

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
 CURSO NUTRIÇÃO E METABOLISMO
 DISCIPLINA RMN 4005 AULA 3/8/2020

VITAMINAS E COENZIMAS

O objetivo da aula é o de apresentar as vitaminas hidrossolúveis, do complexo B, como precursoras de coenzimas, moléculas estas que desempenham funções bastante específicas no metabolismo. Coenzimas são participantes obrigatórios de certas reações enzimáticas, exatamente aquelas para as quais a reatividade própria das enzimas é insuficiente para criar um “mecanismo” para que a transformação metabólica ocorra. Desta maneira, verifica-se que cada coenzima participa de um tipo específico de reação química, muitas vezes independentemente de se tratar de metabolismo de carboidrato, de lipídeo ou de aminoácido. As manifestações da carência nutricional de qualquer das vitaminas do complexo B revelam que alguma etapa das vias metabólicas comprometidas depende de mecanismo de reação envolvendo a coenzima formada a partir daquela vitamina. O quadro abaixo é ilustrativo destas correlações:

<u>MECANISMOS DE REAÇÕES ENZIMÁTICAS</u> <u>VITAMINAS E COENZIMAS</u>		
<u>VITAMINA</u>	<u>COENZIMA</u>	<u>GRUPO TRANSFERIDO</u>
Tiamina (B1)	TPP	CHO
Riboflavina (B2)	FAD; FMN	e ⁻ ; Hidreto (:H ⁻)
Niacina; Ác. Nicotínico	NAD; NADP	Hidreto
Ácido Pantotênico	CoA	Acila
Piridoxina (B6)	PLP	RNH ₂
Vit. B12	Coenz. B12	H e Alquila
Biotina	Biocitina	CO ₂
Ác. Fólico	THF	"1C"

Vitamina + n ATP ----> Coenzima

Apoenzima + Coenzima ----> Holoenzima

O quadro ainda mostra duas propriedades gerais das coenzimas. 1- A vitamina precursora deve ser modificada estruturalmente, para adquirir a função de coenzima, o que ocorre com gasto de um ou mais ATP que agem como doadores de grupos fosfato (fosforilação) ou de AMP

(adenilação). 2- As enzimas dependentes de coenzima são inativas (apoenzima) enquanto não ligarem a coenzima, manifestando atividade apenas quando ligadas (holoenzimas).

As vitaminas do complexo B não se acumulam no organismo, com exceção da vitamina B12, que fica armazenada no fígado. Quando em excesso na dieta, estas vitaminas são eliminadas pela urina e fezes, permanecendo no organismo apenas a porção transformada em coenzima.

Apesar dos cofatores enzimáticos inorgânicos, alguns mostrados na tabela abaixo, não serem estruturalmente correlacionados às coenzimas, é interessante mencioná-los no contexto desta aula por terem também papel fundamental em várias vias metabólicas. Além disto ilustram o fato de que algumas enzimas, por não terem reatividade própria para promover a catálise de certas transformações químicas, precisam formar complexos com íons metálicos para manifestar atividade catalítica. A tabela dá exemplos de algumas destas enzimas e seus cofatores obrigatórios.

COFATORES ENZIMÁTICOS

Cu ⁺⁺	Citocromo oxidase
Fe ⁺² ; Fe ⁺³	Cit. oxidase; Catalase; Peroxidase
K ⁺	Piruvato quinase (PK)
Mg ⁺⁺	Hexoquinase; Gluc-6-P-ase; PK
Mn ⁺⁺	Arginase
Mo	Dinitrogenase
Ni ⁺	Urease
Se	Glutathiona Peroxidase
Zn ⁺⁺	Anidrase CO ₂ ; Carboxipeptidases; ECA

Por exemplo, a presença de íons Mg⁺⁺ é obrigatória em praticamente todas as reações de fosforilação ou adenilação em que os grupos transferidos são doados pelo ATP.

Esta aula, que antecede o estudo mais detalhado das vias metabólicas dos principais compostos dos organismos vivos, procura introduzir o conceito de coenzima como molécula capaz de desempenhar função específica e insubstituível, cada uma criando mecanismo de reação que segue padrão conhecido da química orgânica. A aula só tem sentido como preparatória para o estudo de metabolismo, e pressupõe duas atividades:

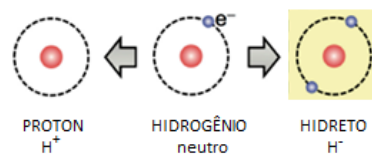
a) Leitura do material oferecido no [arquivo pdf anexo](#), que descreve características relevantes de cada vitamina e coenzima correspondente. [Livros de bioquímica](#) e material disponível na [internet](#) podem ampliar o conteúdo do arquivo disponibilizado como anexo. Para esclarecer possíveis dúvidas, há informação oferecida como Material Acessório.

b) Após as leituras preparatórias, algumas **questões devem ser respondidas** sobre o papel das vitaminas do complexo B como precursoras das coenzimas. Esta atividade pressupõe participação ativa do aluno no processo de entendimento do assunto, inclusive com busca de informação adicional em alguns casos.

Material Acessório

1) Oxidação/redução: um átomo ou molécula sofre oxidação quando doa elétrons para um aceptor, seja um átomo ou molécula. Diz-se, portanto, que o aceptor sofre redução. Em muitas das oxidorreduções associadas a processos metabólicos, os elétrons migram em direção ao O_2 , agente oxidante forte considerado o aceptor final de elétrons. Na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, por exemplo, os elétrons chegam ao O_2 após passarem por diferentes moléculas carreadoras que sofrem alternativamente redução, quando recebem o(s) elétron(s), e oxidação, *regenerando-se* quando doam os elétrons recebidos. Energia é liberada no processo de transporte de elétrons, que depende da carga do elétron, da diferença de potencial de oxidorredução das moléculas envolvidas e de suas respectivas concentrações.

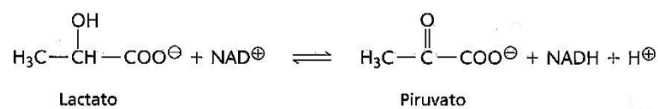
2) Íon hidreto: um átomo de H é composto por um próton e um elétron, sendo neutro. Este elétron ocupa orbital 1s, que pode conter até 2 elétrons. Quando o átomo de H perde seu elétron forma-se um próton, H^+ , como ocorre na ionização dos ácidos. Quando um átomo de H recebe um elétron adicional em seu orbital 1s, forma-se um *íon hidreto*, que corresponde a um par de elétrons. Em solução, ou em tecidos vivos, os elétrons não existem soltos mas ligados a algum átomo ou molécula. Íon hidreto é um agente redutor por excelência.



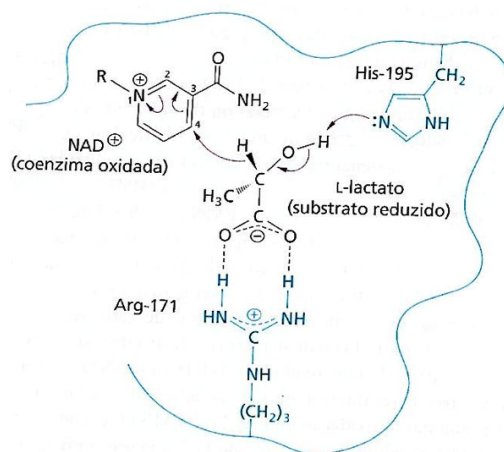
3) Carbânion/carbocátion/radical: a ruptura de uma ligação química covalente pode ocorrer de duas maneiras, por homólise ou heterólise. No primeiro caso, cada átomo envolvido na ligação original fica com um elétron da ligação rompida, gerando dois radicais (R^\cdot) que podem ser iguais ou diferentes. Na heterólise, um dos átomos retém o par de elétrons da ligação, gerando um carbânion (R^-), e o outro átomo fica com um orbital vago (R^+); apenas moléculas capazes de estabilizar estes intermediários carregados, extremamente reativos, podem sofrer heterólise.

Carbânions podem reagir com centros eletrofílicos, como carbonos de grupos carbonila de β -cetoácidos, sendo esta uma propriedade relevante da coenzima TPP, tiamina pirofosfato.

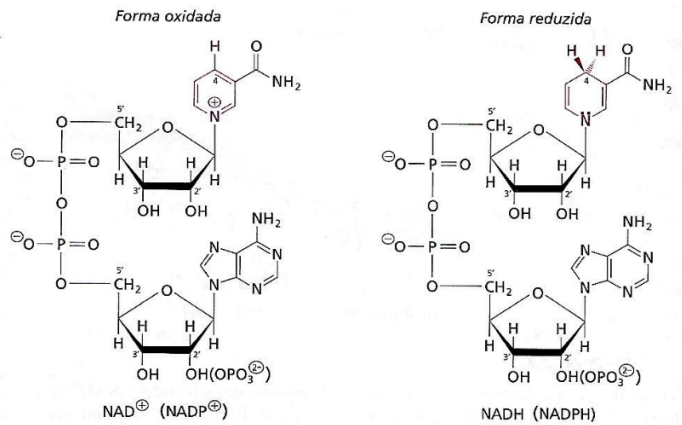
4) Exemplo de mecanismo de reação enzimática com participação de coenzima: a oxidação de lactato em piruvato, catalisada pelo lactato desidrogenase, requer a participação da coenzima NAD^+ , mostrada no diagrama abaixo. Dependendo das concentrações relativas de piruvato e lactato no meio de reação, e das formas oxidada e reduzida da coenzima, pode ocorrer redução de piruvato em lactato, com consumo de equivalentes redutores de $\text{NADH} + \text{H}^+$ e produção concomitante da forma oxidada NAD^+ . Como em todas as reações de oxidorredução, redução de um composto é acompanhada de oxidação de outro



Comparativamente, em uma carbonila $\text{R}_2\text{-C=O}$ o átomo de C apresenta-se mais oxidado que em um álcool $\text{R}_3\text{-C-OH}$. Fica implícito na reação indicada acima que, nesta oxidorredução catalisada pela lactato desidrogenase, a enzima propriamente não sofre alteração pois, como catalisador, ela se regenera ao final da reação. O diagrama abaixo mostra que o papel da enzima em propiciar a reação é por aproximar e posicionar corretamente substrato e coenzima, além de funcionar como base para abstrair um próton do substrato. No diagrama, a representação parcial do centro ativo da enzima está em azul. A His_{195} , corretamente posicionada no sítio ativo da enzima, age como base, e a Arg_{171} interage eletrostaticamente com a carboxila do substrato para aproximá-lo corretamente da coenzima para que a transferência de elétrons ocorra. Se seguirmos a movimentação dos elétrons indicada pelas setas curvas (mecanismo da reação), perceberemos que os produtos NADH e piruvato serão formados. Eventualmente, a His_{195} libera o H^+ , regenerando a enzima.



As estruturas completas das formas oxidada e reduzida da coenzima estão indicadas abaixo. O nome Nicotinoamida Adenina Dinucleotídeo, NAD, reflete a existência de dois nucleotídeos unidos por ligação fosfodiéster, um com a base nitrogenada nicotinoamida derivada da vitamina niacina, e outro com adenina do ATP gasto na transformação de vitamina em coenzima. Notar a carga positiva do N do anel nicotinoamida da forma oxidada do NAD⁺, conjugada com a posição C₄ do anel e responsável por acomodar o par de elétrons doado pelo substrato na forma de íon hidreto.



Este exemplo, constituído pelo diagrama do mecanismo da reação catalisada pela lactato desidrogenase e pelas estruturas das formas oxidada e reduzida da coenzima participante, ilustra o papel das vitaminas em originar moléculas reativas, as coenzimas, que participam de reações enzimáticas de forma específica por apresentarem reatividades químicas definidas. Falta mencionar que as coenzimas, como as enzimas, são regeneradas ao completarem suas funções biológicas. No caso do produto NADH + H⁺, formado na oxidação de lactato em piruvato, o NAD⁺ será regenerado quando os elétrons do NADH + H⁺ forem passados para a cadeia transportadora de elétrons, em direção ao O₂.