

QBQ0204 Bioquímica: Estrutura de Biomoléculas e Metabolismo

Guia de estudos

Aula 8: Lipídios

Seguindo o padrão adotado temos as leituras básica, complementar e avançada, retiradas de A. Marzzocco e B. B. Torres - Bioquímica Básica, 4ª ed. (Guanabara, 2015) e D.L. Nelson e M.M. Cox - Princípios de Bioquímica de Lehninger, 7ª ed. (Artmed, 2018). Observe que as leituras dessa aula contemplam a estrutura de lipídios assim como as membranas biológicas. No caso das leituras complementares há uma para cada um desses temas, retirados do livro Princípios de Bioquímica de Lehninger.

Apesar disto, a presença de fibras na alimentação resulta em efeitos fisiológicos benéficos (Seção 18.2.3).

As funções dos carboidratos são bastante diversificadas, incluindo a sustentação (celulose nos vegetais, quitina nos animais) e a reserva (glicogênio nos animais, amido nos vegetais), além de poderem estar ligados a lipídios e proteínas, formando os glicolipídios e as glicoproteínas, componentes de membranas (Seção 7.3).

6.2 Estrutura de lipídios

Início leitura básica

Os lipídios (*lipos*, em grego, significa gordura) constituem uma classe de compostos caracterizados por sua alta solubilidade em solventes orgânicos e por serem praticamente insolúveis em água. Apresentam estrutura bastante variada e exercem diversas funções biológicas, como reservas de energia e componentes de membranas e outras estruturas celulares; eles próprios ou seus derivados têm também função de vitaminas e hormônios. São indispensáveis na dieta dos seres humanos, por incluírem os ácidos graxos essenciais (Seção 16.6) e as vitaminas lipossolúveis.

6.2.1 Ácidos graxos

Os *ácidos graxos* são ácidos monocarboxílicos, geralmente com uma cadeia carbônica longa, com número par de átomos de carbono e sem ramificações, podendo ser saturada ou conter uma insaturação (*ácidos graxos monoinsaturados*) ou duas ou mais insaturações (*ácidos graxos poli-insaturados*). O grupo carboxila constitui a região polar e a cadeia carbônica, a parte apolar (Figura 6.6).

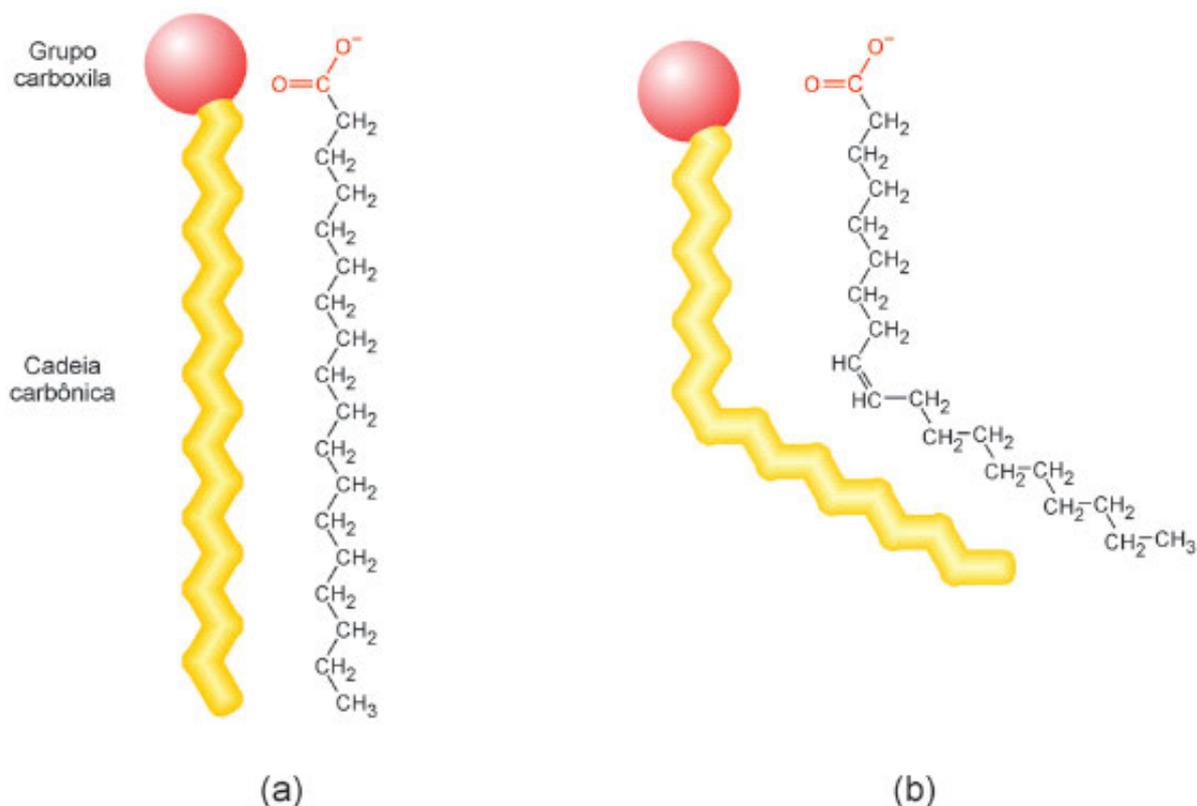


Figura 6.6 Estrutura de dois ácidos graxos com 18 carbonos: ácido esteárico, saturado (a) e ácido oleico, insaturado (b). A presença da dupla ligação *cis* resulta em uma dobra na molécula. À esquerda das fórmulas estruturais, estão as suas representações tridimensionais.

Os nomes triviais dos ácidos graxos², em geral, derivam-se das fontes onde são encontrados em abundância. Assim, ácido palmítico do óleo de palma (ou azeite de dendê), ácido oleico do óleo de oliva, linoleico e linolênico do óleo de linhaça etc. Os ácidos graxos mais comuns são os de 16 e 18 carbonos (Tabela 6.1). Os átomos de carbono podem ser indicados por números ou por letras. A numeração inicia-se no grupo carboxila (carbono 1 ou C₁) e aumenta em direção à extremidade oposta, formada pelo grupo metila. No sistema de denominação por letras, o carbono 2 é o carbono α , o carbono 3 é o carbono β e assim por diante, e o carbono do terminal CH₃ é o carbono ω (ômega, a última letra do alfabeto grego), também denominado carbono *n* (Figura 6.7).

Para a identificação da posição das duplas ligações na cadeia carbônica, empregam-se diferentes sistemas de representação.

No sistema *delta* (Δ), adota-se a numeração convencional dos átomos de carbono, a partir da extremidade carboxila e todas as duplas ligações do ácido graxo são identificadas. Cada dupla ligação é representada pelo símbolo Δ , seguido pelo

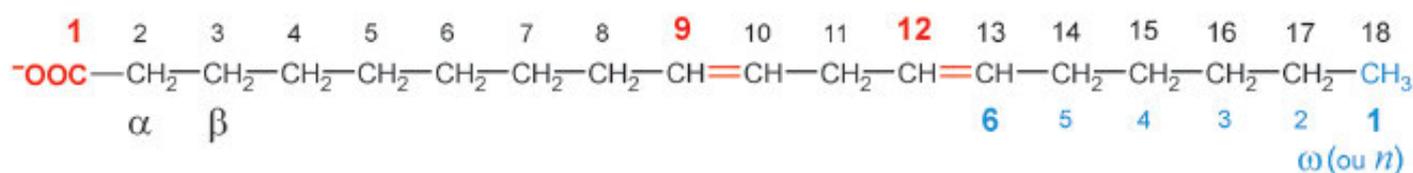
número do átomo de carbono mais próximo da carboxila (C₁) que participa da dupla ligação. Por exemplo, uma dupla ligação entre os carbonos 9 e 10 é representada por Δ₉ ou Δ⁹.

Tabela 6.1 Ácidos graxos naturais mais comuns.

Saturados		Número de átomos de carbono		Sistemas de abreviação		
Insaturados		Número de insaturações	Δ	ω	n	
Mirístico	14					
Palmítico	16					
Esteárico	18					
Araquídico	20					
Lignocérico	24					
Palmitoleico	16	1	16:1 Δ ₉	16:1 ω-7	16:1 n-7	
Oleico	18	1	18:1 Δ ₉	18:1 ω-9	18:1 n-9	
Linoleico	18	2	18:2 Δ _{9,12}	18:2 ω-6	18:2 n-6	
α-Linolênico ¹	18	3	18:3 Δ _{9,12,15}	18:3 ω-3	18:3 n-3	
γ-Linolênico ¹	18	3	18:3 Δ _{6,9,12}	18:3 ω-6	18:3 n-6	
Araquidônico	20	4	18:4 Δ _{5,8,11,14}	18:4 ω-6	18:4 n-6	

¹A denominação usualmente adotada para as duas espécies de ácido linolênico não obedece às regras de nomenclatura estabelecidas e segue um critério peculiar: quando a dupla ligação mais próxima da extremidade metila é do tipo ω-3, o ácido é o α-linolênico e quando é do tipo ω-6, é o γ-linolênico, porque a ligação ω-6 dista três carbonos (“contados” como α, β e γ) da dupla ligação ω-3.

Ácido linoleico – 18:2 Δ_{9,12} (ou 18:2 Δ^{9,12}) ou 18:2 ω-6 ou 18:2 n-6



Ácido α-linolênico – 18:3 Δ_{9,12,15} (ou 18:3 Δ^{9,12,15}) ou 18:3 ω-3 ou 18:3 n-3

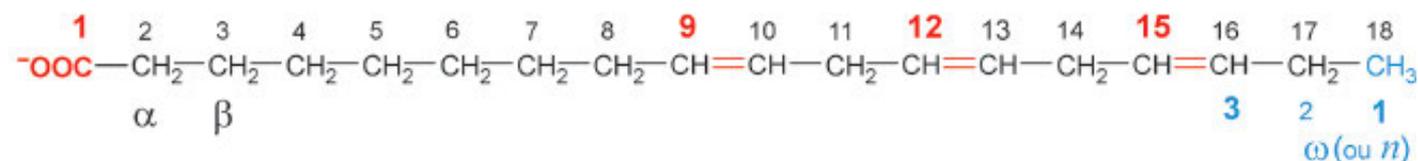


Figura 6.7 Sistemas de representação dos ácidos graxos insaturados, ilustrados por esquemas dos ácidos linoleico e α-linolênico — estão indicados os números e as letras atribuídos aos carbonos, a posição das duplas ligações e as diferentes abreviações dos ácidos graxos, de acordo com os sistemas vigentes.

O sistema ω e o sistema n diferem unicamente pela letra (ω ou n) atribuída ao carbono do grupo CH₃. Nos dois sistemas, a contagem dos átomos de carbono inicia-se no grupo CH₃, cujo carbono (carbono ω ou carbono n) passa a ser de número 1 e apenas uma dupla ligação do ácido graxo é identificada. A dupla ligação mais próxima da extremidade metila recebe um número igual ao número do átomo de carbono mais próximo do carbono ω (ou n) que forma a dupla ligação, numerando-se os carbonos sempre a partir do carbono ω (ou n). Assim, ácidos graxos do tipo ω-3 (ou n-3) têm uma dupla ligação entre os carbonos 3 e 4 e aqueles do tipo ω-6 (ou n-6) têm uma dupla ligação entre os carbonos 6 e 7 (Figura

6.7).

O sistema Δ permite identificar a posição de *todas* as insaturações presentes no ácido graxo, especificando, sem ambiguidade, cada molécula, enquanto os sistemas ω e n revelam apenas a posição da dupla ligação mais próxima do grupo metila terminal. As designações ω -3 e ω -6 geralmente não são acompanhadas da indicação do número de átomos de carbono e nem do número de insaturações, de modo que englobam duas famílias de ácidos graxos e não apenas um deles.

Um ácido graxo costuma ser representado por uma abreviação que indica o número de átomos de carbono, seguido por dois-pontos, o número de duplas ligações e a posição das insaturações na cadeia de carbono, posição esta que pode ser mostrada segundo um dos sistemas descritos, sendo o sistema *delta* (Δ), o mais adequado. O *ácido linoleico*, que tem 18 carbonos e duas insaturações, uma entre os carbonos 9 e 10 e a outra entre os carbonos 12 e 13, pode ser abreviado por:



As propriedades físicas dos ácidos graxos e dos lipídios deles derivados dependem da ocorrência ou não de insaturações na cadeia de hidrocarboneto e do seu comprimento. As cadeias dos ácidos graxos *saturados* são flexíveis e distendidas, podendo associar-se extensamente umas com as outras por meio de interações hidrofóbicas (Figura 6.8 a). Os ácidos graxos *insaturados* naturais têm, quase sempre, duplas ligações com configuração geométrica *cis*, isto é, os átomos de hidrogênio dispõem-se do mesmo lado da dupla ligação (Figura 6.6 b) — a dupla ligação *cis* produz uma dobra rígida na cadeia, o que determina a formação de agregados menos compactos e, portanto, menos estáveis (Figura 6.8 b). O comprimento da cadeia também interfere no grau de interação entre moléculas de ácidos graxos, que é tanto maior quanto mais longa for a cadeia. A intensidade de associação entre as moléculas de ácidos graxos reflete-se no valor do seu ponto de fusão, já que a passagem do estado sólido para o líquido envolve ruptura parcial de interações intermoleculares. De modo geral, a temperatura de fusão dos ácidos graxos diminui com o número de insaturações e aumenta com o comprimento da cadeia, como mostram os exemplos da Tabela 6.2.

O ácido esteárico (saturado) e o ácido oleico (uma insaturação), ambos com 18 carbonos, têm pontos de fusão muito diferentes. Por outro lado, o ponto de fusão do ácido esteárico é pouco maior do que o ponto de fusão do ácido palmítico, que tem dois carbonos a menos. Assim, a presença de uma dupla ligação em ácidos graxos com o mesmo número de carbonos reduz drasticamente o ponto de fusão, enquanto um número menor de carbonos leva a um decréscimo menor — o efeito das insaturações é maior do que aquele do comprimento da cadeia.

A consistência dos ácidos graxos (e seus derivados) à temperatura ambiente é uma consequência das suas propriedades: ácidos graxos saturados com mais de 14 carbonos são sólidos e, se possuem pelo menos uma dupla ligação, são líquidos. O grau de fluidez das membranas biológicas depende, então, do tipo de ácido graxo presente nos seus lipídios estruturais.

Ácidos graxos livres são pouco encontrados nos organismos; mais frequentemente estão ligados a um álcool, que pode ser o glicerol ou a esfingosina. Os lipídios resultantes no primeiro caso, são os triacilgliceróis e os glicerofosfolipídios; no segundo caso, são os esfingolipídios (Figura 6.9).

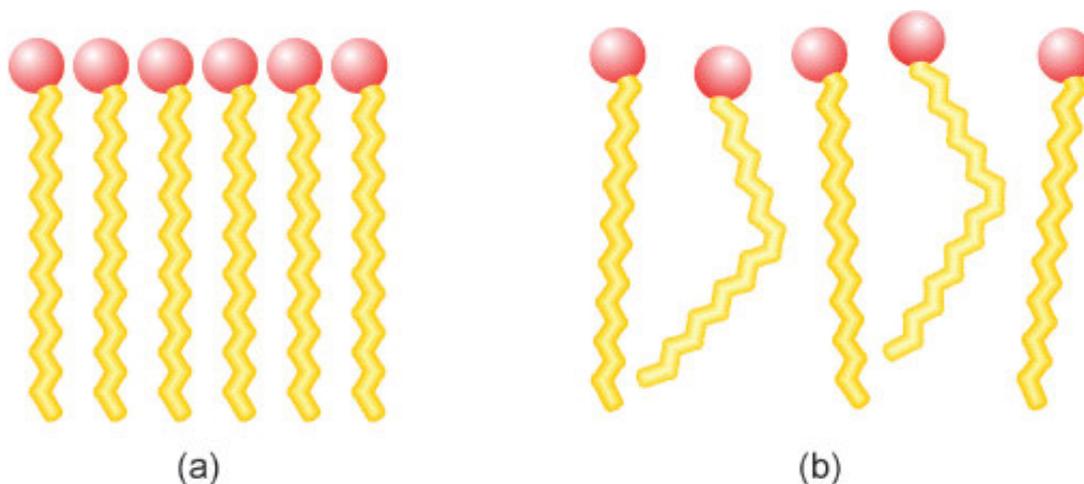


Figura 6.8 Interação entre moléculas de ácidos graxos saturados (a) e entre saturados e insaturados (b). A presença de duplas ligações reduz o grau de interação entre moléculas vizinhas.

Tabela 6.2 Temperatura de fusão de ácidos graxos.

Ácido graxo	Número de carbonos	Número de insaturações	Temperatura de fusão (°C)
Esteárico	18	0	69,6
Oleico	18	1	13,4

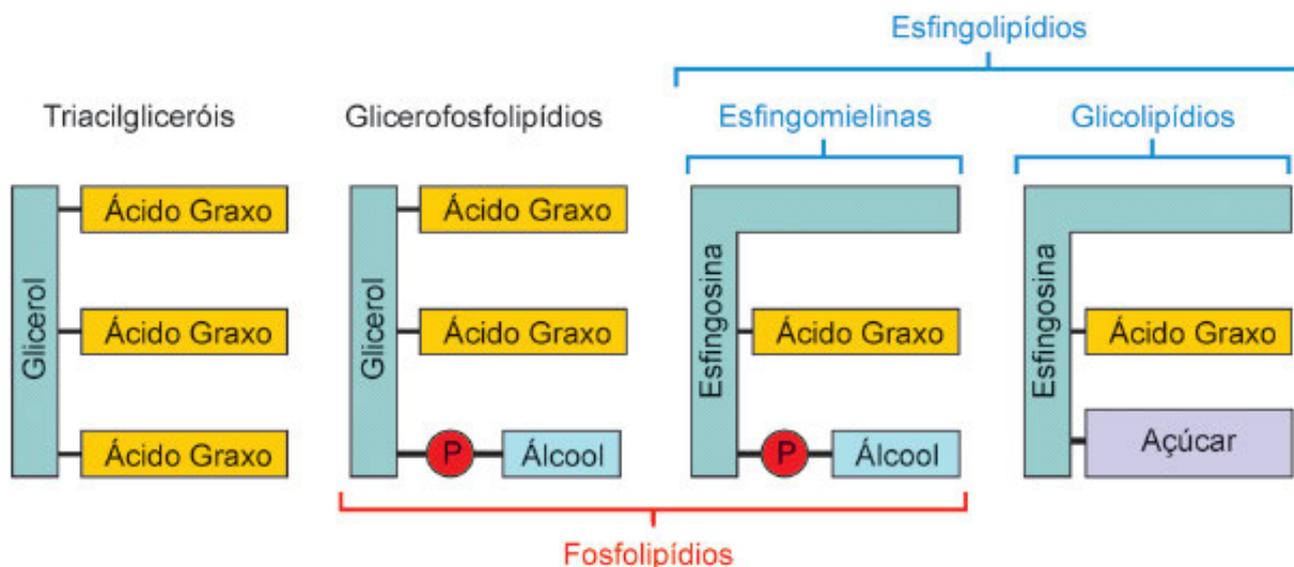


Figura 6.9 Esquema geral de lipídios que contêm ácidos graxos. P = grupo fosfato.

6.2.2 Triacilgliceróis

Os lipídios mais abundantes na natureza são os *triacilgliceróis* (também denominados *triglicerídios* ou *triglicérides*), constituídos por três moléculas de ácidos graxos esterificadas a uma molécula de glicerol, ou seja, apresentam três grupos *acila*³ ligados a glicerol (Figura 6.10). Compostos contendo um grupo acila (*monoacilgliceróis*) ou dois destes grupos (*diacilgliceróis*) e glicerol encontram-se em quantidades pequenas nas células, existindo como intermediários de vias de síntese e degradação de lipídios.

As *gorduras animais* e os *óleos vegetais* são misturas de triacilgliceróis, que diferem na sua composição em ácidos graxos e, conseqüentemente, no seu ponto de fusão. Os triacilgliceróis das gorduras animais são ricos em ácidos graxos saturados, o que atribui a esses lipídios uma consistência sólida à temperatura ambiente; os de origem vegetal, ricos em ácidos graxos insaturados, são líquidos. Os óleos vegetais são utilizados para a fabricação de margarinas por um processo de hidrogenação, que reduz parte de suas duplas ligações e os torna sólidos à temperatura ambiente. O valor nutricional de lipídios de origem animal ou vegetal está analisado na Seção 18.2.4.

Os triacilgliceróis podem ser hidrolisados, liberando ácidos graxos e glicerol. Se esta hidrólise é feita em meio alcalino, formam-se sais de ácidos graxos, os sabões, e o processo é chamado *saponificação*. Este é o princípio da fabricação de sabões a partir de gordura animal fervida em presença de NaOH ou KOH. Atualmente, os sabões vêm sendo substituídos por detergentes sintéticos (geralmente alquil benzeno sulfonatos) para a solubilização de materiais insolúveis em água, tanto na esfera doméstica como na industrial. O detergente SDS (Seção 2.8) é largamente empregado em laboratórios de pesquisa, para a solubilização de lipídios e para o isolamento de proteínas.

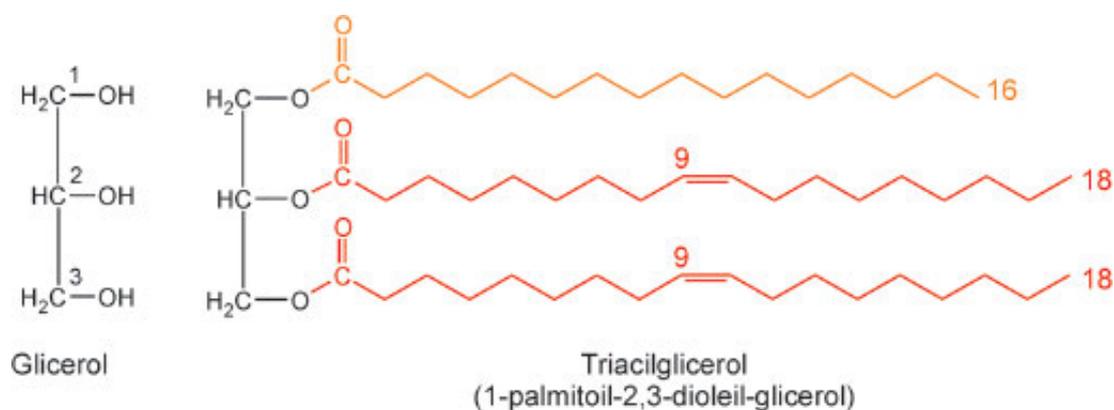


Figura 6.10 Triacilglicerol formado pela esterificação de um ácido palmítico e dois ácidos oleicos ao glicerol. Por simplificação, foi omitida a forma angular das cadeias insaturadas.

Os triacilgliceróis são reservas de energia

Os triacilgliceróis são compostos essencialmente apolares, pois as regiões polares de seus precursores (hidroxilas do

glicerol e carboxilas dos ácidos graxos) desaparecem na formação das ligações éster. O seu caráter fortemente hidrofóbico permite o armazenamento nas células sob forma praticamente anidra, ou seja, sem moléculas de água adsorvidas, as quais aumentariam muito o peso da reserva de energia (Tabela 21.2). Os triacilgliceróis constituem a maneira mais eficiente de armazenar energia nos seres vivos. Como são compostos altamente reduzidos, sua oxidação libera muito mais energia que a oxidação de quantidades equivalentes de carboidratos ou proteínas. Nos vertebrados, os triacilgliceróis são depositados no tecido adiposo, de localização subcutânea e visceral, que atua também como isolante térmico, na proteção contra choques mecânicos e na sustentação de órgãos.

6.2.3 Glicerofosfolípidios

Os *glicerofosfolípidios* são derivados do glicerol que contêm fosfato na sua estrutura. O glicerofosfolípido mais simples é o *ácido fosfatídico* (*fosfatidato* no pH fisiológico), composto por uma molécula de glicerol esterificada a dois ácidos graxos nos carbonos 1 e 2, e a ácido fosfórico no carbono 3. O fosfatidato, além de ser um componente menor de membranas celulares, atua como intermediário da síntese de triacilgliceróis (Seção 16.7) e dos outros glicerofosfolípidios.

Os glicerofosfolípidios mais comuns originam-se da esterificação, ao ácido fosfórico do fosfatidato, de moléculas polares variáveis (representadas por **X** na Figura 6.11). Os diferentes lípidios resultantes têm seus nomes derivados dos substituintes do fosfatidato; por exemplo, *etanolamina* e *colina* originam, respectivamente, *fosfatidiletanolamina* (também denominada *cefalina*) e *fosfatidilcolina* (ou *lecitina*). Em alguns glicerofosfolípidios, o ácido fosfatídico está ligado a outro ácido fosfatídico através de uma molécula de glicerol; são chamados de *difosfatidilgliceróis* ou *cardiolipinas*, por terem sido descobertos em músculo cardíaco. Os membros de cada categoria de glicerofosfolípidios diferem entre si pelo tipo de ácido graxo que ocupa as posições 1 e 2; geralmente, a posição 1 é ocupada por um ácido graxo saturado, e a posição 2, por um insaturado.

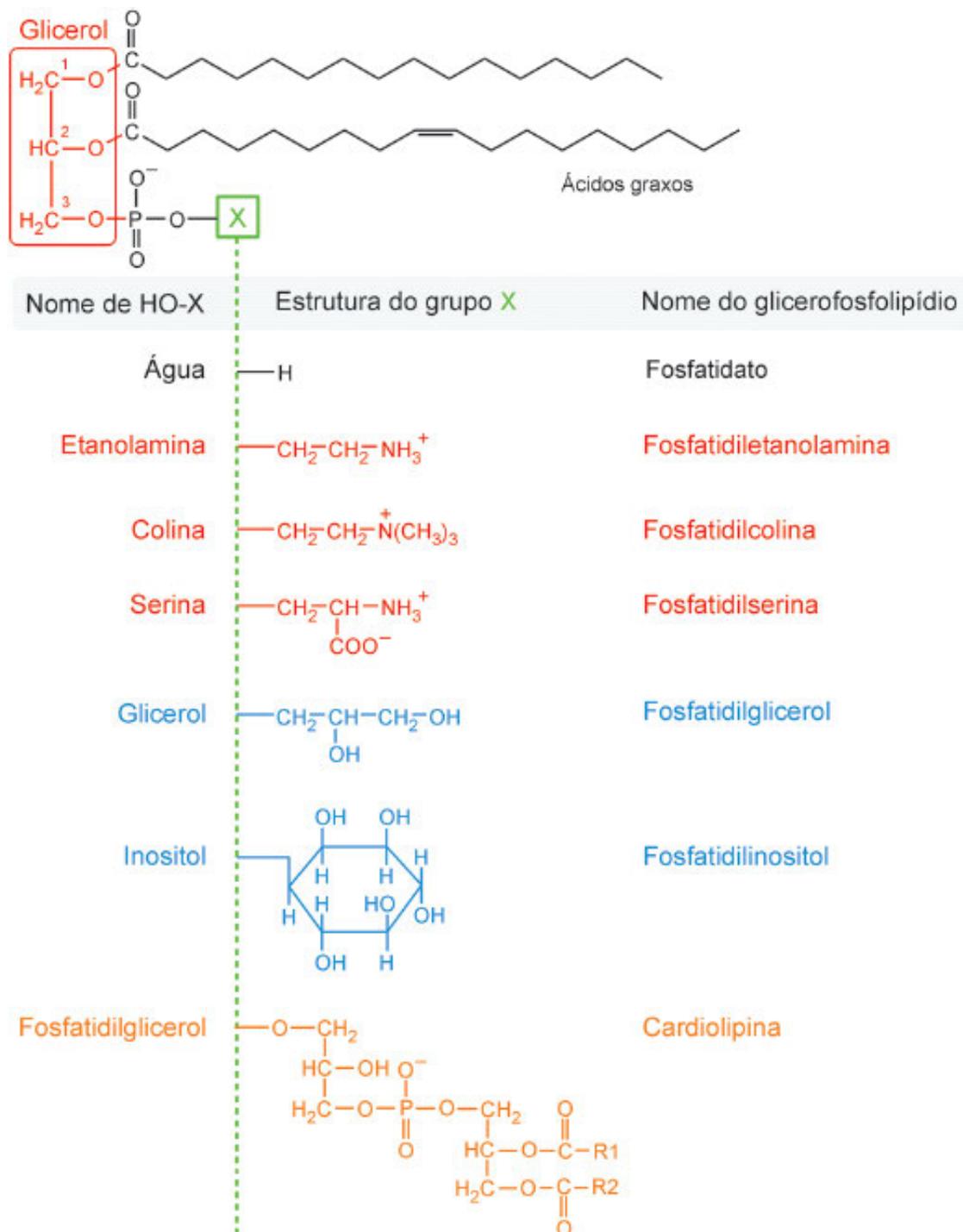


Figura 6.11 Glicerofosfolípidios. A porção hidrofílica de sua molécula consta do grupo fosfato unido por ligação éster a um outro grupo polar, variável, representado por X; as cadeias carbônicas dos ácidos graxos esterificados ao glicerol constituem a porção hidrofóbica.

Por conterem fosfato, os glicerofosfolípidios e as esfingomielinas (descritas na seção seguinte) são denominados *fosfolípidios* (Figura 6.9).

6.2.4 Esfingolipídios

A estrutura geral dos *esfingolipídios* (Figura 6.12) assemelha-se à dos glicerofosfolípidios. Todavia, os esfingolipídios não contêm glicerol e seu esqueleto básico é formado por um aminoálcool contendo uma longa cadeia de hidrocarboneto, que, mais frequentemente, é a *esfingosina*. O grupo amino da esfingosina liga-se a um ácido graxo por uma ligação amídica, originando *ceramida*. A ligação de uma estrutura polar ao carbono 1 da *ceramida* forma os esfingolipídios, que, de acordo com a natureza da estrutura polar, podem ser classificados em três tipos: esfingomielinas, cerebrosídeos e gangliosídeos.

Nas *esfingomielinas*, descobertas na bainha de mielina que envolve os axônios de neurônios, a porção polar é uma *fosforilcolina*. A presença do grupo fosfato nas esfingomielinas permite classificá-las, juntamente com os glicerofosfolípidios, como *fosfolípidios* (Figura 6.9).

Nos *cerebrosídeos*, a *ceramida* liga-se a um açúcar, que pode ser glicose ou galactose. Os *gangliosídeos* são ainda mais

complexos, por apresentarem uma região polar composta por oligossacarídeos, às vezes ramificados, com a inclusão de açúcares aminados nas extremidades. Os cerebrosídeos e os gangliosídeos são encontrados predominantemente no cérebro, ocorrendo em quantidades menores nos outros tecidos. São referidos conjuntamente, como **glicolipídios** (Figura 6.9).

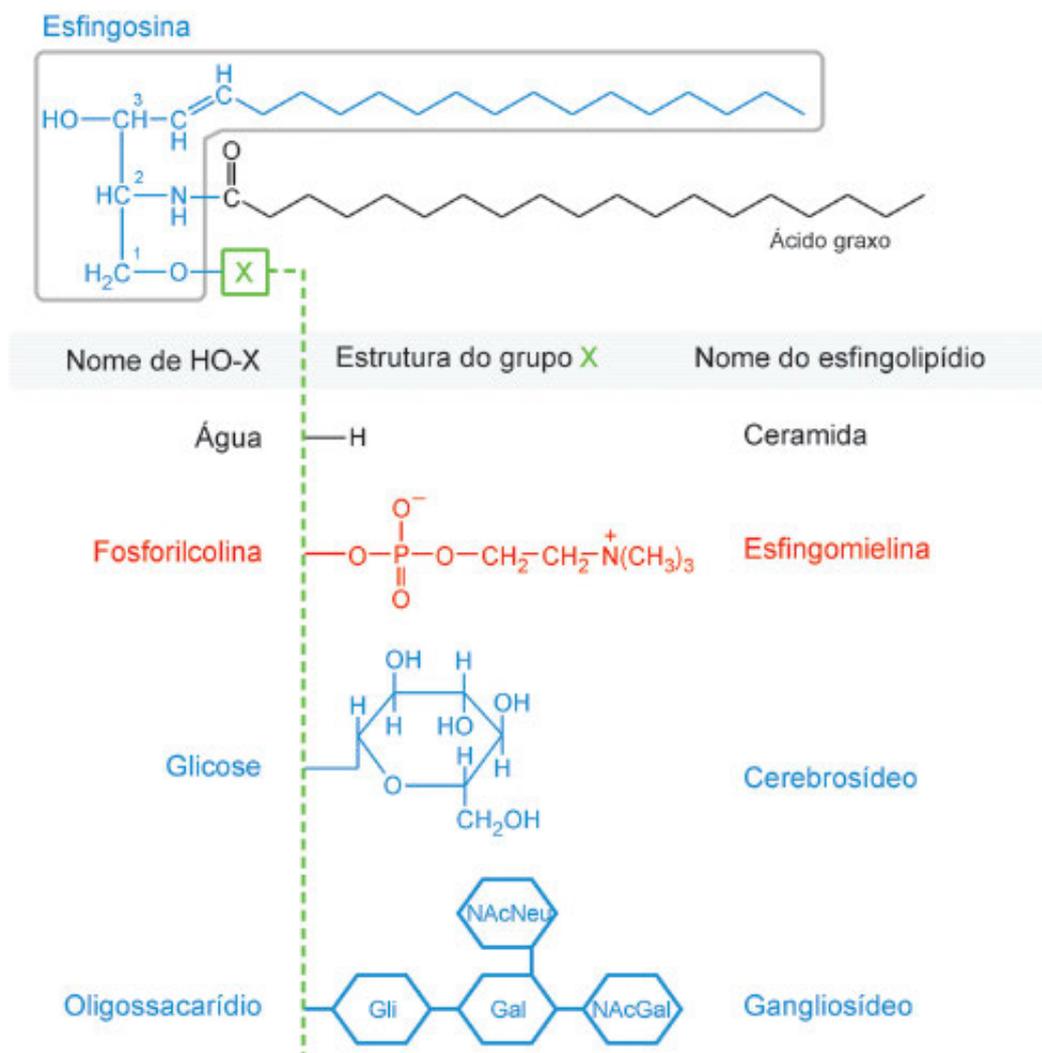


Figura 6.12 Esfingolípídios. Os membros desta classe de lipídios diferem quanto ao grupo polar (simbolizado por **X**) ligado à ceramida; a porção apolar da molécula dos esfingolípídios é formada pelas cadeias carbônicas da esfingosina e do ácido graxo, os componentes da ceramida. Os monossacarídeos componentes da cadeia de oligossacarídeos dos gangliosídeos são: glicose (Gli), galactose (Gal), N-acetil-galactosamina (NAcGal) e ácido N-acetilneurâmico ou ácido siálico (NAcNeu).

6.2.5 Esteroides

Os *esteroides* são lipídios que apresentam um núcleo tetracíclico característico em sua estrutura. O composto-chave deste grupo é o *colesterol* (Figura 6.13), não apenas por ser o esteroide mais abundante dos tecidos animais, como por servir de precursor à síntese de todos os outros esteroides, que incluem *hormônios esteroides* (hormônios sexuais e do córtex das glândulas suprarrenais), *sais biliares* e *vitamina D*. O colesterol tem, ainda, uma função estrutural importante nas membranas de células animais.

O colesterol, no organismo humano, é transportado pelas lipoproteínas plasmáticas, geralmente ligado a ácidos graxos insaturados, como o ácido linoleico, formando *ésteres de colesterol* — a ligação éster forma-se entre o grupo hidroxila do colesterol e a carboxila do ácido graxo; esta também é a forma de armazenamento de colesterol dentro das células. Apesar de desempenhar funções absolutamente essenciais, o colesterol é muito conhecido por sua associação com a *aterosclerose* (Seção 20.8).

Nos vegetais, o teor de colesterol é, em média, 100 vezes menor do que nos animais — em óleos vegetais é tão baixo que, para fins dietéticos, é considerado igual a zero. As plantas contêm quantidades consideráveis de outros esteroides, os *fitoesteroides*, que diferem do colesterol quanto aos substituintes da cadeia lateral.

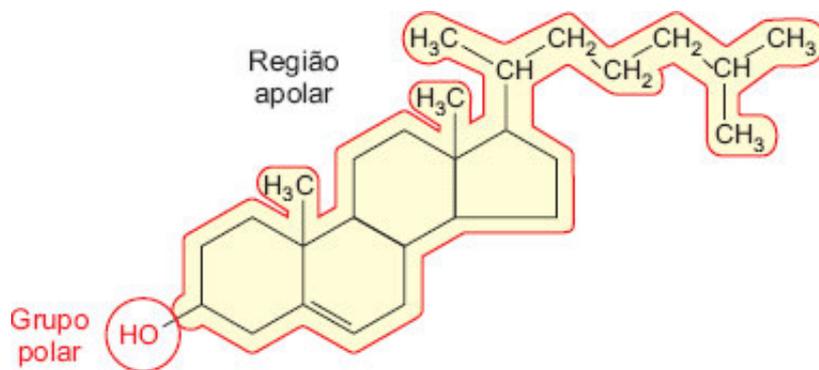


Figura 6.13 Estrutura do colesterol. O grupo hidroxila — parte polar da molécula — pode ligar-se a um ácido graxo, formando um éster de colesterol, uma molécula mais apolar que o colesterol.

6.2.6 Lipídios anfipáticos

Os lipídios anfipáticos são componentes estruturais de membranas

Diferentemente dos triacilgliceróis, os glicerofosfolipídios, os esfingolipídios e o colesterol são *anfipáticos* (ou *anfifílicos*) por apresentarem na molécula uma porção polar, hidrofílica, e uma porção apolar, hidrofóbica.

Nos fosfolipídios — glicerofosfolipídios e esfingomielinas — a porção hidrofílica é composta pelo grupo fosfato, que apresenta carga negativa em pH fisiológico, e seus substituintes, também polares, que podem ter carga positiva (colina e etanolamina), carga positiva e negativa (serina) ou não apresentar carga (inositol) (Figuras 6.11 e 6.12). Os glicolipídios — cerebrosídeos e gangliosídeos — contêm açúcares hidrofílicos, que podem não apresentar carga (glicose e galactose) ou apresentar carga positiva devido à presença de grupos amino (Figura 6.12).

A região hidrofóbica dos glicerofosfolipídios e esfingolipídios é representada pelas cadeias de hidrocarboneto dos ácidos graxos e da esfingosina.

A molécula do colesterol exibe um caráter fracamente anfipático, porque o grupo hidroxila é polar e o restante da molécula — os anéis esteróidicos e a cadeia lateral alifática — é apolar (Figura 6.13).

Os lipídios anfipáticos, principalmente os fosfolipídios, são elementos estruturais importantes das membranas biológicas (Capítulo 7). O colesterol, por apresentar um sistema de anéis que compõem um plano rígido, interfere na fluidez das membranas celulares.

6.2.7 Transporte de lipídios — Lipoproteínas plasmáticas

Os lipídios, insolúveis em meio aquoso, são transportados pelo sistema circulatório dos organismos pluricelulares em agregados moleculares hidrossolúveis (o transporte de lipídios através de membranas encontra-se na Seção 7.4.2). Nos seres humanos, os lipídios apolares associam-se a lipídios anfipáticos e proteínas, formando as *lipoproteínas plasmáticas*. Já os ácidos graxos são mobilizados ligados à albumina sérica; apenas uma fração pequena de ácidos graxos é transportada pelas lipoproteínas plasmáticas na forma de ésteres de colesterol. A associação a moléculas polares viabiliza a distribuição aos tecidos dos lipídios provenientes da dieta e absorvidos no intestino, e daqueles sintetizados endogenamente, sobretudo no fígado.

As lipoproteínas plasmáticas (Figura 6.14) são partículas esféricas com um núcleo central de lipídios apolares (ésteres de colesterol e triacilgliceróis), circundado por uma monocamada de lipídios anfipáticos (fosfolipídios e colesterol), à qual estão associadas moléculas de proteína. Estas proteínas são denominadas conjuntamente de *apolipoproteínas*⁴ e classificadas em A, B, C, D, E, cada classe contendo vários subtipos. Além de elementos estruturais importantes que atribuem polaridade às lipoproteínas, atuam como ativadoras de enzimas que participam do metabolismo dessas partículas e constituem os ligantes dos receptores de lipoproteínas, situados na superfície celular dos tecidos.

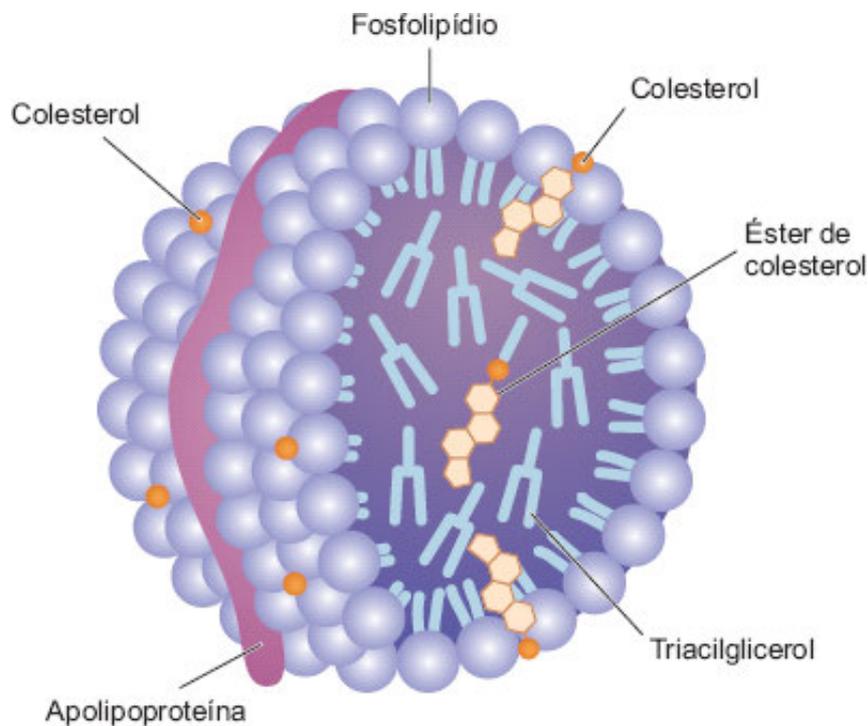


Figura 6.14 Esquema geral das lipoproteínas plasmáticas. O modelo aplica-se a todas as classes de lipoproteínas, lembrando que elas diferem quanto à proporção entre os lipídios transportados (Tabela 6.3) e quanto ao tipo de apolipoproteína associada à monocamada periférica. (Adaptada de Lieberman M, Marks AD: Mark's Basic Medical Biochemistry — A Clinical Approach, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p. 590 — Fig. 32.8.)

As lipoproteínas plasmáticas são classificadas segundo a sua densidade, que é tanto menor quanto maior for o seu teor de lipídios (Tabela 6.3). O diâmetro das lipoproteínas decresce de 10^3 nm nos quilomícrons até 10 nm nas HDL. A composição dessas partículas sofre modificações contínuas, devido à troca de moléculas de lipídios e de apolipoproteínas, por meio de processos ainda não totalmente elucidados. Segue-se uma descrição sucinta das principais classes de lipoproteínas.

Tabela 6.3 Composição das lipoproteínas plasmáticas.

Lipoproteína	Densidade (g · cm ⁻³)	Proteínas (%)	Lipídios (%)	Porcentagem dos lipídios totais			
				Fosfolípidios	Colesterol	Triacilgliceróis	Ésteres de colesterol
Quilomícrons	0,90	2	98	8	2	87	4
VLDL	0,98	8	93	18	8	58	13
IDL	1,01	17	83	24	9	30	28
LDL	1,04	22	78	22	9	10	42
HDL	1,14	48	53	33	7	8	21

Os dados apresentados são os valores médios de indivíduos normais. As apolipoproteínas foram omitidas.

Os *quilomícrons* são sintetizados na mucosa intestinal a partir dos lipídios da dieta, que, desta forma, são transportados aos tecidos; são especialmente ricos em triacilgliceróis.

As *VLDL* (*Very Low Density Lipoproteins*) têm origem hepática e transportam triacilgliceróis e colesterol para os outros tecidos; originam as *IDL* (*Intermediate Density Lipoproteins*) e as *LDL* (*Low Density Lipoproteins*), ricas em colesterol, predominantemente na forma de ésteres de colesterol. As LDL são a principal fonte de colesterol para os tecidos, exceto fígado e intestinos; elas penetram nas células através de endocitose (Seção 7.4.2).

As *HDL* (*High Density Lipoproteins*) têm função oposta à das LDL, atuando na remoção de colesterol dos tecidos para o fígado.

 **A atuação das lipoproteínas no transporte de lipídios está analisada nas Seções 18.2.4 e 20.8.**

Bibliografia

- Ball S, Morell MK: From bacterial glycogen to starch: understanding the biogenesis of the starch granule. *Annu Rev Plant Biol* **54**: 207-233, 2003.
- Behrman EJ, Gopalan V: Cholesterol and plants. *J Chem Educ* **82** (12): 1791-1793, 2005.
- Curi R *et al.*: *Entendendo a Gordura — Os Ácidos Graxos*. Editora Manole Ltda., 2002.
- Fahy E *et al.*: Lipid classification, structures and tools. *Biochim Biophys Acta* **1811** (11): 637-647, 2011.
- Lomako J *et al.*: Glycogenin: the primer for mammalian and yeast glycogen synthesis. *Biochim Biophys Acta* **1673**: 45-55, 2004.
- Silbernagel G *et al.*: Plant sterols and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* **24** (1): 12-17, 2013.
- Zeqiraj E *et al.*: Structural basis for the recruitment of glycogen synthase by glycogenin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111** (28): E2831-E2840, 2014.

¹ Álcoois podem reagir com o grupo carbonila de aldeídos ou de cetonas formando *hemiacetais* ou *hemicetais*, respectivamente. Nos monossacarídeos, a reação intramolecular de um grupo hidroxila com um grupo aldeído (de uma aldose) ou com um grupo cetona (de uma cetose) forma um hemiacetal ou um hemicetal, cíclicos.

² Os ácidos graxos são, tradicionalmente, denominados na forma ácida, não ionizada; todavia, deve-se lembrar que a carboxila dos ácidos graxos (pK_a 4-5) permanece desprotonada no pH fisiológico.

³ *Acila* é a designação genérica para grupos derivados de ácidos graxos, por retirada do grupo OH; acetila, propionila e palmitoila, por exemplo, são as designações para os grupos derivados dos ácidos acético, propiônico e palmítico, respectivamente.

⁴ O termo *apolipoproteínas* origina-se do grego *apó*, que significa separação, e designa a proteína na sua forma livre, não associada a lipídios.

7 Membranas

As células eucarióticas, constituintes dos animais, vegetais, protozoários, fungos e da maioria das algas, além de serem envolvidas pela membrana plasmática, apresentam sistemas internos de membranas, que delimitam organelas subcelulares, como núcleo, mitocôndria, retículo endoplasmático, complexo de Golgi e vários tipos de vacúolos, incluindo lisossomos. Organelas não são encontradas nas células procarióticas, como as bactérias.

A membrana plasmática é o elemento mediador da comunicação entre a célula e o seu meio externo. Constitui uma barreira altamente seletiva, que determina a criação de um compartimento interno com composição química própria, diferente do meio externo. Além disto, possibilita a captação de sinais extracelulares (hormônios, por exemplo), participando dos processos de reconhecimento e comunicação entre as células. Sua flexibilidade permite mudanças na forma da célula e, em alguns casos, sua locomoção. Lipídios e proteínas componentes da membrana plasmática participam de processos metabólicos fundamentais.

A coordenação do metabolismo das células eucarióticas depende, em grande parte, da compartimentalização estabelecida pelas membranas intracelulares: isolamento de vias metabólicas, alterações localizadas de pH e da concentração de metabólitos etc. Constituem, ainda, um suporte para a disposição organizada de sistemas enzimáticos, aumentando muito a eficiência da catálise.

As membranas biológicas, apesar de desempenharem funções tão diversificadas, exibem características estruturais comuns.

7.1 Interações entre lipídios anfipáticos: a bicamada lipídica

Lipídios anfipáticos, quando adicionados a um meio aquoso, tendem a agregar-se, organizando-se espontaneamente em estruturas plurimoleculares. Estas estruturas maximizam as interações hidrofóbicas entre as cadeias carbônicas, isolando-as da água, e deixam os grupos polares em contato com o solvente, com o qual podem interagir. Tais arranjos moleculares constituem o estado de menor energia livre para esses lipídios em água e resultam da presença de duas regiões com solubilidade diferente na mesma molécula. O tipo de estrutura formada é determinado pela geometria da molécula do lipídio anfipático (Figura 7.1).

Lipídios e seus derivados com uma única cadeia carbônica, como ácidos graxos, sabões e detergentes, devido à forma cônica e afilada de suas moléculas, constituem, preferencialmente, *micelas* (Figura 7.1 a). Nestas estruturas esféricas, as cadeias de hidrocarboneto dispõem-se no interior, separadas da água, e os grupos polares posicionam-se na superfície externa, interagindo com o solvente. A formação de micelas é uma etapa importante na digestão dos lipídios da dieta.

As moléculas dos glicerofosfolipídios e esfingolipídios têm uma forma cilíndrica, devido à presença de duas cadeias apolares. Tal estrutura favorece sua agregação mais estável em uma camada dupla de moléculas, a *bicamada lipídica* (Figura 7.1 b). As moléculas de lipídios alinham-se lado a lado, compondo duas monocamadas; as cadeias carbônicas das monocamadas agrupam-se frente a frente, de modo a criar um domínio hidrofóbico no meio da bicamada; os grupos hidrofílicos dispõem-se na superfície das duas faces da bicamada, interagindo com a água. O colesterol pode intercalar-se entre os lipídios anfipáticos que constituem as bicamadas lipídicas.

Bicamadas lipídicas tendem a converter-se em estruturas fechadas, que são mais estáveis, por não apresentarem caudas hidrofóbicas expostas ao solvente, como acontece na periferia das bicamadas planas. Denominam-se *lipossomos* essas vesículas esféricas sintéticas constituídas por uma bicamada lipídica contínua, delimitando uma cavidade interna preenchida por solvente (Figura 7.1 c). Podem ser produzidos com moléculas de um único tipo ou de diferentes tipos de lipídios anfipáticos. Os lipossomos têm sido empregados como modelos para o estudo de bicamadas lipídicas e membranas.

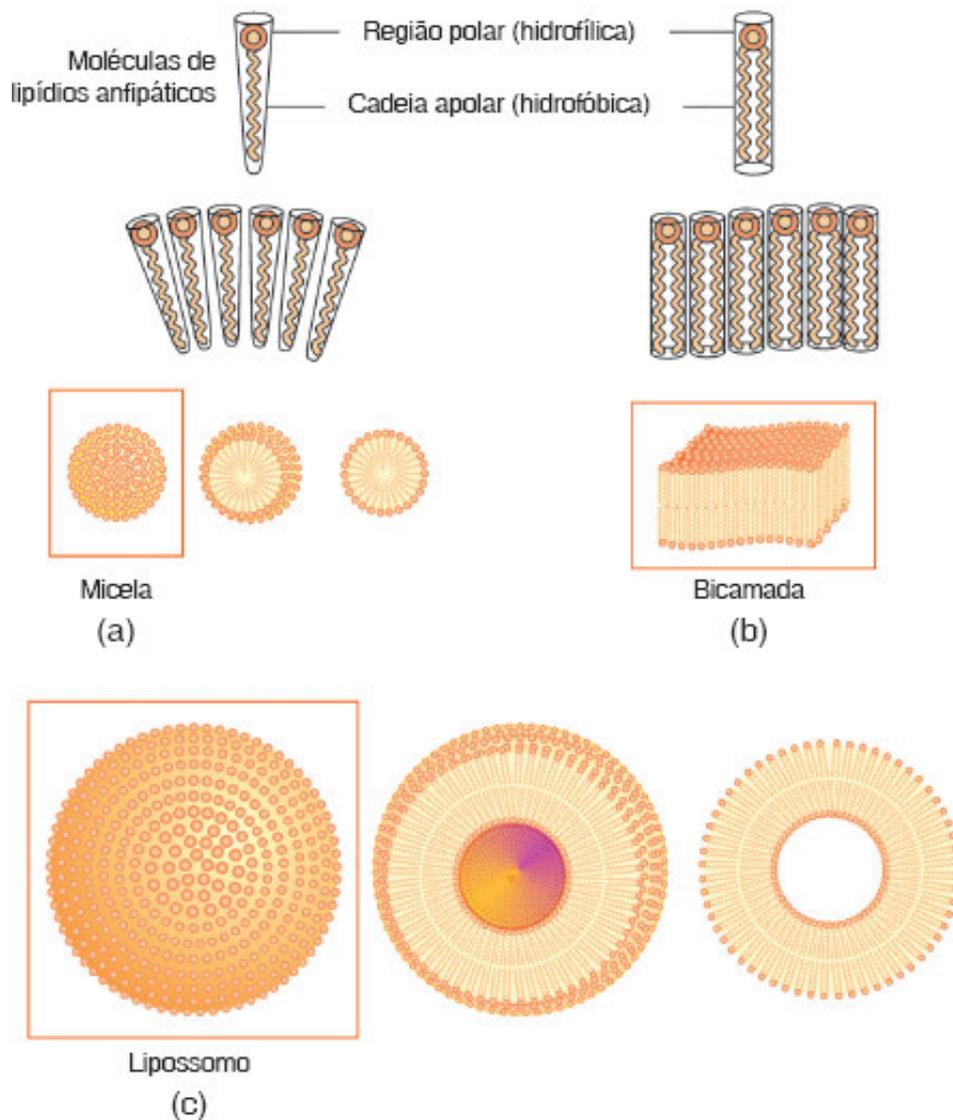


Figura 7.1 Estruturas formadas por lipídios anfipáticos em meio aquoso. a) Micelas são formadas por moléculas de lipídios com uma única cadeia carbônica, cadeias estas que se localizam no interior dessas estruturas. b) A bicamada lipídica é uma estrutura bidimensional na qual as cadeias carbônicas formam um domínio central hidrofóbico, isolando-se da água, exceto nas extremidades da bicamada; é a estrutura comumente formada por lipídios anfipáticos com duas cadeias de hidrocarboneto. c) Lipossomo é uma vesícula oca, resultante do fechamento de uma bicamada lipídica, dotada de uma cavidade central preenchida por solvente.

Experiências com lipossomos demonstram que a bicamada lipídica permite a livre difusão de moléculas apolares, mas é essencialmente impermeável a compostos iônicos ou polares, insolúveis no centro hidrofóbico da bicamada (Seção 7.4.1).

A bicamada lipídica isola o conteúdo do lipossomo do líquido externo. Apesar disto, os mais diversos compostos, desde que estejam presentes no meio utilizado para a formação das vesículas, podem ser englobados no seu compartimento interno. Graças a esta propriedade, os lipossomos constituem uma via importante para a administração de medicamentos. Estas substâncias são encapsuladas em lipossomos, que são transportados pela circulação até os tecidos; por fusão das vesículas com a membrana plasmática, os fármacos são introduzidos diretamente nas células. O preparo de lipossomos específicos para o tecido-alvo pretendido permite evitar a atuação inespecífica de agentes farmacológicos, reduzindo a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis.

A consistência da bicamada lipídica depende da temperatura e de sua composição

As bicamadas lipídicas sofrem mudança de estado físico em uma temperatura característica, chamada *temperatura de transição*, análoga ao ponto de fusão dos ácidos graxos. Essa mudança de fase é devida à alteração do grau de interação das cadeias de hidrocarboneto constituintes da bicamada. Abaixo da temperatura de transição, as cadeias são mais ordenadas e interagem fortemente, e a bicamada tem uma consistência sólida; acima dessa temperatura, elas são mais desordenadas e menos compactadas, o que determina um estado líquido.

A temperatura de transição de bicamadas é grandemente influenciada pela natureza dos lipídios anfipáticos que a compõem: é tanto maior quanto maior for o teor de ácidos graxos com cadeias saturadas e longas, o inverso acontecendo em relação a ácidos graxos com cadeias insaturadas e curtas (Seção 6.2.1).

7.2 Estrutura das membranas biológicas

As membranas biológicas são formadas por uma bicamada lipídica entremeada de proteínas

A bicamada lipídica é a estrutura básica comum a todas as membranas biológicas e, como nos lipossomos, serve como uma barreira impermeável à maioria dos íons e moléculas hidrossolúveis. Nas células, está associada a proteínas, que viabilizam o transporte de determinados solutos, ou seja, as membranas são permeáveis a compostos para os quais dispõem de proteínas que atuam como seus transportadores. As proteínas desempenham inúmeras outras funções características de cada membrana.

A proporção proteína: lipídio das membranas pode variar de 4:1 (membrana interna de mitocôndrias e membrana plasmática de bactérias) a 1:4 (bainha de mielina), mas, em muitos casos, ela é próxima de 1:1. O conteúdo de lipídios das membranas de mamíferos depende do estado nutricional e da idade do animal; nos seres humanos, a composição dos lipídios anfipáticos das membranas de muitos tecidos pode ser alterada pela dieta. Nas plantas, bactérias e animais ectotérmicos, varia com as condições do meio ambiente: luz, temperatura, pH, salinidade etc.

Glicolipídios e glicoproteínas respondem pelo teor de carboidratos das membranas, que é, geralmente, baixo.

Resumindo, enquanto os lipídios presentes nas membranas biológicas são responsáveis por sua estrutura e fluidez, as proteínas são responsáveis pelas funções específicas associadas a cada tipo de membrana. Sua proporção em relação aos lipídios varia, sendo excepcionalmente grande em membranas com alto conteúdo de enzimas e permeases, como a membrana interna da mitocôndria.

Os fosfolipídios são os componentes mais abundantes das membranas

A bicamada das membranas dos seres vivos é composta por uma mistura complexa e heterogênea de lipídios anfipáticos. Todavia, a comparação entre diferentes membranas (Tabela 7.1) permite algumas generalizações.

Nos organismos superiores, as membranas celulares são construídas, basicamente, com fosfolipídios (glicerofosfolipídios e esfingomielinas). Os glicerofosfolipídios estão presentes em quantidades muito maiores que as esfingomielinas, sendo fosfatidilcolina, o lipídio mais abundante (exceto na membrana plasmática). Além dos fosfolipídios, o colesterol é um componente importante das membranas eucarióticas; nas membranas plasmáticas é o lipídio presente na maior concentração, sendo encontrado em pequenas quantidades nas membranas intracelulares. As membranas mitocondriais, especialmente a interna, distinguem-se das demais e assemelham-se à membrana plasmática das bactérias, por apresentarem difosfatidilglicerol (cardiolipina). A bainha de mielina, que deu o nome às esfingomielinas, é, na realidade, muito rica em glicolipídios e colesterol. Os glicolipídios também ocorrem na face externa das membranas plasmáticas.

Tabela 7.1 Composição em lipídios de membranas celulares.

Membrana	Porcentagem dos lipídios totais (%)									
	Fosfolipídios								GL	C
	F	FC	FE	FS	FI	FG	DFG	EM		
Plasmática ¹	1,0	18	15	9,0	4,0	—	—	16	7	30
Mitocondrial interna ¹	0,7	45	25	1,0	6,0	2,0	18	2,5	—	3,0
Mitocondrial externa ¹	1,3	50	23	2,0	13	2,5	3,5	5,0	—	5,0
Nuclear ¹	1,0	55	20	3,0	7,0	—	—	3,0	—	10
Golgi ¹	—	40	15	3,5	6,0	—	—	10	—	7,5
Bainha de mielina ²	—	11	17	8,0	—	—	—	7,0	26	26
<i>Escherichia coli</i> ³	—	—	80	—	—	15	5,0	—	—	—
<i>Bacillus megaterium</i> ³	—	—	69	—	—	30	1,0	—	—	—

F = fosfatidato; FC = fosfatidilcolina; FE = fosfatidiletanolamina; FS = fosfatidilserina; FI = fosfatidilinositol; FG = fosfatidilglicerol; DFG = difosfatidilglicerol (cardiolipina); EM = esfingomielina; GL = glicolipídios (cerebrosídeos e gangliosídeos); C = colesterol. ¹Membranas de hepatócitos de rato. ²Cérebro de rato. ³Membrana plasmática.

As membranas plasmáticas de bactérias caracterizam-se pela presença de poucos tipos de glicerofosfolipídios, predominando fosfatidiletanolamina e proporções menores de fosfatidilglicerol e cardiolipina; colesterol e esfingolipídios

(esfingomielinas e glicolípídios) são virtualmente ausentes.

As membranas biológicas são fluidas

A consistência das membranas celulares, como acontece com as bicamadas lipídicas sintéticas, varia com o grau de insaturação e o comprimento das cadeias carbônicas dos seus lipídios estruturais e, também, com a temperatura. Seres vivos cuja temperatura flutua com a do meio ambiente — plantas, bactérias e animais ectotérmicos — modificam a composição em ácidos graxos de suas membranas em resposta a alterações da temperatura ambiente, de modo que a sua fluidez seja sempre constante. A temperatura corpórea dos animais endotérmicos é sempre maior que a temperatura de transição de suas membranas: as membranas dos mamíferos são líquidas a 37°C. Em resumo, as membranas dos seres vivos são fluidas, com consistência semelhante à da parafina líquida.

O colesterol, nas células de mamíferos, constitui um fator adicional importante de regulação das propriedades físico-químicas das membranas. Suas moléculas intercalam-se na bicamada lipídica, a hidroxila interagindo com os grupos polares dos fosfolípídios e os anéis esteróidicos com as cadeias carbônicas. Os anéis hidrofóbicos, de estrutura plana e rígida, orientam-se paralelamente aos fosfolípídios e induzem o alinhamento e a redução da movimentação das cadeias carbônicas dos fosfolípídios; o resultado é o aumento da rigidez e da espessura da membrana. Todavia, como a molécula de colesterol não alcança o centro da bicamada — o anel tetracíclico associa-se, em média, com os primeiros 10 carbonos das cadeias de hidrocarboneto dos fosfolípídios — é a porção periférica da membrana que se torna mais densa. A intensidade de tais efeitos depende ainda da estrutura dos fosfolípídios: a interação do colesterol com as cadeias saturadas é maior do que com as insaturadas. Essas alterações são relativas e o estado fluido, característico das membranas biológicas, permanece.

Diversas condições patológicas são relacionadas com alterações da consistência de membranas. No alcoolismo crônico, há um aumento significativo do teor de colesterol da membrana plasmática das hemácias, o que reduz a fluidez da membrana. Estas células são menos resistentes à hemólise e adquirem uma forma anormal, o que ocasiona a sua destruição pelo baço prematuramente, resultando em um estado anêmico. O álcool e determinados agentes farmacológicos, como os anestésicos, também atuam diretamente nas membranas do sistema nervoso central, alterando o seu estado físico.

O colesterol participa da formação de *lipid rafts* e cavéolas

A consistência fluida das membranas biológicas não existe em toda a sua extensão. Na década de 1990, verificou-se a existência de domínios na membrana plasmática, formados por interação entre moléculas de colesterol (abundante nessa membrana) e de esfingomielinas (contêm cadeias acila saturadas, que se associam fortemente com o anel esteróidico), além de determinadas proteínas integradas. Esses domínios destacam-se por sua estrutura mais rígida e compacta que o restante da membrana e foram chamados de *rafts* (plataformas). *Cavéolas* são um tipo especial de *rafts*, formadas por depressões da membrana plasmática revestidas internamente pela proteína *caveolina*; as cavéolas medeiam o transporte por endocitose (Seção 7.4.2). A função de *rafts* e cavéolas seria tornar mais eficientes os sistemas de transporte e de transdução de sinal (Seção 19.3) das membranas biológicas.

As duas monocamadas contêm lipídios diferentes

A estrutura líquida das membranas naturais permite que as moléculas de lipídios possam mover-se lateralmente, dentro da monocamada da qual fazem parte. Esta difusão é tão rápida que uma molécula de lipídio poderia dar a volta ao redor de uma bactéria (perímetro de 1 a 2 μm) em cerca de 1 segundo. Por outro lado, a migração espontânea de lipídios de uma monocamada para a outra é extremamente rara, porque exige que a porção polar da molécula deixe de interagir favoravelmente com a água e atravesse o centro hidrofóbico da bicamada, um processo muito endergônico. O resultado desta impossibilidade é uma distribuição assimétrica de lipídios: as duas monocamadas são constituídas por lipídios diferentes. As membranas plasmáticas de células animais são especialmente assimétricas: fosfatidilcolina e esfingomielina são encontradas predominantemente na monocamada externa e fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina, na monocamada interna; os glicolípídios localizam-se apenas na monocamada externa.

A passagem de lipídios de uma monocamada para outra ocorre em determinadas situações e é catalisada por famílias de enzimas denominadas *flipases*.

7.2.1 Modelo do mosaico fluido

A estrutura das membranas biológicas — a disposição das proteínas na bicamada lipídica — é descrita pelo modelo do *mosaico fluido* (Figura 7.2), proposto por Singer e Nicholson em 1972. Segundo o modelo, os componentes interagem por meio de ligações não covalentes e podem difundir-se lateralmente em um meio de consistência líquida.

O grau de interação de proteínas com a bicamada lipídica é variável. Muitas proteínas de membrana estão imersas na

bicamada lipídica, associando-se fortemente às cadeias apolares dos lipídios, por meio de interações hidrofóbicas. Estas proteínas, chamadas *integradas*, são extraídas somente após ruptura da membrana por tratamento com detergentes, solventes orgânicos etc.; ainda assim, são obtidas com moléculas de lipídios aderidas e são insolúveis em água.

A maioria das proteínas integradas estende-se transversalmente na membrana graças à presença de três domínios em sua estrutura: dois domínios hidrofílicos terminais, ricos em aminoácidos polares, e um domínio hidrofóbico central, com predominância de aminoácidos apolares. O domínio central interage com o interior hidrofóbico da bicamada e os outros dois ficam expostos, interagindo com a água nos dois lados da membrana. O domínio que atravessa a membrana tem, frequentemente, estrutura em α -hélice e folha β pregueada. Outras proteínas integradas, além do domínio hidrofóbico, têm apenas um domínio hidrofílico exposto em uma das superfícies da membrana. As proteínas transportadoras de elétrons da membrana interna da mitocôndria, com exceção do *citocromo c*, são exemplos de proteínas integradas.

Uma segunda classe de proteínas, denominadas *periféricas*, associa-se à superfície da membrana por ligações de hidrogênio ou interações iônicas, estabelecidas com grupamentos polares dos lipídios da bicamada. Estas ligações podem ser rompidas por procedimentos que não perturbam significativamente a estrutura da membrana, como o tratamento com ureia ou soluções salinas concentradas. Após extração, as proteínas periféricas são solúveis em água e o exemplo clássico é o citocromo *c*. Algumas proteínas periféricas associam-se a regiões de proteínas integradas expostas em uma das faces da membrana; outras se ligam a determinadas moléculas de lipídios da bicamada, que atuam como verdadeiras âncoras.

A extensão da cadeia polipeptídica que fica incluída na bicamada ou projetada para fora está intimamente relacionada com a função da proteína. Assim, proteínas que atuam como antígenos de superfície têm, via de regra, uma porção externa maior que o segmento intramembrana. Em outros casos, a cadeia polipeptídica pode atravessar várias vezes a bicamada lipídica, formando estruturas que viabilizam o transporte de metabólitos através de membranas (Seção 7.4).

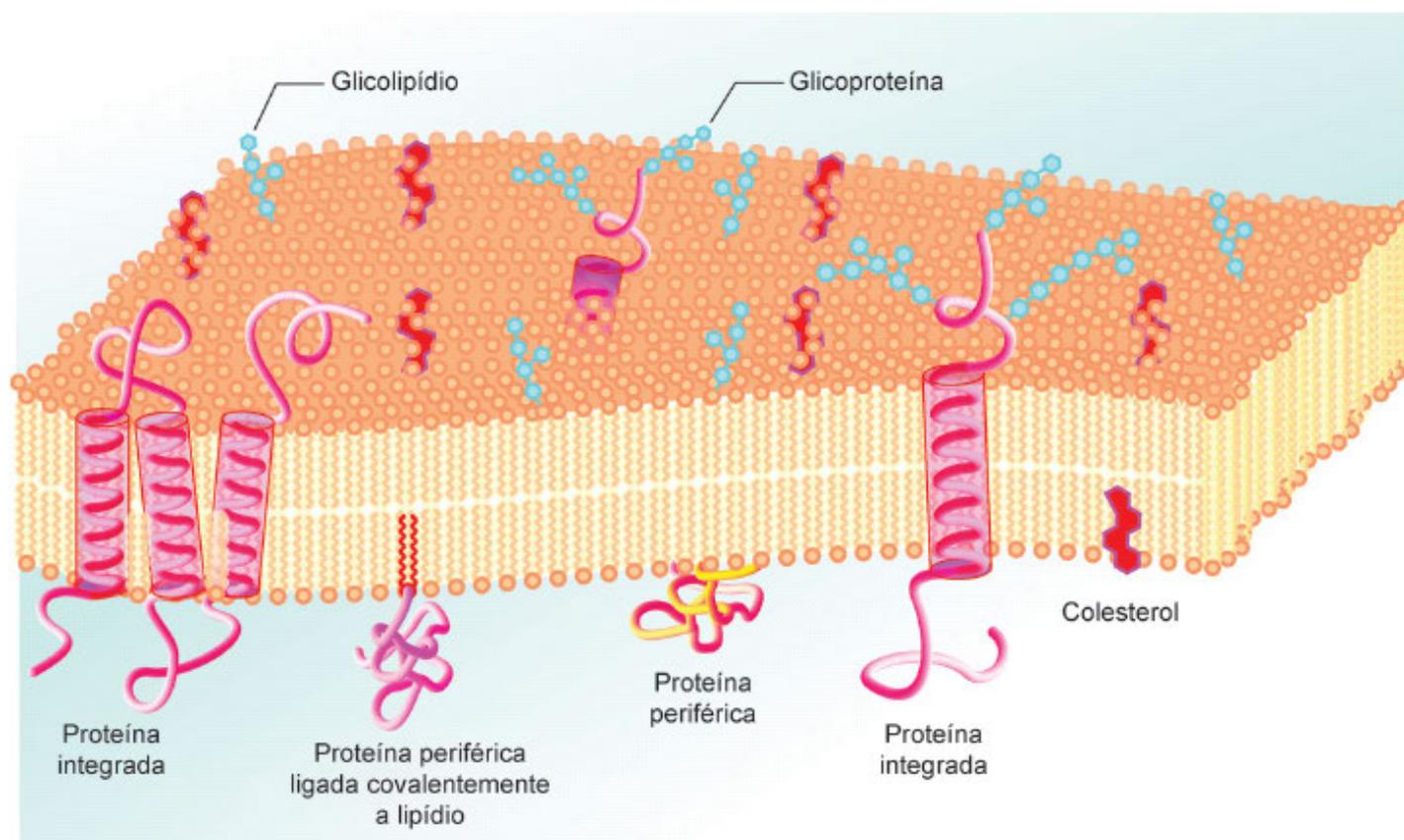


Figura 7.2 Esquema de uma membrana plasmática, baseado no modelo do mosaico fluido. Os oligossacarídeos de glicoproteínas e glicolipídios projetam-se para o exterior da célula. A proporção entre o tamanho das moléculas não é a verdadeira. Para simplificar o esquema, todas as cadeias carbônicas dos fosfolipídios foram representadas como sendo saturadas.

Qualquer que seja o grau de associação com a matriz lipídica, as proteínas de membrana podem difundir-se apenas lateralmente, não passando de uma monocamada para a outra: a membrana apresenta uma distribuição assimétrica de proteínas (Seção 7.3.2), como acontece com os fosfolipídios. A movimentação lateral de proteínas, em algumas circunstâncias, pode ser restringida. Nas hemácias, as proteínas integradas têm sua mobilidade reduzida por estarem ligadas ao citoesqueleto citoplasmático, formado por microfilamentos de actina, espectrina e outras proteínas.

As membranas biológicas, graças à sua fluidez, podem fundir-se umas com as outras em processos importantes como a divisão celular, a fusão do espermatozoide com o óvulo e a formação de vesículas de exocitose ou de endocitose.

7.3 Funções de componentes da membrana plasmática

7.3.1 Fosfolipídios e colesterol

Os fosfolipídios da membrana plasmática, além de sua função estrutural, são precursores de moléculas reguladoras. Nas fosfatidilcolinas, a fosfolipase A2 catalisa a hidrólise da ligação éster da posição 2 da molécula de glicerol, liberando ácido araquidônico ou outros ácidos graxos, que são precursores de *eicosanoides* (Seção 16.6.1), compostos mediadores de inúmeros processos fisiológicos e patológicos.

O fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, um componente minoritário da membrana plasmática, por ação da fosfolipase C, origina derivados que atuam como mensageiros em um importante sistema de transdução de sinal, ativado por hormônios (Seção 19.3).

O colesterol é precursor de hormônios esteroides nas glândulas suprarrenais e gônadas, e de sais biliares no fígado (Seção 16.8). A maior parte (40 a 80%) do colesterol total de células de mamíferos está contida na membrana plasmática. A síntese de hormônios esteroides inicia-se na membrana interna da mitocôndria, para onde deve ser transportado o colesterol da membrana plasmática; esse sistema de mobilização compreende uma série de etapas ainda mal caracterizadas, que envolvem várias organelas e proteínas carregadoras.

7.3.2 Glicoproteínas e glicolipídios

Os carboidratos presentes nas membranas de células eucarióticas ocorrem como cadeias de oligossacarídeos ligados covalentemente a proteínas — *glicoproteínas* — e a lipídios — *glicolipídios*. Estas cadeias são muito hidrofílicas e projetam-se para o lado externo da membrana plasmática ou para o interior de organelas como o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi. Sua estrutura é muito variada, podendo conter dezenas de resíduos de açúcares, organizados em cadeias ramificadas. A grande diversidade de configuração dos oligossacarídeos justifica sua atuação como marcadores característicos de cada tipo de célula. São os mediadores da comunicação entre as células, sendo reconhecidos por proteínas que se ligam especificamente a carboidratos em inúmeros processos importantes, resumidos a seguir.

O óvulo de mamíferos contém uma glicoproteína de superfície, cuja porção carboidrato é reconhecida apenas por espermatozoides da mesma espécie.

O reconhecimento entre células ocorre, ainda, durante o crescimento e a diferenciação dos tecidos (morfogênese). Alterações nos marcadores de superfície provocam distúrbios na adesão das células, podendo estar relacionados com a formação de tumores no câncer.

Os determinantes antigênicos, responsáveis pelo reconhecimento de células pelo sistema imunitário, são carboidratos complexos de glicoproteínas e glicolipídios da membrana plasmática. Este é o caso do sistema ABO dos grupos sanguíneos e dos determinantes responsáveis pela rejeição de órgãos e tecidos transplantados.

Processos patológicos também envolvem o reconhecimento de oligossacarídeos sinalizadores: proteínas de agentes infecciosos, como vírus e bactérias, ligam-se a carboidratos de glicoproteínas ou glicolipídios específicos da superfície das células hospedeiras. Exemplos bem conhecidos desses processos são a ligação do vírus da gripe e da toxina da cólera às células humanas.

Os receptores de hormônios também são glicoproteínas da membrana plasmática.

A “idade” das proteínas plasmáticas é indicada pela ausência de determinados açúcares na sua porção carboidrato. Proteínas com esta marca são removidas do sangue e degradadas nos lisossomos dos hepatócitos; um mecanismo semelhante é utilizado para a retirada de hemácias “velhas” da circulação de mamíferos.

A ligação de um determinado oligossacarídeo a uma proteína recém-sintetizada define o seu destino: uma organela intracelular, a membrana plasmática ou a exportação para fora da célula.

7.4 Transporte através de membranas

7.4.1 Transporte de íons e moléculas pequenas

As membranas biológicas são permeáveis apenas a moléculas solúveis em lipídios, como ácidos graxos e esteroides, a moléculas pequenas como as dos gases oxigênio, CO₂ e nitrogênio, e à água.

A maioria das moléculas solúveis em água não pode atravessar livremente as membranas por simples difusão, devido ao caráter hidrofóbico da bicamada lipídica. Apesar disto, íons (H⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻) e metabólitos polares (lactato, açúcares, nucleotídeos, aminoácidos) estão em fluxo constante através das membranas celulares, graças a sistemas de transporte, constituídos por proteínas integradas.

Um sistema de transporte são os *canais*, formados por proteínas com subunidades ou motivos em α -hélice ou folha β

pregueada (Figura 7.3 a), que se organizam de modo a formar um tubo, preenchido por água, possibilitando a livre passagem de íons ou moléculas polares. A proteína que constitui o canal não se liga aos compostos transferidos.

Outras proteínas transportadoras, denominadas *permeases* ou *translocases* (Figura 7.3 b), ligam-se reversivelmente a um composto específico de um lado da membrana e transportam-no para o outro. O transporte por permeases obedece a uma cinética semelhante à descrita por Michaelis-Menten para a reação enzimática (Seção 5.5): a velocidade do transporte aumenta com a concentração do metabólito até atingir uma velocidade máxima, por saturação da permease. Da mesma forma que as enzimas, as translocases são específicas e inibidas competitivamente por análogos estruturais do metabólito que transportam e não competitivamente por reagentes que se ligam a grupos essenciais da proteína transportadora.

As permeases podem ser *cotransportadoras*, ou seja, o transporte de uma molécula depende da transferência simultânea de outra molécula, no mesmo sentido (*simporte*) ou no sentido oposto (*antiporte*); são *uniportadoras* quando transportam apenas um composto. Exemplos desses tipos de permeases são encontrados na descrição das vias metabólicas.

O transporte de compostos mediado por translocases pode ser feito a favor ou contra um gradiente de concentração. No primeiro caso, quando o composto passa de um compartimento, onde a sua concentração é maior, para outro, onde ela é menor, é chamado de *transporte facilitado* ou *passivo*. Quando o transporte ocorre contra um gradiente de concentração, ele requer fornecimento de energia e é dito *transporte ativo*. Esta energia pode ser suprida por ATP ou pelo gradiente eletroquímico gerado pelo bombeamento de prótons acoplado à cadeia de transporte de elétrons. Permeases que medeiam transporte ativo são a Na^+/K^+ -ATPase (Seção 8.1.2) e as translocases que efetuam o transporte de metabólitos através da membrana interna da mitocôndria (Seção 11.10).

Determinadas permeases apresentam motivos estruturais irregulares, denominados *hélices descontínuas* (Figura 7.3 c), formadas por sequências α -*hélice-peptídio distendido*- α -*hélice*. Estas estruturas são encontradas nas *aquaporinas*, que formam canais para o transporte de água, em translocases antiportadoras de íons, como a Ca^{2+} -ATPase, e nas bombas de prótons do Complexo I da cadeia respiratória (Seção 11.2).

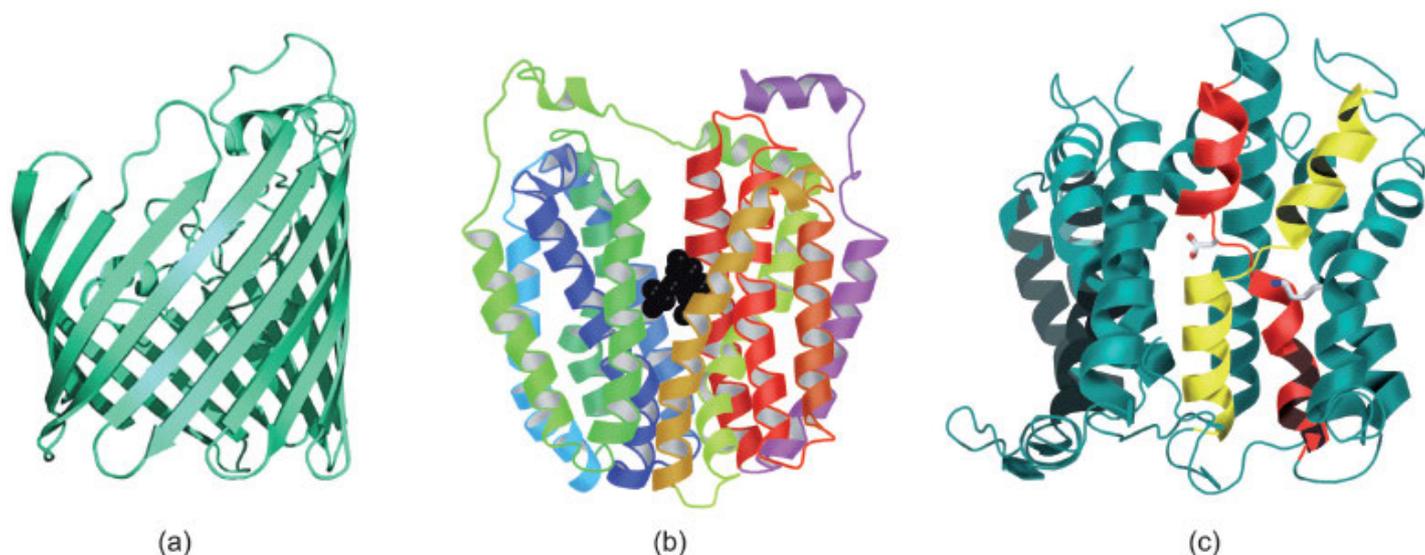


Figura 7.3 Sistemas transportadores de membrana. a) Canal formado por uma porina, com estrutura em β -barril. b) Lactose permease de *Escherichia coli*, formada por um feixe de 12 α -hélices transmembrana; um homólogo de lactose, representado por esferas pretas, liga-se à cavidade hidrofílica interna. c) Translocase antiportadora, constituída por várias α -hélices e duas hélices descontínuas, representadas em *vermelho* e *amarelo*.

7.4.2 Transporte de macromoléculas e partículas: endocitose e exocitose

O transporte de macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos) e partículas através das membranas celulares não é feito por permeases devido ao seu tamanho; esses componentes são englobados em vesículas delimitadas por membranas, que podem ser internalizadas ou exteriorizadas em processos denominados *endocitose* e *exocitose*, respectivamente. A exocitose ocorre por fusão de vesículas intracelulares com a membrana plasmática; na endocitose, formam-se vesículas a partir de segmentos da membrana plasmática que sofrem invaginação, englobando parte do fluido extracelular, juntamente com os solutos nele presentes.

Um tipo especial de endocitose, a *endocitose adsortiva* ou *endocitose mediada pelo receptor*, é altamente seletivo, porque requer a ligação da molécula (ou partícula) a ser internalizada a receptores específicos da membrana plasmática. A endocitose adsortiva ocorre em eucariotos, sendo utilizada, por exemplo, para o fornecimento de colesterol para as células. O colesterol, necessário para a síntese de membranas e de vários compostos importantes desses organismos, é transportado no interior das LDL (Seção 6.2.7), na forma esterificada.

O transporte por endocitose (Figura 7.4) inicia-se com a adsorção das LDL às células, graças à ligação de sua apolipoproteína a um receptor específico, presente na superfície externa da membrana plasmática. Os complexos receptor-LDL localizam-se em depressões da membrana plasmática que apresentam, na face em contato com o citoplasma, uma rede formada por uma proteína fibrosa, a *clatrina*. Estas depressões, chamadas *depressões revestidas*, são a seguir invaginadas, desprendendo-se da membrana e originando, no citoplasma, as *vesículas revestidas*. O revestimento formado pela clatrina é flexível, facilitando o brotamento da vesícula a partir da membrana plasmática. Após perderem esse revestimento, as vesículas fundem-se com *endossomos*, organelas cujo pH ácido induz a dissociação das LDL de seus receptores. Estes e as LDL concentram-se em regiões distintas do endossomo, que se organiza em duas vesículas com destinos diferentes. Aquela que contém as LDL funde-se com um lisossomo, onde seus componentes são hidrolisados: as apolipoproteínas originam aminoácidos e os ésteres de colesterol produzem ácidos graxos e colesterol, que pode, então, ser utilizado pela célula. Os receptores de LDL são reciclados por fusão da vesícula onde eles se localizam com a membrana plasmática; podem, assim, participar de um novo ciclo de endocitose. O colesterol que excede as necessidades celulares é reesterificado para armazenamento como gotículas intracelulares.

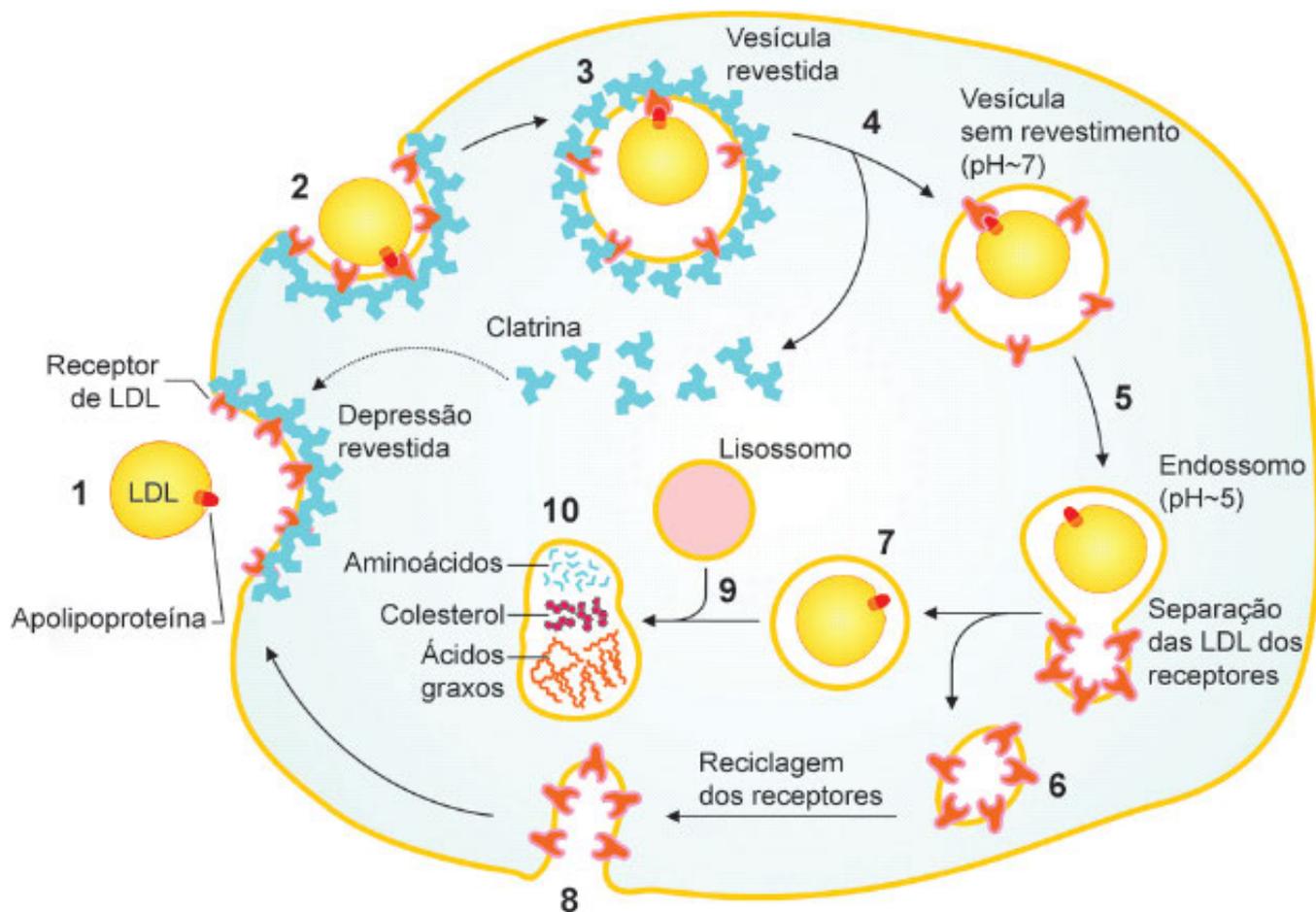


Figura 7.4 Transporte de colesterol das LDL plasmáticas para dentro da célula por endocitose adsorptiva. LDL liga-se, por sua apolipoproteína, a seu receptor da membrana plasmática, em uma depressão revestida (1). Por invaginação (2), a depressão forma uma vesícula revestida (3) que, em seguida, perde o invólucro de clatrina (4). A vesícula resultante funde-se com um endossomo (5), cujo pH ácido determina a dissociação entre as LDL e os seus receptores. Estes e as LDL concentram-se em regiões distintas do endossomo, que se divide em duas partes: uma estrutura alongada contendo os receptores (6) e uma vesícula contendo as LDL (7). A estrutura com os receptores vazios funde-se com a membrana plasmática, reciclando os receptores para novos ciclos de endocitose (8). A vesícula contendo as LDL funde-se com um lisossomo (9), cujas hidrolases liberam aminoácidos a partir das apolipoproteínas, e ácidos graxos e colesterol, a partir dos ésteres de colesterol (10).

As membranas de muitas bactérias contêm estruturas extremamente complexas capazes de transportar macromoléculas. Esses nanomotores acoplam a energia química fornecida pelo ATP ao trabalho mecânico, como acontece na *transformação gênica*. A transformação é um processo natural de aquisição de informação genética a partir de DNA exógeno, no qual DNA do meio externo é introduzido no citoplasma da célula bacteriana. A transformação permite a transferência de informação genética entre células bacterianas, sendo responsável pela disseminação de determinadas características como a resistência a antibióticos.

Lipídeos

Início leitura complementar

- 10.1 Lipídeos de armazenamento 357
- 10.2 Lipídeos estruturais em membranas 362
- 10.3 Lipídeos como sinalizadores, cofatores e pigmentos 370
- 10.4 Trabalhando com lipídeos 377

Os lipídeos biológicos são um grupo de compostos quimicamente diversos, cuja característica em comum que os define é a insolubilidade em água. As funções biológicas dos lipídeos são tão diversas quanto a sua química. Gorduras e óleos são as principais formas de armazenamento de energia em muitos organismos. Os fosfolipídeos e os esteróis são os principais elementos estruturais das membranas biológicas. Outros lipídeos, embora presentes em quantidades relativamente pequenas, desempenham papéis cruciais como cofatores enzimáticos, transportadores de elétrons, pigmentos fotossensíveis, âncoras hidrofóbicas para proteínas, chaperonas para auxiliar no enovelamento de proteínas de membrana, agentes emulsificantes no trato digestivo, hormônios e mensageiros intracelulares. Este capítulo apresenta os lipídeos mais representativo de cada um dos tipos de lipídeos, organizados de acordo com suas funções, com ênfase na estrutura química e nas propriedades físicas. Embora a discussão siga uma organização funcional, os milhares de lipídeos diferentes também podem ser organizados em oito categorias gerais de acordo com sua estrutura química (ver Tabela 10-3). A geração de energia pela oxidação de lipídeos será abordada no Capítulo 17 e sua síntese no Capítulo 21.

10.1 Lipídeos de armazenamento

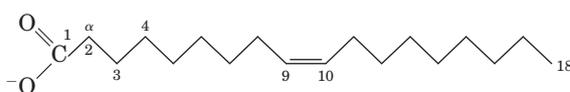
As gorduras e os óleos utilizados de modo quase universal como formas de armazenamento de energia nos organismos vivos são derivados de **ácidos graxos**. Os ácidos graxos são derivados de hidrocarbonetos, com estado de oxidação quase tão baixo (ou seja, altamente reduzido) quanto os hidrocarbonetos nos combustíveis fósseis. A oxidação celular de ácidos graxos (a CO_2 e H_2O), assim como a combustão controlada e rápida de combustíveis fósseis em motores de combustão interna, é altamente exergônica.

Neste capítulo são apresentadas as estruturas e a nomenclatura dos ácidos graxos mais encontrados em organismos vivos. Dois tipos de compostos que contêm ácidos graxos, os triacilgliceróis e as ceras, são descritos para ilustrar a diversidade de estrutura e propriedades físicas dessa família de compostos.

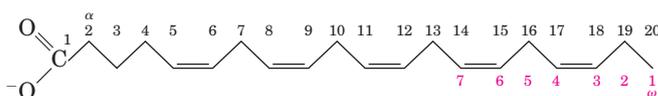
Os ácidos graxos são derivados de hidrocarbonetos

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos com cadeias hidrocarbonadas de comprimento variando de 4 a 36 carbonos (C_4 a C_{36}). Em alguns ácidos graxos, essa cadeia é totalmente saturada (não contém ligações duplas) e não ramificada; em outros, a cadeia contém uma ou mais ligações duplas (Tabela 10-1). Alguns poucos contêm anéis de três carbonos, grupos hidroxila ou ramificações de grupos metila.

CONVENÇÃO-CHAVE: Uma nomenclatura simplificada para ácidos graxos não ramificados especifica o comprimento da cadeia e o número de ligações duplas, separados por dois pontos (**Figura 10-1a**); por exemplo, o ácido palmítico, saturado e com 16 carbonos, é abreviado 16:0, e o ácido



(a) 18:1(Δ^9) ácido *cis*-9-octadecenoico



(b) 20:5($\Delta^{5,8,11,14,17}$) ácido eicosapentaenoico (EPA), um ácido graxo ômega-3

FIGURA 10-1 Duas convenções para a nomenclatura de ácidos graxos. (a) A nomenclatura-padrão designa o número 1 para o carbono da carboxila (C-1) e a letra α para o carbono ligado a ele. Cada segmento linear em ziguezague representa uma ligação simples entre carbonos adjacentes. As posições de quaisquer ligações duplas são indicadas pelo Δ , seguido de um número sobrescrito que indica o carbono de número mais baixo na ligação dupla. (b) Para ácidos graxos poli-insaturados, uma convenção alternativa numera os carbonos na direção oposta, designando o número 1 ao carbono da metila na outra extremidade da cadeia; este carbono também é designado ω (ômega; a última letra do alfabeto grego). As posições das ligações duplas são indicadas em relação ao carbono ω .

TABELA 10-1 Alguns ácidos graxos que ocorrem naturalmente: estrutura, propriedades e nomenclatura

Esqueleto de carbono	Estrutura*	Nome sistemático**	Nome comum (derivação)	Ponto de fusão (°C)	Solubilidade a 30°C (mg/g solvente)	
					Água	Benzeno
12:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	Ácido <i>n</i> -dodecanoico	Ácido láurico (do latim, <i>laurus</i> , “árvore de louro”)	44,2	0,063	2.600
14:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	Ácido <i>n</i> -tetradecanoico	Ácido mirístico (do latim, <i>Myristica</i> , gênero da noz-moscada)	53,9	0,024	874
16:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	Ácido <i>n</i> -hexadecanoico	Ácido palmítico (do latim, <i>palma</i> , “palmeira”)	63,1	0,0083	348
18:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	Ácido <i>n</i> -octadecanoico	Ácido esteárico (do grego, <i>stear</i> , “gordura dura”)	69,6	0,0034	124
20:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	Ácido <i>n</i> -eicosanoico	Ácido araquídico (do latim, <i>Arachis</i> , gênero de leguminosa)	76,5		
24:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	Ácido <i>n</i> -tetracosanoico	Ácido lignocérico (do latim, <i>lignum</i> , “madeira” + <i>cera</i>)	86,0		
16:1(Δ ⁹)	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis</i> -9-hexadecenoico	Ácido palmitoleico	1 a -0,5		
18:1(Δ ⁹)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis</i> -9-octadecenoico	Ácido oleico (do latim, <i>oleum</i> , “óleo”)	13,4		
18:2(Δ ^{9,12})	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12-octadecadienoico	Ácido linoleico (do grego, <i>linon</i> , “linho”)	1-5		
18:3(Δ ^{9,12,15})	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12,15-octadecatrienoico	Ácido α-linolênico	-11		
20:4(Δ ^{5,8,11,14})	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH	Ácido <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -5,8,11,14-eicosatetraenoico	Ácido araquidônico	-49,5		

* Todos os ácidos estão apresentados em sua forma não ionizada. Em pH 7, todos os ácidos graxos livres apresentam um carboxilato ionizado. Observe que a numeração dos átomos de carbono começa no carbono do carboxila.

** O prefixo “*n*” indica a estrutura “normal”, não ramificada. Por exemplo, “dodecanoico” simplesmente indica 12 átomos de carbono, os quais poderiam estar dispostos em várias formas ramificadas; “*n*-dodecanoico” especifica a forma linear, não ramificada. Para ácidos graxos insaturados, a configuração de cada ligação dupla está indicada; em ácidos graxos biológicos, a configuração é quase sempre *cis*.

oleico, com 18 carbonos e uma ligação dupla, é 18:1. A posição de qualquer ligação dupla é especificada em relação ao carbono carboxílico, o qual recebe o número 1, pelos números sobrescritos ao Δ (delta); um ácido graxo com 20 carbonos e uma ligação dupla entre C-9 e C-10 (sendo C-1 o carbono da carboxila) e outra entre C-12 e C-13 é designado 20:2(Δ^{9,12}). ■

Os ácidos graxos de ocorrência mais comum apresentam um número par de átomos de carbono em uma cadeia não ramificada de 12 a 24 carbonos (Tabela 10-1). Como será visto no Capítulo 21, o número par de carbonos resulta do modo como esses compostos são sintetizados, o que envolve condensações sucessivas de unidades de dois carbonos (acetato).

Também há um padrão comum na localização das ligações duplas; na maioria dos ácidos graxos monoinsaturados, a ligação dupla ocorre entre C-9 e C-10 (Δ⁹), e as outras ligações duplas dos ácidos graxos poli-insaturados geralmente são Δ¹² e Δ¹⁵. (O ácido araquidônico é uma exceção a essa generalização.) As ligações duplas dos ácidos graxos poli-insaturados quase nunca são conjugadas (alternando ligações simples e duplas, como em —CH=CH—CH=CH—), mas são separadas por um grupo metileno: —CH=CH—CH₂—CH=CH— (Figura 10-1b). Em quase todos os ácidos graxos insaturados que ocorrem naturalmente, as ligações duplas encontram-se em configuração *cis*. Ácidos graxos *trans* são produzidos pela fermentação no rúmen de animais leiteiros, e são obtidos dos laticínios e da carne.

CONVENÇÃO-CHAVE: A família de **ácidos graxos poli-insaturados (AGPI)** com uma ligação dupla entre o terceiro e o quarto carbono a partir da extremidade da cadeia com grupo metila é de importância especial na nutrição humana. Como o papel fisiológico dos ácidos graxos poli-insaturados está relacionado mais à posição da primeira ligação dupla próxima à extremidade da cadeia com o grupo *metila* em vez da extremidade contendo a carboxila, uma nomenclatura alternativa algumas vezes é utilizada para esses ácidos graxos. O carbono do grupo metila – isto é, o carbono mais distante do grupo carboxila – é chamado de carbono ω e recebe o número 1 (Figura 10-1b). Nessa convenção, os ácidos graxos poli-insaturados com uma ligação dupla entre C-3 e C-4 são chamados de **ácidos graxos ômega-3 (ω -3)** e aqueles com a ligação dupla entre C-6 e C-7 são **ácidos graxos ômega-6 (ω -6)**. ■

Embora os seres humanos não disponham da capacidade de sintetizar o ácido ômega-3-AGPI- α -linolênico (ALA, 18:3 [$\Delta^{9,12,15}$], na convenção padrão), ele é necessário e, portanto, deve ser obtido a partir da dieta. A partir do ALA, os seres humanos podem sintetizar dois outros AGPI ômega-3 importantes no funcionamento celular: o ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 [$\Delta^{5,8,11,14,17}$], mostrado na Figura 10-1b) e o ácido docosaexaenoico (DHA; 22:6 [$\Delta^{4,7,10,13,16,19}$]). Um desequilíbrio entre os AGPI ômega-6 e ômega-3 na dieta está associado a um risco aumentado de doenças cardiovasculares. A proporção ótima de AGPI ômega-6 para ômega-3 na dieta está entre 1:1 e 4:1, mas a proporção nas dietas da maioria dos norte-americanos está mais próxima de 10:1 a 30:1. A “dieta mediterrânea”, que tem sido associada com a diminuição do risco de doenças cardíacas, é mais rica em AGPI ômega-3, obtidos em vegetais folhosos (saladas) e óleos de peixe. Esses óleos são especialmente ricos em EPA e DHA, e suplementos com óleo de peixe são frequentemente prescritos para indivíduos com histórico de doença cardiovascular. ■

As propriedades físicas dos ácidos graxos, e dos compostos que os contêm, são determinadas em grande parte pelo comprimento e pelo grau de insaturação da cadeia hidrocarbonada. A cadeia hidrocarbonada apolar é responsável pela baixa solubilidade dos ácidos graxos na água. O ácido láurico (12:0, M_r 200), por exemplo, tem solubilidade em água de 0,063 mg/g – muito menor do que a da glicose (M_r 180), que é de 1.100 mg/g. Quanto mais longa for a cadeia acila do ácido graxo e quanto menos ligações duplas ela tiver, mais baixa é a solubilidade em água. O grupo ácido carboxílico é polar (e ionizado em pH neutro) e conta para a pequena solubilidade dos ácidos graxos de cadeia curta em água.

Os pontos de fusão também são muito influenciados pelo comprimento e grau de insaturação da cadeia hidrocarbonada. À temperatura ambiente (25°C), os ácidos graxos saturados de 12:0 a 24:0 têm consistência de cera, enquanto os ácidos graxos insaturados de mesmo comprimento são líquidos oleosos. Essa diferença nos pontos de fusão deve-se a diferentes graus de empacotamento das moléculas dos ácidos graxos (Figura 10-2). Nos compostos completamente saturados, a rotação livre em torno de cada ligação carbono-carbono dá grande flexibilidade à cadeia hidrocarbonada; a conformação mais estável é a forma completamente estendida, na qual o impedimento estérico dos átomos vizinhos

é minimizado. Essas moléculas podem agrupar-se de forma compacta em arranjos quase cristalinos, com os átomos ao longo de todo o seu comprimento em interações de van der Waals com os átomos de moléculas vizinhas. Em ácidos graxos insaturados, uma ligação dupla *cis* força uma dobra na cadeia hidrocarbonada. Ácidos graxos com uma ou várias dessas dobras não podem agrupar-se tão firmemente quanto os ácidos graxos totalmente saturados, e as interações entre eles são, portanto, mais fracas. Como é necessário menos energia térmica para desordenar esses arranjos fracamente ordenados dos ácidos graxos insaturados, eles têm pontos de fusão consideravelmente mais baixos que os ácidos graxos saturados de mesmo comprimento de cadeia (Tabela 10-1).

Em vertebrados, os ácidos graxos livres (ácidos graxos não esterificados, com um grupo carboxilato livre) circulam no sangue ligados de modo não covalente a uma proteína carreadora, a albumina sérica. No entanto, os ácidos graxos estão presentes no plasma sanguíneo principalmente como derivados do ácido carboxílico, como ésteres ou amidas. Devido à ausência do grupo carboxilato carregado, esses derivados de ácidos graxos geralmente são ainda menos solúveis em água do que os ácidos graxos livres.

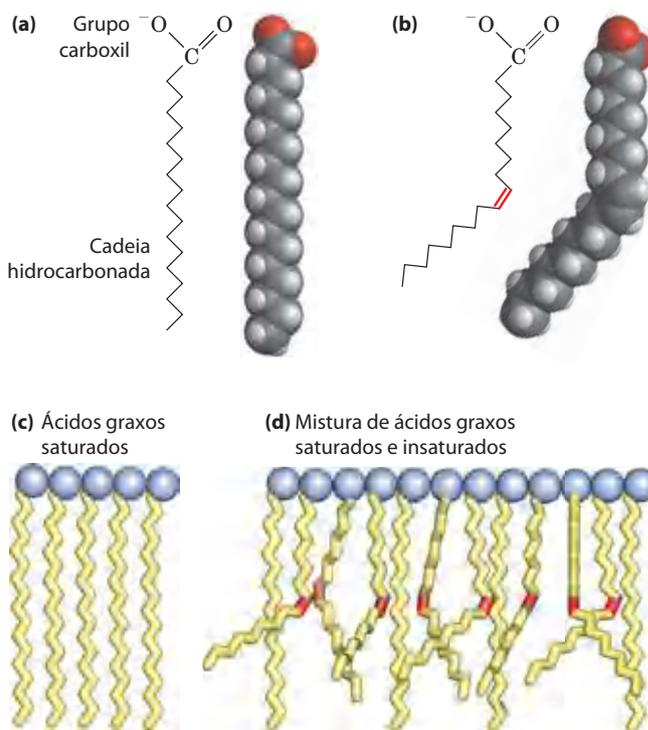


FIGURA 10-2 O empacotamento de ácidos graxos em agregados estáveis. A extensão do empacotamento depende do grau de saturação. **(a)** Duas representações do ácido esteárico completamente saturado, 18:0 (estearato em pH 7), em sua conformação normal estendida. **(b)** A ligação dupla *cis* (em vermelho) no ácido oleico, 18:1 (Δ^9) (oleato), restringe a rotação e introduz uma dobra rígida na cauda hidrocarbonada. Todas as outras ligações na cadeia estão livres para rotação. **(c)** Os ácidos graxos completamente saturados na forma estendida empacotam-se em arranjos quase cristalinos, estabilizados por muitas interações hidrofóbicas. **(d)** A presença de um ou mais ácidos graxos com ligações duplas *cis* (em vermelho) interfere nesse agrupamento compacto e resulta em agregados menos estáveis.

Os triacilgliceróis são ésteres de ácidos graxos do glicerol

Os lipídeos mais simples construídos a partir de ácidos graxos são os **triacilgliceróis**, também chamados de triglicerídeos, gorduras ou gorduras neutras. Os triacilgliceróis são compostos por três ácidos graxos, cada um em ligação éster com uma molécula de glicerol (**Figura 10-3**). Aqueles que contêm o mesmo tipo de ácido graxo em todas as três posições são chamados de triacilgliceróis simples, e sua nomenclatura é derivada do ácido graxo que contêm. Os triacilgliceróis simples de 16:0, 18:0 e 18:1, por exemplo, são tripalmitina, triestearina e trioleína, respectivamente. A maioria dos triacilgliceróis de ocorrência natural é mista, pois contêm dois ou três ácidos graxos diferentes. Para dar nome a esses compostos sem gerar ambiguidade, o nome e a posição de cada ácido graxo devem ser especificados.

Como as hidroxilas polares do glicerol e os carboxilatos polares dos ácidos graxos estão em ligações éster, os triacilgliceróis são moléculas apolares, hidrofóbicas, essencialmente insolúveis em água. Os lipídeos têm densidades específicas mais baixas do que a água, o que explica por que as misturas de óleo e água (p. ex., tempero de salada com azeite e vinagre) têm duas fases: o óleo, com densidade específica mais baixa, flutua sobre a fase aquosa.

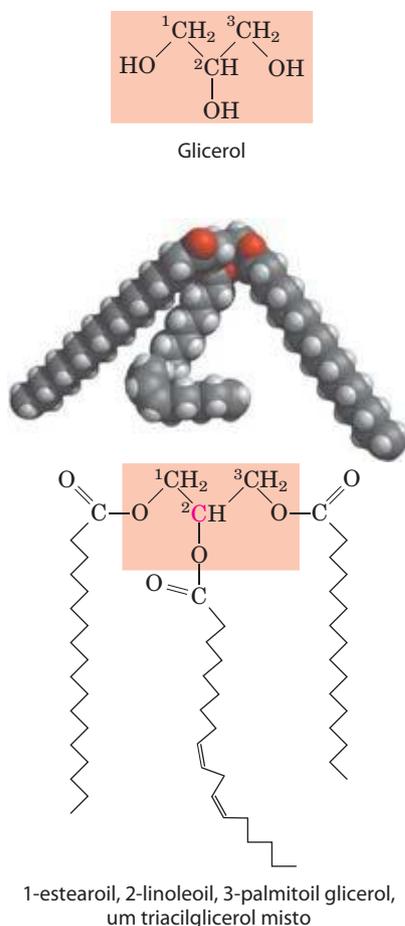


FIGURA 10-3 O glicerol e um triacilglicerol. O triacilglicerol misto mostrado aqui tem três ácidos graxos diferentes ligados à cadeia do glicerol. Quando o glicerol apresenta ácidos graxos diferentes em C-1 e C-3, o C-2 é um centro quiral (p. 17).

Os triacilgliceróis armazenam energia e proporcionam isolamento térmico

Na maioria das células eucarióticas, os triacilgliceróis formam uma fase separada de gotículas microscópicas de óleo no citosol aquoso, servindo como depósitos de combustível metabólico. Em vertebrados, os adipócitos (células especializadas) armazenam grandes quantidades de triacilgliceróis em gotículas de gordura que quase preenchem a célula (**Figura 10-4a**). Os triacilgliceróis também são armazenados como óleos nas sementes de vários tipos de plantas, fornecendo energia e precursores biossintéticos durante a germinação da semente (**Figura 10-4b**). Os adipócitos e as sementes em germinação contêm **lipases**, enzimas que catalisam a hidrólise dos triacilgliceróis armazenados, liberando ácidos graxos para serem transportados para os locais onde são necessários como combustível.

Existem duas vantagens significativas em se usar triacilgliceróis para o armazenamento de combustível em vez de polissacarídeos, como o glicogênio e o amido. Primeiro, os átomos de carbono dos ácidos graxos estão mais reduzi-

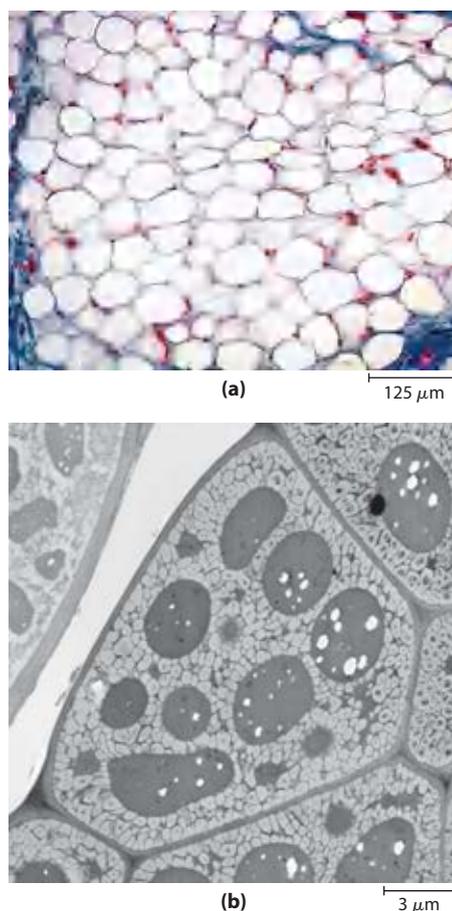


FIGURA 10-4 Depósitos de gordura nas células. (a) Secção transversal de tecido adiposo branco de humanos. Cada célula contém uma gotícula de gordura (branco) tão grande que espreme o núcleo (corado em vermelho) contra a membrana plasmática. (b) Secção transversal de uma célula de cotilédone de uma semente da planta *Arabidopsis*. As estruturas grandes e escuras são corpos proteicos, que estão rodeados por gordura de armazenamento nos corpos oleosos, de coloração clara.

dos do que os dos açúcares, e a oxidação de um grama de triacilgliceróis libera mais do que o dobro de energia do que a oxidação de um grama de carboidratos. Segundo, como os triacilgliceróis são hidrofóbicos e, portanto, não hidratados, o organismo que carrega gordura como combustível não precisa carregar o peso extra da água da hidratação que está associada aos polissacarídeos armazenados (2 g por grama de polissacarídeo). Os seres humanos apresentam tecido adiposo (composto principalmente por adipócitos) sob a pele, na cavidade abdominal e nas glândulas mamárias. As pessoas moderadamente obesas, com 15 a 20 kg de triacilgliceróis depositados em seus adipócitos, poderiam suprir suas necessidades energéticas por meses utilizando seus depósitos de gordura. Em contrapartida, o corpo humano consegue armazenar na forma de glicogênio menos do que a quantidade de energia utilizada em um dia. Os carboidratos, como a glicose, oferecem certas vantagens como fontes rápidas de energia metabólica, uma das quais é a sua solubilidade imediata em água. Em alguns animais, os triacilgliceróis armazenados sob a pele servem tanto de estoques de energia quanto de isolamento contra baixas temperaturas. Focas, morsas, pinguins e outros animais polares de sangue quente apresentam sua superfície amplamente coberta por triacilgliceróis. Em animais hibernantes, como os ursos, as enormes reservas de energia acumuladas antes da hibernação servem para dois propósitos: isolamento térmico e reserva de energia (ver Quadro 17-1).

A hidrogenação parcial dos óleos de cozinha produz ácidos graxos *trans*

 A maioria das gorduras naturais, como as dos óleos vegetais, dos laticínios e da gordura animal, são misturas complexas de triacilgliceróis simples e mistos, que contêm uma variedade de ácidos graxos que diferem no comprimento da cadeia e no grau de saturação (**Figura 10-5**). Os óleos vegetais, como o óleo de milho e o azeite de oliva,

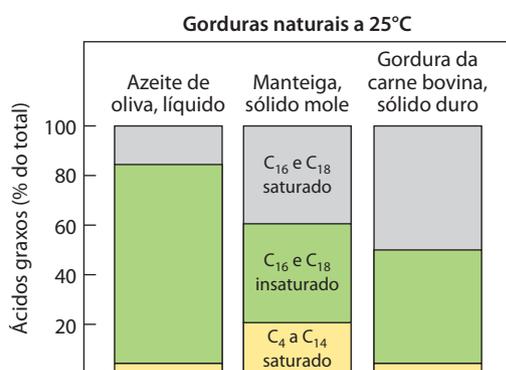


FIGURA 10-5 Composição de ácidos graxos de três gorduras alimentares. Azeite de oliva, manteiga e gordura da carne bovina consistem em misturas de triacilgliceróis, diferindo em sua composição de ácidos graxos. Os pontos de fusão dessas gorduras – e, portanto, o seu estado físico à temperatura ambiente (25°C) – variam de acordo com sua composição de ácidos graxos. O azeite de oliva tem uma alta proporção de ácidos graxos insaturados de cadeia longa (C₁₆ e C₁₈), o que explica seu estado líquido a 25°C. A maior proporção de ácidos graxos saturados de cadeia longa (C₁₆ e C₁₈) na manteiga aumenta seu ponto de fusão, então a manteiga é um sólido mole à temperatura ambiente. A gordura da carne bovina, com uma proporção ainda maior de ácidos graxos saturados de cadeia longa, é um sólido duro.

são compostos em grande parte por triacilgliceróis com ácidos graxos insaturados e, portanto, são líquidos à temperatura ambiente. Os triacilgliceróis que contêm somente ácidos graxos saturados, como a triestearina, o componente mais importante da gordura da carne bovina, são sólidos brancos e gordurosos à temperatura ambiente.

Quando alimentos ricos em lipídeos são expostos por muito tempo ao oxigênio do ar, eles podem estragar e tornarem-se rançosos. O gosto e o cheiro desagradáveis associados à rancidez resultam da clivagem oxidativa das ligações duplas em ácidos graxos insaturados, que produz aldeídos e ácidos carboxílicos de menor comprimento de cadeia e, portanto, de maior volatilidade; esses compostos se dispersam prontamente pelo ar até o seu nariz. Para aumentar o prazo de validade de óleos vegetais de cozinha e para aumentar a sua estabilidade às altas temperaturas utilizadas na fritura, os óleos vegetais são preparados por hidrogenação parcial. Esse processo converte muitas das ligações duplas *cis* dos ácidos graxos em ligações simples e aumenta o ponto de fusão dos óleos, de forma que eles ficam mais próximos do estado sólido à temperatura ambiente (a margarina é produzida assim, a partir de óleo vegetal). A hidrogenação parcial tem outro efeito indesejado: algumas ligações duplas *cis* são convertidas em ligações duplas *trans*. Hoje existem fortes evidências de que o consumo de ácidos graxos *trans* pela dieta (frequentemente chamados de “gorduras *trans*”) leva a uma maior incidência de doenças cardiovasculares e que evitar essas gorduras na dieta reduz consideravelmente o risco de doenças cardíacas. Os ácidos graxos *trans* da dieta aumentam o nível de triacilgliceróis e de colesterol LDL (o colesterol “ruim”) no sangue e diminuem o nível de colesterol HDL (o colesterol “bom”). Essas mudanças por si só são suficientes para aumentar o risco de doenças cardíacas, mas podem ter mais efeitos adversos. Parecem, por exemplo, aumentar a resposta inflamatória do corpo, o que é outro fator de risco para doenças cardíacas. (Ver no Capítulo 21 uma descrição do colesterol LDL e HDL – lipoproteína de baixa e de alta densidade – e seus efeitos na saúde.)

Muitos alimentos em *fast-foods* são fritos em óleos vegetais parcialmente hidrogenados e, portanto, contêm altos níveis de ácidos graxos *trans* (Tabela 10-2). Em vista dos efeitos prejudiciais dessas gorduras, alguns países (Dinamarca) e algumas cidades (Nova York e Filadélfia) restringiram com severidade o uso de óleos parcialmente hidrogenados em restaurantes. Batatas fritas preparadas em restaurantes de *fast-food* na Dinamarca agora contêm quantidades quase indetectáveis de ácidos graxos *trans*, enquanto o mesmo produto preparado nos Estados Unidos contém de 5 a 10 g de ácidos graxos *trans* por porção (Tabela 10-2). Os efeitos deletérios das gorduras *trans* ocorrem no consumo de 2 a 7 g/dia (20 a 60 kcal no consumo calórico diário de 2.000 kcal; note que uma caloria nutricional é equivalente à quilocaloria usada por químicos e bioquímicos, então uma dieta de 2.000 calorias é equivalente a uma dieta de 2.000 kcal). Uma única porção de batatas fritas em um restaurante estadunidense pode conter essa quantidade de ácidos graxos *trans*! Muitos outros alimentos prontos, assados e lanches nas prateleiras de supermercados contêm níveis comparativamente altos de ácidos graxos *trans*. ■

TABELA 10-2 Ácidos graxos *trans* em alguns *fast-foods* e lanches

	Conteúdo de ácidos graxos <i>trans</i>	
	Em uma porção típica (g)	Em % de ácidos graxos totais
Batatas fritas	4,7-6,1	28-36
Hambúrguer de peixe empanado	5,6	28
<i>Nuggets</i> de frango empanados	5,0	25
Pizza	1,1	9
Salgadinhos de milho	1,6	22
Sonho	2,7	25
<i>Muffin</i>	0,7	14
Barra de chocolate	0,2	2

Fonte: Adaptada da Tabela 1 em Mozaffarian, D., Katan, M.B., Ascherio, P.H., Stampfer, M.J., & Willet, W.C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1604-1605.

Nota: Dados para alimentos preparados com óleo vegetal parcialmente hidrogenado nos Estados Unidos em 2002.

As ceras servem como reservas de energia e como impermeabilizantes à água

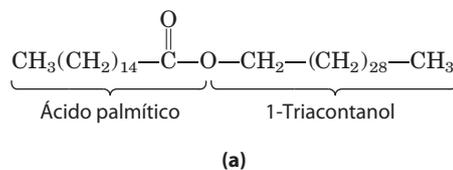
As ceras biológicas são ésteres de ácidos graxos saturados e insaturados de cadeia longa (C_{14} a C_{36}) com alcoóis de cadeia longa (C_{16} a C_{30}) (**Figura 10-6**). Seus pontos de fusão (60 a 100°C) geralmente são mais altos do que os dos triacilgliceróis. No plâncton, microrganismos de vida livre na base da cadeia alimentar dos animais marinhos, as ceras são a principal forma de armazenamento de combustível metabólico.

As ceras também servem para uma diversidade de outras funções relacionadas às suas propriedades impermeabilizantes e sua consistência firme. Certas glândulas da pele de vertebrados secretam ceras para proteger os pelos e a pele e mantê-los flexíveis, lubrificados e impermeáveis. As aves, particularmente as aquáticas, secretam ceras por suas glândulas uropigiais para manter suas penas impermeáveis à água. As folhas lustrosas do azevinho, do rododendro, da hera venenosa e de muitas outras plantas tropicais são cobertas por uma camada grossa de ceras, que impede a evaporação excessiva de água e as protege contra parasitas.

As ceras biológicas têm várias aplicações em indústrias como a farmacêutica e a cosmética, entre outras. A lanolina (da lã de cordeiro), a cera de abelhas (**Figura 10-6**), a cera de carnaúba (palmeira brasileira) e a cera extraída do óleo do cachalote (espécie de baleia) são amplamente utilizadas na manufatura de loções, pomadas e polidores.

RESUMO 10.1 Lipídeos de armazenamento

- ▶ Os lipídeos são componentes celulares insolúveis em água, de estruturas diversas, que podem ser extraídos dos tecidos por solventes apolares.
- ▶ Quase todos os ácidos graxos, os componentes hidrocarbonados de muitos lipídeos, têm um número par de



(b)

FIGURA 10-6 Cera biológica. (a) Triacontanoilpalmitato, o principal componente da cera de abelha, é um éster de ácido palmítico com o álcool triacontanol. (b) Favos de mel, construído com cera de abelha, firme a 25°C e completamente impermeável à água.

átomos de carbono (geralmente 12 a 24); eles são saturados ou insaturados, com ligações duplas quase sempre na configuração *cis*.

- ▶ Os triacilgliceróis contêm três moléculas de ácidos graxos esterificadas aos três grupos hidroxila do glicerol. Os triacilgliceróis simples contêm somente um tipo de ácido graxo; os mistos contêm dois ou três tipos. Eles são principalmente gorduras de reserva, estando presentes em muitos alimentos.
- ▶ A hidrogenação parcial de óleos vegetais na indústria alimentícia converte algumas ligações duplas *cis* para a configuração *trans*. Ácidos graxos *trans* na dieta são um importante fator de risco para doenças cardíacas coronarianas.

10.2 Lipídeos estruturais em membranas

A característica central na arquitetura das membranas biológicas é uma dupla camada de lipídeos que atua como barreira à passagem de moléculas polares e íons. Os lipídeos de membrana são anfipáticos: uma extremidade da molécula é hidrofóbica e a outra é hidrofílica. Suas interações hidrofóbicas entre si e suas interações hidrofílicas com a água direcionam o seu empacotamento em camadas, chamadas de bicamadas de membrana. Esta seção descreve cinco tipos gerais de lipídeos de membrana: glicerofosfolipídeos, nos quais as regiões hidrofóbicas são compostas por dois ácidos graxos ligados ao glicerol; galactolipídeos e sulfolipídeos, que também contêm dois ácidos graxos esterificados com o

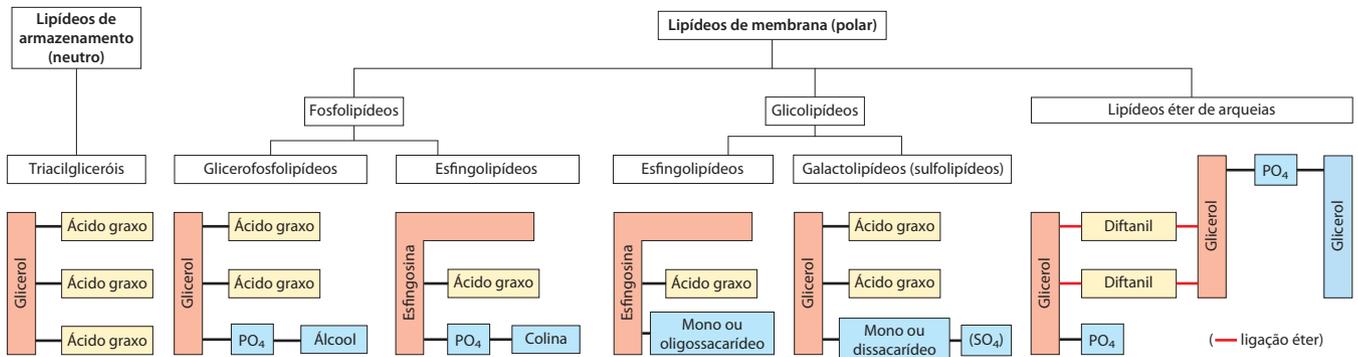


FIGURA 10-7 Alguns tipos comuns de lipídios de armazenamento e de membrana. Todos os tipos de lipídios representados aqui têm ou glicerol ou esfingosina como esqueleto (em cor salmão), ao qual estão ligados um ou mais grupos alquila de cadeia longa (em amarelo) e um grupo cabeça polar (em azul). Em triacilgliceróis, glicerofosfolipídios, galactolipídios e sulfolipídios, os grupos alquilas são ácidos graxos em ligação éster. Os esfingolipídios contêm um único ácido graxo em ligação amida com o esqueleto

de esfingosina. Os lipídios de membrana de arqueias são variáveis; aqueles representados aqui têm duas cadeias alquilas muito longas e ramificadas, cada extremidade em ligação éter com a porção glicerol. Nos fosfolipídios, o grupo cabeça polar está unido por meio de ligação fosfodiéster, enquanto os glicolipídios têm uma ligação glicosídica direta entre o açúcar do grupo cabeça e o esqueleto de glicerol.

glicerol, mas não apresentam os fosfatos característicos dos fosfolipídios; lipídios tetraéter em arqueia, nos quais duas cadeias muito longas de alquilas estão unidas por ligação éter ao glicerol em ambas as extremidades; esfingolipídios, nos quais um único ácido graxo está ligado a uma amina graxa, a esfingosina; e esteróis, compostos caracterizados por um sistema rígido de quatro anéis hidrocarbonados fusionados.

As porções hidrofílicas nesses compostos anfipáticos podem ser tão simples quanto um único grupo -OH em uma extremidade do sistema de anéis do esterol, ou podem ser bem mais complexas. Nos glicerofosfolipídios e alguns esfingolipídios, o grupo cabeça polar está unido à porção hidrofóbica por uma ligação fosfodiéster; esses são os **fosfolipídios**. Outros esfingolipídios não apresentam fosfato, mas têm um açúcar simples ou um oligossacarídeo complexo em suas extremidades polares; esses são os **glicolipídios** (Figura 10-7). Nesses grupos de lipídios de membrana, uma enorme diversidade resulta de várias combinações de “caudas” de ácidos graxos e “cabeças” polares. O arranjo desses lipídios nas membranas e seus papéis estruturais e funcionais são considerados no próximo capítulo.

Os glicerofosfolipídios são derivados do ácido fosfatídico

Os **glicerofosfolipídios**, também chamados de fosfoglicerídeos, são lipídios de membrana nos quais dois ácidos graxos estão unidos por ligação éster ao primeiro e ao segundo carbono do glicerol e um grupo fortemente polar ou carregado está unido por ligação fosfodiéster ao terceiro carbono. O glicerol é pró-quiral: não apresenta carbonos assimétricos, mas a ligação de fosfato a uma extremidade converte-o em um composto quiral, que pode ser chamado corretamente de L-glicerol-3-fosfato, D-glicerol-1-fosfato, ou *sn*-glicerol-3-fosfato (Figura 10-8). Os glicerofosfolipídios são denominados como derivados do composto precursor, o ácido fosfatídico (Figura 10-9),

de acordo com o álcool polar no grupo cabeça. A fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina têm colina e etanolamina como grupos cabeça polares, por exemplo. Em todos esses compostos, o grupo cabeça está unido ao glicerol por uma ligação fosfodiéster, na qual o grupo fosfato tem carga negativa em pH neutro. O álcool polar pode estar carregado negativamente (assim como no fosfatidilinositol-4,5-bifosfato), neutro (fosfatidilserina), ou carregado positivamente (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina). Como será visto no Capítulo 11, essas cargas contribuem de modo significativo para as propriedades de superfície das membranas.

Como os ácidos graxos nos glicerofosfolipídios podem ser qualquer um de uma ampla variedade, um dado fosfolipídeo (p.ex., fosfatidilcolina) pode consistir em várias

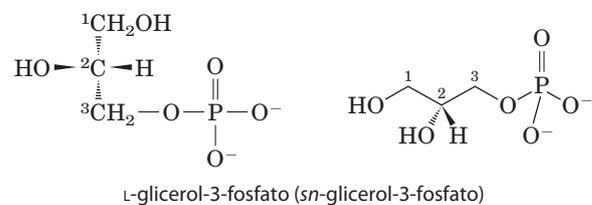


FIGURA 10-8 L-Glicerol-3-fosfato, o esqueleto dos fosfolipídios. O glicerol por si só não é quiral, visto que ele tem um plano de simetria através de C-2. No entanto, o glicerol é pró-quiral – pode ser convertido em um composto quiral por adição de um substituinte como o fosfato a qualquer um dos grupos -CH₂OH. Uma nomenclatura não ambígua para o glicerol fosfato é o sistema D, L (descrito na p. 78), no qual os isômeros são denominados de acordo com suas relações estereoquímicas aos isômeros do gliceraldeído. Por este sistema, o estereoisômero do glicerol-fosfato encontrado na maioria dos lipídios é corretamente denominado L-glicerol-3-fosfato ou D-glicerol-1-fosfato. Outra forma para especificar estereoisômeros é o sistema *sn* (número estereoespecífico), no qual C-1 é, por definição, o grupo do composto pró-quiral que ocupa a posição pró-S. A forma comum de glicerol-fosfato em fosfolipídios é, por esse sistema, *sn*-glicerol-3-fosfato (e que C-2 está na configuração R). Em arqueias, o glicerol nos lipídios está na outra configuração; ou seja, D-glicerol-3-fosfato.

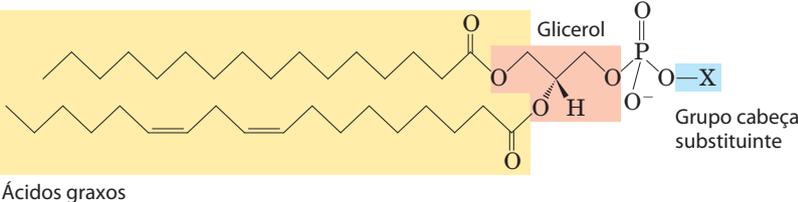
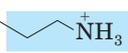
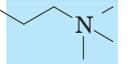
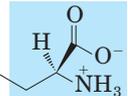
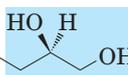
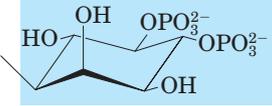
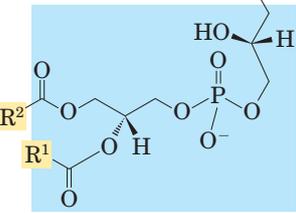
Nome do glicerofosfolípídeo	Nome do X—O	Fórmula do grupo X	Carga líquida (em pH 7)
Ácido graxo saturado (p. ex., ácido palmítico) Ácido graxo insaturado (p. ex., ácido oleico)			
Ácido fosfatídico	—	— H	-2
Fosfatidiletanolamina	Etanolamina		0
Fosfatidilcolina	Colina		0
Fosfatidilserina	Serina		-1
Fosfatidilglicerol	Glicerol		-1
Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato	<i>mio</i> -inositol-4,5-bisfosfato		-4*
Cardiolipina	Fosfatidilglicerol		-2

FIGURA 10-9 Glicerofosfolípídeos. Os glicerofosfolípídeos comuns são diacilgliceróis ligados a grupos álcool por ligação fosfodiéster. O ácido fosfatídico, um fosfomonoéster, é o composto precursor. Cada derivado é denominado de acordo com o grupo álcool (X) cabeça, com o prefixo “fosfatidil-”.

espécies moleculares, cada qual com seu complemento único de ácidos graxos. A distribuição de espécies moleculares é específica para diferentes organismos, diferentes tecidos do mesmo organismo e diferentes glicerofosfolípídeos na mesma célula ou tecido. Em geral, os glicerofosfolípídeos contêm um ácido graxo saturado C_{16} ou C_{18} em C-1 e um ácido graxo insaturado C_{18} ou C_{20} em C-2. Com poucas exceções, o significado biológico da variação dos ácidos graxos e dos grupos cabeça ainda não está compreendido.

Na cardiolipina, dois ácidos fosfatídicos compartilham um único glicerol (R^1 e R^2 são grupos acil graxos). * Observe que cada um dos ésteres de fosfato no fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato tem uma carga de cerca de $-1,5$; um de seus grupos $-OH$ está apenas parcialmente ionizado em pH 7,0.

Alguns glicerofosfolípídeos têm ácidos graxos em ligação éter

Alguns tecidos animais e organismos unicelulares são ricos em **lipídeos éter**, nos quais uma das duas cadeias de acila está unida ao glicerol em ligação éter em vez de éster. A cadeia com ligação éter pode ser saturada, como nos lipídeos éter de alquila, ou pode conter uma ligação dupla entre C-1 e C-2, como nos **plasmalogênios** (Figura 10-10). O tecido cardíaco de vertebrados é especialmente rico em lipídeos

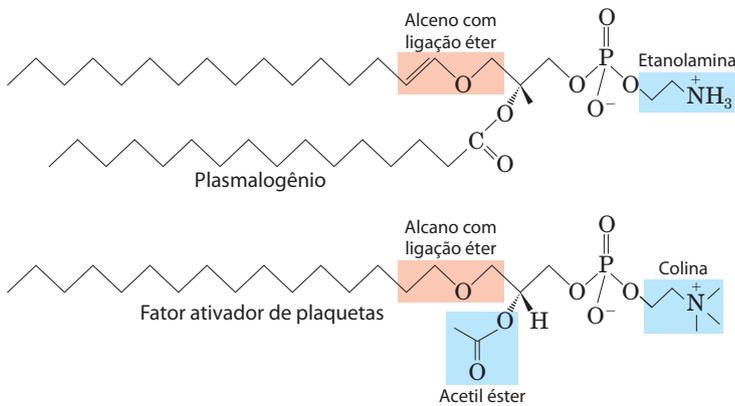


FIGURA 10-10 Lipídeos éter. Os plasmalogênios têm uma cadeia alquenila em ligação éter, em que a maioria dos glicerofosfolipídeos tem um ácido graxo em ligação éster (compare com a Figura 10-9). O fator ativador de plaquetas tem uma longa cadeia de alquila em ligação éter no C-1 do glicerol, mas C-2 está em ligação éster com ácido acético, o que torna o composto muito mais hidrossolúvel que a maioria dos glicerofosfolipídeos e plasmalogênios. O grupo álcool cabeça é a etanolamina nos plasmalogênios e a colina no fator ativador de plaquetas.

éter; cerca de metade dos fosfolipídeos do coração é plasmalogênio. As membranas de bactérias halofílicas, protistas ciliados, e de certos invertebrados também contêm altas proporções de lipídeos éter. O significado funcional dos lipídeos éter nessas membranas é desconhecido; talvez sua resistência às fosfolipases que clivam ácidos graxos com ligação éster de lipídeos de membrana seja importante em alguns casos.

 Ao menos um lipídeo éter, o **fator ativador de plaquetas**, é um potente sinalizador molecular. Ele é liberado de leucócitos chamados basófilos e estimula a agregação de plaquetas e a liberação de serotonina (um vasoconstritor) das plaquetas. Também exerce vários efeitos no fígado, no músculo liso, no coração, nos tecidos uterinos e pulmonares, desempenhando também um importante papel na inflamação e na resposta alérgica. ■

Os cloroplastos contêm galactolipídeos e sulfolipídeos

O segundo grupo de lipídeos de membrana é aquele que predomina nas células vegetais: os **galactolipídeos**, nos quais um ou dois resíduos de galactose estão conectados por uma ligação glicosídica ao C-3 de um 1,2-diacilglicerol (**Figura 10-11**; ver também Figura 10-7). Os galactolipídeos estão localizados nas membranas dos tilacoides (membranas internas) dos cloroplastos; eles compõem de 70 a 80% do to-

tal dos lipídeos de membrana de uma planta vascular e são, provavelmente, os lipídeos de membrana mais abundantes na biosfera. O fosfato frequentemente é o nutriente limitante das plantas no solo; talvez a pressão evolutiva para conservar fosfato para papéis mais críticos tenha favorecido as plantas que produzem lipídeos sem fosfato. As membranas das plantas também contêm sulfolipídeos, nos quais um resíduo de glicose sulfonado está unido a um diacilglicerol em ligação glicosídica. O grupo sulfonato apresenta uma carga negativa como aquela do grupo fosfato em fosfolipídeos.

Arqueias contêm lipídeos de membrana únicos

Algumas arqueias que vivem em nichos ecológicos em condições extremas – altas temperaturas (água em ebulição), baixo pH, alta força iônica, por exemplo – têm lipídeos de membrana que contêm hidrocarbonetos de cadeia longa (32 carbonos) ramificada, ligados em cada extremidade ao glicerol (**Figura 10-12**) por meio de ligações éter, muito mais estáveis à hidrólise em pH baixo e à alta temperatura do que as ligações éster encontradas nos lipídeos das bactérias e dos eucariotos. Em sua fórmula completamente estendida, os lipídeos éster de arqueias apresentam o dobro do comprimento dos fosfolipídeos e esfingolipídeos e podem transpassar a largura total da membrana plasmática. Em

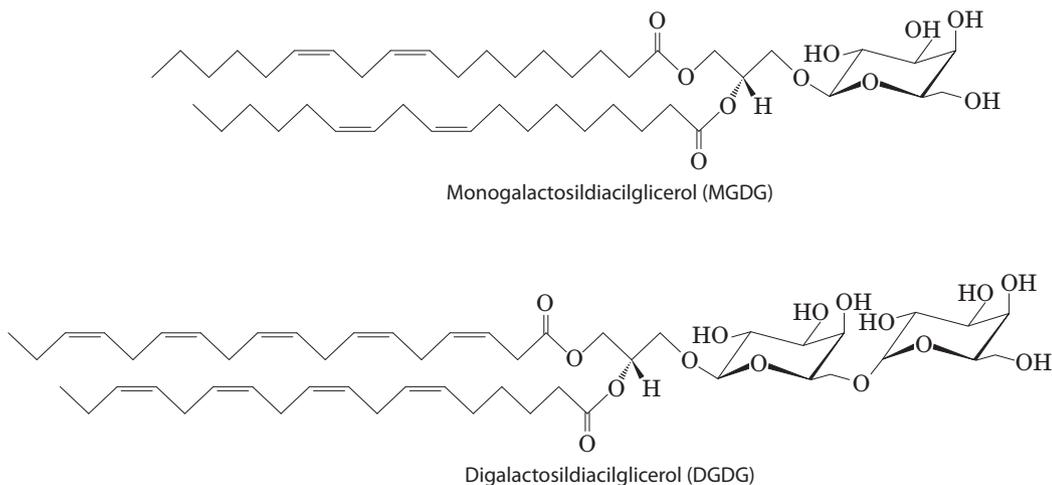


FIGURA 10-11 Dois galactolipídeos de membrana dos tilacoides de cloroplasto. Nos monogalactosyldiacylgliceróis (MGDG) e digalactosyldi-

acylgliceróis (DGDG), os grupos acilas estão polinsaturados e os grupos-cabeça são não carregados.

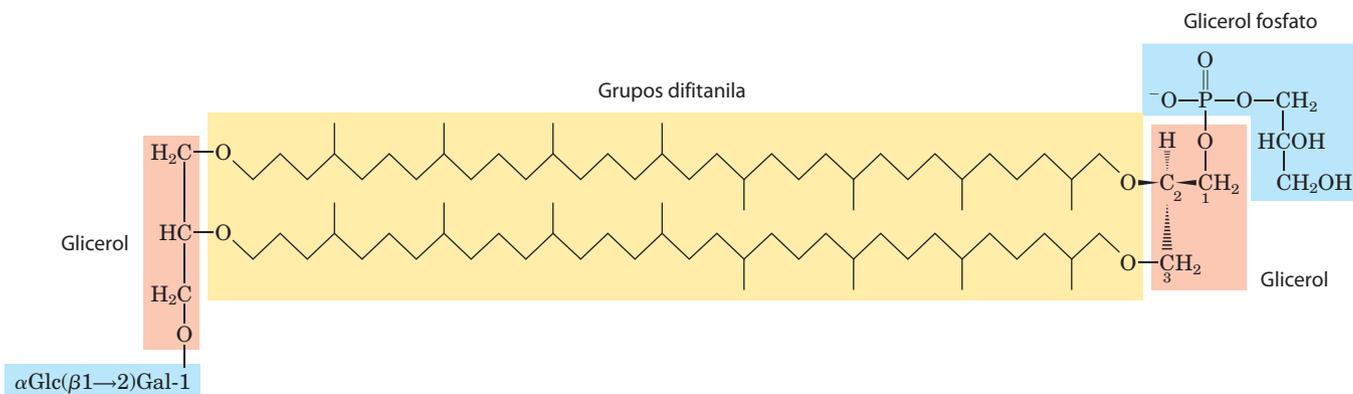


FIGURA 10-12 Um lipídeo de membrana atípico, encontrado apenas em algumas arqueias. Neste lipídeo difitanila tetraéter, as porções difitanilas (em amarelo) são hidrocarbonetos longos compostos por oito grupos isopreno de cinco carbonos condensados extremidade a extremidade (sobre a condensação de unidades isopreno, ver Figura 21-36; também, compare os grupos difitanilas com as cadeias laterais de fitóis de 20 carbonos das clorofilas na Figura 19-49a). Nesta forma estendida, os grupos difitanila são aproximadamente duas vezes maiores do que o comprimento de um

ácido graxo de 16 carbonos geralmente encontrado nos lipídeos de membrana das bactérias e dos eucariotos. As porções de glicerol nos lipídeos de arqueias estão na configuração R, ao contrário das bactérias e dos eucariotos, que têm configuração S. Os lipídeos de arqueias diferem nos substituintes dos gliceróis. Na molécula aqui representada, um glicerol está ligado ao dissacarídeo α -glicopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -galactofuranose; o outro glicerol está ligado a um grupo glicerol-fosfato.

cada extremidade da molécula estendida há um grupo polar que consiste em glicerol ligado a fosfato ou a resíduos de açúcar. O nome geral desses compostos, glicerol-dialquil-glicerol-tetraéteres (GDGT), reflete sua estrutura única. A porção glicerol dos lipídeos das arqueias não é o mesmo estereoisômero dos lipídeos de bactérias e de eucariotos; o carbono central está na configuração R em arqueias e na configuração S em bactérias e eucariotos (Figura 10-8).

Os esfingolipídeos são derivados da esfingosina

Os **esfingolipídeos**, a quarta grande classe de lipídeos de membrana, também têm um grupo cabeça polar e duas caudas apolares; contudo, ao contrário dos glicerofosfolipídeos e galactolipídeos, não contêm glicerol. Os esfingolipídeos são compostos por uma molécula de aminoálcool, esfingosina, de cadeia longa (também chamada de 4-esfingenina) ou um de seus derivados, uma molécula de um ácido graxo de cadeia longa e um grupo polar unido por uma ligação glicosídica, em alguns casos, e uma ligação fosfodiéster em outros (Figura 10-13).

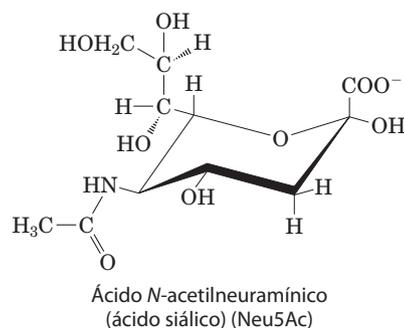
Os carbonos C-1, C-2 e C-3 da molécula de esfingosina são estruturalmente análogos aos três carbonos do glicerol nos glicerofosfolipídeos. Quando um ácido graxo é unido em ligação amida ao $-\text{NH}_2$ no C-2, o composto resultante é uma **ceramida**, estruturalmente similar ao diacilglicerol. A ceramida é o precursor estrutural de todos os esfingolipídeos.

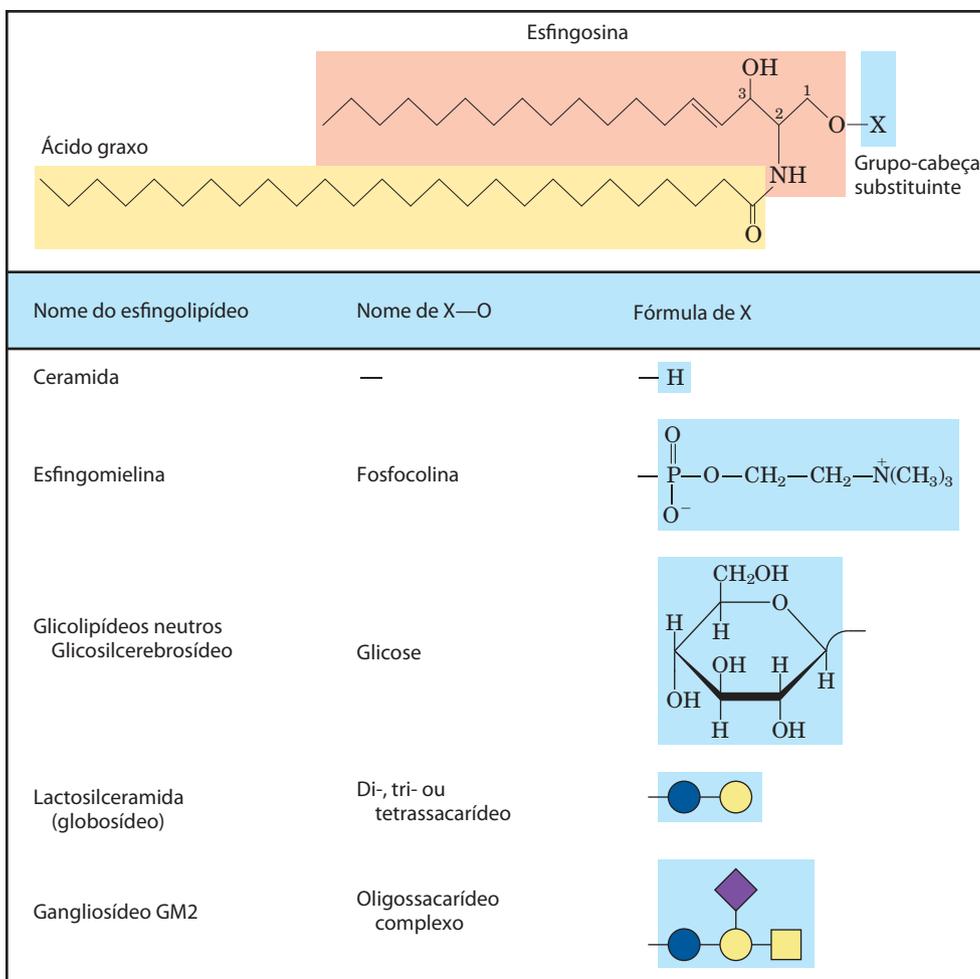
Há três subclasses de esfingolipídeos, todos derivados da ceramida, mas diferindo em seus grupos cabeça: esfingomielinas, glicolipídeos neutros (não carregados) e gangliosídeos. As **esfingomielinas** contêm fosfocolina ou fosfoetanolamina como grupo cabeça polar, sendo assim classificadas junto com os glicerofosfolipídeos como fosfolipídeos (Figura 10-7). Realmente, as esfingomielinas se parecem com as fosfatidilcolinas em suas propriedades gerais e na estrutura tridimensional e por não terem carga líquida em seus grupos cabeça (Figura 10-14). As esfingomielinas, presentes nas membranas plasmáticas das células ani-

mais, são especialmente proeminentes na mielina, bainha membranosa que envolve e isola os axônios de alguns neurônios – daí o nome esfingomielinas.

Os **glicoesfingolipídeos**, que ocorrem amplamente na face externa das membranas plasmáticas, possuem grupos cabeça com um ou mais açúcares conectados diretamente ao $-\text{OH}$ no C-1 da porção ceramida; eles não contêm fosfato. Os **cerebrosídeos** têm um único açúcar ligado à ceramida; os que têm galactose são caracteristicamente encontrados nas membranas plasmáticas das células em tecido neural, e os que têm glicose nas membranas plasmáticas das células, em tecidos não neurais. Os **globosídeos** são glicoesfingolipídeos com dois ou mais açúcares, geralmente D-glicose, D-galactose, ou N-acetil-D-galactosamina. Os cerebrosídeos e globosídeos são às vezes chamados de **glicolipídeos neutros**, pois não têm carga em pH 7.

Os **gangliosídeos**, os esfingolipídeos mais complexos, têm oligossacarídeos como grupo cabeça polar e um ou mais resíduos do ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), um ácido siálico (frequentemente chamado apenas de “ácido siálico”), nas terminações. O ácido siálico dá aos gangliosídeos a carga negativa em pH 7 que os distingue dos globosídeos. Os gangliosídeos com um resíduo de ácido siálico estão na série GM (M de mono-), os com dois estão na série GD (D de di-) e assim por diante (GT, três resíduos de ácido siálico; GQ, quatro).





Johann Thudichum, 1829–1901

FIGURA 10-13 Esfingolípídeos. Os três primeiros carbonos na extremidade polar da esfingosina são análogos aos três carbonos do glicerol nos glicerofosfolípídeos. O grupo amino em C-2 apresenta um ácido graxo em ligação amida. O ácido graxo geralmente é saturado ou monoinsaturado, com 16, 18, 22 ou 24 átomos de carbono. A ceramida é o composto precur-

sor para esse grupo. Os outros esfingolípídeos diferem no grupo polar da cabeça (X), ligado em C-1. Os gangliosídeos têm grupos de oligossacarídeos muito complexos. Os símbolos padrão para os açúcares são usados nesta figura, como mostra a Tabela 7-1.

Os esfingolípídeos nas superfícies celulares são sítios de reconhecimento biológico

Quando os esfingolípídeos foram descobertos há mais de um século pelo médico e químico Johann Thudichum, o

seu papel biológico parecia tão enigmático quanto a Esfinje, e ele os batizou em homenagem a esse monumento. Em humanos, pelo menos 60 esfingolípídeos diferentes foram identificados nas membranas celulares. Muitos são especialmente proeminentes na membrana plasmática dos neu-

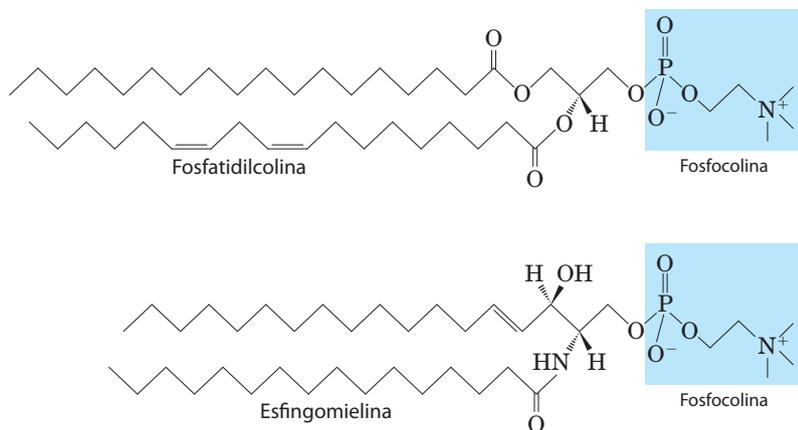


FIGURA 10-14 As estruturas moleculares de duas classes semelhantes de lipídeos de membrana. A fosfatidilcolina (glicerofosfolípídeo) e a esfingomielina (esfingolípídeo) possuem dimensões e propriedades físicas similares, mas, presumivelmente, exercem papéis diferentes nas membranas.

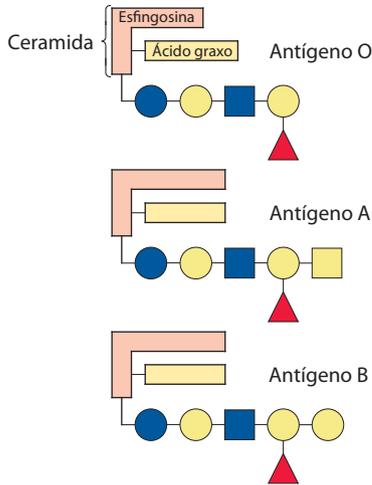


FIGURA 10-15 Glicosfingolípídeos como determinantes dos grupos sanguíneos. Os grupos sanguíneos humanos (O, A, B) são determinados em parte pelos grupos de oligossacarídeo da cabeça desses glicosfingolípídeos. Os mesmos três oligossacarídeos também são encontrados ligados a certas proteínas do sangue de indivíduos dos tipos sanguíneos O, A e B, respectivamente. Os símbolos-padrão para açúcares são utilizados aqui (ver Tabela 7-1).

rônios e alguns são claramente sítios de reconhecimento na superfície celular, mas uma função específica para apenas alguns poucos esfingolípídeos já foi descoberta. As porções de carboidrato de certos esfingolípídeos definem os grupos sanguíneos humanos e, portanto, definem o tipo de sangue que os indivíduos podem receber seguramente nas transfusões sanguíneas (**Figura 10-15**).

Os gangliosídeos estão concentrados na superfície externa das células, onde apresentam pontos de reconhecimento para moléculas extracelulares ou superfícies de células vizinhas. Os tipos e as quantidades de gangliosídeos na membrana plasmática mudam consideravelmente durante o desenvolvimento embrionário. A formação de tumores induz a síntese de um novo complemento de gangliosídeos e descobriu-se que concentrações muito baixas de um gangliosídeo específico induzem a diferenciação de células neuronais tumorais em cultura. A investigação dos papéis biológicos de diversos gangliosídeos continua sendo uma área em desenvolvimento para pesquisas futuras.

Os fosfolípídeos e os esfingolípídeos são degradados nos lisossomos

A maioria das células degrada e repõe seus lipídeos de membrana. Para cada ligação hidrolisável em um glicerofosfolípídeo, há uma enzima hidrolítica específica no lisossomo (**Figura 10-16**). As fosfolipases do tipo A removem um dos dois ácidos graxos, produzindo um lisofosfolípídeo. (Essas esterases não atacam a ligação éter dos plasmalogênios.) As lisofosfolipases removem o ácido graxo restante.

Os gangliosídeos são degradados por um conjunto de enzimas lisossomais que catalisam a remoção gradual das unidades de açúcar, produzindo finalmente uma ceramida. Um defeito genético em qualquer uma dessas enzimas hidrolíticas leva ao acúmulo de gangliosídeos na célula, com graves consequências médicas (Quadro 10-1).

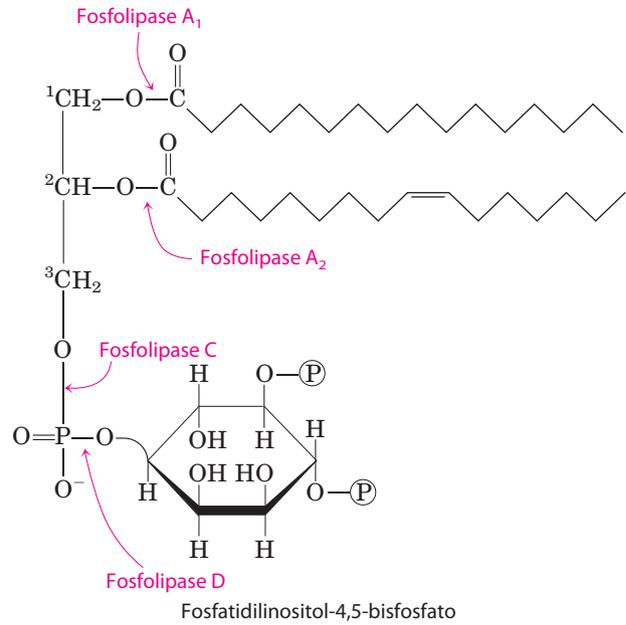


FIGURA 10-16 As especificidades das fosfolipases. As fosfolipases A₁ e A₂ hidrolisam as ligações éster de glicerofosfolípídeos intactos nos carbonos C-1 e C-2 do glicerol, respectivamente. Quando um dos ácidos graxos é removido por uma fosfolipase do tipo A, o segundo ácido graxo é removido por uma lisofosfolipase (não mostrada). Cada uma das fosfolipases C e D rompe uma das ligações fosfodiéster no grupo cabeça. Algumas fosfolipases atuam em somente um tipo de glicerofosfolípídeo, como o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (mostrado aqui) ou a fosfatidilcolina; outras são menos específicas.

Os esteróis têm quatro anéis de carbono fusionados

Os **esteróis** são lipídeos estruturais presentes nas membranas da maioria das células eucarióticas. A estrutura característica desse quinto grupo de lipídeos de membrana é o núcleo esteroide, que consiste em quatro anéis fusionados, três com seis carbonos e um com cinco (**Figura 10-17**). O núcleo esteroide é quase planar e é relativamente rígido; os anéis fusionados não permitem rotação em torno das ligações C-C. O **colesterol**, o principal esteroide nos tecidos animais, é anfipático, com um grupo cabeça polar (o grupo hidroxila em C-3) e um “corpo” hidrocarbonado apolar (o núcleo esteroide e a cadeia lateral hidrocarbonada no C-17), tão longa quanto um ácido graxo de 16 carbonos em sua forma estendida. Es-

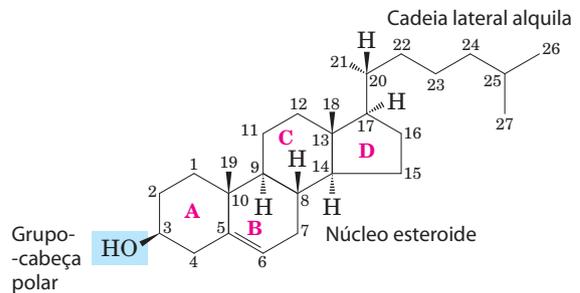


FIGURA 10-17 Colesterol. Na estrutura química do colesterol, os anéis são denominados A a D para simplificar a referência aos derivados do núcleo esteroide; os átomos de carbono estão numerados em azul. O grupo hidroxila do C-3 (sombreado em azul) é o grupo cabeça polar. Para armazenar e transportar o esteroide, esse grupo hidroxila se condensa com um ácido graxo para formar um éster de esteroide.

QUADRO 10-1 **MEDICINA** Acúmulos anormais de lipídeos de membrana: algumas doenças humanas herdadas

Os lipídeos polares das membranas sofrem constante renovação metabólica (*turnover*), e a sua taxa de síntese normalmente é contrabalançada por sua taxa de degradação. A degradação dos lipídeos é promovida por enzimas hidrolíticas nos lisossomos, sendo cada enzima capaz de hidrolisar uma ligação específica. Quando a degradação de esfingolipídeos é prejudicada por um defeito em uma dessas enzimas (Figura Q-1), os produtos da degradação parcial se acumulam nos tecidos, causando doenças graves.

Por exemplo, a doença de Niemann-Pick é causada por um defeito genético raro na enzima esfingomielinase, que cliva a fosfocolina da esfingomielina. A esfingomielina se acumula no encéfalo, no baço e no fígado. A doença se torna evidente em bebês e causa deficiência

intelectual e morte prematura. Mais comum é a doença de Tay-Sachs, na qual o gangliosídeo GM2 se acumula no encéfalo e no baço (Figura Q-2) devido à falta da enzima hexosaminidase A. Os sintomas da doença de Tay-Sachs são retardo progressivo no desenvolvimento, paralisia, cegueira e morte até os 3 ou 4 anos de idade.

O aconselhamento genético pode prever e evitar muitas doenças hereditárias. Os testes nos futuros pais podem detectar enzimas anormais, então testes de DNA podem determinar a natureza exata do defeito e o risco que ele representa para os descendentes. Uma vez que ocorra a gravidez, as células fetais obtidas por amostra de parte da placenta (da vilosidade coriônica) ou do líquido amniótico (amniocentese) podem ser testadas.

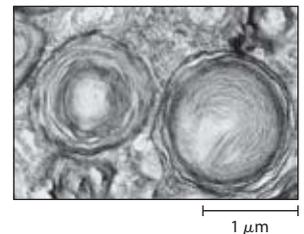
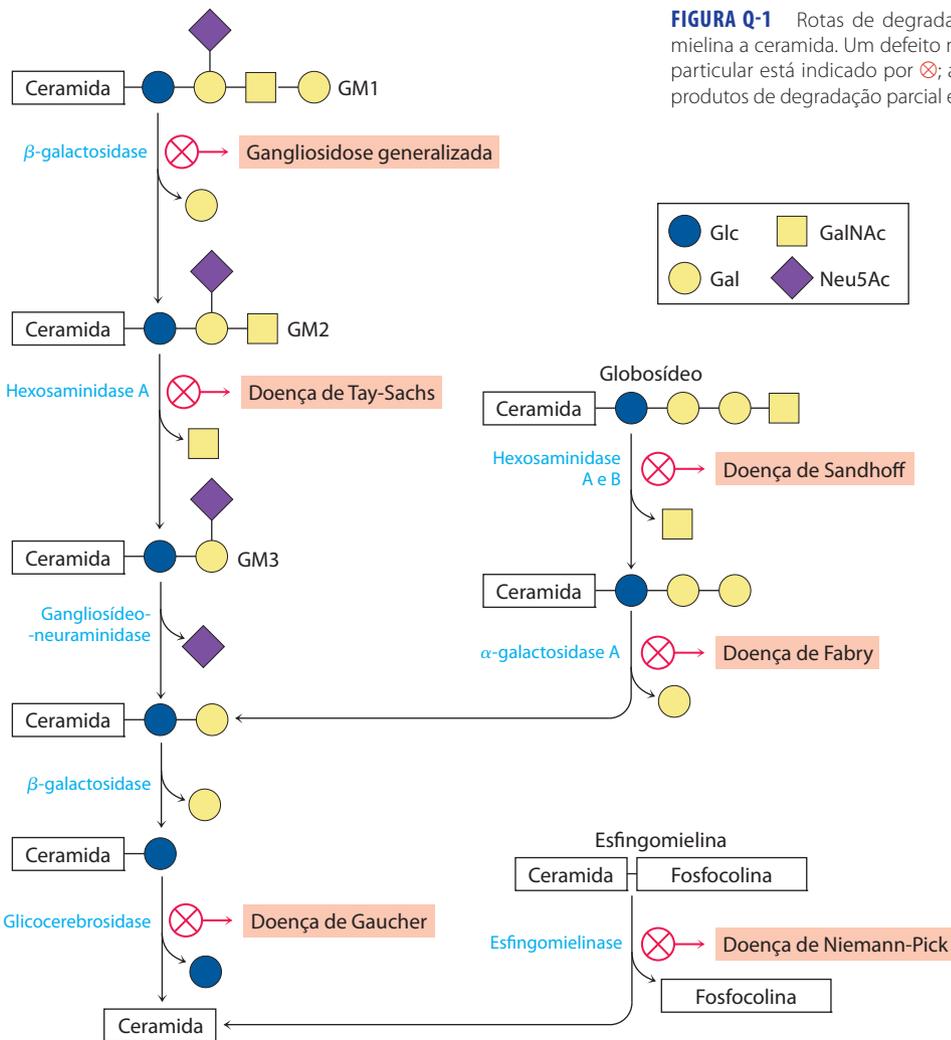


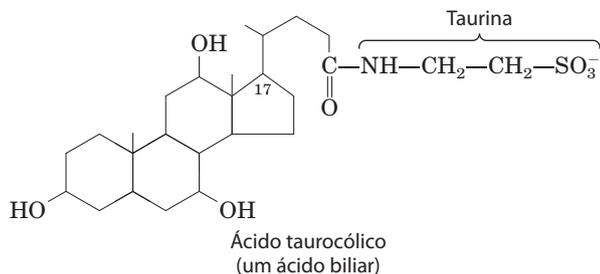
FIGURA Q-2 Eletromicrografia de uma porção de uma célula do encéfalo de um bebê com a doença de Tay-Sachs, obtida *post mortem*, mostrando depósitos anormais de gangliosídeo no lisossomo.

teróis similares são encontrados em outros eucariotos: estigmasterol em plantas e ergosterol em fungos, por exemplo. As bactérias não conseguem sintetizar esteróis; algumas poucas espécies de bactéria, no entanto, podem incorporar esteróis exógenos em suas membranas. Os esteróis de todos os euca-

riotos são sintetizados a partir de subunidades de isopreno simples de cinco carbonos, assim como as vitaminas lipossolúveis, as quinonas e os dolícolis descritos na Seção 10.3.

Além de seus papéis como constituintes de membrana, os esteróis servem como precursores para uma diversidade

de produtos com atividades biológicas específicas. Os hormônios esteroides, por exemplo, são sinalizadores biológicos potentes que regulam a expressão gênica. Os **ácidos biliares** são derivados polares do colesterol que atuam como detergentes no intestino, emulsificando as gorduras da dieta para torná-las mais acessíveis às lipases digestivas.



O colesterol e outros esteróis voltarão a ser abordados em capítulos posteriores, para considerar o papel estrutural do colesterol em membranas biológicas (Capítulo 11), a sinalização por hormônios esteroides (Capítulo 12) e a notável rota de biossíntese do colesterol e o transporte do colesterol por carreadores lipoproteicos (Capítulo 21).

RESUMO 10.2 Lipídeos estruturais em membranas

- ▶ Os lipídeos polares, com grupos polares e caudas apolares, são importantes componentes das membranas. Os mais abundantes são os glicerofosfolipídeos, que contêm ácidos graxos esterificados a dois dos grupos hidroxila do glicerol e um segundo álcool, o grupo cabeça, esterificado à terceira hidroxila do glicerol via uma ligação fosfodiéster. Outros lipídeos polares são os esteróis.
- ▶ Os glicerofosfolipídeos diferem na estrutura de seu grupo cabeça; os glicerofosfolipídeos comuns são a fosfatidiletanolamina e a fosfatidilcolina. Os grupos polares dos glicerofosfolipídeos estão carregados em pH próximo de 7.
- ▶ As membranas dos cloroplastos são ricas em galactolipídeos, compostos de diacilglicerol com um ou dois resíduos de galactose ligados, e sulfolipídeos, diacilgliceróis com um resíduo de açúcar sulfonado ligado e, portanto, um grupo cabeça carregado negativamente.
- ▶ Algumas arqueias têm lipídeos de membrana únicos, com grupos alquila de cadeia longa em ligação éter ao glicerol em ambas as extremidades e com resíduos de açúcar e/ou fosfato ligados ao glicerol para fornecer um grupo cabeça polar ou carregado. Esses lipídeos são estáveis nas condições extremas nas quais essas arqueias vivem.
- ▶ Os esfingolipídeos contêm esfingosina, um aminoalcoól alifático de cadeia longa, mas não contêm glicerol. A esfingomielina tem, além de ácido fosfórico e colina, duas longas cadeias hidrocarbonadas, uma que provém de um ácido graxo e outra que provém de uma esfingosina. Três outras classes de esfingolipídeos são cerebrosídeos, globosídeos e gangliosídeos, que contêm componentes formados por açúcares.
- ▶ Os esteróis têm quatro anéis fusionados e um grupo hidroxila. O colesterol, o principal esteroil em animais, é tanto um componente estrutural das membranas quanto um precursor para uma ampla variedade de esteróides.

10.3 Lipídeos como sinalizadores, cofatores e pigmentos

As duas classes funcionais de lipídeos consideradas até agora são importantes componentes celulares; os lipídeos de membrana compõem de 5 a 10% da massa seca da maioria das células, e os lipídeos de armazenamento, mais de 80% da massa de um adipócito. Com algumas exceções importantes, esses lipídeos desempenham um papel *passivo* na célula; os combustíveis lipídicos formam barreiras impermeáveis em volta das células e dos compartimentos celulares. Outro grupo de lipídeos, presente em quantidades bem menores, tem papéis *ativos* no tráfego metabólico como metabólitos e mensageiros. Alguns servem como sinalizadores potentes – como hormônios, carregados no sangue de um tecido a outro, ou como mensageiros intracelulares gerados em resposta a uma sinalização extracelular (hormônio ou fator de crescimento). Outros funcionam como cofatores enzimáticos em reações de transferência de elétrons nos cloroplastos e nas mitocôndrias, ou na transferência de porções de açúcar em várias reações de glicosilação. Um terceiro grupo consiste em lipídeos com um sistema de ligações duplas conjugadas: moléculas de pigmento que absorvem a luz visível. Alguns deles atuam como pigmentos fotossensíveis na visão e na fotossíntese; outros produzem colorações naturais, como o alaranjado das abóboras e cenouras e o amarelo das penas dos canários. Finalmente, um grupo muito grande de lipídeos voláteis produzidos nas plantas serve de sinalizador que é transportado pelo ar, permitindo às plantas comunicarem-se umas com as outras, atraírem animais amigos e dissuadirem inimigos. Esta seção descreve alguns representantes desses lipídeos biologicamente ativos. Em capítulos posteriores, sua síntese e seus papéis ecológicos serão considerados em maior detalhe.

Fosfatidilinositóis e derivados de esfingosina atuam como sinalizadores intercelulares

O fosfatidilinositol e seus derivados fosforilados atuam em vários níveis para regular a estrutura celular e o metabolismo. O fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (Figura 10-16) na face citoplasmática (interna) da membrana plasmática serve como um reservatório de moléculas mensageiras que são liberadas dentro da célula em resposta a sinais extracelulares interagindo com receptores de superfície específicos. Os sinais extracelulares, como o hormônio vasopressina, ativam uma fosfolipase C específica na membrana, a qual hidrolisa o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, liberando dois produtos que atuam como mensageiros intracelulares: o inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), que é solúvel em água, e o diacilglicerol, que permanece associado à membrana plasmática. O IP_3 provoca a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático, e a combinação do diacilglicerol e da elevada concentração de Ca^{2+} citosólica ativa a enzima proteína-cinase C. Pela fosforilação de proteínas específicas, essa enzima ativa a resposta celular ao sinal extracelular. Esse mecanismo de sinalização é descrito mais detalhadamente no Capítulo 12 (ver Figura 12-10).

Fosfolipídeos de inositol também servem como pontos de nucleação para complexos supramoleculares envolvidos

na sinalização ou na excitose. Certas proteínas sinalizadoras ligam-se especificamente ao fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato na membrana plasmática, iniciando a formação de complexos multienzimáticos na superfície citosólica da membrana. A formação de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato em resposta a sinais extracelulares, portanto, agrupa as proteínas em complexos de sinalização na superfície da membrana plasmática (ver Figura 12-16).

Os esfingolípídeos de membrana também podem servir como fontes de mensageiros intracelulares. Tanto a ceramida quanto a esfingomielina (Figura 10-13) são potentes reguladores das proteínas-cinases, e a ceramida ou seus derivados estão envolvidos na regulação da divisão celular, diferenciação, migração e morte celular programada (também chamada de apoptose; ver Capítulo 12).

Os eicosanoides carregam mensagens a células próximas

Os eicosanoides são hormônios parácrinos, substâncias que atuam somente em células próximas ao ponto de síntese dos hormônios, em vez de serem transportadas no sangue para atuar em células de outros tecidos ou órgãos. Esses derivados de ácidos graxos têm vários efeitos significativos nos tecidos dos vertebrados. Estão envolvidos na função reprodutiva, na inflamação, na febre e na dor associadas aos ferimentos ou à doenças, na formação de coágulos sanguíneos e na regulação da pressão sanguínea, na secreção de ácido gástrico e em vários outros processos importantes na saúde ou na doença de humanos.

Todos os eicosanoides são derivados do ácido araquidônico (20:4[$\Delta^{5,8,11,14}$]) (Figura 10-18), o ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos a partir do qual eles levam seu

nome geral (do grego *eikosi*, “vinte”). Há três classes de eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.

As **prostaglandinas** (PG) contêm um anel de cinco carbonos que se origina da cadeia do ácido araquidônico. Seu nome deriva da glândula próstata, o tecido a partir do qual elas foram isoladas pela primeira vez por Bengt Samuelsson e Sune Bergström. Dois grupos de prostaglandinas foram definidos originalmente: PGE (solúvel em éter) e PGF (solúvel em tampão fosfato). Cada grupo contém numerosos subtipos, denominados PGE₁, PGE₂, PGF₁, e assim por diante. As prostaglandinas apresentam diversas funções. Algumas estimulam a contração da musculatura lisa do útero durante a menstruação e o trabalho de parto. Outras afetam o fluxo sanguíneo a órgãos específicos, o ciclo sono-vigília e a sensibilidade de certos tecidos a hormônios como a epinefrina e o glucagon. As prostaglandinas de um terceiro grupo elevam a temperatura corporal (produzindo a febre) e causam inflamação e dor.

Os **tromboxanos** têm um anel de seis membros que contém éter. São produzidos pelas plaquetas (também chamadas de trombócitos) e atuam na formação dos coágulos e na redução do fluxo sanguíneo no local do coágulo. Como mostrado por John Vane, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) – ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e meclofenamato, por exemplo – inibem a enzima prostaglandina H₂-sintase (também chamada de ciclo-oxigenase, ou COX), que catalisa um dos passos iniciais na rota do araquidonato às prostaglandinas e aos tromboxanos (Figura 10-18; ver também Figura 21-15).

Os **leucotrienos**, encontrados pela primeira vez em leucócitos, contêm três ligações duplas conjugadas e são poderosos sinalizadores biológicos. Por exemplo, o leuco-

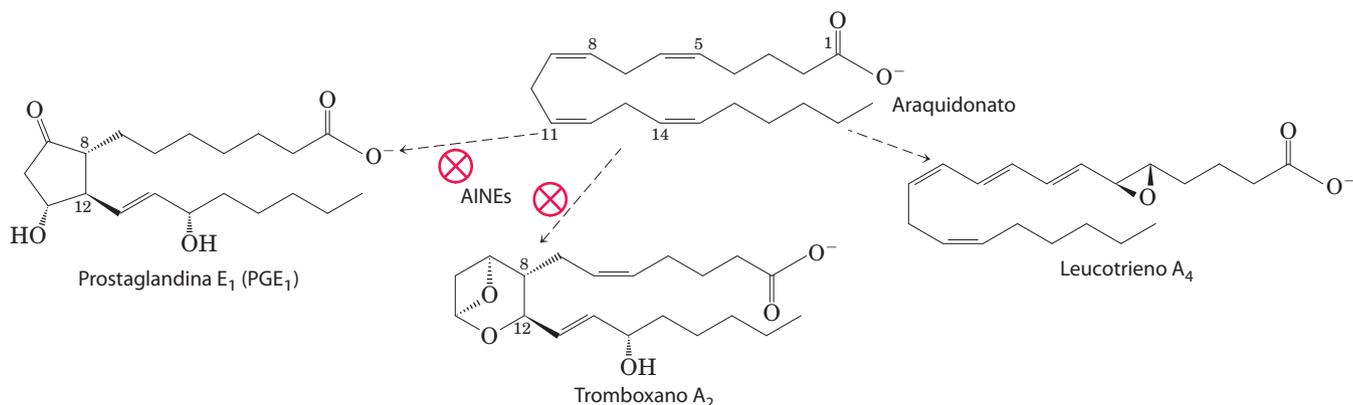


FIGURA 10-18 O ácido araquidônico e alguns derivados de eicosanoides. O ácido araquidônico (araquidonato em pH 7) é o precursor dos eicosanoides, incluindo as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. Na prostaglandina E₁, o C-8 e o C-12 do araquidonato se juntam para formar o característico anel com cinco membros. No tromboxano A₂, o C-8 e o C-12 se juntam e um átomo de oxigênio é adicionado para formar o anel de seis membros. O leucotrieno A₄ tem uma série de três ligações duplas conjugadas. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como a aspirina e o ibuprofeno, bloqueiam a formação de prostaglandinas e tromboxanos a partir do araquidonato pela inibição da enzima ciclo-oxigenase (prostaglandina H₂-sintase).



John Vane (1927-2004), Sune Bergström (1916-2004) e Bengt Samuelsson

trieno D_4 , derivado do leucotrieno A_4 , induz a contração da musculatura lisa que envolve as vias aéreas até o pulmão. A produção excessiva de leucotrienos causa a crise de asma, e a síntese de leucotrienos é um dos alvos dos fármacos anti-asmáticos, como a prednisona. A forte contração da musculatura lisa dos pulmões que ocorre durante o choque anafilático é parte da reação alérgica potencialmente fatal em indivíduos hipersensíveis a ferroadas de abelha, penicilina ou outros agentes. ■

Os hormônios esteroides carregam mensagens entre os tecidos

Os esteroides são derivados oxidados dos esteróis; eles têm o núcleo esterol, mas não a cadeia alquila ligada ao anel D do colesterol. Os hormônios esteroides circulam pela corrente sanguínea (em carreadores proteicos) do local onde foram produzidos até os tecidos-alvo, onde entram nas células, ligam-se a receptores proteicos altamente específicos no núcleo e causam mudanças na expressão gênica e, portanto, no metabolismo. Como os hormônios têm afinidade muito alta por seus receptores, concentrações muito baixas (nanomolar ou menos) são suficientes para produzir respostas nos tecidos-alvo. Os principais grupos de hormônios esteroides são os hormônios sexuais masculinos e femininos e os hormônios produzidos pelo córtex suprarrenal, cortisol e aldosterona (Figura 10-19). A prednisona e a prednisolona

são fármacos esteroides com atividades anti-inflamatórias potentes, mediadas em parte pela inibição da liberação do araquidonato pela fosfolipase A_2 e pela consequente inibição da síntese de leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos. Elas têm uma série de aplicações médicas, incluindo o tratamento de asma e de artrite reumatoide. ■

As plantas vasculares contêm o brassinolídeo tipo esteroide (Figura 10-19), potente regulador do crescimento, que aumenta a taxa de alongamento do caule e afeta a orientação das microfibrilas de celulose na parede celular durante o crescimento.

As plantas vasculares produzem milhares de sinais voláteis

As plantas produzem literalmente milhares de diferentes compostos lipofílicos, substâncias voláteis utilizadas para atrair os polinizadores, para repelir herbívoros, para atrair organismos que defendem a planta contra herbívoros e para a comunicação com outras plantas. O jasmonato, por exemplo (ver Figura 12-33), derivado do ácido graxo $18:3(\Delta^{9,12,15})$ em lipídeos de membrana, ativa as defesas da planta em resposta ao dano infligido por insetos. O metil éster de jasmonato dá a fragrância característica do óleo de jasmim, amplamente utilizado na indústria de perfume. Muitos dos voláteis das plantas são derivados de ácidos graxos ou de compostos feitos pela condensação de unidades isopreno de cinco carbonos; eles incluem geraniol (o cheiro característico dos ge-

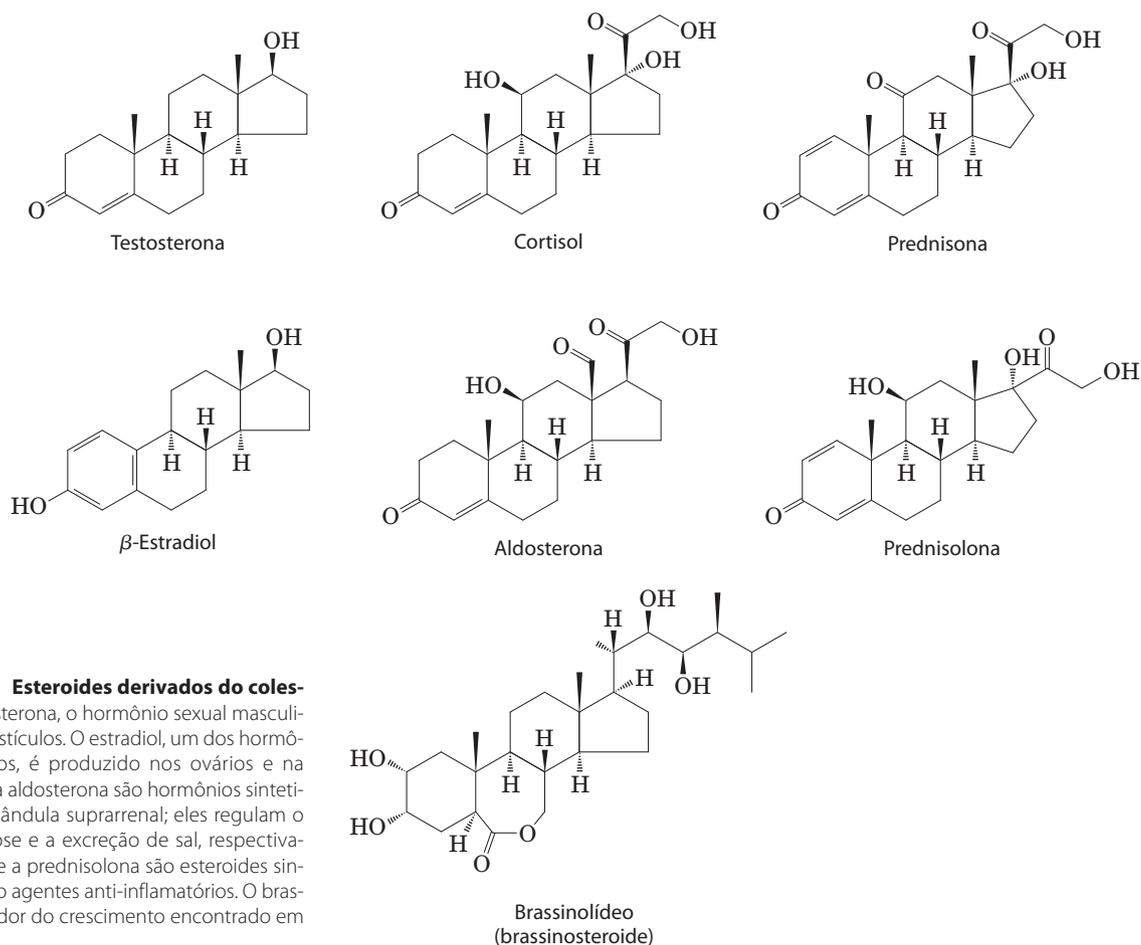
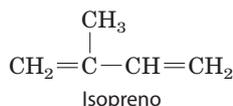


FIGURA 10-19 Esteroides derivados do colesterol. A testosterona, o hormônio sexual masculino, é produzida nos testículos. O estradiol, um dos hormônios sexuais femininos, é produzida nos ovários e na placenta. O cortisol e a aldosterona são hormônios sintetizados no córtex da glândula suprarrenal; eles regulam o metabolismo da glicose e a excreção de sal, respectivamente. A prednisona e a prednisolona são esteroides sintéticos utilizados como agentes anti-inflamatórios. O brassinolídeo é um regulador do crescimento encontrado em plantas vasculares.

rânios), β -pineno (pinheiros), limoneno (limões), mentol e carvona (ver Figura 1-24a), para citar alguns.



As vitaminas A e D são precursoras de hormônios

 Durante o primeiro terço do século XX, um grande foco de pesquisa em química fisiológica foi a identificação das **vitaminas**, compostos essenciais para a saúde do homem e de outros vertebrados, mas que não podem ser sintetizados por esses animais e devem, portanto, ser obtidos da dieta. Os primeiros estudos nutricionais identificaram duas classes gerais desse tipo de composto: os que eram solúveis em solventes orgânicos apolares (vitaminas lipossolúveis) e os que podiam ser extraídos dos alimentos com solventes aquosos (vitaminas hidrossolúveis). Posteriormente, o grupo lipossolúvel foi dividido nos quatro grupos das vitaminas A, D, E e K, todos compostos isoprenoides sintetizados pela condensação de múltiplas unidades de isopreno. Dois deles (D e A) servem como precursores de hormônios.

A **vitamina D₃**, também chamada de **colecalfiferol**, normalmente é formada na pele a partir de 7-desidrocolesterol em uma reação fotoquímica catalisada pelo componente UV da luz solar (**Figura 10-20a**). A vitamina D₃ não é biologicamente ativa, mas é convertida por enzimas no

figado e no rim a 1 α ,25-di-hidroxivitamina D₃ (calcitriol), hormônio que regula a captação de cálcio no intestino e os níveis de cálcio no rim e nos ossos. A deficiência de vitamina D leva à formação defeituosa dos ossos e a uma doença chamada raquitismo, para a qual a administração de vitamina D produz uma cura dramática (Figura 10-20b). A vitamina D₂ (ergocalciferol) é um produto comercial formado pela radiação com UV do ergosterol de levedura. A vitamina D₂ é estruturalmente similar à D₃, com leve modificação da cadeia lateral ligada ao anel D do esterol. Ambas têm os mesmos efeitos biológicos, e a D₂ é comumente adicionada ao leite e à manteiga como suplemento alimentar. Como os hormônios esteroides, o produto do metabolismo da vitamina D, 1 α ,25-di-hidroxivitamina D₃, regula a expressão gênica interagindo com receptores proteicos nucleares específicos (p. 1182-1183).

A **vitamina A (retinol)**, em suas várias formas, funciona como um hormônio e como pigmento fotossensível do olho dos vertebrados (**Figura 10-21**). Atuando por meio de proteínas receptoras no núcleo da célula, o derivado da vitamina A, ácido retinoico, regula a expressão gênica no desenvolvimento do tecido epitelial, incluindo a pele. O ácido retinoico é o composto ativo no fármaco tretinoína (Retin-A), utilizado no tratamento de acne grave e rugas na pele. O retinal, outro derivado da vitamina A, é o pigmento que inicia a resposta dos bastonetes e dos cones da retina à luz, produzindo um sinal neuronal para o cérebro. Esse papel do retinal é descrito em detalhes no Capítulo 12.

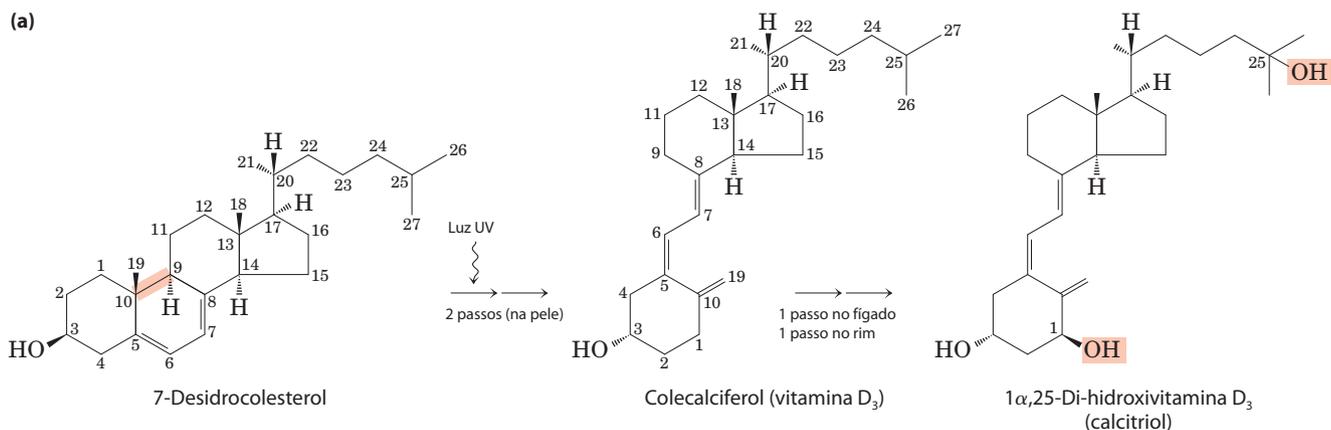


FIGURA 10-20 A produção da vitamina D₃ e o metabolismo.

(a) O colecalfiferol (vitamina D₃) é produzido na pele pela radiação UV sobre o 7-desidrocolesterol, que rompe a ligação que está em cor salmão. No fígado, um grupo hidroxila é adicionado ao C-25; no rim, uma segunda hidroxilação em C-1 produz o hormônio ativo, 1 α ,25-di-hidroxivitamina D₃. Este hormônio regula o metabolismo do Ca²⁺ no rim, no intestino e nos ossos. (b) A vitamina D da dieta evita o raquitismo, uma doença comum em climas frios, em que as roupas pesadas bloqueiam o componente UV da luz solar necessário para a produção da vitamina D₃ na pele. Neste detalhe de um grande mural de John Stuart Curry, *Os benefícios sociais da pesquisa bioquímica* (1943), as pessoas e os animais à esquerda representam os efeitos da nutrição pobre, incluindo as pernas arqueadas de um menino com raquitismo clássico. À direita estão as pessoas e os animais mais saudáveis com os “benefícios sociais da pesquisa”, incluindo o uso da vitamina D para prevenir e tratar o raquitismo. Este mural está no Departamento de Bioquímica na Universidade de Wisconsin-Madison.



(b)

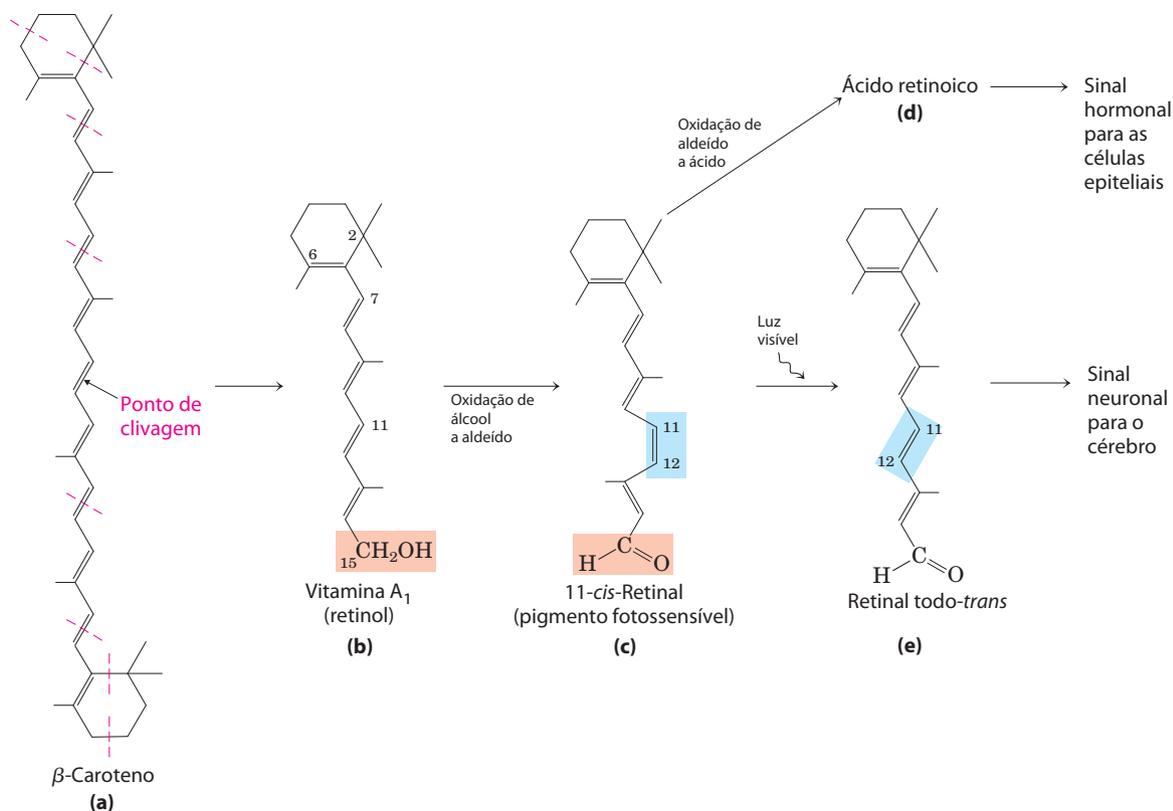


FIGURA 10-21 Vitamina A₁, seu precursor e derivados. (a) β -Caroteno é o precursor da vitamina A₁. Unidades estruturais de isopreno estão indicadas por linhas tracejadas vermelhas (ver p. 373). A clivagem do β -caroteno gera duas moléculas de vitamina A₁ (retinol). (b) A oxidação no C-15 converte o retinol a aldeído, retinal (c), e uma oxidação posterior produz ácido retinoico (d), hormônio que regula a expressão gênica. O retinal se combina com a proteína opsina para formar rodopsina (não mostrada), pigmento fo-

tossensível amplamente disseminado na natureza. No escuro, o retinal da rodopsina está na forma 11-*cis* (c). Quando a molécula de rodopsina é excitada pela luz visível, o 11-*cis*-retinal passa por uma série de reações fotoquímicas que o convertem em retinal todo-*trans* (e), forçando uma mudança na forma da molécula de rodopsina inteira. Essa transformação no bastonete da retina dos vertebrados emite um sinal elétrico para o cérebro que é a base da transdução visual, tópico a ser tratado com mais detalhe no Capítulo 12.

A vitamina A foi primeiro isolada de óleos de fígado de peixe; fígado, ovos, leite integral e manteiga também são boas fontes. Em vertebrados, o β -caroteno, o pigmento que dá às cenouras, à batata-doce e a outros vegetais amarelos a sua cor característica, pode ser convertido enzimaticamente a vitamina A. A deficiência dessa vitamina ocasiona vários sintomas em humanos, incluindo secura da pele, dos olhos e das membranas mucosas; desenvolvimento e crescimento retardados; e cegueira noturna, frequente sintoma inicial no diagnóstico de deficiência de vitamina A. ■

As vitaminas E e K e as quinonas lipídicas são cofatores de oxirredução

 A **vitamina E** é o nome coletivo para um grupo de lipídeos relacionados chamados **tocoferóis**, que contêm um anel aromático substituído e uma cadeia lateral longa de isoprenoide (**Figura 10-22a**). Por serem hidrofóbicos, os tocoferóis se associam com as membranas celulares, com os depósitos de lipídeos e com as lipoproteínas no sangue. Os tocoferóis são antioxidantes biológicos. O anel aromático reage com as formas mais reativas de radicais de oxigênio e outros radicais livres e os destrói, protegendo os ácidos graxos insaturados da oxidação e impedindo o dano oxidativo aos lipídeos de membrana, o que pode causar fra-

gibilidade celular. Os tocoferóis são encontrados nos ovos e nos óleos vegetais e são especialmente abundantes no germe de trigo. Animais de laboratório alimentados com dietas deficientes em vitamina E desenvolvem pele escamosa, fraqueza muscular e esterilidade. A deficiência de vitamina E em humanos é muito rara; o principal sintoma é a fragilidade dos eritrócitos.

O anel aromático da **vitamina K** (**Figura 10-22b**) passa por um ciclo de oxidação e redução durante a formação da protrombina ativa, proteína do plasma sanguíneo essencial na coagulação. A protrombina é uma enzima proteolítica que quebra ligações peptídicas na proteína sanguínea fibrinogênio para convertê-la em fibrina, a proteína fibrosa insolúvel que une os coágulos sanguíneos (ver **Figura 6-39**). Henrik Dam e Edward A. Doisy descobriram que a deficiência de vitamina K retarda a coagulação sanguínea, o que pode ser fatal. A deficiência dessa vitamina é muito incomum em humanos, com exceção de uma pequena porcentagem de bebês que sofrem da doença hemorrágica do recém-nascido, condição potencialmente fatal. Nos Estados Unidos, os recém-nascidos recebem rotineiramente uma injeção de 1 mg de vitamina K. A vitamina K₁ (filoquinona) é encontrada nas folhas de plantas verdes; uma forma relacionada, a vitamina K₂ (menaquinona), é produzida por bactérias que vivem no intestino de vertebrados.

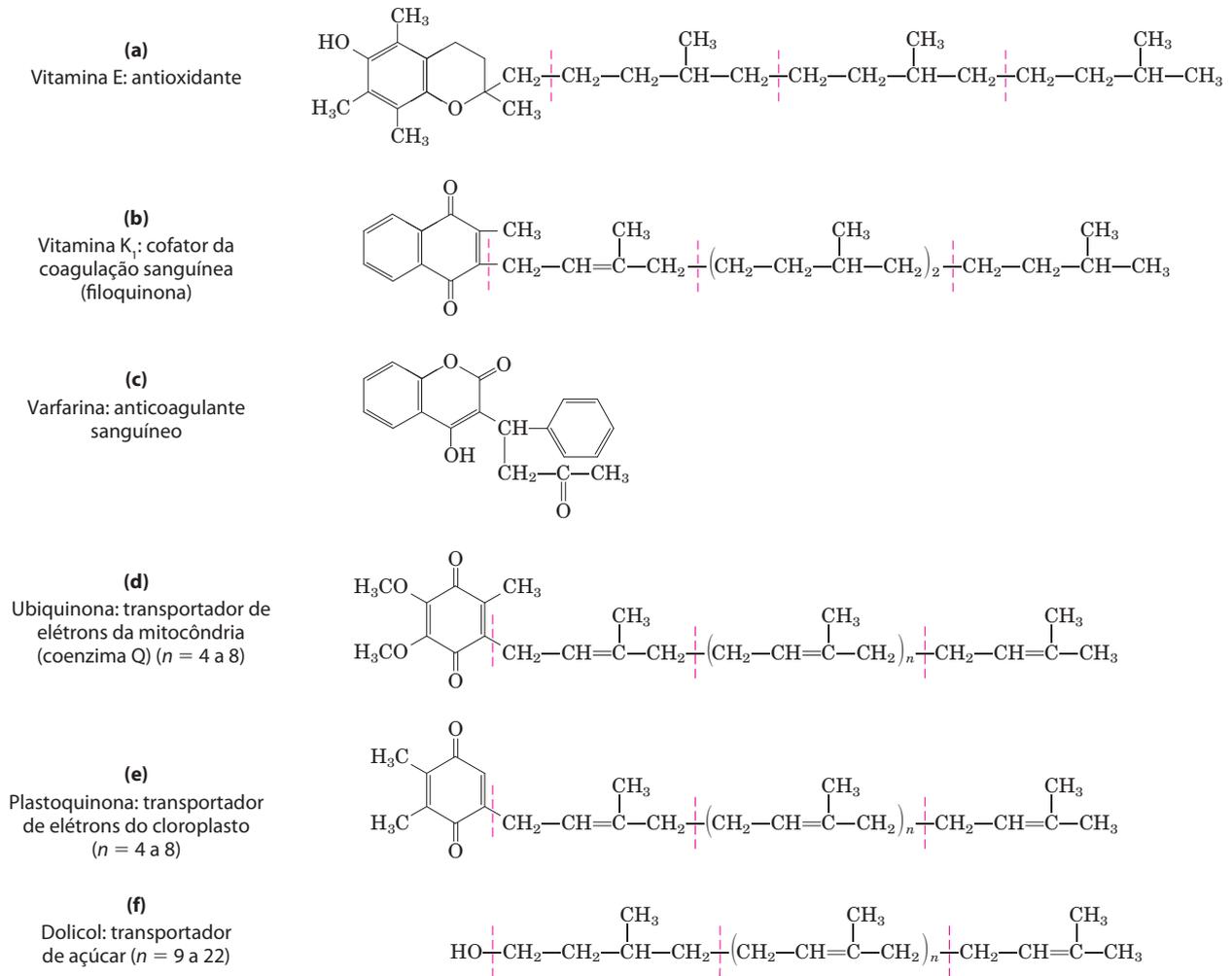


FIGURA 10-22 Alguns outros compostos isoprenoides biologicamente ativos ou derivados. As unidades derivadas do isopreno estão indicadas com linhas vermelhas tracejadas. Na maioria dos tecidos de mamíferos, a ubiquinona

(também chamada de coenzima Q) tem 10 unidades de isopreno. Os dolicolís dos animais têm de 17 a 21 unidades de isopreno (85 a 105 átomos de carbono), os dolicolís bacterianos têm 11, e os de plantas e fungos têm de 14 a 24.



Henrik Dam,
1895–1976



Edward A. Doisy,
1893–1986

A warfarina (Figura 10-22c), composto sintético que inibe a formação de protrombina ativa, é particularmente venenosa para ratos, causando a morte por sangramento interno. Ironicamente, esse potente raticida também é um fármaco anticoagulante inestimável para tratar humanos em risco por coagulação sanguínea excessiva, como os pacientes cirúrgicos e aqueles com trombose coronária. ■

A ubiquinona (também chamada de coenzima Q) e a plastoquinona (Figura 10-22d, e) são isoprenoides que funcionam como transportadores lipofílicos de elétrons em reações de oxirredução que levam à síntese de ATP na mitocôndria e nos cloroplastos, respectivamente. Ambas podem aceitar um ou dois elétrons e um ou dois prótons (ver Figura 19-3).

Os dolicolís ativam precursores de açúcares para a biossíntese

Durante a montagem dos carboidratos complexos das paredes celulares bacterianas e durante a adição de unidades de polissacarídeo a certas proteínas (glicoproteínas) e lipídeos (glicolipídeos) em eucariotos, as unidades de açúcar a serem adicionadas são quimicamente ativadas pela ligação a alcoóis isoprenoides chamados de **dolicóis** (Figura 10-22f). Esses compostos têm fortes interações hidrofóbicas com lipídeos de membrana, ancorando na membrana os açúcares ligados, onde participam de reações de transferência de açúcares.

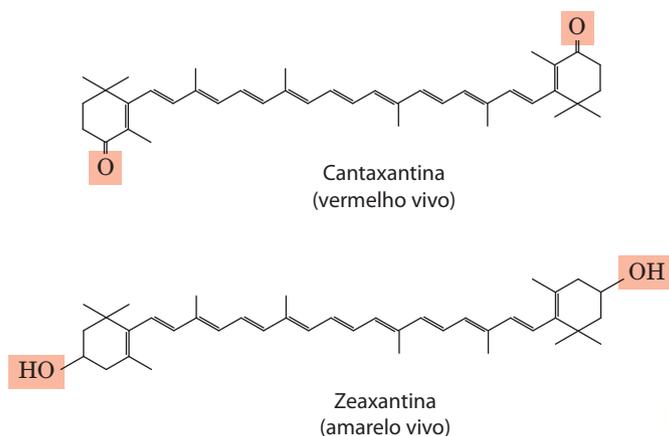


FIGURA 10-23 Lipídeos como pigmentos nas plantas e nas penas das aves. Compostos com sistemas conjugados longos absorvem luz na região visível do espectro. As diferenças sutis na química desses compostos produzem pigmentos de cores notavelmente diferentes. As aves adquirem os pigmentos que dão as cores vermelha ou amarela às suas penas comendo

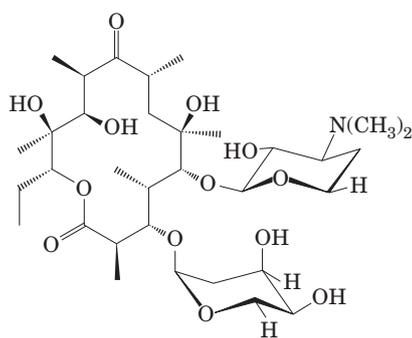
materiais de plantas que contêm pigmentos carotenoides, como a cantaxantina e a zeaxantina. As diferenças na pigmentação entre machos e fêmeas de aves são resultado de diferenças na absorção e no processamento intestinal dos carotenoides.

Muitos pigmentos naturais são dienos conjugados a lipídeos

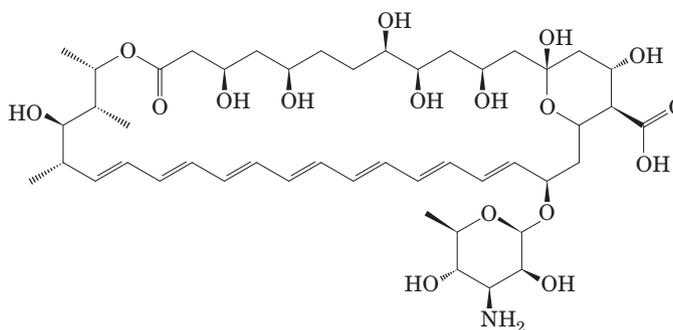
Os dienos conjugados possuem cadeias de carbono com ligações simples e duplas alternadas. Como esse arranjo estrutural permite o movimento dos elétrons, os compostos podem ser excitados por radiações eletromagnéticas de baixa energia (luz visível), dando a eles cores visíveis para humanos e outros animais. O caroteno (Figura 10-21) é amarelo-alaranjado; compostos similares dão às penas das aves seus vistosos vermelhos, alaranjados e amarelos (Figura 10-23). Como os esteróis, esteroides, dolcís, vitaminas A, E, D e K, ubiquinona e plastoquinona, esses pigmentos são sintetizados a partir de derivados de isopreno de cinco carbonos; a rota biossintética é descrita em detalhes no Capítulo 21.

Os policetídeos são produtos naturais com atividades biológicas

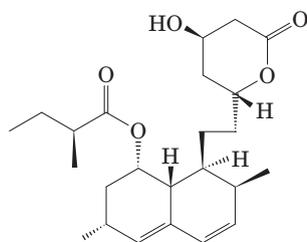
Os **policetídeos** são um grupo de lipídeos diversos com vias biossintéticas semelhantes (condensação de Claisen) àquelas dos ácidos graxos. São **metabólitos secundários**, compostos não essenciais para o metabolismo de um organismo, mas com algumas funções subsidiárias que dão aos seus produtores uma vantagem em algum nicho ecológico. Muitos policetídeos têm utilidade na medicina como antibióticos (eritromicina), antifúngicos (anfotericina B) ou inibidores da síntese do colesterol (lovastatina) (Figura 10-24).



Eritromicina (antibiótico)



Anfotericina B (antifúngico)



Lovastatina (estatina)



FIGURA 10-24 Três produtos naturais policetídeos usados na medicina humana.

RESUMO 10.3 Lipídeos como sinalizadores, cofatores e pigmentos

- ▶ Alguns tipos de lipídeos, embora presentes em quantidades relativamente baixas, desempenham papéis cruciais como cofatores ou sinalizadores.
- ▶ O fosfatidilinositol-bifosfato é hidrolisado para produzir dois mensageiros intracelulares, o diacilglicerol e o inositol-1,4,5-trifosfato. O fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato é um ponto de nucleação para complexos proteicos supramoleculares envolvidos na sinalização biológica.
- ▶ As prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos (os eicosanoides), derivados do araquidonato, são hormônios extremamente potentes.
- ▶ Os hormônios esteroides, tal como os hormônios sexuais, são derivados dos esteróis. Servem como poderosos sinalizadores biológicos, alterando a expressão gênica nas células alvos.
- ▶ As vitaminas D, A, E e K são compostos lipossolúveis constituídos por unidades de isopreno. Todos desempenham papéis essenciais no metabolismo ou na fisiologia dos animais. A vitamina D é precursora de um hormônio que regula o metabolismo do cálcio. A vitamina A fornece o pigmento fotossensível do olho dos vertebrados e é um regulador da expressão gênica durante o crescimento das células epiteliais. A vitamina E funciona na proteção dos lipídeos de membrana contra o dano oxidativo, e a vitamina K é essencial no processo de coagulação sanguínea.
- ▶ As ubiquinonas e as plastoquinonas, também derivadas de isoprenoides, são transportadores de elétrons nas mitocôndrias e nos cloroplastos, respectivamente.
- ▶ Os dolícois ativam e ancoram os açúcares às membranas celulares; os grupos açúcar são então utilizados na síntese de carboidratos complexos, glicolipídeos e glicoproteínas.
- ▶ Os dienos conjugados a lipídeos servem como pigmentos nas flores e nos frutos e dão às penas das aves suas cores vistosas.
- ▶ Os policetídeos são produtos naturais amplamente usados na medicina.

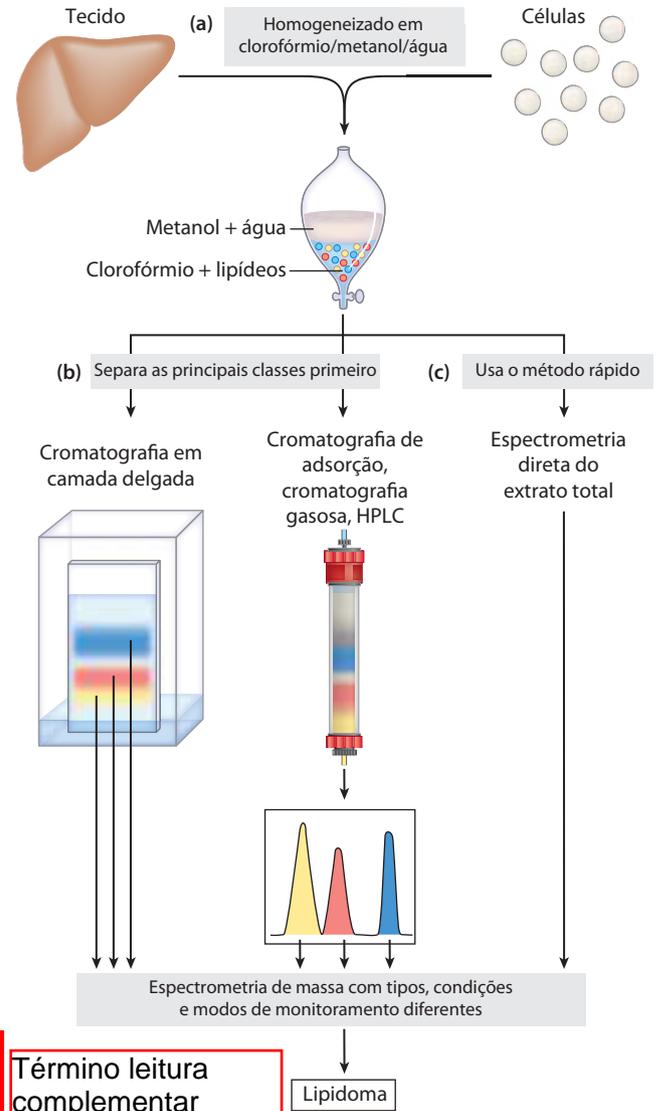
10.4 Trabalhando com lipídeos

Início leitura avançada

Como os lipídeos são insolúveis em água, sua extração e seu posterior fracionamento requerem o uso de solventes orgânicos e de algumas técnicas pouco utilizadas na purificação de moléculas hidrossolúveis, como as proteínas e os carboidratos. Em geral, misturas complexas de lipídeos são separadas por diferenças na polaridade ou na solubilidade em solventes apolares. Os lipídeos que contêm ácidos graxos ligados a éster ou amida podem ser hidrolisados pelo tratamento com ácido ou base ou com enzimas hidrolíticas específicas (fosfolipases, glicosidases) para liberar seus componentes para análise. Alguns métodos comumente utilizados nas análises de lipídeos são mostrados na **Figura 10-25** e discutidos a seguir.

A extração de lipídeos requer solventes orgânicos

Os lipídeos neutros (triacilgliceróis, ceras, pigmentos, etc.) são prontamente extraídos dos tecidos com éter etílico, clorofórmio ou benzeno, solventes que não permitem a agregação causada pelas interações hidrofóbicas. Os lipí-



Término leitura complementar

FIGURA 10-25 Procedimentos comuns na extração, na separação e na identificação de lipídeos celulares. (a) O tecido é homogeneizado em uma mistura de clorofórmio/metanol/água, que gera duas fases com a adição de água e a remoção dos sedimentos não extraíveis por centrifugação. (b) As principais classes dos lipídeos extraídos na fase clorofórmio podem ser primeiro separados por cromatografia de camada delgada (CCD), na qual os lipídeos são carregados para cima em uma placa de sílica coberta de gel por uma frente ascendente de solvente, com os lipídeos menos polares migrando mais do que os lipídeos mais polares ou carregados, ou por cromatografia de adsorção em uma coluna de sílica gel em que passam solventes de polaridade crescente. Por exemplo, cromatografia em coluna com solventes apropriados pode ser usada para separar espécies lipídicas intimamente relacionadas, tal como fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, e fosfatidilinositol. Uma vez separados, os ácidos graxos complementares a cada lipídeo podem ser determinados por espectrometria de massa. (c) Alternativamente, no método rápido, um extrato de lipídeos não fracionado pode ser diretamente submetido à espectrometria de massa de alta resolução de diferentes tipos e sob condições distintas para determinar a composição total de todos os lipídeos: o lipidoma.

deos de membrana são mais bem extraídos por solventes orgânicos mais polares, como o etanol ou o metanol, que reduzem as interações hidrofóbicas entre as moléculas lipídicas enquanto também enfraquecem as ligações de hidrogênio e as interações eletrostáticas que ligam os lipídeos de membrana às proteínas de membrana. Um extrator bastante utilizado é uma mistura de clorofórmio, metanol e água, inicialmente em proporções de volume (1:2:0:8) que são miscíveis, produzindo uma única fase. Depois que o tecido é homogeneizado nesse solvente para extrair todos os lipídeos, mais água é adicionada ao extrato resultante, e a mistura separa-se em duas fases, metanol/água (fase de cima) e clorofórmio (fase de baixo). Os lipídeos permanecem na camada com clorofórmio, e as moléculas mais polares, como as proteínas e os açúcares, repartem-se na camada de metanol/água (Figura 10-25a).

A cromatografia de adsorção separa lipídeos de polaridades diferentes

Misturas complexas de lipídeos dos tecidos podem ser fracionadas por procedimentos cromatográficos com base nas diferentes polaridades de cada classe de lipídeo (Figura 10-25b). Na cromatografia de adsorção, um material insolúvel polar como sílica gel (forma de ácido silícico, $\text{Si}[\text{OH}]_4$) é colocado em uma coluna de vidro, e a mistura de lipídeos (na solução de clorofórmio) é aplicada no topo da coluna. (Na cromatografia líquida de alto desempenho, a alta pressão força os solventes através da coluna, que tem um diâmetro menor.) Os lipídeos polares se ligam fortemente ao ácido silícico, e os lipídeos neutros passam diretamente através da coluna e emergem na primeira eluição com clorofórmio. Os lipídeos polares são então eluídos em ordem crescente de polaridade, lavando a coluna com solventes de polaridade progressivamente mais alta. Lipídeos polares não carregados (p. ex., cerebrosídeos) são eluídos com acetona, e lipídeos muito polares ou carregados (como os glicerofosfolipídeos) são eluídos com metanol.

A cromatografia em camada delgada em ácido silícico aplica o mesmo princípio (Figura 10-25b). Uma fina camada de sílica gel é espalhada sobre uma placa de vidro, à qual ela se adere. Uma pequena amostra de lipídeos dissolvidos em clorofórmio é aplicada perto de uma das margens da placa, que é imersa em um recipiente raso com um solvente orgânico ou uma mistura de solventes; o conjunto é colocado em uma câmara saturada com vapor do solvente. À medida que o solvente ascende pela placa por capilaridade, ele carrega os lipídeos com ele. Os lipídeos menos polares migram mais, pois têm menor tendência a se ligarem ao ácido silícico. Os lipídeos separados podem ser detectados pela pulverização da placa com um corante (rodamina) que emite fluorescência quando associado aos lipídeos, ou pela exposição da placa a vapores de iodo. O iodo reage reversivelmente com as ligações duplas nos ácidos graxos, de forma que os lipídeos que contêm ácidos graxos insaturados desenvolvem uma coloração amarela ou marrom. Vários outros reagentes de pulverização também são úteis na detecção de lipídeos específicos. Para análise subsequente, as regiões que contêm lipídeos isolados podem ser raspadas da placa e os lipídeos podem ser recuperados por meio de extração com um solvente orgânico.

A cromatografia gasosa-líquida separa misturas de derivados voláteis de lipídeos

A cromatografia gasosa-líquida separa os componentes de uma mistura de acordo com suas tendências relativas a dissolverem-se no material inerte contido na coluna cromatográfica ou a volatilizarem-se e migrarem através da coluna, carregados por uma corrente de um gás inerte como o hélio. Alguns lipídeos são naturalmente voláteis, mas a maioria necessita ser primeiro derivatizada para aumentar sua volatilidade (i.e., diminuir seu ponto de ebulição). Para uma análise dos ácidos graxos em uma amostra de fosfolipídeos, os lipídeos são primeiro transesterificados: aquecidos em uma mistura de metanol/HCl ou metanol/NaOH para converter os ácidos graxos esterificados com o glicerol nos seus respectivos metil ésteres. Esses metil ésteres de acilas graxas são então aplicados em coluna cromatográfica de gás-líquido e a coluna é aquecida para volatilizar os compostos. Os ésteres de acilas graxas mais solúveis no material da coluna repartem-se (dissolvem-se) naquele material; os lipídeos menos solúveis são carregados pela corrente de gás inerte e emergem primeiro da coluna. A ordem de eluição depende da natureza do adsorvente sólido na coluna e do ponto de ebulição dos componentes da mistura lipídica. Utilizando-se essas técnicas, as misturas de ácidos graxos de vários comprimentos de cadeia e vários graus de insaturação podem ser completamente separadas.

A hidrólise específica auxilia na determinação das estruturas dos lipídeos

Algumas classes de lipídeos são suscetíveis à degradação sob condições específicas. Por exemplo, todos os ácidos graxos com ligação éster nos triacilgliceróis, os fosfolipídeos e os ésteres de esterol são liberados em tratamento fracamente ácido ou alcalino, e em condições mais extremas de hidrólise há liberação dos ácidos graxos ligados com ligação amida, como ocorre nos esfingolipídeos. As enzimas que especificamente hidrolisam certos lipídeos também são úteis na determinação da estrutura dos lipídeos. As fosfolipases A, C e D (Figura 10-16) clivam ligações particulares nos fosfolipídeos e geram produtos com solubilidades e comportamentos cromatográficos característicos. A fosfolipase C, por exemplo, libera um álcool fosforilado solúvel em água (como a fosfocolina da fosfatidilcolina) e um diacilglicerol solúvel em clorofórmio, cada qual podendo ser caracterizado separadamente para determinar a estrutura do fosfolipídeo intacto. A combinação da hidrólise específica com a caracterização dos produtos pelas cromatografias em camada delgada, gasosa-líquida e de alto desempenho frequentemente permite a determinação de uma estrutura lipídica.

A espectrometria de massa revela a estrutura lipídica completa

Para se estabelecer, sem ambiguidade, o comprimento de uma cadeia hidrocarbonada ou a posição das ligações duplas, a análise espectrométrica de massa dos lipídeos ou de seus derivados voláteis é fundamental. As propriedades químicas de lipídeos similares (p. ex., dois ácidos graxos de comprimentos similares insaturados em posições diferentes, ou dois isoprenoides com números diferentes de unida-

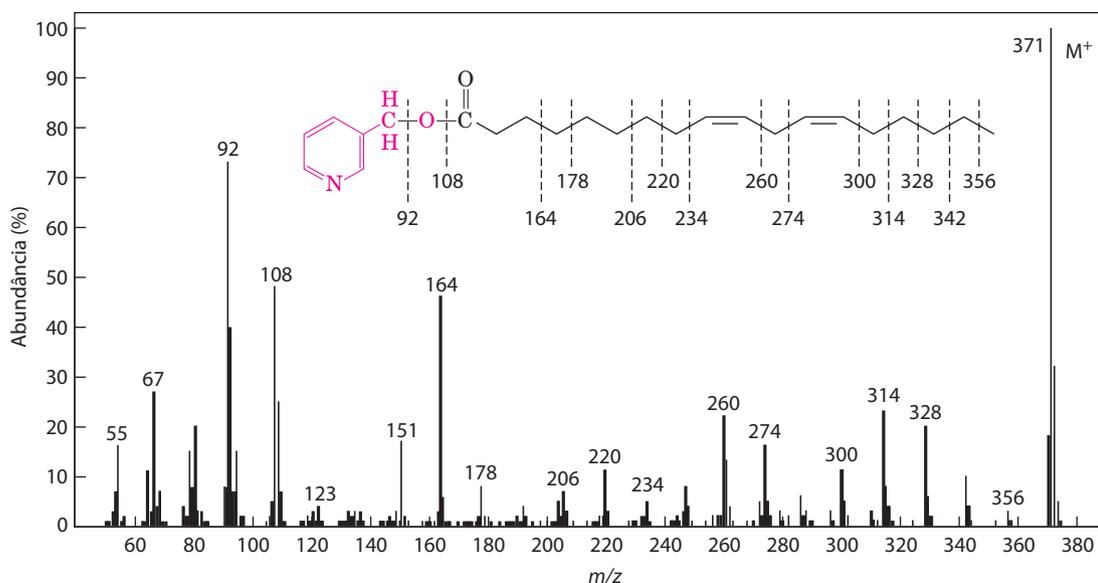


FIGURA 10-26 Determinação da estrutura de ácidos graxos por espectrometria de massa. O ácido graxo é convertido primeiro em um derivado que minimiza a migração das ligações duplas quando a molécula é fragmentada pelo bombardeamento de elétrons. O derivado aqui apresentado é um éster de picolinil do ácido linoleico – 18:2($\Delta^{9,12}$) (M_R 371) –, no qual o álcool é o picolinol (em vermelho). Quando bombardeada com uma corrente de elétrons, essa molécula é volatilizada e convertida a um íon precursor (M^+ ; M , 371), no qual o átomo N possui a carga positiva e uma série de fragmentos menores produzidos pela quebra de ligações C—C em ácidos graxos. O espectrômetro de massa separa esses fragmentos carregados de acordo com a sua razão massa/carga (m/z). (Para revisar os princípios da espectrometria de massa, ver p. 100-102.)

Os íons proeminentes em $m/z = 92, 108, 151$ e 164 contêm o anel de piridina do picolinol e vários fragmentos do grupo carboxil, mostrando que o composto é de fato um éster de picolinol. O íon molecular, M^+ ($m/z = 371$), confirma a presença de um ácido graxo de C_{18} com duas ligações duplas. A série uniforme de íons de 14 unidades de massa molecular (u) de distância representa a perda sucessiva de cada grupo metil e metileno da extremidade metilada da cadeia de acila (começando no C-18; a extremidade direita da molécula é mostrada aqui), até que o íon atinja $m/z = 300$. Isso é seguido por uma lacuna de 26 u para os carbonos da ligação dupla terminal, em $m/z = 274$; uma lacuna de 14 u mais adiante para o grupo metileno do C-11, em $m/z = 260$; e assim por diante. Dessa maneira, a estrutura inteira é determinada, ainda que esses dados isolados não revelem a configuração (*cis* ou *trans*) das ligações duplas.

des de isopreno) são muito parecidas, e a ordem de eluição dos vários procedimentos cromatográficos frequentemente não muda entre eles. No entanto, quando o eluato de uma coluna cromatográfica é amostrado por espectrometria de massa, os componentes de uma mistura lipídica podem ser separados simultaneamente e identificados por seus padrões únicos de fragmentação (Figura 10-26). Com o aumento da resolução da espectroscopia de massa, é possível identificar lipídeos individuais em misturas bastante complexas sem primeiro fracionar os lipídeos do extrato bruto. Esse método (Figura 10-25c) evita perdas durante a separação preliminar das subclasses de lipídeos, e é mais rápido.

O lipidoma procura catalogar todos os lipídeos e suas funções

Na exploração dos papéis biológicos dos lipídeos nas células e nos tecidos, é importante saber quais estão presentes e em quais proporções, e saber como essa composição lipídica muda com o desenvolvimento embrionário, com a doença ou durante o tratamento com fármacos. Devido aos milhares de lipídeos diferentes que ocorrem naturalmente, os bioquímicos que trabalham com lipídeos propuseram um novo sistema de nomenclatura, com o propósito de tornar mais fácil a compilação e a localização nas bases de dados de composição lipídica. O sistema coloca cada lipídeo em um de oito grupos químicos (Tabela 10-3) designados por duas letras. Dentro desses grupos, distinções mais refina-

das são indicadas por classes e subclasses numeradas. Por exemplo, todas as glicerofosfolipinas são GP01; o subgrupo de glicerofosfolipinas com dois ácidos graxos em ligação éster é designado GP0101; com um ácido graxo em ligação éster na posição 1 e um em ligação éster na posição 2, o subgrupo é designado GP0102. Ácidos graxos específicos são designados por números que dão a cada lipídeo seu próprio identificador único, de forma que cada lipídeo individual, bem como tipos ainda não descobertos, pode ser descrito sem ambiguidade em termos de um identificador de 12 caracteres. Um fator utilizado na classificação é a natureza do precursor biossintético. Por exemplo, lipídeos prenóis (p. ex., dolicolis e vitaminas E e K) são formados a partir de precursores isoprenil. Os policetídeos incluem alguns produtos naturais, muitos tóxicos, com rotas biossintéticas relacionadas às dos ácidos graxos. As oito categorias químicas na Tabela 10-3 não coincidem perfeitamente com as divisões de acordo com a função biológica utilizadas neste capítulo. Por exemplo, os lipídeos estruturais das membranas incluem tanto os glicerofosfolipídeos quanto os esfingolipídeos, categorias separadas na Tabela 10-3. Cada método de categorização tem suas vantagens.

A aplicação de técnicas de espectrometria de massa com alta capacidade e alta resolução pode fornecer catálogos quantitativos de todos os lipídeos presentes em um tipo de célula específico, sob condições particulares – o **lipidoma** – e das maneiras nas quais o lipidoma muda com a diferenciação, doenças como o câncer ou tratamento com fármacos.

TABELA 10-3 As oito principais categorias dos lipídeos biológicos

Categoria	Código da categoria	Exemplos
Ácidos graxos	FA	Oleato, estearoil-CoA, palmitoilcarnitina
Glicerolipídeos	GL	Di e triacilgliceróis
Glicerofosfolipídeos	GP	Fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina
Esfingolipídeos	SP	Esfingomielina, gangliosídeo GM2
Lipídeos de esterol	ST	Colesterol, progesterona e ácidos biliares
Lipídeos de prenol	PR	Farnesol, geraniol, retinol, ubiquinona
Sacarolipídeos	SL	Lipopolissacarídeo
Poliquetídeos	PK	Tetraciclina, eritromicina e aflatoxina B ₁

Uma célula animal contém mais do que mil espécies diferentes de lipídeos, cada qual presumivelmente com uma função específica. Um crescente número de lipídeos possui suas funções conhecidas, mas a grande parte ainda inexplorada do lipidoma oferece uma rica fonte de novos problemas para a próxima geração de bioquímicos e biólogos celulares.

RESUMO 10.4 Trabalhando com lipídeos

- ▶ Na determinação da composição de lipídeos, eles devem ser primeiro extraídos dos tecidos com solventes orgânicos e separados por cromatografias em camada delgada, gás-líquido ou de alto desempenho.
- ▶ Fosfolipases específicas para uma das ligações em um fosfolipídeo podem ser utilizadas para gerar compostos mais simples para análise subsequente.
- ▶ Os lipídeos individuais são identificados por seu comportamento cromatográfico, por sua suscetibilidade à hidrólise por enzimas específicas ou por espectrometria de massa.
- ▶ A espectrometria de massa de alta resolução permite a análise de misturas brutas de lipídeos sem pré-fraçãoamento.

▶ A lipidômica combina poderosas técnicas de análise para determinar o complemento completo dos lipídeos em uma célula ou tecido (o lipidoma) e para montar bases de dados de diferentes tipos celulares e sob diferentes condições.

Término leitura avançada

Termos-chave

Os termos em *negrito* estão definidos no glossário.

ácido graxo 357	esfingolipídeo 366
ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) 359	ceramida 366
triacilglicerol 360	esfingomielina 366
lipases 360	glicoesfingolipídeo 366
fosfolipídeo 363	cerebrosídeo 366
glicolipídeo 363	globosídeo 366
glicerofosfolipídeo 363	gangliosídeo 366
lipídeo éter 364	esterol 368
plasmalogênio 364	colesterol 368
galactolipídeo 365	prostaglandina 371
	tromboxano 371
	leucotrieno 371

vitamina 373	tocopherol 374
vitamina D ₃ 373	vitamina K 374
colecalfiferol 373	dolicol 375
vitamina A (retinol) 373	policetídeo 376
vitamina E 374	lipidoma 379

Leituras adicionais

Geral

Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, H.A., Glass, C.K., Merrill, A.H., Jr., Murphy, R.C., Raetz, C.R.H., Russell, D.W., Seyama, Y., Shaw, W., et al (2005) A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* **46**, 839–862.

Novo sistema de nomenclatura para lipídeos biológicos, que os separa em oito categorias principais. A referência definitiva sobre a classificação de lipídeos.

Gurr, M.I., Harwood, J.L., & Frayn, K.N. (2002) *Lipid Biochemistry: An Introduction*, 5th edn, Blackwell Science Ltd., Oxford.

Boa fonte geral da estrutura e do metabolismo de lipídeos, de nível intermediário.

Lipid Maps. *Nature* Lipidomics Gateway, www.lipidmaps.org.

Tutoriais e aulas sobre a estrutura e a função lipídica, métodos lipidômicos e banco de dados sobre as estruturas e propriedades dos lipídeos.

Vance, J.E. & Vance, D.E. (eds). (2008) *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes*, 5ed, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York.

Excelente coleção de revisões sobre vários aspectos da estrutura, da biossíntese e da função dos lipídeos.

Lipídeos como nutrientes

Angerer, P. & von Schacky, C. (2000) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Curr. Opin. Lipidol.* **11**, 57–63.

Covington, M.B. (2004) Omega-3 fatty acids. *Am. Fam. Physician* **70**, 133–140.

Sucinto relato sobre a descoberta de que os ácidos graxos ômega-3 reduzem o risco de doenças cardiovasculares.

de Logeril, M., Salen, P., Martin, J.L., Monjaud, I., Delaye, J., & Mamelle, N. (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* **99**, 779–785.

Lavie, C.J., Milani, R.V., Mehra, M.R., & Ventura, H.O. (2009) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 585–594.

Mello, M.M. (2009) New York City's war on fat. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2015–2020.

Aspectos legais e éticos da proibição de ácidos graxos *trans* em restaurantes.

Mozaffarian, D., Katan, M.B., Ascherio, P.H., Stampfer, M.J., & Willet, W.C. (2006) Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1601–1613.

Um resumo da evidência de que os ácidos graxos *trans* da dieta predispoem à doença cardíaca coronária.

Lipídeos estruturais em membranas

Bogdanov, M. & Dowhan, W. (1999) Lipid-assisted protein folding. *J. Biol. Chem.* **274**, 36,827–36,830.

Pequena revisão do papel dos lipídeos de membrana no envelhecimento das proteínas de membrana.

Dowhan, W. (1997) Molecular basis for membrane phospholipid diversity: why are there so many lipids? *Annu. Rev. Biochem.* **66**, 199–232.

Jacquemet, A., Barbeau, J., Lemiegre, L., & Benvegnu, T. (2009) Archaeal tetraether bipolar lipids: structures, functions and applications. *Biochimie* **91**, 711–717.

Valle, D., Beaudet, A.L., Vogelstein, B., Kinzler, K.W., Antonarakis, S.E., & Ballabio, A. (eds). (2006) *Scriver's Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, www.ommbid.com.

Essa enciclopédia médica clássica, editada em 2001 em um conjunto de quatro volumes, agora é mantida atualizada on-line. Contém descrições definitivas dos aspectos clínicos, bioquímicos e genéticos de centenas de doenças metabólicas humanas – uma fonte de credibilidade e uma leitura fascinante. A Parte 16: Distúrbios lisossomais inclui 24 artigos sobre várias doenças do metabolismo dos lipídeos.

Lipídeos como sinalizadores, cofatores e pigmentos

Bell, R.M., Exton, J.H., & Prescott, S.M. (eds). (1996) *Lipid Second Messengers*, Handbook of Lipid Research, Vol. 8, Plenum Press, New York.

Berkner, K.L. & Runge, K.W. (2004) The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J. Thromb. Haemost.* **2**, 2118–2132.

Binkley, N.C. & Suttie, J.W. (1995) Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J. Nutr.* **125**, 1812–1821.

Brigelius-Flohé, R. & Traber, M.G. (1999) Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J.* **13**, 1145–1155.

Chojnacki, T. & Dallner, G. (1988) The biological role of dolichol. *Biochem. J.* **251**, 1–9.

Clouse, S.D. (2002) Brassinosteroid signal transduction: clarifying the pathway from ligand perception to gene expression. *Mol. Cell* **10**, 973–982.

DeLuca, H.F. (2008) Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr. Rev.* **66**, S73–S87.

Dicke, M., van Loon, J.J.A., & Soler, R. (2009) Chemical complexity of volatiles from plants induced by multiple attack. *Nat. Chem. Biol.* **5**, 317–324.

Holick, M.F. (2007) Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* **357**, 266–281.

James, D.J., Khodthong, C., Kowalchuk, J.A., & Martin, T.F. (2010) Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate regulation of SNARE function in membrane fusion mediated by CAPS. *Adv. Enzyme Regul.* **50**, 62–70.

Jones M.B., Rosenberg, J.N., Betenbaugh, M.J., & Krag, S.S. (2009) Structure and synthesis of polyisoprenoids used in

N-glycosylation across the three domains of life. *Biochim. Biophys. Acta* **1790**, 485–494.

Revisão em nível intermediário sobre o papel dos dolicois na glicosilação.

Lee, D. (2007) *Nature's Palette: The Science of Plant Color*, University of Chicago Press, Chicago, IL.

Fascinante livro de nível intermediário sobre lipídeos como pigmentos biológicos.

Rosen, H., Gonzalez-Cabrera, P.J., Sanna, M. G., & Brown, S. (2009) Sphingosine 1-phosphate receptor signaling **78**, 743–768. *Annu. Rev. Biochem.*

Suttie, J.W. (1993) Synthesis of vitamin K-dependent proteins. *FASEB J.* **7**, 445–452.

Descreve a base bioquímica para a necessidade de vitamina K na coagulação sanguínea e a importância da carboxilação na síntese da trombina, a proteína da coagulação sanguínea.

Weber, H. (2002) Fatty acid-derived signals in plants. *Trends Plant Sci.* **7**, 217–224.

Wymann, M.P. & Schneider, R. (2008) Lipid signaling in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **9**, 162–176.

Trabalhando com lipídeos

Christie, W.W. (1998) Gas chromatography–mass spectrometry methods for structural analysis of fatty acids. *Lipids* **33**, 343–353.

Detalhada descrição dos métodos utilizados para obter dados como os apresentados na Figura 10-26.

Christie, W.W. (2003) *Lipid Analysis*, 3rd edn, The Oily Press, Bridgwater, England.

Dennis, E.A., Deems, R.A., Harkewicz, R., Quehenberger, O., Brown, H.A., Milne, S.B., Myers, D.S., Glass, C.K., Hardiman, G., Reichart, D., et al. (2010) A mouse macrophage lipidome. *J. Biol. Chem.* **285**, 39,976–39,985.

Artigo científico que descreve as variações do lipidoma de macrófagos.

Harkewicz, R. & Dennis, E.A. (2011) Applications of mass spectrometry to lipids and membranes. *Annu. Rev. Biochem.* **80**, 301–325.

Discussão avançada sobre a espectroscopia de massa e lipidômica.

Murphy, R.C. & Gaskell, S.J. (2011) New applications of mass spectrometry in lipid analysis. *J. Biol. Chem.* **286**, 25,427–25,433.

Watson, A.D. (2006) Lipidomics: a global approach to lipid analysis in biological systems. *J. Lipid Res.* **47**, 2101–2111.

Revisão de nível intermediário das classes de lipídeos, seus métodos de extração e separação e os métodos de identificação e quantificação de todos os lipídeos de uma determinada célula, tecido ou organela por espectrometria de massa.

Problemas

1. Definição operacional de lipídeos. De que maneira a definição de “lipídeo” difere dos tipos de definição utilizados para outras biomoléculas como os aminoácidos, os ácidos nucleicos e as proteínas?

2. Pontos de fusão dos lipídeos. Os pontos de fusão de uma série de ácidos graxos de 18 carbonos são: ácido esteárico, 69,6°C; ácido oleico, 13,4°C; ácido linoleico, –5 °C; e ácido linolênico, –11°C.

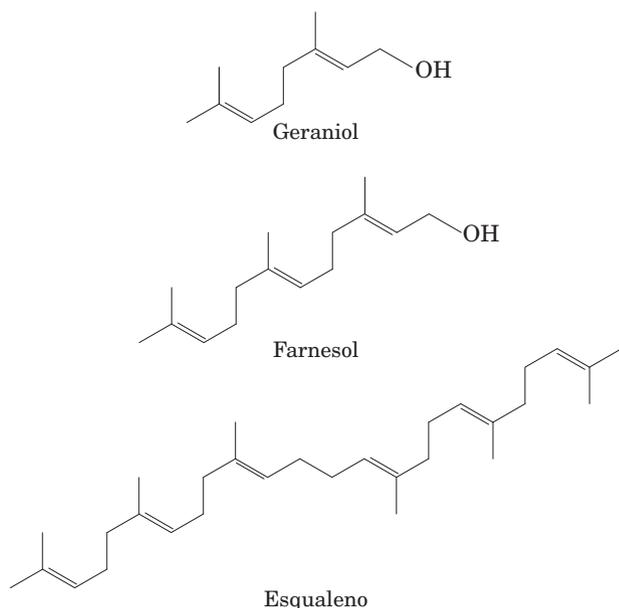
(a) Que aspecto estrutural desses ácidos graxos de 18 carbonos pode ser correlacionado com o ponto de fusão?

(b) Desenhe todos os triacilgliceróis possíveis que podem ser construídos a partir de glicerol, ácido palmítico e ácido oleico. Classifique-os em ordem crescente de ponto de fusão.

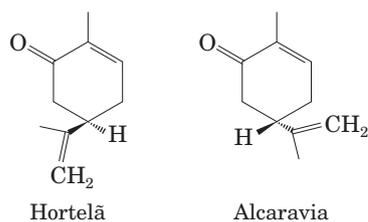
(c) Ácidos graxos de cadeia ramificada são encontrados em alguns lipídeos de membrana bacterianos. A sua presença aumenta ou diminui a fluidez das membranas (isto é, diminui ou aumenta o seu ponto de fusão)? Por quê?

3. Preparação de molho béarnaise. Durante a preparação do molho *béarnaise*, as gemas de ovo são incorporadas na manteiga derretida para estabilizar o molho e evitar a separação. O agente estabilizante nas gemas de ovo é a lecitina (fosfatidilcolina). Explique por que isso funciona.

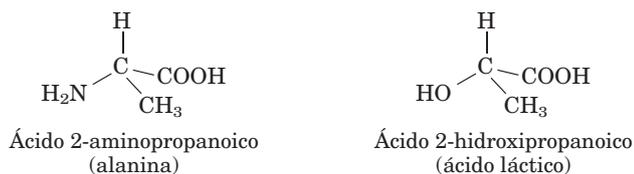
4. Unidades de isopreno em isoprenoides. O geraniol, o farnesol e o esqualeno são chamados de isoprenoides porque são sintetizados a partir de unidades isopreno de cinco carbonos. Em cada composto, circule as unidades de cinco carbonos representando as unidades de isopreno (ver Figura 10-22).



5. Denominando os estereoisômeros de lipídeos. Os dois compostos abaixo são estereoisômeros da carvona com propriedades bem diferentes; o da esquerda tem cheiro de hortelã e o da direita tem cheiro de alcaravia. Denomine os compostos utilizando o sistema RS.



6. Designação RS para a alanina e o lactato. Desenhe, utilizando a notação de fórmula em perspectiva, e indique os isômeros (*R*) e (*S*) do ácido 2-aminopropanoico (alanina) e do ácido 2-hidroxiopropanoico (ácido láctico).



7. Componentes hidrofóbicos e hidrofílicos dos lipídeos de membrana. Uma característica estrutural comum dos lipídeos de membrana é a sua natureza anfipática. Por exemplo, na fosfatidilcolina, as duas cadeias de ácidos graxos são hidrofóbicas e o grupo cabeça fosfocolina é hidrofílico. Para cada um dos próximos lipídeos de membrana, denomine os componentes que servem como unidades hidrofóbica e hidrofílica: (a) fosfatidiletanolamina; (b) esfingomielina; (c) galactosilcerebrosídeo; (d) gangliosídeo; (e) colesterol.

8. Estrutura do ácido graxo ômega-6. Desenhe a estrutura do ácido graxo ômega-6 16:1.

9. Hidrogenação catalítica dos óleos. A hidrogenação catalítica, utilizada na indústria alimentícia, converte as ligações duplas nos ácidos graxos dos triacilgliceróis do óleo a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Como isso afeta as propriedades físicas dos óleos?

10. Labilidade alcalina dos triacilgliceróis. Um procedimento comum para limpar a caixa de gordura da pia de cozinha consiste em adicionar um produto que contém hidróxido de sódio. Explique por que isso funciona.

11. Deduzindo a estrutura lipídica a partir da composição. A análise da composição de certo lipídeo mostra que ele tem exatamente um mol de ácido graxo por mol de fosfato inorgânico. Ele pode ser um glicerofosfolípideo? Um gangliosídeo? Uma esfingomielina?

12. Deduzindo a estrutura do lipídeo a partir da proporção molar dos componentes. A hidrólise completa de um glicerofosfolípideo gera glicerol, dois ácidos graxos (16:1[Δ^9] e 16:0), ácido fosfórico e serina em proporção molar 1:1:1:1:1. Denomine esse lipídeo e desenhe sua estrutura.

13. Impermeabilidade das ceras. Que propriedade das cutículas cerosas que recobrem as folhas das plantas deixa a cutícula impermeável à água?

14. Ação das fosfolipases. As peçonhas de uma espécie de cascavel (*Crotalus adamanteus*) e a da naja da Índia contêm a fosfolipase A_2 , que catalisa a hidrólise de ácidos graxos na posição C-2 dos glicerofosfolípideos. O produto da degradação do fosfolípideo dessa reação é a lisolecitina (lecitina é a fosfatidilcolina). Em altas concentrações, esse e outros lisofosfolípideos atuam como detergentes, dissolvendo as membranas dos eritrócitos e lisando as células. A hemólise em grandes proporções pode pôr a vida em risco.

(a) Todos os detergentes são anfipáticos. Quais são as porções hidrofílicas e hidrofóbicas da lisolecitina?

(b) A dor e a inflamação causadas pela mordida de cobra podem ser tratadas com certos esteróides. Em que se fundamenta esse tratamento?

(c) Embora os altos níveis de fosfolipase A_2 na peçonha possam ser letais, essa enzima é necessária para vários processos metabólicos normais. Quais são eles?

15. Os lipídeos na determinação do grupo sanguíneo. Foi visto na Figura 10-15 que a estrutura dos glicoesfingolípideos determina os grupos sanguíneos A, B e O em humanos. Também é verdade que as glicoproteínas determinam os grupos sanguíneos. Como podem ambas as afirmações serem verdadeiras?

16. Mensageiros intracelulares dos fosfatidilinosídeos. Quando o hormônio vasopressina estimula a clivagem de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato pela fosfolipase C sensível a hor-

mônios, dois produtos são formados. Quais são eles? Compare suas propriedades e suas solubilidades em água e prediga se algum deles se difundiria rapidamente no citosol.

17. Armazenamento de vitaminas lipossolúveis. Ao contrário das vitaminas hidrossolúveis, que devem ser parte da nossa dieta diária, as vitaminas lipossolúveis podem ser armazenadas no corpo em quantidades suficientes para muitos meses. Sugira uma explicação para essa diferença.

18. Hidrólise de lipídeos. Denomine os produtos da hidrólise branda com NaOH diluído do (a) 1-estearoil-2,3-dipalmitoilglicerol; (b) 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina.

19. Efeitos da polaridade na solubilidade. Classifique as moléculas seguintes em ordem crescente de solubilidade em água: um triacilglicerol, um diacilglicerol e um monoacilglicerol, todos contendo apenas ácido palmítico.

20. Separação cromatográfica de lipídeos. Uma mistura de lipídeos é aplicada a uma coluna de sílica gel, que é então lavada com solventes de polaridade crescente. A mistura consiste em fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, palmitato de colesterol (éster de estero), esfingomielina, palmitato, *n*-tetradecanol, triacilglicerol e colesterol. Em que ordem os lipídeos vão eluir da coluna? Explique o seu raciocínio.

21. Identificação de lipídeos desconhecidos. Johann Thudichum, que exercia medicina em Londres cerca de 100 anos atrás, também se aventurava na química de lipídeos em seu tempo livre. Ele isolou uma variedade de lipídeos do tecido neural e caracterizou e identificou muitos deles. Seus frascos dos lipídeos isolados cuidadosamente selados e identificados foram redescobertos muitos anos depois.

(a) Como você confirmaria, usando técnicas não disponíveis para Thudichum, que os frascos identificados como “esfingomielina” e “cerebrosídeo” realmente continham esses compostos?

(b) Como você distinguiria a esfingomielina da fosfatidilcolina por testes químicos, físicos ou enzimáticos?

22. Ninhidrina para detectar lipídeos em placas de TLC. A ninhidrina reage especificamente com aminas primárias para formar um produto roxo-azulado. Um cromatograma em camada delgada de lipídeos do fígado de ratos é pulverizado com ninhidrina e deixa-se que a coloração se desenvolva. Quais fosfolipídeos podem ser detectados dessa forma?

Problema de análise de dados

23. Determinando a estrutura do lipídeo anormal na doença de Tay-Sachs. A Figura Q-1 do Quadro 10-1 mostra a rota de degradação de gangliosídeos em indivíduos saudáveis (normais) e em indivíduos com certas doenças genéticas. Alguns dos dados nos quais a figura está baseada foram apresentados em um artigo de Lars Svennerholm (1962). Observe que o açúcar Neu5Ac, o ácido *N*-acetilneuramínico, representado na figura do Quadro 10-1 como \blacklozenge , é um ácido siálico.

Svennerholm relatou que “aproximadamente 90% dos monosialogangliosídeos isolados do cérebro de uma pessoa nor-

mal” consistiam em um composto com ceramida, hexose, *N*-acetilgalactosamina e ácido *N*-acetilneuramínico na proporção molar de 1:3:1:1.

(a) Qual dos gangliosídeos (GM1 a GM3 e globosídeo) da Figura Q-1 do Quadro 10-1 se encaixa nessa descrição? Explique o seu raciocínio.

(b) Svennerholm relatou que 90% dos gangliosídeos de um paciente com a doença de Tay-Sachs tinham uma proporção molar (dos mesmos quatro componentes dados anteriormente) de 1:2:1:1. Isso é consistente com a figura do Quadro 10-1? Explique o seu raciocínio.

Para determinar a estrutura em maior detalhe, Svennerholm tratou os gangliosídeos com neuraminidase para remover o ácido *N*-acetilneuramínico. Isso resultou em um asialogangliosídeo que era muito mais fácil de analisar. Ele hidrolisou-o com ácido, coletou os produtos que continham ceramida e determinou a proporção molar dos açúcares em cada produto. Ele fez isso tanto para os gangliosídeos de pessoas normais quanto para os daquelas com a doença de Tay-Sachs. Os seus resultados são mostrados abaixo.

Gangliosídeo	Ceramida	Glicose	Galactose	Galactosamina
<i>Normal</i>				
Fragmento 1	1	1	0	0
Fragmento 2	1	1	1	0
Fragmento 3	1	1	1	1
Fragmento 4	1	1	2	1
<i>Tay-Sachs</i>				
Fragmento 1	1	1	0	0
Fragmento 2	1	1	1	0
Fragmento 3	1	1	1	1

(c) Com base nesses dados, o que você pode concluir sobre a estrutura do gangliosídeo normal? Isso é consistente com a estrutura no Quadro 10-1? Explique o seu raciocínio.

(d) O que você pode concluir sobre a estrutura do gangliosídeo de Tay-Sachs? Isso é consistente com a estrutura no Quadro 10-1? Explique o seu raciocínio.

Svennerholm também relatou o trabalho de outros pesquisadores que “permetilaram” o asialogangliosídeo normal. Permetilação é o mesmo que uma metilação exaustiva: um grupo metil é adicionado a todos os grupos hidroxila de um açúcar. Eles encontraram os seguintes açúcares permetilados: 2,3,6-trimetilglicopiranoose; 2,3,4,6-tetrametilgalactopiranoose; 2,4,6-trimetilgalactopiranoose; e 4,6-dimetil-2-desóxi-2-aminogalactopiranoose.

(e) A qual açúcar do GM1 cada um dos açúcares permetilados corresponde? Explique o seu raciocínio.

(f) Com base em todos os dados apresentados até aqui, que partes de informação sobre a estrutura do gangliosídeo normal estão faltando?

Referência

Svennerholm, L. (1962) The chemical structure of normal human brain and Tay-Sachs gangliosides. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **9**, 436-441.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Membranas Biológicas e Transporte

Início leitura complementar

11.1 Composição e arquitetura das membranas 386

11.2 Dinâmica da membrana 395

11.3 Transporte de solutos através da membrana 402

A primeira célula provavelmente passou a existir quando uma membrana se formou, envolvendo um pequeno volume de solução aquosa e separando-a do resto do universo. Membranas definem os limites externos das células e controlam o tráfego molecular por esses limites (**Figura 11-1**); em células eucarióticas, elas dividem o espaço interno em compartimentos para separar processos e componentes. Organizam seqüências de reações complexas e são fundamentais tanto para a conservação de energia biológica quanto para a comunicação célula-célula. As atividades biológicas das membranas devem-se às suas propriedades físicas notáveis. As membranas são flexíveis, autosselantes e seletivamente permeáveis a solutos polares. A flexibilidade das membranas permite que a forma mude ao

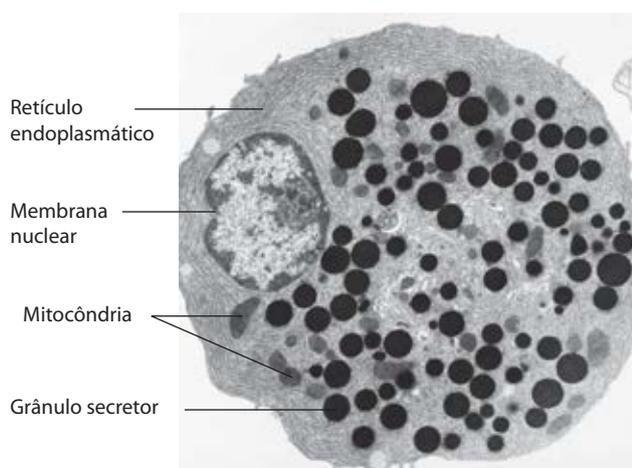


FIGURA 11-1 Membranas biológicas. Esta micrografia eletrônica de uma célula do pâncreas exócrino em secção fina mostra vários compartimentos formados ou circundados por membranas: o retículo endoplasmático, a mitocôndria, os grânulos secretores e a membrana nuclear.

acompanhar o crescimento e o movimento da célula (como no movimento ameboide). Com a sua capacidade de se romper e resselar, duas membranas podem se fundir, como na exocitose, ou um compartimento envolvido por uma única membrana pode sofrer fissão e produzir dois compartimentos selados, como na endocitose ou na divisão celular, sem gerar grandes vazamentos através das superfícies celulares. Pelo fato de serem seletivamente permeáveis, as membranas retêm certos compostos e íons dentro das células e dentro de compartimentos celulares específicos, enquanto excluem outros.

As membranas não são barreiras meramente passivas. Elas incluem um arranjo de proteínas especializadas na promoção ou catálise de vários processos celulares. Na superfície celular, transportadores movem solutos orgânicos e íons inorgânicos específicos através da membrana; receptores captam sinais extracelulares e disparam mudanças moleculares na célula; moléculas de adesão mantêm células vizinhas juntas. Dentro da célula, as membranas organizam processos celulares como a síntese de lipídeos e certas proteínas, assim como a transdução de energia na mitocôndria e nos cloroplastos. Por consistirem em apenas duas camadas de moléculas, as membranas são muito finas – essencialmente bidimensionais. Colisões intermoleculares são muito mais prováveis nesse espaço bidimensional do que em um espaço tridimensional, de forma que a eficiência dos processos catalisados por enzimas organizados dentro das membranas é muito aumentada.

Este capítulo primeiro descreve a composição das membranas celulares e a sua arquitetura química – as estruturas moleculares que propiciam suas funções biológicas. A seguir, serão consideradas as características dinâmicas notáveis das membranas, nas quais lipídeos e proteínas movem-se em relação uns aos outros. A adesão celular, a endocitose e a fusão de membrana que acompanham a secreção de neurotransmissores ilustram o papel dinâmico das proteínas de membrana. Então segue para a passagem de solutos mediada por proteínas através da membrana via transportadores e canais iônicos. Em capítulos seguintes, serão discutidos o papel das membranas na transdução de sinal (Capítulos 12 e 23), a transdução de energia (Capítulo 19), a síntese de lipídeos (Capítulo 21) e a síntese de proteínas (Capítulo 27).

11.1 Composição e arquitetura das membranas

Uma abordagem para se compreender a função da membrana é estudar sua composição – determinar, por exemplo, quais componentes são comuns a todas as membranas e quais são exclusivos a membranas com funções específicas. Assim, antes de descrever a estrutura e a função da membrana, cabe analisar seus componentes moleculares: proteínas e lipídeos polares, que são responsáveis por quase toda a massa das membranas biológicas, e carboidratos, presentes como parte de glicoproteínas e glicolipídeos.

Cada tipo de membrana tem proteínas e lipídeos característicos

A proporção relativa de proteína e lipídeo varia de acordo com o tipo da membrana (Tabela 11-1), refletindo a diversidade das funções biológicas. Por exemplo, certos neurônios têm uma bainha de mielina – uma extensão da membrana plasmática que se enrola ao redor da célula várias vezes e age como isolante elétrico passivo. A bainha de mielina consiste principalmente em lipídeos, enquanto membranas plasmáticas de bactérias e membranas de mitocôndrias e cloroplastos, sítios de muitos processos catalisados por enzimas, contêm mais proteínas do que lipídeos (em massa por massa total).

Para os estudos de composição da membrana, a primeira tarefa é isolar uma membrana selecionada. Quando células eucarióticas são sujeitas à ruptura mecânica, suas membranas plasmáticas rompem-se e fragmentam-se, liberando componentes citoplasmáticos e organelas ligadas à membrana como mitocôndrias, cloroplastos, lisossomos e núcleos. Organelas intactas e fragmentos de membranas plasmáticas podem ser isolados com o uso das técnicas descritas no Capítulo 1 (ver Figura 1-8) e no Problema Resolvido 2-1 (p. 57).

Claramente as células têm mecanismos para controlar os tipos e as quantidades de lipídeos de membrana que elas sintetizam, bem como para direcionar lipídeos específicos a organelas particulares. Todos os reinos, todas as espécies, todos os tecidos ou tipos celulares e as organelas de cada tipo celular têm um conjunto característico de lipídeos de membrana. Membranas plasmáticas, por exemplo, são enriquecidas com colesterol e não contêm

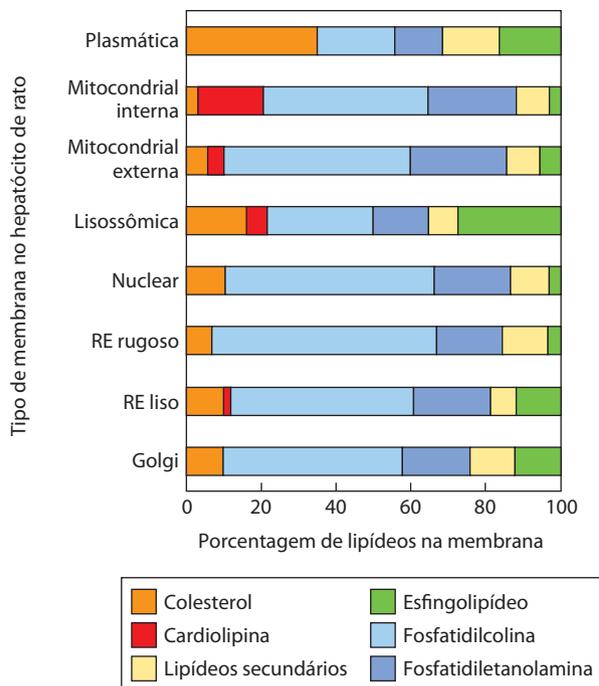


FIGURA 11-2 Composição lipídica da membrana plasmática e membranas de organelas de hepatócito de rato. A especialização funcional de cada tipo de membrana aparece refletida na sua composição lipídica única. O colesterol é proeminente na membrana plasmática, mas raramente é detectável em membranas mitocondriais. A cardiolipina é o principal componente da membrana mitocondrial interna, mas não da membrana plasmática. A fosfatidilserina, o fosfatidilinositol e o fosfatidilglicerol são componentes relativamente secundários na maioria das membranas, mas exercem funções cruciais; o fosfatidilinositol e seus derivados, por exemplo, são importantes na transdução de sinal desencadeada por hormônios. Os esfingolipídeos, a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina estão presentes na maioria das membranas, porém em proporções variáveis. Os glicolipídeos, que são os principais componentes das membranas dos cloroplastos de plantas, estão praticamente ausentes nas células animais.

cardiolipinas detectáveis (Figura 11-2); membranas mitocondriais contêm muito pouco colesterol e esfingolipídeos, mas contêm fosfatidilglicerol e cardiolipina, que são sintetizados dentro da mitocôndria. Exceto por alguns poucos casos, o significado funcional dessas combinações ainda não é conhecido.

TABELA 11-1 Principais componentes das membranas plasmáticas em vários organismos

	Componentes (% por peso)			Tipo de esterol	Outros lipídeos
	Proteína	Fosfolipídeo	Esterol		
Bainha de mielina humana	30	30	19	Colesterol	Galactolipídeos, plasmalogênios
Fígado de camundongo	45	27	25	Colesterol	—
Folha do milho	47	26	7	Sitosterol	Galactolipídeos
Levedura	52	7	4	Ergosterol	Triacilgliceróis, ésteres de esteril
Paramécio (protista ciliado)	56	40	4	Estigmasterol	—
<i>E. coli</i>	75	25	0	—	—

Nota: Os valores não totalizam 100% em nenhum dos casos, pois há outros componentes além de proteínas, fosfolipídeos e esteróis; as plantas, por exemplo, têm altos níveis de glicolipídeos.

A composição proteica das membranas de diferentes origens varia ainda mais amplamente do que a sua composição lipídica, refletindo uma especialização funcional. Além disso, algumas proteínas de membrana são covalentemente ligadas aos oligossacarídeos. Por exemplo, na glicoforina, glicoproteína da membrana plasmática do eritrócito, 60% de sua massa consiste em oligossacarídeos complexos covalentemente ligados a resíduos de aminoácidos específicos. Resíduos de Ser, Thr e Asn são os pontos de ligação mais comuns (ver Figura 7-30). As porções de açúcar das glicoproteínas de superfície influenciam o enovelamento das proteínas, assim como suas estabilidades e destinos intracelulares, desempenhando um papel significativo na interação específica de ligantes com os receptores glicoproteicos de superfície (ver Figura 7-37).

Algumas proteínas de membrana são covalentemente ligadas a um ou mais lipídeos, que servem como âncoras hidrofóbicas para fixar as proteínas à membrana, como ainda será visto.

Todas as membranas biológicas compartilham algumas propriedades fundamentais

As membranas são impermeáveis para a maioria dos solutos polares ou carregados, mas são permeáveis a compostos apolares. Elas têm de 5 a 8 nm (50 a 80 Å) de espessura quando proteínas protuberantes em ambos os lados são incluídas e apresentam aparência trilaminar quando vistas em secção transversal em microscópio eletrônico. A evidência conjunta por microscopia eletrônica e estudos da composição química, assim como estudos físicos da permeabilidade e do movimento de moléculas proteicas e lipídicas individuais em membranas, levou ao desenvolvimento do **modelo do mosaico fluido** para a estrutura das membranas biológicas (Figura 11-3). Os fosfolipídeos formam uma bicamada na qual as regiões apolares das moléculas lipídicas em cada camada são orientadas para o cen-

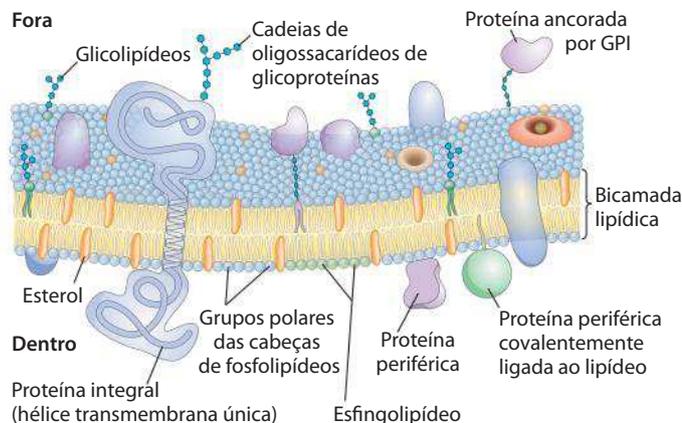


FIGURA 11-3 Modelo do mosaico fluido para a estrutura da membrana plasmática. As cadeias acil no interior da membrana formam uma região hidrofóbica fluida. As proteínas integrais flutuam nesse mar de lipídeos, mantidas por interações hidrofóbicas com as cadeias laterais de resíduos de seus aminoácidos apolares. Tanto as proteínas quanto os lipídeos são livres para se moverem lateralmente no plano da bicamada, mas o movimento de um lado ao outro da bicamada é restrito. As porções de carboidrato ligadas a algumas proteínas e lipídeos da membrana plasmática são expostas na superfície extracelular.

tro da bicamada e seus grupos polares são orientados para fora, interagindo com a fase aquosa de cada lado. As proteínas estão embebidas nessa lâmina da bicamada, mantidas por interações hidrofóbicas entre os lipídeos de membrana e os domínios hidrofóbicos nas proteínas. Algumas proteínas projetam-se apenas de um lado da membrana, enquanto outras expõem seus domínios em ambos os lados. A orientação das proteínas na bicamada é assimétrica, conferindo à membrana uma “lateralização”: os domínios proteicos expostos em um lado da membrana são diferentes daqueles expostos do outro lado, refletindo uma assimetria funcional. As unidades lipídicas e proteicas individuais na membrana formam um mosaico fluido com um padrão que, ao contrário de um mosaico de ladrilhos de cerâmica em argamassa, é livre para mudar constantemente. O mosaico da membrana é fluido porque a maioria das interações entre seus componentes é não covalente, deixando moléculas proteicas e lipídicas livres para se movimentarem lateralmente no plano da membrana.

A seguir serão abordadas algumas das características do modelo do mosaico fluido em mais detalhes e analisadas as evidências experimentais que sustentam o modelo básico, mas que precisou ser aprimorado de várias formas.

A bicamada lipídica é o elemento estrutural básico das membranas

Os glicerofosfolipídeos, os esfingolipídeos e os esteróis são praticamente insolúveis em água. Quando misturados com água, eles espontaneamente formam agregados lipídicos microscópicos, agrupando-se com suas porções hidrofóbicas em contato entre si e com seus grupos hidrofílicos interagindo com a água circundante. Esse agrupamento reduz a superfície hidrofóbica exposta à água e assim minimiza o número de moléculas da camada de água ordenada na interface lipídeo-água (ver Figura 2-7), resultando em aumento de entropia. Interações hidrofóbicas entre moléculas lipídicas provêm uma força propulsora termodinâmica para a formação e a manutenção desses agregados.

Dependendo das condições exatas e da natureza dos lipídeos, três tipos de agregados de lipídeos podem ser formados quando lipídeos anfipáticos são misturados com água (Figura 11-4). **Micelas** são estruturas esféricas que contêm desde poucas dúzias até alguns poucos milhares de moléculas anfipáticas. Essas moléculas dispõem-se com suas regiões hidrofóbicas agregadas na parte interna, enquanto a água é excluída, e com seus grupos polares hidrofílicos na superfície, em contato com a água. A formação de micelas é favorecida quando a área de secção transversal do grupo polar é maior do que da(s) cadeia(s) lateral(is) acil, como nos ácidos graxos, lisofosfolipídeos (fosfolipídeos com um ácido graxo a menos) e detergentes como o dodecil sulfato de sódio (SDS; p. 94).

Um segundo tipo de agregado lipídico na água é a **bicamada**, na qual duas camadas monolípídicas formam uma lâmina bidimensional. A formação da bicamada é favorecida quando as áreas de secção transversal dos grupos polares e as cadeias acil laterais são similares, como no caso dos glicerofosfolipídeos e dos esfingolipídeos. As porções hidrofóbicas em cada monocamada, excluídas da água, interagem

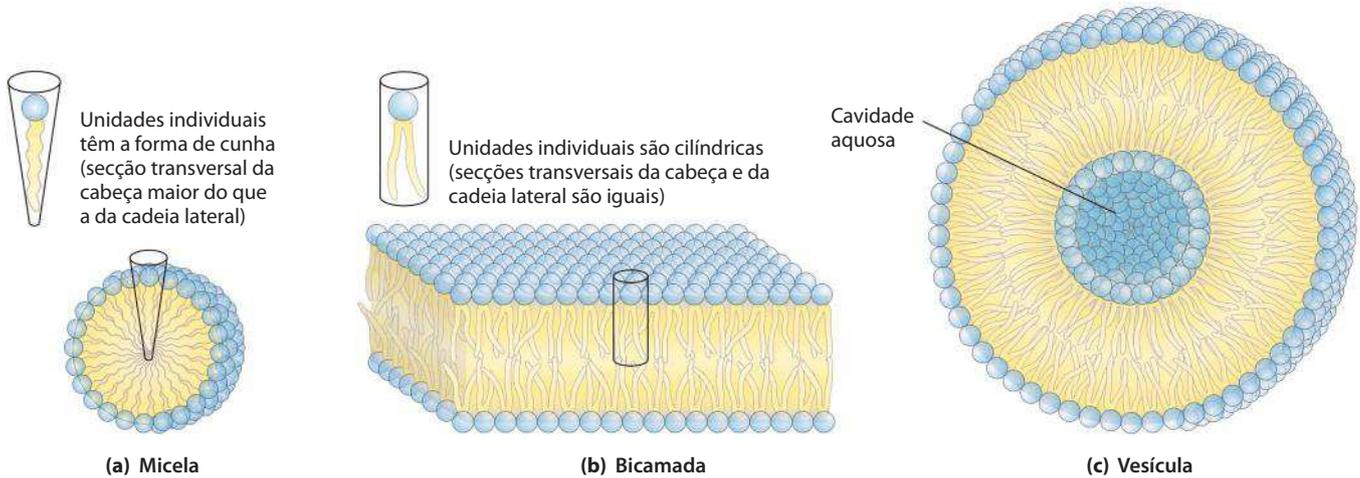


FIGURA 11-4 Agregados lipídicos anfipáticos formados na água. (a) Em micelas, as cadeias hidrofóbicas dos ácidos graxos são sequestradas no núcleo da esfera. Praticamente não há água no interior hidrofóbico. **(b)** Na bicamada aberta, todas as cadeias laterais acil, exceto aquelas das margens

da lâmina, estão protegidas da interação com a água. **(c)** Quando a bicamada bidimensional se dobra sobre ela mesma, ela forma uma bicamada fechada, uma vesícula oca tridimensional (lipossomo) envolvendo uma cavidade aquosa.

entre si. Os grupos polares hidrofílicos interagem com a água em cada superfície da bicamada. Devido ao fato de as bordas das regiões hidrofóbicas (Figura 11-4b) estarem em contato com a água, a lâmina da bicamada é relativamente instável e dobra-se espontaneamente sobre si mesma para formar uma esfera oca, a **vesícula** (Figura 11-4c). A superfície contínua das vesículas elimina a exposição de regiões hidrofóbicas, permitindo às bicamadas alcançarem o máximo de estabilidade quando em meio aquoso. A formação de vesículas também cria compartimentos aquosos separados. É provável que os precursores das primeiras células vivas tenham apresentado semelhanças com as vesículas lipídicas, com seus conteúdos aquosos separados do meio circundante por uma casca hidrofóbica.

A bicamada lipídica tem 3 nm (30 Å) de espessura. O cerne hidrocarbonado, composto por —CH₂— e —CH₃ dos grupos acil, é tão apolar quanto o decano, e vesículas formadas em laboratório a partir de lipídeos puros (lipossomos) são essencialmente impermeáveis a solutos polares, assim como é a bicamada lipídica de membranas biológicas (embora membranas biológicas, como será visto, sejam permeáveis a solutos para os quais tenham transportadores específicos).

Os lipídeos das membranas plasmáticas são distribuídos assimetricamente entre as duas lâminas da bicamada, embora a assimetria não seja absoluta, ao contrário das proteínas de membrana. Na membrana plasmática de eritrócito, por exemplo, lipídeos contendo colina (fosfatidilcolina e esfingomiéline) geralmente são encontrados na lâmina externa (extracelular ou exoplasmática) (**Figura 11-5**), enquanto a fosfatidilserina, a fosfatidiletanolamina e os fosfatidilinosítis são muito mais comuns na lâmina interna (lado citoplasmático). O fluxo de componentes de membrana a partir do retículo endoplasmático – atravessando o aparelho de Golgi e rumando à membrana plasmática – via vesículas transportadoras, é acompanhado por mudanças na composição lipídica e disposição ao longo da membrana (**Figura 11-6**). A fosfatidilcolina é o principal fosfolipídeo no lúmen da monocamada da membrana do Golgi, mas em

vesículas transportadoras, a fosfatidilcolina tem sido amplamente substituída por esfingolipídeos e colesterol, os quais, na fusão das vesículas transportadoras com a membrana plasmática, compõem a maioria dos lipídeos na monocamada externa da membrana plasmática.

Mudanças na distribuição dos lipídeos entre as lâminas da membrana plasmática geram consequências biológicas.

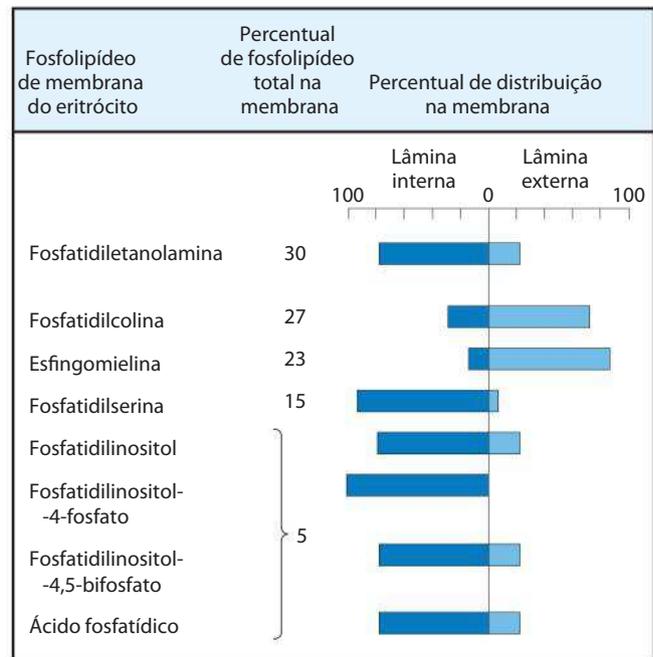


FIGURA 11-5 Distribuição assimétrica de fosfolipídeos entre as monocamadas interna e externa da membrana plasmática de eritrócito. A distribuição de um fosfolipídeo específico é determinada ao se tratar a célula intacta com fosfolipase C, que não pode alcançar os lipídeos da monocamada (lâmina) interna, mas remove os grupos polares das cabeças dos lipídeos na monocamada externa. A proporção de cada grupo polar liberado fornece uma estimativa da fração de cada lipídeo na monocamada externa.

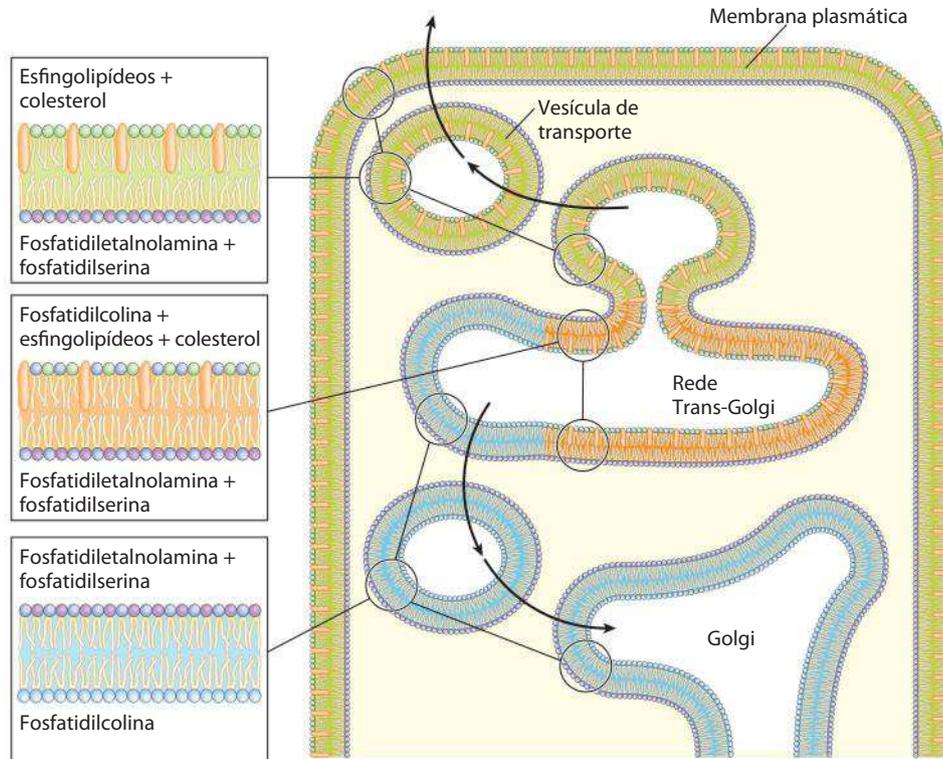


FIGURA 11-6 A distribuição de lipídeos na membrana em uma célula típica. Cada membrana tem sua composição característica própria, e as

duas monocamadas de uma dada membrana podem também diferir quanto a sua composição.

Por exemplo, apenas quando a fosfatidilserina se move para a lâmina externa na membrana plasmática é que a plaqueta é capaz de exercer seu papel na formação de coágulo sanguíneo. Para muitos outros tipos celulares, a exposição da fosfatidilserina na superfície externa marca a célula para a destruição por morte celular programada. O movimento de moléculas de fosfolipídeos através da bicamada é catalisado e regulado por proteínas específicas (ver Figura 11-17).

Três tipos de proteínas de membrana diferem quanto às suas associações com a membrana

Proteínas integrais de membrana são firmemente associadas à bicamada lipídica, sendo removíveis apenas por agentes que interferem com reações hidrofóbicas, como detergentes, solventes orgânicos, ou agentes desnaturantes (Figura 11-7). **Proteínas periféricas de membra-**

na associam-se à membrana por interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio com domínios hidrofílicos de proteínas integrais e com grupos polares dos lipídeos de mem-

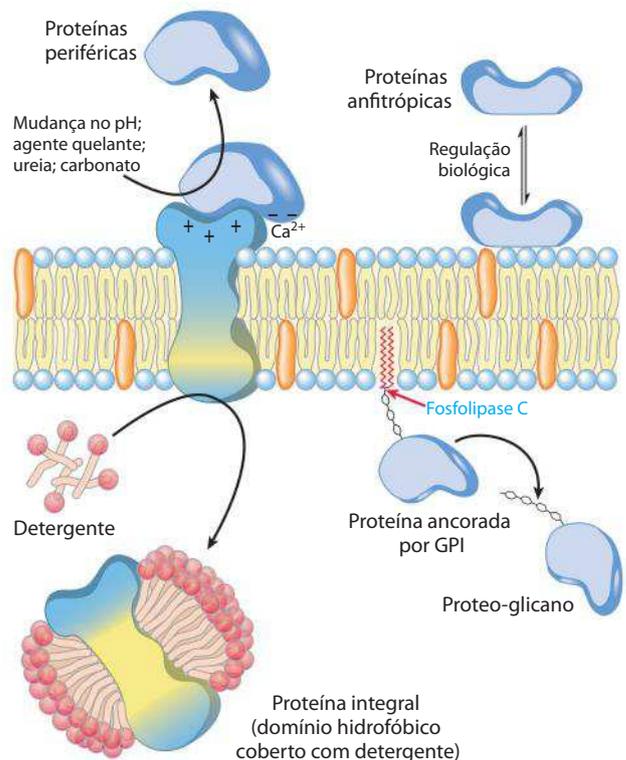


FIGURA 11-7 Proteínas periféricas, integrais e anfitrópicas. Proteínas de membrana podem ser operacionalmente distinguidas pelas condições requeridas para liberá-las da membrana. A maioria das proteínas periféricas é liberada com mudanças no pH ou na força iônica, pela remoção de cálcio por agentes quelantes, ou pela adição de ureia ou carbonato. As proteínas integrais podem ser extraídas com detergentes, que rompem as interações hidrofóbicas com a bicamada lipídica e formam agregados semelhantes a micelas ao redor das moléculas proteicas individuais. Proteínas integrais ligadas covalentemente a um lipídeo de membrana, como o glicosilfosfatidilinositol (GPI; ver Figura 11-15), podem ser liberadas pelo tratamento com fosfolipase C. Proteínas anfitrópicas algumas vezes são associadas com membranas, e algumas vezes não, dependendo de algum tipo de processo regulatório, como a palmitoilação reversível.

brana. Podem ser liberadas por tratamentos relativamente brandos que interferem com as interações eletrostáticas ou quebram as ligações de hidrogênio; um agente comumente usado é o carbonato de pH alto. **Proteínas anfitrópicas** são encontradas tanto no citosol quanto em associação com membranas. Suas afinidades pelas membranas resultam, em alguns casos, das interações não covalentes das proteínas com uma proteína ou lipídeo de membrana e, em outros casos, da presença de um ou mais lipídeos covalentemente ligados à proteína anfitrópica (ver Figura 11-15). Geralmente, a associação reversível das proteínas anfitrópicas com a membrana é regulada; por exemplo, a fosforilação ou a ligação de um ligante pode forçar a uma mudança conformacional na proteína, expondo o sítio de ligação da membrana inacessível anteriormente.

Muitas proteínas de membrana atravessam a bicamada lipídica

A topologia das proteínas de membrana (a localização dos domínios da proteína em relação à bicamada lipídica) pode ser determinada com compostos que reagem com as cadeias laterais das proteínas, mas que não conseguem atravessar a membrana – compostos químicos polares que reagem com aminas primárias de resíduos Lys, por exemplo, ou enzimas como a tripsina que clivam proteínas, mas não conseguem atravessar a membrana. O eritrócito humano é conveniente para tais estudos, pois ele não tem organelas envolvidas por membranas; a membrana plasmática é a única membrana presente. Se a proteína de membrana de um eritrócito intacto reage com um composto impermeável à membrana, essa proteína deve ter no mínimo um domínio exposto à face externa (extracelular) da membrana. A tripsina cliva os domínios extracelulares, mas não afeta o domínio inserido dentro da bicamada ou exposto apenas à face interna, a menos que a membrana plasmática seja rompida de forma a tornar esses domínios acessíveis à enzima.

Experimentos com tais reagentes específicos para análise da topologia mostram que a glicoproteína de eritrócito **glicoforina** atravessa a membrana plasmática. Seu domínio aminoterminal (contendo as cadeias de carboidratos) está na superfície externa e é clivado pela tripsina. A extremidade carboxiterminal projeta-se para o interior da célula, onde não pode reagir com reagentes impermeantes. Tanto o domínio aminoterminal quanto o carboxiterminal contêm muitos resíduos de aminoácidos polares ou carregados e são, portanto, hidrofílicos. Entretanto, um segmento no centro da proteína (resíduos 75 a 93) contém muitos resíduos de aminoácidos hidrofóbicos, indicando que a glicoforina tenha um segmento transmembrana disposto conforme mostrado na **Figura 11-8**.

Esses experimentos não cristalográficos também revelaram que a orientação da glicoforina é assimétrica na membrana: seu segmento aminoterminal está sempre no lado de fora. Estudos semelhantes com outras proteínas de membrana mostram que cada uma delas tem uma orientação específica na bicamada, conferindo à membrana uma lateralidade distinta. Para a glicoforina e para todas as outras glicoproteínas de membrana plasmática, os domínios glicosilados são encontrados invariavelmente na face extra-

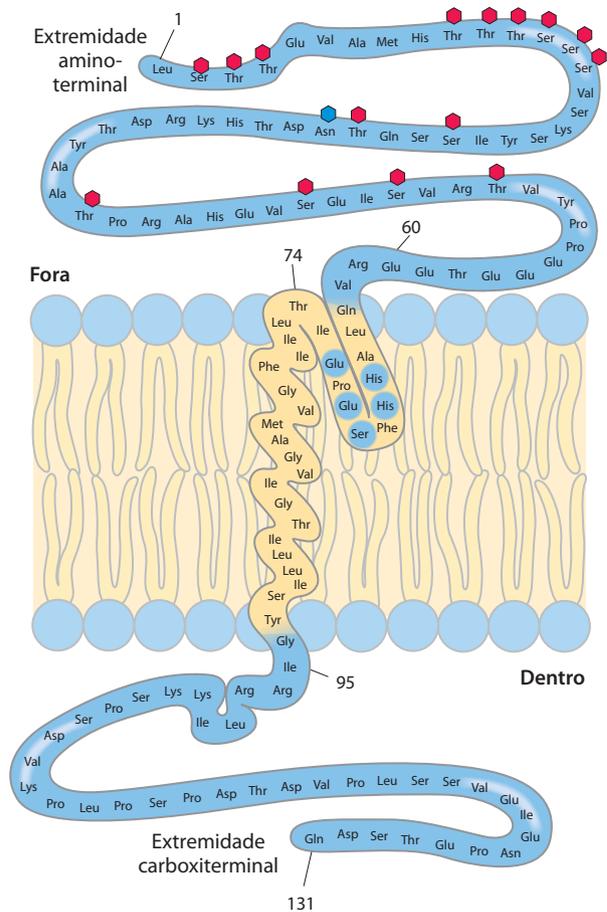


FIGURA 11-8 Disposição transmembrana da glicoforina em um eritrócito. Um domínio hidrofílico contendo todos os resíduos de açúcar encontra-se na superfície externa da membrana, e outro domínio hidrofílico projeta-se da face interna da membrana. Cada hexágono vermelho representa um tetrassacarídeo (contendo dois Neu5Ac [ácido siálico], Gal e GalNAc) ligado a um resíduo de Ser ou Thr; o hexágono azul representa um oligossacarídeo ligado a um resíduo de Asn. O tamanho relativo das unidades de oligossacarídeos é maior do que mostrado aqui. Um segmento de 19 resíduos hidrofóbicos (resíduos 75 a 93) forma uma hélice α que atravessa a bicamada da membrana (ver Figura 11-12a). O segmento formado pelos resíduos 64 a 74 tem alguns resíduos hidrofóbicos e provavelmente penetra a face externa da bicamada lipídica, como mostrado.

celular da bicamada. Como será visto, o arranjo assimétrico das proteínas de membrana resulta em uma assimetria funcional. Todas as moléculas de uma determinada bomba iônica, por exemplo, têm a mesma orientação na membrana e bombeiam íons na mesma direção.

As proteínas integrais são mantidas na membrana por meio de interações hidrofóbicas com lipídeos

A firme ligação das proteínas integrais à membrana é resultado de interações hidrofóbicas entre lipídeos de membrana e domínios hidrofóbicos das proteínas. Algumas proteínas têm uma única sequência hidrofóbica no meio (como a glicoforina) ou nas extremidades aminoterminal ou carboxiterminal. Outras têm sequências hidrofóbicas múltiplas, em que cada uma delas, quando em conformação α -helicoidal,

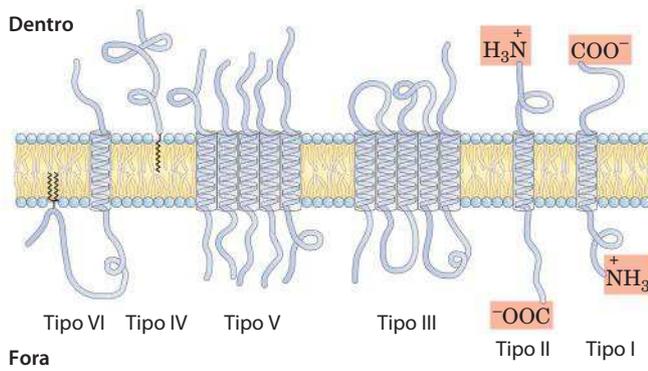


FIGURA 11-9 Proteínas integrais de membrana. Para proteínas de membrana plasmática conhecidas, as relações espaciais dos domínios das proteínas na bicamada lipídica se enquadram em seis categorias. As proteínas dos tipos I e II têm uma única hélice transmembrana; o domínio aminoterminal está fora da célula na proteína do tipo I e dentro na do tipo II. Proteínas do tipo III têm múltiplas hélices transmembrana em um único polipeptídeo. Em proteínas do tipo IV, os domínios transmembrana de vários polipeptídeos diferentes agrupam-se para formar um canal através da membrana. As proteínas do tipo V são sustentadas na bicamada em especial por lipídeos ligados covalentemente (ver Figura 11-15), e proteínas do tipo VI possuem tanto hélices transmembrana quanto âncoras lipídicas.

Nesta figura, e nas demais figuras deste livro, são representados os segmentos proteicos transmembrana em suas conformações mais prováveis: as hélices α com seis a sete voltas. Algumas vezes, essas hélices são mostradas apenas como cilindros. Como relativamente poucas estruturas proteicas de membrana foram deduzidas por cristalografia por raios X, a representação de domínios extramembrana é arbitrária e não se encontra necessariamente em escala.

dal, é longa o suficiente para atravessar a bicamada lipídica (**Figura 11-9**).

Uma das mais bem estudadas proteínas que atravessa a membrana, a bacteriorrodopsina, tem sete sequências internas muito hidrofóbicas, atravessando sete vezes a bicamada lipídica. A bacteriorrodopsina é uma bomba de prótons acionada pela luz, densamente empacotada em arranjos regulares na membrana roxa da bactéria *Halobacterium salinarum*. A cristalografia por raios X revela uma estrutura com sete segmentos α -helicoidais, cada um deles atravessando a bicamada lipídica, conectados por alças não helicoidais nas faces interna e externa da membrana (**Figura 11-10**). Na sequência de aminoácidos da bacteriorrodopsina, podem ser identificados sete segmentos com aproximadamente 20 resíduos hidrofóbicos, cada um deles formando uma hélice α que atravessa a bicamada. As sete hélices estão aglomeradas e orientadas de modo não bem perpendicular ao plano da membrana, um padrão que (conforme será visto no Capítulo 12) é um motivo comum em proteínas de membrana envolvidas com recepção de sinal. Interações hidrofóbicas entre aminoácidos apolares e grupos acil graxos dos lipídeos de membrana ancoram firmemente a proteína à membrana.

Proteínas de membrana cristalizadas resolvidas (i.e., suas estruturas moleculares deduzidas) por cristalografia geralmente incluem moléculas de fosfolipídeos, o que presume estarem posicionadas nos cristais assim como estão nas membranas nativas. Muitas dessas moléculas de fosfolipídeos se encontram na superfície proteica, seus grupos polares interagindo com resíduos de aminoácidos polares nas interfaces água-membrana interna e externa e suas ca-

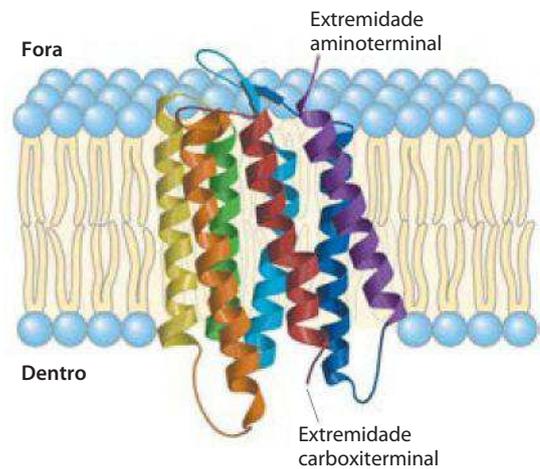


FIGURA 11-10 Bacteriorrodopsina, proteína que atravessa a membrana. (PDB ID 2AT9) A cadeia polipeptídica única dobra-se em sete hélices α hidrofóbicas, cada uma das quais atravessa a bicamada lipídica de forma aproximadamente perpendicular ao plano da membrana. As sete hélices α transmembrana são agrupadas, e o espaço ao redor e entre elas é preenchido com cadeias acila dos lipídeos de membrana. O pigmento retinal que absorve a luz (ver Figura 10-21) está profundamente inserido na membrana em contato com vários segmentos helicoidais (não mostrado). As cores das hélices correspondem às do diagrama de hidropatia na Figura 11-12b.

deias laterais associadas com resíduos apolares. Esses **lipídeos anelares** formam uma bicamada em forma de concha (ou em anel) ao redor da proteína, estando orientados de forma parecida ao esperado para os fosfolipídeos em uma bicamada (**Figura 11-11**). Outros fosfolipídeos são encontrados nas interfaces entre monômeros de proteínas de membrana de multissubunidades, onde eles formam um “selamento oleoso”. Outros ainda estão inseridos no interior de uma proteína de membrana, geralmente com seus grupos polares bem abaixo do plano da bicamada. Por exemplo, a succinato-desidrogenase (complexo II, encontrado em mitocôndrias; ver Figura 19-10) tem várias moléculas de fosfolipídeos inseridas no seu interior.

A topologia de uma proteína integral de membrana algumas vezes pode ser prevista a partir de sua sequência

A determinação da estrutura tridimensional de uma proteína de membrana – isto é, sua topologia – geralmente é muito mais difícil do que determinar sua sequência de aminoácidos, tanto diretamente quanto por sequenciamento do gene. As sequências de aminoácidos de milhares de proteínas de membrana são conhecidas, porém relativamente poucas estruturas tridimensionais têm sido estabelecidas por cristalografia ou espectroscopia por RMN. A presença de sequências intactas com mais de 20 resíduos hidrofóbicos em uma proteína de membrana em geral é tida como evidência de que essas sequências atravessam a bicamada lipídica, atuando como âncoras hidrofóbicas ou formando canais transmembrana. Praticamente todas as proteínas integrais têm pelo menos uma sequência desse tipo. A aplicação dessa lógica a sequências genômicas inteiras leva à conclusão de que, em muitas espécies, de 20 a 30% de todas as proteínas são proteínas integrais de membrana.

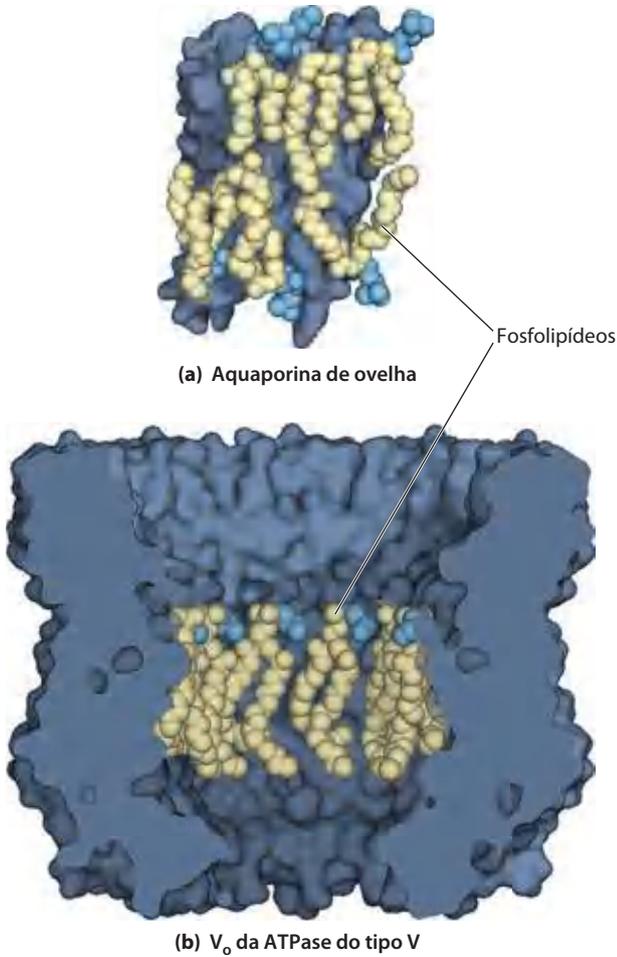


FIGURA 11-11 Lipídeos anelares associados com duas proteínas integrais de membrana. **(a)** A estrutura cristalina da aquaporina de ovelha (PDB ID 2B6O), um canal aquoso transmembrana, inclui uma camada de fosfolipídeos posicionados com seus grupos polares (em azul) nas posições esperadas nas superfícies interna e externa da membrana e suas cadeias acil hidrofóbicas (em dourado) associadas intimamente com a superfície da proteína exposta à bicamada. O lipídeo forma um “selamento oleoso” ao redor da proteína, que é ilustrado pela representação de uma superfície azul-escura. **(b)** A estrutura cristalina do complexo proteico integral V_0 da Na^+ -ATPase do tipo V de *Enterococcus hirae* (PDB ID 2BL2) tem 10 subunidades idênticas, cada uma com quatro hélices transmembrana, que circundam uma cavidade central preenchida com fosfatidilglicerol (PG). Aqui, cinco das subunidades foram retiradas para expor as moléculas de PG associadas com cada subunidade ao redor do interior dessa estrutura.

O que é possível prever sobre a estrutura secundária das porções da proteína integral que atravessam a membrana? Uma sequência em hélice α de 20 a 25 resíduos é longa o suficiente para atravessar a espessura (30 Å) da bicamada lipídica (lembre-se que o comprimento de uma hélice α é de 1,5 Å [0,15 nm] por resíduo de aminoácido). Uma cadeia polipeptídica rodeada por lipídeos, sem moléculas de água às quais possa se ligar por ligações de hidrogênio, tende a formar hélices α ou folhas β , nas quais ligações de hidrogênio intracadeia são maximizadas. Se as cadeias laterais de todos os aminoácidos em uma hélice forem apolares, interações hidrofóbicas com lipídeos circundantes estabilizarão a hélice.

Vários métodos simples de análise de sequência de DNA geram previsões razoavelmente precisas quanto à estrutura secundária de proteínas transmembrana. A polaridade relativa de cada aminoácido tem sido determinada experimentalmente pela medida da variação de energia livre que acompanha o movimento da cadeia lateral do aminoácido de um solvente hidrofóbico para a água. Essa energia livre de transferência, que pode ser expressa como **índice de hidropatia** (ver Tabela 3-1), varia desde muito exergônica para resíduos carregados ou polares até muito endergônica para aminoácidos com cadeias laterais de hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos. O índice de hidropatia geral (hidrofobicidade) de uma sequência de aminoácidos é estimado pela soma das energias livres de transferência dos resíduos na sequência. Para examinar a sequência de um polipeptídeo para segmentos potenciais que atravessam a membrana, investigadores calculam o índice de hidropatia para segmentos sucessivos (chamados de janelas) de um determinado tamanho, de 7 a 20 resíduos. Para uma janela de sete resíduos, por exemplo, os índices médios para os resíduos 1 a 7, 2 a 8, 3 a 9, e assim por diante, são representados como na **Figura 11-12** (representado para o resíduo

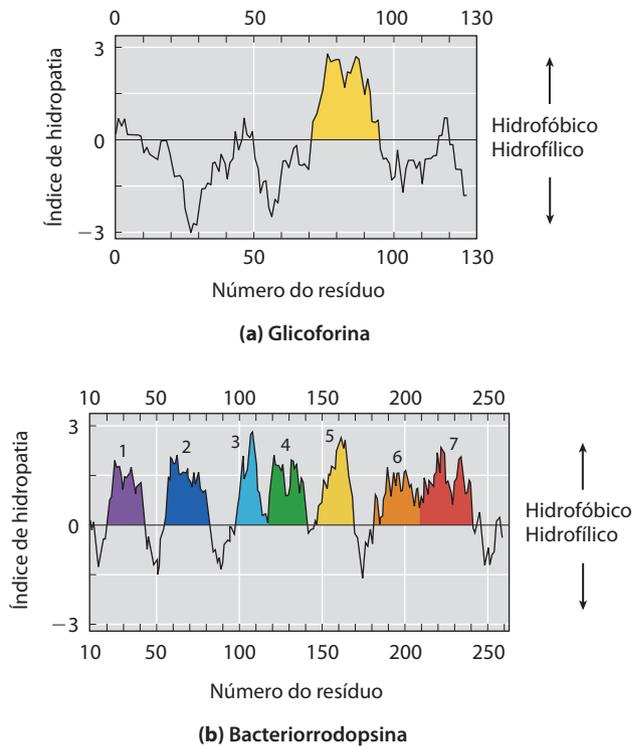


FIGURA 11-12 Gráfico de hidropatia. O índice de hidropatia médio (ver Tabela 3-1) é representado em relação ao número do resíduo para duas proteínas integrais de membrana. O índice de hidropatia para cada resíduo de aminoácido em uma sequência de comprimento definido, ou “janela”, é usado para calcular a hidropatia média para aquela janela. O eixo horizontal mostra o número do resíduo no meio da janela. **(a)** A glicoforina de eritrócito humano tem uma única sequência hidrofóbica entre os resíduos 75 e 93 (em amarelo); compare isto com a Figura 11-8. **(b)** A bacteriorrodopsina, conhecida a partir de estudos físicos independentes por ter sete hélices transmembrana (ver Figura 11-10), tem sete regiões hidrofóbicas. Observe, entretanto, que o gráfico de hidropatia é ambíguo na região dos segmentos 6 e 7. A cristalografia por raios X confirmou que essa região tem dois segmentos transmembrana.

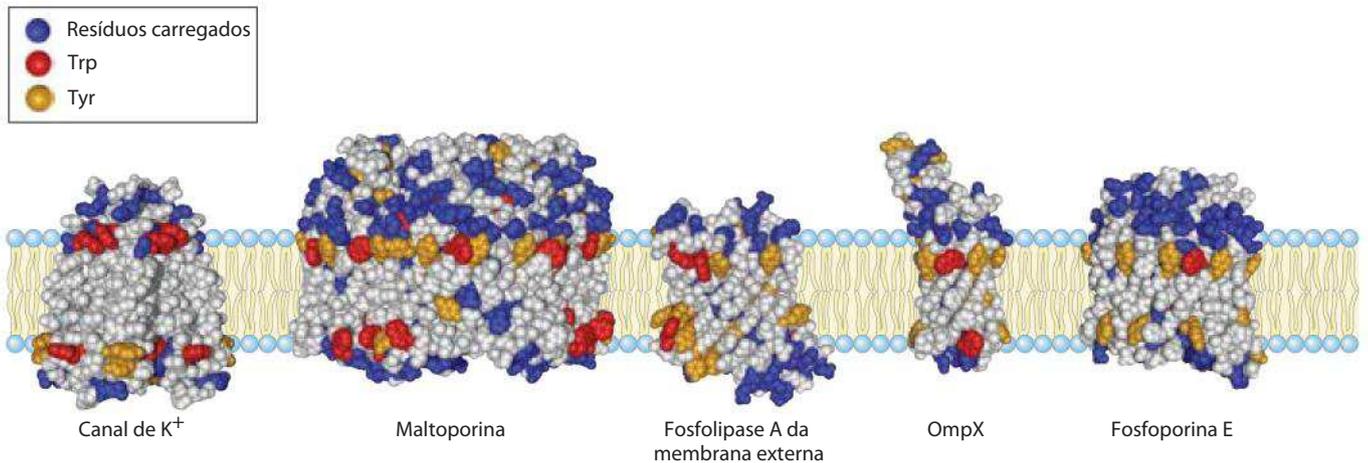


FIGURA 11-13 Resíduos de Tyr e Trp de proteínas de membrana aglomerados na interface água-lipídeo. As estruturas detalhadas dessas cinco proteínas integrais de membrana são conhecidas a partir de estudos cristalográficos. O canal de K^+ (PDB ID 1BL8) é da bactéria *Streptomyces lividans* (ver Figura 11-47); maltoporina (PDB ID 1AF6), a fosfolipase A da membrana

externa (OmpLA PDB ID 1QD5), OmpX (PDB ID 1QJ9) e fosfoporina E (PDB ID 1PHO) são proteínas da membrana externa da *E. coli*. Resíduos de Tyr e Trp são predominantemente encontrados onde a região apolar das cadeias acil se encontra com a região do grupo polar. Resíduos carregados (Lys, Arg, Glu, Asp) são encontrados quase exclusivamente em fases aquosas.

do meio em cada janela – p. ex., resíduo 4 para resíduos de 1 a 7). Presume-se que uma região com mais de 20 resíduos com alto índice de hidropatia seja um segmento transmembrana. Quando as sequências de proteínas de membrana com estruturas tridimensionais conhecidas são examinadas dessa forma, é encontrada uma correspondência razoavelmente boa entre os segmentos conhecidos que atravessam a membrana e os previstos. A análise de hidropatia prevê uma hélice hidrofóbica única para a glicoforina (Figura 11-12a) e sete segmentos transmembrana para a bacteriorrodopsina (Figura 11-12b) – em concordância com os estudos experimentais.

Com base na sequência de aminoácidos e nos gráficos de hidropatia acredita-se que muitas das proteínas de transporte descritas neste capítulo tenham múltiplas regiões helicoidais que atravessam a membrana – ou seja, elas são proteínas integrais do tipo III ou IV (Figura 11-9). Quando as previsões são consistentes com os estudos químicos de localização proteica (como aqueles descritos anteriormente para a glicoforina e a bacteriorrodopsina), melhor justificasse a suposição de que as regiões hidrofóbicas correspondam a domínios que atravessam a membrana.

Outra característica notável de muitas proteínas transmembrana com estrutura conhecida é a presença de resíduos de Tyr e Trp na interface entre lipídeo e água (Figura 11-13). As cadeias laterais desses resíduos servem aparentemente como âncoras na interface da membrana, capazes de interagir simultaneamente com a fase lipídica central e as fases aquosas em ambos os lados da membrana. Outra generalização sobre a localização do aminoácido em relação à bicamada é descrita como a **regra do positivo-dentro**: os resíduos positivamente carregados de Lys, His e Arg das proteínas de membrana ocorrem mais comumente na face citoplasmática das membranas.

Nem todas as proteínas integrais de membrana são compostas por hélices α transmembrana. Outro motivo estrutural comum em proteínas de membrana de bactérias é o **barril β** (ver Figura 4-18b), no qual 20 ou mais segmentos

transmembrana formam folhas β que guarnecem um cilindro (Figura 11-14). Os mesmos fatores que favorecem a formação de hélices α no interior hidrofóbico da bicamada lipídica também estabilizam os barris β : quando não há moléculas de água disponíveis para formar ligações de hidrogênio com o oxigênio do carbonil e o nitrogênio da ligação peptídica, o número máximo de ligações de hidrogênio intracadeia fornece a conformação mais estável. Folhas planares β não maximizam essas interações e geralmente não são encontradas no interior da membrana. Os barris β permitem todas as ligações de hidrogênio e são aparentemente comuns entre as proteínas de membrana. As **porinas**, proteínas que permitem que certos solutos polares atravessem a membrana externa de bactérias gram-negativas como a *E. coli*, têm barris β com muitas fitas revestindo uma passagem polar transmembrana. A membrana externa de mitocôndrias e cloroplastos também contém uma variedade de barris β .

Um polipeptídeo é mais estendido na conformação β do que em hélice α ; apenas sete a nove resíduos da conformação β são necessários para atravessar a membrana.

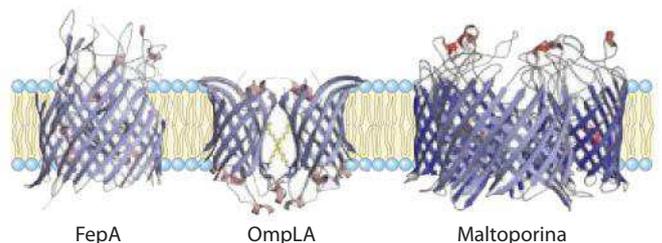


FIGURA 11-14 Proteínas de membrana com estrutura de barril β . Três proteínas da membrana externa da *E. coli* são mostradas, vistas no plano da membrana. A FepA (PDB ID 1FEP), envolvida com a captação de ferro, tem 22 fitas β que atravessam a membrana. A OmpLA (derivada do PDB ID 1QD5), uma fosfolipase, é um barril β de 12 fitas que existe como dímero na membrana. A maltoporina (derivada do PDB ID 1MAL), um transportador de maltose, é um trímero, em que cada monômero consiste em 16 fitas β .

Lembre que na conformação β as cadeias laterais projetam-se alternadamente para cima e para baixo da folha (ver Figura 4-6). Nas fitas β das proteínas de membrana, cada segundo resíduo do segmento que atravessa a membrana é hidrofóbico e interage com a bicamada lipídica; cadeias laterais aromáticas são comumente encontradas na interface lipídeo-proteína. Os outros resíduos podem ou não ser hidrofílicos. O gráfico de hidropatia não é útil na previsão de segmentos transmembrana para proteínas com motivos em barril β , mas à medida que os dados dos motivos conhecidos de barril β aumentam, a previsão de conformações β transmembrana com base na sequência torna-se factível. Por exemplo, a análise de sequência previu corretamente que algumas proteínas da membrana externa de bactérias gram-negativas (Figura 11-14) contêm barris β .

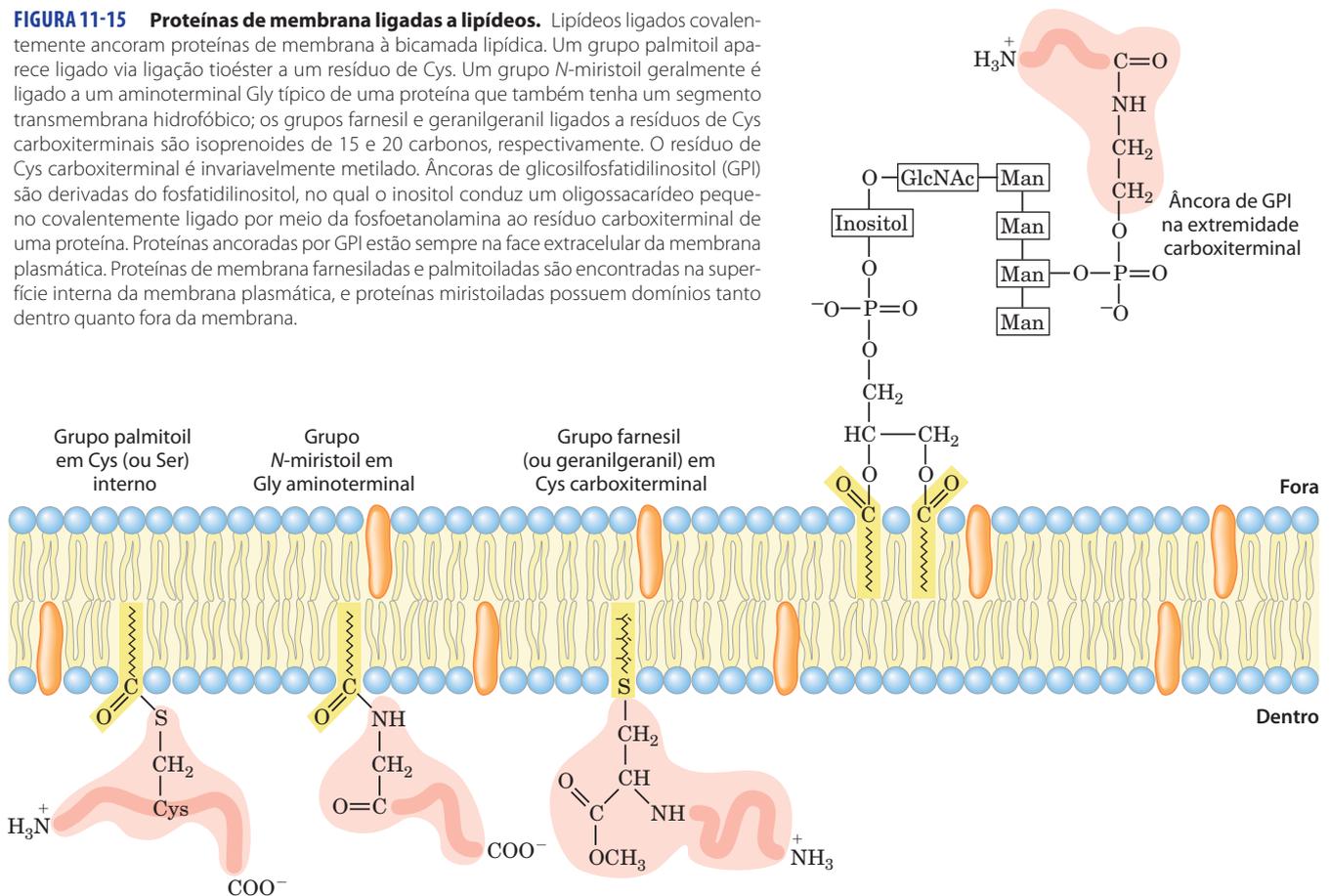
Lipídeos ligados covalentemente ancoram algumas proteínas de membrana

Algumas proteínas de membrana contêm um ou mais lipídeos ligados covalentemente, que podem ser de vários tipos: ácidos graxos de cadeia longa, isoprenoides, esteróis ou derivados glicosilados do fosfatidilinositol (GPIs; Figura 11-15). O lipídeo anexado provê uma âncora hidrofóbica que se insere na bicamada lipídica e segura a proteína na superfície da membrana. A intensidade da in-

teração hidrofóbica entre a bicamada e a cadeia de hidrocarboneto ligada a uma proteína é suficiente apenas para ancorar a proteína de forma segura, mas muitas proteínas têm mais de uma porção lipídica ligada. Outras interações, como a atração iônica de resíduos de Lys carregados positivamente nas proteínas e grupos polares carregados negativamente nos lipídeos, provavelmente contribuem para a estabilidade da ligação. A associação dessas proteínas ligadas a lipídeos com a membrana certamente é mais fraca do que a das proteínas integrais de membrana, sendo, pelo menos no caso da palmitoilação da cisteína, reversível.

O lipídeo ligado pode ter um papel mais específico além de meramente ancorar a proteína à membrana. Na membrana plasmática, proteínas com âncora de GPI estão exclusivamente no lado de fora da membrana e ficam agregadas em certas regiões, como discutido adiante no capítulo (p. 399), enquanto outros tipos de proteínas ligadas a lipídeos (ligadas a grupos farnesil ou geranilgeranil; Figura 11-15) estão exclusivamente na face interna. Em células epiteliais polarizadas (como as células epiteliais intestinais; ver Figura 11-43), nas quais as superfícies apicais e basais têm papéis diferentes, as proteínas ancoradas por GPI são direcionadas especificamente à superfície apical. A ligação de um lipídeo específico a uma proteína de membrana recém-sintetizada tem a função de orientar a proteína para sua localização correta na membrana.

FIGURA 11-15 Proteínas de membrana ligadas a lipídeos. Lipídeos ligados covalentemente ancoram proteínas de membrana à bicamada lipídica. Um grupo palmitoil aparece ligado via ligação tioéster a um resíduo de Cys. Um grupo *N*-miristoil geralmente é ligado a um aminoterminal Gly típico de uma proteína que também tenha um segmento transmembrana hidrofóbico; os grupos farnesil e geranilgeranil ligados a resíduos de Cys carboxiterminais são isoprenoides de 15 e 20 carbonos, respectivamente. O resíduo de Cys carboxiterminal é invariavelmente metilado. Âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI) são derivadas do fosfatidilinositol, no qual o inositol conduz um oligossacarídeo pequeno covalentemente ligado por meio da fosfoetanolamina ao resíduo carboxiterminal de uma proteína. Proteínas ancoradas por GPI estão sempre na face extracelular da membrana plasmática. Proteínas de membrana farnesiladas e palmitoiladas são encontradas na superfície interna da membrana plasmática, e proteínas miristoiladas possuem domínios tanto dentro quanto fora da membrana.



RESUMO 11.1 Composição e arquitetura das membranas

- ▶ As membranas biológicas definem limites celulares, dividem células em compartimentos separados, organizam sequências de reações complexas e atuam na recepção de sinal e na transformação de energia.
- ▶ As membranas são compostas por lipídeos e proteínas em combinações variáveis particulares para cada espécie, tipo celular e organela. A bicamada lipídica é a unidade estrutural básica.
- ▶ As proteínas periféricas de membrana são frouxamente associadas à membrana por interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio, ou por âncoras lipídicas ligadas covalentemente. As proteínas integrais associam-se firmemente à membrana por interações hidrofóbicas entre a bicamada lipídica e as suas cadeias laterais de aminoácidos apolares, que estão orientadas para o exterior da molécula proteica. Proteínas anfitrópicas associam-se reversivelmente com a membrana.
- ▶ Muitas proteínas de membrana atravessam várias vezes a bicamada lipídica, com sequências hidrofóbicas de cerca de 20 resíduos de aminoácidos formando hélices α transmembrana. Barris β de muitas fitas também são comuns em proteínas integrais em membrana de bactérias. Resíduos de Tyr e Trp de proteínas transmembrana são comumente encontrados na interface lipídeo-água.

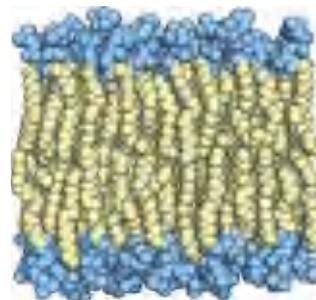
- ▶ Os lipídeos e as proteínas de membrana são inseridos na bicamada com lateralização específica; portanto, as membranas são estrutural e funcionalmente assimétricas. Glicoproteínas de membranas plasmáticas estão sempre orientadas com o domínio que apresenta oligossacarídeos na superfície extracelular.

Término leitura complementar**11.2 Dinâmica da membrana**

Uma característica marcante de todas as membranas biológicas é a sua flexibilidade – sua capacidade de mudar de forma sem perder sua integridade e gerar vazamento. A base dessa propriedade está nas interações não covalentes entre lipídeos na bicamada e na mobilidade permitida aos lipídeos individuais por não estarem covalentemente ancorados uns aos outros. Agora o foco será a dinâmica da membrana: os movimentos que ocorrem e as estruturas transitórias permitidas por esses movimentos.

Início leitura avançada**Grupos acil no interior da bicamada estão ordenados em graus variáveis**

Embora a estrutura da bicamada lipídica seja estável, suas moléculas individuais de fosfolipídeos têm muita liberdade de movimento (**Figura 11-16**), dependendo da temperatura e da composição lipídica. Abaixo de temperaturas fisiológicas normais, os lipídeos formam **um estado líquido ordenado (L_o)** semissólido na bicamada, no qual todos os tipos de movimento de moléculas individuais estão fortemente limitados; a bicamada é paracristalina (**Figura 11-16a**). Acima de temperaturas fisiológicas, cadeias individuais de hidrocarbonetos de ácidos graxos estão em movimento constante produzido pela rotação em torno das ligações carbono-carbono das cadeias laterais acil longas e pela

(a) Estado líquido ordenado L_o 

↑ O calor produz movimento térmico das cadeias laterais (transição $L_o \rightarrow L_d$).

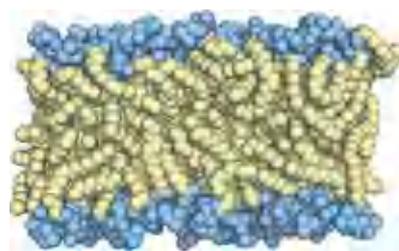
(b) Estado líquido desordenado L_d 

FIGURA 11-16 Dois estados extremos da bicamada lipídica. **(a)** No estado ordenado líquido (L_o), os grupos polares das cabeças são arranjados uniformemente na superfície, e as cadeias acil quase não apresentam movimento, estando agrupadas em uma geometria regular. **(b)** No estado líquido desordenado (L_d), ou estado fluido, cadeias acil sofrem muito mais movimentação térmica e não apresentam organização regular. O estado dos lipídeos em membranas biológicas é mantido entre esses extremos.

difusão lateral de moléculas lipídicas individuais no plano da bicamada. Esse é o **estado líquido desordenado (L_d)** (**Figura 11-16b**). Na transição do estado L_o para o estado L_d , a forma e as dimensões gerais da bicamada são mantidas; o que muda é o grau de movimento (lateral e rotacional) permitido às moléculas lipídicas individuais.

Em temperaturas na faixa fisiológica para mamíferos (cerca de 20 a 40°C), ácidos graxos saturados de cadeia longa (como 16:0 e 18:0) tendem a agrupar-se em uma fase gel L_o , mas as dobras nos ácidos graxos insaturados (ver **Figura 10-2**) interferem com o agrupamento, favorecendo o estado L_d . Grupos acil graxos de cadeias mais curtas têm o mesmo efeito. O conteúdo de esteroide de uma membrana (que varia muito de acordo com o organismo e a organela; **Tabela 11-1**) é outro determinante importante do estado do lipídeo. Esteróis (como o colesterol) apresentam efeitos paradoxais na fluidez da bicamada: eles interagem com fosfolipídeos contendo cadeias acil graxas insaturadas, compactando-as e limitando seus movimentos na bicamada. A associação de esteróis com esfingolipídeos e fosfolipídeos com cadeias acil graxas saturadas longas tende a fluidificar a bicamada, que sem o colesterol adotaria o estado L_o . Em membranas biológicas compostas por uma variedade de fosfolipídeos e esfingolipídeos, o colesterol tende a se associar com esfingolipídeos e formar regiões no estado L_o rodeado por regiões pobres em colesterol no estado L_d (ver discussão sobre balsas de membrana a seguir).

TABELA 11-2 Composição de ácidos graxos de células de *E. coli* cultivadas a diferentes temperaturas

	Porcentagem dos ácidos graxos totais*			
	10°C	20°C	30°C	40°C
Ácido mirístico (14:0)	4	4	4	8
Ácido palmítico (16:0)	18	25	29	48
Ácido palmitoleico (16:1)	26	24	23	9
Ácido oleico (18:1)	38	34	30	12
Ácido hidroximirístico	13	10	10	8
Razão entre insaturados e saturados†	2,9	2,0	1,6	0,38

Fonte: Dados de Marr, A.G. & Ingraham, J.L. (1962) Effect of temperature on the composition of fatty acids in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol* **84**, 1260.

* A composição exata de ácidos graxos depende não apenas da temperatura de crescimento, mas também do estágio de crescimento e da composição do meio de crescimento.

† Razões calculadas como porcentagem total de 16:1 mais 18:1 dividido pela porcentagem de 14:0 mais 16:0. O ácido hidroximirístico foi omitido deste cálculo.

As células regulam sua composição lipídica para conseguir uma fluidez de membrana constante sob várias condições de crescimento. Por exemplo, bactérias sintetizam mais ácidos graxos insaturados e menos saturados quando cultivadas em baixas temperaturas quando comparadas àquelas cultivadas em temperaturas mais altas (Tabela 11-2). Como resultado desse ajustamento na composição lipídica, membranas de bactérias cultivadas em altas ou baixas temperaturas têm aproximadamente o mesmo grau de fluidez. Isso é presumivelmente essencial para a função de muitas proteínas – enzimas, transportadores e receptores – que atuam dentro da bicamada lipídica.

O movimento de lipídeos transbicamada requer catálise

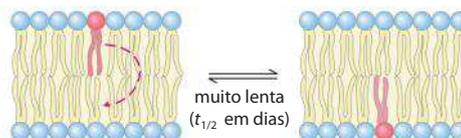
Em temperaturas fisiológicas, a difusão transbicamada – ou movimento de ponta-cabeça (*flip-flop*) – de uma molécula lipídica de uma lâmina da bicamada para a outra (Figura 11-17a) ocorre muito lentamente ou nem ocorre na maioria das membranas, embora a difusão lateral *no plano* da bicamada seja muito rápida (Figura 11-17b). O movimento transbicamada requer que um grupo polar ou carregado deixe seu meio aquoso e mova-se para o interior hidrofóbico da bicamada, processo com grande variação de energia livre positiva. Há, entretanto, situações em que tal movimento é essencial. Por exemplo, no retículo endoplasmático (RE), glicerofosfolípidos de membrana são sintetizados na superfície citosólica, enquanto esfingolípídeos são sintetizados ou modificados na superfície luminal. Para saírem de seu local de síntese e atingirem seu ponto de deposição final, esses lipídeos devem passar por uma difusão de ponta-cabeça.

A disposição assimétrica de tipos lipídicos na bicamada prevê a existência de flipases, flopases e flip-flopases (Figura 11-17c), que facilitam o movimento de lipídeos transbicamada, provendo um caminho que é energeticamente mais favorável e muito mais rápido do que o movimento não catalisado. A combinação de biossíntese assimétrica dos lipídeos de membrana, difusão flip-flop não catalisada muito lenta e presença de transportadores lipídicos dependentes de energia pode ser responsável pela assimetria transbicamada na composição lipídica mostrada na Figura 11-5. Além de contribuir na assimetria da composição, o transporte de lipídeos dependente de energia para uma lâmina da bica-

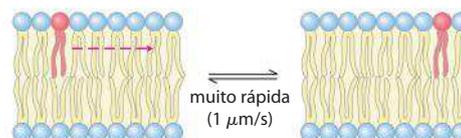
mada pode, pela criação de uma superfície maior em um lado da bicamada, ser importante na geração da curvatura da membrana essencial para o brotamento de vesículas.

As **flipases** catalisam o traslado dos *amino*fosfolípidos fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina da lâmina extracelular para a citosólica, contribuindo para a distribuição

(a) Difusão não catalisada transbicamada (“flip-flop”)



(b) Difusão não catalisada lateral



(c) Traslado transbicamada catalisado

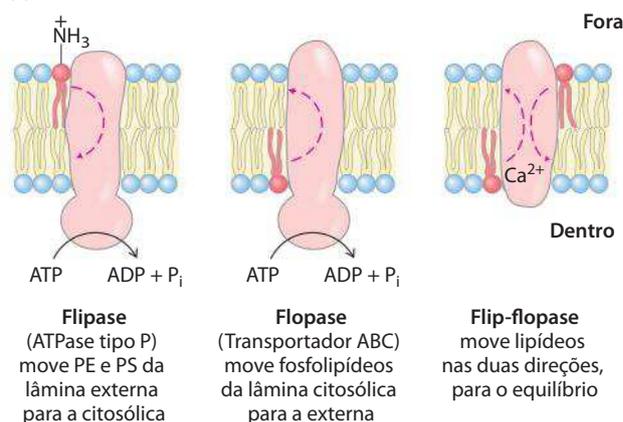


FIGURA 11-17 Movimento de fosfolípidos isolados na bicamada. (a) O movimento não catalisado de uma lâmina para a outra é muito lento, mas (b) a difusão lateral na lâmina é muito rápida, sem precisar de catálise. (c) Três tipos de transportadores de fosfolípidos na membrana plasmática. PE é a fosfatidiletanolamina; PS é a fosfatidilserina.

assimétrica de fosfolípidos: fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina principalmente na lâmina citosólica, e esfingolípídeos e fosfatidilcolina na lâmina externa. Manter a fosfatidilserina na lâmina extracelular é importante: sua exposição na superfície celular externa desencadeia apoptose (morte celular programada; ver Capítulo 12) e engolfamento por macrófagos com receptores para fosfatidilserina. Flípases também agem no RE, onde elas movem fosfolípidos recém-sintetizados do seu local de síntese na lâmina citosólica para a lâmina luminal. As flípases consomem aproximadamente um ATP por molécula de fosfolípídeo trasladada, sendo estrutural e funcionalmente relacionadas às ATPases do tipo P (transportadores ativos) descritas na página 410.

Dois outros tipos de atividades de translocação de lípidos são conhecidas, mas menos bem caracterizadas. As **flopases** movimentam fosfolípidos da membrana plasmática da lâmina citosólica para a extracelular e, assim como as flípases, são dependentes de ATP. As flopases são membros da família de transportadores ABC descrita na página 413, em que todos transportam ativamente substratos hidrofóbicos para fora através da membrana plasmática. As **flip-flopases** são proteínas que movem qualquer fosfolípídeo da membrana através da bicamada a favor do gradiente de concentração (da lâmina com maior concentração para a lâmina com menor concentração); sua atividade não depende de ATP. A atividade da flip-flopase leva a uma distribuição aleatória controlada da composição dos grupos polares nas duas faces da bicamada. A atividade aumenta muito com o aumento da concentração do Ca^{2+} citosólico, que pode resultar de ativação celular, dano celular, ou apoptose; como comentado anteriormente, a exposição da fosfatidilserina na superfície externa sinaliza a célula para apoptose e engolfamento por macrófagos. Finalmente, acredita-se que um grupo de proteínas que age principalmente na movimentação de fosfatidilinosítois através das bicamadas lipídicas, as proteínas de transferência do fosfatidilinosítois, tenha um importante papel na sinalização lipídica e no tráfego de membrana.

Lípídeos e proteínas difundem-se lateralmente na bicamada

Moléculas lipídicas individuais podem mover-se lateralmente no plano da membrana trocando de lugar com suas moléculas lipídicas vizinhas. Isto é, elas possuem movimento browniano dentro da bicamada (Figura 11-17b), que pode ser muito rápido. Uma molécula na lâmina externa da membrana plasmática de eritrócito, por exemplo, pode difundir-

-se lateralmente de forma tão rápida que ela circunavega o eritrócito em segundos. Essa difusão lateral rápida no plano da bicamada tende a tornar aleatórias as posições das moléculas individuais em poucos segundos.

A difusão lateral pode ser mostrada experimentalmente ao se anexar sondas fluorescentes aos grupos polares dos lípidos e usando microscopia de fluorescência para acompanhar as sondas no decorrer do tempo (Figura 11-18). Em uma das técnicas, uma pequena região ($5 \mu m^2$) de uma superfície celular com lípidos marcados por fluorescência é descorada por uma intensa radiação, de forma que o pe-

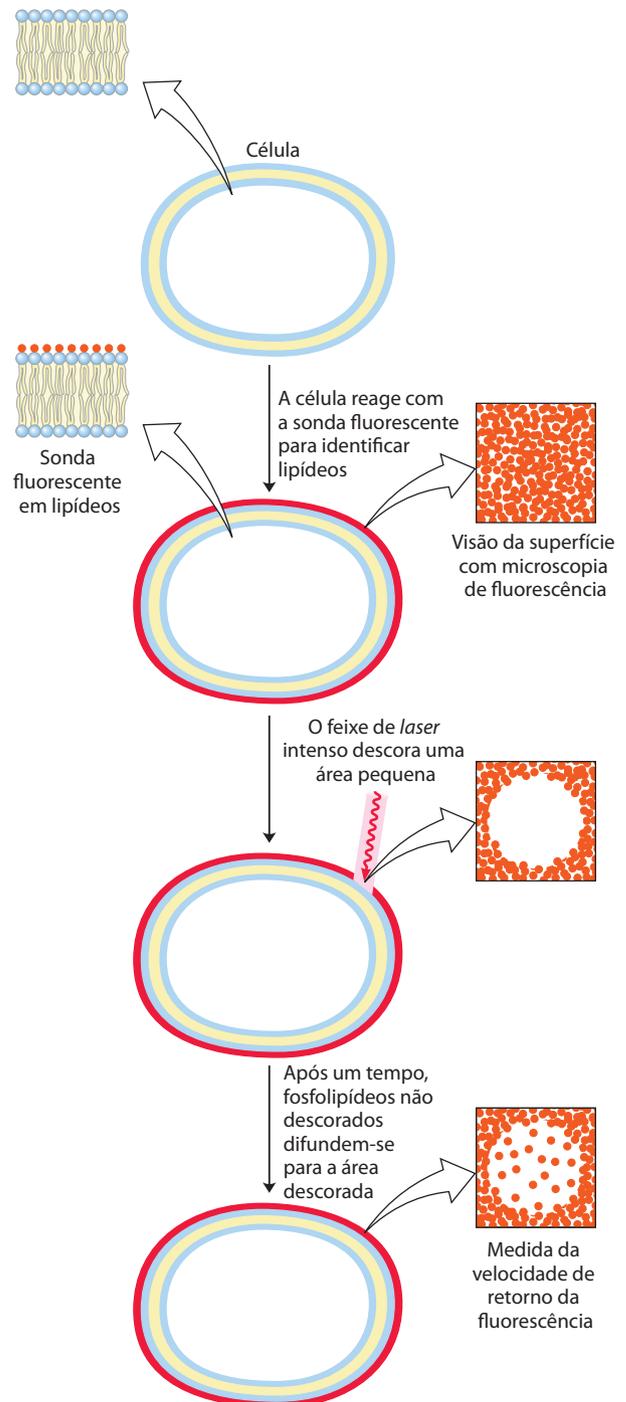


FIGURA 11-18 Medida da velocidade de difusão lateral de lípidos pela recuperação da fluorescência após fotodescoloração (FRAP). Os lípidos na lâmina externa da membrana plasmática são marcados pela reação com uma sonda impermeante à membrana (em vermelho), de modo que a superfície é identificada uniformemente quando vista sob um microscópio de fluorescência. Uma área pequena é descorada pela irradiação com um feixe de *laser* intenso e torna-se não fluorescente. Com o passar do tempo, moléculas lipídicas marcadas difundem-se para a região descorada, que se torna então novamente fluorescente. Os pesquisadores podem acompanhar o curso temporal do retorno da fluorescência e determinar um coeficiente de difusão para o lípídeo marcado. As velocidades de difusão são geralmente altas; um lípídeo que se move com essa velocidade poderia circunavegar uma célula de *E. coli* em um segundo. (O método FRAP também pode ser usado para medir a difusão lateral de proteínas de membrana.)

daço irradiado não fluoresça mais quando visto com uma luz menos intensa no microscópio de fluorescência. Entretanto, dentro de milissegundos, a região recupera sua fluorescência na medida em que moléculas lipídicas não descoradas difundem-se para a parte descorada e as moléculas lipídicas descoradas difundem-se e afastam-se dali. A velocidade de recuperação da fluorescência após a fotodescoloração, ou **FRAP** (de *fluorescence recovery after photobleaching*), é uma medida da velocidade de difusão lateral dos lipídeos. Usando a técnica de FRAP, pesquisadores mostraram que alguns lipídeos de membrana difundem-se lateralmente em velocidades de até $1 \mu\text{m/s}$.

Outra técnica, o rastreamento de partícula única, permite acompanhar o movimento de uma *única* molécula lipídica na membrana plasmática em uma escala de tempo muito menor. Resultados desses estudos confirmam uma difusão lateral rápida em pequenas regiões não conectadas da superfície celular e mostram que o movimento dessa região para uma região próxima (difusão por “salto”) é inibido; lipídeos de membrana comportam-se como se estivessem encurralados por cercas, que eles podem ocasionalmente atravessar por difusão (**Figura 11-19**).

Muitas proteínas de membrana movem-se como se flutuassem em um mar de lipídeos. Assim como os lipídeos de membrana, essas proteínas estão livres para se difundirem lateralmente no plano da bicamada e estão em constante movimento, como mostrado pela técnica de FRAP em proteínas de superfície identificadas por fluorescência. Algumas proteínas de membrana se associam e formam grandes agregados (regiões) na superfície da célula ou da organela, nos quais moléculas proteicas não se movem em relação umas às outras; por exemplo, receptores de acetilcolina formam re-

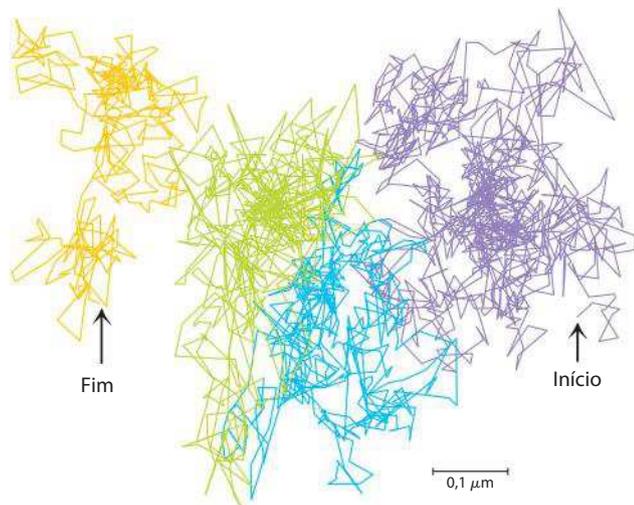


FIGURA 11-19 Difusão de moléculas lipídicas individuais. O movimento em uma superfície celular de uma única molécula lipídica marcada com fluorescência é registrado em vídeo por microscopia de fluorescência, com uma resolução temporal de $25 \mu\text{s}$ (equivalente a 40.000 quadros/s). A trajetória mostrada aqui representa uma molécula acompanhada durante 56 ms (2.250 quadros); a trilha inicia na área roxa e continua pela azul, verde e cor de laranja. O padrão de movimento indica uma difusão rápida em uma região confinada (com aproximadamente 250 nm de diâmetro, mostrado em uma única cor), com saltos ocasionais para uma região adjacente. Essa observação sugere que os lipídeos estejam encurralados por cercas moleculares, que eles podem pular ocasionalmente.

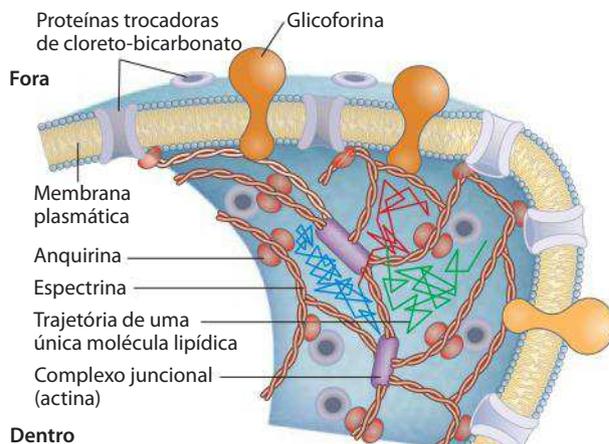


FIGURA 11-20 Movimento restrito do trocador de cloreto-bicarbonato e da glicoforina do eritrócito. As proteínas atravessam a membrana e são amarradas à espectrina, uma proteína do citoesqueleto, por outra proteína, a anquirina, limitando sua mobilidade lateral. A anquirina está ancorada na membrana por uma cadeia lateral pantoil, ligada covalentemente à proteína (ver Figura 11-15). A espectrina, uma proteína filamentososa longa, é unida por ligação cruzada a complexos juncionais contendo actina. Uma rede de moléculas de espectrina, em ligação cruzada, associada à face citoplasmática da membrana plasmática, estabiliza a membrana, tornando-a resistente à deformação. Essa rede de proteínas de membrana ancoradas pode formar o “curral” sugerido no experimento mostrado na Figura 11-19; as trajetórias lipídicas mostradas aqui estão confinadas a diferentes regiões definidas pelas proteínas de membrana amarradas. Ocasionalmente, a molécula lipídica (trajetória verde) salta de um curral para outro (trajetória azul) e depois para outro (trajetória vermelha).

giões densas, quase cristalinas nas membranas plasmáticas neuronais em sinapses. Outras proteínas de membrana são ancoradas às estruturas internas para impedir sua difusão livre. Na membrana de eritrócito, tanto a glicoforina quanto o trocador cloreto-bicarbonato (p. 407) são ligados à espectrina, uma proteína filamentososa do citoesqueleto (**Figura 11-20**). Uma possível explicação para o padrão de difusão lateral das moléculas lipídicas mostrado na Figura 11-19 é que as proteínas de membrana imobilizadas pelas suas associações com a espectrina formam “cercas” que definem as regiões de movimento lipídico relativamente irrestrito.

Esfingolipídeos e colesterol agrupam-se em balsas de membrana

Foi constatado que a difusão de lipídeos de membrana de uma lâmina da bicamada para a outra é muito lenta, a menos que seja catalisada, e que diferentes espécies lipídicas da membrana plasmática são assimetricamente distribuídas nas duas lâminas da bicamada (Figura 11-5). Mesmo em uma única lâmina da membrana, a distribuição lipídica não é uniforme. Os glicoesfingolipídeos (cerebrosídeos e gangliosídeos), que geralmente contêm cadeias longas de ácidos graxos saturados, formam agregados transitórios na lâmina externa que excluem glicerofosfolipídeos, que, por sua vez, normalmente contêm um grupo acil graxo insaturado e um grupo acil saturado menor. Os grupos acil saturados longos de esfingolipídeos podem formar associações mais estáveis e compactas com o sistema de anéis longo do colesterol do que as cadeias mais curtas e geralmente insaturadas de fosfolipídeos. Os **microdomínios** colesterol-

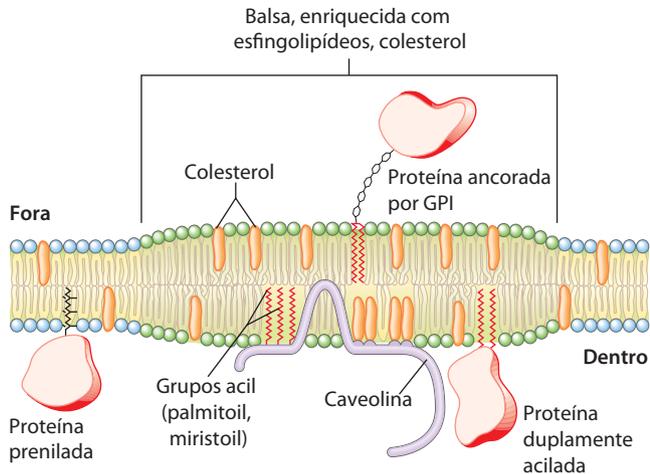


FIGURA 11-21 Microdomínios na membrana (balsas). Associações estáveis de esfingolípídeos e colesterol na lâmina externa produzem um microdomínio, levemente mais espesso do que em outras regiões da membrana, que é enriquecido com tipos específicos de proteínas de membrana. Proteínas ancoradas por GPI são salientes na lâmina externa dessas balsas, e proteínas com um ou vários desses grupos acil de cadeia longa ligados covalentemente são comuns na lâmina interna. Balsas curvadas para dentro, chamadas cavéolas, são especialmente enriquecidas com a proteína caveolina (ver Figura 11-22). Proteínas ligadas com o grupo prenil (como a Ras; ver Quadro 12-2) tendem a ser excluídas das balsas.

-esfingolípídeos na monocamada externa da membrana plasmática são levemente mais espessos e mais ordenados (menos fluidos) do que os microdomínios vizinhos ricos em fosfolípídeos, sendo mais difíceis de serem dissolvidos com detergentes não iônicos; eles comportam-se como **balsas** de esfingolípídeos líquidos ordenados à deriva em um oceano de fosfolípídeos líquidos desordenados (**Figura 11-21**).

Essas balsas lipídicas são notavelmente enriquecidas em duas classes de proteínas integrais de membrana: aquelas ancoradas à membrana por duas cadeias longas de ácidos graxos saturados ligados covalentemente por resíduos de Cys (dois grupos palmitoil ou um grupo palmitoil e um grupo miristoil) e **proteínas ancoradas por GPI** (Figura 11-15). Presumivelmente, essas âncoras lipídicas, assim como as cadeias acil longas e saturadas dos esfingolípídeos, formam associações mais estáveis com o colesterol e com os longos grupos acil em balsas do que com os fosfolípídeos vizinhos. (É notável que outras proteínas ligadas a lipídeos, aquelas com grupos isoprenil ligados covalentemente, como o farnesil, *não* estejam preferencialmente associadas com a lâmina externa das balsas de esfingolípídeos/colesterol [Figura 11-21].) Os domínios “balsa” e “mar” da membrana plasmática não são rigidamente separados; as proteínas de membrana podem mover-se para dentro e para fora das balsas lipídicas em uma escala de tempo de segundos. Contudo, em uma escala de tempo menor (microsegundos), mais relevante para muitos processos bioquímicos mediados pela membrana, muitas dessas proteínas residem principalmente em uma balsa.

É possível estimar a fração da superfície celular ocupada por balsas pela fração da membrana plasmática que resiste à solubilização por detergente, fração que pode alcançar até 50% em alguns casos: as balsas cobrem metade do oceano. Medidas indiretas em fibroblastos em cultura sugerem um diâmetro aproximado de 50 nm para uma balsa

individual, que corresponde a uma região contendo alguns milhares de esfingolípídeos e talvez 10 a 50 proteínas de membrana. Como a maioria das células expressa mais do que 50 tipos diferentes de proteínas plasmáticas, é provável que uma única balsa contenha apenas um subconjunto de proteínas de membrana e que essa segregação de proteínas de membrana seja significativa do ponto de vista funcional. Para um processo que envolve a interação de duas proteínas de membrana, a presença delas em uma única balsa aumentaria muito a probabilidade de colisão. Alguns receptores de membrana e proteínas de sinalização, por exemplo, parecem estar juntos em balsas de membrana. Experimentos mostram que a sinalização por essas proteínas pode ser interrompida por manipulações que removem o colesterol da membrana plasmática e destroem as balsas lipídicas.

A **caveolina** é uma proteína integral de membrana com dois domínios globulares conectados por um domínio hidrofóbico em forma de grampo de cabelo, que liga a proteína à lâmina citoplasmática da membrana plasmática. Três grupos palmitoil ligados ao domínio globular carboxiterminal posteriormente ancoram-na à membrana. A caveolina (na realidade, uma família de caveolinas relacionadas) forma dímeros e associa-se a regiões enriquecidas com colesterol na membrana, e a presença de dímeros de caveolina força a bicamada lipídica associada a se curvar para dentro, formando **cavéolas** (“pequenas cavernas”) na superfície da célula (**Figura 11-22**). As cavéolas são balsas incomuns: elas envolvem as *duas* lâminas da bicamada – a lâmina citoplasmática, a partir da qual o domínio globular da caveolina se projeta, e a lâmina extracelular, uma balsa de esfingolípídeo/colesterol típica associada com proteínas ancoradas por GPI. As cavéolas estão envolvidas com várias funções celulares, incluindo o tráfego de membrana no interior celular e a transdução de sinais externos em respostas celulares. Os receptores para a insulina e outros fatores de crescimento, assim como certas proteínas ligadas ao GPI, e proteínas-cinases associadas à sinalização transmembrana, parecem estar localizados em balsas e talvez em cavéolas. Serão discutidos alguns possíveis papéis das balsas em sinalização no Capítulo 12.

A curvatura da membrana e a fusão são fundamentais para muitos processos biológicos

A caveolina não é única em sua capacidade de induzir curvatura em membranas. Mudanças de curvatura são fundamentais para uma das mais notáveis características das membranas biológicas: a capacidade de se fundir com outras membranas sem perder suas continuidades. Embora as membranas sejam estáveis, elas não são estáticas. Dentro do sistema de endomembranas eucarióticas (que inclui a membrana nuclear, o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi e várias vesículas pequenas), os compartimentos membranosos se reorganizam constantemente. Vesículas brotam do RE para carregar lipídeos e proteínas recém-sintetizados para organelas e para a membrana plasmática. Exocitose, endocitose, divisão celular, fusão do óvulo com espermatozoide e entrada de vírus envoltos por membrana na sua célula hospedeira envolvem a reorganização de membrana, na qual a operação fundamental é a fusão de dois segmentos de membrana sem perda de continuidade (**Figura 11-23**). A maioria desses processos começa com um aumento local

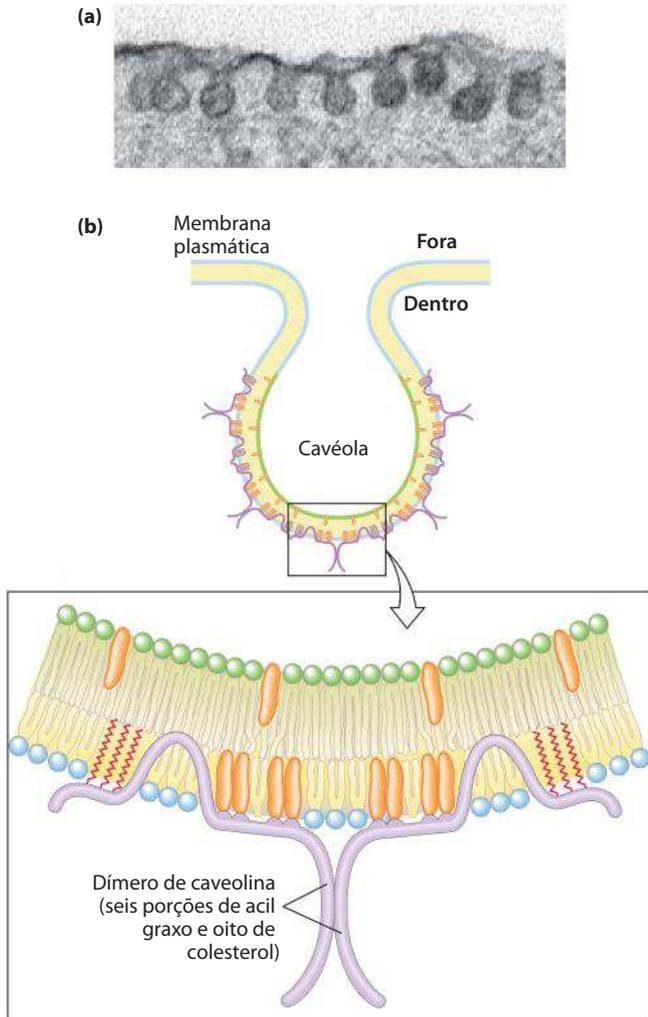


FIGURA 11-22 A caveolina força a curvatura da membrana para dentro. Cavéolas são pequenas invaginações na membrana plasmática, como aparece em (a) uma micrografia eletrônica de um adipócito identificado na superfície com um marcador eletrodensso. (b) Desenho mostrando a localização e o papel da caveolina em causar a curvatura da membrana para dentro. Cada monômero de caveolina possui um domínio hidrofóbico central e três grupos acil de cadeia longa (em vermelho), que seguram a molécula no interior da membrana plasmática. Quando vários dímeros de caveolina são concentrados em uma pequena região (uma balsa), eles forçam a curvatura na bicamada lipídica, formando a cavéola. Moléculas de colesterol na bicamada são mostradas em cor de laranja.

na curvatura da membrana. Uma proteína que é intrinsecamente curva pode forçar a curvatura da bicamada ao ligar-se nela (Figura 11-24); a energia de ligação provê uma força impulsora para aumentar a curvatura da bicamada. De forma alternativa, múltiplas subunidades de uma proteína de suporte podem ser montadas em complexos supramoleculares curvos e estabilizar curvas que espontaneamente se formam na bicamada. Por exemplo, uma superfamília de proteínas contendo **domínios BAR** (que ganharam esse nome devido aos três primeiros membros da família a serem identificados: *BIN1*, *anfisina* e *RVS167*) podem agrupar-se de forma crescente adquirindo o formato de um andaime, que se liga à superfície da membrana, forçando ou favorecendo a curvatura da membrana. Domínios BAR consistem

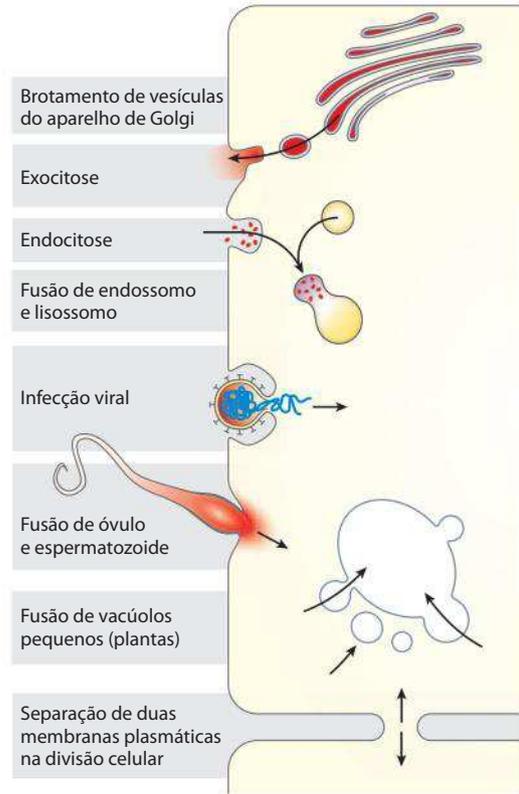


FIGURA 11-23 Fusão de membrana. A fusão de duas membranas é fundamental em uma grande variedade de processos celulares envolvendo organelas e a membrana plasmática.

em espirais enroladas que formam dímeros curvos longos e finos com uma superfície côncava carregada positivamente que tende a formar interações iônicas com os grupos polares carregados negativamente das cabeças dos fosfolípidos de membrana (Figura 11-24). Algumas dessas proteínas BAR também têm uma região helicoidal que se insere em uma lâmina da bicamada, expandindo sua área em relação à outra lâmina, forçando a curvatura.

A fusão específica de duas membranas requer que: (1) elas se reconheçam mutuamente; (2) as suas superfícies tornem-se justapostas, o que requer a remoção de moléculas de água normalmente associadas aos grupos polares das cabeças dos lipídeos; (3) as estruturas das suas bicamadas sejam localmente rompidas, resultando em fusão da lâmina externa de cada membrana (hemifusão); e (4) suas bicamadas fundam-se para formar uma bicamada contínua única. A fusão que ocorre na endocitose mediada por receptor, ou secreção regulada, também requer que (5) o processo seja desencadeado em tempo adequado ou em resposta a um sinal específico. Proteínas integrais chamadas de **proteínas de fusão** medeiam esses eventos, proporcionando reconhecimento específico e uma distorção local transitória da estrutura da bicamada que favorece a fusão de membrana. (Observe que essas proteínas de fusão não têm relação com os produtos codificados por dois genes fusionados, também chamados de proteínas de fusão, discutidos no Capítulo 9.)

Um exemplo bem estudado de fusão de membrana é o que ocorre nas sinapses, quando vesículas intracelula-

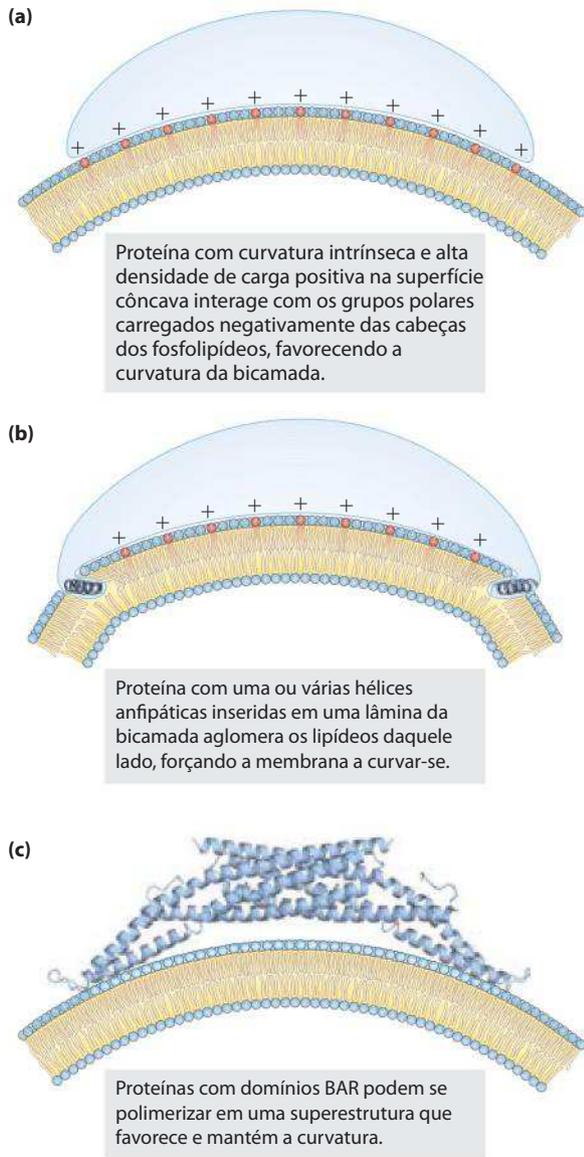


FIGURA 11-24 Três modelos de curvatura de membrana induzida por proteína.

res carregadas com neurotransmissores se fundem com a membrana plasmática. Esse processo envolve uma família de proteínas chamadas de SNARE (receptores de SNAP, de *SNAP Receptors*) (**Figura 11-25**). As SNARE da face citoplasmática das vesículas são chamadas de **v-SNARE**; aquelas da membrana-alvo com a qual a vesícula se funde (a membrana plasmática, durante a exocitose) são as **t-SNARE**. Duas outras proteínas, a proteína de fusão sensível a *N*-etilmaleimida (NSF, de *NEM-sensitive fusion*) e a proteína de ligação a NSF solúvel 25 (SNAP25, de *Soluble NSF Attachment protein 25*), também estão envolvidas. Durante a fusão, a v-SNARE e a t-SNARE se ligam uma à outra e sofrem uma mudança estrutural que produz um feixe de bastonetes longos e finos feitos de hélices de ambas as SNARE e de duas hélices de SNAP25 (**Figura 11-25**). As duas SNARE inicialmente interagem em suas extremidades, e então fecham em zíper em um feixe de hélices. Essa

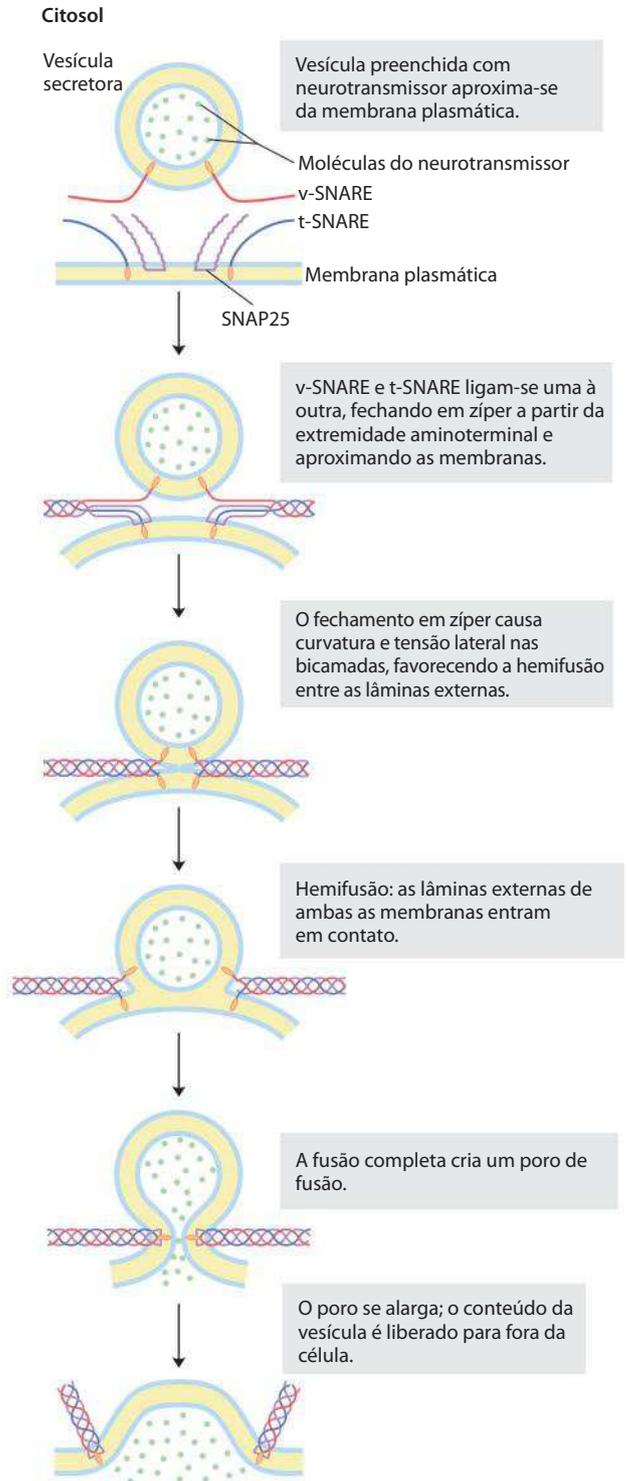


FIGURA 11-25 Fusão da membrana durante a liberação de neurotransmissor na sinapse. A membrana da vesícula secretora contém a sinaptobrevina v-SNARE (em vermelho). A membrana-alvo (plasmática) contém a sintaxina t-SNARE (em azul) e SNAP25 (em roxo). Quando um aumento local de $[Ca^{2+}]$ sinaliza liberação do neurotransmissor, v-SNARE, SNAP25 e t-SNARE interagem, formando um feixe enrolado de quatro hélices α , aproximando as duas membranas e rompendo localmente a bicamada. Isso leva primeiro à hemifusão, unindo as monocamadas externas das duas membranas, para então completar a fusão da membrana e liberar o neurotransmissor. O NSF (fator *N*-etilmaleimida sensível à fusão) atua na desmontagem do complexo SNARE quando a fusão é completa.

mudança estrutural faz as duas membranas entrarem em contato e inicia a fusão de suas bicamadas lipídicas.

O complexo de SNARE e SNAP25 é o alvo da poderosa toxina *Clostridium botulinum*, protease que cliva ligações específicas nessas proteínas, impedindo a neurotransmissão e causando a morte do organismo. Devido à sua alta especificidade para essas proteínas, a toxina botulínica purificada tem servido como poderosa ferramenta para o detalhamento do mecanismo de liberação de neurotransmissor *in vivo* e *in vitro*.

Proteínas integrais da membrana plasmática estão envolvidas na adesão de superfície, na sinalização e em outros processos celulares

Várias famílias de proteínas integrais na membrana plasmática proveem pontos específicos de ligação entre células, ou entre a célula e as proteínas da matriz extracelular. As **integrinas** são proteínas de adesão à superfície que controlam a interação da célula com a matriz extracelular e com outras células, incluindo alguns patógenos. Integrinas também carregam sinais em ambos os sentidos através da membrana plasmática, integrando informação sobre os meios extra e intracelular. Todas as integrinas são proteínas heterodiméricas compostas por duas subunidades distintas, α e β , cada uma ancorada à membrana plasmática por uma única hélice transmembrana. Os grandes domínios extracelulares das subunidades α e β combinam-se para formar um sítio de ligação específico para proteínas extracelulares, como o colágeno e a fibronectina, que contêm um determinante comum de ligação à integrina, a sequência Arg-Gly-Asp (RGD). As funções de sinalização das integrinas serão discutidas em mais detalhes no Capítulo 12 (p. 470).

Outras proteínas da membrana plasmática envolvidas na adesão à superfície são as **caderinas**, que sofrem interações homofílicas (“do mesmo tipo”) com caderinas idênticas em uma célula adjacente. As **selectinas** têm domínios extracelulares que, na presença de Ca^{2+} , ligam polissacarídeos específicos à superfície de uma célula adjacente. As selectinas estão presentes principalmente em vários tipos de células sanguíneas e nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos (ver Figura 7-32). Elas são parte essencial do processo de coagulação sanguínea.

Proteínas integrais de membrana participam em muitos outros processos celulares. Servem de transportadores e canais iônicos (discutido na Seção 11.3) e de receptores para hormônios, neurotransmissores e fatores de crescimento (Capítulo 12). São fundamentais para a fosforilação oxidativa e a fotofosforilação (Capítulo 19), assim como o reconhecimento célula-célula e célula-antígeno no sistema imune (Capítulo 5). Proteínas integrais têm papéis importantes na fusão de membranas que acompanha a exocitose, a endocitose e a entrada de muitos tipos de vírus nas células hospedeiras.

RESUMO 11.2 Dinâmica da membrana

▶ Os lipídeos das membranas biológicas podem existir em estados líquido ordenado ou líquido desordenado; neste último caso, o movimento térmico das cadeias acil torna o interior da bicamada fluido. A fluidez é afetada pela

temperatura, composição de ácidos graxos e conteúdo de esteroides.

- ▶ A difusão de ponta-cabeça (*flip-flop*) de lipídeos entre as lâminas interna e externa da membrana é muito lenta, exceto quando especificamente catalisada por flippases, floppases ou flip-floppases.
- ▶ Os lipídeos e as proteínas podem difundir-se lateralmente no plano da membrana, mas essa mobilidade é limitada por interações das proteínas de membrana com estruturas do citoesqueleto e interações dos lipídeos com balsas lipídicas. Uma classe de balsas lipídicas consiste em esfingolipídeos e colesterol com um conjunto de proteínas de membrana ligadas ao GPI ou a várias porções de acil graxos de cadeia longa.
- ▶ A caveolina é uma proteína integral de membrana que se associa com a lâmina interna da membrana plasmática, forçando-a a curvar-se para dentro e formar uma cavéola, provavelmente envolvida com transporte de membrana e sinalização.
- ▶ Proteínas específicas contendo domínios BAR causam curvaturas locais na membrana e controlam a fusão de duas membranas, que acompanha processos como a endocitose, a exocitose e a invasão viral.
- ▶ As integrinas são proteínas transmembrana da membrana plasmática que agem tanto para ligar as células entre si, quanto para conduzir mensagens entre a matriz extracelular e o citoplasma.

Término leitura avançada

11.3 Transporte de solutos através da membrana

Toda célula viva deve obter materiais brutos de seu ambiente para a biossíntese e a produção de energia, devendo liberar os produtos de seu metabolismo para o meio. Alguns compostos apolares podem dissolver-se na bicamada lipídica e atravessar a membrana sem auxílio, mas, para o movimento transmembrana de qualquer composto polar ou íon, uma proteína de membrana é essencial. Em alguns casos, a proteína de membrana simplesmente facilita a difusão do soluto a favor de seu gradiente de concentração, mas o transporte também pode ocorrer contra um gradiente de concentração, de carga elétrica, ou ambos, e nesse caso o processo requer energia (**Figura 11-26**). A energia pode vir diretamente da hidrólise de ATP ou pode ser suprida na forma de um soluto movendo-se a favor de seu gradiente eletroquímico, que provê energia suficiente para conduzir outro soluto contra o seu gradiente. Os íons também podem se mover através da membrana via canais iônicos formados por proteínas, ou eles podem ser transportados por ionóforos, moléculas pequenas que mascaram a carga dos íons e os permitem difundir através da bicamada lipídica. Com poucas exceções, o tráfego de pequenas moléculas através da membrana plasmática é mediado por proteínas como canais transmembrana, carreadores ou bombas. Dentro da célula eucariótica, diferentes compartimentos têm diferentes concentrações de íons e de intermediários e produtos metabólicos, que também devem atravessar membranas intracelulares em processos mediados por proteínas e altamente regulados.