

Lipídeos

- 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

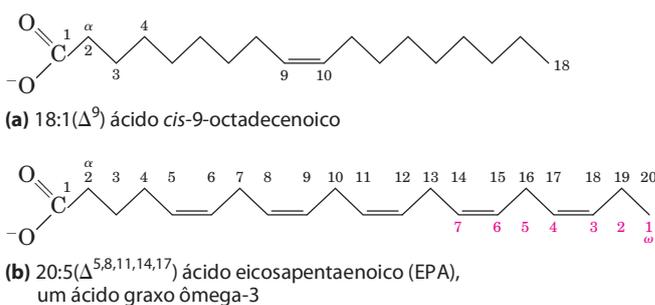


FIGURA 10-1 Duas convenções para a nomenclatura de ácidos graxos. (a) A nomenclatura-padrão designa o número 1 para o carbono da carboxila (C-1) e a letra α para o carbono ligado a ele. Cada segmento linear em ziguezague representa uma ligação simples entre carbonos adjacentes. As posições de quaisquer 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 transportadora, 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.

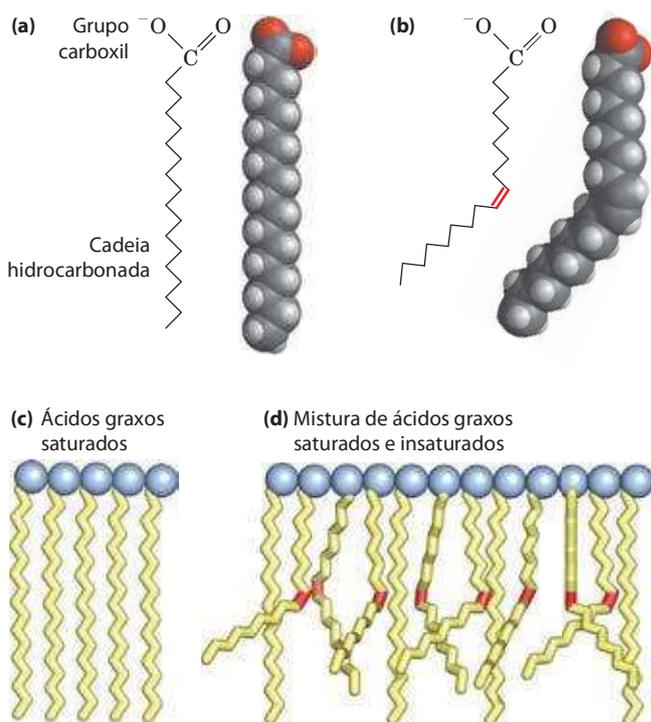


FIGURA 10-2 O empacotamento de ácidos graxos em agregados estáveis. A extensão do empacotamento depende do grau de saturação. **(a)** Duas representações do ácido esteárico completamente saturado, 18:0 (estearato em pH 7), em sua conformação normal estendida. **(b)** A ligação dupla *cis* (em vermelho) 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.

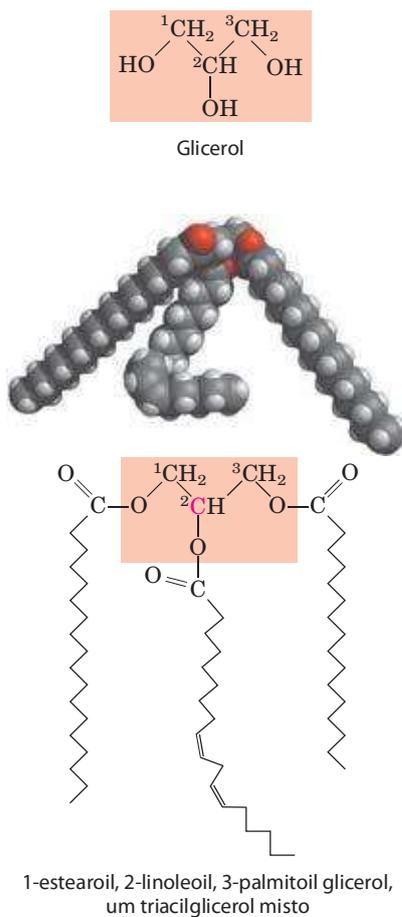


FIGURA 10-3 O glicerol e um triacilglicerol. O triacilglicerol misto mostrado aqui tem três ácidos graxos diferentes ligados à cadeia do glicerol. Quando o glicerol apresenta ácidos graxos diferentes em C-1 e C-3, o C-2 é um centro quiral (p. 17).

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-

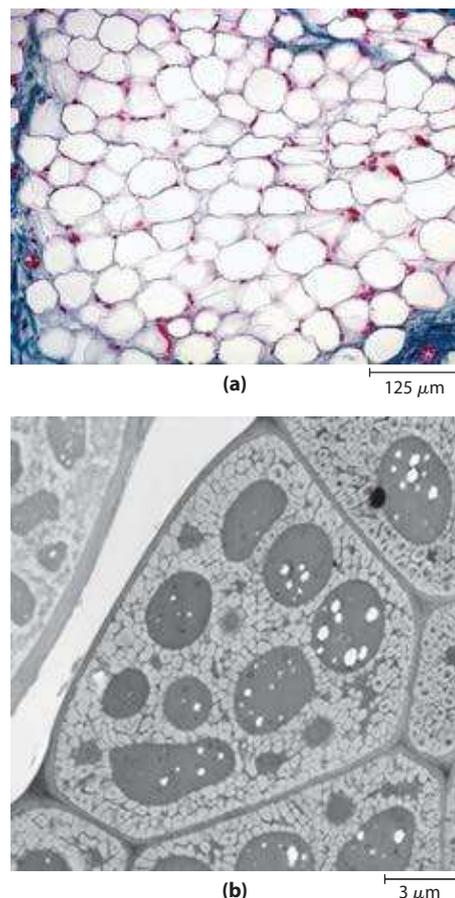


FIGURA 10-4 Depósitos de gordura nas células. (a) Secção transversal de tecido adiposo branco de humanos. Cada célula contém uma gotícula de gordura (branco) tão grande que espreme o núcleo (corado em vermelho) contra a membrana plasmática. (b) Secção transversal de uma célula de cotilédone de uma semente 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,

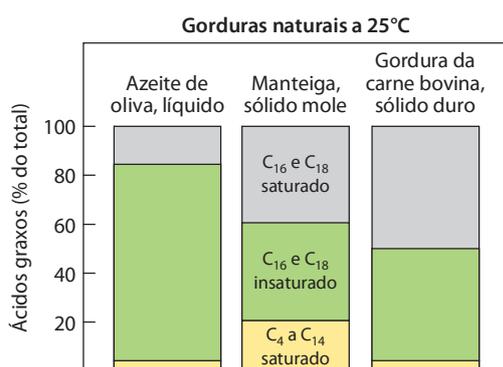


FIGURA 10-5 Composição de ácidos graxos de três gorduras alimentares. Azeite de oliva, manteiga e gordura da carne bovina consistem em misturas de triacilgliceróis, diferindo em sua composição de ácidos graxos. Os pontos de fusão dessas gorduras – e, portanto, o seu estado físico à temperatura ambiente (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

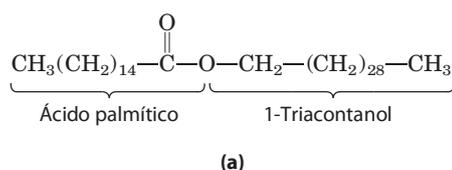
As ceras biológicas são ésteres de ácidos graxos saturados e insaturados de cadeia longa (C_{14} a C_{36}) com alcoóis de cadeia longa (C_{16} a C_{30}) (**Figura 10-6**). Seus pontos de fusão (60 a 100°C) geralmente são mais altos do que os dos triacilgliceróis. No plâncton, microrganismos de vida livre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

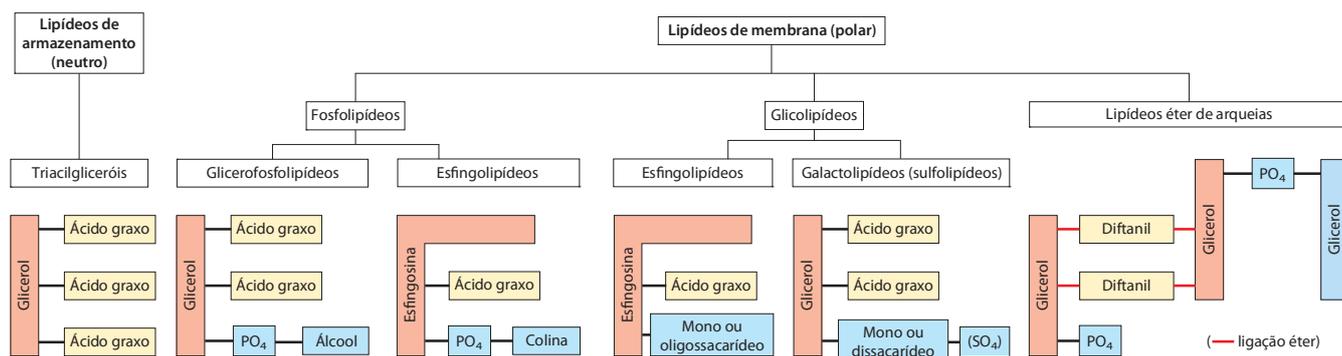


FIGURA 10-7 Alguns tipos comuns de lipídios de armazenamento e de membrana. Todos os tipos de lipídios representados aqui têm ou glicerol ou esfingosina como esqueleto (em cor salmão), ao qual estão ligados um ou mais grupos alquila de cadeia longa (em amarelo) e um grupo cabeça polar (em azul). Em triacilgliceróis, 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

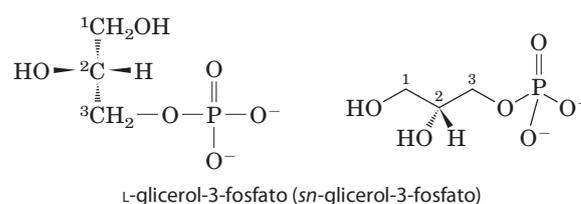


FIGURA 10-8 L-Glicerol-3-fosfato, o esqueleto dos fosfolipídios. O glicerol por si só não é quiral, visto que ele tem um plano de simetria através de C-2. No entanto, o glicerol é pró-quiral – pode ser convertido em um composto quiral por adição de um substituinte como o fosfato a qualquer um dos grupos $-CH_2OH$. 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.

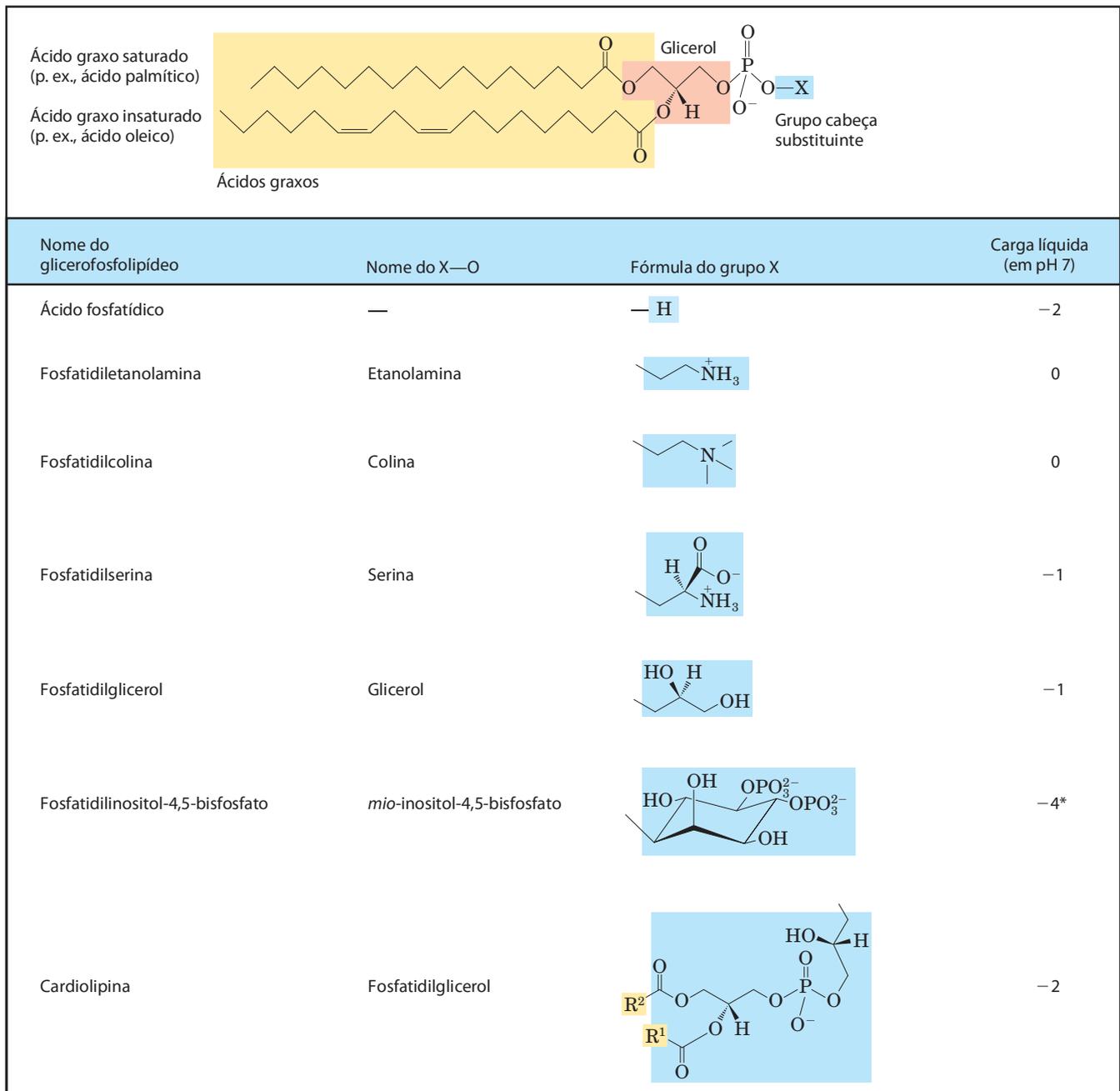


FIGURA 10-9 Glicerofosfolípeios. Os glicerofosfolípeios comuns são diacilgliceróis ligados a grupos álcool por ligação fosfodiéster. O ácido fosfatídico, um fosfomonoéster, é o composto precursor. Cada derivado é denominado de acordo com o grupo álcool (X) cabeça, com o prefixo “fosfatidil-”.

Na cardiolipina, dois ácidos fosfatídicos compartilham um único glicerol (R¹ e R² 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.

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 glicerofosfolípeios na mesma célula ou tecido. Em geral, os glicerofosfolípeios contêm um ácido graxo saturado C₁₆ ou C₁₈ em C-1 e um ácido graxo insaturado C₁₈ ou C₂₀ em C-2. Com poucas exceções, o significado biológico da variação dos ácidos graxos e dos grupos cabeça ainda não está compreendido.

Alguns glicerofosfolípeios 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

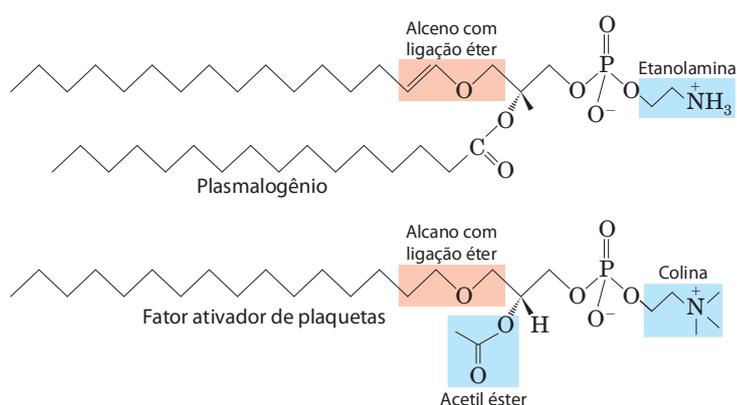


FIGURA 10-10 Lipídeos éter. Os plasmalogenos têm uma cadeia alquênica em ligação éter, em que a maioria dos glicerofosfolipídeos tem um ácido graxo em ligação éter (compare com a Figura 10-9). O fator ativador de plaquetas tem uma longa cadeia de alquila em ligação éter no C-1 do glicerol, mas C-2 está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

éter; cerca de metade dos fosfolipídeos do coração é plasmalogeno. 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 éter 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 fósforo frequentemente é o nutriente limitante das plantas no solo; talvez a pressão evolutiva para conservar fósforo para papéis mais críticos tenha favorecido as plantas que produzem lipídeos sem fósforo. As membranas das plantas também contêm sulfolipídeos, nos quais um resíduo de glicose sulfonada 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 éter encontradas nos lipídeos das bactérias e dos eucariotos. Em sua fórmula completamente estendida, os lipídeos éter de arqueias apresentam o dobro do comprimento dos fosfolipídeos e esfingolipídeos e podem transpassar a largura total da membrana plasmática. Em

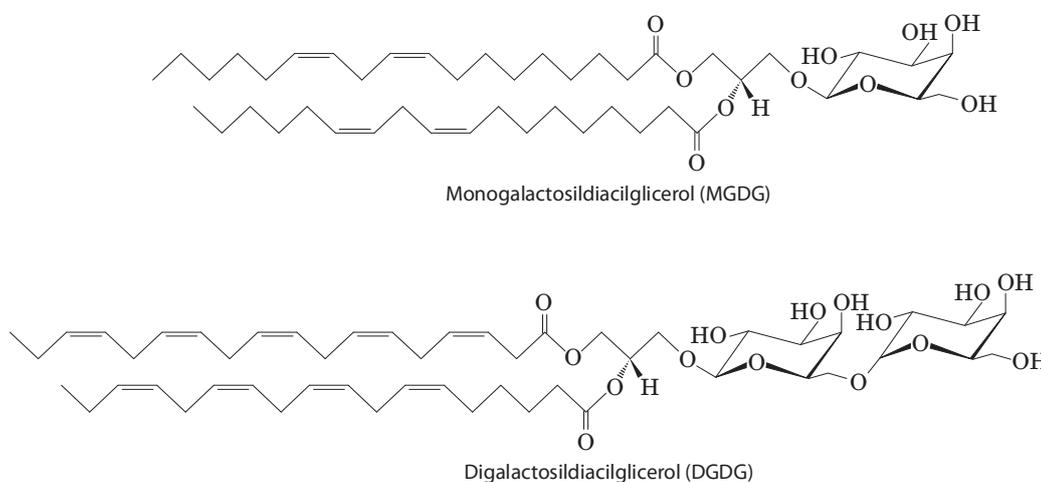


FIGURA 10-11 Dois galactolipídeos de membrana dos tilacoides de cloroplasto. Nos monogalactosildiacilgliceróis (MGDG) e digalactosildiacil-

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

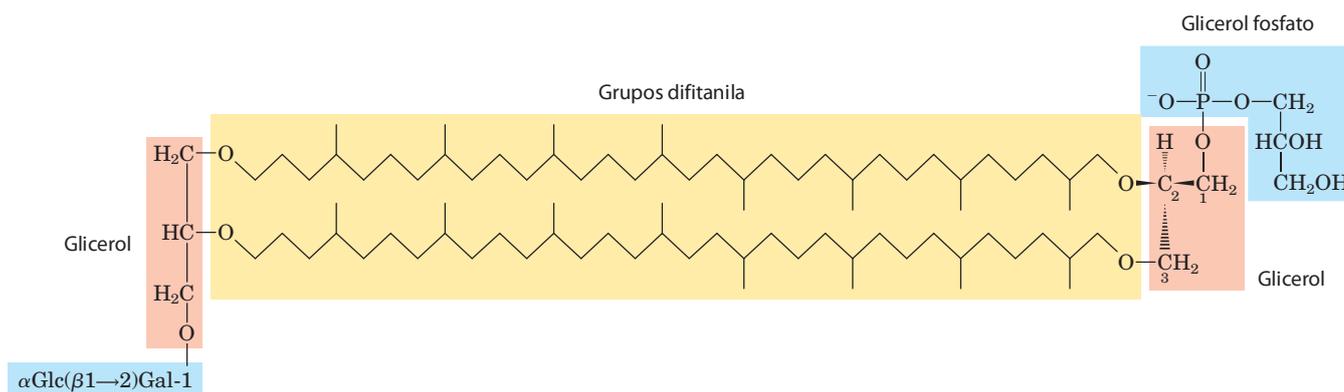


FIGURA 10-12 Um lipídeo de membrana atípico, encontrado apenas em algumas arqueias. Neste lipídeo difitanila tetraéter, as porções difitanilas (em amarelo) são hidrocarbonetos longos compostos por oito grupos isopreno de cinco carbonos condensados extremidade a extremidade (sobre a condensação de unidades 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).

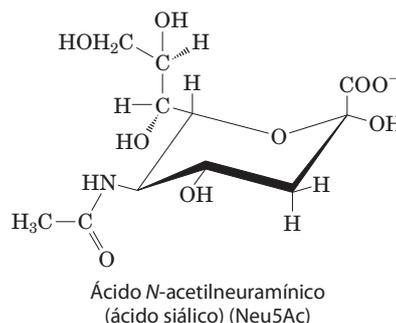
Os carbonos C-1, C-2 e C-3 da molécula de esfingosina são estruturalmente análogos aos três carbonos do glicerol nos glicerofosfolipídeos. Quando um ácido graxo é unido em ligação amida ao -NH₂ no C-2, o composto resultante é uma **ceramida**, estruturalmente similar ao diacilglicerol. A ceramida é o precursor estrutural de todos os esfingolipídeos.

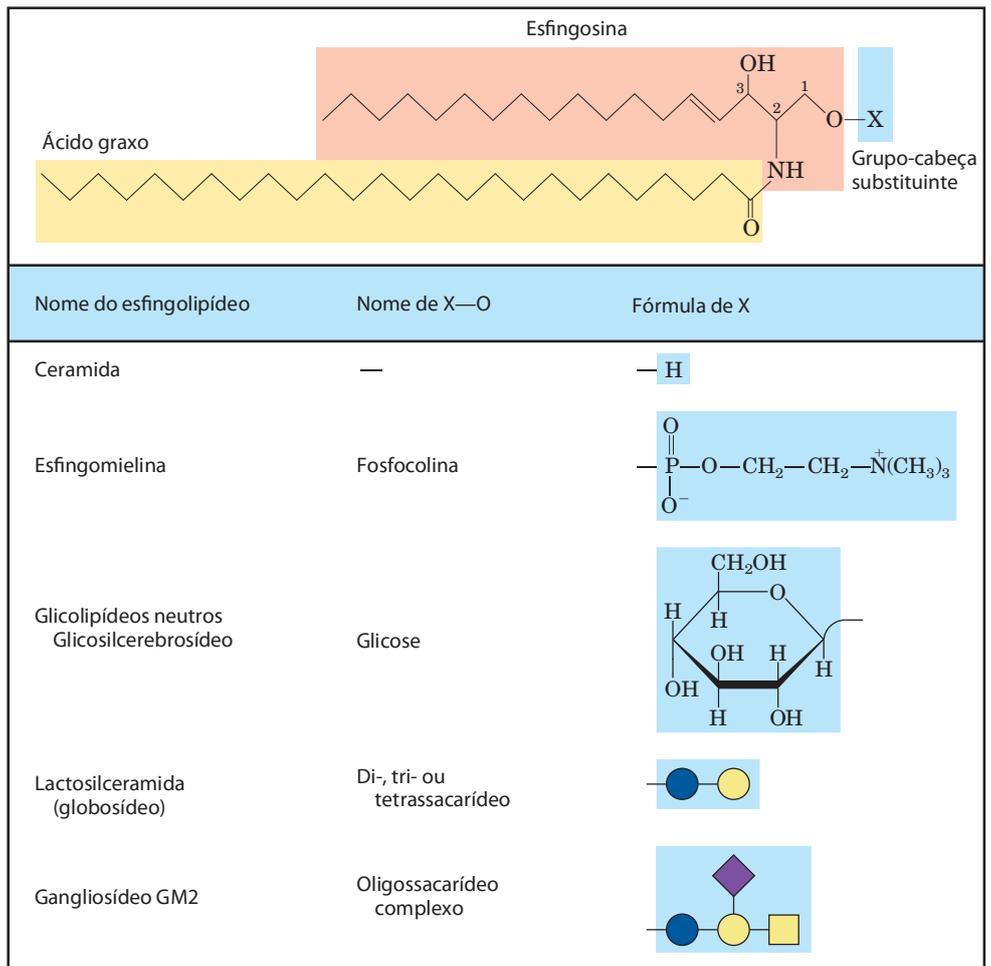
Há três subclasses de esfingolipídeos, todos derivados da ceramida, mas diferindo em seus grupos cabeça: esfingomielinas, glicolipídeos neutros (não carregados) e gangliosídeos. As **esfingomielinas** contêm fosfocolina ou fosfoetanolamina como grupo cabeça polar, sendo assim classificadas junto com 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 -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 Esfinge, 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-

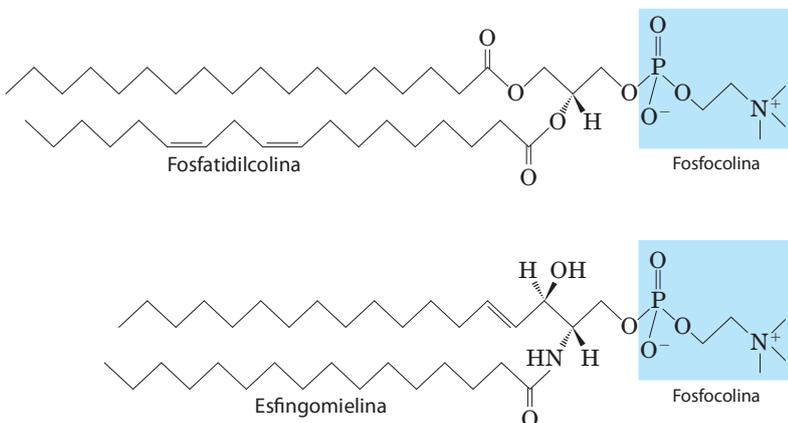


FIGURA 10-14 As estruturas moleculares de duas classes semelhantes de lipídeos de membrana. A fosfatidilcolina (glicerofosfolípídeo) e a esfingomielina (esfingolípídeo) possuem dimensões e propriedades físicas similares, mas, presumivelmente, exercem papéis diferentes nas membranas.

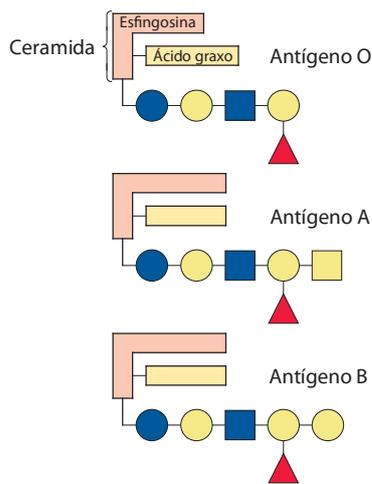


FIGURA 10-15 Glicosfingolípideos como determinantes dos grupos sanguíneos. Os grupos sanguíneos humanos (O, A, B) são determinados em parte pelos grupos de oligossacarídeo da cabeça desses glicosfingolípideos. Os mesmos três oligossacarídeos também são encontrados ligados a certas proteínas do sangue 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 esfingolípideos já foi descoberta. As porções de carboidrato de certos esfingolípideos 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 fosfolípideos e os esfingolípideos são degradados nos lisossomos

A maioria das células degrada e repõe seus lipídeos de membrana. Para cada ligação hidrolisável em um glicerofosfolípideo, há uma enzima hidrolítica específica no lisossomo (Figura 10-16). As fosfolipases do tipo A removem um dos dois ácidos graxos, produzindo um lisofosfolípideo. (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 lisossômicas 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).

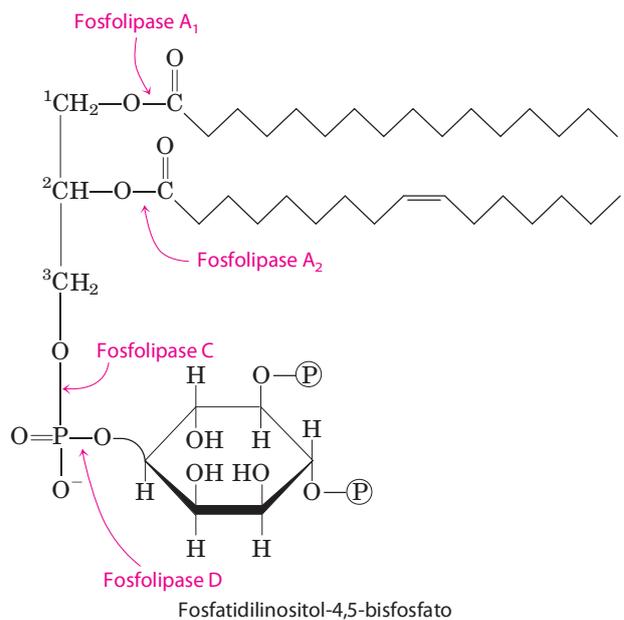


FIGURA 10-16 As especificidades das fosfolipases. As fosfolipases A₁ e A₂ hidrolisam as ligações éster de glicerofosfolípideos intactos nos carbonos C-1 e C-2 do glicerol, respectivamente. Quando um dos ácidos graxos é removido por uma fosfolipase do tipo A, o segundo ácido graxo é removido por uma lisofosfolipase (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 glicerofosfolípideo, 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-

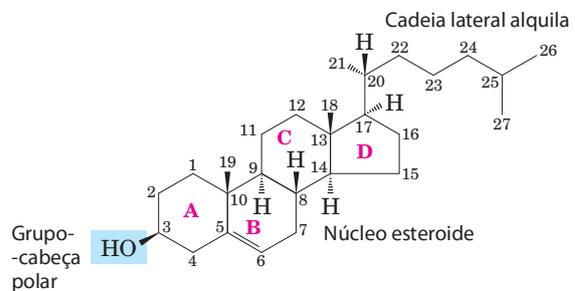


FIGURA 10-17 Colesterol. Na estrutura química do colesterol, os anéis são denominados A a D para simplificar a referência aos derivados do núcleo esteroide; os átomos de carbono estão numerados em azul. O grupo hidroxila do C-3 (sombreado em azul) é o grupo cabeça polar. Para armazenar e transportar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

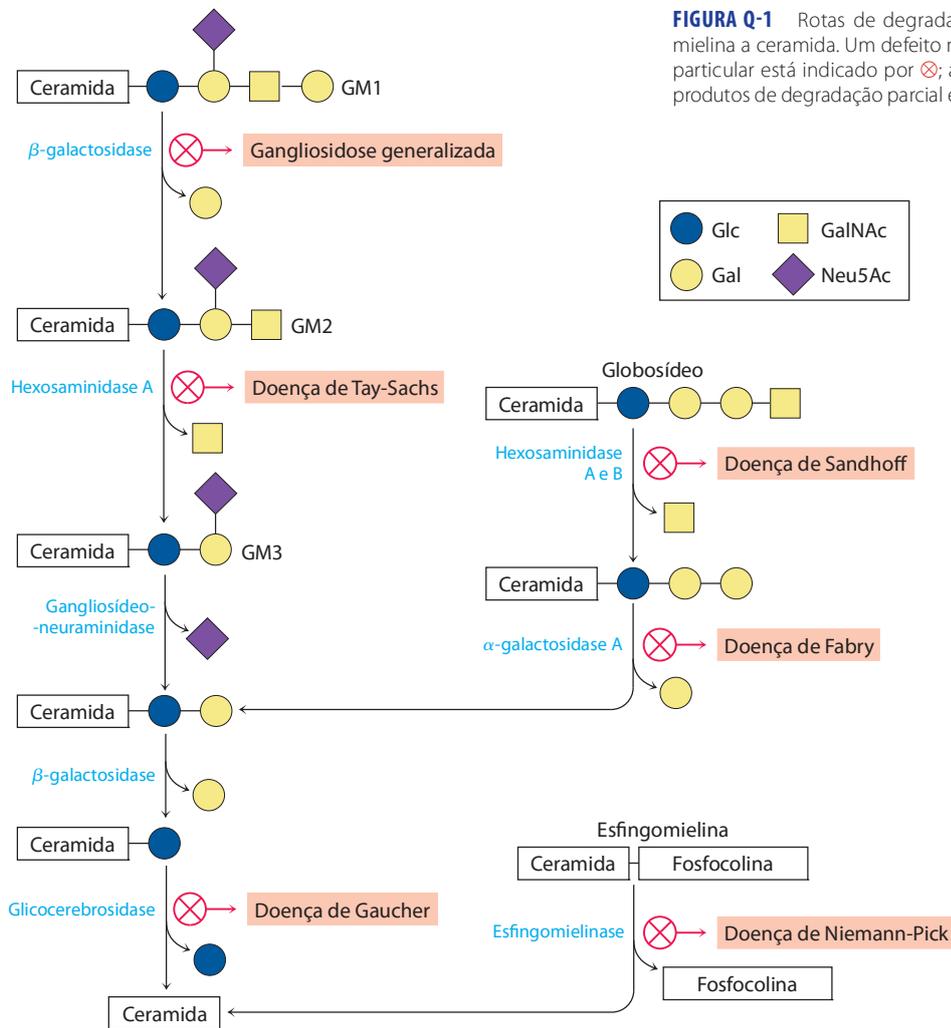


FIGURA Q-1 Rotas de degradação de GM1, globosídeo e esfingomielina a ceramida. Um defeito na enzima que hidrolisa um passo em particular está indicado por X; a doença que resulta do acúmulo de produtos de degradação parcial está indicada.

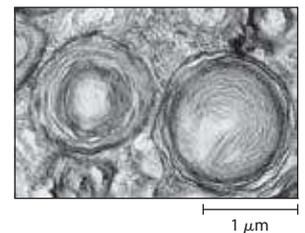


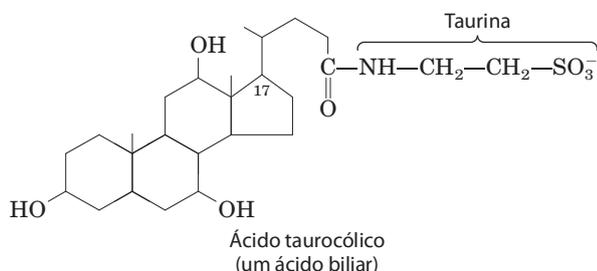
FIGURA Q-2 Eletromicrografia de uma porção de uma célula do encéfalo de um bebê com a doença de Tay-Sachs, obtida *post mortem*, mostrando depósitos anormais de gangliosídeo no lisossomo.

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 aminoálcool 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 esteroide em animais, é tanto um componente estrutural das membranas quanto um precursor para uma ampla variedade de esteroides.

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.

Fosfatidilinositol 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 esfingomiélin (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.

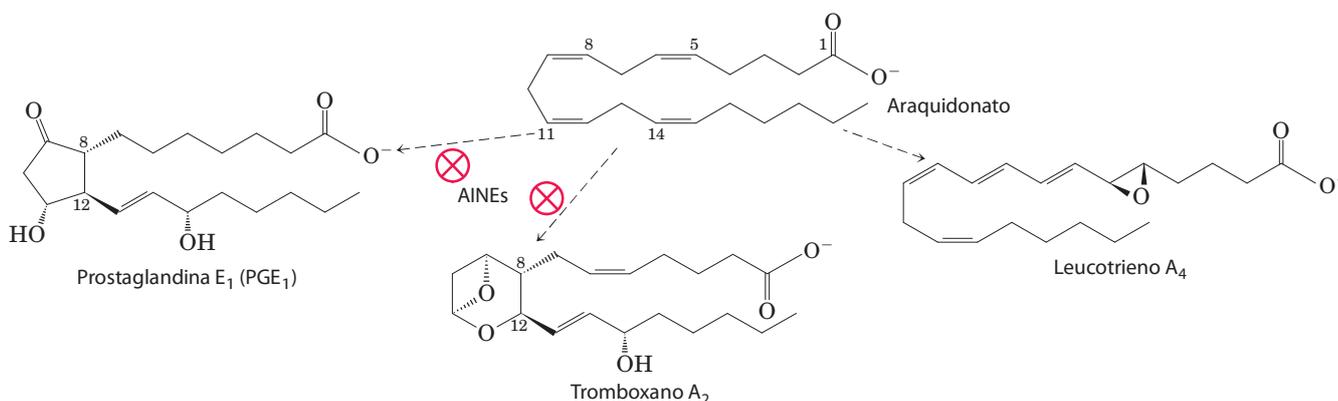
Todos os eicosanoides são derivados do ácido araquidônico (20:4[$\Delta^{5,8,11,14}$]) (Figura 10-18), o ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos a partir do qual eles levam seu

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 lípidos 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-

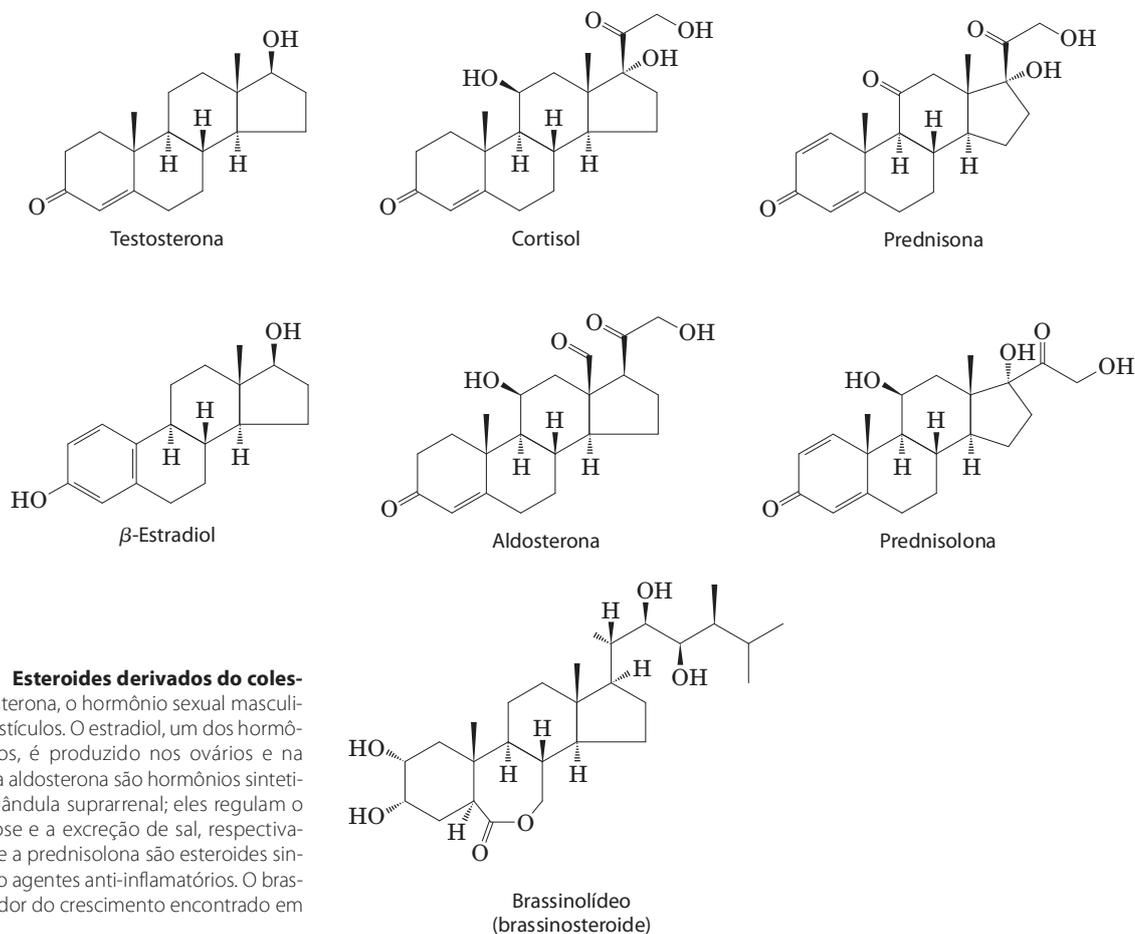
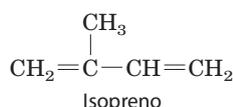


FIGURA 10-19 Esteroides derivados do colesterol. A testosterona, o hormônio sexual masculino, é produzida nos testículos. O estradiol, um dos hormônios sexuais femininos, é produzido nos ovários e na placenta. O cortisol e a aldosterona são hormônios sintetizados no córtex da glândula suprarrenal; eles 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

fígado 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.

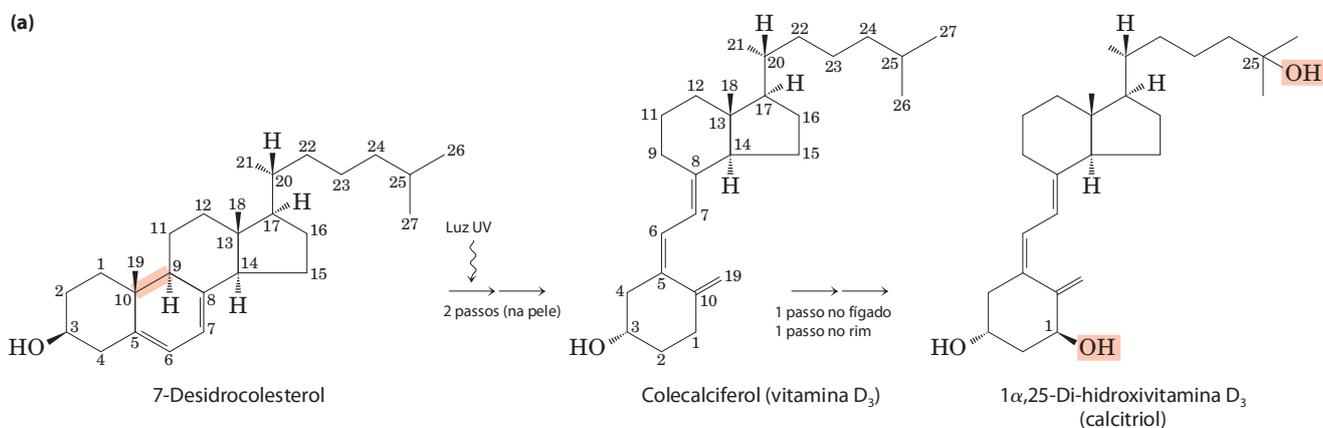


FIGURA 10-20 A produção da vitamina D₃ e o metabolismo.

(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)

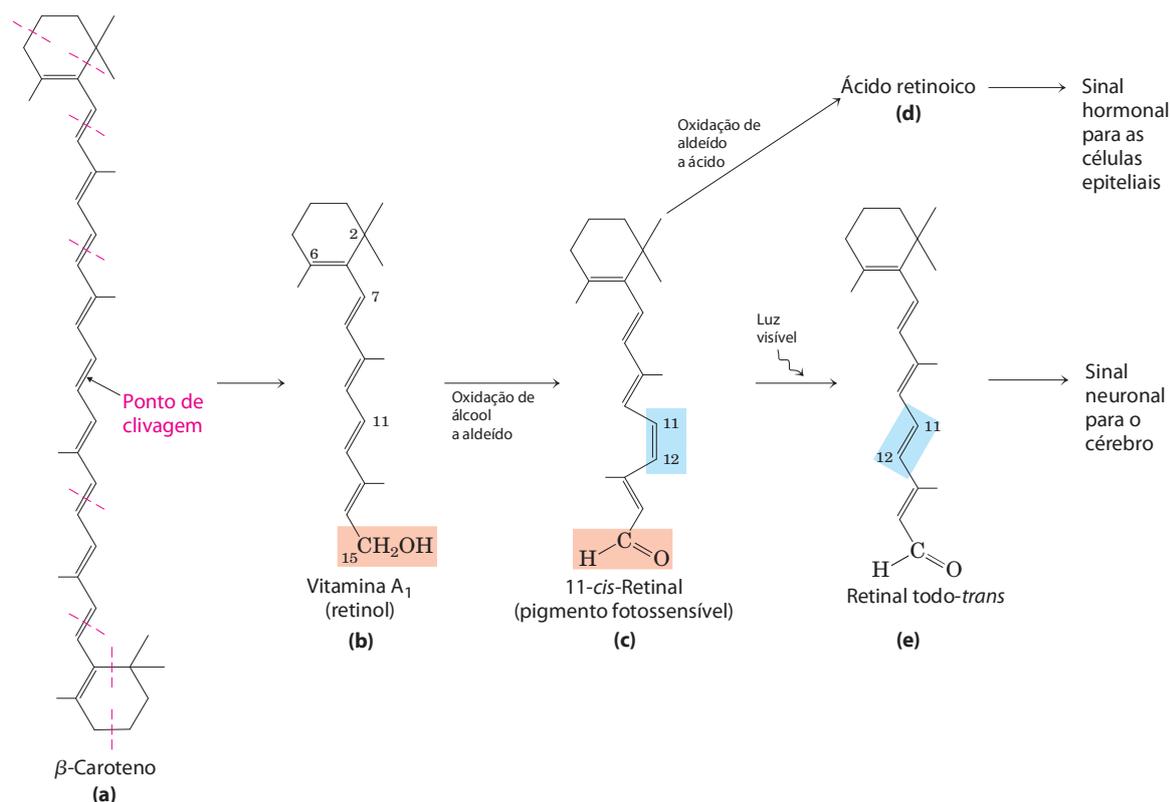


FIGURA 10-21 Vitamina A₁, seu precursor e derivados. (a) β-Caroteno é o precursor da vitamina A₁. Unidades estruturais de isopreno estão indicadas por linhas tracejadas vermelhas (ver p. 373). A clivagem do β-caroteno gera duas moléculas de vitamina A₁ (retinol). (b) A oxidação no C-15 converte o retinol 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-

gildade 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.

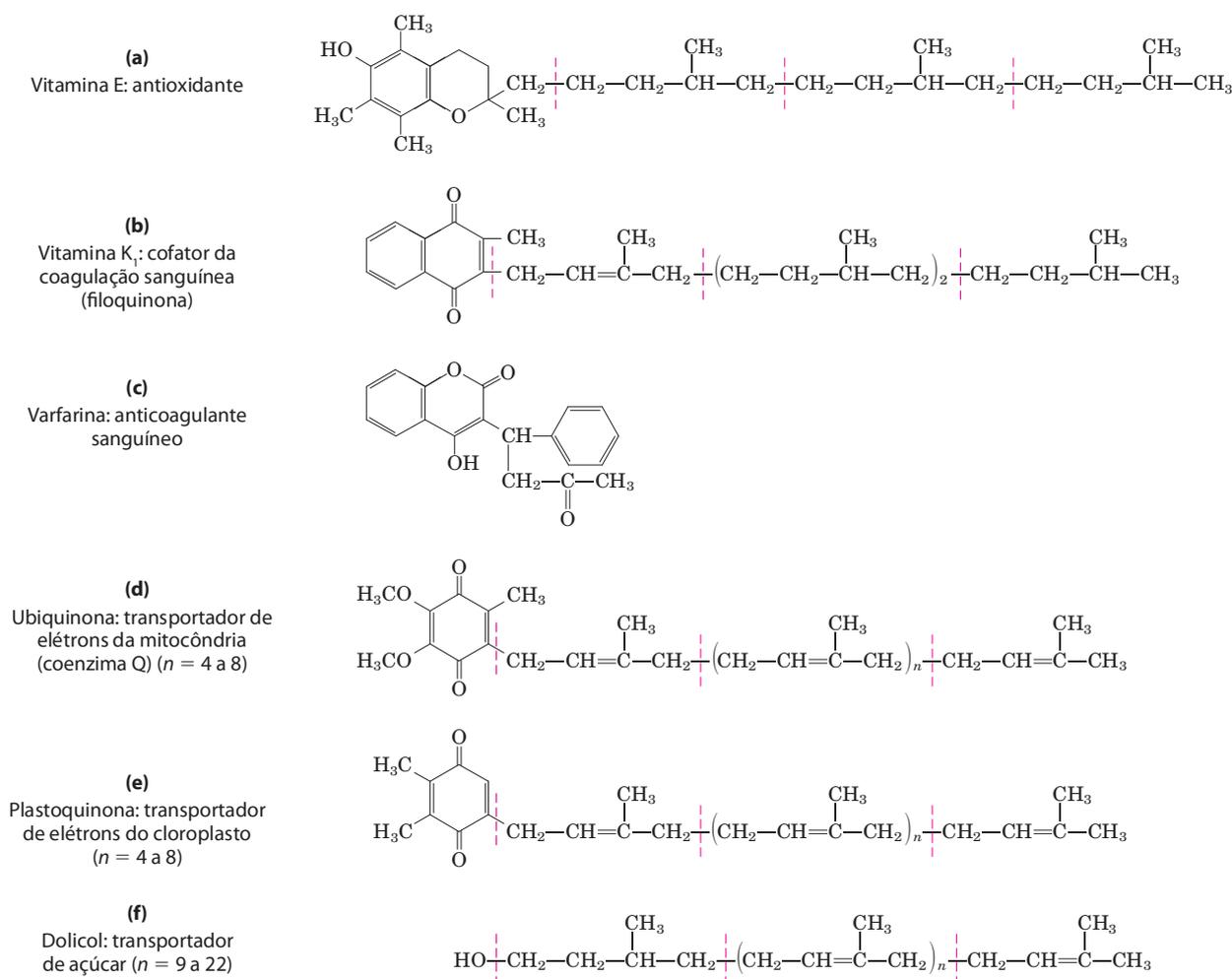


FIGURA 10-22 Alguns outros compostos isoprenoides biologicamente ativos ou derivados. As unidades derivadas do isopreno estão indicadas com linhas vermelhas tracejadas. Na maioria dos tecidos de mamíferos, a ubiquinona

(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.

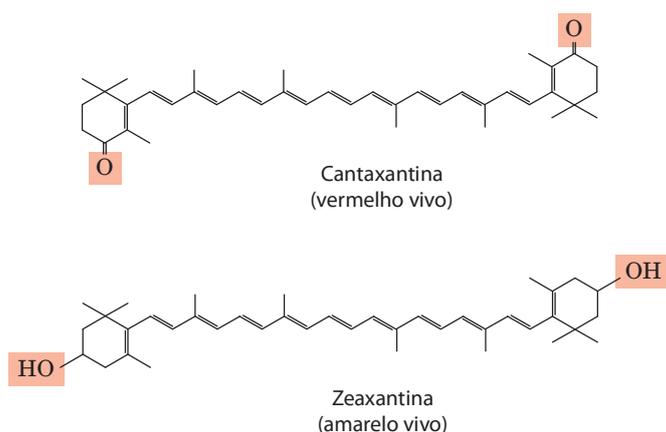


FIGURA 10-23 Lipídeos como pigmentos nas plantas e nas penas das aves. Compostos com sistemas conjugados longos absorvem luz na região visível do espectro. As diferenças sutis na química desses compostos produzem pigmentos de cores notavelmente diferentes. As aves adquirem os pigmentos que dão as cores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

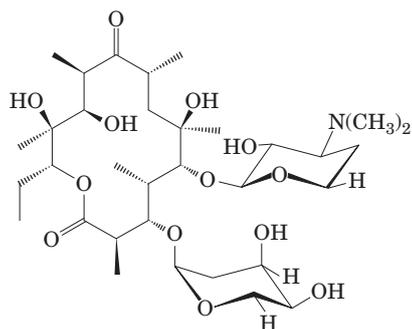
materiais de plantas que contêm pigmentos carotenoides, como a cantaxantina e a zeaxantina. As diferenças na pigmentação entre machos e fêmeas de aves são resultado de diferenças na absorção e no processamento intestinal dos carotenoides.

Muitos pigmentos naturais são dienos conjugados a lipídeos

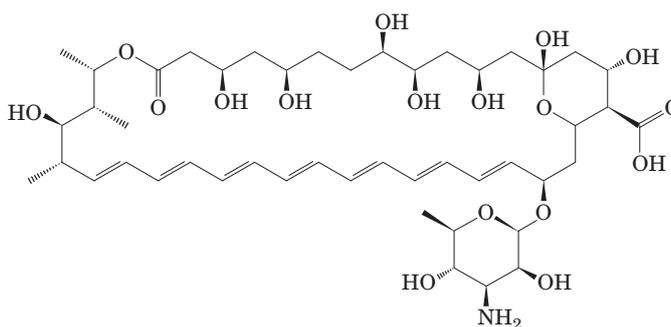
Os dienos conjugados possuem cadeias de carbono com ligações simples e duplas alternadas. Como esse arranjo estrutural permite o movimento dos elétrons, os compostos podem ser excitados por radiações eletromagnéticas de baixa energia (luz visível), dando a eles cores visíveis para humanos e outros animais. 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, dolícóis, 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

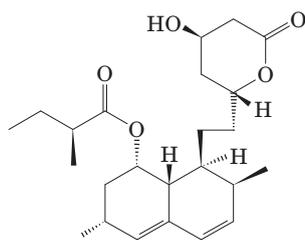
Os **policetídeos** são um grupo de lipídeos diversos com vias biossintéticas semelhantes (condensação de Claisen) àquelas dos ácidos graxos. São **metabólitos secundários**, compostos não essenciais para o metabolismo de um organismo, mas com algumas funções subsidiárias que dão aos seus produtores 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-bisfosfato 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

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-

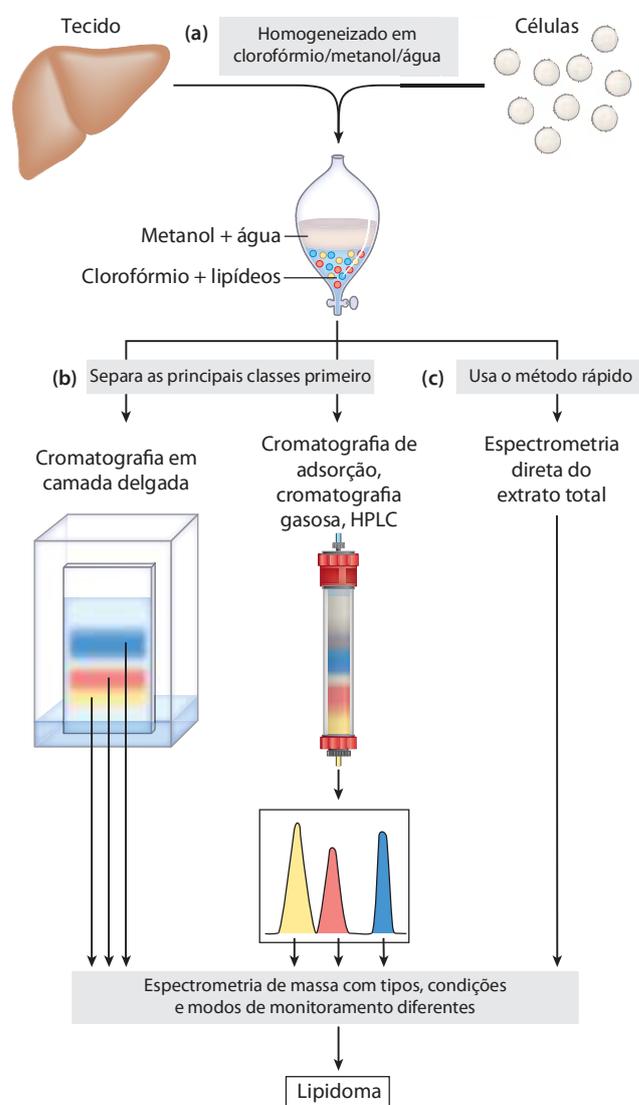


FIGURA 10-25 Procedimentos comuns na extração, na separação e na identificação de lipídeos celulares. **(a)** O tecido é homogeneizado em uma mistura de clorofórmio/metanol/água, que gera duas fases com a adição de água e a remoção dos sedimentos não extraíveis por centrifugação. **(b)** As principais 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 glicerofosfolídeos) 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 ácidos graxos são então aplicados em coluna cromatográfica de gás-líquido e a coluna é aquecida para volatilizar os compostos. Os ésteres de ácidos graxos 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 esterois 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-

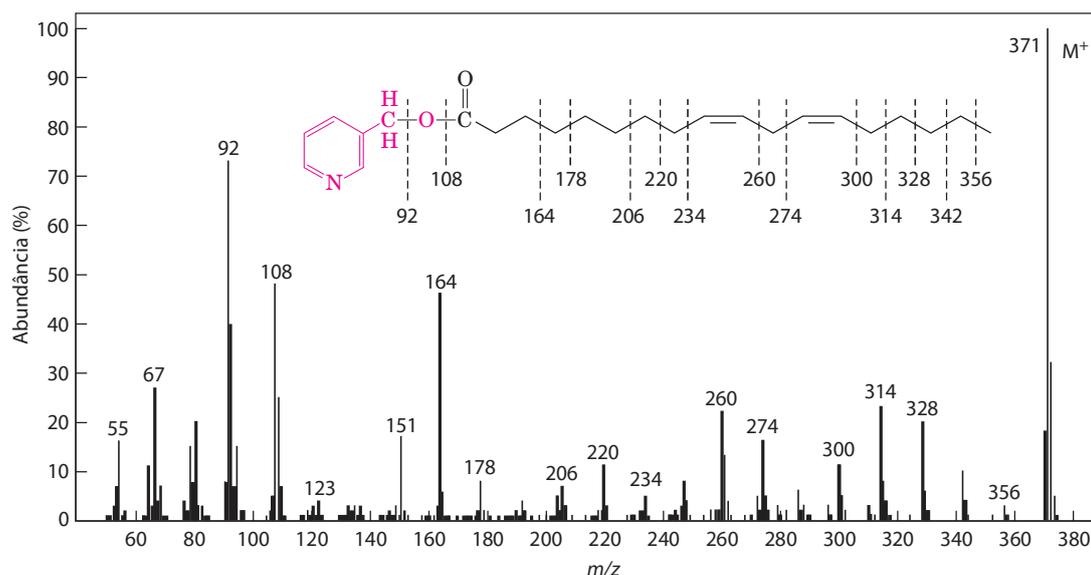


FIGURA 10-26 Determinação da estrutura de ácidos graxos por espectrometria de massa. O ácido graxo é convertido primeiro em um derivado que minimiza a migração das ligações duplas quando a molécula é fragmentada pelo bombardeamento de elétrons. O derivado aqui apresentado é um éster de picolinil do ácido 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_r 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 picolinil. 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 glicerofosfolinas são GP01; o subgrupo de glicerofosfolinas 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., dolícóis 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 glicerofosfolídeos 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 esteroide	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-fracionamento.
- ▶ 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.

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	esteroide 368
plasmalogênio 364	colesterol 368
galactolipídeo 365	prostaglandina 371
	tromboxano 371
	leucotrieno 371

vitamina 373	tocoferol 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., & Marnier, 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 predisõem 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.

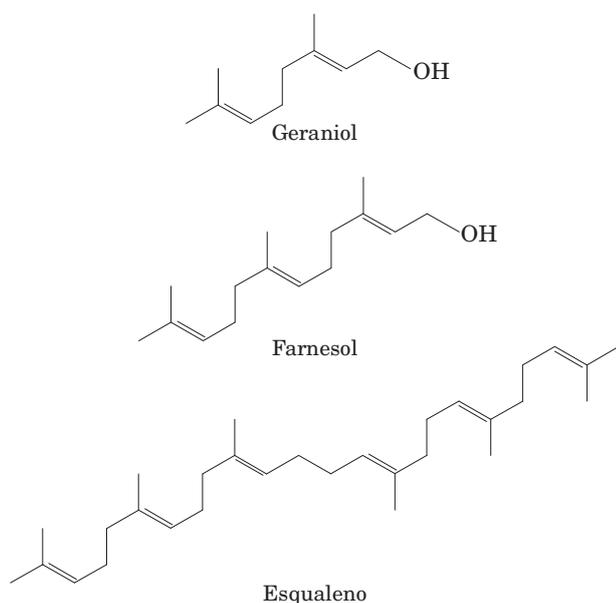
(a) Que aspecto estrutural desses ácidos graxos de 18 carbonos pode ser correlacionado com o ponto de fusão?

(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.

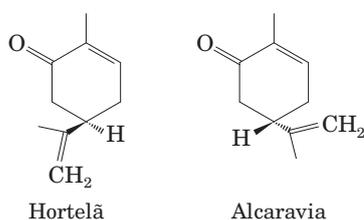
(c) Ácidos graxos de cadeia ramificada são encontrados em alguns lipídeos de membrana bacterianos. A sua presença aumenta ou diminui a fluidez das membranas (isto é, diminui ou aumenta o seu ponto de fusão)? Por quê?

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.

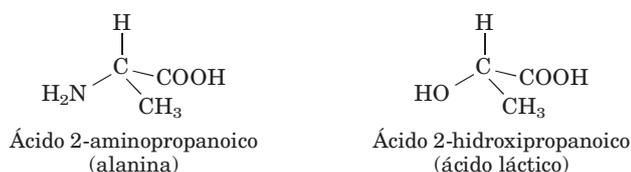
4. Unidades de isopreno em isoprenoides. O geraniol, o farnesol e o esqualeno são chamados de isoprenoides porque são sintetizados a partir de unidades isopreno de cinco carbonos. Em cada composto, circule as unidades de cinco carbonos representando as unidades de isopreno (ver Figura 10-22).



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 esteroides. 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 fosfatidilinositóis. 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 monosialiogangliosídeos 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.