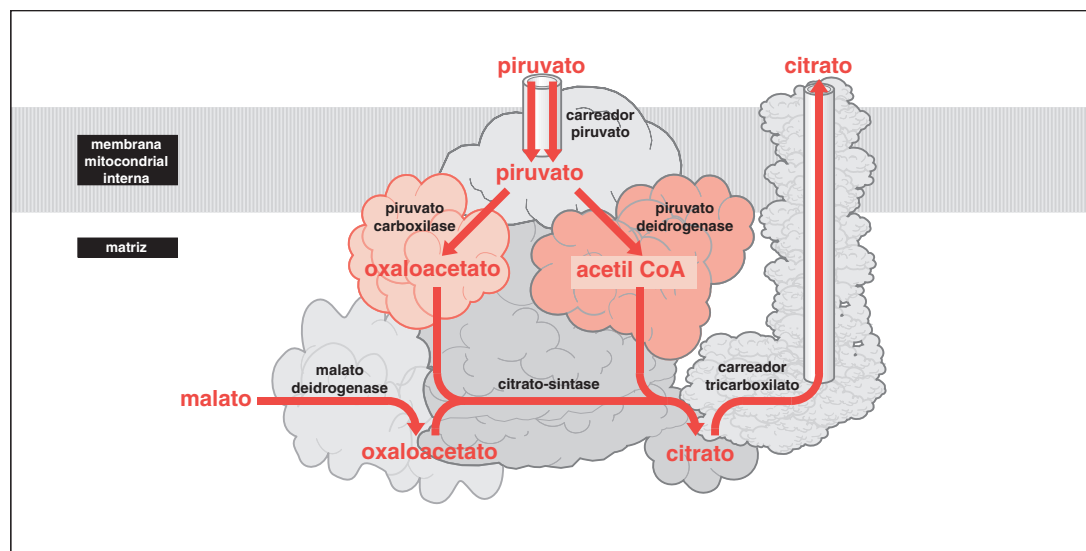
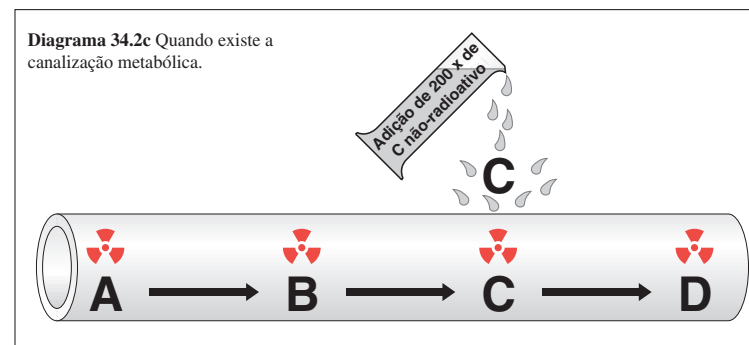
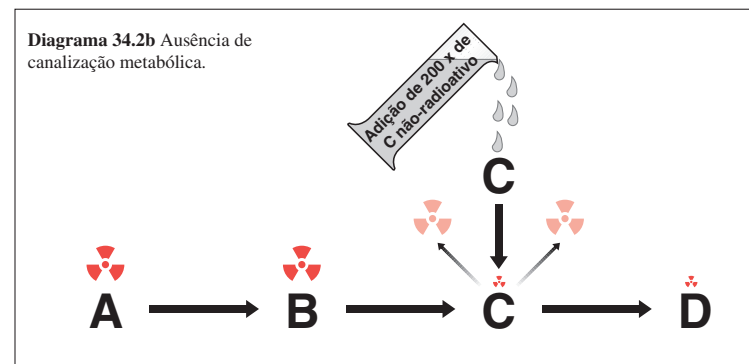
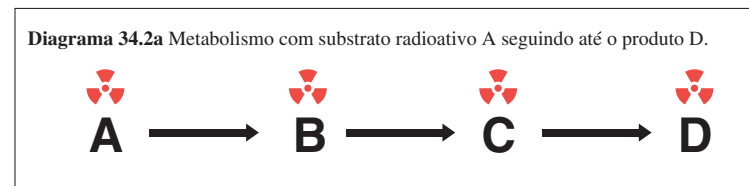


Diagrama 34.1



Experimento: Acrescentar um excesso de 200 x de arginina não-radioativa

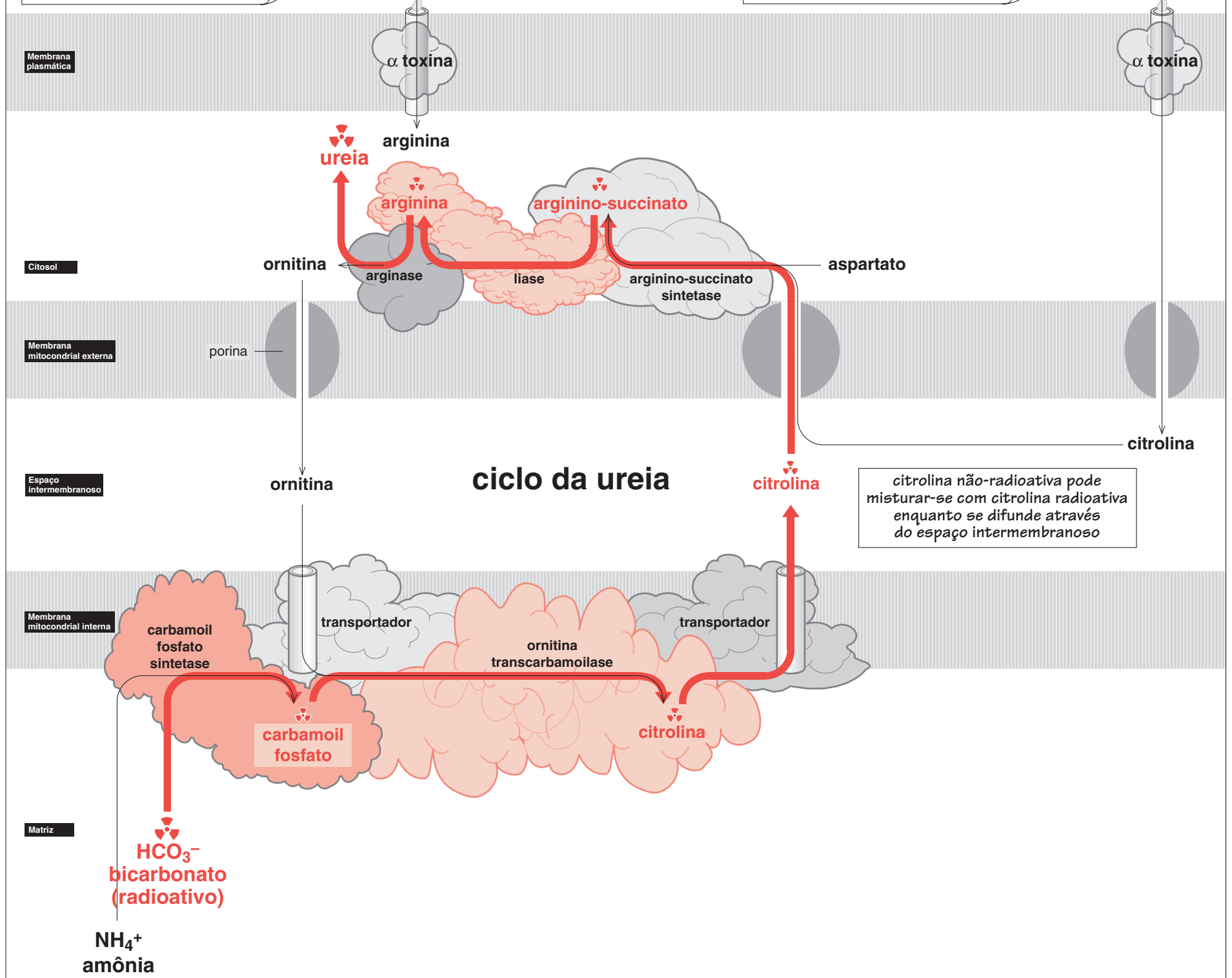
Resultado: Nenhuma redução da atividade radioativa específica da ureia

Conclusão: arginina não-radioativa não se mistura com arginina radioativa, sugerindo canalização metabólica que ocorreria entre liase e arginase

Experimento: Acrescentar um excesso de 200 x de citrolina não-radioativa

Resultado: Redução parcial de radioatividade específica de citrolina e ureia

Conclusão: Ocorreu mistura da citrolina acrescentada com a citrolina endógena, quando esta cruzou o espaço intermembranoso. Isso sugere a ocorrência de uma canalização parcial neste estágio



Biossíntese de aminoácidos não-essenciais

35

Mapa 35.1 (página ao lado)
Biossíntese de aminoácidos não-essenciais.

Enquanto plantas e algumas bactérias são capazes de sintetizar todos os aminoácidos necessários para a formação de proteínas celulares e outras moléculas vitais, esse não é o caso dos mamíferos. Mamíferos, incluindo os humanos, podem sintetizar apenas 11 desses aminoácidos, nomeados a seguir: tirosina, aspartato, asparagina, alanina, serina, glicina, cisteína, glutamato, glutamina, prolina e arginina. Estes são conhecidos como **aminoácidos não-essenciais**, e as respectivas biossínteses são apresentadas no Mapa 35.1. Os outros nove aminoácidos – fenilalanina, treonina, metionina, lisina, triptofano, leucina, isoleucina, valina e histidina – não podem ser sintetizados. Eles são conhecidos como **aminoácidos essenciais**.

Tirosina

Biossíntese da tirosina. A tirosina é formada a partir do aminoácido essencial fenilalanina, na presença de fenilalanina monooxigenase.

Usos. Tirosina é o precursor na síntese da adrenalina, noradrenalina, tiroxina e do pigmento melanina.

Serina, glicina e cisteína

Esses aminoácidos são constituídos a partir de intermediários formados pela glicose.

Biossíntese da serina. A serina é sintetizada em uma via conhecida em geral como “a via fosforilada”. Primeiro, 3-fosfoglicerato é oxidado a 3-fosfohidroxipiruvato, o qual é então transaminado a 3-fosfoserina. Finalmente, hidrólise por fosfatase específica produz serina. Essa fosfoserina fosfatase é inibida pela serina, promovendo a regulação retrógrada (*feedback*) dessa via. **OBS.:** a chamada “via não-fosforilada” do metabolismo da serina é importante no estado gliconeogênico (ver Cap. 38).

Usos. Serina é um componente do fosfolípido, a fosfatidil serina. Ela é também uma fonte muito importante do precursor “carbono-1” para biossínteses (ver Caps. 43 e 44).

Biossíntese da glicina. A glicina pode ser formada por duas rotas, e ambas envolvem a presença de serina. Ela é formada a partir da serina por meio de uma reação reversível catalisada por **serina hidroximetiltransferase**, a qual é uma enzima dependente de piridoxal fosfato, existindo como isoformas tanto citosólicas quanto mitocondriais. Essa enzima utiliza a coenzima tetraidrofolato (THF), que é formada pela redução da vitamina ácido fólico (ver Cap. 43). A enzima aceita um fragmento de carbono-1 da serina para formar N^5, N^{10} -metileno-tetraidrofolato, e a glicina é, então, formada.

Uma rota alternativa para a síntese da glicina utiliza CO_2 e NH_4^+ em reação catalisada pela enzima mitocondrial **glicina sintase** (também conhecida como enzima clivadora da glicina quando trabalha em direção reversa [ver Cap. 37]). O segundo átomo de carbono é derivado do N^5, N^{10} -metileno THF obtido da serina na reação previamente mencionada e catalisada pela serina hidroximetiltransferase.

Usos. Nosso corpo apresenta considerável demanda por **glicina**, e tem sido estimado que a exigência da síntese endógena de glicina seja entre 10 a 50 vezes a ingestão diária. Além de sua contribuição para proteínas celulares, a glicina é requisitada para a síntese de purinas, colágeno, porfirinas, creatina e glutatona e nas conjugações com sais biliares. Glicina também pode ser conjugada com

certos fármacos e substâncias tóxicas para facilitar a excreção desses conjugados na urina. Finalmente, a glicina é sintetizada pela mitocôndria nas células do cérebro, onde age como inibidor da neurotransmissão. Existem hipóteses que ligam a deficiência de serina hidroximetiltransferase a esquizofrenia.

Biossíntese da cisteína. A cisteína pode ser formada a partir da serina desde que esteja disponível o aminoácido essencial metionina para doar um átomo de enxofre. Quando existe demanda metabólica por cisteína, a homocisteína se condensa com serina e dá origem à cistationina em uma reação catalisada por cistationina sintase. A cistationina é, então, clivada pela cistationase para liberar cisteína.

Usos. Cisteína é um componente do tripeptídeo glutatona (γ -glutamilcisteinilglicina).

Aspartato e asparagina

Biossíntese do aspartato. O aspartato é prontamente formado pela transaminação do oxaloacetato pelo glutamato na presença de aspartato aminotransferase (AST).

Usos. O aspartato é doador de um amino na síntese da ureia e também na síntese da pirimidina e da purina.

Biossíntese da asparagina. A asparagina é sintetizada pela transferência de amida da glutamina na presença de asparagina sintetase.

Usos. A asparagina é incorporada nas proteínas celulares e parece não ter outro desempenho em mamíferos.

Glutamato, glutamina, prolina e arginina

Esses aminoácidos são formados a partir do α -cetoglutarato, um intermediário do ciclo de Krebs.

Biossíntese do glutamato. Glutamato é formado durante uma aminação redutora de α -cetoglutarato por meio da glutamato desidrogenase.

Biossíntese da glutamina. A glutamina é formada a partir de glutamato e NH_4^+ em uma reação catalisada por glutamina sintetase que requer ATP (ver Caps. 33 e 36).

Usos. A glutamina é uma fonte muito importante de nitrogênio para síntese de purina e pirimidina (por extensão ácido nucleico)(ver Caps. 43 e 44), sendo importante também na regulação do pH em condições acidóticas.

Biossíntese da prolina. Na presença de pirrolina 5-carboxilato sintetase, o glutamato é convertido a glutamato γ -semialdeído, o qual realiza ciclização espontânea a pirrolina 5-carboxilato. Este pode ser reduzido a prolina.

Biossíntese da arginina. A pirrolina 5-carboxilato está em equilíbrio com o glutamato γ -semialdeído, o qual pode ser transaminado pela ornitina transaminase para gerar ornitina. A ornitina pode, então, entrar no ciclo da ureia e formar arginina (ver Cap. 33).

Usos. A arginina é um intermediário no ciclo da ureia e o precursor de creatina. Além disso, é fonte de óxido nítrico, um vasodilatador.

Catabolismo de aminoácidos I

36

Mapa 36.1 (página ao lado)
Formação de alanina e glutamina pelo músculo.

Proteínas, quer originárias da dieta no estado pós-prandial quer derivadas do músculo no jejum prolongado, podem ser degradadas a aminoácidos (AAs) para oxidação direta, tornando-se um combustível respiratório com a geração de ATP. Entretanto, também é possível que, no estado pós-prandial, os aminoácidos possam, primeiro, ser convertidos em glicogênio ou triacilglicerol para estocagem de energia, antes de serem utilizados como energia metabólica. De forma alternativa, no jejum prolongado, alguns AAs glicogênicos são, em princípio, convertidos no músculo em alanina, a qual depois será convertida pelo fígado em glicose, providenciando, assim, a energia necessária ao cérebro e aos eritrócitos. Finalmente, AAs cetogênicos formam os corpos cetônicos, que também são uma valiosa fonte de energia para o cérebro no jejum prolongado.

O catabolismo do aspartato e dos aminoácidos ramificados (AARs) será enfatizado aqui, e o catabolismo dos demais AAs será descrito no Capítulo 37.

Proteína da dieta como fonte de energia no estado pós-prandial

Proteína é digerida no trato gastrointestinal para liberar seus 20 aminoácidos. Se existir excesso em relação à exigência do organismo para incorporar as proteínas e outras moléculas essenciais derivadas de aminoácidos, ele será metabolizado a glicogênio ou gordura (ver Caps. 38 e 39).

Metabolismo da proteína muscular durante jejum ou exercício prolongado

No estado pós-prandial, o músculo usa glicose e ácidos graxos para desempenhar o metabolismo energético. Porém, durante o jejum ou exercícios prolongados, as proteínas musculares desempenham importante papel na homeostasia da glicose. Por exemplo, durante o jejum noturno, pode ocorrer depleção das reservas de glicogênio hepático, e é preciso prevenir uma hipoglicemia grave. Lembre-se de que gordura não pode ser convertida a glicose (ver Cap. 14), a não ser o glicerol originado do metabolismo de triacilglicerol. Portanto, o tecido muscular permanece como a última fonte glicogênica e deve ser “sacrificado” para manter as concentrações de glicose sanguínea, dessa forma assegurando o suprimento vital de energia para eritrócitos e cérebro.

Durante jejum prolongado, a proteína muscular deve, primeiro, ser fracionada em seus aminoácidos, mas os detalhes dessa proteólise intracelular não estão ainda totalmente compreendidos. Pensava-se que, após a proteólise, todos os diferentes AAs eram liberados dos músculos no sangue na proporção de suas quantidades na proteína muscular. As pesquisas mostraram que essa ideia é mais complicada do que se supunha. Durante o jejum, o sangue drenado do músculo está especialmente enriquecido com alanina e glutamina; cada uma constitui até 30% do total de AAs liberados pelo músculo, uma proporção excessiva em relação a sua relativa quantidade nas proteínas musculares. A alanina liberada do músculo é retida pelo fígado em um processo conhecido

como **ciclo da glicose alanina**. A glutamina, não é retida no fígado, mas é usada como combustível pelos intestinos e pelos rins para a gliconeogênese e pH homeostase.

Catabolismo dos aminoácidos ramificados (AARs)

A oxidação dos AARs (leucina, isoleucina e valina) é mostrada no Mapa 36.1. A deidrogenase de α -cetoácido de cadeia ramificada (BCKADH) assemelha-se à piruvato deidrogenase. Além disso, a oxidação de derivados de acil Coa, formados por essa reação, tem muitas similaridades com a β -oxidação dos ácidos graxos, a qual está incluída no Mapa 36.1 para efeito de comparação. **OBS.:** nem todos os tecidos podem oxidar a AARs. Enquanto o músculo tem atividade das AARs aminotransferase, o fígado não possui essa enzima. Entretanto, o fígado tem atividade da BCKADH e pode oxidar cetoácidos de cadeia ramificada.

Deve ser notado que, no jejum prolongado e no diabete, a atividade da BCKADH muscular está aumentada em até cinco vezes, promovendo, dessa forma, a oxidação dos AARs no músculo.

Mapa 36.1: Formação de alanina e glutamina pelo músculo

Alanina e o ciclo glicose alanina

O ciclo glicose alanina foi proposto por Felig, que demonstrou o aumento da produção de alanina pelo músculo durante o jejum prolongado. Os AARs são os principais doadores de grupos amino para a síntese da alanina. Pode-se obter piruvato por meio da transaminação e chegar a alanina. Piruvato, para transaminação a alanina, também pode ser formado a partir de isoleucina e valina (via succinil-CoA), por meio de alguns aminoácidos (p. ex., aspartato) ou, de forma alternativa, da glicólise. A alanina assim formada é exportada do músculo, pela artéria hepática, para o fígado, onde será utilizada para gliconeogênese (ver Diag. 36.1).

Glutamina

Glutamina é o aminoácido mais abundante do sangue. Como mostrado no Mapa 36.1 (e no Mapa 33.1), AARs são os principais doadores de grupos amino empregados para formar glutamato, o qual é posteriormente aminado pela glutamina sintetase, formando glutamina.

Os aminoácidos cetogênicos leucina e isoleucina são fontes de energia

Conforme o Mapa 36.1, todo o esqueleto de carbono de leucina e os fragmentos de carbono de isoleucina são convertidos em acetoacetato ou acetil-CoA; esta pode ser convertida em acetoacetato no fígado (ver Cap. 27). Os corpos cetônicos podem, então, ser oxidados como combustível respiratório pelos tecidos extra-hepáticos, como descrito no Capítulo 28.

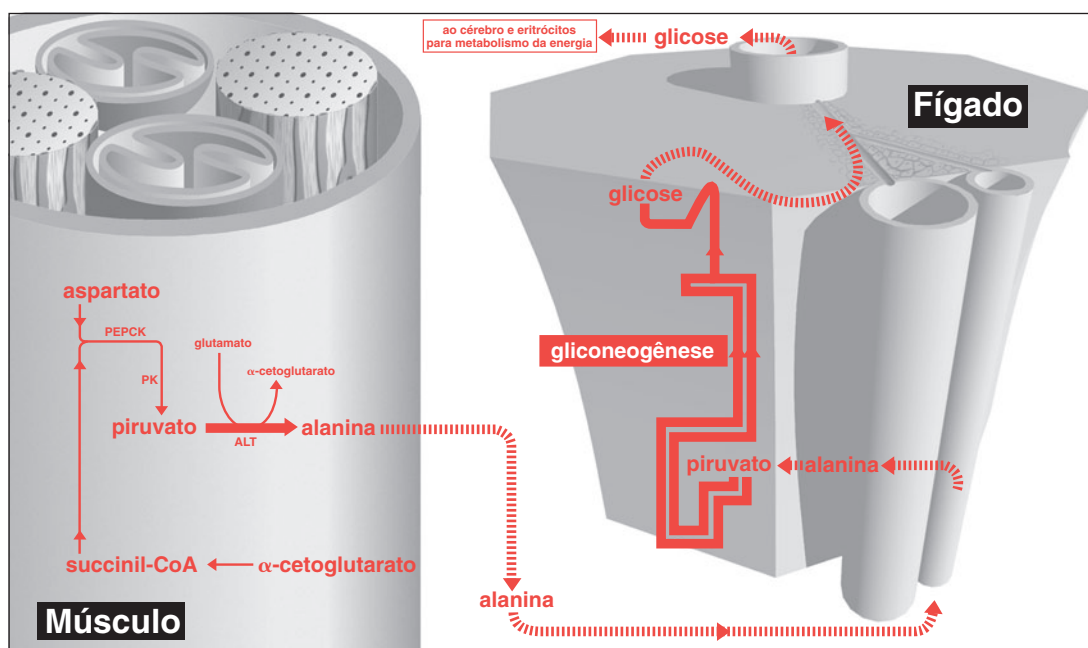


Diagrama 36.1

Formação de alanina a partir da proteína muscular. No jejum prolongado, os aminoácidos derivados de proteína muscular são degradados a cetoácidos. Alguns dos esqueletos carbônicos desses cetoácidos entram no ciclo de Krebs e são metabolizados via fosfoenol piruvato carboxicinas e piruvato-cinase a piruvato. A alanina aminotransferase é bastante ativa no músculo e muito do piruvato produzido é transaminado a alanina, a qual deixa o músculo e é transportada pelo sangue ao fígado.

Gliconeogênese a partir da alanina no fígado. No fígado, a alanina é reconvertida a piruvato, que é usado para a gliconeogênese. **OBS.:** piruvato-cinase no fígado é inibida no estado gliconeogênico tanto pela fosforilação da proteína-cinase A quanto diretamente pela alanina (ver Cap. 23). Isso previne a reciclagem fútil do piruvato, a qual poderia de outra forma ocorrer. A glicose formada pode ser usada para metabolismo de energia, em especial pelo cérebro e pelos eritrócitos.

Catabolismo de aminoácidos II

37

Alanina. A alanina está em equilíbrio com o piruvato, o qual é oxidativamente descarboxilado a CO_2 e acetyl-CoA. Esta pode ser oxidada no ciclo de Krebs.

Glicina. Embora existam várias rotas possíveis para o catabolismo da glicina, é provável que o “sistema de clivagem da glicina” mitocondrial seja o mais importante nos mamíferos. Esse complexo enzimático está ligado à membrana interna mitocondrial e tem várias similaridades com o complexo piruvato desidrogenase. Ele descarboxila a glicina a CO_2 e $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metileno-tetraidrofolato ($\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -THF) de forma oxidativa.

Serina. Quando é necessária para combustível respiratório, a serina sofre deaminação pela serina desidratase para formar piruvato, conforme o Mapa 37.1.

Treonina. A rota mais importante para o catabolismo da treonina nos mamíferos é a “via aminoacetona”. A treonina desidrogenase forma um intermediário instável, a α -amino- β -cetobutirato, que é descarboxilado de maneira espontânea a aminoacetona para facilitar o catabolismo a piruvato. É possível que a treonina também seja deaminada pela serina desidratase e por uma treonina desidratase específica para formar α -cetobutirato. Este poderia ser, então, metabolizado a succinil-CoA, como foi delineado para o metabolismo da metionina.

Cisteína. Existem muitas vias possíveis para a degradação da cisteína. Todavia, nos mamíferos, a mais importante é a oxidação pela cisteína dioxigenase para formar cisteína sulfinato. Esta é então transaminada para formar 3-succinil-piruvato (também conhecido como β -mercaptopiruvato ou tiopiruvato), o qual é convertido a piruvato em uma reação espontânea.

Metionina. A metionina é ativada durante uma reação dependente de ATP e forma *S*-adenosil-metionina (SAM), que é o principal carreador de grupos metil, superando o THF, segundo lugar como doador em metilações biossintéticas.

Mapa 37.1 (página ao lado)
Catabolismo de aminoácidos.

Mapa 37.2 Se aminoácidos forem usados para combustível respiratório, é obrigatório que seus esqueletos de carbono sejam convertidos a acetyl-CoA, que deve entrar no ciclo de Krebs para oxidação, produzindo ATP, como descrito no Capítulo 6. **OBS.:** a simples entrada de esqueletos de carbono no ciclo de Krebs sob a forma de “ácidos dicarboxílicos” (α -cetoglutarato, succinato, fumarato ou oxaloacetato) não assegura sua completa oxidação para o metabolismo energético.

Por exemplo, SAM é usada na metilação de noradrenalina a adrenalina por meio da noradrenalina *N*-metiltransferase. Consequentemente, a molécula original de metionina é demetilada e forma *S*-adenosil-homocisteína; então, o grupo adenosil é removido para a homocisteína. Esse intermediário pode ser metabolizado de duas maneiras:

- 1 Pode ser reciclado a metionina em uma “via de resgate” em que o doador metil é N^5 -metil-THF, usando a vitamina B_{12} -dependente em reação catalisada pela homocisteína metiltransferase. Essa é uma via importante que auxilia a conservação desse aminoácido essencial.
- 2 Pode ser degradado a succinil-CoA, a qual posteriormente é metabolizada a piruvato para energia metabólica.

Lisina. A lisina é peculiar pelo fato de não poder ser formada a partir de seu correspondente α -cetoácido, ácido α -ceto- ϵ -aminocaproico, o qual realiza ciclização para formar ácido Δ^1 -piperidina-2-carboxílico. A degradação da lisina ocorre via sacaropina, um composto em que lisina e α -cetoglutarato estão ligados como uma amina secundária formada com o grupo carbonil do α -cetoglutarato e o ϵ -grupo amino da lisina. Seguindo mais duas reações de desidrogenase, α -cetoalcapato é formado por transaminação. Este entra na mitocôndria e é oxidado por uma via bastante semelhante à via da β -oxidação. Aceto acetyl-CoA é formada e, por isso, a lisina é classificada como aminoácido cetogênico (ver Cap. 27).

Triptofano. Embora possa ser oxidado como um combustível respiratório, o triptofano é também um importante precursor da síntese de NAD^+ e NADP^+ (ver Cap. 42). Os mecanismos reguladores envolvidos na primeira etapa do catabolismo de triptofano, catalisado por triptofano dioxigenase (também conhecido como triptofano pirrolase), foram longamente estudados. Sabe-se que a dioxigenase é induzida por glicocorticoides, os quais aumentam a transcrição de DNA. Após, glucagon (via AMP cíclico ou cAMP) aumenta a síntese de dioxigenase por elevação da translação de RNAm. No caso de jejum prolongado, os efeitos combinatórios desses hormônios promoverão a oxidação do triptofano liberado da proteína do músculo.

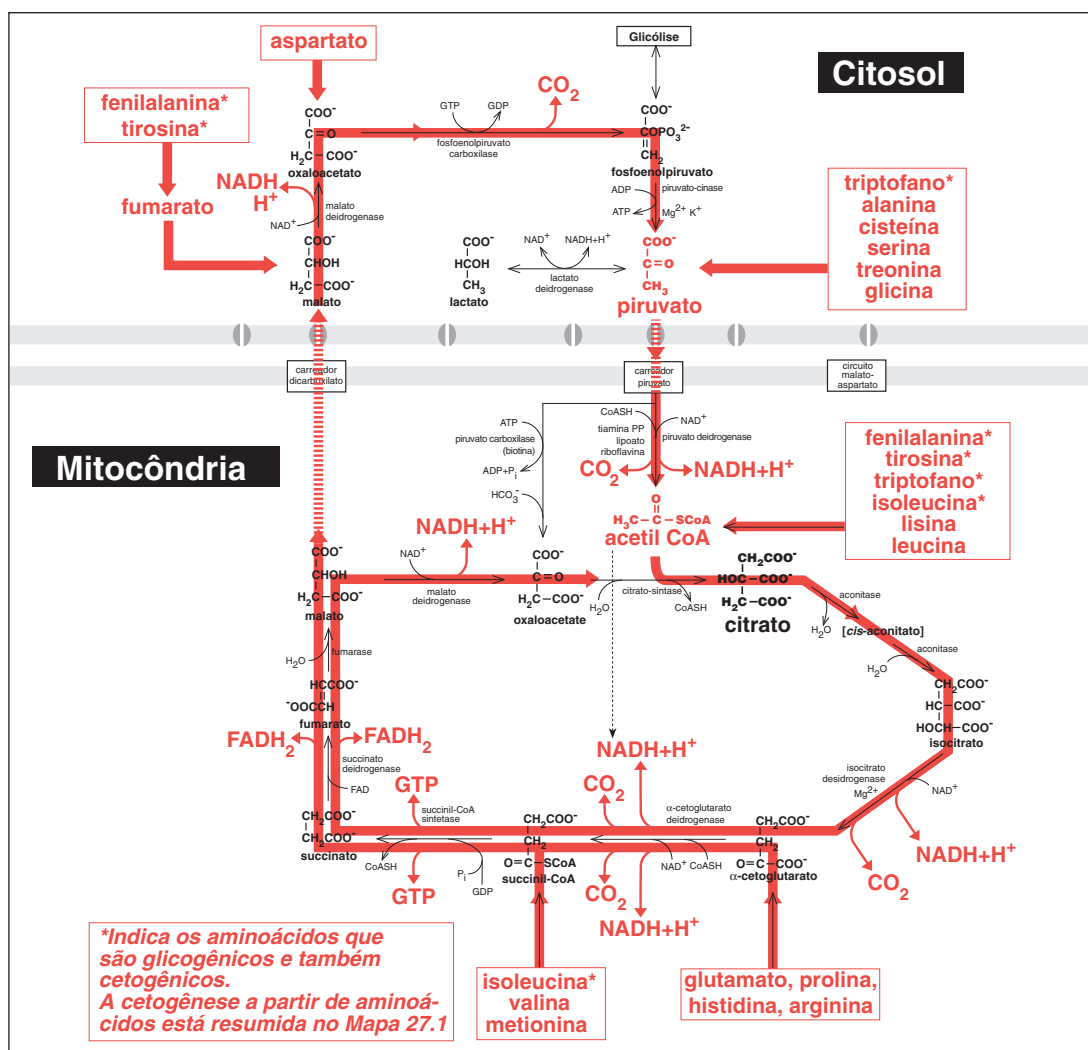
Durante o catabolismo do triptofano, o grupo amino é retido nos três primeiros intermediários formados. Esse grupo, sob forma de alanina, é, então, hidroliticamente clivado a partir de 3-hidroxiquinurenina pela quinureninase. Essa molécula de alanina pode ser transaminada a piruvato, assim qualificando o triptofano como um aminoácido glicogênico.

Glutamato. O glutamato prontamente se introduz no ciclo de Krebs e, por deaminação oxidativa pela glutamato desidrogenase, passa a α -cetoglutarato. Entretanto, para oxidação completa, seus metabólitos devem abandonar, por certo período, o ciclo para conversão em piruvato. Este pode, então, ser oxidado a acetyl-CoA, que entra no ciclo de Krebs para o metabolismo energético, gerando ATP.

Histidina. A histidina é metabolizada a glutamato por uma via envolvida a eliminação de um grupo carbono-1. Nessa reação, o grupo formimino ($-\text{CH}=\text{NH}$) é transferido do *N*-formimino glutamato (FIGLU) a THF, originando N^5 -formimino-THF e glutamato.

Arginina. Esse aminoácido é um constituinte de proteínas, bem como um intermediário no ciclo da ureia. A arginina é clivada por arginase, para liberar ureia e formar ornitina. A ornitina é transaminada pela ornitina aminotransferase e constitui glutamato γ -semialdeído. O semialdeído é, então, oxidado por glutamato γ -semialdeído desidrogenase, formando glutamato.

Prolina. O catabolismo da prolina a glutamato difere quanto a sua via biossintética. A prolina é oxidada pela enzima prolina oxigenase mitocondrial, originando a pirrolina 5-carboxilato. É provável que esta seja uma enzima dependente de FAD, localizada na membrana interna mitocondrial, a qual pode doar elétrons diretamente ao citocromo *c* na cadeia de transporte de elétrons.



Metabolismo de aminoácidos a glicose no jejum prolongado e durante o período pós-prandial

38

No fígado, a mudança do modo gliconeogênico para o glicolítico no estado pós-prandial é um processo lento

Durante jejum prolongado, quando as reservas de glicogênio foram exauridas, as proteínas musculares são degradadas a aminoácidos e usadas pelo fígado para a gliconeogênese, mantendo o suprimento de glicose, que é vital para o cérebro. O importante papel da alanina como precursor gliconeogênico foi descrito no Capítulo 36.

Quando ocorre uma refeição após jejum prolongado, o fígado não faz mudança instantânea do modo gliconeogênico para o glicolítico, mesmo que receba ampla carga de glicose oriunda dos intestinos. No recente estado pós-prandial, os efeitos dos hormônios gliconeogênicos e lipolíticos persistem, e a β -oxidação dos ácidos graxos continua. Consequentemente, amplas quantidades de acetil-CoA são produzidas, as quais inibem a piruvato desidrogenase, favorecendo a gliconeogênese no fígado. Sob essas condições, os aminoácidos derivados da digestão de proteínas absorvidas do trato gastrointestinal podem ser empregados na gliconeogênese, como mostrado no Mapa 38.1 e descrito a seguir.

Mapa 38.1 (página ao lado)
Gliconeogênese de aminoácidos.

Diagrama 38.1 Metabolismo intermediário no estado pós-prandial recente. A β -oxidação de ácidos graxos continua no período pós-prandial. O fígado continua em modos cetogênico e gliconeogênico, usando lactato (do músculo) e aminoácidos da dieta como substratos gliconeogênicos. O músculo utiliza ácidos graxos e corpos cetônicos como combustíveis respiratórios. Também a glicólise está ativa no músculo, mas, visto que a piruvato desidrogenase está inativa, lactato é formado.

Jejum prolongado

No jejum prolongado, a gliconeogênese hepática está ativada devido à atuação hormonal do glucagon, do cortisol e do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (ver Cap. 23). A glicólise no fígado é inibida porque o glucagon, por meio da proteína-quinase dependente de AMP cíclico, promove a fosforilação da piruvato-quinase hepática, causando inibição. Além disso, a fosforilação da piruvato-quinase hepática é potencializada por seu efector alostérico, a **alanina** (que é abundante no jejum prolongado), o que eleva ainda mais a inibição da piruvato-quinase.

O papel da acetil-CoA na promoção de gliconeogênese durante o jejum prolongado

Durante jejum prolongado, a β -oxidação de ácidos graxos é muito ativa no fígado, e grande quantidade de acetil-CoA é formada. A acetil-CoA acumulada inibe a piruvato desidrogenase e estimula a piruvato carboxilase. Isso sig-

nifica que piruvato (derivado da alanina) não entra no ciclo de Krebs sob a forma acetil-CoA; em vez disso, é carboxilado pela piruvato carboxilase a oxaloacetato para metabolismo do fosfoenol piruvato, originando glicose via gliconeogênese.

O estado pós-prandial recente Destino dos aminoácidos glicogênicos

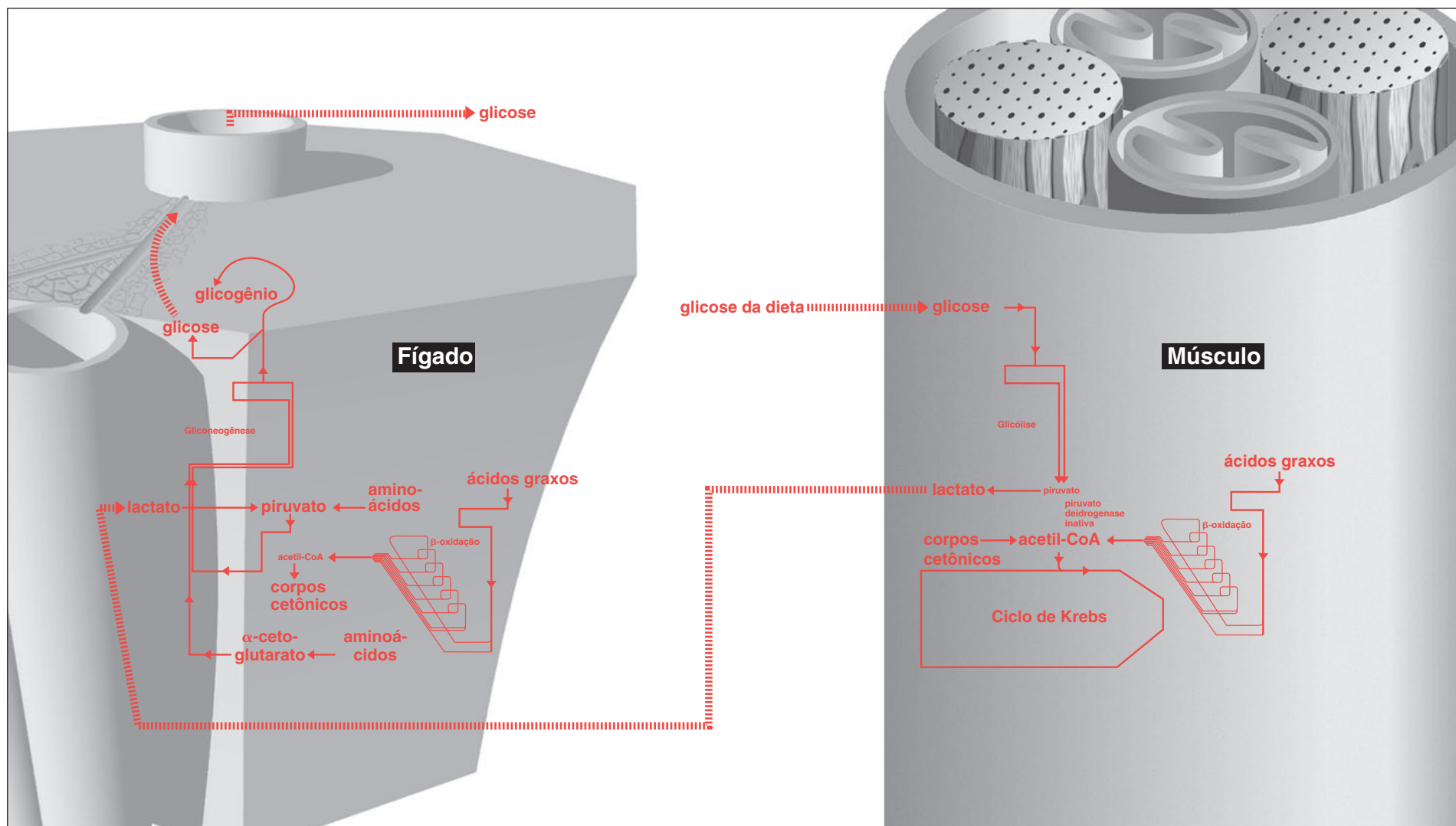
Durante alimentação após um período de jejum prolongado, o fígado permanece no modo gliconeogênico durante poucas horas. Como consequência, os aminoácidos glicogênicos derivados da proteína da dieta são metabolizados a **2-fosfoglicerato**, que é seu precursor comum para gliconeogênese (ver Mapa 38.1 e Diag. 38.1).

OBS.: evidências sugerem que a gliconeogênese de serina ocorre na mitocôndria. Entretanto, os carreadores mitocondriais necessários para seguir a rota mostrada, em particular o 2-fosfoglicerato, ainda não foram caracterizados.

Em qualquer situação, 2-fosfoglicerato é metabolizado a glicose 6-fosfato, que pode ser usada para sintetizar glicogênio ou glicose. O amino nitrogênio derivado do aminoácido é detoxificado como ureia.

Glicose da dieta é convertida pelo músculo a lactato antes da síntese glicogênica

É enfatizado que, no estado pós-prandial recente, a glicose não pode ser usada pelo fígado para glicólise. Em vez disso, altas concentrações de glicose promovem síntese de glicogênio hepático. De forma alternativa, em presença de insulina, glicose entra nas células musculares, onde sofre glicólise a lactato (ver Diag. 38.1). Lembre que a β -oxidação de ácidos graxos está ativa e produz abundância de acetil-CoA, a qual inibe a piruvato desidrogenase do músculo. Isso significa que lactato é formado, mesmo que as condições sejam aeróbias. O lactato é, então, transportado ao fígado, que pode convertê-lo em glicogênio ou glicose.



Metabolismo de proteína a gordura

39

Mapa 39.1 (página ao lado)
Metabolismo de aminoácidos a triacilglicerol.

Apesar de algumas dietas populares preconizarem a ampla ingestão de proteínas para redução de peso, é necessário lembrar que o excesso de proteínas na alimentação pode ser convertido em gordura. Para converter a proteína em ácidos graxos e triacilgliceróis, os precursores essenciais da síntese de ácidos graxos, chamados de fonte de carbono, a acetil-CoA e o poder redutor biossintético como o NADPH, devem ser formados.

Mapa 39.1: Metabolismo de aminoácidos a triacilglicerol

Metabolismo de proteína a acetil-CoA

A proteína da dieta é digerida pelas enzimas proteolíticas gástrica e intestinal para dar origem aos aminoácidos, os quais são absorvidos na corrente sanguínea e transportados ao fígado. Neste (com a notável exceção dos aminoácidos de cadeia ramificada), a transaminação com α -cetoglutarato produz glutamato e os correspondentes α -cetoácidos. O nitrogênio aminado é detoxificado na forma de ureia.

Os esqueletos carbônicos derivados de fenilalanina, tirosina, treonina, glicina, serina, cisteína, alanina, triptofano, metionina, valina, isoleucina, glutamato, prolina, histidina, aspartato, asparagina e arginina entram nas vias para metabolismo a piruvato, como demonstrado no Mapa. O piruvato formado entra na mitocôndria e pode prosseguir via **piruvato carboxilase** a oxaloacetato, participando do **ciclo piruvato-malato** (ver Cap. 13), ou pode ser descarboxilado a **acetil-CoA** pela **piruvato desidrogenase**.

Os aminoácidos cetogênicos (e fragmentos do duo de aminoácidos, glicogênico/cetogênico) denominados lisina, triptofano, leucina e isoleucina são metabolizados a acetil-CoA. **OBS.:** embora fenilalanina e tirosina, quando degradadas, originem acetoacetato, este não pode ser metabolizado pelo fígado, sendo, provavelmente, exportado para servir como combustível respiratório em outro lugar (ver Cap. 28). Visto que a síntese de ácidos graxos ocorre no citosol, acetil-CoA é transportada da mitocôndria para o citosol através de um processo conhecido como **ciclo piruvato-malato** (ver Cap. 13). Isso envolve o transporte de citrato para o citosol, onde é clivado pela citrato liase para formar oxaloacetato e **acetil-CoA**. A **acetil-CoA** torna-se, então, disponível para a síntese de ácidos graxos.

Fontes de NADPH

Ciclo piruvato-malato

No Capítulo 38, foi descrito o metabolismo de aminoácidos da glicose no estado de jejum prolongado. Além disso, foi exposto que, seguindo o momento pós-prandial, existe uma fase de transição durante a qual o fígado permanece em modo gliconeogênico, apesar de ter abundante suprimento de glicose para a glicólise. Ademais, lipólise e β -oxidação de ácidos graxos continuam durante esse período de transição. Entretanto, na devida sequência da alimentação, a insulina, secretada pelo pâncreas, estabelece sua dominância hormonal, a β -oxidação cessa e prevalece a síntese de ácidos graxos.

A insulina age pela ativação da piruvato desidrogenase, promovendo a descarboxilação oxidativa do piruvato para formar acetil-CoA e fornecendo uma fonte de carbono para a lipogênese. A insulina também inibe a transcrição do gene fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK). Isso induz a queda de atividade de PEPCK, e o malato formado a partir de precursores aminoácidos não mais poderá ser metabolizado via oxaloacetato a fosfoenolpiruvato. Consequentemente, a gliconeogênese é inibida. O malato segue, agora, uma rota alternativa e é descarboxilado de maneira oxidativa pela **enzima málica** para formar piruvato e **NADPH**. O ciclo piruvato-malato está descrito com mais detalhes no Capítulo 13.

Via da pentose fosfato

Desde que uma fonte de glicose-6 fosfato esteja disponível, por exemplo, proveniente de glicose ou frutose da dieta, a via da pentose fosfato pode gerar NADPH para a síntese de ácido graxo. Esse processo está descrito no Capítulo 12.

Esterificação de ácidos graxos a triacilgliceróis

O gliceraldeído 3-fosfato formado na via da pentose fosfato está em equilíbrio com a diidroxiacetona fosfato, a qual é reduzida pela glicerol 3-fosfato desidrogenase para formar glicerol 3-fosfato. Este pode ser utilizado para esterificar ácidos graxos, como descrito no Capítulo 25.

Anomalias do metabolismo de aminoácidos

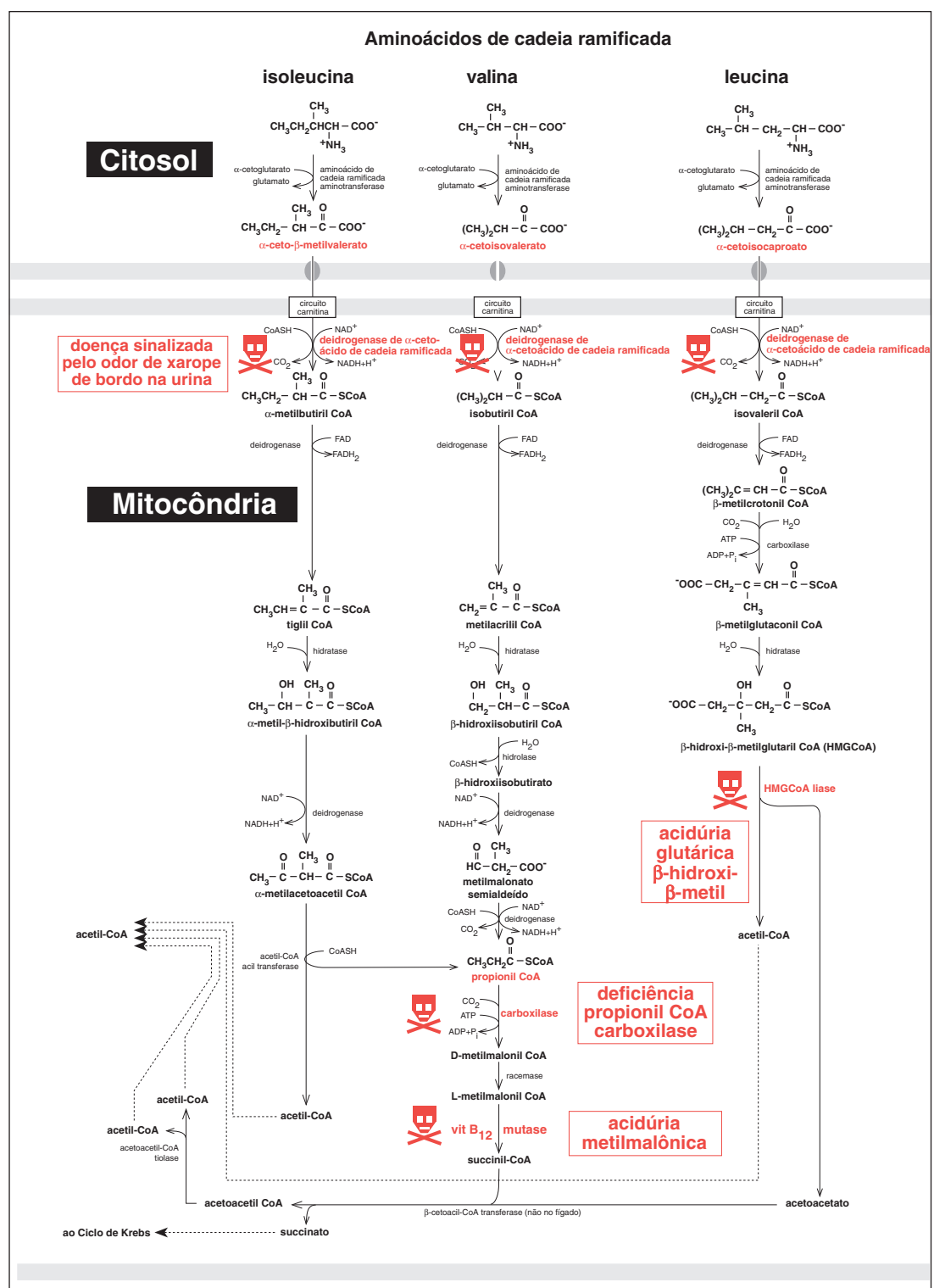
40

Existe ampla literatura sobre esses raros erros inatos do metabolismo de aminoácidos, os quais têm com frequência contribuído para nossa compreensão dos processos metabólicos normais. Alguns exemplos são listados a seguir e/ou indicados nos mapas.

Fenilcetonúria

Essa é uma anomalia autossômica recessiva que ocorre devido a deficiência de **fenilalanina monooxigenase** (também conhecida como fenilalanina hidroxilase). Enquanto a monooxigenase costuma estar diretamente envolvida, em 3% dos casos a anomalia é causada por impossibilidade de síntese de sua coenzima, a **tetraidrobiopterina**. Visto que não pode ser metabolizada a tirosina, a fenilalanina se acumula e é transaminada à “fenilcetona”, fenilpiruvato. A fenilcetonúria está descrita no Capítulo 41.

Mapa 40.1 (página ao lado)
Anomalias de metabolismo de aminoácidos.



Mapa 40.2 Anomalias do metabolismo de aminoácidos ramificados.

Albinismo

Nos melanócitos, a tirosina é metabolizada pela tirosinase para formar o pigmento melanina. A deficiência de **tirosinase** resulta em albinismo.

Alcaptonúria

Essa condição autossômica recessiva ocorre devido a deficiência de **homogentisato 1,2-dioxigenase**. Homogentisato acumula-se e é excretado na urina, na qual, em condições alcalinas, pode sofrer oxidação e polimerização, formando o pigmento preto alcapton.

Tirosinemia do Tipo I

Tirosinemia do Tipo I ocorre devido a uma deficiência de **fumarilacetoacetase**. Isso causa o acúmulo de intermediários tóxicos, em particular fumarilacetoacetato, o qual promove alquilação do DNA, formação tumoral e succinil acetona, que é um inibidor da porfobilinogênio sintase (ver Cap. 45). A tirosinemia do Tipo I está descrita no Capítulo 41.

O tratamento dessa anomalia passou por uma revolução com o uso de 2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona, o NTBC, para inibir 4-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenase. A restrição de fenilalanina e tirosina na dieta também é necessária.

Hiperglicinemia não-cetótica

Essa condição é causada por deficiência da **enzima clivadora de glicina** e resulta em acúmulo de glicina nos fluidos corporais, incluindo o sistema nervoso, onde provoca sintomas neurológicos. Isso ocorre porque a glicina pode funcionar como neurotransmissor e potencializar o receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Conseqüentemente, quando a glicina se acumula, os recém-nascidos sofrem dificuldades na deglutição, tremores mioclônicos, hipotonia e ocorrências apneicas. Nos casos graves, pode ocorrer óbito ou apresentação de sérias anomalias neurológicas. Nas formas brandas, os pacientes sobrevivem com retardo mental sem apresentar as outras características do início da formação da doença. A glicina é um inibidor da neurotransmissão na medula espinal.

Por fim, a hiperglicinemia pode ocorrer também durante terapia com valproato.

Histidinemia

Essa é uma anomalia autossômica recessiva em que a deficiência de **histidase** causa acúmulo de histidina.

Doença do xarope de bordo

A doença do xarope de bordo (em inglês, *maple syrup urine disease*) é uma anomalia autossômica recessiva gerada pela deficiência na **deidrogenase de α-cetoácidos de cadeia ramificada**. Tal condição causa acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada isoleucina, valina, leucina e seus correspondentes α-cetoácidos, α-metilbutirato, isobutirato e isovalerato. Esses compostos têm o odor do xarope de bordo na urina, daí o nome dessa condição. Entretanto, alguns clínicos consideram o odor parecido com o cheiro de montes de feno colhido.

Acidúria metilmalônica

Essa anomalia é causada pela deficiência de L-metilmalonil CoA redutase ou por deficiência de vitamina B₁₂ (Mapas 40.1 e 40.2). Portadores dessa condição apresentam letargia, desenvolvimento psicomotor retardado, descoordenação motora repentina e encefalopatia aguda. A maioria morre na infância.

Acidúria β-hidroxi-β-metilglutárica

Deficiência da liase β-hidroxi-β-metilglutárica CoA é uma anomalia autossômica recessiva do catabolismo e da cetogênese da leucina, a qual está associada a hipoglicemia hipocetótica, hiperamonemia e acidose metabólica.

Metabolismo da fenilalanina e da tirosina

41

Mapa 41.1 (página ao lado)
Metabolismo de fenilalanina e
tirosina.

A fenilalanina pode ser hidroxilada a tirosina, que é o precursor do pigmento melanina, dos hormônios tireoideanos tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) e das catecolaminas: dopamina, noradrenalina e adrenalina. Qualquer excesso de fenilalanina ou tirosina em relação às exigências da síntese proteica será naturalmente oxidado a acetoacetato e fumarato.

Erros inatos do metabolismo da fenilalanina Fenilcetonúria (PKU)

Essa anomalia autossômica recessiva, o mais comum erro inato do metabolismo de aminoácidos em certos países, é causada pela deficiência de **fenilalanina monooxigenase**, também conhecida como **fenilalanina hidroxilase**. Em geral, a monooxigenase está diretamente envolvida, porém, em 3% dos casos, a anomalia é devida a dificuldade de síntese de sua coenzima, a **tetraidrobiopterina**. Em ambos os casos, visto que não pode ser metabolizado a tirosina, o triptofano começa a se acumular e é transaminado a fenilcetona, **fenilpiruvato**.

Pacientes com PKU apresentam sintomas neurológicos e baixo QI. Existem duas hipóteses para essa condição:

- 1 **Hipótese de toxemia por metabólitos.** O fenilpiruvato e seu metabólito fenilactato podem inibir processos metabólicos; entretanto, isso ocorre apenas quando as concentrações estão muito aumentadas, como no caso de pacientes portadores de PKU.
- 2 **Hipótese de transporte.** Nesse caso, altas concentrações de fenilalanina interferirão competitivamente pelo transporte, para o cérebro, de outros aminoácidos neutros, incluindo triptofano (precursor da serotonina, ver Cap. 42) e tirosina (um precursor da dopamina, ver Mapa 41.1).

Erros inatos do metabolismo da tirosina Tirosinemia I (tirosinemia hepatorenal)

Trata-se de uma anomalia autossômica recessiva da **fumarilacetoacetase**. Os pacientes apresentam doença hepática grave e desenvolvem carcinoma causado pelo acúmulo dos metabólitos tóxicos eletrofílicos **fumarilacetoacetato** e **succinil acetona**, ver Mapa 41.1. A succinil acetona também pode causar quadros agudos semelhantes a porfiria porque é um inibidor competitivo de PBG sintase (Cap. 45). Como sua oxidação está inibida, a tirosina é desviada em direção às catecolaminas, as quais são produzidas em maior quantidade e podem causar hipertensão. Além disso, os pacientes desenvolvem **hipermetioninemia** e exalam odor semelhante ao de repolho.

Tradicionalmente, a tirosinemia do Tipo I é tratada por meio de dietas contendo baixo teor de tirosina e de triptofano e por meio de transplante de fígado. Porém, desde 1991, uma tentativa com administração do inibidor **4-hidroxi-fenilpiruvato oxidase**, **NTBC** e restrições dietéticas de triptofano e tirosina tem sido adotada com grande sucesso.

O NTBC é um herbicida que, durante ensaios de toxicidade, causou hipertirosinemia em animais experimentais. Ele mostrou inibir a **4-hidroxi-fenilpiruvato oxidase**. Então, seguindo inspirado e audacioso raciocínio paralelo (bem como dúvida e muita apreensão pela ideia de usar um herbicida como fármaco terapêutico), ele foi administrado a crianças portadoras de tirosinemia I com excelentes resultados. O NTBC bloqueou a produção de fumarilacetoacetato e succinil acetona, impedindo o dano hepático grave causado por essas hepatotoxinas. Esses ensaios clínicos bem-sucedidos obtiveram, em 2002, a aprovação da FDA para o uso de NTBC.

Tirosinemia II (Síndrome Richner-Hanhart; tirosinemia oculocutânea)

Trata-se de uma anomalia autossômica recessiva da **tirosina aminotransferase** que afeta os olhos, a pele e o sistema nervoso central. Os problemas oculares são devidos ao acúmulo de tirosina na córnea. Uma vez diagnosticada, essa condição é tratada com sucesso e as lesões reverterem com formulações dietéticas de baixo teor de tirosina e fenilalanina.

Tirosinemia III

Trata-se de uma anomalia autossômica recessiva muito rara causada pela deficiência de **4-hidroxi-fenilpiruvato oxidase**. Os metabólitos tiroxina e fenolic acumulam-se, e os pacientes sofrem sintomas neurológicos e retardo mental.

Hawkinsinúria

Trata-se de uma rara anomalia autossômica dominante causada por um defeito parcial da **4-hidroxi-fenilpiruvato oxidase**. Esse defeito impede que os **epóxidos** intermediários produzidos durante a reação (ver Mapa 41.1) possam se reorganizar para formar homogentisato. Ao contrário, eles reagem com **glutathione** e formam **hawkinsin** (um aminoácido assim denominado devido à descoberta dessa anomalia na família Hawkins). Os bebês apresentam acidose metabólica, um odor corpóreo de “piscina” e excretam o aminoácido **hawkinsin**. Eles também excretam 5-oxoprolina (ácido piroglutâmico), presumivelmente secundário à depleção de glutathione (ver Cap. 12). Mais adiante em suas vidas, passam a excretar ácido 4-hidroxicicloexilacético (**HCCA**).

Outros erros inatos do metabolismo da tirosina

Albinismo e alcaptonúria estão descritos no Capítulo 40.

Doença de Parkinson

Essa doença, que geralmente se desenvolve a partir dos 60 anos, é causada pela destruição de uma região cerebral, conhecida como substância negra, que produz o neurotransmissor **dopamina**. Os sintomas da doença de Parkinson incluem tremor, rigidez muscular e acinesia. O uso do precursor de dopamina **L-DOPA** (levodopa) foi uma conquista notável no tratamento dessa condição, e depois aprimorado por sua combinação com um inibidor de ação periférica (i. e., extracerebral), **L-DOPA decarboxilase** (p. ex., carbidopa e benzerazida). Outros fármacos terapêuticos usados são os agonistas da dopamina e os inibidores catecol-*O*-metiltransferase (**COMT**) entacapone e tolcapone, os quais impedem o catabolismo de L-DOPA para formar **3-OMD** (3-*O*-metildopa).

Feocromocitoma

Essa rara anomalia costuma ser causada por um tumor na medula adrenal, a qual produz quantidade excessiva das catecolaminas **adrenalina** e **noradrenalina** e seus produtos catabólitos, a **metadrenalina**, **normetadrenalina** e **VMA** (ácido vanililmandélico; também conhecido como HMMA [ácido hidroximetoximandélico]). Entretanto, 10% dos casos ocorrem na cadeia nervosa simpática e produzem noradrenalina em excesso. Se o tumor liberar um aumento repentino de catecolaminas, os pacientes sofrerão um ataque hipertensivo associado a intensa dor de cabeça, sudorese, palpitações, ansiedade, glicosúria e, se predominar adrenalina, taquicardia. O tumor pode ser removido cirurgicamente, mas seu manuseio durante a operação pode causar um fluxo de catecolaminas e a conseqüente precipitação de uma crise hipertensiva. Os pacientes são, portanto, preparados no pré-operatório com bloqueadores adrenérgicos. Existem informações de que o tratamento com **α -metil-*p*-tirosinase**, que inibe a **tirosina 3-monooxigenase**, tem sido usado para esgotar as catecolaminas do tumor antes da intervenção cirúrgica.

Neuroblastoma

Esse raro tumor costuma estar presente em crianças de menos de 5 anos de idade, e 70% dos casos recebem um diagnóstico de metástase. Durante a última década, imensa quantidade de crianças foram examinadas, mas os resultados permanecem controversos. Urina foi coletada e secada em filtro de papel e usada para detectar **ácido homovalínico (HVA)** e ácido vanililmandélico (**VMA**), os quais são excretados em maior quantidade no neuroblastoma.

Dopamina e doença mental

A “hipótese dopaminérgica” para a esquizofrenia postula o aumento cerebral da atividade dopaminérgica. Embora diversas pesquisas sugiram uma associação da psicose com transmissão dopaminérgica alterada, a evidência não é conclusiva. O gene **COMT** está recebendo atenção especial porque é um candidato a fator de risco para esquizofrenia.

Metabolismo do triptofano: a biossíntese do NAD⁺, da serotonina e da melatonina

42

Mapa 42.1 (página ao lado)
Metabolismo do triptofano.

Doença de Hartnup, deficiência de niacina e pelagra

O triptofano é um aminoácido essencial cuja importância é demonstrada na **doença de Hartnup**. Esta é uma anomalia autossômica recessiva em que ocorre perda renal e má absorção intestinal de triptofano e outros aminoácidos neutros. Os pacientes com essa doença sofrem sintomas neurológicos e lesões na pele semelhantes a grave queimadura solar, similares a pelagra. Pelagra é classicamente vista como deficiência de **niacina** na dieta, sendo niacina o termo coletivo para os precursores de NAD⁺, isto é, **ácido nicotínico** e **nicotinamida**. Entretanto, o metabolismo do triptofano pela via da quinurenina também produz precursores de NAD⁺.

A via da quinurenina

As enzimas regulatórias para a via da quinurenina são o **triptofano 2,3-dioxigenase (TDO)** e a enzima menos específica **indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO)** (ver Mapa 42.1).

Produção de NAD⁺ e NADP⁺

A via da quinurenina é a preferencial para o metabolismo do triptofano e providencia os precursores que suplementam a niacina da dieta (i. e., ácido nicotínico e nicotinamida) para a biossíntese de NAD⁺ e NADP⁺. É geralmente aceito que 60 mg de triptofano equivalem a 1 mg de niacina. Visto que a quinureninase necessita de **vitamina B₆**, a deficiência desta pode causar pelagra secundária. Em uma população desnutrida, com ingestão insuficiente de triptofano, mulheres e crianças de pouca idade são duas vezes mais vulneráveis à pelagra do que os homens. Isso ocorre porque os estrógenos inibem diversas enzimas da via da quinurenina que produzem precursores de NAD⁺. No entanto, a administração excessiva de triptofano é metabolizada via α -cetoadipato para produção de ATP.

Quinurenina e seus metabólitos previnem a rejeição materna do feto

Estudos recentes sugerem que os produtos da direção ascendente da via da quinurenina podem exercer funções importantes, por exemplo, na imunologia e na regulação da proliferação celular; a via está atraindo atenção como alvo para o desenvolvimento de novas drogas. Trabalhos com camundongos sugerem que trofoblastos placentários produzem indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), levando à produção de quinurenina, picolinato e quinolinato, os quais impedem que as células T maternas ativem uma resposta letal antifetal.

A via da indoleamina para a formação de serotonina (5-hidroxitriptamina) e melatonina

A via de maior importância neuroendócrina é a via da indoleamina, que forma o neurotransmissor **serotonina** e o hormônio **melatonina** na glândula pineal e na retina (Mapa 42.1). Uma vez que as alterações do metabolismo da serotonina foram associadas a transtornos afetivos (transtornos do humor), essa via tornou-se o alvo do tratamento da depressão. De fato, triptofano e 5-hidroxitriptofano têm sido historicamente usados para tratar depressão. Além disso, a melatonina está associada a **transtornos afetivos sazonais**, mas isso permanece sem comprovação. Essa depressão parece ser causada pelas longas noites de inverno. Muitos portadores se beneficiam da exposição a 2.500 lux durante 2 horas a cada manhã.

Depressão como doença neuroquímica

Embora uma em cada quatro pessoas demonstre transtorno mental a cada ano, lamentavelmente os portadores com frequência ainda são estigmatizados neste século devido ao efeito debilitador que o transtorno exerce sobre suas personalidades. Além disso, a depressão é muitas vezes incorretamente considerada uma fraqueza autoindulgente causada por incapacidade de resolução e determinação. Tal impressão é exposta mesmo que uma condição psiquiátrica como a **depressão endógena** tenha um substancial componente bioquímico. *Talvez seja hora de se referir a esses transtornos como doenças neuroquímicas, a fim de evitar o estigmatizante efeito que a expressão doença “mental” pode ter sobre as pessoas.*

Sem dúvida, nem todas as depressões têm origem **primariamente** neuroquímica. Por exemplo, é natural que más notícias, como não passar em exames ou luto, sejam causadoras de um período de depressão **“reativa”** secundário

ao evento trágico. Entretanto, existem pessoas com estilo de vida normal que, sem razão aparente, mergulham em um período de intensa depressão. É provável que esses indivíduos sofram de uma falha bioquímica **“endógena”** para produzir serotonina suficiente no cérebro e, portanto, sua função cerebral esteja deprimida. É claro que o reduzido espaço neste capítulo permite apenas uma visão simplista da reação depressiva endógena, visto que devem ocorrer outras interações. Todavia, é urgente a necessidade de modificar a visão pública em relação a essas doenças e os tabus decorrentes.

A **“hipótese indoleamina-amina para as doenças afetivas”** propõe que as concentrações de aminas neuroativas no cérebro, por exemplo, serotonina, estão associadas a transtornos do humor. Na depressão, existe déficit de serotonina para a neurotransmissão, e assim a função cerebral fica deprimida. O tratamento bem-sucedido da depressão com inibidores da recaptção da serotonina, como o Prozac, que aumenta a concentração sináptica da serotonina, sustenta essa hipótese. No entanto, existe a hipótese de que concentrações excessivas de serotonina causem mania.

Metabolismo da serotonina

A enzima regulatória para a biossíntese da serotonina é a **triptofano hidroxilase**. Note que a triptofano hidroxilase tem de competir pelo triptofano com seus rivais TDO e IDO. É possível que, em caso de atividade insuficiente da hidroxilase, ocorra depleção das concentrações cerebrais de serotonina, bem como isso cause depressão.

O catabolismo ocorre quando serotonina é deaminada pela monoaminoxidase e, então, oxidada a **ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA)**. O 5-HIAA é excretado em quantidades excessivas em pacientes com síndrome carcinoide.

Metabolismo da melatonina

A melatonina é formada na glândula pineal nos períodos de escuridão e é praticamente indetectável à luz do dia. A enzima regulatória é a **arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT)**. Ocorre **up-regulation** da AANAT por estimulação noradrenérgica normalmente na **fase escura** do dia. Por sua vez, ocorre **down-regulation** da AANAT **pela luz** quando esta última estimula os fotorreceptores da retina e inicia os sinais que são transmitidos por circuito neural incluindo o **núcleo supraquiasmático (NSQ)**, também chamado de **“relógio biológico”**, e então os sinais continuam em direção à glândula pineal. **OBS.:** durante escuridão contínua, a melatonina varia para baixo e para cima, dirigida pelo NSQ; em outras palavras, o ciclo noite/dia não é necessário para produzir um ritmo.

Biossíntese da melatonina: up-regulation da AANAT pela noradrenalina

Estimulação noradrenérgica de receptores, principalmente β -receptores, mas também α -adrenérgicos, nas células pineais ativa a **proteína-cinase A (PKA)**, que fosforila e ativa a AANAT (Mapa 42.1). A AANAT fosforilada é agora protegida da degradação pelo seu “guarda-costas” a **proteína 14-3-3** (nome dado pelos pesquisadores em referência ao número da fração de onde ela foi isolada para sua descoberta).

Biossíntese da melatonina: down-regulation da AANAT pela luz

A luz, por meio do NSQ, ajusta a duração do tempo de ativação simpática pineal, a qual inibe a síntese da melatonina na glândula pineal. A luz causa rápida queda tanto da atividade da AANAT quanto da quantidade de proteína da AANAT, que tem $t_{1/2}$ de 3 minutos. Quando cessa a estimulação noradrenérgica, a atividade PKA também decresce, a proteína fosfatase desfosforila AANAT, que perde a proteção da proteína 14-3-3 e é exposta à **proteólise proteossomal** e destruída por ela.

Catabolismo da melatonina

A melatonina é hidrofóbica e deve ser conjugada com grupos hidrofílicos antes que possa ser excretada na urina. É metabolizada por **CYP 1A2** a **6-hidroximelatonina**, a qual pode ser conjugada de duas maneiras. O principal produto de excreção é **6-sulfatoximelatonina** com o sulfato doado pela **3-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS)**. A alternativa é a conjugação com UDP glicuronato para formar **6-hidroximelatonina glicuronida**.

Metabolismo de aminoácido, metabolismo de folato e “fonte de carbono-1” I: biossíntese da purina

43

Mapa 43.1 (página ao lado)
Biossíntese da purina.

“Fonte de carbono-1”

Esse termo descreve os resíduos de “carbono-1” associados a **S-adenosil-metionina (SAM)** e com folato disponíveis para a biossíntese da purina.

S-adenosil-metionina (SAM)

A SAM, formada a partir da metionina, é a maior doadora de grupos metil para reações biossintéticas. Ela pode, por exemplo, metilar noradrenalina para formar adrenalina (ver Mapa 43.1). Outras importantes reações envolvendo SAM incluem a metilação de fosfatidiletanolamina a fosfatidilcolina e a formação de creatina.

Unidades de “carbono-1” folato

A vitamina folato é reduzida em dois estágios pela diidrofolato redutase para produzir a forma ativa **tetraidrofolato (THF)**. THF é um carreador versátil de unidades de carbono-1 nos seguintes estados de oxidação: metil, metileno, metil e formil. Esses compostos THF, que são interconvertíveis, formam, junto com a SAM, o chamado conjunto de “fontes de carbono-1”.

Aminoácidos e as “fontes de carbono-1”

A **serina** é convertida a glicina em uma reação catalisada por **serina hidroximetil transferase**, com a transferência de um grupo metil para o THF, formando, assim, **N⁵, N¹⁰-metileno THF**. Essa reação é particularmente importante na reação da timidilato sintase (ver Cap. 44). Na mitocôndria, a oxidação da glicina por sua enzima clivadora produz **N⁵, N¹⁰-metileno THF** (ver Cap. 37).

O **triptofano** é oxidado a **N-formilquinurenina**, que, na presença de formidase, libera quinurenina e **formato**, um produto tóxico. THF aceita o formato, produzindo **N¹⁰-formil THF**.

A **metionina**, conforme mencionado, é a precursora de SAM, que, após a transferência do grupo metil, forma homocisteína. A metionina pode ainda ser regenerada da homocisteína por metilação usando **N⁵-metil THF** por uma via “de resgate”. **OBS.:** essa reação, catalisada por homocisteína metiltransferase, requer **vitamina B₁₂**, e a falta dessa vitamina pode deixar o folato prisioneiro da armadilha “metil-folato” (ver a seguir).

Metabolismo de aminoácidos e a síntese de purina

A **glicina** contribui com os átomos C-4, C-5 e N-7 para o anel da purina em uma reação catalisada por glicinamida ribonucleotídeo (GAR) sintetase (ver Mapa 43.1).

O **aspartato** é importante doador de átomos de nitrogênio durante a biossíntese da purina, contribuindo com o átomo N-1 para o anel da purina e com o grupo -NH₂ na reação da adenilossuccinato sintetase da via que forma AMP proveniente de monofosfato de inosina (IMP) (ver Mapa 43.2).

A **glutamina** desempenha uma função muito importante no metabolismo dos nucleotídeos. Ela doa os átomos de nitrogênio N-9 e N-3 para formar o anel da purina. Participa também na aminação de monofosfato de xantina (XMP) para formar monofosfato de guanosina (GMP) (ver Mapa 43.2).

Biossíntese de purinas

Nucleotídeos de purina podem ser sintetizados *de novo*. Além disso, eles podem ser resgatados de nucleosídeos existentes, pela chamada “via de resgate” (ver Cap. 44). A via *de novo* necessita unidades de “carbono-1”, provenientes da fonte de folato e de vários aminoácidos, detalhados a seguir.

Via de novo para biossíntese de purinas

Essa via inicia com **ribose 5-fosfato** formada pela via da pentose fosfato (ver Mapa 43.1). Esta é ativada para formar **fosforibosil pirofosfato (PRPP)**. Um total de 11 reações são necessárias para formar **IMP** (monofosfato de inosina ou ácido inosínico), o qual é precursor de adenina e guanina, portadoras de nucleotídeos. As importantes funções da glutamina e do aspartato como amino doadores são enfatizadas. Um total de **três glutaminas e um aspartato (moléculas)** é necessário para a síntese de GMP. De modo similar, um total de **duas glutaminas e dois aspartatos** é necessário para a síntese de AMP. Uma molécula de **glicina** é necessária em cada caso.

A via *de novo* é controlada pela retroinibição da PRPP amidotransferase, por meio de AMP e GMP. Na **gota primária**, esse retrocontrole é prejudicado, causando aumento da produção de purinas e resultando em formação aumentada de seu praticamente insolúvel produto de excreção, o ácido úrico.

Vitamina B₁₂ e a “armadilha metil-folato”

A vitamina B₁₂, ou mais precisamente seu derivado metil-cobalamina, é coenzima essencial para a transferência dos grupos metil na **via de regate de metionina** (ver Mapa 43.1). Como consequência, na deficiência de B₁₂, THF não pode ser liberado e permanece preso na forma de **N⁵-metil THF**. Eventualmente, todos os folatos do corpo se encontram presos na forma de **N⁵-metil THF**, e assim se desenvolve uma deficiência de folato secundária à deficiência de B₁₂. Em vista de sua constante renovação, os eritrócitos necessitam de nucleotídeos para a síntese de ácidos nucleicos e são vulneráveis à deficiência de folato, a qual causa anemia megaloblástica. Outro efeito da deficiência folato/B₁₂ é o aumento da concentração plasmática de homocisteína, que está associada a doença cardiovascular.

A hipótese da “armadilha metil-folato” explica o seguinte fato: embora sintomas hematológicos de deficiência de B₁₂ respondam ao tratamento com folato, as degenerações neurológicas continuam progredindo. Lembre-se de que a outra enzima para a qual B₁₂ é coenzima é a metilmalonil CoA mutase (ver Caps. 36 e 37). O acúmulo de metilmalonil CoA pode interferir na biossíntese de lipídeos necessários para a membrana mielínica.

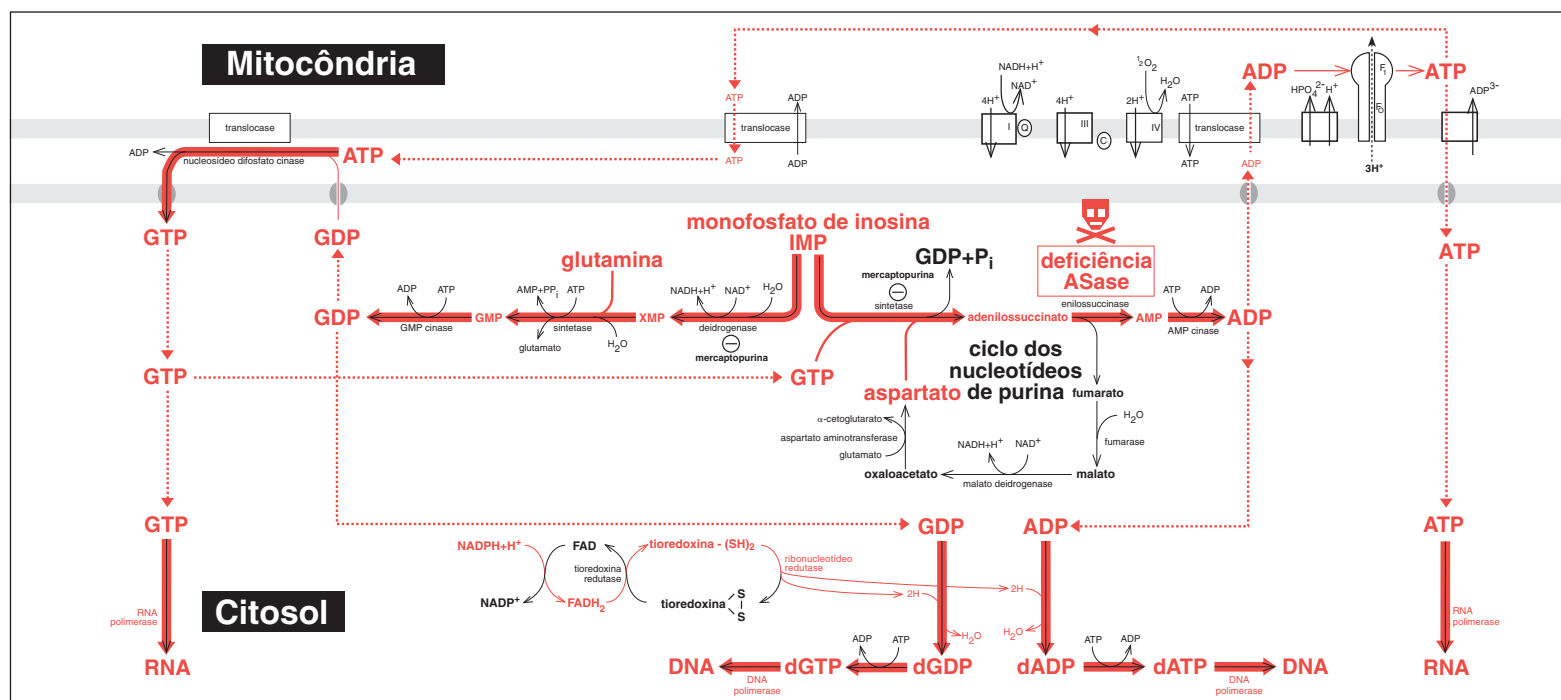
Mapa 43.2

Conversão de IMP em

ATP. IMP reage com aspartato na presença de GTP para formar adenilossuccinato, o qual é clivado para formar fumarato e AMP. O AMP pode ser fosforilado a ADP, que sofre fosforilação oxidativa para formar ATP.

Conversão de IMP a GTP. IMP é oxidado a monofosfato de xantina (XMP), o qual é aminado para formar GMP, que, por sua vez, é fosforilado e forma GDP. GDP é fosforilado pela ATP em reação catalisada por nucleosídeo difosfato cinase. De forma alternativa, quando o ciclo de Krebs está ativo, GTP é formado a partir de GDP pela succinil-CoA sintetase.

Formação de dATP (trifosfato de deoxiadenosina) e de dGTP (trifosfato de deoxiguanosina). Os desoxirribonucleotídeos dATP e dGTP são formados, primeiro, pela redução de ADP e GDP a dADP e dGDP em presença de ribonucleotídeo redutase. Estes são fosforilados, a seguir, para formar dATP e dGTP, os quais podem ser usados para a síntese de DNA.



Metabolismo de aminoácido, metabolismo de folato e “fonte de carbono-1” II: biossíntese de pirimidina

44

Mapa 44.1 (página ao lado)
Biossíntese de pirimidinas.

Metabolismo de aminoácido e biossíntese de pirimidina

O anel de pirimida é derivado de glutamina, aspartato e bicarbonato. A primeira reação, catalisada por **carbamoil fosfato sintetase II (CPS II)**, ocorre no citosol e produz **carbamoil fosfato** a partir de bicarbonato, glutamina e duas moléculas de ATP. Isso é similar à reação mitocondrial envolvida no ciclo da ureia, diferindo desta pelo fato de formar carbamoil fosfato a partir de bicarbonato e íons NH_4^+ . Outra diferença é que CPS II não requer *N*-acetil glutamato como estimulador alostérico. O restante do anel de pirimidina é doado pelo aspartato e, após fechamento do anel e oxidação, é formado **orotato**. Nesse estágio, **fosforibosil pirofosfato (PRPP)** é acrescentado para produzir **orotidina monofosfato (OMP)**, que, após decarboxilação, produz **monofosfato de uridina (UMP)**, ou seja, o precursor comum dos nucleotídeos contendo pirimidina.

Conversão de UMP em UTP e CTP

UMP é fosforilado por um UMP cinase específico e forma difosfato de uridina (UDP), o qual é fosforilado pelo nucleosídeo difosfato cinase não-específico para gerar **trifosfato de uridina (UTP)**. Quando UTP é aminado, o **trifosfato de citidina (CTP)** é formado.

Formação de trifosfato de deoxicitidina (dCTP) e trifosfato de deoxitimidina (dTTP)

O dCTP é formado a partir de CDP pela ação da ribonucleotídeo redutase, como foi descrito para a produção de deoxirribonucleotídeos contendo purina no Capítulo 43.

A via para a formação de dTTP é bem distinta daquela usada para produzir dATP, dGTP e dCTP. Essa via inicia com dCDP, que é desfosforilado e deaminado para formar monofosfato de deoxiuridina (dUMP). Este é metilado por *N*⁵, *N*¹⁰-metileno THF, que é oxidado a diidrofolato (DHF) em reação catalisada pela **timidilato sintase**, formando monofosfato de deoxitimidina (dTMP). O dTMP é agora fosforilado pelo dTMP cinase e pela nucleosídeo difosfato cinase para produzir dTTP.

Vamos retornar ao DHF, que foi formado na reação com **timidilato sintase**. DHF é reduzido pela **diidrofolato redutase**, que regenera **tetraidrofolato (THF)**. O ciclo se completa quando esse THF participa na reação com **serina hidroximetiltransferase**, a qual produz glicina e *N*⁵, *N*¹⁰-metileno THF; este último está mais uma vez disponível para reação com timidilato sintase.

Quimioterapia do câncer

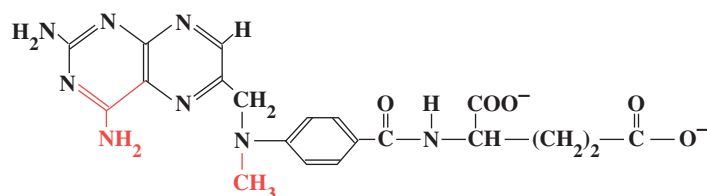
Visto que a rápida divisão celular nas células cancerígenas envolve uma grande demanda de síntese de DNA por essas células, foi dada uma grande atenção para as vias de síntese de nucleotídeos como alvo adequado para a intervenção quimioterápica. Os fármacos foram classificados pelos especialistas como “antimetabólitos” e enquadraram-se nas seguintes categorias: antagonistas de glutamina, antagonistas de folato, antipirimidinas e antipurinas.

Antagonistas de glutamina

Em capítulos anteriores, a importância da glutamina para a biossíntese de purinas e pirimidinas foi enfatizada (ver Cap. 43). Azaserina e diazo-oxo-norleucina (DON) inibem de forma irreversível as enzimas das reações dependentes de glutamina (ver Mapa 43.1) e reduzem o suprimento de DNA para as células do câncer.

Antagonistas de folato

Metotrexato, com estrutura análoga ao folato, inibe a **DHF redutase**. Essa inibição impede a redução de DHF para THF (ver Mapa 44.1). Na ausência de THF, a serina hidroximetiltransferase é incapaz de gerar o *N*⁵, *N*¹⁰-metileno THF; o qual é necessário para que a timidilato sintase produza dTMP.



Metotrexato

O benefício clínico dos pacientes tratados com altas doses de metotrexato é aumentado com o uso do ácido fólico, *N*⁵-formil THF (também conhecido como **leucovorin**), o qual “resgata” as células normais dos efeitos tóxicos do metotrexato.

Antipirimidinas

A fluoracila inibe a timidilato sintase e, então, impede a conversão de dUMP para dTMP.

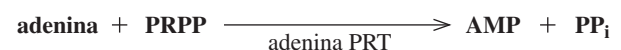
Antipurinas

A mercaptopurina inibe a biossíntese de purina em vários estágios. Ocorre inibição de PRPP-amidotransferase (ver Mapa 43.1), IMP desidrogenase e adenosuccinato sintetase (ver Cap. 43.2).

Vias de resgate para reciclar purinas e pirimidinas

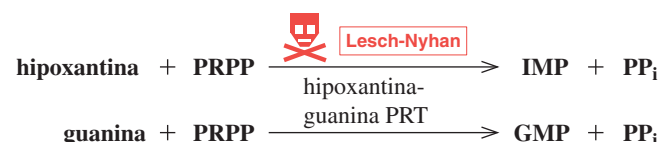
Quando ácidos nucleicos e nucleotídeos são degradados, são formadas as bases livres de purinas e pirimidinas. Essas bases podem ser recicladas através de “vias de resgate”, as quais requerem muito menos ATP se as compararmos com a “dispendiosa consumidora de energia” via *de novo* (ver Mapas 43.1 e 44.1). A via de resgate requer as **fosforibosiltransferases (PRTs)** específicas, as quais transferem **PRPP (5-fosforibosil pirofosfato)** em reações análogas àquela do **orotato PRT** (ver Mapa 44.1).

Resgate de AMP

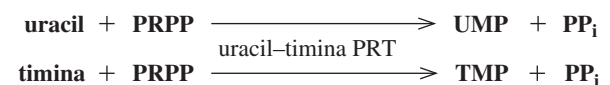


Resgate de IMP e GMP

Ambas, hipoxantina e guanina, podem ser usadas como substratos pela enzima envolvida no processo:



Resgate de UMP e TMP



OBS.: Uracil-timina PRT não pode empregar citosina como substrato.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Essa é uma raríssima anomalia causada por quase total deficiência de **hipoxantina-guanina PRT**. Nessa condição, caracterizada por grave automutilação, a via de resgate está inativa. Em consequência, as purinas livres hipoxantina e guanina são oxidadas pela xantina oxidase a ácido úrico, que é bem pouco solúvel e causa gota.

O fármaco antiviral AZT (azidotimidina)

AZT é um análogo de timidina que pode ser fosforilado e dá origem ao nucleotídeo trifosfato azidotimidina trifosfato (AZTTP). AZTTP inibe a DNA polimerase viral, a qual, por sua vez, é dependente de uma RNA polimerase.

A polimerase DNA-dependente da célula hospedeira é relativamente insensível à inibição promovida por AZTTP.

Metabolismo de porfirina, heme e pigmentos biliares

45

Mapa 45.1 (página ao lado)
Biossíntese do heme e seu catabolismo a pigmentos biliares.

Biossíntese do heme

O complexo porfirina-ferro, o heme, é um componente dos citocromos (p.ex., os da cadeia respiratória e o citocromo P450, ou CYP), de muitas enzimas, da mioglobina e da hemoglobina. Por isso, o heme é formado na maioria das células, mas prevalece na medula óssea eritropoiética e no fígado. Os últimos são afetados de modo particular nos distúrbios da porfiria, os quais podem ser classificados respectivamente de porfiria “eritroide” e “hepática”.

Succinil-CoA e glicina condensam-se para formar o **ácido 5-aminolevulínico (ALA)** em reação catalisada por **ALA sintase**, que é a enzima reguladora da biossíntese do heme. Duas moléculas de ALA combinam-se para gerar o monopirrol **porfobilinogênio (PBG)**. Quatro moléculas do PBG reagem para formar o tetrapirrol **hidroximetilbilano**, o qual realiza ciclização em uma reação catalisada pela uroporfirinogênio III cossintase, formando **uroporfirinogênio III**. Note que hidroximetilbilano também pode realizar ciclização não-enzimática e originar um isômero, o **uroporfirinogênio I**, que difere nas posições dos ácidos propiônico e acético no anel D.

Anomalias do metabolismo da porfirina: “as porfirias”

Há um princípio comum a muitas das porfirias. A via da porfirina é regulada pela retroinibição da ALA sintase por meio do heme. Se, nessa via, uma enzima estiver deficiente, a consequente tendência da queda de concentração do heme vai ser compensada pela liberação da ALA sintase, favorecendo a biossíntese do heme. Isso causa moderado aumento das concentrações dos metabólitos que estão localizados antes da enzima deficiente, mantendo a formação de heme sem afetar o indivíduo; em outras palavras, a anomalia é “clínicamente silenciosa”. A crise só ocorre se o paciente ingerir fármacos (tais como barbitúricos, esteroides sexuais ou etanol) que possam aumentar drasticamente a atividade de ALA sintase. Isso resulta em maciço surgimento de intermediários, que se acumulam na proximidade da enzima deficiente, causando sintomas perturbadores.

Os efeitos neurológicos ou fotossensíveis dos metabólitos na porfiria

A deficiência de PBG deaminase resulta em um crônico, mas clinicamente silencioso, acúmulo de PGB e ALA. Uma crise aguda pode ser precipitada por ingestão de etanol ou de fármacos, os quais podem aumentar em 50 vezes a atividade da ALA sintase. O consequente drástico aumento de precursores de porfirina está associado ao surgimento das características **neuropsiquiátricas** da crise aguda, as quais seriam causadas pelo efeito neurotóxico de ALA. Hoje existem conjecturas de que uma porfiria aguda foi responsável pelo comportamento bizarro do rei George III por volta do final de seu reinado (1760-1820), o qual impôs um período de afastamento, quando seu filho George foi designado regente em 1811.

Se a deficiência enzimática for posterior à PBG deaminase, então a **fotosensibilidade** será a principal característica. Essa condição ocorre porque os porfirinogênios se acumulam e são oxidados de forma não-enzimática a suas porfirinas correspondentes. Os últimos são ativados pela luz e geram oxigênio *singlet*, que é muito citotóxico e causa as características dermatológicas da porfiria.

Metabolismo da porfirina e o tratamento de câncer por terapia fotodinâmica (TFD)

No final da década de 1970, Dougherty e colaboradores passaram a considerar com mais atenção os efeitos fotossensibilizantes da porfirina, os quais causam grandes transtornos aos portadores da doença. Esses pesquisadores foram pioneiros em uma nova terapia para o câncer que explora essa fotossensibilidade para destruir as células cancerígenas com um tratamento conhecido como **terapia fotodinâmica (TFD)**.

Brown e colegas ingleses desenvolveram a TFD para tratar tumores de pele com a aplicação tópica do ácido 5-aminolevulínico e a irradiação do local com

um feixe de luz em comprimento de onda adequado. O mecanismo é desconhecido e a explicação a seguir é hipotética. A reação final na biossíntese do heme envolve a **ferroquelatase**, a qual tem atividade relativamente baixa. Então, em presença de grande carga de ALA, a protoporfirina IX se acumula. Essa protoporfirina é fotossensível e, quando ativada pela luz, produz uma reação fotoquímica, gerando oxigênio *singlet*, que danifica as células cancerígenas. O alvo seletivo sobre as células cancerígenas é favorecido porque, comparada com o tecido normal, a atividade da porfobilinogênio deaminase é um tanto alta nas células cancerígenas, enquanto a atividade da ferroquelatase é baixa. Essas atividades alteradas favorecem o acúmulo de protoporfirina IX no tumor.

Pesquisas progridem no sentido de desenvolver derivados lipossolúveis de ácido levulínico para aumentar sua absorção pelas células tumorais. Outra abordagem é melhorar a eficácia usando inibidores da ferroquelatase, como o quelador específico de ferro, a desferrioxamina.

Catabolismo de heme a bilirrubina

Depois de morte, dano ou modificação de células, as várias proteínas heme (citocromos, enzimas, hemoglobina ou mioglobina) são degradadas e liberam o heme de suas proteínas específicas. O anel cíclico tetrapirrólico do heme é partido na ponte α -meteno, pela **heme oxigenase**, em uma reação que libera ferro, formas de tetrapirrol linear verde, chamado de **biliverdina**, e curiosamente emite monóxido de carbono. A seguir, a ponte meteno entre os anéis C e D é reduzida a uma ponte de metano, e é formado o mais importante pigmento biliar laranja-marron, denominado **bilirrubina**. A bilirrubina é **hidrofóbica** e liga-se à albumina para ser transportada pelo sangue até o fígado (obviamente, esse estágio não é necessário para a bilirrubina derivada do heme *in situ* do fígado). Na superfície do hepatócito, a bilirrubina muda seu meio de transporte para a proteína chamada de ligandina, que a carrega até o retículo endoplasmático. Neste, ela se conjuga com duas moléculas de UDP glicuronato, formando bilirrubina diglicuronato, que é **hidrofílica**. Bilirrubina diglicuronato é secretada na bile e, posteriormente, metabolizada pela flora intestinal a urobilinogênio, urobilina e estercobilina.

Tratamento da icterícia neonatal com Sn-mesoporfirina

Embora a icterícia leve e transitória dos neonatos seja comum e não seja motivo para preocupação, a icterícia neonatal grave causada, por exemplo, por hemólise imune ou deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (Cap. 12) pode ser ameaçadora, como será explicado a seguir.

No Mapa 45.1, vemos como o heme (protoporfirina com ferro) é metabolizado a bilirrubina, que é **hidrofóbica** e lipossolúvel. A bilirrubina normalmente se combina com UDP glicuronato transferase, para formar um conjugado **hidrofílico**, antes de ser excretada na bile. Entretanto, em recém-nascidos, especialmente prematuros, a enzima conjugadora **UDP glicuronil transferase** pode estar pouco desenvolvida e, assim, favorecer o acúmulo da forma lipossolúvel não-conjugada da bilirrubina, causando a icterícia neonatal. Na hiperbilirrubinemia extrema, a bilirrubina lipossolúvel é tóxica para o cérebro, sendo causadora de *kernicterus* (icterícia cerebral). A hiperbilirrubinemia pode com frequência ser tratada com fototerapia, a qual destrói a bilirrubina. No entanto, se não houver sucesso, será necessária transfusão sanguínea. Existem informações recentes de que a **Sn-mesoporfirina** pode ajudar a evitar essa transfusão.

Sn-mesoporfirina é uma metaloporfirina que contém estanho (Sn), derivada da Sn-protoporfirina pela redução dos grupos vinil no C-2 e no C-4 dos grupos etil. Ela é um inibidor potente e competitivo da heme oxigenase, dessa forma restringindo a formação de bilirrubina, e tem sido empregada no tratamento da icterícia neonatal. Chama atenção o fato de a metaloporfirina ter sido aceita como opção para o tratamento de icterícia aguda de recém-nascidos cujos pais pertencem à religião Testemunhas de Jeová, que se opõe a transfusões sanguíneas.

Metabolismo do etanol

46

Mapa 46.1 (página ao lado)
Metabolismo do etanol.

Álcool, ou mais precisamente etanol, é um popular euforizante que tem sido consumido através dos séculos como vinho, cerveja e, em época mais recente, destilados. Apesar de existirem evidências sugerindo que a ingestão de pequenas quantidades de etanol com o alimento pode ser benéfica, o consumo excessivo pode causar cirrose hepática ou distúrbios metabólicos, incluindo esteatose hepática e hipoglicemia.

Etanol é metabolizado por três sistemas enzimáticos

O etanol é rapidamente oxidado no fígado por três sistemas enzimáticos, embora a importância fisiológica relativa desses sistemas não seja bem clara (ver Diag. 46.1 e Mapa 46.1). Todos os três sistemas produzem acetaldeído, que em geral é oxidado com rapidez a acetato.

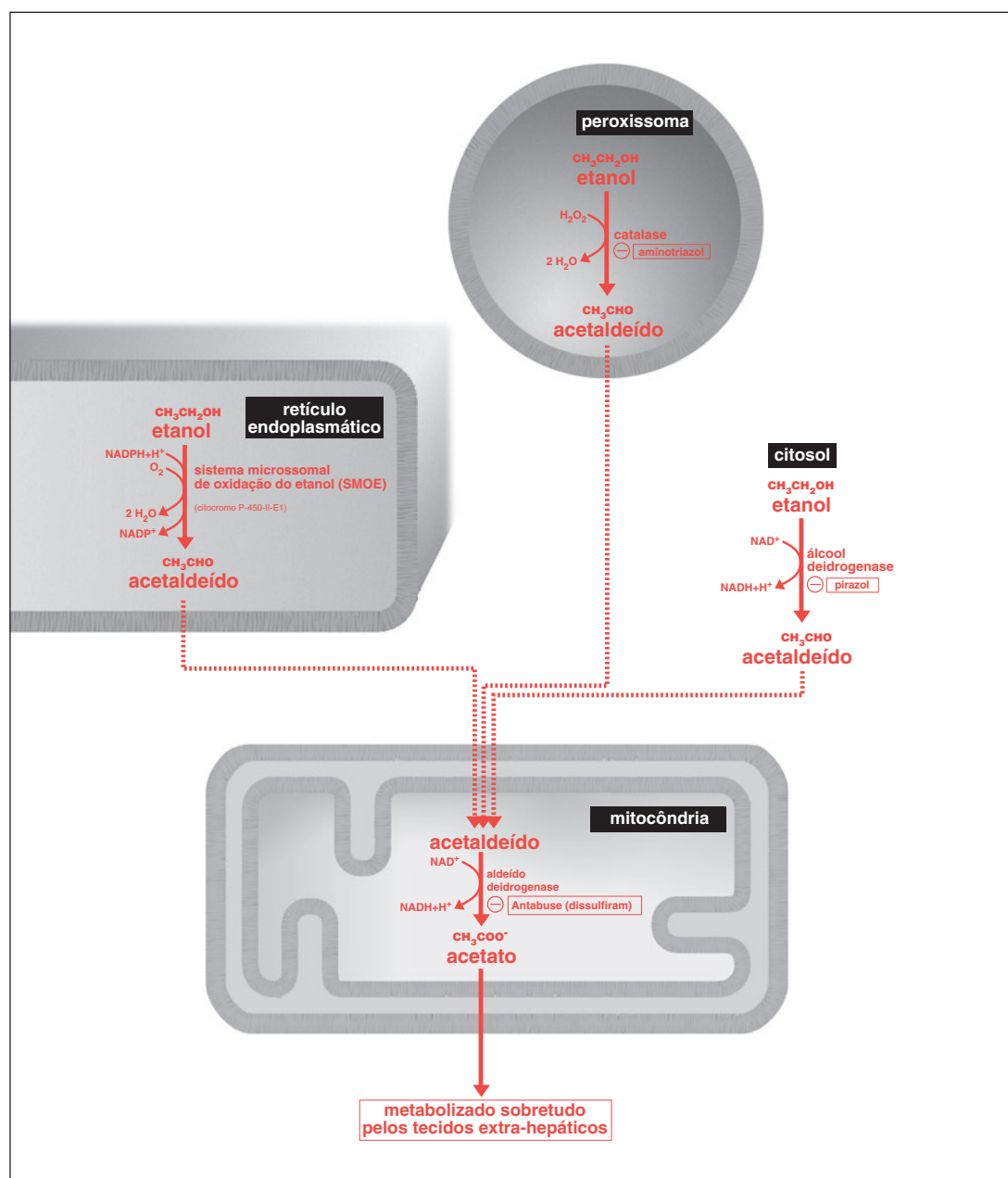
Álcool desidrogenase no citosol

É provável que existam cerca de 20 diferentes isoenzimas de álcool desidrogenase. O grau de velocidade nessa via é em grande parte regulado pela disponibilidade de NAD^+ . Este, por sua vez, depende da habilidade do ciclo malato-aspartato (ver Cap. 4) em transportar redutores equivalentes para dentro da mitocôndria e, mais ainda, depende da habilidade da cadeia respiratória para oxidar $NADH$ a NAD^+ .

Sistema microsomal de oxidação do etanol (SMOE)

Esse sistema está localizado no retículo endoplasmático liso e envolve a enzima citocromo P450. Esta é uma família de monooxigenases dedicadas a detoxificação da ingestão de fármacos, drogas e etanol.

Diagrama 46.1 Os três sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo do etanol.



Oxidação peroxissômica de etanol

A catalase utiliza peróxido de hidrogênio para oxidar alcoóis, tais como a etanol e metanol, a seus correspondentes aldeídos.

Metabolismo do acetaldeído

O acetaldeído formado por qualquer um dos sistemas mencionados anteriormente precisa entrar na mitocôndria para sofrer oxidação pela aldeído desidrogenase e formar acetato. Esse acetato poderia, em teoria, ser ativado a acetil-CoA para oxidação no ciclo de Krebs. Entretanto, no fígado, o ciclo de Krebs é incapaz de oxidar esse acetil-CoA, como veremos a seguir, devido à alta prevalência de $NADH/NAD^+$ na matriz mitocondrial. Por isso, é provável que o acetato deixe o fígado para sofrer oxidação em outros tecidos. Evidências sugerem que acúmulo de acetaldeído seria o fator responsável por alguns dos efeitos desagradáveis causados pela ingestão de etanol, por exemplo, rubor facial e náuseas, vistos em muitas pessoas (45% de japoneses e chineses), as quais são geneticamente deficientes em aldeído desidrogenase. Esse fenômeno é usado para desencorajar o beber em alcoolistas. Eles recebem dissulfiram (Antabuse), que inibe a aldeído desidrogenase, causando acúmulo de acetaldeído se etanol for consumido. Finalmente, a sulfonilureia (clorpropamida) inibe a aldeído desidrogenase e é conhecida por causar “rubor alcoólico de clorpropamida” em pacientes diabéticos tratados com esse fármaco.

Os efeitos bioquímicos do etanol

Aumento da razão $NADH/NAD^+$

Seguindo a ingestão de etanol, as reações de **álcool desidrogenase** citosólica e da **aldeído desidrogenase** mitocondrial produzem $NADH$, com relativa depleção de NAD^+ , fazendo com que a razão $NADH/NAD^+$ se torne significativamente aumentada. Isso provoca os seguintes efeitos:

- 1 **A gliconeogênese é inibida.** Como mostrado no Mapa 46.1, a alta razão de $NADH/NAD^+$ no citosol desloca o equilíbrio das reações da desidrogenase em favor do reagente reduzido. Em particular, **piruvato** é reduzido a **lactato**, e **oxaloacetato** é reduzido a **malato**, dessa forma impedindo o fluxo de metabólitos em direção à gliconeogênese. Isso pode causar hipoglicemia (ver a seguir).
- 2 **O ciclo de Krebs é inibido no fígado.** A alta razão $NADH/NAD^+$ na matriz mitocondrial impede a oxidação de **isocitrato** a **α -cetogluturato**, de **α -cetogluturato** a **succinil-CoA** e do **malato** a **oxaloacetato**. Por consequência, embora possa ser ativado por acetil-CoA para metabolismo hepático, é mais provável que o acetato seja exportado para metabolismo pelos tecidos extra-hepáticos.

Hiperlactatemia e gota

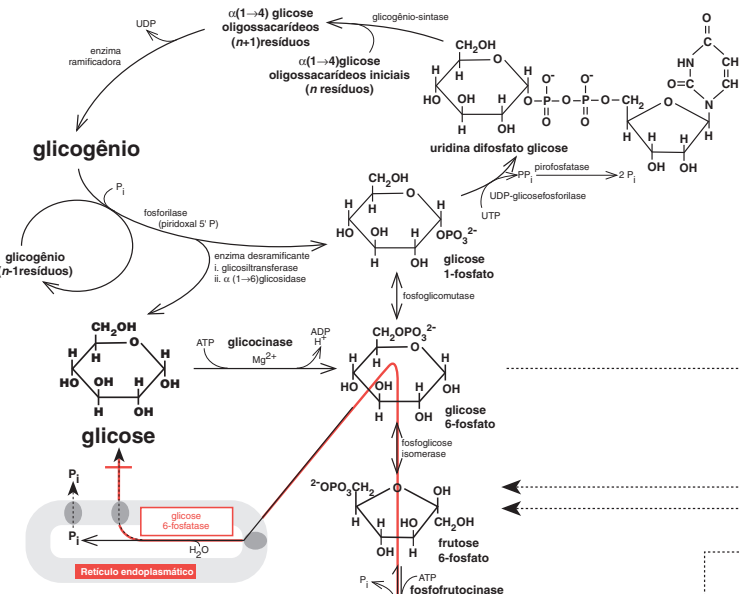
O acúmulo de lactato resulta em hiperlactatemia. Isso pode causar hiperuricemia, porque lactato e urato compartilham o mesmo mecanismo de secreção tubular renal e, portanto, competem por ele. Gota ocorre quando ácido úrico, pouco solúvel no plasma, cristaliza nas articulações, em particular nas dos artelhos.

Interações do etanol com fármacos

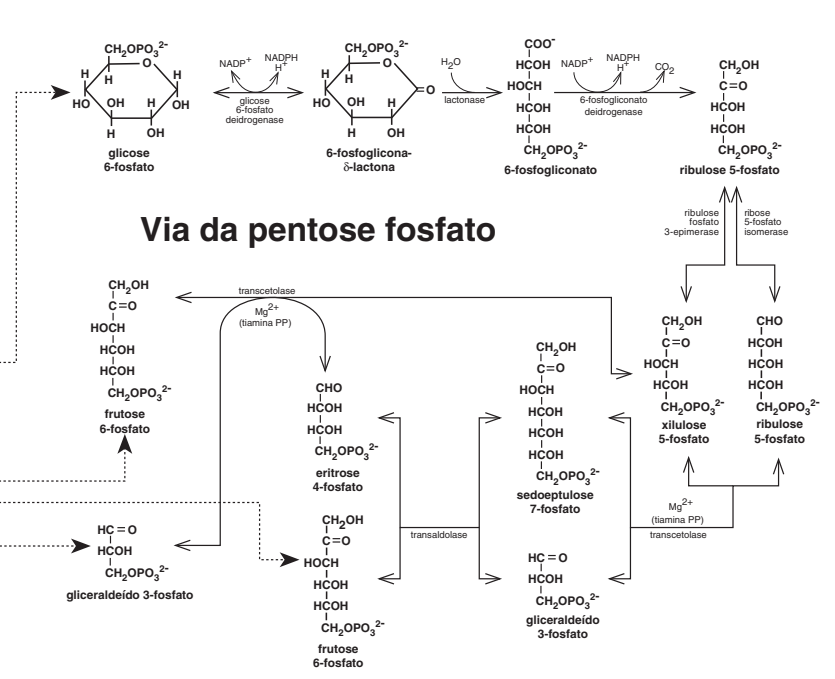
Tratamentos em longo prazo por diversos fármacos, por exemplo, os barbitúricos, causam proliferação do retículo endoplasmático liso e aumentam a atividade das isoenzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo e na limpeza do organismo. Da mesma forma, a ingestão crônica e excessiva de grande quantidade de etanol provoca aumento da proliferação do retículo endoplasmático e indução de suas enzimas. Isso significa que um alcoolista sóbrio metabolizará e inativará com muita rapidez os citados fármacos e poderá necessitar doses aumentadas para tratamento. Entretanto, no alcoolista ébrio, o etanol compete com os barbitúricos na etapa de metabolização a ser efetuada pelas enzimas do citocromo P450. Os barbitúricos se acumulam no organismo e podem levar o indivíduo à morte.

Hipoglicemia induzida pelo etanol no jejum

Essa condição ocorre em indivíduos com má nutrição crônica muitas horas após ingestão pesada de etanol. Isso é causado pela inibição da gliconeogênese, como descrito anteriormente.

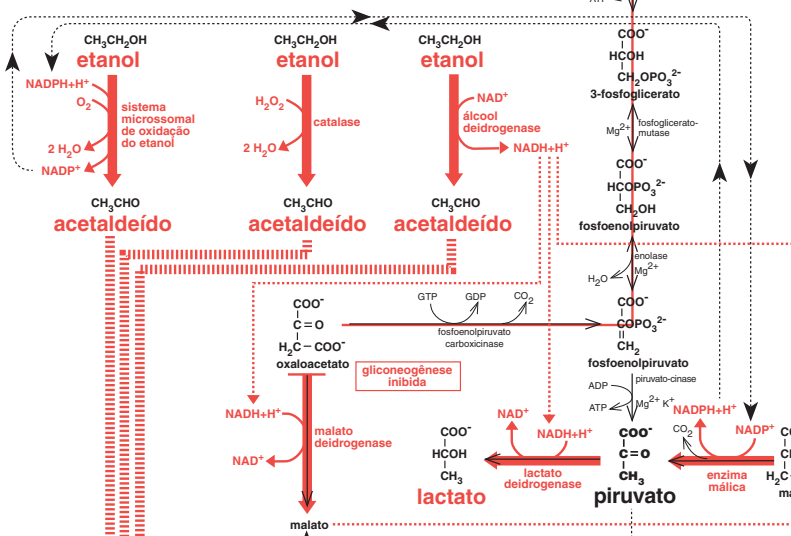


Via da pentose fosfato

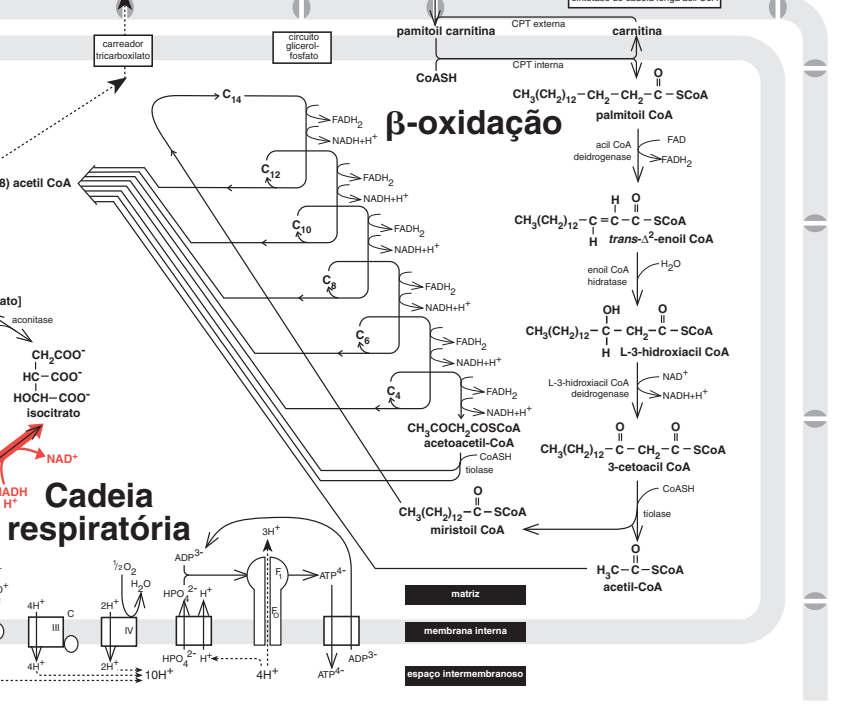
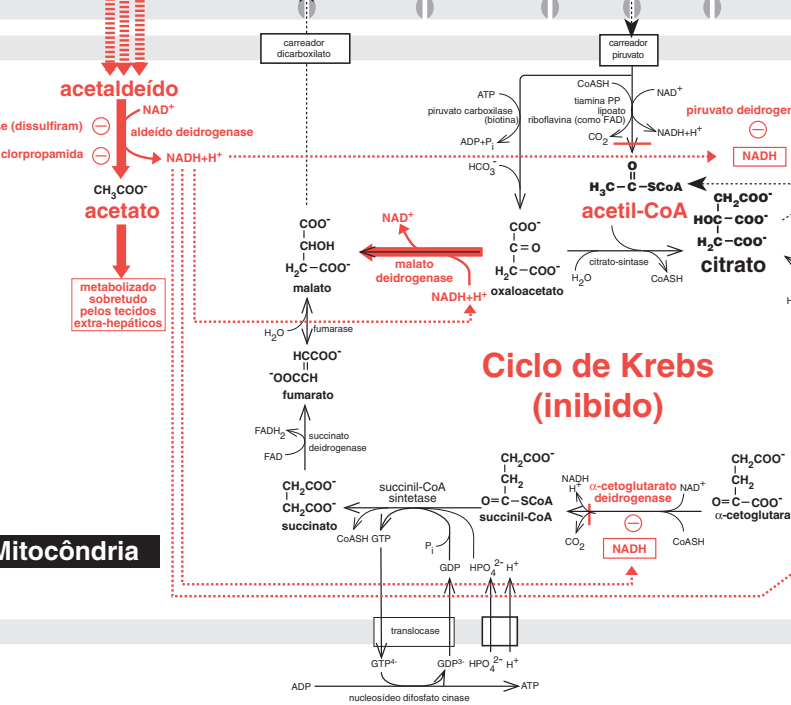
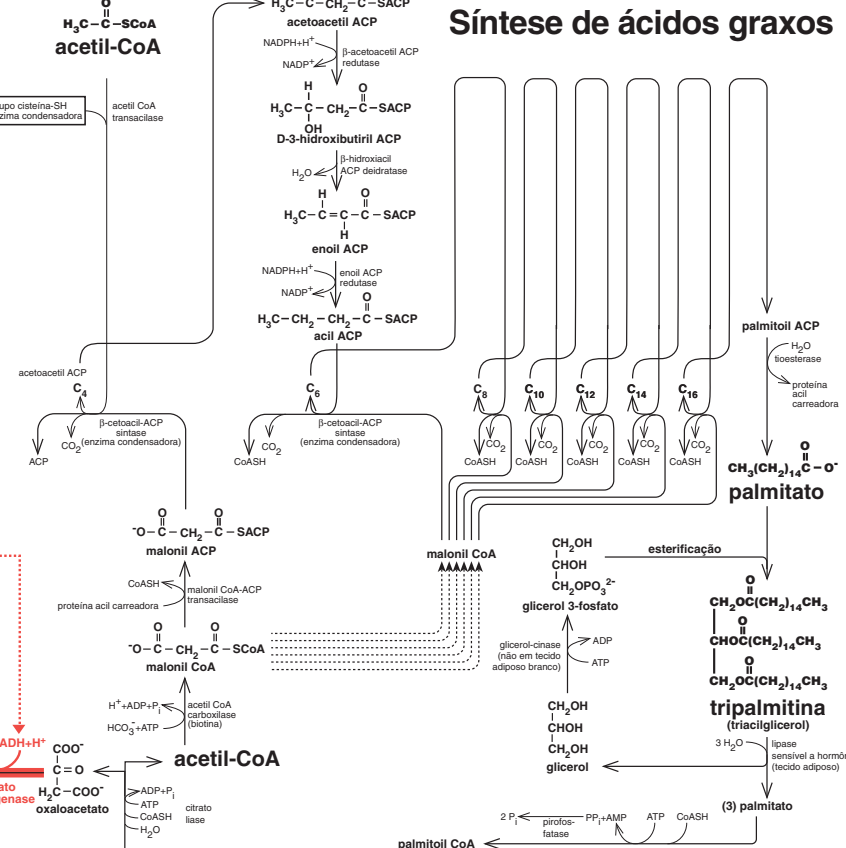


Gliconeogênese (inibida)

Citosol



Síntese de ácidos graxos



Mitocôndria

Sorbitol, galactitol, glicuronato e xilitol

47

Mapa 47.1: Sorbitol, amigo na dieta (exógeno) e inimigo endógeno

Sorbitol como adoçante em alimentos

Sorbitol é um álcool-açúcar usado como edulcorante alimentar em dietas especiais para diabéticos e tem cerca de 50% da doçura da sucrose. Pacientes com diabetes podem ingerir pequenas quantidades de sorbitol com segurança porque ele é transportado em baixa velocidade através das membranas celulares e lentamente absorvido nos enterócitos.

A produção endógena de sorbitol e catarata: a teoria poliolsmótica da catarata em diabéticos

Embora a baixa capacidade do sorbitol extracelular para cruzar membranas celulares favoreça seu uso como adoçante de alimentos destinados a diabéticos, de forma paradoxal, essa propriedade também pode causar problemas. Isso ocorre porque o sorbitol produzido **endogenamente**, em células como neurônios e cristalino, se acumula dentro das células e é metabolizado com muita lentidão. Sob circunstâncias normais, não se trata de um problema, visto que **aldose redutase**, a enzima que converte glicose em sorbitol, tem um K_m para a glicose de 70 mmol/L. Essa conversão estará relativamente inativa quando a concentração da glicose estiver em limites normais (em torno de 3,5 a 6 mmol/L). Entretanto, em diabetes não-controlado com níveis glicêmicos de 25 mmol/L ou mais, a formação de sorbitol ocorre em taxas muito aumentadas. Elevadas taxas de sorbitol nos tecidos têm sido implicadas em certas complicações diabéticas como neuropatias, cataratas e doença vascular. Por exemplo, em estudos *in vitro*, foi observado que ocorre acúmulo de sorbitol se cristalinos de coelhos forem incubados em meio contendo alta concentração de glicose (35mmol/L). Em consequência, a pressão osmótica dentro do cristalino aumenta e causa acentuada dilatação e opacidade. Isso pode ser evitado pelos inibidores da aldose redutase, como o sorbinil.

Catabolismo de sorbitol

Sorbitol é metabolizado pela **sorbitol desidrogenase** (ver Mapa 47.1), que é particularmente ativa no fígado, para formar frutose em uma reação acoplada com a formação de NADH. Isso aumenta a razão citosólica de NADH/NAD⁺,

Mapa 47.2 Metabolismo de galactose e galactitol.

que favorecem a redução de diidroxiacetona fosfato a glicerol 3-fosfato e inibem a glicólise ao incentivar a redução de 1,3-bisfosfoglicerato a gliceraldeído 3-fosfato. Também, experimentos com cristalino de ratos têm demonstrado que, estando ativa a via da aldose redutase, o sorbitol constituído é metabolizado pela sorbitol desidrogenase para formar a frutose, a qual é metabolizada a **glicerol 3-fosfato**, porque a glicólise está inibida pela reação da gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase. Finalizando, visto que a aldose redutase gera NADP⁺, a via da pentose fosfato é estimulada.

Mapa 47.2: Metabolismo de galactose e galactitol

Usos da galactose

A galactose é usada como um componente de cerebrosídeos e glicoproteínas e, durante a lactação, é empregada para sintetizar lactose. A principal fonte de galactose na dieta é a lactose do leite. A hidrólise da lactose pela lactase intestinal produz glicose e galactose. O excesso de galactose é metabolizado a glicose, como mostra o Mapa 47.2.

Erros inatos do metabolismo da galactose

A galactosemia clássica é causada pela deficiência de **galactose 1-fosfato uridiltransferase (Gal-1-PUT)**. A forma alternativa é deficiência de **galactocinase**, mas ambas as anomalias têm características clínicas similares. Em ambas as condições, a galactose da dieta não pode ser metabolizada. Consequentemente, ela se acumula no sangue e entra nas células do cristalino, onde é reduzida a **galactitol** pela **aldose redutase**. Acredita-se que isso possa causar catarata sob mecanismo similar ao descrito para o sorbitol.

Mapa 47.3: Metabolismo de glicuronato e xilitol

Glicuronato conjuga-se com bilirrubina, esteroides e metabólitos de fármacos

Uridina difosfato glicuronato (UDP glicuronato) é formado pela oxidação de **UDP glicose** em presença de UDP glicose desidrogenase. Moléculas hidrofóbicas, tais como bilirrubina, hormônios esteroides e muitos fármacos, estão conjugadas com glicuronato por meio da **UDP glicuronil transferase** para formar um derivado hidrossolúvel de glicuronato antes da excreção renal. Na síndrome de Crigler-Najjar (Mapa 45.1), a deficiência de UDP glicuronil transferase causa aumento dos níveis de bilirrubina não-conjugada, a qual é ligada a albumina para acumulação no sangue. Se os níveis excederem a capacidade de ligação da albumina, a bilirrubina não-conjugada será depositada no cérebro, causando *kernicterus*.

Glicuronato é precursor da vitamina C, mas não em humanos

UDP glicuronato é metabolizado para L-gulonato. Na maioria dos animais, com a notável exceção dos humanos, dos outros primatas, das cobaias e dos morcegos frugívoros, o L-gulonato pode ser metabolizado a ascorbato (vitamina C).

Metabolismo de glicuronato e xilitol: a via glicuronato/xilulose

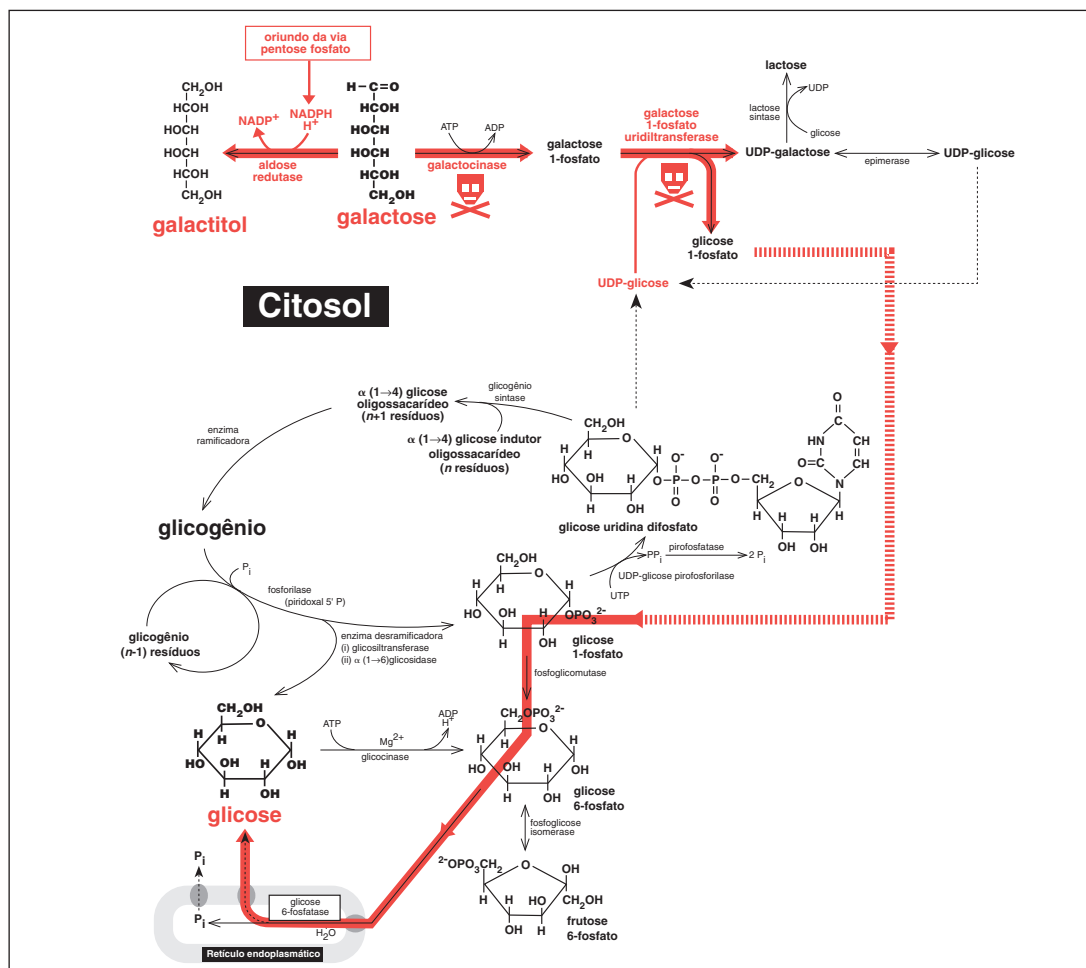
UDP glicuronato é metabolizado via cetose **L-xilulose** a **xilitol**. O xilitol é oxidado a D-xilulose, que é fosforilada a **xilulose 5-fosfato**, a qual entra na via da pentose fosfato antes de juntar-se à via glicolítica (ou gliconeogênica).

Erros inatos do metabolismo: pentosúria essencial

Essa é uma condição rara e benigna, encontrada com mais frequência entre os judeus, na qual grandes quantidades (até 4 g/dia) de L-xilulose são excretadas na urina. Essa condição é devida a deficiência de **L-xilulose redutase**.

Xilitol em goma de mascar evita a cárie dentária

Houve grande interesse em usar xilitol como adoçante devido a sua capacidade de coibir a formação de cáries dentárias. Ensaios clínicos indicam que 7 a 10 g por dia de xilitol na goma de mascar pode aumentar a resistência a cáries dentárias em crianças. Esse efeito cariostático pode ser atribuído tanto a sua habilidade de interferir no metabolismo do *Streptococcus mutans* (o organismo na placa responsável pela formação das cáries) quanto sua habilidade de estabilizar soluções de fosfato de cálcio, as quais favorecem a remineralização do esmalte.



Metabolismo da frutose

48

Frutose não necessita insulina para adentrar a célula muscular

A dose média diária de ingestão de frutose no Reino Unido é de 35 a 50 g, sobretudo na forma de dissacarídeo sucrose. Este é hidrolisado pela sucrase nos enterócitos e dá origem a glicose e frutose. De forma diferente da glicose, a frutose consegue adentrar as células musculares e adipócitos na ausência de insulina, usando o (confusamente chamado) transportador de glicose **GLUT5**. Por essa razão, foi sugerido que frutose intravenosa poderia ser uma fonte de energia nos casos de pacientes politraumatizados. Entretanto, essa prática não é corrente devido ao risco de acidose láctica, conforme apresentaremos a seguir.

Metabolismo da frutose pelo fígado

A frutose adentra a célula por meio do transportador de frutose GLUT5. Então, no fígado, a enzima **frutocinase** fosforila frutose a **frutose 1-fosfato** (ver Mapa 48.1). Esta é clivada pela **frutose 1-fosfato aldolase** (aldolase B) para formar **diidroxiacetona fosfato** e **gliceraldeído**. O gliceraldeído é, então, fosforilado pela **triose-cinase** a **gliceraldeído 3-fosfato**. Assim, os metabólitos intermediários da frutose iniciam a glicólise como trioses-fosfatos. Seu destino depende agora do *status* predominante da via metabólica. Em circunstâncias típicas de alimentação após um período de jejum, é mais provável que a gliconeogênese esteja dominando no estado pós-prandial recente, assim, glicogênio e/ou glicose serão formados. De maneira alternativa, os substratos poderiam ser convertidos a acetil-CoA e empregados para a síntese de ácidos graxos.

Metabolismo da frutose pelo músculo

É provável que níveis normais de frutose da dieta chegam pela via portal ao fígado e serão amplamente convertidos a glicose e glicogênio hepático, como descrito anteriormente. Por isso, relativamente pouca frutose estará disponível para metabolismo pelo músculo. Entretanto, se frutose for administrada por via endovenosa em condições experimentais, será metabolizada a frutose 6-fosfato pela **hexocinase**, visto que a frutocinase não está presente no músculo (ver Mapa 48.2). O destino subsequente dessa frutose 6-fosfato vai depender da prevalência do *status* nutricional, a qual determinará se será convertida em glicogênio ou usada como combustível respiratório.

O risco da frutose intravenosa

A frutose é metabolizada rapidamente em humanos e tem meia-vida de 18 minutos. Na realidade, ela desaparece da circulação de forma duas vezes mais rápida do que a glicose. Embora frutose intravenosa tenha sido recomendada para uso em nutrição parenteral, esse uso não está isento de risco. Os riscos aumentam porque a frutose evita as etapas reguladoras que controlam o catabolismo da glicose do seguinte modo:

- 1 A entrada de frutose no músculo utiliza GLUT5, o qual é independente de insulina.
- 2 A alimentação intravenosa com ampla quantidade de frutose causa depleção celular de fosfato inorgânico (P_i) e diminui a concentração de ATP. Então, a fosfofrutocinase está desinibida no músculo, e descontrolada glicólise da frutose 6-fosfato prossegue com produção de ácido láctico.
- 3 No fígado, a frutose escapa aos mecanismos de controle e entra pela via glicolítica como diidroxiacetona fosfato ou gliceraldeído 3-fosfato; em outras palavras, além da capacidade reguladora da fosfofrutocinase-1. Como consequência desses efeitos, em condições de anoxia, tais como as que ocorrem em choque após grave trauma, a infusão intravenosa rápida de frutose pode causar um fluxo maciço e desregulado de metabólitos por meio da glicólise. Em circunstâncias extremas, a situação causará produção excessiva de ácido láctico e induzirá acidose láctica fatal.

Erros inatos de metabolismo

Deficiência de frutocinase (frutosúria essencial)

Essa condição benigna é devida à ausência congênita de **frutocinase**; é mais comum em famílias judaicas. A deficiência significa que a frutose ingerida é limitada ao metabolismo apenas pela atividade da hexocinase. Consequentemente, a frutose é metabolizada de forma muito mais lenta do que o usual, de modo que a concentração sanguínea se eleva e a frutose aparece na urina. Os indivíduos acometidos de frutosúria essencial têm uma expectativa de vida inteiramente normal.

Deficiência de frutose 1-fosfato aldolase (intolerância hereditária a frutose)

Essa séria condição geralmente se apresenta quando um bebê é desmamado e inicia a alimentação contendo frutose. A resposta à ingestão de frutose é um rápido e intenso quadro de vômito e hipoglicemia em 15 e 30 minutos. A anomalia é devida a deficiência de **frutose 1-fosfato aldolase (aldolase B)**, que resulta em acúmulo maciço de frutose 1-fosfato nos tecidos (ver Mapa 48.1). Esse processo sequestra fosfato inorgânico intracelular e, além disso, inibe a glicogênio **fosforilase** e a frutose 1,6-bisfosfato aldolase (**aldolase A**). A inibição resultante da produção de glicose tanto pela glicogenólise como pela gliconeogênese causa hipoglicemia grave, que é uma característica séria dessa condição.

O tratamento consiste em simplesmente evitar a frutose na dieta. O paciente tende a desenvolver natural aversão aos alimentos doces, o que promove, na maioria das vezes, completa ausência de cáries dentárias. Se esse quadro não for diagnosticado e tratado, a doença é fatal.

Deficiência de frutose 1,6-bisfosfatase

Trata-se de uma doença causada por gliconeogênese hepática prejudicada devido a deficiência dessa enzima (ver Mapa 48.1). É surpreendente que, devido à estratégica importância da frutose 1,6-bisfosfatase para manter a gliconeogênese, alguns pacientes não sejam afetados por essa anomalia. Entretanto, em outros casos, lactentes com até 6 meses de vida podem sofrer hospitalizações quando o estresse metabólico de infecção ou febre precipita hipoglicemia e acidose láctica. Embora algumas crianças com essa condição tenham hepatomegalia e se apresentem muito doentes, curiosamente, em outros casos, essa deficiência enzimática pode não se manifestar até a vida adulta.

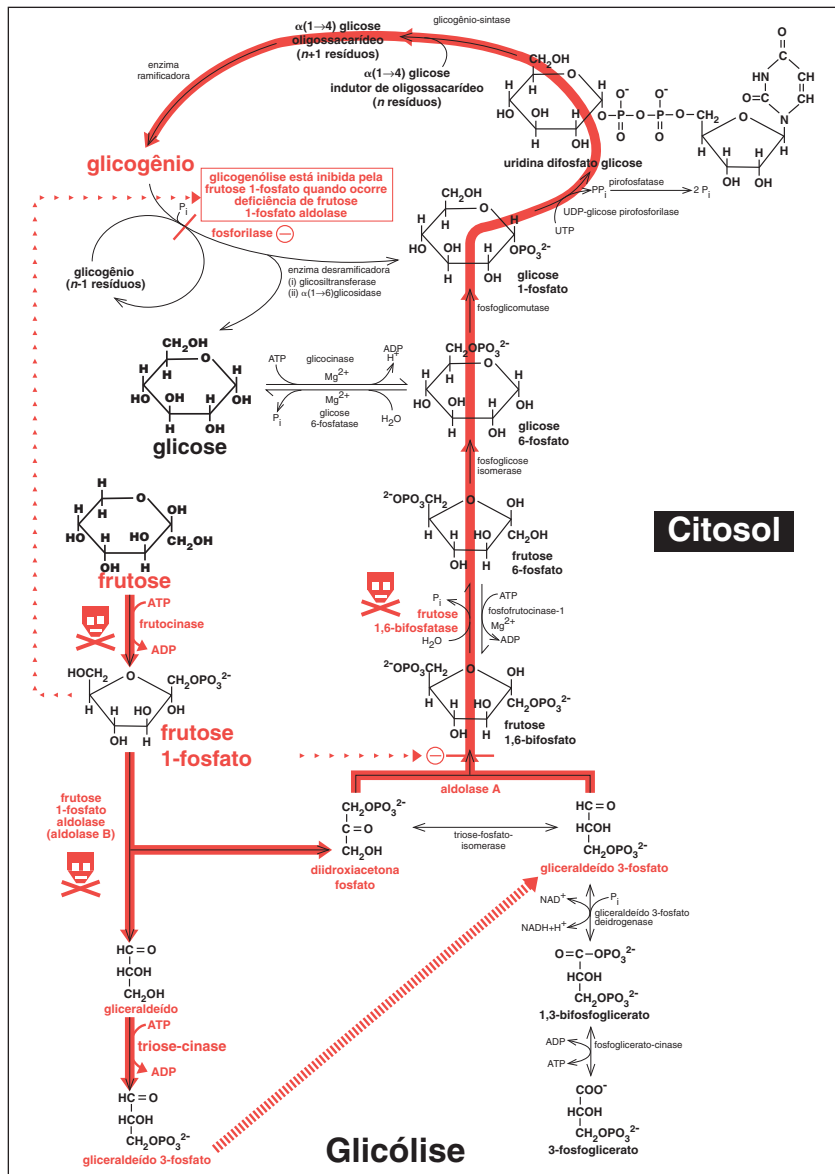
A patologia bioquímica é determinada pelo estresse de trauma ou infecção provocando um estado catabólico no qual a lipólise e a miólise se associam na produção de aminoácidos gliconeogênicos e glicerol. Visto que a gliconeogênese é inibida na reação da frutose 1,6-bisfosfatase, os metabólitos gliconeogênicos se acumulam e formam grande quantidade de lactato. De maneira similar, a ingestão de frutose conduz à formação de ácido láctico e assim precipita acidose láctica.

Nessa condição, a glicogenólise efetuada pelo fígado para liberar glicose é normal. Porém, logo que o glicogênio se extingue, instala-se a hipoglicemia devido à incapacidade da gliconeogênese de manter a homeostasia da glicose. Esses pacientes devem, então, comer com frequência para manter normoglicemia.

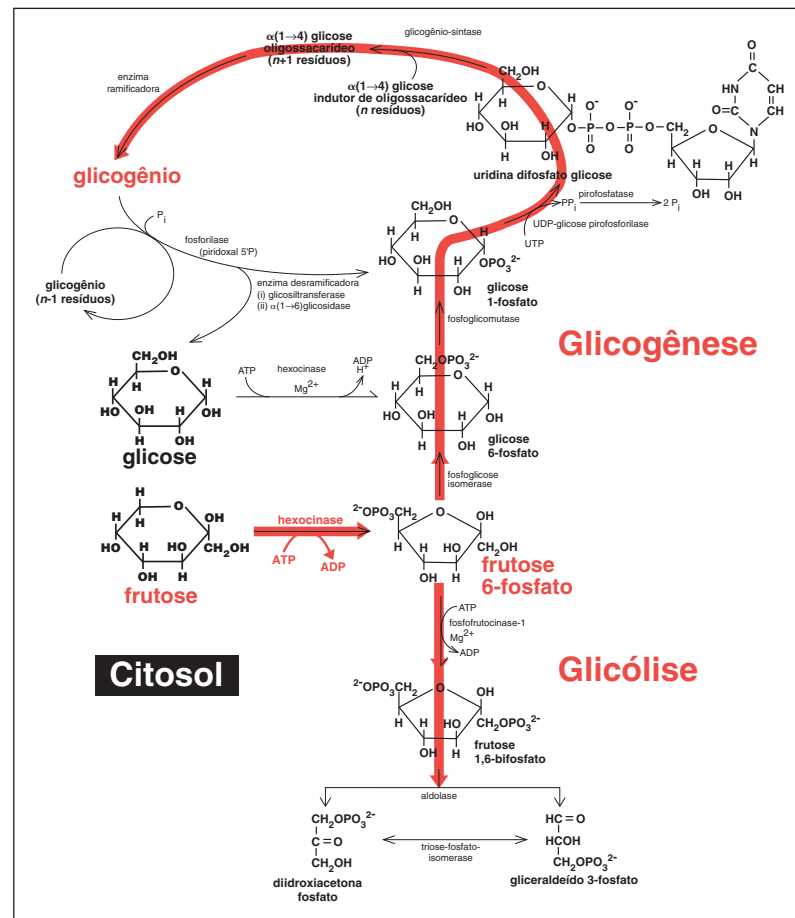
Frutose eleva a utilização de glicose ao causar a translocação da glicocinase do núcleo do hepatócito para o citosol

Embora seja conhecido há longo tempo que a frutose aumenta a utilização de glicose pelo fígado, esse mecanismo ainda não foi entendido. Todavia, evidências recentes sugerem que um novo e extraordinário processo pode estar envolvido. Surpreendentemente, parece que, no estado de jejum, a glicocinase está localizada no núcleo do hepatócito, onde está ligada à **proteína regulatória de glicocinase (GKRP)**, a qual tem 62 kDa e funciona como âncora nuclear (ver Diag. 48.1). A ligação com a proteína regulatória é facilitada pela frutose 6-fosfato. Após alimentação, a frutose é metabolizada rapidamente a frutose 1-fosfato, o que provoca a dissociação da glicocinase com GKRP, impossibilitando que a glicocinase, liberada e ativa, se difunda para o citosol. Esse efeito é causado por muito baixas concentrações (0,2 mmol/L) de frutose 1-fosfato ou altas concentrações (15 mmol/L) de glicose.

As vantagens desse mecanismo de controle estão sujeitas a especulação. Poderia ser o fato de a remoção da glicocinase do núcleo evitar a ocorrência de um ciclo fútil de **glicose** → **glicose 6-fosfato** → **glicose** que ocorreria se tanto a glicocinase quanto a glicose 6-fosfatase estivessem simultaneamente ativas. Além disso, a localização no núcleo poderia providenciar um ambiente seguro para glicocinase, longe de um ataque proteolítico. Como alternativa, a localização nuclear da glicocinase seria importante para estimular a transcrição daqueles genes que dependem de abundância de glicose, tais como as enzimas lipogênicas: do tipo L-piruvato-cinase do fígado, sintase de ácido graxo e esteroil CoA dessaturase.



Mapa 48.1 Metabolismo da frutose a glicogênio no fígado.



Mapa 48.2 Metabolismo da frutose no músculo.

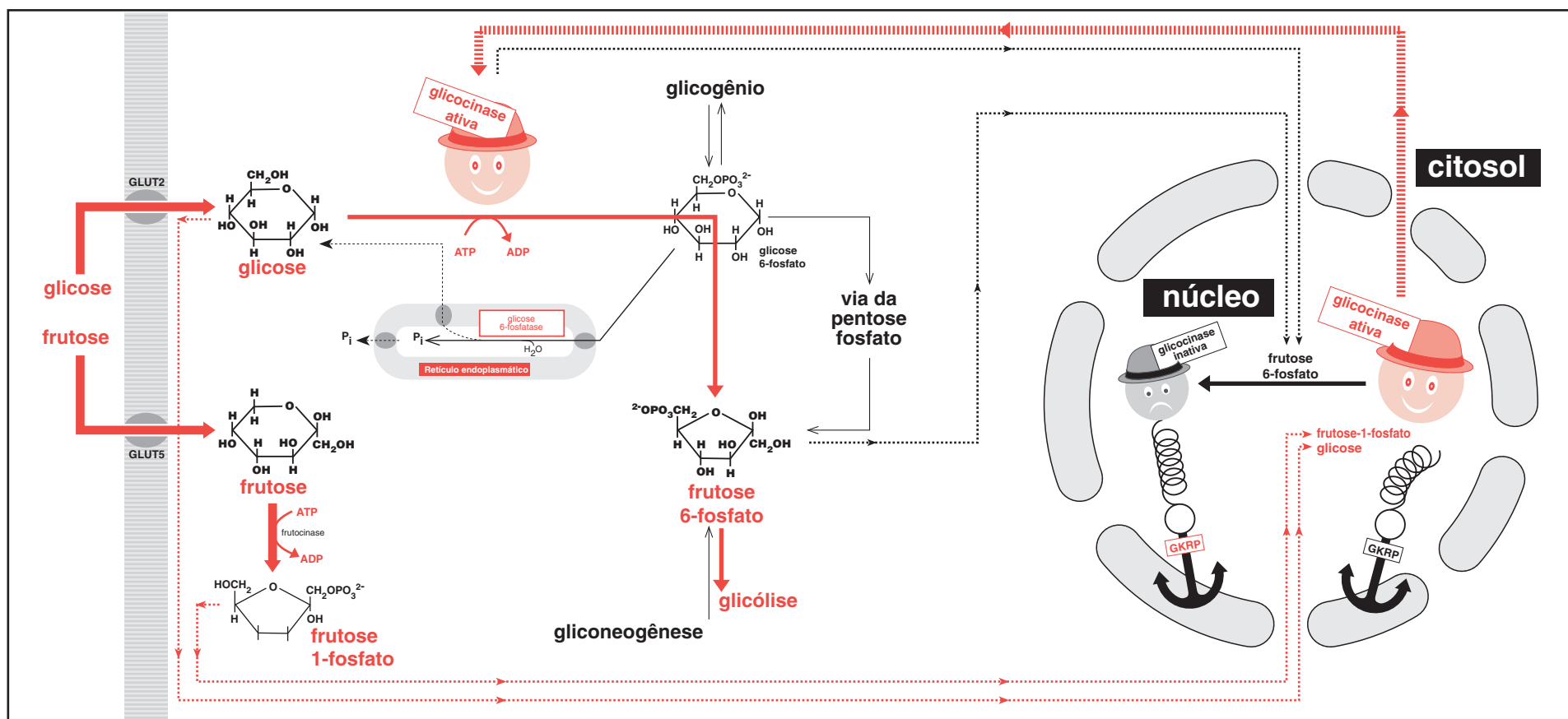


Diagrama 48.1 No hepatócito, a frutose 1-fosfato e a glicose ativam a glicocinase por meio de sua liberação do núcleo, onde esteve ligada à proteína regulatória de glicocinase (GKRPs).

Vias metabólicas no jejum hepático e respectiva disfunção na síndrome de Reye

49

Mapa 49.1 A dependência mútua das vias metabólicas operando no fígado em estado de jejum. No fígado, durante o jejum, gliconeogênese, cetogênese, β -oxidação, cadeia respiratória e ciclo da ureia funcionam conforme o esquema apresentado no mapa. Sua dependência mútua é baseada em sua necessidade de um suprimento de cofatores, tais como ATP, NAD^+ , FAD, etc.

Dependência metabólica mútua

Em um esplêndido exemplo de “*juntos venceremos, divididos perderemos*”, as vias para a **gliconeogênese**, a **β -oxidação**, o **ciclo da ureia**, a **cetogênese** e a **cadeia respiratória** são mutuamente dependentes (ver Mapa 49.1). A demanda por ATP no fígado durante o jejum eleva-se sobretudo devido a (1) necessidade de ATP para a **gliconeogênese**, a qual mantém a concentração de glicose sanguínea; e (2) a necessidade de ATP para o **ciclo da ureia**, o qual descarta o nitrogênio dos aminoácidos. Para gerar ATP na **cadeia respiratória**, $FADH_2$ e $NADH$ são fornecidos pela **β -oxidação**, a qual produz acetil-CoA que é cedida para a **cetogênese**. Se todas as vias estiverem funcionando em seu ponto ideal, tudo estará bem. Entretanto, se **uma** dessas vias não operar de maneira adequada, a falha pode comprometer o funcionamento de **todas** as outras. Essa mútua dependência está resumida na Tabela 49.1.

Síndrome de Reye

Em 1963, R.D. Reye descreveu uma síndrome caracterizada por **acúmulo de gordura microvesicular** no fígado, **edema cerebral**, **mitocôndrias intumescidas**, **hiperamonemia** e **hipoglicemia**. Subsequentemente, os fatos se mostraram associados a **aumento das concentrações sanguíneas de ácidos graxos livres e aminoácidos**, tais como glutamina, alanina e lisina. A doença ocorre em crianças

acometidas por infecção viral que tenham sido tratadas com ácido acetilsalicílico (aspirina) (ou fármacos contendo ácido acetilsalicílico). Tendo sido declarado um “triumfo da saúde pública”, foi proscria a administração de ácido acetilsalicílico para crianças e a doença tornou-se muito rara. Além disso, o diagnóstico e o tratamento precoces reduziu de forma extraordinária a mortalidade (era 50%) e o dano neurológico. A exata fisiopatologia, não é conhecida, mas é possível considerar que ácido acetilsalicílico ou seus metabólitos podem inibir a **β -oxidação** no fígado em jejum (ver Mapa 49.1) e, conseqüentemente, restringir **todas as outras** vias coligadas, como mostra o Mapa 49.2.

Síndrome semelhante à de Reye

Cerca de 30 erros congênitos de metabolismo têm sido apresentados como imitação da clássica síndrome (induzida por ácido acetilsalicílico) de Reye. Embora à primeira vista eles possam parecer muitos e variados, logo todos podem ser classificados em grupos que demonstram deficiência no desempenho da **β -oxidação**, da **gliconeogênese**, da **cetogênese**, do **ciclo da ureia** ou **cadeia respiratória** (ver Mapa 49.2). A falha de qualquer uma dessas vias leva à restrição de todas elas com acúmulo microvesicular de gordura no fígado, hipoglicemia e hiperamonemia, como descrito para a síndrome de Reye.

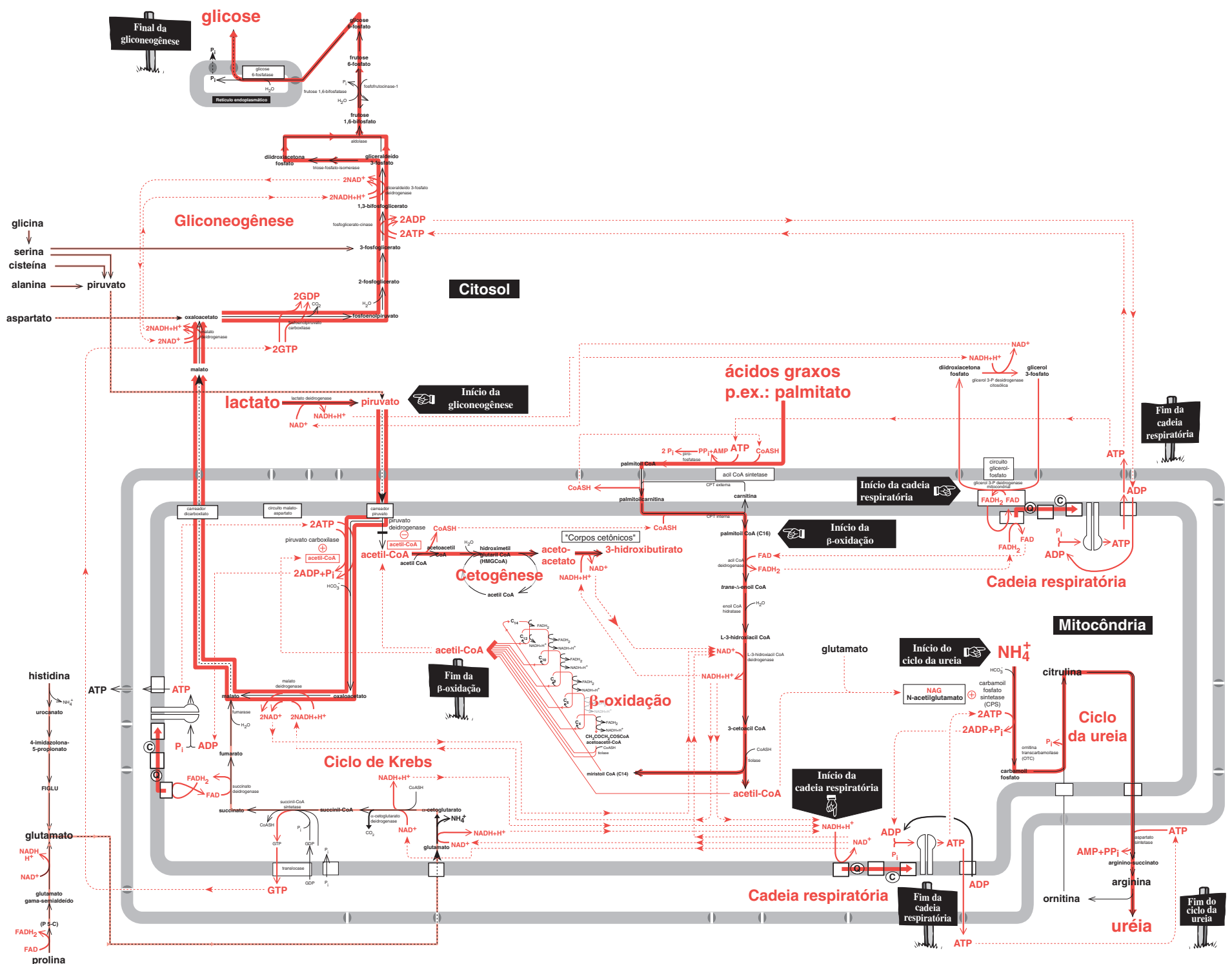
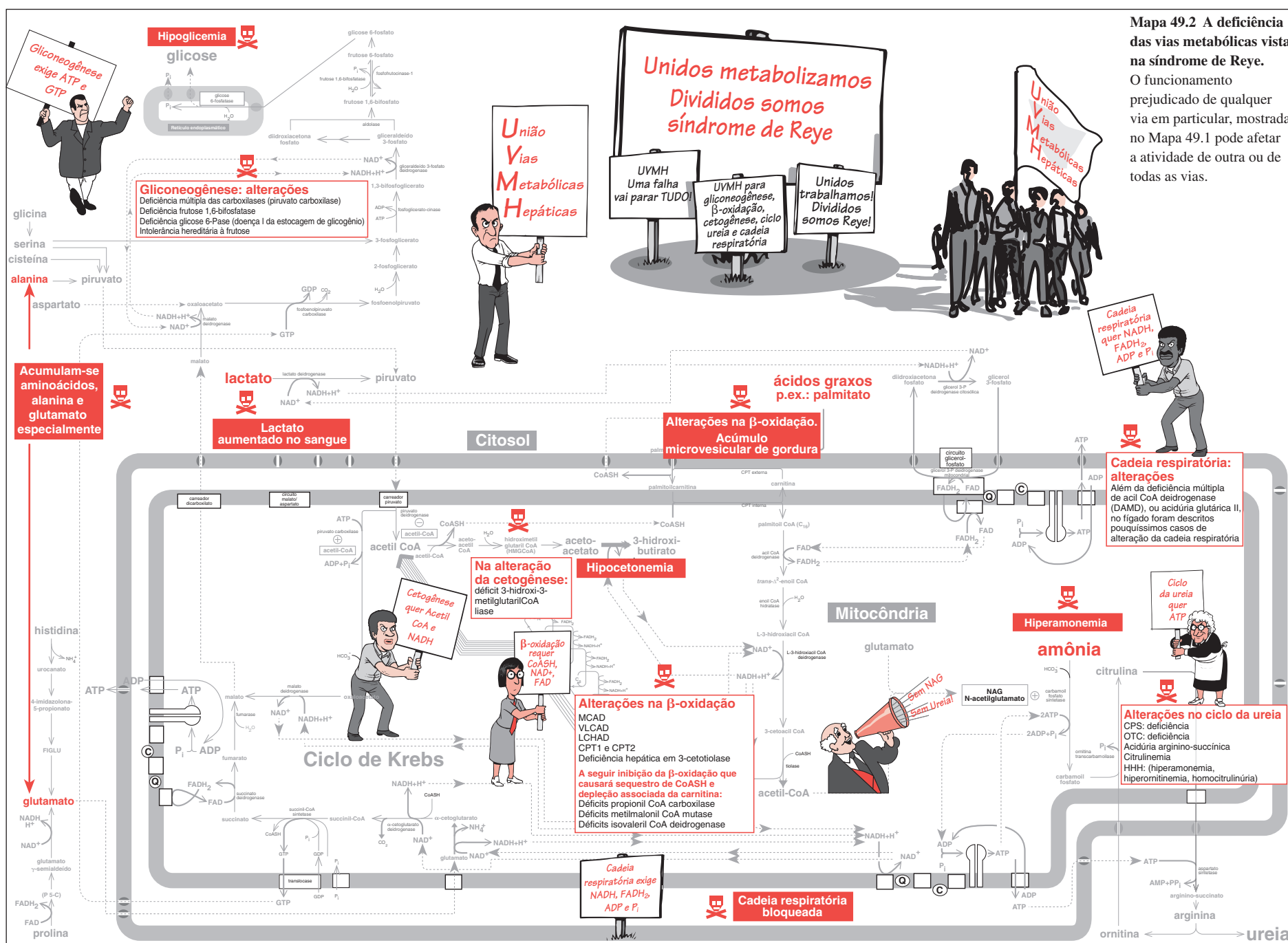


Tabela 49.1 A interdependência mútua das vias metabólicas em ação no fígado durante o jejum.

Via	Substratos ou cofatores necessários para a via operar durante um jejum prolongado	Função da via	Consequências de disfunção na via (*Sinais característicos da síndrome de Reye estão em vermelho)
Gliconeogênese (Cap. 23)	<ul style="list-style-type: none"> • Fonte de carbono, como os aminoácidos glicogênicos. • ATP da cadeia respiratória e GTP do ciclo de Krebs. • Acetil-CoA obtida da β-oxidação ativa piruvato carboxilase. 	<ul style="list-style-type: none"> • Produz glicose durante jejum, prevenindo hipoglicemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia,* se for grave, pode causar dano cerebral.
β-oxidação (Caps. 15 e 29)	<ul style="list-style-type: none"> • ATP para a reação acil CoA sintetase é fornecida pela cadeia respiratória. • FAD e NAD⁺ oriundos da cadeia respiratória e NAD⁺ vindo da cetogênese. • CoASH fornecido pela cetogênese. 	<ul style="list-style-type: none"> • Produz acetil-CoA, sobretudo para cetogênese. • Acetil-CoA é também usada para gerar NAG, um estimulador alostérico do ciclo da ureia que produz ureia. • FADH₂ e NADH são oxidados na cadeia respiratória para formar ATP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácidos graxos e triacilglicerol (gordura microvesicular) acumulados no fígado,* porque não podem ser oxidados. • A cetogênese é prejudicada; hipocetonemia.* <p>A produção prejudicada de NAG restringe a função do ciclo da ureia causando hiperamônia* neurotóxica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FADH₂ e NADH não estão disponíveis para produção de ATP pela cadeia respiratória.
Cetogênese (Cap. 27)	<ul style="list-style-type: none"> • Acetil-CoA obtida da β-oxidação forma corpos cetônicos, isto é, acetoacetato e 3-hidroxiacetato. • NADH é fornecido pela β-oxidação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corpos cetônicos são utilizados pelo cérebro durante jejum prolongado, economizando glicose. 	<ul style="list-style-type: none"> • O suprimento de corpos cetônicos está diminuído, então o cérebro deve empregar glicose como combustível. Mas, caso a gliconeogênese também estiver prejudicada, o suprimento de glicose será interrompido, sobrevivendo hipoglicemia.*
Ciclo da ureia (Cap. 33)	<ul style="list-style-type: none"> • ATP fornecido pela cadeia respiratória. • NAG, um estimulador alostérico de CPS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detoxifica amônia, que é um produto excretado pelo metabolismo de aminoácido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperamônia* pode causar dano cerebral.
Cadeia respiratória (Cap. 3)	<ul style="list-style-type: none"> • FADH₂ e NADH fornecidos pela β-oxidação. • ADP e P_i fornecidos pela hidrólise do ATP na gliconeogênese e no ciclo da ureia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Produz ATP. • Produz FAD e NAD⁺, necessários para β-oxidação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Visto que ATP é necessário para a gliconeogênese, para o ciclo da ureia e para a β-oxidação, essas vias serão inibidas caso a produção de ATP falhar.



Diabete I: entrada de glicose na célula por estimulação da insulina, síntese de glicogênio e sinal de transdução

50

Diagrama 50.1 (página ao lado)
Esquema hipotético mostrando como a insulina estimula a entrada de glicose e a síntese de glicogênio.

Embora seja senso comum que a insulina diminui a concentração de glicose sanguínea, na realidade ela tem amplo espectro de efeitos não apenas sobre o metabolismo, mas também sobre a homeostase do potássio, o volume celular, a diferenciação e o crescimento celular. É notável **que essas múltiplas ações** sejam expressas por meio de um **único tipo** de receptor de insulina. A ligação desse hormônio ao seu receptor inicia seus variados, ou melhor, seus **pleiotrópicos** (do grego *pleion*, mais; *tropos*, tornar) efeitos por um complexo sistema de sinalização que não é ainda completamente compreendido. O Diagrama 50.1 resume dois mecanismos hipotéticos da estimulação insulínica para efetuar a translocação de GLUT4, (transportador de glicose) até a membrana celular e facilitar a entrada da glicose estimulada por insulina para a síntese de glicogênio (Tab. 50.1).

OBS.: *é inerente ao avanço científico que esses aspectos hipotéticos sejam controversos e que rapidamente se tornem obsoletos diante de novas descobertas. Entretanto, alguns pontos resistem ao rigor da experimentação nessa importante pesquisa que promete novas e excitantes estratégias para o desenvolvimento de fármacos no tratamento do diabete.*

A translocação de GLUT4 até a membrana plasmática é estimulada por insulina: hipótese CAP/Cbl

As proteínas que participam da hipótese CAP/Cbl estão listadas na Tabela 50.1. A ligação da **insulina** ao seu **receptor** (Diag. 50.1) causa a autofosforilação deste, o qual atrai o **substrato proteico associado (SPA)** para a membrana. Nessa condição, este último se autofosforila. O SPA forforilado atrai Cbl, que, por sua vez, também se fosforila. O Cbl fosforilado une-se a **Cbl associado a proteína (CAP)**, que se liga a **flotilina**, uma proteína acoplada à **balsa lipídica** da membrana plasmática.

Cbl liga-se a **Crk**, que é um pequeno adaptador proteico ligado ao conjunto GDP/GTP com sua **C3G** (proteína de troca). Por fim, a C3G remove o GDP de **TC10** e a substitui pelo **GTP**, assim ativando **TC10**. É provável que essa forma

ativa da **TC10** possa induzir **actinas** organizadas como **“cauda de cometa”** em vesículas contendo **GLUT4** para inseri-las na membrana plasmática das células. Uma vez inseridas, determinadas proteínas das vesículas, as chamadas proteínas vesiculares SNARE, se ligarão ao complexo sinalizador SNARE, o qual é regulado mediante interações com Munc 18c e/ou *synip*. Nesse momento, ocorre inserção do complexo com a membrana da célula e, assim, o receptor GLUT4 está apto para receber a glicose.

Síntese de glicogênio estimulada por insulina e translocação de GLUT4: hipótese PDK/PKB

É proposto que a ligação da insulina ao seu receptor fosforile o **substrato do receptor de insulina-1 (SRI-1)** (Diag. 50.1) atraindo **p85**, que se liga a fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3 cinase) e a ativa. Forma-se, então, **fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato**, que se liga tanto a **proteína-cinase B (PKB)** quanto a **proteína-cinase 1 dependente de fosfoinosítídeo (PDK-1)**, justapondo-as na membrana e habilitando PDK-1 a fosforilar e ativar PKB. Por sua vez, PKB fosforila e inativa **glicogênio-sintase-cinase 3 (GSK-3)**. Visto que GSK-3 é ativa por constituição e inibe a **glicogênio-sintase**, sua inativação permite a síntese de glicogênio. Além disso, PKB fosforila proteínas envolvidas na translocação de GLUT4.

Referências

- Alberts B. et al. *The molecular biology of the cell*, 4th edn. N.Y. Garland Science. Compact disc, 25.2, Listeria parasites.
- Cohen P. (1999) The Croonian Lecture 1998. *Phil. Trans R Soc London B* **354**,485-95.
- Khan A.H. & Pessin J.E. (2002) Insulin regulation of glucose uptake. *Diabetologia* **45**,1.475-83.
- Liczano J.M. & Alessi D. (2002) The insulin signalling pathway. *Curr Biol* **12**, R236-R238.

Tabela 50.1 Proteínas envolvidas nas hipóteses CAP/Cbl e PDK/PKB para a transdução do sinal da insulina.

Ícone	Componente de sinalização	Descrição	Função
	Receptor de insulina	Uma proteína tirosina cinase localizada na membrana plasmática. Heterotetrâmero de duas (165 kDa) α -subunidades e duas (95 kDa) β -subunidades ligadas por pontes de dissulfeto	A ligação da insulina com as α -subunidades causa uma alteração conformacional estimulando a β -subunidade para que ambas se autofosforilem, assim como o SRI-1
	SPA (substrato proteico associado)	Adaptador de proteína com homologia de pleiqustrina (PH) e domínios SH2. Membro da família da tirosina-cinase de adaptadores de proteínas. Interage com o receptor de insulina cinase, o qual estimula a fosforilação da tirosina 618 do SPA	Adaptador proteico que facilita o acoplamento do receptor de insulina ao Cbl, o que possibilita a fosforilação da tirosina do Cbl pelo receptor de insulina
	SRI-1 (substrato do receptor de insulina-1)	Substrato do receptor de insulina. SRI-1 é uma proteína citosólica (com 131kDa), que é ativada quando seus 22 resíduos de tirosina são fosforilados pelo receptor de insulina. Essas tirosinas fosforiladas fornecem pontos de ancoragem que seguram as proteínas do domínio SH-2. Por sua vez, SRI-1 é inativado por meio da fosforilação da serina 307 em ratos ou serina 312 em humanos	
	Proteínas do domínio SH-2 (Homologia Src) (Src: refere-se ao vírus do sarcoma, i.e., à proteína induzida pelo vírus.)	Domínio SH-2: uma seção polipeptídica de uma proteína com alta afinidade por resíduos fosforilados de tirosina	Domínio SH-2 de proteínas funciona como adaptador e tem sido descrito como “velcro molecular”
	Complexo Crk/C3G (Crk e C3G são naturalmente ligados)	Crk: um pequeno adaptador proteico que liga Cbl ao C3G C3G: um fator de troca guanina nucleotídeo da família rho	Crk tem um domínio SH-2 que se liga à tirosina fosforilada do Cbl. Tem também um domínio SH-3 que se liga a um local rico em prolina C3G. C3G funciona como um fator de troca guanina nucleotídeo; ativa TC10
	p85 (subunidade regulatória de PI-3 cinase)	A subunidade proteica 85 kDa que regula a atividade PI-3 cinase	p85 funciona como um adaptador pela ligação de SRI-1 a PI-3 cinase
Proteínas sinalizadoras: pela via CAP/Cbl para recrutamento de GLUT4			
	Balsa lipídica	Microdomínios da membrana plasmática contendo proteínas e lipídeos distintos que não se misturam com outros lipídeos na membrana	Balsas lipídicas são microdomínios na membrana plasmática que contêm, por exemplo, flotilina, caveolina e proteínas palmitoiladas
	Flotilina	Uma proteína com 45 kDa presente em caveólas. O nome é devido ao fato de flutuar na centrifugação com gradiente de sucrose. Um componente das balsas lipídicas	Atrai domínios da homologia sorbina, um isômero de glicose que não é metabolizado
	CAP (Cbl associado a proteína)	Um adaptador proteico que liga Cbl à membrana plasmática por meio da intermediária flotilina. CAP tem um N-terminal no domínio da homologia sorbina e 3 C-terminais nos domínios da homologia 3 Src (SH3)	Responsável por marcar a tirosina fosforilada do Cbl para a membrana. O domínio da homologia sorbina liga-se à flotilina, a qual é um constituinte das balsas lipídicas. Um dos domínios do SH-3 prende o Cbl
	Cbl	Membro da família das ubiquitinas ligases, as quais reprimem as proteínas tirosinas cinases pela ubiquitinação do receptor antes da degradação. SPA fosforila tirosinas 371, 700 e 774	Grupos de fosfotirosina no Cbl fornecem sítios de ancoragem para o Crk/C3G
	TC10	Pequena proteína ligada ao GTP que é expressa no músculo e no tecido adiposo. Um membro incomum da família das proteínas rho. A estimulação insulínica causa mudança na TC10, a partir da forma inativa do GDP-ligado para a forma ativa do GTP-ligado	Tem efeitos maiores sobre a actina, especialmente em adipócitos. Existe a hipótese de que ela cause modificações sobre o citoesqueleto da actina que supostamente promovem a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática
	Actina sob forma de cauda de cometa	Foi primeiro observado que a rápida polimerização/despolimerização da actina poderia agir como um motor molecular na <i>Listeria monocytogenes</i> que servia para impulsionar a bactéria invasora através do citosol viscoso da célula hospedeira. Ao despolimerizar-se no início do movimento da bactéria, a actina assemelha-se a uma cauda de cometa. É postulado que a insulina ativa TC10, que induz caudas de cometa nas vesículas contendo GLUT4 (ver cinematografia do movimento da <i>Listeria</i> em Alberts et al.), as quais impulsionam essas vesículas em direção à membrana plasmática	
Proteínas sinalizadoras: via PDK/PKB para síntese de glicogênio			
	PI-3 cinase (fosfatidilinositol-3 cinase)	Uma proteína com 110 kDa que está ativa quando ligada ao domínio SH-2 da proteína p85. Inibida pela <i>wortmannin</i> (um metabólito de <i>Penicillium funiculosum</i> que é inibidor específico da PKI-3)	Fosforila fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PI-4,5-bis P), para formar fosfatidilinositol 3,4,5- trifosfato (PI-3,4,5-tris P).
	PDK-1 (proteína-cinase 1 dependente de fosfoinosítídeo)	A PDK-1 (67 kDa é constitutivamente ativa. Ocorre que um PI-3, 4, 5-trisP vai ligar-se à PDK-1 em um domínio desta chamado PH (homologia de pleiqustrina); esse conjunto agora se ligará à enzima PKB (ver Mapa 50.1). Essa justaposição permite que a PDK-1 fosforile o sítio 1 (treonina 308) da PKB.	
	PKB (proteína-cinase B)	Uma cinase com 60 kDa. Tem dois sítios de fosforilação: sítio 1 em treonina 308; e sítio 2 em serina 473. Também chamada de Akt devido a um produto do retrovírus AKT8. PI-3,4,5-tris P liga-se ao seu domínio PH (homologia-pleckstrina)	PKB é recrutada para a membrana plasmática pelo PI 3,4,5- tris, em estreita proximidade com PDK-1, assim possibilitando a ativação (parcial) pela fosforilação no sítio 1. A fosforilação do sítio 2 pela PDK-2 causa um máximo de atividade. PKB fosforila (inativa) GSK-3. Está também comprometida com o recrutamento de GLUT4 para deslocar-se até a membrana plasmática
	GSK-3 (glicogênio-sintase-cinase-3)	Uma proteína-cinase citosólica serina/treonina com muitos papéis além da função que exerce no metabolismo do glicogênio	GSK-3 fosforila e, portanto, inativa a glicogênio-sintase. Isso é evitado pela PKB, a qual fosforila (inativa) GSK-3: de forma incomum entre as proteínas-cinases, GSK-3 é constitutivamente ativa em condições de repouso e serve para suprimir sinalização das vias

Diabete II: modificação metabólica no diabete tipo 1

51

Hiperglicemia e cetoacidose no diabete

No diabete tipo 1 não-controlado (diabete melito insulino-dependente, DMID), muitas vias metabólicas estão direcionadas no sentido da síntese de glicose e dos corpos cetônicos. Esse é o ponto de partida das falhas do delicado equilíbrio entre anabolismo e catabolismo, base da homeostasia metabólica dos indivíduos saudáveis.

No diabete, o estado anabólico está perturbado porque a insulina não está disponível para manter esse equilíbrio. Por isso, a homeostase é prejudicada e predomina o catabolismo, induzindo subsequentes alterações sobre o metabolismo de lipídeos, proteínas e carboidratos.

Metabolismo do triacilglicerol no diabete

No tecido adiposo, a insulina evita o metabolismo do glicerol pela inibição da lipase sensível a hormônio (ver Cap. 25). Então, no diabete não-controlado, ocorre aumento da lipólise com 300% de mobilização de ácido graxo e do glicerol.

1 Metabolismo do ácido graxo no diabete. No estado pós-prandial de indivíduos saudáveis, os ácidos graxos liberados pelo tecido adiposo, após lipólise, são submetidos a um processo cíclico no qual são reesterificados com glicerol 3-fosfato para novamente formar triacilglicerol (ver Cap. 25). No diabete, esse ciclo é interrompido devido a ausência de glicerol 3-fosfato, que não está disponível porque é formado a partir da glicose, a qual, por sua vez, necessita insulina para se introduzir no adipócito. Visto que a reesterificação de ácidos graxos é diminuída, eles passam a ser liberados no sangue. Na maioria dos tecidos, em situação normal, esses ácidos seriam oxidados como um combustível respiratório, sobretudo no músculo esquelético vermelho. No diabete, entretanto, os excessos de ácidos graxos são transportados para o fígado, onde entram na espiral da β -oxidação para formar acetil-CoA. Em indivíduos saudáveis, acetil-CoA se condensaria com oxaloacetato para oxidação no ciclo de Krebs. Por sua vez, no diabete, oxaloacetato é removido da mitocôndria para gliconeogênese, e o

suprimento, entretanto, é pequeno. Nesse caso, as moléculas de acetil-CoA combinam-se entre si e formam os corpos cetônicos: acetoacetato e D-3-hidroxiacetato (ver. Cap. 27). Além disso, no citosol, acetil-CoA pode se desviar na direção da síntese de colesterol, o qual aumenta com frequência no diabete. No DMID gravemente descontrolado, a regulação metabólica está alterada e pode associar-se a uma maciça produção de ácidos acetoacéticos e D-3-hidroxiacetato. Em casos graves, esses ácidos sobrepõem a capacidade tamponante (pH) do sangue, causando cetoacidose.

2 Metabolismo do glicerol. O glicerol liberado do tecido adiposo é fosforilado no fígado a glicerol 3-fosfato. Este é metabolizado a glicose, a qual é liberada no sangue, contribuindo para a hiperglicemia.

Metabolismo de proteínas e aminoácidos no diabete

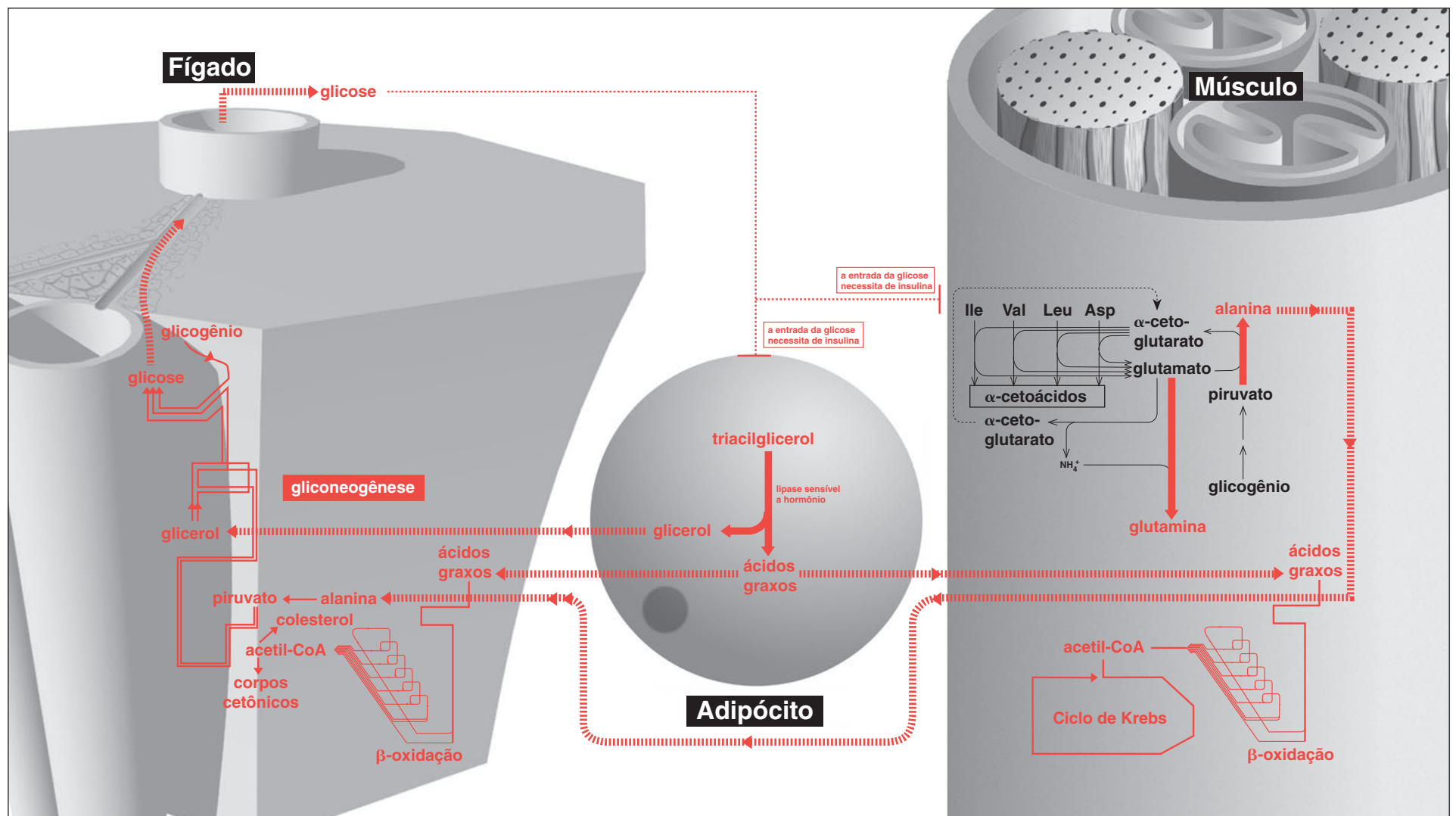
A insulina eleva a entrada de aminoácidos provenientes do sangue no músculo e, assim, favorece a síntese de proteína. No diabete, o processo é revertido, e a proteína muscular divide-se para formar aminoácidos. Alguns destes, em particular alanina e glutamina, podem ser liberados do músculo e empregados no fígado para gliconeogênese (ver Cap. 36).

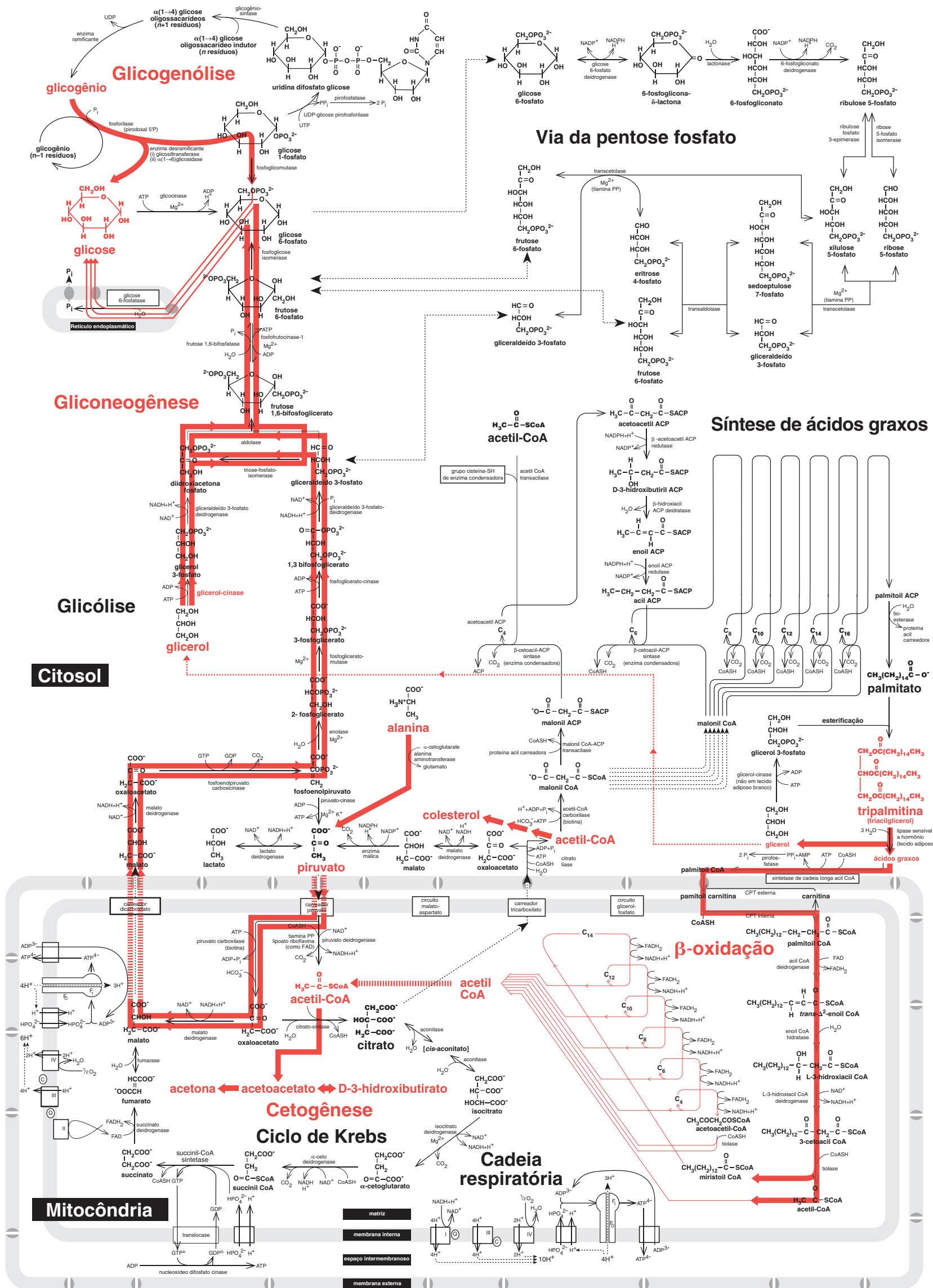
Metabolismo da glicose e do glicogênio no diabete

A insulina recruta, para a membrana plasmática, os transportadores GLUT4, que são necessários para que a glicose entre nas células musculares (miócitos) e nos adipócitos. Por consequência, no diabete, a glicose se acumula nos fluidos extracelulares causando hiperglicemia, enquanto o músculo e as células adiposas estão privados de glicose: a situação é descrita como “privação no seio da plenitude”.

A insulina estimula a síntese de glicogênio e aumenta a atividade da glicocinase. Na ausência de insulina, a síntese de glicogênio cessa e ocorre glicogênólise, com a glicose sendo exportada do fígado para o sangue, uma vez mais aumentando o estado hiperglicêmico.

Diagrama 51.1 Relação metabólica entre tecido adiposo, músculo e fígado no diabete melito. (OBS.: dutos biliares e canalículos do fígado estão omitidos para simplificação.)





Mapa 51.1 Visão global do metabolismo intermediário no diabetes melito.

Diabete III: diabete tipo 1, diabete tipo 2, diabete tipo MODY e metabolismo das células β pancreáticas

52

Mapa 52.1 (página ao lado)
Metabolismo da glicose nas células β pancreáticas causa secreção de insulina.

Diabete tipo 1

Esse tipo de diabete (no passado conhecido como diabete juvenil) ocorre, em geral, antes dos 25 anos de idade e é o resultado da morte das células β por ataque viral/autoimune. Por consequência, o **diabete tipo 1 é caracterizado pela falha das células β em produzir e secretar insulina**. É tratado com terapia de reposição de insulina e costuma ser chamado de “diabete melito insulino-dependente”.

Diabete tipo 2

Portadores de diabete tipo 2 (antes denominado diabete da maturidade ou diabete melito não-dependente de insulina) geralmente **padecem de uma combinação de secreção defeituosa de insulina com resistência a esta**. Na população de pacientes com diabete tipo 2, existe provável graduação de causas bioquímicas individuais com distintos graus de gravidade patológica. Todavia, é postulado que a causa bioquímica comum para todas as variantes do diabete tipo 2 é o fato de a insulina produzida ser relativamente não efetiva. Isso pode ocorrer por diversas razões, as quais são objeto de pesquisas focalizando as células β pancreáticas, o músculo esquelético, o tecido adiposo e o fígado. Exemplificando: inadequada secreção de insulina pelas células β (insuficiente ou muito lenta) após refeição com carboidrato, ou (muito raramente) liberação de insulina estruturalmente anormal e, por isso, com funcionamento parcial. De forma alternativa, os defeitos estariam localizados nos tecidos-alvo da insulina, em especial no músculo esquelético, no tecido adiposo e no fígado. É possível que o receptor de insulina esteja alterado ou que a transdução e/ou a amplificação do sinal da insulina no processo metabólico intracelular estejam prejudicadas. Finalizando, é possível que a regulação, por expressão genética ou fosforilação, de uma enzima crucial na homeostasia da glicose seja o motivo da resposta anormal ao sinal da insulina. Em todos os casos citados, a provável consequência seria hiperglicemia e estado diabético.

Diabete tipo MODY (diabete da maturidade implantado em jovens)

A síndrome MODY é uma forma incomum de diabete que ocorre em 1% dos pacientes diabéticos. Bioquimicamente, é caracterizada por inadequada estimulação da glicose sobre as células β , resultando em uma hiperglicemia temporária, porém sem resistência insulínica. Enquanto o diabete tipo 2 é poligênico, o tipo MODY é devido a um único defeito do gene com herança dominante autossômica. Há seis subtipos de MODY. O MODY 2 é um defeito de “sensibilidade a glicose” causado por mutações heterozigóticas da hexocinase. Outros subtipos possuem defeitos de transcrição: MODY 1, fator hepático nuclear-4 α (HNF-4 α); MODY 3, fator hepático nuclear-1 α (HNF-1 α); MODY 4, fator-1 de promoção da insulina (IPF-1); MODY 5, fator hepático nuclear-1 β (HNF-1 β); e MODY 6, Neuro D1. A transcrição dos fatores mutacionais afetam tanto o desenvolvimento das células β quanto a regulação de genes; por exemplo, HNF-1 α e HNF-4 α regulam as expressões de aldolase B, piruvato-cinase, α -cetoglutatarato deidrogenase, GLUT2 e insulina.

Etiologia bioquímica do diabete tipo 2

A homeostasia da glicose depende da coordenação entre os seguintes elementos estruturais: (1) células β pancreáticas para síntese de insulina, estocagem e secreção; (2) músculo esquelético para utilização de glicose e, sob jejum prolongado, provisão de aminoácidos para gliconeogênese; (3) tecido adiposo para estocar triacilglicerol/mobilização; (4) fígado para gliconeogênese, estocagem/mobilização de glicogênio e síntese de triacilgliceróis. Qualquer uma dessas anormalidades causando hiperglicemia resulta em diabete melito.

A herança do diabete tipo 2 tem sido descrita como “o pesadelo dos geneticistas”. Isso é consistente com a variedade de possíveis mecanismos bioquímicos para esse tipo de diabete. Incansáveis pesquisadores concentraram seus objetivos apostando em certos genes candidatos, que, em teoria, quando apresentam mutações, estabelecem o diabete. Por consequência, na busca de anormalidades responsáveis pelos efeitos do diabete tipo 2, os produtos dos genes candidatos discutidos a seguir têm sido priorizados para pesquisa.

Metabolismo da célula β

Vamos, primeiro, considerar os processos metabólicos **normais** envolvidos nas células β , e, depois, postularemos as modificações que contribuiriam para hiperglicemia e diabete (ver Mapa 52.1). Supõe-se que existam dois mecanismos principais causadores da secreção de insulina: (1) oxidação de combustíveis metabólicos (especialmente glicose), os quais são metabolizados **dentro da célula β** ; essa é a “hipótese do combustível metabólico”; e (2) potenciação da

da secreção da insulina devido a estimulação da glicose e outros agonistas que agem sobre a célula β do lado externo da célula.

Hipótese do combustível metabólico para secreção de insulina

O metabolismo oxidativo da glicose pelas células β envolve a glicólise, o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória. Isso aumenta a concentração intracelular da **razão ATP/ADP** que fornece o sinal metabólico para secreção de insulina (ver Mapa 52.1). Em consequência, causa o fechamento do **canal de K^+ sensível a ATP** da célula β (canal localizado na membrana celular) e resulta em despolarização da membrana, o qual ativará **os canais de Ca^{2+}** dependentes de voltagem causando influxo de cálcio. É considerado que o consequente aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} ativa a proteína-cinase 2 dependente de calmodulina (CaMPK-2), que fosforila uma proteína (ou proteínas) causando secreção de insulina. As **sinaptotagminas** também podem agir como um sensor de Ca^{2+} na regulação de exocitose.

Determinados compostos notáveis que, quando metabolizados, podem estimular secreção insulínica são: **leucina** e, sob condições experimentais, **manose, gliceraldeído e α -cetoisocaproato**.

Outro mecanismo metabólico foi proposto para secreção insulínica. Tem sido sugerido que, estando abundante, a glicose é metabolizada a **malonil CoA** (ver Cap. 26), a qual inibe o transporte de moléculas acil pelo circuito da carnitina dentro da mitocôndria para β -oxidação. Assim, em vez da consequente elevação de ésteres acil no citosol, direta ou indiretamente (i.e., como lisofosfatidato, fosfatidato ou diacilglicerol) ocorre a estimulação da secreção insulínica por um mecanismo desconhecido.

Potencialização da secreção de insulina estimulada por glicose

Enquanto a secreção de insulina é estimulada primariamente por combustíveis metabólicos, tal como a glicose, esse efeito pode ser potencializado por meio de vários agonistas endócrinos e farmacológicos que estimulam os receptores da membrana plasmática. Por exemplo, **acetilcolina** atua sobre os receptores muscarínicos, os quais ativam fosfolipase C produzindo **diacilglicerol**, que ativa **proteína-cinase C** (ver Mapa 52.1). Também, vários hormônios que usam **AMP cíclico** como um sinal intracelular são potenciadores da secreção de insulina estimulada por glicose, por exemplo, **GIP** (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) e **GLP-1** (peptídeo-1 semelhante a glucagon). Esses dois ativam a **proteína-cinase A**, a qual possivelmente fosforila substratos ou análogos pela ação da proteína-cinase 2 dependente de calmodulina e de outras cinases anteriormente mencionadas.

Genes candidatos que podem causar metabolismo anormal nas células β resultando em diabete

Os genes candidatos ou “defeitos específicos de sítio” na disfunção das células β são mostrados no Mapa 52.1.

O transportador GLUT2 de glicose. Foi proposto recentemente que a deficiência de GLUT2 (ambos, células β e fígado) pode explicar a hiperglicemia pós-prandial, a hipoglicemia de jejum e o acúmulo hepatorenal de glicogênio em pacientes com **síndrome de Fanconi-Bickel** (também conhecida como **doença de estocagem de glicogênio do Tipo XI**).

Glicocinase – o “sensor pancreático de glicose”. A glicocinase tem baixa afinidade com glicose e, por isso, é idealmente qualificada para o papel de sensor de glicose. Um decréscimo de 30% da atividade de glicocinase nas células β poderia aumentar a concentração de glicose sanguínea necessária para “dar partida” na liberação de insulina, cerca de 5 a 6 mmol/L. Mutações *inativas* em heterozigose ou em homozigose causam a MODY 2 e diabete melito neonatal permanente (DMNP) respectivamente. Mutações *ativas* em heterozigose causam a hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI).

Canal de potássio retificador de influxo 6.2 (Kir6.2). Kir6.2 faz parte do canal das células β sensíveis a ATP. Raras mutações causam HHPI, e a heterozigose comum E23K (Gli23Lys) polimórfica aumenta o risco de diabete tipo 2.

Receptor- γ proliferador de peroxissoma ativado (PPAR- γ). PPAR- γ é um fator de transcrição com papel pivotante na diferenciação e função do adipócito. Nos humanos, a ruptura da homozigose desse gene resulta em resistência insulínica grave e diabete tipo 2. Além disso, um polimorfismo heterozigótico comum, P12A (Pro12Ala), está associado com aumento do risco para diabete tipo 2.

Diabete IV: diabete tipo 2 e resistência insulínica no músculo

53

Diagrama 53.1 (página ao lado)
Locais possíveis de resistência insulínica no músculo esquelético. Os componentes da via de sinalização da insulina estão repetidamente sobrescritos em vermelho e são considerados elementos prevalentes do diabete tipo 2.

Quando a insulina não trabalha de forma adequada

Já vimos como a patogênese de algumas formas pouco comuns da síndrome do diabete tipo 2 é devida à inabilidade da célula β em produzir ou secretar insulina (ver Cap. 52). A outra causa de hiperglicemia do diabete tipo 2 é uma resposta de baixo impacto pelos tecidos-alvo à insulina, mesmo que esta seja secretada pelas células β em quantidades normais ou algumas vezes acima do normal no estado metabólico basal. A insulina regula as taxas de enzimas envolvidas no metabolismo intermediário, tanto rapidamente, isto é, em minutos, pela fosforilação a curto prazo de enzimas e moléculas sinalizadoras (ver Cap. 50) quanto a longo prazo, ou seja, por horas ou dias, por expressão gênica estimulada por insulina. A habilidade diminuída da insulina para exercer seus efeitos sobre o músculo, o tecido adiposo e a função hepática é conhecida como **resistência à insulina**, a qual é, em grande extensão, a maior característica do diabete tipo 2. Anormalidades moleculares da insulina (“insulinopatias”) ou de seu receptor podem causar formas raras de diabete. Entretanto, mais comuns são os “efeitos em cascata” do receptor no sistema de sinalização ou nas enzimas envolvidas na homeostasia da glicose.

Resistência insulínica no músculo esquelético

Defeitos do receptor de insulina

Síndromes de Leprechaunismo (síndrome de Donohue) e de Rabson-Mendenhall

Trata-se de duas síndromes similares que afetam crianças do nascimento até cerca de 1 ano. São causadas por mutações no receptor de insulina (Diag. 53.1). Leprechaunismo é assim chamado devido à aparência de gnomos dessas crianças, e em geral é fatal no primeiro ano de vida. Essa condição impede a ligação da insulina aos tecidos-alvo e representa a forma mais grave de resistência insulínica. É caracterizada por extrema hiperinsulinemia em concentrações até mil vezes acima da taxa normal. Paradoxalmente, essa situação pode causar uma supracompensação, partindo do estado hiperglicêmico após refeição para o estado hipoglicêmico durante jejum.

Inativação do receptor por desfosforilação

Em geral, a ligação da insulina ao receptor causa a autofosforilação dos resíduos de tirosina nas subunidades β (ver Cap. 50) e inicia transdução do sinal da insulina. De modo inverso, a terminação do sinal insulínico ocorre por desfosforilação das subunidades β relacionadas com **proteína tirosina fosfatase 1b (PTP 1b)**. Estudos com nativos americanos Pima (tribo do Arizona com 30% de adultos com diabete tipo 2) e outras pesquisas com humanos e animais mostraram que a atividade aumentada de PTP 1b está associada a diabete. No entanto, a mesma PTP 1b em camundongos *knockout* evitou tanto diabete quanto obesidade. Esses e outros achados incentivaram 34 companhias farmacêuticas a produzir inibidores de PTP 1b, os quais prometem uma entusiasmante nova classe de fármacos antidiabéticos no futuro.

Sinalizador pós-receptor

Substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1)

A secreção da citocina, **fator α de necrose tumoral (FNT- α)**, pelos adipócitos é aumentada na obesidade, sendo considerada causadora de resistência à insulina. Embora o SRI-1 seja **ativado** pela fosforilação da **tirosina**, a transdução do sinal da insulina é **inibida** pela fosforilação de **serina** (ver Diag. 54.2). Em ratos, o FNT- α catalisa a fosforilação da serina 307, enquanto em humanos o SRI-1 o processo ocorre com serina 312. Esse processo restringe a sinalização da insulina estimulada, resultando na resistência insulínica associada à obesidade (ver Diag. 53.1).

Algumas mulheres com **síndrome de ovário policístico**, também conhecida como síndrome de Stein-Leventhal, são afetadas por resistência insulínica que pode estar associada a anormalidades do SRI-1, causando a respectiva hiperglicemia.

Fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3K)

Devido ao fato de estar posicionada em um ponto pivotante da sinalização insulínica, a PI-3K recebeu (junto com sua subunidade p85) muita atenção como possível candidata a causar hiperglicemia. Sendo estimulada pela insulina, a

atividade de PI-3K pode apresentar 60% de redução no diabete tipo 2. Visto que PI-3K é um componente da via de sinalização que estimula a conversão de glicose a glicogênio, um defeito nessa via no músculo provavelmente resulte em quebra do glicogênio (ver Diag. 53.1), produzindo lactato e alanina, os quais são usados pelo fígado para formar glicose (ver Diag. 55.1). Também a inibição da PI-3K pela *wortmannin* (ver Diag. 50.1, da p.109) bloqueia a translocação estimulada por insulina do GLUT4.

Proteína-cinase B (PKB)

Uma família demonstrou mutação autossômica dominante de proteína-cinase B (também conhecida como AKT). Os pacientes apresentaram resistência insulínica grave e diabete. Esse quadro forneceu convincente evidência do desempenho da PKB na absorção de glicose estimulada por insulina em humanos (George S. et al., *Science*, 2004, 304:1325-8).

Transportadores de glicose GLUT4

O transportador GLUT4 é o portal para acesso da glicose nos tecidos adiposo e musculo esquelético. A insulina é o “sargento” encarregado de mobilizar as vesículas intracelulares contendo GLUT4 e inseri-las na membrana plasmática (o sarcolema, no caso de músculo) (ver Diag. 53.1). Estudos em pacientes com diabete tipo 2 sugerem a ocorrência de menor quantidade de moléculas GLUT4 em relação aos controles. Entretanto, visto que vanadato ou óxido de fenilarsina, que são **inibidores da proteína tirosina fosfatase**, podem restaurar a normalidade do transporte de glicose, a evidência sugere que a falha ocorre muito mais no processo de sinalização (já comentada neste capítulo) do que na própria molécula de GLUT4. Além disso, quando o gene GLUT4 de pacientes com diabete tipo 2 foi sequenciado, não foram detectadas mutações.

Síntese de glicogênio

A quantidade de glicogênio estocada em determinado tempo depende do equilíbrio entre a produção de glicogênio, regulada pela glicogênio-sintase, e a quebra do glicogênio, que é regulada pela fosforilase. Visto que a atividade das fosforilases é 50 vezes a da sintase, parece que as moléculas de glicose no glicogênio estão se empurrando e aguardando um sinal para mobilização, a fim de providenciar energia para o músculo no estilo de crise adrenérgica do tipo “luta ou fuga”. Evidências sugerem que, no diabete tipo 2, o sistema de sinalização insulínica pode estar defeituoso, permitindo que a quebra de glicogênio exceda sua síntese (ver Diag. 53.1). Portanto, nesse tipo de diabete, a tendência é a depleção dos estoques de glicogênio, apesar da prevalência de altas concentrações de glicose sanguínea. Além disso, algumas pessoas possuem formas anômalas de glicogênio-sintase e padecem de hiperglicemia porque possuem capacidade restrita para converter glicose em glicogênio no músculo esquelético.

Glicólise

A glicólise (partindo do estágio de glicose) é restrita no diabete tipo 2 pela falha em translocar transportadores GLUT4 para o sarcolema, apesar de prevalecer o estado hiperglicêmico (ver Diag. 53.1). Além disso, a oxidação preferencial de ácidos graxos e (se presentes) corpos cetônicos como combustível metabólico, a qual restringe a glicólise (descrita a seguir), contribui para a hiperglicemia (ver também o ciclo glicose/ácidos graxos, Cap. 24).

Oxidação de ácidos graxos exacerba hiperglicemia

Visto que a habilidade das células musculares de usar glicose como combustível é limitada pela incapacidade da insulina para funcionar normalmente no diabete tipo 2, é uma sorte que o músculo seja capaz de usar os generosos suprimentos de ácidos graxos disponibilizados pelo tecido adiposo. De fato, se o músculo tiver escolha entre glicose e ácidos graxos como combustível, sua preferência será pelos últimos. Os ácidos graxos restringem a habilidade de oxidar glicose, o que contribui bastante para o estado hiperglicêmico. Isso ocorre porque acetil-CoA e NADH produzidos por β -oxidação inibem a piruvato desidrogenase, desse modo desviando o fluxo de metabólitos glicolíticos para fora do ciclo de Krebs em direção à síntese de lactato e alanina. Esta é usada pelo fígado para gliconeogênese, o que vai exacerbar a hiperglicemia.

Diabete V: diabete tipo 2 e resistência à insulina no tecido adiposo

54

Diagrama 54.1 (página ao lado) Possíveis locais de resistência à insulina no tecido adiposo. Os componentes das vias sobrescritas em vermelho são considerados prevalentes no diabete tipo 2.

Atividade diminuída da lipoproteína-lipase (LPL) no capilar causa hiperlipidemia

No estado pós-prandial saudável, a insulina estimula a transcrição gênica e a consequente síntese de lipoproteína-lipase nos adipócitos. Essa lipoproteína é, a seguir, translocada para os capilares, onde é ligada por cadeias proteoglicanas ao endotélio. Esse fato aumenta a liberação de lipídeos dos quilomícrons e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) para estocagem pelos adipócitos como triacilgliceróis. Se o mecanismo de sinalização da insulina estiver alterado no diabete tipo 2, isso poderia se manifestar como expressão, estimulada pela deficiência de insulina, do gene da proteína-lipase, causando então lipidemia.

Falha de sinalização permite ocorrência de lipólise inadequada no adipócito

Foi confirmada a queda de capacidade da insulina para promover a autofosforilação da subunidade β do receptor de insulina nos adipócitos de pacientes com diabete tipo 2 (ver Diag. 54.1). Quando a insulina está ativa, a fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3K), por meio da proteína-cinase B (PKB), estimula a atividade do AMP cíclico fosfodiesterase-3B (PDE-3B), que remove o AMP cíclico evitando a ativação da proteína-cinase A, a qual, se estivesse presente, poderia estimular a lipase sensível a hormônio (HSL) (ver Cap. 25). Uma falha da função insulínica permite o acúmulo do AMP cíclico e a ativação da lipase sensível a hormônio (HSL), com mobilização das reservas de gordura (triacilglicerol) como glicerol e ácidos graxos (ver Diag. 54.1). Visto que o músculo prefere ácidos graxos como combustível em vez de glicose, são usados sobretudo ácidos graxos, os quais depois contribuem para o acúmulo de glicose no sangue (o ciclo da glicose-ácido graxo, ver Cap. 24).

A situação descrita sugere estratégias terapêuticas para tratar diabete tipo 2, e os inibidores de ácido nicotínico HSL (em dose farmacológica) e seu análogo, acipimox, têm sido testados em pacientes.

Falha de sinalização resulta em translocação inadequada de transportadores de glicose

Comparados com pessoas saudáveis, os pacientes com diabete tipo 2 apresentam menor número de receptores de glicose GLUT4 translocados para a membrana plasmática no tecido adiposo (ver Diag. 50.1). Existe substancial

evidência de que a ativação de PI-3K (fosfatidilinositol-3 cinase), PDK (cinase dependente de fosfoinosítídeo) e PKB (proteína-cinase B) é necessária para a translocação estimulada por insulina de GLUT4 para a membrana plasmática.

Citocinas são reguladoras importantes do metabolismo no tecido adiposo

Citocinas, fator α de necrose tumoral (FNT-α) e interleucina-6 (IL-6) são sintetizados nos adipócitos e, nos indivíduos obesos, estão presentes em concentrações aumentadas no sangue. Eles exercem muitos efeitos sobre o metabolismo, como veremos a seguir.

Efeitos das citocinas sobre as lipases no tecido adiposo

O FNT-α ativa a lipase sensível a hormônio, a qual mobiliza os ácidos graxos presentes no sangue (ver Diag. 54.1). Além disso, o TNF-α e a IL-6 inibem a lipoproteína-lipase, o que impede a remoção dos quilomícrons e das VLDLs de maneira que se acumulam no sangue, resultando em hiperlipidemia.

FNT-α pode inibir a ativação de SRI-1 pela insulina

O FNT-α está associado a obesidade, que é um fator de risco para diabete tipo 2. Ele inibe a ativação pela insulina do substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1). O SRI-1, que é ativado quando seus 22 resíduos de tirosina são fosforilados pelo receptor de insulina, está habilitado a propagar o sinal insulínico, por exemplo, pela associação com p85 e ativação da PI-3K. Entretanto, o SRI-1 também tem um resíduo de serina (resíduo 307 em ratos e 312 em humanos). Essa serina, quando fosforilada em resposta ao FNT-α, inibe a fosforilação estimulada por insulina da tirosina do SRI-1 e, assim, a transdução do sinal insulínico (Diag. 54.2).

A via da biossíntese de hexosamina

Normalmente apenas 3% da glicose é metabolizada pela via da síntese de hexosamina (Diag. 54.3), a qual fornece produtos, tais como UDP-N-acetilglicosamina, UDP-N-acetilgalactosamina e ácido siálico. Entretanto, no diabete, o fluxo por essa via é aumentado e, desde 1991, acumulam-se evidências sugerindo que o aumento de produção desses compostos pode causar resistência insulínica. A enzima regulatória para essa via é a glutamina: frutose 6-fosfato amidotransferase (GFAT).

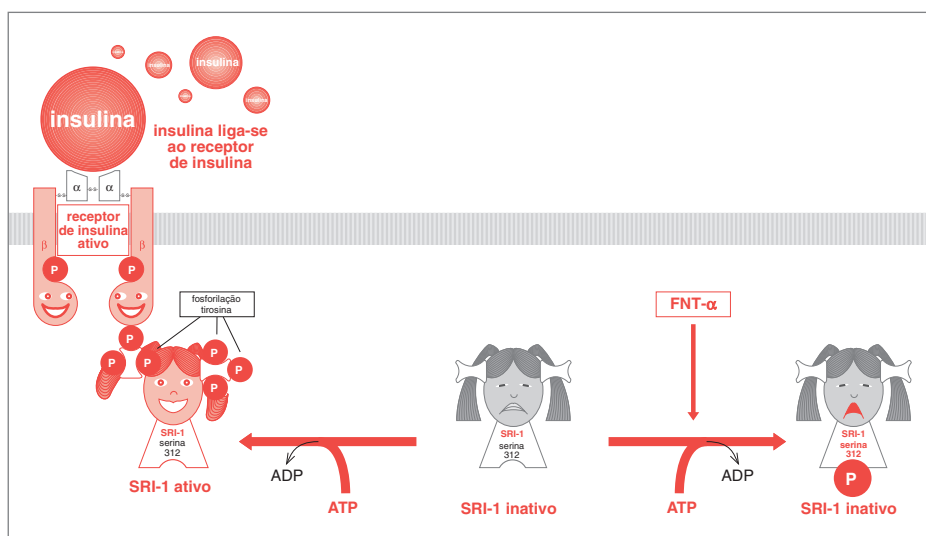


Diagrama 54.2 Regulação da atividade do substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1). Fosforilação de sítios da tirosina pelo receptor de insulina ativa o SRI-1. Fosforilação pelo FNT-α da serina 312 (humano) ou da serina 307 (rato) inibe a fosforilação da tirosina e impede a ativação do SRI-1.

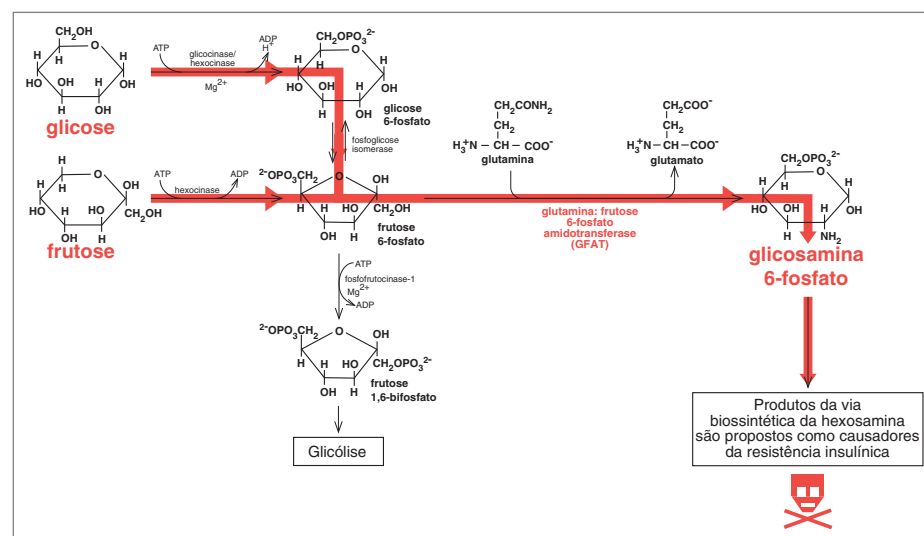
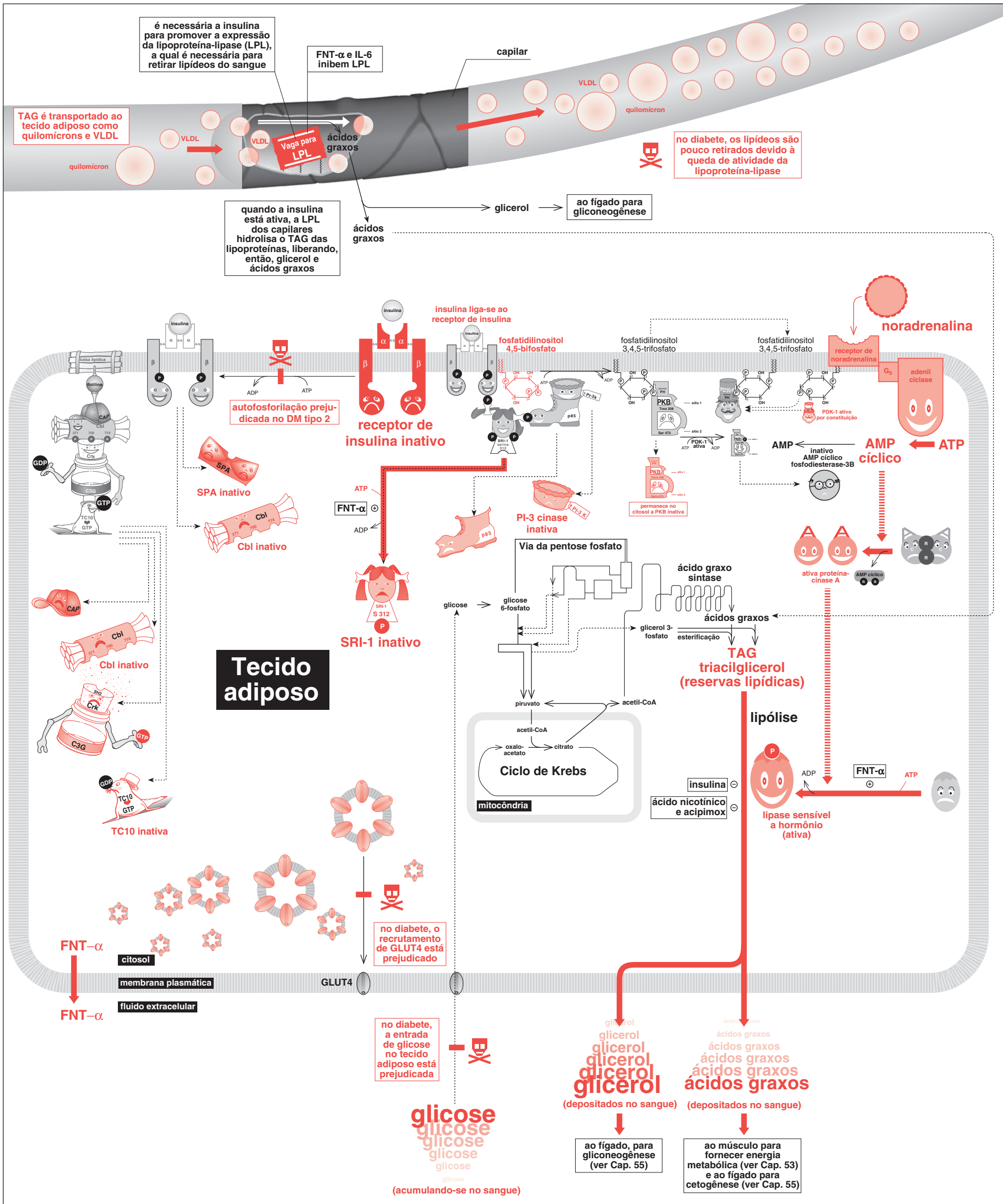


Diagrama 54.3 Via da biossíntese de hexosamina.



Diabete VI: diabete tipo 2 e resistênça insulínica no fígado

55

Diagrama 55.1 (página ao lado)
Vias metabólicas e possíveis locais de resistênça à insulina no fígado no diabete tipo 2. Quando falha a ação insulínica, as proteínas sinalizadoras estão no estado mostrado em vermelho. Em particular, a insulina é incapaz de ativar o AMP cíclico fosfodiesterase-3 e, então, acumula AMP cíclico. Isso permite que os efeitos de contrarregulação hormonal do glucagon dominem e que as vias mostradas em vermelho operem.

Sinalização insulínica

A insulina **estimula** a transcrição de alguns genes envolvidos no metabolismo da glicose e na lipogênese, incluindo genes codificadores da glicocinase, gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase, piruvato-cinase, enzima málica, acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase. De modo inverso, a insulina **inibe** a transcrição de genes gliconeogênicos que codificam fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK), frutose 1,6-bifosfatase e glicose 6-fosfatase. Conseqüentemente, defeitos nos mecanismos de sinalização, por exemplo, pela via PDK/PKB (ver Cap. 51), poderiam causar hiperglicemia tanto por falha em estimular a liberação da glicose da dieta como glicogênio ou triacilglicerol quanto por incapacidade de inibir a saída da glicose hepática (Diag. 55.1).

OBS.: no fígado, mas não no músculo, não foram encontradas evidências para regulação das subunidades regulatórias da proteína fosfatase-1 pela fosforilação/desfosforilação. Em vez disso, como mostra o Diagrama 55.1, fosforilase a liga-se a um ponto de ligação inibitória que existe na subunidade regulatória e bloqueia a atividade da fosfatase.

Hiperlipidemia

Como mencionado no Capítulo 54, a insulina estimula fosfodiesterase-3B (PDE-3B), que degrada o AMP cíclico e suprime a atividade da lipase sensível a hormônio no tecido adiposo. Em decorrência disso, caso essa supressão falhar no diabete tipo 2, ácidos graxos serão mobilizados do tecido adiposo e entregues ao fígado. No fígado, serão esterificados a triacilglicerol e, então, secretados como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs), causando a hiperlipidemia frequentemente vista no diabete tipo 2. Os ácidos graxos são

também metabolizados pela β -oxidação para formar acetil-CoA, que é usada para cetogênese.

Aumento da liberação da glicose hepática pelo fígado

Como mostrado no Diagrama 55.1, no diabete tipo 2, o fígado está diante de grande quantidade de substratos gliconeogênicos, em especial **lactato**, proveniente do músculo esquelético e dos eritrócitos (Cap. 8), **alanina**, também oriunda do músculo (Cap. 36), e **glicerol**, do tecido adiposo (Cap. 25). O ATP para gliconeogênese é fornecido pela β -oxidação de ácidos graxos, os quais estão em abundante suprimento devido à inadequadamente alta taxa de lipólise nos adipócitos, como mencionado. Por conseqüência, uma quantidade exagerada de acetil-CoA é produzida, o que inibe a piruvato desidrogenase enquanto estimula a piruvato carboxilase, que é uma enzima reguladora da gliconeogênese.

O próximo degrau da regulação do fluxo envolve PEPCK, que é regulada no patamar de transcrição do DNA. O AMP cíclico media a produção de PEPCK, enquanto a insulina inibe essa produção. No diabete tipo 2, em que ocorre repressão diminuída da insulina, a PEPCK será produzida, favorecendo a gliconeogênese.

Hipótese para a patogenia do diabete tipo 2

O Diagrama 55.2 ilustra a opinião corrente sobre a interação entre genética e influências do estilo de vida que interagem inicialmente para causar hiperglicemia leve. Entretanto, com o passar dos anos, um círculo vicioso de contínuo crescimento hiperglicêmico contribui para a toxicidade de forma insidiosa da glicose, por fim manifestada como diabete clínico tipo 2.

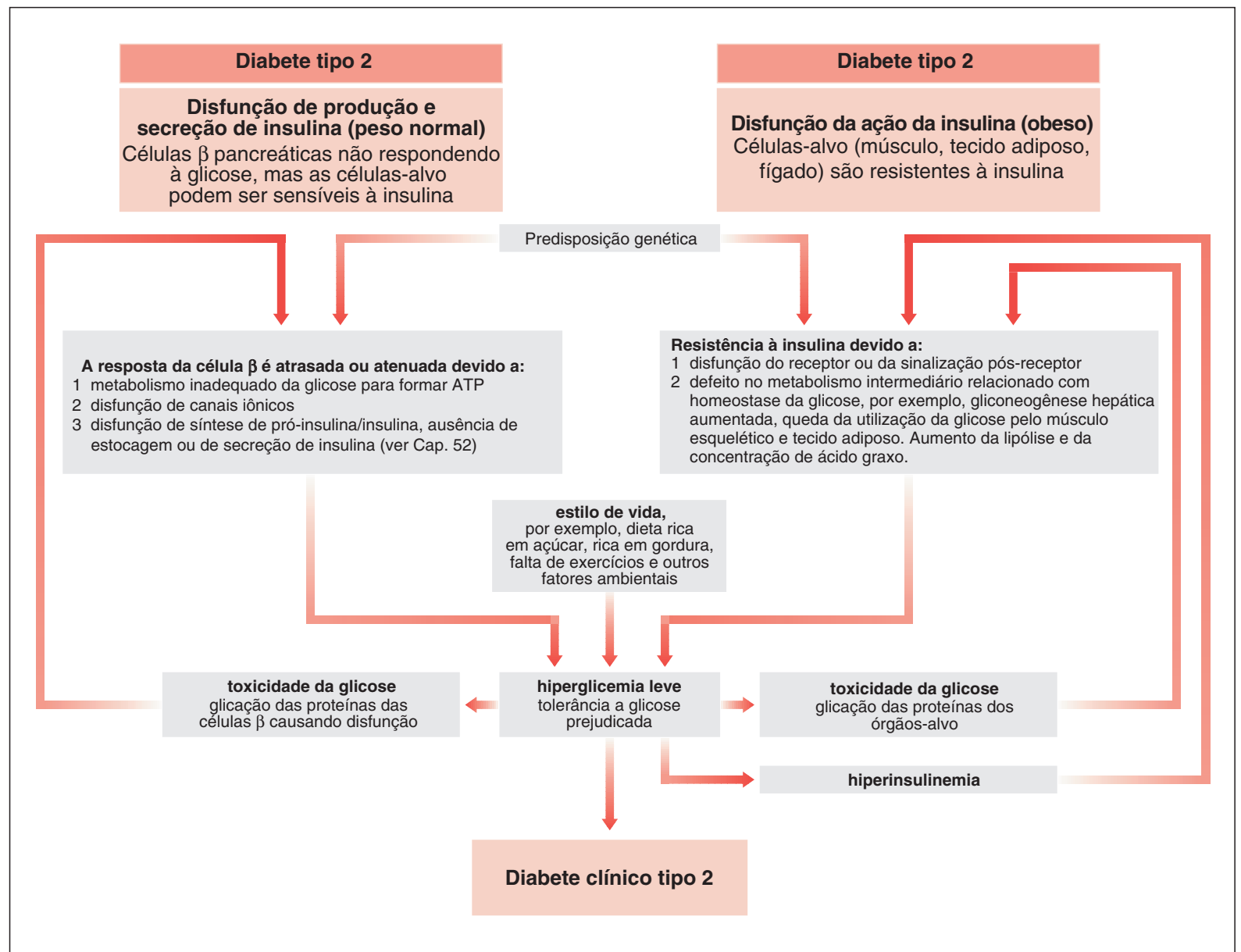


Diagrama 55.2 Interação entre genética e estilo de vida: uma hipótese sobre os estágios precoces na patogênese do diabete tipo 2.

Índice

Os números das páginas em *itálico* referem-se às figuras (mapas e diagramas); os números em **negrito** indicam as tabelas.

AANAT *ver* arilalquilamina *N*-acetiltransferase (AANAT)
AARs *ver* aminoácidos ramificados (AARs)
ACC-*α*, *58*
ACC-*β*, *58*
acetaldeído, metabolismo, *100, 101*
aceticolina, estimulação da secreção de insulina, *112, 113*
acetil transferase, *56*
acetil-CoA

- biossíntese, *34, 50, 62–3, 86–7, 118*
- em cetogênese, *106, 119*
- funções, *30, 51, 55, 84*
- inibição da piruvato deidrogenase, *114*
- oxidação, *36, 52, 53*

acetil-CoA carboxilase, *28, 30*
isoforma, *58*
N-acetilglutamato sintase, catálise, *74*
N-acetilglutamato (NAG), biossíntese, *74*
acetooacetato, *63*

- biossíntese, *62, 63, 81, 90*
- na biossíntese de trifosfato de adenosina, *64, 65*

acetooacetil-CoA tiolase, catálise, *62, 63, 64, 65*
acetooacetil-CoA, biossíntese, *62, 63*
acetona, *62, 63*
ácido 4-hidroxicicloexilacético (HCAA), *90, 91*
ácido 5-aminolevulínico (ALA), *91*

- biossíntese, *98, 99*

ácido 5-aminolevulínico sintase, catálise, *98, 99*
ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), *92, 92*
ácido acetilsalicílico e síndrome de Reye, *106*
ácido adípico (ácido hexanodioico), *60, 61*
ácido araquidônico, como precursor do hormônio eicosanoide, *70*
ácido bongkrékico, *14, 15*
ácido cerótico (C_{26:0}), acúmulo, *69*
ácido decanodioico, biossíntese, *60, 61*
ácido dicarboxílico, *57*

- biossíntese, *60, 61*

ácido diomo-*γ*-linolênico, como precursor de hormônios eicosanoides, *70*
ácido eicosapentanoico, *68, 70*
ácido folínico, “resgate”, toxicidade do metotrexato, *96*
ácido hexanodioico, biossíntese, *60, 61*
ácido homovanílico (HVA), *90, 91*
ácido láctico, produção excessiva, *104*
ácido lignocérico

- acúmulo, *69*
- β*-oxidação, peroxissomal, *68, 69*

ácido linoleico

- como precursor de hormônio eicosanoide, *70*
- β*-oxidação *66, 67*

ácido nicotínico, *92*

- inibição da lipase sensível a hormônio, *59, 116, 117*

ácido octanodioico, biossíntese, *60, 61*
ácido picolínico, biossíntese, *92*
ácido quinolínico, biossíntese, *92*
ácido sebáico, *60, 61*
ácido siálico, *116*
ácido subérico, *60, 61*
ácido úrico e gota, *40*
ácido vanililmandélico (VMA), *90, 91*
ácido *γ*-linolênico, elongação de cadeia e metabolismo a ácido araquidônico, *70, 71*
ácidos biliares, biossíntese, *72–3*
ácidos graxos, *106*

- ativação, *39*
- biossíntese, *10, 30–1, 32, 33, 34, 86–7*
- precursores, *50, 51*
- como combustível de reserva, *52–3*
- dessaturação, *70–1*
- e biossíntese da glicose, problemas em mamíferos, *36–7*
- esterificação, para triacilgliceróis, *86–7*
- marcados com ¹⁴C, *36*
- metabolismo, no diabete melito, *110*
- mobilização, *58–9, 62, 116, 117*
- na biossíntese de trifosfato de adenosina, *38–9*
- nomenclatura, *66, 68*
- β*-oxidação, *38, 54–5, 58–61, 68*
- no diabete, *114–15*
- reesterificação, *58, 59*
- ácidos graxos acil CoA dessaturases, atividade, *70, 71*
- ácidos graxos essenciais, benefícios terapêuticos, *70*
- ácidos graxos insaturados, *β*-oxidação, *66–7, 68, 69*

ácidos graxos livres

- biossíntese, *58*
- concentração sanguínea, *106*

acidose lática, etiologia, *24, 104*
acidose metabólica, *90*
acidúria arginino-succínica, *107*
acidúria glutárica I, *60, 61*
acidúria glutárica II, *60, 61, 107*
acidúria metilmalônica, *88, 89, 107*
acidúria orótica, *75, 97*
acidúria orótica hereditária, *97*
acidúria piroglutâmica, *32, 90*
acil CoA deidrogenases, **39**

- localização, *60*

acil CoA oxidase, catálise, *37, 68, 69*
acil CoA sintetase, **39**
acipimox, no tratamento do diabete tipo 2, *116, 117*
ACP (proteína acil carreadora), *30, 31*
actina sob forma de cauda de cometa, *108, 109*
açúcares, biossíntese, a partir de lipídeos, *37*
adenilato-ciclase, ativação, *44*
adenilato-cinase, catálise, *52*
adenilossuccinase (ASase), deficiência, *94, 95*
S-adenosil-metionina (SAM)

- biossíntese, *82*
- como doadora de grupos metil, *94, 95*

adenosina, biossíntese, *52*
ADH (ácido docosaexaenoico), *68*
adipócitos

- ácidos graxos livres, *58, 59*
- biossíntese da lipoproteína-lipase, *116*
- biossíntese de triacilglicerol no diabete, *110*
- expressão da glicerol-cinase, *59*
- produção de lipídeos, *28*
- receptores de insulina, *116*
- transporte de glicose, *18*

ADP (difosfato de adenosina), *12, 94*
adrenalina, *90, 91*

- ativação da *lipase sensível a hormônio, 38*
- biossíntese, *94, 95*
- estimulação da glicogenólise, *40*
- estimulação da glicólise, *24, 48, 49*
- estimulação da lipólise, *58*
- funções, *44, 45, 52, 53*

adrenoleucodistrofia (ALD), etiologia, *69*
AEP, ácido eicosapentaenoico, *68*
AEP, óleo de peixe, *70*
AGL (ácido *γ*-linolênico), *68*

- metabolismo a ácido araquidônico, *70, 71*

AGL (*α* [1→6]-glicosidase), *40, 41*
agonistas purinérgicos, estimulação da secreção de insulina, *113*
Akt *ver* proteína-cinase B (PKB)
ALA *ver* ácido 5-aminolevulínico
alanina, *93, 106*

- acumulação, no fígado, *107, 118, 119*
- biossíntese no diabete, *114, 115*
- no músculo, *80*
- catabolismo, *82, 83*
- funções, como precursor gliconeogênico, *54, 55, 84*

albinismo, etiologia, *88, 89, 91*
alcaptonúria, etiologia, *88, 89, 91*
álcool deidrogenase, funções, no metabolismo do etanol, *100, 101*
álcool, metabolismo, *100, 101*
alcooolismo, tratamento, *100*
ALD (adrenoleucodistrofia), *69*
aldeído deidrogenase, deficiência, *100*
aldolase A, *104*
aldolase B, *104, 105*
aldolase, deficiência, *26*
aldose redutase

- catálise, *103*
- no diabete melito, *102*

aldosterona, biossíntese, *72*
ALDP *ver* membrana proteica peroxissomal
aminoácidos, *32, 34, 107*
cadeia ramificada, *80, 81*
catabolismo, *80–3*
cetogênicos, *80*
concentrações sanguíneas, *106*
da gliconeogênese, *85*
essenciais, *78*
glicogênico, *106*
metabolismo, *84–5, 86–7, 88–9, 90, 110*
na biossíntese de purina e pirimidina, *94–7*

na biossíntese de ureia, *74*
na cetogênese, *62, 63*
não-essenciais, biossíntese, *78–9*
aminoácidos ramificados (AARs)

- catabolismo, *53, 80, 81*
- metabolismo, distúrbios, *88*

aminopterin*a, 95, 97*
aminotransferase, catálise, *74*
amital, inibição do transporte de elétrons, *15*
amônia, *77*

- incorporação na glutamina, *74*

AMP cíclico, *93*

- biossíntese, *42, 44*
- remoção, *46, 116*

AMP cíclico fosfodiesterase-3, ativação, *46, 47*
AMP cíclico fosfodiesterase-3B (PDE-3B)

- ativação, *116, 117, 118*

AMP deaminase, deficiência, *56*
AMP *ver* monofosfato de adenosina (AMP)
anastrozola, inibidor aromatase e câncer de mama, *72*
androstenediona, biossíntese, *72*
Antabuse (dissulfiram), no tratamento do alcoolismo, *100*
antagonistas de folato, mecanismos, *96*
antagonistas de glutamina, mecanismos, *96*
antimetabólitos, *96*
antimicina A, *14, 15*
antipirimidinas, mecanismos, *96*
antipurinas, mecanismos, *96*
araquidonoil CoA, biossíntese, *70*
arginase, *76, 77*
arginina, *76, 77*

- biossíntese, *74, 78, 79*
- catabolismo, *82, 83*

arginino-succinato sintetase, *76, 77*
arginino-succinato, biossíntese, *74, 75*
arilalquilamina *N*-acetiltransferase(AANAT)

- down-regulation* pela luz, *92, 93*
- up-regulation*, *92, 93*

“armadilha metil-folato” e vitamina B₁₂, *94, 95*
armazenamento de energia, sob forma de gordura, *28*
ascorbato, biossíntese, *102, 103*
asparagina, biossíntese, *78, 79*
aspartato, *56, 76*

- biossíntese, *17, 74, 78, 79*
- catabolismo, *80*
- e biossíntese de purina, *94, 95*

aspartato aminotransferase (AST), catálise, *74*
AST (aspartato aminotransferase), *74*
atorvastatin, *73*
ATP sintetase, *14*
ATP *ver* trifosfato de adenosina (ATP)
ATP/ADP translocase

- funções, *12*
- inibição, *15*

atracilosídeo, *14, 15*
autofosforilação, *116, 117*
axônios, *64*
azaserina, atividade inibitória, *96*
azida, inibição da transferência de elétrons, *15*
azidotimidina (AZT), fosforilação, *96*
azidotimidina trifosfato (AZTTP), atividade inibitória, *96*
balsas lipídicas, *108*
barbitúricos, interações com etanol, *100*
BCKADH (deidrogenase de *α*-cetoácido de cadeia ramificada), *80*
betaína e metabolismo da homocisteína, *95*
2,3-bifosfoglicerato fosfatase, deficiência, *26*
bifosfoglicerato mutase, deficiência, *26*
bilirrubina

- biossíntese, *98–9*
- glicuronato, conjugados, *102, 103*

bilirrubina diglicuronato, biossíntese, *98, 99*
biliverdina, biossíntese, *98, 99*
biossíntese da vitamina C, *102, 103*
biossíntese de glicogênio, *22–3, 108–9*

- e diabete tipo 2, *114*
- e resposta “luta ou fuga”, *44*
- mecanismos regulatórios, *46–7*
- mecanismos, *22, 40, 43*
- no fígado, *40, 41*
- no músculo esquelético, *42, 43*
- ver também* síntese de glicogênio estimulada por insulina

biossíntese de glicose

- no fígado e diabete tipo 2, *118*
- oriunda de ácidos graxos, problemas em mamíferos, *36–7*

ver também gliconeogênese
via metabolismo de aminoácidos, *84–5*
biotina, como cofator, *28*
2,3-bisfosfato fosfatase, *26*
2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), funções, *26, 27*
1,3-bisfosfoglicerato, redução, *27, 102, 103*
bombesina, estimulação da secreção de insulina, *113*
2,3-BPG (2,3-bisfosfoglicerato), *26, 27*
C3G GDP/GTP proteína de troca, *108, 109*
cadeia curta de ácidos graxos, elongação, *70, 71*
cadeia curta de acil CoA deidrogenase (SCAD), localização, *60*
cadeia curta de hidroxiacil CoA deidrogenase (SCHAD), especificidade, *60*
cadeia longa de acil CoA deidrogenase (LCAD), localização, *60*
cadeia longa de acil CoA sintetase, catálise, *38*
cadeia longa de hidroxiacil CoA deidrogenase (LCHAD), especificidade, *60*

- deficiência, *107*

cadeia média de acil CoA deidrogenase (MCAD), deficiência e *cis-Δ*⁴-decanoato, *60, 61, 66, 67*
cadeia muito longa de ácidos graxos, encurtamento da cadeia, *68, 69*
cadeia muito longa de acil CoA sintetase

- catálise, *68, 69*
- deficiência, *69*

cadeia muito longa de CoA deidrogenase (VLCAD), funções, no circuito da carnitina, *60, 61*

- deficiência, *107*

cadeia respiratória, *57*

- e síndrome de Reye, *106, 107*
- na mitocôndria, *10, 14, 15*
- na oxidação de ácidos graxos, *38*
- transporte de hidrogênio, *18*

camundongo *knockout*, estudos sobre diabete, *114*
canais de cálcio, dependentes de voltagem, *112, 113*
canais de potássio sensíveis a ATP, *112, 113*
canais de prótons, *14*
canal de potássio retificador de influxo 6.2 (Kir6.2), *112*
canalização metabólica, *76–7*
câncer

- quimioterapia, *96*
- terapia fotodinâmica (TFD), *98*

CAP (Cbl associado a proteína), *108*
carbamoil aspartato, biossíntese, *74*
carbamoil fosfato, *77*

- acúmulo, *74*
- biossíntese, *96, 97*

carbamoil fosfato sintetase (CPS), *74, 77*

- deficiência, *107*

carbamoil fosfato sintetase II (CPS II), catálise, *96, 97*
carbonilcianeto-*p*-trifluorometoxifenilhidrazona (FCCP), inibição da transferência de prótons, *15*
carcinoma hepático na tirosinemia I, *90*
cárie dentária

- ausência na intolerância hereditária a frutose, *104*
- prevenção de, *102*
- xilitol, prevenção de, *102*

carnitina, deficiência, *60, 61, 107*
carnitina/acil-carnitina translocase, no circuito carnitina, *60, 61*

- deficiência, *107*

carnitina-palmitoil-transferases (CPTs), no circuito carnitina, *60, 61*
carreador dicarboxilato, *10*
carreador piruvato, ligação, *76*
carreadores de hidrogênio, *12*
caseína-cinases, fosforilação da glicogênio-sintase, *46*
catalase

- catálise, *100, 101*
- na oxidação de ácidos graxos, *68, 69*

catarata, diabéticos, teoria poliol-osmótica, *102*
catecolaminas, *90*
catecol-*O*-metiltransferase (COMT), *90*
“cauda de cometa”, *108, 109*
Cbl associado a proteína (CAP), *108*
células

- conceitos de, *76*
- conservação de energia, *12*
- músculo, *18*
- nervo, *64*
- ver também* adipócitos; hepatócitos; eritrócitos

células adiposas *ver* adipócitos
células do fígado *ver* hepatócitos
células musculares, transporte de glicose, *18*

células nervosas, sistemas de entrega, *64*

células β

- glicocinase no pâncreas, *48*
- metabolismo, *112, 113*

cérebro, requerimentos energéticos durante jejum prolongado, *64*

α-cetoácido deidrogenase, cadeia ramificada, deficiência, *88*

cetoacidose, diabética, *26, 110*

3-cetoacil CoA transferase, catálise, *64, 65*

α-cetoadipato, *92*

- biossíntese, *82*

cetogênese

- mecanismos, *62, 63*
- na síndrome de Reye, *106–7*

α-cetoglutarato, biossíntese, *74, 100, 101*

α-cetoisocaproato, estimulação da secreção de insulina, *112*

cetose, mecanismos regulatórios, *62, 63*

cetotilases, localização, *60*

- deficiência, *107*

cianeto, inibição da transferência de elétrons, *15*

ciclo alanina (ciclo da glicose-alanina), *80*

ciclo da ornitina

- canalização metabólica, *76, 77*
- descoberta/manifestação, *57*
- mecanismos, *74–5*
- na síndrome de Reye, *106–7*

ciclo da ornitina de Krebs Henseleit *ver* ciclo da ornitina

ciclo da ureia *ver* ciclo da ornitina

ciclo de Cori, mecanismos, *24*

ciclo de Krebs, *106, 114*

- acetil-CoA, oxidação, *36, 52–3, 62–3, 64–5*
- inibição após consumo de etanol, *100, 101*
- mecanismos catalíticos, *12*
- mecanismos regulatórios, *56–7*
- na biossíntese de trifosfato de adenosina, *38*
- na oxidação de ácidos graxos, *38*
- nas mitocôndrias, *10*
- no metabolismo da glicose, *18, 20, 21*

ciclo de Randle, *56, 114, 115*

- ver* ciclo glicose-ácidos graxos

ciclo do ácido cítrico *ver* ciclo de Krebs

ciclo do ácido tricarbóxico *ver* ciclo de Krebs

ciclo do glicoxilato, mecanismos, *37*

ciclo dos nucleotídeos de purina, *75, 94*

- e ciclo de Krebs, *56, 57*

ciclo glicose-ácidos graxos, *56, 114, 115, 116, 117*

ciclo glicose-alanina, *80*

ciclo glicerol-fosfato, mecanismos, *16, 21*

ciclo malato-aspartato, *16, 20*

- mecanismos, *17, 21*

ciclo piruvato-malato e biossíntese de NADPH, *34–5, 86, 87*

“ciclo Q”, mecanismos, *15*

ciclo-γ-glutamil, *32*

cinase dependente de fosfoinosítídeo (PKC), *116*

circuito carnitina, *73*

- mecanismos, *60–1*

circuito de Rapoport-Luebering, *26, 27*

circuito hexose-monofosfato *ver* via da pentose fosfato

cistationina β-sintase, catálise, *95*

cisteína, *32, 93*

- biossíntese, *78, 79*
- catabolismo, *82, 83*

cis-Δ⁴-decanoato e deficiência da cadeia média de acil CoA deidrogenase (MCAD), *60, 61, 66, 67*

cis-Δ⁴-decanoil CoA, oxidação, *66*

citocinas

- efeitos sobre as lipases, *116*
- mecanismos regulatórios, *116, 117*

citocromo b (cyt b), no “ciclo Q”, *15*

citocromo b₅, localização, *70, 71*

citocromo b₅ redutase, localização, *70, 71*

citocromo c (cyt c), transferência de elétrons, *14, 15*

citocromo P450, *98*

- biossíntese de hormônios esteroides, *72*
- papel da enzima no metabolismo do etanol, *100, 101*

citosol, *41*

- biossíntese do trifosfato de adenosina, *39*
- em vias metabólicas, *10-11*

citrato

- funções, *30, 55*
- inibição da glicólise, *22, 50, 51*

citrato liase, catálise, *30, 34*

citrato sintase, *76*

- catálise, *62, 63*
- ligação, *76*

citrulina, *76*

- biossíntese, *74*
- difusão, *77*

citrulínia, *107*

cloreto de amônia, *76*

clorpropamida (sulfonilureia), inibição da aldeído deidrogenase, *100*

cofatores, para catálise da piruvato deidrogenase, *18*

colato, biossíntese, *72, 73*

colecistocinina, estimulação da secreção de insulina, *113*

colesterol, biossíntese, *50, 72–3*

complexo ATP sintetase, transporte de prótons, *14*

complexos ferro/enxofre, transferência de elétrons, *15*

complexos I-IV

- mecanismos, *15*
- transferência de prótons, *14*

COMT (catecol-*O*-metiltransferase), *90*

concentração sanguínea de glicose, durante jejum, *54*

conjugados de carnitina, biossíntese, *60, 61*

conservação de energia, nas células, *12*

coproporfíria, hereditária, etiologia, *99*

coproporfirinogênios, biossíntese, *99*

corpos cetônicos

- biossíntese, *55, 62, 63, 119*
- oxidação, *114*
- utilização, *64–5*

cortisol, biossíntese, *72*

CPS *ver* carbamoil fosfato sintetase (CPS)

CPS II (carbamoil fosfato sintetase II), *96, 97*

CPTs (carnitina-palmitoil-transferases), *60, 61*

creatina, biossíntese, *52, 75, 94*

creatina fosfato, biossíntese, *74-5*

creatinina, biossíntese, *52, 75*

DAG (diacilglicerol), *59, 113*

dano vascular e metabolismo do sorbitol, *103*

dATP (trifosfato de deoxiadenosina), *94*

DCCD (dicicloexilcarbodiimida), *15*

dCTP (trifosfato de deoxiciditina), *96, 97*

decanoil carnitina, biossíntese, *61*

deficiência de ASase (adenilossuccinase), *94, 95*

deficiência de LCHAD, *60*

deficiência de metilmalonil CoA mutase, *88, 89, 107*

deficiência de tiamina e hiperlactemia, *24*

deficiência de tirosinase, albinismo, *88, 89, 91*

deficiência múltipla das carboxilases, *107*

deficiência múltipla de acil CoA deidrogenase (MADD), *60, 61, 107*

7-deidrocolesterol, biossíntese, *73*

deidrogenase de α-cetoácido de cadeia ramificada (BCKA-DH), atividade, *80*

deoxiuridina (dUrd), como marcador do plasma para inibição do timidilato sintase (TS), *97*

depressão

- etiologia, *92*
- tratamento, *92*

depressão endógena, *92*

depressão reativa, *92*

desfosforilação, *46*

desmolase, catálise, *72*

desmosterol, biossíntese, *73*

desmosterolose, etiologia, *72, 73*

Δ⁴-dessaturação de ácidos graxos, *71*

dGTP (trifosfo de deoxiguanosina), *94*

DHF (diidrofolato), *95, 96, 97*

DHP (diidropiridina), *113*

DHT (diidrotestosterona), *72*

diabete da maturidade implantada em jovens (MODY), etiologia, *112–13*

diabete da maturidade *ver* diabete tipo 2

diabete juvenil *ver* diabete tipo 1

diabete melito

- catarata, *102*
- deteção dos corpos cetônicos, *62*
- e sorbitol, *102, 103*
- em processo metabólico, *110*
- etiologia, *18*
- neonatal permanente (DMNP), *112*
- suplementação dietética, *70*
- tipo MODY (diabete da maturidade implantada em jovens), *112–13*
- ver também* diabete tipo 1, diabete tipo 2

diabete melito insulino-dependente (DMID) *ver* diabete tipo 1

diabete melito não-dependente de insulina *ver* diabete tipo 2

diabete melito neonatal permanente (DMNP), *112*

diabete tipo 1

- etiologia, *112–13*
- modificações metabólicas no, *110–11*

diabete tipo 2

- e resistência à insulina, *112*
- no fígado, *118–19*
- no músculo, *114–15*
- no tecido adiposo, *116–17*
- etiologia, *112–21*
- fatores de risco, *116*
- influências genéticas, *118*
- influenças no estilo de vida, *118*

diacilglicerol (DAG), *59, 113*

diazo-oxo-norleucina (DON), atividade inibitória, *96*

diazoxida, inibição da secreção de insulina, *113*

dicicloexilcarbodiimida (DCCD), inibição da transferência de prótons, *15*

2,4-dienoil CoA redutase, catálise, *66, 67, 68, 69*

diferentes porfirias, etiologia, *99*

difosfato de adenosina (ADP), fosforilação, *12, 94*

difosfato de uridina (UDP), fosforilação, *96, 97*

difosfato de uridina glicuronato, *92*

- biossíntese, *102, 103*

diidrofolato (DHF), *95, 96, 97*

diidrofolato redutase, catálise, *94, 95, 96, 97*

diidrolipoil deidrogenase, *56*

diidropiridina (DHP), abertura do canal de cálcio, *113*

diidrotestosterona (DHT), biossíntese, *72*

diidroxiacetona fosfato

- biossíntese, *104, 105*
- redução, *16*

diluição radioisotópica, *76*

2,4-dinitrofenol (DNP), *14, 15*

dinucleotídeo de flavina adenina (FAD)

- como carreador de hidrogênio, *12*
- disponibilidade, *58, 60*
- redução, *18*

dinucleotídeo de flavina adenina (forma reduzida) (FADH₂), *106*

- biossíntese, *18, 38*
- fosforilação, *20*
- oxidação, *12, 16*
- razão P/O, *21*

dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD⁺)

- biossíntese, *92–3*
- com carreador de hidrogênio, *12*
- disponibilidade, *58, 60*
- precursores, *92*
- redução, *18*

dinucleotídeo de nicotinamida adenina (forma reduzida) (NADH), *106*

- biossíntese, *18, 38*
- inibição da piruvato deidrogenase no diabete, *114*
- oxidação, *12, 16–17*
- razão P/O, *21*
- reoxidação, *68, 69*

dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato (NADP⁺)

- biossíntese do NADPH, *30*
- biossíntese, *92, 93*
- disponibilidade, *32*

dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato (forma reduzida) (NADPH)

- biossíntese, *30, 34*
- e clielo piruvato-malato, *34–5, 86, 87*
- e via da pentose fosfato, *32–3, 86, 87*
- funções, *50, 51*

diomo-γ-linoleoil CoA, dessaturação, *70, 71*

dióxido de carbono, biossíntese, *34, 36*

dissulfiram, no tratamento do alcoolismo, *100*

DMID *ver* diabete tipo 1

DMNP (diabete melito neonatal permanente), *112*

DNA, biossíntese, *94*

DNP (2,4-dinitrofenol), *14, 15*

doença cardiovascular

- e colesterol, *72*
- e homocisteína, *95*

doença de Cori, etiologia, *41*

doença de Günther, etiologia, *99*

doença de Hartnup, etiologia, *92, 93*

doença de Hers, etiologia, *40, 41*

doença de McArdle, etiologia, *43*

doença de Parkinson, etiologia, *90, 91*

doença de Tarui, etiologia, *43*

doença de vômito jamaicana, *61*

doença de von Gierke, etiologia, *40, 41*

doença do xarope de bordo (*maple syrup urine disease*), etiologia, *88*

doença mental e dopamina, *90*

doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo I, etiologia, *40, 41*

doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo V, *43*

doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo VI, etiologia, *40, 41*

doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo VII, etiologia, *43*

doença relacionada a estoque de glicogênio Tipo XI *ver* síndrome de Fanconi-Bickel

doenças neuroquímicas, *92*

doenças relacionadas a estocagem de glicogênio, *40, 41, 43, 50, 51, 112*

- ver também* síndrome de Fanconi-Bickel

2,3-dofosfoglicerato (2,3-bifosfoglicerato), *26*

dolicol, precursores, *72, 73*

domínio com homologia de plequistrina (domínio PH), ligação, **108**

DON (diazo-oxo-norleucina), *96*

dopamina, *91*

- deficiência, *90*
- e doença mental, *90*

2,3-DPG (2,3-bifosfoglicerato), *26*

dTTP (trifosfato de deoxitimidina), *96, 97*

dUMP (monofosfato de deoxiuridina), *96, 97*

dUrd (deoxiuridina) como marcador do plasma para inibição do timidilato sintase (TS), *97*

edema cerebral, *106*

“efeito Pasteur”, *24*

enoil CoA hidratase, catálise, *68, 69*

Δ²-enoil CoA hidratases, localização, *60*

3,2-enoil CoA isomerase, catálise, *66, 67, 68, 69*

enoil CoA redutase, catálise, *70, 71*

ensaios de diluição de isótopos e canalizações metabólicas, *76*

entacapone, *90*

enzima bifuncional frutose 2,6-bisfosfatase (F 2,6-bisPase), *50, 51, 54, 55*

- mecanismos regulatórios, *48, 49*

enzima bifuncional, atividade, *68, 69*

enzima clivadora de glicina, deficiência, *88, 89*

enzima malice, malato decarboxilação, *34, 86*

enzima ramificadora, catálise, *40*

enzima trifuncional

- β-oxidação mitocondrial de ácidos graxos saturados, *60, 61*
- β-oxidação peroxissomal de ácidos graxos insaturados, *68, 69*

enzimas

- coprecipitação, *76*
- em células, *76*

enzimas glicolíticas, deficiência, *26*

epinefrina *ver* adrenalina

epóxidos na hawkinsinúria, *90*

eritrócitos

- transporte de oxigênio, *26–7*
- via da pentose fosfato, *32, 33*

esmalte dentário, remineralização, *102*

espaço intermembranoso, *10*

esporte, bioquímica do, *52–3*

esqualeno, biossíntese, *73*

esqualestatina, *73*

esquizofrenia, hipótese da dopamina, *90*

estercobilina, biossíntese, *98, 99*

ésteres de ácido succínico e secreção de insulina, *113*

ésteres de acil CoA, transporte, *58*

ésteres de forbol, *113*

esterificação

- dos ácidos graxos, *58, 59*
- e biossíntese de ácidos graxos, *30*

esteroides, conjugados de glicuronato, *102, 103*

estocagem de glicogênio, *22*

estradiol, biossíntese, *72*

etanol, metabolismo, *100–1*

exaustão do glicogênio, mecanismos, *52*

exemestana, inibidores aromatase e câncer de mama, *72*

exercício

- biomecânica do, *52–3*
- efeitos sobre a proteína muscular, *80*

exocitose, mecanismos regulatórios, *112*

expressão gênica, regulada por insulina, *114*

extrusão de prótons, *14*

F 1,6-bisPase *ver* frutose 1,6-bisfosfatase (F 1,6-bisPase)

F 2,6-bisPase *ver* frutose 2,6-bisfosfatase (F 2,6-bisPase)

FABP (proteína de ligação de ácidos graxos), *53*

FAD *ver* dinucleotídeo de flavina adenina (FAD)

FADH₂ *ver* dinucleotídeo de flavina adenina (forma reduzida)

família CYP, *98*

- ver também* citocromo P450

fármacos antidiabéticos, *59, 114*

farnesil, grupos isoprenoides, precursores, *72, 73*

farnesil pirofosfato (FPP), *73*

fator hepático nuclear-1α (HNF-1α), mutações, *112*

fator hepático nuclear-4α (HNF-4α), mutações, *112*

fator α de necrose tumoral (FNT-α)

- e obesidade, *114, 116*
- e resistência à insulina, *114, 115, 116, 117*
- no diabete, *116, 117*

fator-1 de promoção de insulina (IPF-1), mutações, *112*

favismo, *32, 33*

FCCP (carbonilcianeto-p-trifluorometoxifenilhidrazona), *15*

fenilalanina monooxigenase, deficiência, *88, 90*

fenilalanina, metabolismo, *90–1*

fenilcetonúria (PKU)

- etiologia, *88, 89, 90, 91*
- hipótese de toxemia por metabólitos, *90*
- hipótese de transporte, *90*

fenilpiruvato, biossíntese, *90, 91*

feocromocitoma, etiologia, *90, 91*

ferroquelatase, atividade, *98*

feto, rejeição, *92*

fígado

- biossíntese de glicose, *36, 118*
- biossíntese do glicogênio, *40, 41*
- cetogênese no, *62*
- e jejum, *50, 106–7*
- estocagem do glicogênio, *22, 40, 41*
- funções, *50*

glicólise, 33, 48, 50–1, 84
gliconeogênese no, 24, 110, 114
glutationa no, 32
inibição da fosforilase, 46
inibição do ciclo de Krebs após consumo de etanol, 100, 101
inibição do transporte de ácidos graxos, 60, 61
isoenzimaPFK-2/F 2,6bisPase, 48, 49
metabolismo da frutose, 104–5
metabolismo do glicogênio, 40–1
resistência à insulina, 118–19
via da pentose fosfato, 32, 33
vias metabólicas, 106–7
FIGLU (*N*-formiminoglutamato), 82, 95
flavoproteína de transferência de elétrons (FTE), funções, na β -oxidação, 60, 61
florizina, 113
flotilina, 108
fluoruracila, atividade inibitória, 96
FNT- α *ver* fator α de necrose tumoral (FNT- α)
folato, metabolismo, 94–7
“fonte de carbono-1”, 94–7
formato, 93
*N*⁰-formil tetraidrofolato, biossíntese, 94, 95
*N*⁵-formil THF, “resgate”, toxicidade do metotrexato, 96
N-formilquinurenina, biossíntese, 94, 95
N-formiminoglutamato (FIGLU), 82, 95
fosfatidato, como intermediário, 59
fosfatidilcolina, biossíntese, 94
fosfatidiletanolamina, metilação, 94
fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, biossíntese, 108, 109, 115
fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, metabolismo, 109, 115
fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3K)
catálise, 108
estimulação, 114, 115, 116
3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS), 92
fosfocreatina, produção de ATP, 12, 52
fosfoenolpiruvato carboxicase (PEPCK)
inibição, 86, 118
mecanismos regulatórios, 54, 55, 118, 119
fosfofrutocinase (PFK)
deficiência, 26, 43
inibição, 32
fosfofrutocinase-1 (PFK-1)
deficiência, 43
estimulação, 48, 49
funções metabólicas, 10
inibição, 30, 50, 51
fosfofrutocinase-2 (PFK-2), enzima bifuncional, 48, 49, 50, 51
2-fosfoglicerato, biossíntese, 84
fosfoglicerato-cinase, na glicólise, 12, 20
6-fosfogliconato deidrogenase, catálise, 32
fosfoglicose isomerase, 32
deficiência, 26
fosforibosil pirofosfato (PRPP), 96, 97
biossíntese, 94, 95
fosforibosil transferases (PRTs), catálise, 96, 97
fosforilação, 12, 46, 94, 96, 108
glicerol, 36
glicose, 20, 32, 48, 49
no nível do substrato, 12, 39
oxidativa, 12, 14, 39
serina, 114, 116
tirosina, 114, 116
fosforilase-cinase
ativação, 42, 44, 45
fosforilação da glicogênio-sintase, 46
fosforilases
catálise, 40, 41, 42, 43
inibição, 46
ligação, 118
mecanismos regulatórios, 114
propriedades, 44
FPP (farnesil pirofosfato), 73
fruto *ackee*, 61
frutocinase, catálise, 104, 105
frutose 1,6-bisfosfatase (F 1,6-bisPase)
deficiência, 104, 105, 107
inibição, 118
mecanismos regulatórios, 54, 55
frutose 1,6-bisfosfato
ativação da piruvato-cinase, 48, 49
clivagem, 20
frutose 1,6-bisfosfato aldolase, inibição, 104
frutose 1-fosfato aldolase, catálise, 104, 105
frutose 1-fosfato, biossíntese, 104, 105
frutose 2,6-bisfosfato
biossíntese, 48, 49, 50, 51
funções, 54, 55
frutose 6-fosfato, 32, 33
biossíntese, 50, 51
frutose, metabolismo, 104–5
frutosíase essencial, etiologia, 104, 105

FTE ubiquinona oxidorreductase (FTE:QO), funções, no circuito carnitina, 60, 61
FTE, flavoproteína de transferência de elétrons, 60, 61
fumarato, biossíntese, 56, 74, 90
fumarilacetoacetase
anomalias recessivas, 90
deficiência, 88
fumarilacetoacetato, acúmulo, 88, 90
Gal-1-PUT (galactose 1-fosfato uridiltransferase), 102
galactitol, metabolismo, 102
galactocinase, deficiência, 102
galactose 1-fosfato uridiltransferase (Gal-1-PUT), deficiência, 102
galactose, metabolismo, 102
galactosemia, etiologia, 102
galanina, inibição da secreção de insulina, 113
gene COMT, 90
George III, porfiria, 98
geranil pirofosfato (GPP), 73
geranil, grupos isoprenóides, precursores, 72, 73
GFAT (glutamina: frutose 6-fosfato aminotransferase), 116
GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose), 112
GKRP *ver* proteína regulatória de glicocinase (GKRP)
glândula pineal, 92
gliceraldeído
biossíntese, 104, 105
estimulação da secreção de insulina, 112
gliceraldeído 3-fosfato, 32
biossíntese, 30, 50, 51, 86, 102, 103
oxidação, 20
gliceraldeído 3-fosfato deidrogenase, catálise, 16, 24
gliceril trierucato, óleo de Lorenzo, 69
gliceril triolato, óleo de Lorenzo, 69
glicerol
acúmulo, no fígado, 118, 119
biossíntese, 36, 38, 58, 59
fosforilação, 36
funções, como precursor gliconeogênico, 54, 55
metabolismo, no diabetes melito, 110, 116, 117
glicerol 3-fosfato
biossíntese e metabolismo de sorbitol, 102, 103
oxidação, 16, 86
reesterificação de ácidos graxos, 58, 59
glicerol-cinase
catálise, 36
expressão no tecido adiposo branco, debate, 59
glicina, 32
acúmulo e recém-nascidos, 88
biossíntese, 78, 79, 94, 95
catabolismo, 82, 83
glicina sintase, catálise, 78
glicinamida ribonucleotídeo (GAR), catálise, 94, 95
glicocinase
catálise, 48, 49
funções metabólicas, 10, 50
localização, 104
no diabetes, 112
translocação, 105, 105
glicocorticoide, biossíntese, 72
glicogenina, 22
glicogênio
acúmulo hepatorrenal de, 50
como combustível de reserva, 22, 52–3
estrutura, 22
glicogênio-fosforilase
inibição, 104
propriedades, 44
glicogênio-sintase, 44, 45, 115
anormal, 114
catálise, 40, 41, 42
inibição, 108
mecanismos regulatórios, 46, 47
propriedades, 46
glicogênio-sintase-cinase-3 (GSK-3), 45
fosforilação de glicogênio-sintase, 46, 47
funções, 108, 109
glicogenólise
mecanismos, 40, 44, 45
no músculo esquelético, 42, 43
glicólise
anaeróbio, 24
desregulada após frutose intravenosa, 104
e via da pentose fosfato, 50–1
enzimas na, 10
inibição, 22, 114
mecanismos, 18, 20, 43, 48–53
no fígado, 33, 48, 50–1, 84
reações na, 12
gliconeogênese
acetil-CoA na, 84
erros congênitos e síndrome semelhante à de Reye, 107
inibição após consumo de etanol, 100, 101
mecanismos regulatórios, 54–5, 118, 119

na síndrome de Reye, 106, 107
no diabetes, 114
no fígado, 24, 110, 114
precursores, 54, 55, 80, 85
ver também biossíntese de glicose
gliconeogênese, mecanismos, 40, 41
glicoproteínas, biossíntese, 73
glicose
acúmulo, 117
cérebro, necessidades de, 64
entrada de, estimulada por insulina, 108
entrega de, células nervosas, 64
fosforilação, 20, 32, 48, 49
funções, inibição da fosforilase no fígado, 46
homeostase, necessidades de, 112
no diabetes tipo 2, 114, 115, 116, 117
oxidação, 21
toxicidade, 118
utilização, 104
glicose 1-fosfato
biossíntese, 32, 42, 43
reações, com trifosfato de uridina, 40, 41
glicose 6-fosfatase
deficiência, 40, 41, 98, 107
inibição, 118
localização, 10, 54
mecanismos regulatórios, 54, 55
glicose 6-fosfato
biossíntese, 40, 41, 42, 43, 48, 49
glicólise, 20
oxidação, 50, 51
glicose 6-fosfato deidrogenase, deficiência, 32, 33
 α (1 \rightarrow 6)-glicosidase (AGL), catálise, 40, 41
glicosil transferase, catálise, 40, 41
glicuronato, metabolismo, 102–3
glioxilato, biossíntese, 37
glioxissomas, funções, na germinação, 37
GLP-1 (peptídeo-1 semelhante a glucagon), 112
glucagon, 55
ativação da lipase sensível a hormônio, 38
estimulação da lipólise, 58
funções, 40, 44, 45, 58
na glicólise, 48, 49
GLUT *ver* transportadores de glicose (GLUT)
glutamato, 32
acúmulo, no fígado, 107
biossíntese, 74, 78, 79
catabolismo, 82, 83
funções, 78
glutamato deidrogenase, na biossíntese de ureia, 74
 γ -glutamil aminoácido, 32
 γ -glutamil ciclo transferase, 32
 γ -glutamil cisteinil glicina *ver* glutatona
 γ -glutamil transpeptidase (γ -GT), 32
glutamina, 106
biossíntese, 57, 78, 80, 81
de GMP, 94
de purinas, 94, 95
no músculo, 74
como combustível para os intestinos, 74, 75
formação no diabetes, 110
incorporação de ureia, 74
regulação ácido/base no rim, 74
via da hexosamina, 116
glutamina sintetase, como caçadora de íons de amônia, 74, 75
glutamina: frutose 6-fosfato amidotransferase (GFAT), 116
glutarato, excreção, 60
glutaril CoA deidrogenase, deficiência, 60, 61
glutatona oxidada (GSSG), 33
glutatona peroxidase, 33
glutatona reductase, 32
glutatona, 90, 91
biossíntese, 32, 33
estrutura, 78
oxidada, 33
GMP (monofosfato de guanosina), 94
gordura
acúmulo microvesicular, 106
biossíntese de açúcar, 37
biossíntese, 50–1
como estoque de energia, 28
gota
e etanol, 100, 101
etiologia, 40, 94, 95
GPP (geranil pirofosfato), 73
GSH *ver* glutatona
GSK-3 *ver* glicogênio-sintase-cinase-3 (GSK-3)
GSSG (glutatona oxidada), 33
 γ -GT (glutamil transpeptidase), 32
GTP *ver* trifosfato de guanosina (GTP)
L-gulonato, metabolismo, 102, 103
hawkinsin, biossíntese, 90, 91
hawkinsinúria e 5-oxoprolinúria, 32

hawkinsinúria, etiologia, 90, 91
HCAA (ácido 4-hidroxícicloexilacético), 90, 91
HCO₃, marcado com ¹⁴C, 76, 77
heme oxigenase, catálise, 98, 99
heme, biossíntese, 98–9
hemoglobina fetal, afinidade com 2,3-bisfosfoglicerato, 26
hemólise imune, 98
hepatócitos
estudos da canalização metabólica, 76
glicocinase, 104
produção de gordura, 28
transporte de glicose, 50, 51
hexadecanoato *ver* palmitato
hexanoil carnitina, biossíntese, 61
hexanoilglicina, biossíntese, 60, 61
hexocinase
catálise, 48, 49, 104, 105
deficiência, 26
HHPI *ver* hiperglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI)
5-HIAA (ácido 5-hidroxiindoleacético), 92, 93
hidrofilicidade, 98
hidrofobicidade, 98
hidrocarbonato, marcados com ¹⁴C, 76, 77
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMGCoA) liase, 62, 63
deficiência, 88, 107
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMGCoA), biossíntese, 62, 63, 73
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductase, catálise, 72, 73
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase, catálise, 62, 63
4-hidroxi-3-metoxi-mandélico (HMMA), 90
L-3-hidroxiacil CoA deidrogenase, catálise, 68, 69
3-hidroxiacil CoA deidrogenases, funções, na β -oxidação, 60
3-hidroxiacil-CoA epimerase, tópicos, 66
3-hidroxi-antranilato, biossíntese, 82
D-3-hidroxi-burirato
biossíntese, 62, 63
oxidação, 64, 65
D-3-hidroxi-burirato deidrogenase, catálise, 64, 65
4-hidroxi-fenilpiruvato dióxigenase, inibição por NTBC, 88, 89
4-hidroxi-fenilpiruvato oxidase, deficiência, 90
21-hidroxi-lase, catálise, 72
7 α -hidroxilase, mecanismos regulatórios, 72, 73
6-hidroxi-melatonina glicuronida, biossíntese, 92, 93
hidroximetilbilano, biossíntese, 98, 99
5-hidroxitriptamina *ver* serotonina
5-hidroxitriptofano, 92
hiperamomonia na síndrome de Reye, 106, 107
etiologia, 74–5
hiperbilirrubinemia, 98
hipercolesterolemia, tratamento, 72
hiperglicemia
e oxidação de ácidos graxos, 114
etiologia, 18, 112, 114, 118
ver também hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI)
hiperglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI), 112
etiologia, 113
hiperglicinemia não-cetótica, etiologia, 88, 89
hiperinsulinemia, etiologia, 114
hiperlactatemia
e etanol, 100, 101
etiologia, 24
hiperlipidemia no diabetes, etiologia, 116–17, 118–19
hipermetioninemia, 90
hiperplasia congênita do córtex adrenal, etiologia, 72
hipertensão, 90
hipocetonemia e síndrome de Reye, 106
hipofosfatemia e cetoacidose diabética, 26
hipoglicemia e síndrome de Reye, 106, 107
e etanol, 100, 101
etiologia, 18, 22, 104, 105, 112
prevenção pela proteólise e gliconeogênese, 80
hipoglicina A, metabolismo, 61
hipótese CAP/Cbl para a translocação de GLUT4, 108, 109
hipótese da amina, 92
hipótese de toxemia por metabólitos, 90
hipótese de transporte, 90
hipótese do combustível metabólico, para secreção de insulina, 112
hipótese PDK/PKB, 108
histidase, deficiência, 88
histidina, catabolismo, 82, 83
histidinemia, etiologia, 88, 89
HMGCoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA), 62, 63, 73
HMMA (4-hidroxi-3-metoximandélico), 90
HNF-1 α (fator hepático nuclear-1 α), 112
HNF-4 α (fator hepático nuclear-4 α), 112
homocisteína e doença cardiovascular, 95
homocisteína metiltransferase, catálise, 82
homogentisato 1,2-dioxigenase, deficiência, 88

hormônios eicosanoides, precursores, 70

hormônios esteroides, biossíntese, 72

hormônios sexuais, biossíntese, 72

hormônios tireoideanos, 90, 91

HSL *ver* *lipase sensível a hormônio* (HSL)

HVA (ácido homovanílico), 90, 91

IAPP (ilhota amiloide polipeptídica), 113

ICDH (isocitrato desidrogenase), 30, 54, 56

icterícia cerebral, etiologia, 98, 102, 103

icterícia, neonatal, 98, 99

IDO *ver* indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO)

IL-6, *ver* interleucina-6

ilhota amiloide polipeptídica (IAPP), polimerização, 113

IMP *ver* monofosfato de inosina (IMP)

indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), 92, 93

inibidor 1 da proteína fosfatase, atividade, 44, 45, 47

inibidores aromatase, 72

inibidores da aldose redutase, 102

inibidores da recaptação da serotonina, 92

inositol trifosfato, sinalização insulínica, 113

insetos, metabolismo da glicose, 20–1

insulina, 48, 49

- anormalidades moleculares, 114
- efeitos pleiotrópicos, 108
- estimulação da entrada de glicose, 108
- estimulação da transcrição de genes, 118
- funções, 18, 28, 46, 47, 114, 118
- inibição da lipólise, 58
- inibição da transcrição de genes, 118
- inibição de fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK), 86
- inibição do substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1), 116
- transdução do sinal, 108–9, 115, 116, 117, 118

insulinomas, 18

interleucina-6 (IL-6), inibição da LPL, 116–17

intolerância hereditária a frutose, etiologia, 104, 105, 107

IPF-1 (fator-1 de promoção da insulina), 112

IPP (isopentenil pirofosfato), 73

isobutirato, 88

isocitrato desidrogenase (ICDH), inibição, 30, 54, 56

isocitrato liase, no ciclo do glicoxilato, 37

isocitrato, oxidação, 100, 101

isoenzima cardíaca PFK-2/F 2,6-bisPase, 48, 49

isoenzimas da PFK-2/F 2,6-bisPase, 48, 49

isoleucina

- catabolismo, 52, 53
- oxidação, 80, 81

isopentenil pirofosfato (IPP), biossíntese, 73

isopenteniladenosina, biossíntese, 73

isovalerato, 88

isovaleril CoA desidrogenase, deficiência, 107

jejum

- e fígado, 50, 106–7
- e gliconeogênese, 54
- e reservas de gordura, 22
- efeitos sobre a proteína muscular, 80

jejum prolongado

- e gliconeogênese, 54
- metabolismo de aminoácidos, 84–5
- necessidades cerebrais durante, 64

kernicterus (icterícia cerebral), etiologia, 98, 102, 103

Kir6.2 (canal de potássio retificador de influxo 6.2), 112

lactato

- acúmulo, no fígado, 107, 118, 119
- biossíntese, 24, 40–1, 84, 100–1, 114–15
- biossíntese de ácidos graxos, 34
- funções, 54, 55

lactato desidrogenase, catálise, 24, 68, 69

lactonase, catálise, 32

lanosterol, biossíntese, 73

latosterol, biossíntese, 73

LCAD (cadeia longa de acil CoA desidrogenase), 60

LCHAD (cadeia longa de hidroxiaçil CoA desidrogenase), 60

L-dopa (levodopa), 90

L-dopa descarboxilase, 90

leite, galactose, 102

leprechaunismo, etiologia, 114, 115

leptina, 113, 119

letrozola, inibidor aromatase e câncer de mama, 72

leucina

- catabolismo, 53
- estimulação da secreção de insulina, 112
- oxidação, 80, 81

leucovorin, “resgate” da toxicidade do metotrexato, 96

levodopa (L-dopa), 90

liase, 76, 77

ligandina, tranporte de bilirrubina, 98, 99

lipase sensível a hormônio (HSL), 117

- ativação pela insulina, 38, 116
- funções, na biossíntese dos corpos cetônicos, 62, 117
- inibição no diabetes, 116, 118
- mecanismos regulatórios, 58, 59

lipase, efeitos da citocina no diabetes, 116

lipogênese, 32, 34

lipólise, 117

- falha de sinalização no diabetes, 116
- no tecido adiposo, 58, 59

lipoproteína-lipase (LPL)

- biossíntese, 116, 117
- inadequada no diabetes, 116, 117
- inibição no diabetes, 116, 117

lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs), 53, 116

- secreção, 118, 119
- transporte de triacilglicerol, 28, 50

lisina, 106

- catabolismo, 82, 83

lisosfatidato, biossíntese, 58, 59

Listeria monocytogenes, cauda de cometa, **108**

lovastatina, 73

Lowenstein *ver* ciclo dos nucleotídeos de purina

LPL *ver* lipoproteína-lipase (LPL)

L-xilulose redutase, deficiência, 102, 103

LY294002, atividade inibitória, 109

MADD (acidúria glutárica II), 60, 61, 107

malato, 56

- biossíntese, 34, 37, 100, 101
- decarboxilação, 34

malato desidrogenase

- catálise, 12
- decarboxilado, 34, 86
- ligação, 76
- na redução de oxaloacetato, 17

malato sintase, no ciclo do glioxilato, 37

malonato, 14, 15

malonil ACP, biossíntese, 30

malonil CoA

- catálise, 30, 70, 71
- e secreção de insulina, 112
- inibição do transporte de ácidos graxos, 60

mamíferos

- biossíntese de aminoácidos, 78
- biossíntese de glicose a partir de ácidos graxos, problemas, 36–7

mania, 92

manose, estimulação da secreção de insulina, 112

mapas metabólicos, resumo, 10–11

MARCKS (substrato cinase C rico em alanina miristoilada), 113

MCAD (cadeia média de acil CoA desidrogenase), 60, 61, 66, 67, 107

MCPA (metilenciclopropilalanina), 61

melanina, 90

melatonina

- biossíntese, 92–3
- catabolismo, 92
- metabolismo, 92

membrana externa, composição, 10

membrana interna, composição, 10

membrana proteica peroxissomal

- codificação, 69
- funções, 68, 69

mercaptopurina, atividade inibitória, 96

metabolismo da glicose

- a glicogênio, 22–3
- a lactato, 84
- a triacilgliceróis, 28–9, 30–1, 50, 51
- anaeróbio, 24–5
- no diabetes melito, 110
- para ácidos graxos, 30–1
- para produção de energia, 18–19
- produção de ATP, 20–1

metabolismo de proteínas

- a acetil-CoA, 86, 87
- a ácidos graxos, 86–7
- no diabetes melito, 110

metabolismo do glicogênio

- anaeróbio, 24–5
- mecanismos regulatórios, 44–7
- no diabetes melito, 110, 114
- no fígado, 40–1
- no músculo, 42–3

metabólitos

- acúmulo, 22
- canalização, 76, 77

metabólitos de fármacos, conjugados de glicuronida, 102, 103

metadrenalina, 90, 91

metaloporfirinas, 98

*N*⁵,*N*¹⁰-metenil tetraidrofolato, biossíntese, 95

metepinefrina, 90, 91

*N*⁵-metil tetraidrofolato, biossíntese, 95

α-metilbutirato, 88

3-*O*-metildopa (3-OMD), 90

metileno tetraidrofolato redutase, deficiência, 95

*N*⁵,*N*¹⁰-metileno tetraidrofolato

- biossíntese, 94, 95
- oxidação, 96, 97

metilenciclopropilalanina (MCPA), metabolismo, 61

α-metil-*p*-tirosina, 90

metionina

- catabolismo, 82, 83
- metabolismo, 94, 95

metotrexato, 95, 97

- atividade inibitória, 96

metro de Londres, mapa, 10

mevalonato, 73

mevastatina, 73

mineralocorticoide, biossíntese, 72

mioadenilato deaminase, deficiência, 56

mioglobina, funções, no transporte de oxigênio, 26

mitocôndria

- biossíntese do trifosfato de adenosina, 39
- cadeia respiratória, 14–15
- enzimas, 76
- intumescida na síndrome de Reye, 106
- LPL *ver* lipoproteína-lipase, 26–7
- vias metabólicas na, 10–11

mixotiazol, 14, 15

mobilizando lipase *ver* lipase sensível a hormônio (HSL)

MODY (diabete da maturidade implantada em jovens), 112–13

MODY, subtipos, 112

monoacilglicerol-lipase, catálise, 58, 59

monoamina oxidase, 92

monofosfato de adenosina (AMP), 44, 56

- deaminação, 52
- fosforilação, 94

monofosfato de deoxitimidina (dTMP), biossíntese, 96, 97

monofosfato de deoxiuridina (dUMP), biossíntese, 96, 97

monofosfato de guanosina (GMP), fosforilação, 94

monofosfato de inosina (IMP)

- biossíntese, 52, 95
- como precursor, 94

monofosfato de uridina (UMP), biossíntese, 96, 97

monofosfato de xantina (XMP), aaminação, 94

monóxido de carbono, inibição da transferência de elétrons, 15

“morte no berço” (síndrome da morte súbita infantil), 60, 61

Munc18c, 108, 109

músculo cardíaco, glicólise, 48-9

músculo esquelético

- glicogenólise, 42, 43
- isoenzima PFK-2/F 2,6-bisPase, 48, 49
- resistência à insulina, 114–15
- transportadores de glicose, 52

músculos

- cardíaco, 48–9
- contração, 52–3
- desgaste, 64
- e diabete melito, 110
- estocagem de glicogênio, 22
- fibra muscular branca, 24, 52–3
- fibra muscular vermelha, 52–3, 58
- glicólise, mecanismos regulatórios, 48–9
- metabolismo da frutose, 104–5
- metabolismo da glicose, 84
- metabolismo do glicogênio, 42–3, 44
- resistência à insulina, 114–15
- ver também* músculo esquelético

NAD⁺ *ver* dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD⁺)

NADH *ver* dinucleotídeo de nicotinamida adenina (forma reduzida) (NADH)

NADP⁺ *ver* dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato (forma oxidada) (NADP⁺)

NADPH *ver* dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato (forma reduzida) (NADPH)

NAG (*N*-acetilglutamato), 74

nativos americanos Pima, 115

- estudos sobre diabete tipo 2, 114

neuroblastomas, etiologia, 90, 91

niacina, deficiência, 92

nicotinamida, 92

2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (NTBC), 91

- no tratamento da tirosinemia do tipo 1, 88, 90
- toxicidade, 90

nitrogênio, na biossíntese de ureia, 74, 75

norepinefrina (noradrenalina), 90, 91, 93, 117

- estimulação da lipólise, 58
- metilação, 94, 95

normetepinefrina (normetadrenalina), 90, 91

NSQ (núcleo supraquiasmático), 92

NTBC *ver* 2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3-cicloexanodiona (NTBC)

núcleo supraquiasmático (NSQ), 92

nucleosídeo difosfato cinase, catálise, 12

5'-nucleotidase, 52

obesidade

- e citocinas, 116
- e fator α de necrose tumoral, 114, 116

octanoil carnitina, biossíntese, 61

OFA (óxido de fenilarsina), 114, 115

óleo de Lorenzo, estudos, 69

óleo de prímula do ártico, benefícios terapêuticos, 70

óleo de prímula da noite, benefícios terapêuticos, 70

óleos de peixe, benefícios terapêuticos, 70

oligomicina, inibição da transferência de prótons, 15

3-OMD (3-*O*-metildopa), 90

OMP (oritidina monofosfato), 96, 97

oncogene Cbl, 108

oncogene Crk, 108

oncogenes, 108

oritidina monofosfato (OMP), biossíntese, 96, 97

ornitina

- difusão, 77
- reações com carbamoil fosfato, 74

ornitina transcarbamoilase (OTC), 77

- deficiência, 74–5, 107

orotato fosforribosiltransferase, enzima bifuncional, 96, 97

orotato, biossíntese, 75, 97

orotidina monofosfato decarboxilase (enzima bifuncional), 96, 97

OTC *ver* ornitina transcarbamoilase (OTC)

ovários, biossíntese do hormônio sexual, 72

oxaloacetato

- biossíntese, 30, 34, 37, 56
- no ciclo de Krebs, 57, 62, 63
- redução, 17

β-oxidação peroxissomal, do ácido lignocérico, 68–9

ω-oxidação, metabolismo, 60, 61

β-oxidação

- ácido linoleico, 66, 67
- ácidos graxos, 38, 54–5, 58–61, 68, 114–15
- ácidos graxos insaturados, 66–7
- e síndrome de Reye, 106–7
- em plantas, 37
- inibição, 106
- na biossíntese de trifosfato de adenosina, 38
- na mitocôndria, 10
- peroxissomal, 68–9

óxido de fenilarsina (OFA), como inibidor da proteína tiro-sina fosfatase, 114, 115

óxido nítrico, ocorrência, 78

oxigênio *singlet*, biossíntese, 99

3-oxoaçil CoA tiolases, localização, 60

5-oxoprolina, 33, 90

5-oxoprolinúria, 32, 90

p85, 114, 116

- funções, 108

palmitato, 55, 73, 106

- biossíntese, 28, 29, 38, 51, 58, 59
- oxidação, 38, 39

palmitoil CoA

- biossíntese, 38, 60, 61
- dessaturação, 70, 71

palmitoleoil CoA, biossíntese, 70, 71

pâncreas, células β, 48

PAPS (3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato), 92

partículas F₁/F₁, funções, 10

PBG (porfobilinogênio), 98, 99

PDE-3B *ver* AMP cíclico fosfodiesterase-3B (PDE-3B)

PDH *ver* piruvato desidrogenase (PDH)

PDK (cinase dependente de fosfoinositídeo), 116

PDK-1 (proteína-cinase 1 dependente de fosfoinositídeo), 108, 109

pelagra, etiologia, 92

pentosúria essencial, etiologia, 102

PEPCK *ver* fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK)

peptídeo C, 113

peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1), estimulação da secreção de insulina, 112

peroxissomas, proliferação, 68

PFK *ver* fosfofrutocinase (PFK)

PFK-1 *ver* fosfofrutocinase-1 (PFK-1)

PFK-2 (fosfofrutocinase-2), 48, 49, 50, 51

PI-3K *ver* fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3K)

piericidina, inibição da transferência de elétrons, 15

pigmentos biliares, biossíntese, 98–9

pinealócitos, 92, 93

piruvato

- biossíntese, 18, 24, 34
- redução após consumo de etanol, 100, 101

piruvato carboxilase

- catálise, 34, 86
- estimulação, 54, 118
- ligação, 76
- mecanismos regulatórios, 54, 55

piruvato desidrogenase (PDH)

- catálise, 34, 86
- cofatores, 18
- fosforilação, 56
- funções metabólicas, 10, 56
- inibição, 52, 53, 54, 114, 118
- ligação, 76
- mecanismos regulatórios, 56, 57

piruvato-cinase (PK)
ativação, 50, 51
deficiência, 26
na glicólise, 12, 48, 49
PK *ver* piruvato-cinase (PK)
PKA *ver* proteína-cinase A (PKA)
PKB *ver* proteína-cinase B (PKB)
PKC *ver* proteína-cinase C (PKC)
PKU *ver* fenilcetonúria (PKU)
plantas, β-oxidação nas, 37
polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP),
estimulação da secreção de insulina, 112
porfiria cutânea tardia, etiologia, 99
porfiria eritropoiética congênita, 99
porfirias, 90
etiologia, 98
intermitente aguda, 99
porfirina, metabolismo, 98–9
porfobilinogênio (PBG), biossíntese, 98, 99
porfobilinogênio deaminase, deficiência, 98
porfobilinogênio sintase, 90
deficiência, 99
inibição, 88
porina, na membrana externa, 10
PP-1 *ver* proteína fosfatase-1 (PP-1)
PP-2A *ver* proteína fosfatase-2A (PP-2A)
PPAR-γ (receptor-γ proliferador de peroxissoma ativado) e
diabete, 112
pravastatina, 73
pregnenolona, biossíntese, 72
pré-proinsulina, metabolismo, 113
produção de energia, via metabolismo da glicose, 18–19, 22–3
progesterona, biossíntese, 72
proinsulina, metabolismo, 113
prolina
biossíntese, 78, 79
catabolismo, 82, 83
prolina oxigenase, catálise, 82
propionil CoA carboxilase, deficiência, 88, 89, 107
prostaglandinas, precursores, 70
proteína 14-3-3, 92, 93
proteína acil carreadora (ACP), funções, na biossíntese dos
ácidos graxos, 30, 31
proteína de ligação de ácidos graxos (FABP), biossíntese,
53
proteína fosfatase-1 (PP-1)
inativação, 44, 45, 46, 47
mecanismos regulatórios no fígado, 118
proteína fosfatase-2A (PP-2A)
desfosforilação da fosforilase-cinase, 44, 45
funções, na regulação da biossíntese do glicogênio, 46,
47
proteína reguladora aguda de esteroide (StAR), mecanismos
regulatórios, 72
proteína regulatória de glicocinase (GKRP)
como âncora nuclear, 104, 105
mecanismos, 48, 50
proteína Rieske, transferência de elétrons, 15
proteína TC10, 108, 109, 115
proteína tirosina fosfatase 1b (PTP 1b)
atividade aumentada, 114, 115
inibidores, 114, 115
proteína, como fonte de energia, 80
proteína-cinase 1 dependente de fosfoinositídeo (PDK-1),
funções, 108, 109
proteína-cinase 2 dependente de calmodulina, ativação,
112, 113
proteína-cinase A (PKA), 48, 49
ativação, 92, 93, 112
fosforilação da glicogênio-sintase, 46, 47
funções, 44, 45, 58
inibição a partir da insulina, 116
liberação, 42
proteína-cinase B (PKB), 116, 117
funções, 108, 109
proteína-cinase C (PKC)
ativação e metabolismo do sorbitol, 103
estimulação, 112, 113
proteína-cinase dependente de AMP cíclico *ver* proteína-
cinase A (PKA)
proteína-cinase dependente de AMP, ativação, 58
proteínas desacopladoras e termogênese, 15
proteínas musculares, metabolismo, 80
proteínas prenillato, 73
proteínas vesiculares SNARE, 108
protoporfirina eritropoiética, etiologia, 99
protoporfirina IX, biossíntese, 99
protoporfirinogênio IX, biossíntese, 99
Prozac, 92
PRPP *ver* fosforibosil pirofosfato (PRPP)
PRTs (fosforibosil transferases), 96, 97
PTP 1b *ver* proteína tirosina fosfatase 1b (PTP 1b)
purinas, biossíntese, 32, 94–5, 96
pirimidines, biossíntese, 32, 96–7

quenodeoxicolato, biossíntese, 72, 73
quilômírons, 116, 117
quinurenina, 92
biossíntese, 94, 95
quinureninase
biossíntese, 92
catálise, 82
razões P/O, 39
números inteiros “tradicionais” *versus* números decimais
“modernos”, 15, 20, 21
reações anapleróticas, 52, 53, 56, 57
recém-nascidos
defeitos do receptor de insulina, 114
e acúmulo de glicina, 88
receptor benzodiazepínico periférico (PBR) e entrada de
colesterol, 72
receptor benzodiazepínico periférico (PBR), 72
receptor de sulfonilureia, fechamento dos canais de potás-
sio, 113
receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato), 88
receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), ativação, 88
receptores de insulina
defeitos, 112, 114
em adipócitos, 116, 117
funções, 108, 109
receptor-γ proliferador de peroxissoma ativado (PPAR-γ) e
diabete, 112
relógio biológico, 92
relógio mental, 92
ver relógio biológico
resíduos de tirosina, autofosforilação, 114
resistência à insulina
no diabete tipo 2, 112, 114–15
no fígado, 118–19
no músculo esquelético, 114–15
no tecido adiposo, 59, 116–17
resposta de “luta ou fuga”, 22, 114
e biossíntese do glicogênio, 44
mecanismos, 24
retículo endoplasmático
e ingestão de etanol, 100
elongação de ácidos graxos, 70, 71
glicose 6-fosfatase, 10, 54
retículo sarco(endo)plasmático Ca⁺⁺ ATPase (SERCA),
catálise, 113
ribose 1,5-bifosfato, funções, 50, 51
ribose 5-fosfato, 50, 51
na biossíntese de purina, 40, 41, 94, 95
ribulose 5-fosfato, biossíntese, 32, 50, 51
RNA, biossíntese, 94
rosiglitazona, 59
rota da transaminação, biossíntese de ureia, 74
rota da transdeaminação, biossíntese de ureia, 74
rotenona, inibição da transferência de elétrons, 15
“rubor alcoólico de clorpropamida”, 100
SAM *ver* *S*-adenosilmetionina (SAM)
sazonal, transtorno afetivo, 92
SCAD (cadeia curta de acil CoA desidrogenase), 60
SCHAD (cadeia curta de hidroacil CoA desidrogenase), 60
secreção de insulina, metabolismo, 112, 113
semente, biossíntese de açúcar, 37
SERCA (retículo sarco(endo)plasmático Ca⁺⁺ ATPase), 113
serina
biossíntese por “via fosforilada”, 78, 79
catabolismo, 82, 83
como precursora de glicina, 94, 95
fosforilação, 114, 116
serina hidroximetiltransferase, catálise, 78, 94, 95, 96, 97
serotonina, 90
biossíntese, 92–3
metabolismo, 92
SIDS (síndrome da morte súbita infantil), 60, 61
sinaptotagmina, como sensor de cálcio para secreção de
insulina, 112, 113
síndrome carcinoide, 92
síndrome CDPX2, 73
síndrome CHILD, 73
síndrome da morte súbita infantil (SIDS), etiologia, 60, 61
síndrome de Crigler-Najjar, etiologia, 99, 102, 103
síndrome de Donohue, 114
síndrome de Fanconi-Bickel, 55, 112, 113
etiologia, 50, 51, 112
síndrome de Gilbert, etiologia, 99
síndrome de Happle, 75
síndrome de Lesch-Nyhan, etiologia, 96
síndrome de Rabson-Mendenhall, etiologia, 114, 115
síndrome de Reye, 106, 107
critérios diagnósticos, 106
etiologia, 106, 107
síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), 72, 73
síndrome de Stein-Leventhal, 114
síndrome de Zellweger, etiologia, 72
síndrome do ovário policístico, 114
síndrome Richner-Hanhart *ver* tirosinemia, tipo II

síndrome semelhante à de Reye, 106
síntese do glicogênio estimulada por insulina, 46
mecanismos, 108–9
sinvastatina, 73
sistema de clivagem da glicina, 82, 83
sistema microsomal de oxidação do etanol (SMOE), fun-
ções, no metabolismo do etanol, 100, 101
SMOE (sistema microsomal de oxidação do etanol), 100,
101
Sn-mesoporfirina (mesoporfirina com estanho), 98, 99
Sn-mesoporfirina, 98, 99
sorbitol, como inibidor da aldose redutase, 102, 103
sorbitol desidrogenase, catálise, 103
sorbitol, metabolismo, 102–3
SPA (substrato proteico associado), 108
SRI-1 *ver* substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1)
STAR (proteína reguladora aguda de esteroide), 72
Streptococcus mutans e xilitol, 102
suberilglicina, biossíntese, 60, 61
substrato cinase C rico em alanina miristoilada
(MARCKS), 113
substrato proteico associado (SPA), 108
substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1)
e diabete melito, 114, 115
funções, 108, 109
inibição pelo FNT-α no diabete, 116, 117
succinato desidrogenase, 39
catálise, 12
funções, na cadeia respiratória, 10
inibição, 15
succinato, biossíntese, 37
succinil acetona
acúmulo, 90
inibição de porfobilinogênio sintase (PBG sintase), 88,
99
succinil-CoA
biossíntese, 36, 52, 53, 100, 101
condensação, 98, 99
succinil-CoA sintetase, 39
catálise, 12, 94
sucrose, dose média diária, 104
sulfanilúrias, 113
sulfato, 93
6-sulfatoximetilatonina, biossíntese, 92, 93
synip, 108, 109
TDO *ver* triptofano 2,3-dioxigenase (TDO)
tecido adiposo
ácidos graxos livres, 58
biossíntese de triacilglicerol, 28, 36, 50, 51
lipogênese, 32
metabolismo, 116
mobilização de ácidos graxos, 58, 59, 62
resistência à insulina, 59, 116–17
tenoiltrifluoroacetona, inibição da transferência de elétrons,
15
teoria quemiosmótica, 14
terapia com genes, deficiência de OTC, 75
terapia fotodinâmica (TFD), tratamento de câncer, 98
termogênese, *ver* proteína desacopladora (UCP), 15
testes, biossíntese de hormônios sexuais, 72
testosterona, biossíntese, 72
tetraidrobiopterina, biossíntese, inadequada, 88, 90
tetraidrofolato (THF), biossíntese, 94, 95, 96, 97
tetrametil-*p*-fenildiamina (TMPD), em estudos da cadeia
respiratória, 15
TFD (terapia fotodinâmica), 98
THF (tetraidrofolato), 94, 95, 96, 97
tiazolidinedionas (TZDs), 59
timidilato sintase, catálise, 96, 97
timidilato sintase, dUrd como marcador para inibição, 97
tirosina
biossíntese, 78, 79
fosforilação, 114, 116
metabolismo, 90–1
tirosina 3-monooxigenase, inibição, 90
tirosina aminotransferase, anomalia recessiva, 90
tirosina-cinase, supressão, 114
tirosinemia
tipo I
etiologia, 88, 89, 90, 91
tratamento, 90
tipo II, etiologia, 90, 91
tipo III, etiologia, 90, 91
tirosinemia hepatorenal *ver* tirosinemia, tipo I
tirosinemia oculocutânea *ver* tirosinemia, tipo II
tiroxina, 90
TMPD (tetrametil-*p*-fenildiamina), 15
tolcapone, 90
α-toxina, 76, 77
transdução de sinal, insulina, 108–9
transferência de elétrons
inibição, 15
processos, 14
transfusões sanguíneas e 2,3-bisfosfoglicerato, 26

transportador de frutose, GLUT5, 104
transportador de tricarbóxilato, 76
transportadores de glicose (GLUT)
funções, 18, 48
GLUT1
em eritrócitos, 48
no músculo esquelético, 52
GLUT2, 41, 48, 112, 119
anormal, 50, 112, 113
GLUT3, no nervo, 64
GLUT4, 48, 115
no músculo esquelético, 52, 114
no tecido adiposo, 58, 59, 110, 114
translocação, 28, 108, 109, 116, 117
GLUT5, transporte de frutose, 104
no músculo esquelético, 52
translocação inadequada no diabete, 114, 116
transporte de glicose
insulina no, 18
mecanismos, 48, 49
na síntese de triacilglicerol, 28
para dentro de hepatócitos, 50, 51
transporte de oxigênio, nos eritrócitos, 26–7
transporte de prótons
inibição, 15
processos, 14
transtorno afetivo sazonal, 92
transtornos afetivos
etiologia, 92
hipótese da amina, 92
trans-Δ²-enol CoA isomerase, catálise, 66, 67
tratamento da icterícia neonatal com Sn-mesoporfirina,
98, 99
treonina, catabolismo, 82, 83
triacilgliceróis, 116, 117
biossíntese, 28–9, 30–1, 36, 50, 51, 86–7
cetogênese, 62, 63
lipólise, 58, 59
metabolismo, 38–9
no diabete, 110
triacilglicerol lipase *ver* lipase sensível a hormônio (HSL)
triacilglicerol-ciclo dos ácidos graxos, mecanismos, 58,
59, 60
trifosfato de adenosina (ATP), 44, 50, 56, 93
aeróbia, produção, 52–3
anaeróbia, produção, 52
biossíntese, 10, 12–15, 24–5, 38–9, 64–5, 94
como substrato, 54
estrutura, 12
inibição da fosfofrutocinase-1, 32
inibição da glicólise, 22, 48, 49
no fígado, 106, 107
no metabolismo da glicose, 18, 20–1
trifosfato de deoxiadenosina (dATP), biossíntese, 94
trifosfato de deoxicitidina (dCTP), biossíntese, 96, 97
trifosfato de deoxiguanosina (dGTP), biossíntese, 94
trifosfato de deoxitimidina (dTTP), biossíntese, 96, 97
trifosfato de guanosina (GTP), 56, 108
biossíntese, 12, 21, 94
como substrato, 54
trifosfato de uridina (UTP)
biossíntese, 96, 97
reações, com glicose 1-fosfato, 40, 41
triglicerídeos *ver* triacilgliceróis
triodotironina, 90
trimetoprima, 95, 97
triose-cinase, catálise, 104, 105
triose-fosfatos, biossíntese, 20
tripalmitina
biossíntese, 50, 51
hidrólise, 38, 58, 59
triparanol, 73
triptofano, 90
catabolismo, 82, 83
metabolismo, 92–3
no tratamento da depressão, 92
oxidação, 94, 95
triptofano 2,3-dioxigenase (TDO), 92, 93
catálise, 82
triptofano hidroxilase, 92
triptofano prolase *ver* triptofano 2,3-dioxigenase (TDO)
tumores, 90
tumores de pele, tratamento, 98
TZDs (tiazolidinedionas), 59
ubiquinol, na cadeia respiratória, 14, 15
ubiquinona
funções, na oxidação de ácidos graxos, 60, 61
na cadeia respiratória, 14, 15
precursores, 72, 73
UDP (difosfato de uridina), 96, 97
UDP glicuronato *ver* difosfato de uridina glicuronato
UDP-glicuronil transferase, 98
UDP-*N*-acetilgalactosamina, 116
UDP-*N*-acetilglicosamina, 116

UMP (monofosfato de uridina), 96, 97
 ureia, 76, 77
 biossíntese, 74–5
 uridina difosfato glicose (UDP glicose), biossíntese, 40, 41
 urobilina, biossíntese, 98, 99
 urobilinogênio, biossíntese, 98, 99
 uroporfirinogênio I, biossíntese, 98, 99
 uroporfirinogênio III, biossíntese, 98, 99
 UTP *ver* trifosfato de uridina (UTP)
 valina
 catabolismo, 52, 53
 oxidação, 80, 81
 vanadato, como inibidor da proteína tirosina fosfatase, 114, 115

 via da biossíntese de hexoxamina, 116
 via da indoleamina, 92, 93
 via da pentose fosfato
 e biossíntese de NADPH, 32–3, 86, 87
 e glicólise, 50–1
 enzimas na, 10
 mecanismos regulatórios, 32
 na biossíntese de ácidos graxos, 30
 no fígado, 32, 33
 nos eritrócitos, 32, 33
 via da quinurenina, 92, 93
 via de resgate de metionina, 94, 95
 via glicuronato/xilulose, mecanismos, 102, 103
 via PDK/PKB, 109

 vias de resgate para purinas e pirimidinas, 96
 vias metabólicas
 dependência mútua na síndrome de Reye, 106, 107
 distribuição subcelular, 10–11
 vitamina B₁₂, 82
 e “armadilha metil-folato”, 94, 95
 e acidúria metilmalônica, 88
 vitamina B₆
 deficiência, 92
 e catabolismo de homocisteína, 95
 vitamina D, precursores, 72, 73
 VLCAD (cadeia muito longa de acil CoA deidrogenase), 60, 61
 VLDLs *ver* lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs)

 VMA (ácido vanililmandélico), 90, 91
 wortmannin, atividade inibitória, 108, 109, 114
 xanturenato, 93
 xilitol
 biossíntese, 102, 103
 metabolismo, 102–3
 prevenção da cárie dentária, 102
 xilulose 5-fosfato, 50, 51
 biossíntese, 102, 103
 XMP (monofosfato de xantina), 94
 zimosterol, biossíntese, 73
 zona fasciculada, biossíntese de cortisol, 72
 zona glomerulosa, biossíntese de aldosterona, 72
 zona reticular, biossíntese de cortisol, 72

