

FIGURA 1-11 Hierarquia estrutural na organização molecular das células. As organelas e outras estruturas relativamente grandes das células são feitas de complexos supramoleculares, que por sua vez são feitos de moléculas menores e de subunidades moleculares menores. Por exemplo,

o núcleo desta célula de planta contém cromatina, complexo supramolecular que consiste em DNA e proteínas (histonas). O DNA é feito de subunidades moleculares simples (nucleotídeos), assim como as proteínas (aminoácidos).

multicompartimentalizadas, com determinados processos segregados em organelas específicas; as organelas podem ser separadas e estudadas isoladamente.

- ▶ As proteínas do citoesqueleto se organizam em longos filamentos que dão forma e rigidez às células e servem como trilhos ao longo dos quais as organelas celulares se deslocam por toda a célula.

- ▶ Complexos supramoleculares unidos por interações não covalentes são parte de uma hierarquia de estruturas, algumas delas visíveis ao microscópio óptico. Quando moléculas individuais são removidas desses complexos para serem estudadas *in vitro*, algumas interações, importantes na célula viva, podem ser perdidas.

1.2 Fundamentos químicos Início da leitura básica

A bioquímica tenta explicar as formas e as funções biológicas em termos químicos. No final do século XVIII, os químicos concluíram que a composição da matéria viva é impressionantemente diferente daquela do mundo inanimado. Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794) percebeu a relativa simplicidade do “mundo mineral” e contrastou-a com a complexidade dos “mundos animal e vegetal”. Ele sabia que esses últimos eram constituídos de compostos ricos nos elementos carbono, oxigênio, nitrogênio e fósforo.

Durante a primeira metade do século XX, investigações bioquímicas conduzidas em paralelo sobre a oxidação da glicose em leveduras e células de músculo animal revelaram semelhanças químicas marcantes nesses dois tipos celulares aparentemente muito distintos, indicando que a queima da glicose em leveduras e células musculares envolve os mesmos 10 intermediários químicos e as mesmas 10 enzimas. Estudos subsequentes de muitos outros processos químicos em diferentes organismos confirmaram a generalidade dessa observação, resumida em 1954 por Jacques Monod: “O que vale para a *E. coli* também vale para um elefante”. A atual compreensão de que todos os organismos têm uma origem evolutiva comum baseia-se, em parte, nessa observação de que todos compartilhem dos mesmos processos e intermediários químicos, o que muitas vezes é denominado de unidade bioquímica.

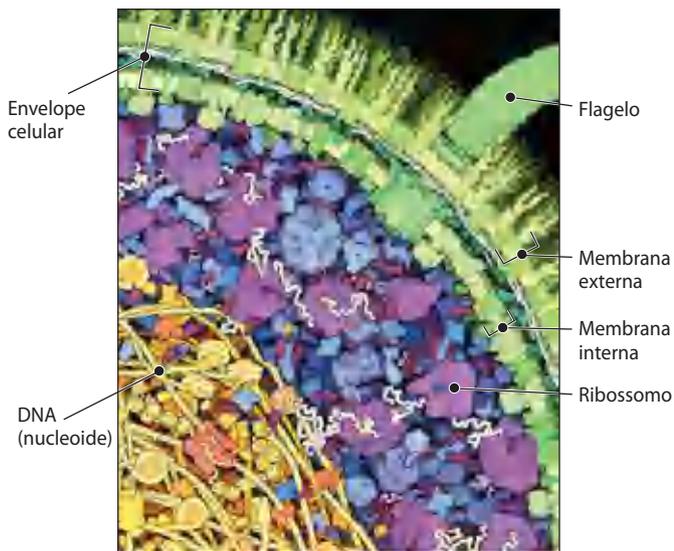


FIGURA 1-12 A célula lotada. Este desenho de David Goodsell é uma representação precisa dos tamanhos relativos e número de macromoléculas em uma região pequena da célula de *E. coli*. Este citosol concentrado, repleto de proteínas e ácidos nucleicos, é muito diferente de um extrato típico de células em estudos bioquímicos onde o citosol é diluído muitas vezes, alterando bastante a interação entre as macromoléculas.

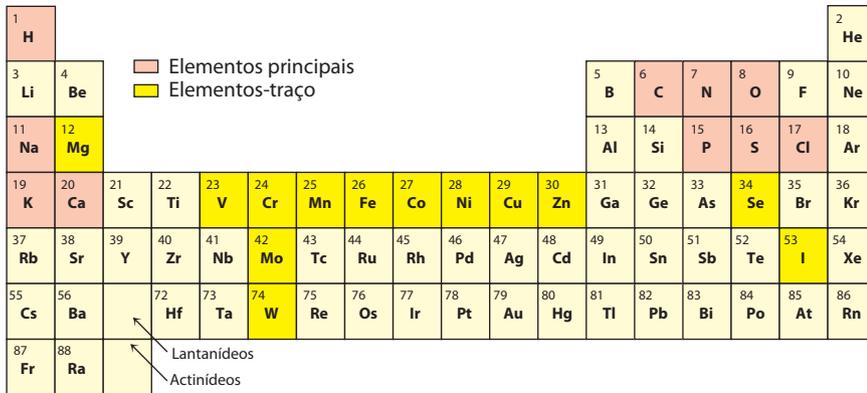


FIGURA 1-13 Elementos essenciais para vida e a saúde dos animais. Os elementos principais (vermelho) são componentes estruturais das células e dos tecidos e são necessários na dieta em uma quantidade de vários gramas por dia. Para os elementos-traço (amarelo), as quantidades requeridas são muito menores: para humanos, alguns miligramas por dia de Fe, Cu e Zn são suficientes, e quantidades ainda menores dos demais elementos. As necessidades mínimas para plantas e microrganismos são semelhantes às mostradas aqui; o que varia são as maneiras pelas quais eles adquirem esses elementos.

Menos de 30 entre os mais de 90 elementos químicos de ocorrência natural são essenciais para os organismos. A maioria dos elementos da matéria viva tem um número atômico relativamente baixo; somente três têm números atômicos maiores do que o selênio, 34 (Figura 1-13). Os quatro elementos químicos mais abundantes nos organismos vivos, em termos de porcentagem do total de número de átomos, são hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e carbono, que juntos constituem mais de 99% da massa das células. Eles são os elementos mais leves capazes de formar de maneira eficiente uma, duas, três e quatro ligações; em geral, os elementos mais leves formam ligações mais fortes. Os elementos-traço (Figura 1-13) representam uma fração minúscula do peso do corpo humano, mas todos são essenciais à vida, geralmente por serem essenciais para a função de proteínas específicas, incluindo muitas enzimas. A capacidade de transporte de oxigênio da hemoglobina, por exemplo, é totalmente dependente de quatro íons ferro, que somados representam somente 0,3% da massa total.

Biomoléculas são compostos de carbono com uma grande variedade de grupos funcionais

A química dos organismos vivos está organizada em torno do carbono, que contribui com mais da metade do peso seco das células. O carbono pode formar ligações simples com átomos de hidrogênio, assim como ligações simples e duplas com átomos de oxigênio e nitrogênio (Figura 1-14). A capacidade dos átomos de carbono de formar ligações simples estáveis com até quatro outros átomos de carbono é de grande importância na biologia. Dois átomos de car-

bono também podem compartilhar dois (ou três) pares de elétrons, formando assim ligações duplas (ou triplas).

As quatro ligações simples que podem ser formadas pelo átomo de carbono se projetam a partir do núcleo formando os quatro vértices de um tetraedro (Figura 1-15), com ângulo de aproximadamente 109,5° entre duas ligações quaisquer e comprimento médio de ligação de 0,154 nm. A rotação é livre em torno de cada ligação simples, a menos que grupos muito grandes ou altamente carregados estejam ligados aos átomos de carbono. Nesse caso, a rotação pode ser limitada. Já a ligação dupla é mais curta (cerca de 0,134 nm) e rígida, permitindo somente uma rotação limitada em torno do seu eixo.

Átomos de carbono covalentemente ligados em biomoléculas podem formar cadeias lineares, ramificadas e estruturas cíclicas. Aparentemente, a versatilidade de ligação do carbono com outro carbono e com outros elementos foi o principal fator na seleção dos compostos de carbono para a maquinaria molecular das células durante a origem e a evolução dos organismos vivos. Nenhum outro elemento químico consegue formar moléculas com tanta diversidade de tamanhos, formas e composição.

A maioria das biomoléculas deriva dos hidrocarbonetos, tendo átomos de hidrogênio substituídos por uma grande variedade de grupos funcionais que conferem propriedades químicas específicas à molécula, formando diversas famílias de compostos orgânicos. Exemplos típicos dessas biomoléculas são os álcoois, que têm um ou mais grupos hidroxila; aminas, com grupos amina; aldeídos e cetonas, com grupos carbonila; e ácidos carboxílicos, com grupos carboxila (Figura 1-16). Muitas biomoléculas são polifuncionais,

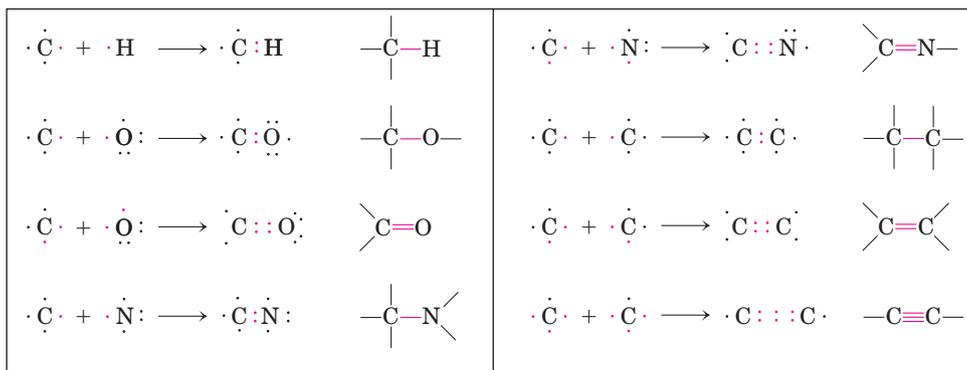


FIGURA 1-14 A versatilidade do carbono em formar ligações. O carbono pode formar ligações covalentes simples, duplas e triplas (indicadas em vermelho), particularmente com outros átomos de carbono. Ligações triplas são raras em biomoléculas.

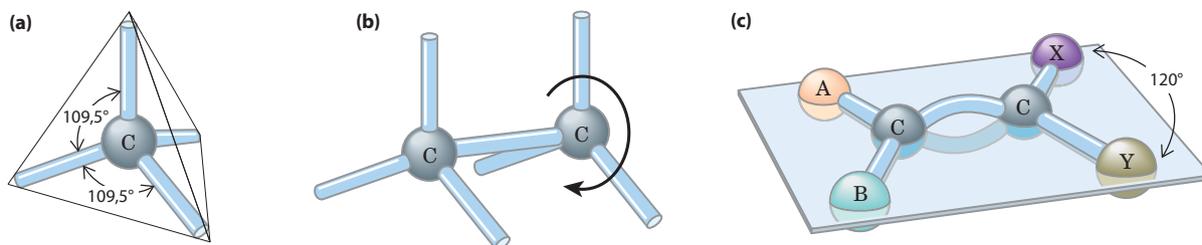


FIGURA 1-15 Geometria da ligação do carbono. (a) Os átomos de carbono têm um arranjo tetraédrico bem característico para suas quatro ligações simples. (b) A ligação simples carbono-carbono tem liberdade de rotação, como mostrado para o composto etano ($\text{CH}_3\text{—CH}_3$). (c) Ligações

duplas são mais curtas e não permitem rotação. Os dois carbonos ligados por ligação dupla e os átomos designados por A, B, X e Y estão todos no mesmo plano rígido.

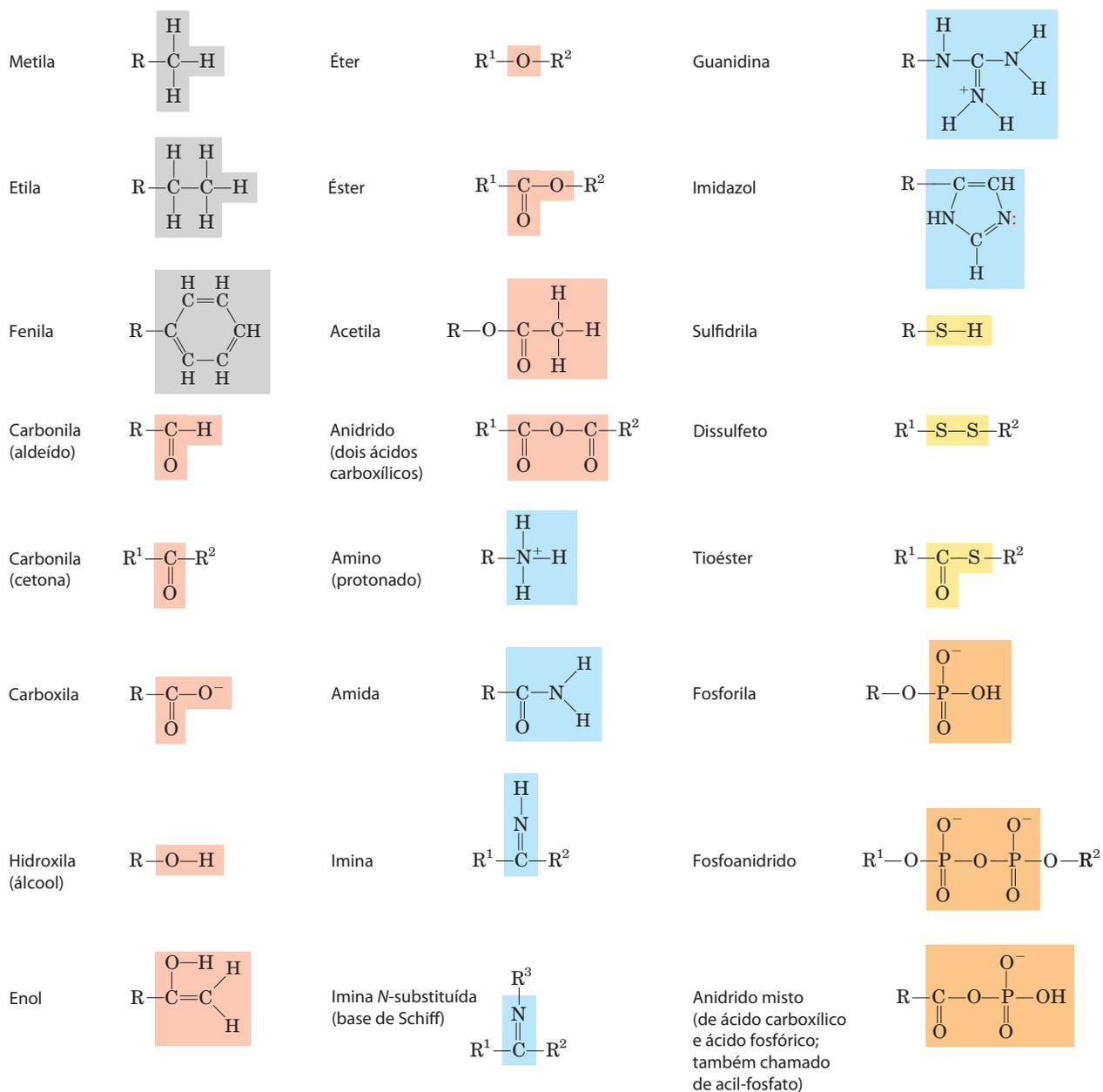


FIGURA 1-16 Alguns grupos funcionais comuns em biomoléculas. Os grupos funcionais estão pintados com uma cor usada para o elemento que caracteriza aquele grupo: cinza para C, cor salmão para O, azul para N, amarelo para S e cor de laranja para P. Nesta figura e em todo o livro, será

usado R para representar “qualquer substituinte”. Ele pode ser tão simples como um átomo de hidrogênio, mas geralmente será um grupo contendo carbono. Quando dois ou mais substituintes são mostrados em uma molécula, serão designados como R^1 , R^2 e assim por diante.

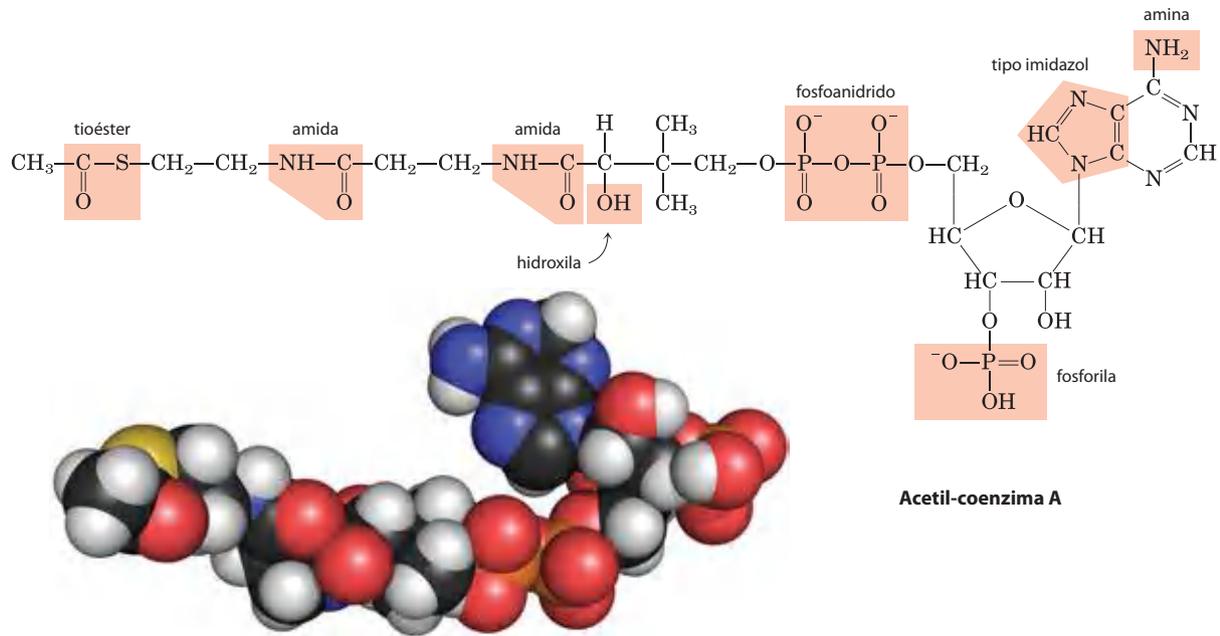


FIGURA 1-17 Vários grupos funcionais comuns em uma única biomolécula. Acetil-coenzima A (frequentemente abreviada como acetil-CoA) é uma carreadora de grupos acetila em algumas reações enzimáticas. Os grupos funcionais são mostrados na fórmula estrutural. Como será visto no Capítulo 2, alguns desses grupos funcionais podem existir nas formas

protonadas ou não protonadas, dependendo do pH. No modelo de volume atômico, N é azul, C é preto, P é cor de laranja, O é cor salmão e H é branco. O átomo amarelo no lado esquerdo é o enxofre da ligação tioéster, importante na mediação entre a parte acetila e coenzima A.

contendo dois ou mais tipos de grupos funcionais (Figura 1-17), cada qual com suas características químicas e de reação. A “personalidade” química de um composto é determinada pela química de seu grupo funcional e pela sua disposição no espaço tridimensional.

As células contêm um conjunto universal de moléculas pequenas

Existe uma coleção de aproximadamente mil moléculas orgânicas pequenas ($M_r \sim 100$ a ~ 500) diferentes dissolvidas na fase aquosa (citosol) das células, com concentração

intracelular na faixa de nanomolar a milimolar (ver Figura 15-4). (Consultar no Quadro 1-1 a explicação sobre as várias maneiras de se referir às massas moleculares.) Esses são os metabólitos centrais das principais rotas metabólicas que ocorrem em quase todas as células – isto é, os metabólitos e as rotas que foram conservados durante o curso da evolução. Essa coleção de moléculas inclui os aminoácidos comuns, nucleotídeos, açúcares e seus derivados fosforilados e ácidos mono, di e tricarbônicos. As moléculas podem ser polares ou carregadas, e são solúveis em água. Elas estão aprisionadas no interior das células porque a membrana plasmática é impermeável a elas, embora

QUADRO 1-1 Peso molecular, massa molecular e suas unidades corretas

Há duas maneiras comuns (e equivalentes) para descrever massa molecular, e as duas são usadas neste texto. A primeira é *peso molecular*, ou *massa molecular relativa*, denominada M_r . O peso molecular da substância é definido como a relação da massa da molécula da substância para um duodécimo da massa do carbono-12 (^{12}C). Visto que M_r é uma razão, ela é adimensional – não tem unidades associadas. A segunda é a *massa molecular*, denotada por m , simplesmente a massa da molécula, ou a massa molar, dividida pelo número de Avogadro. Essa massa molecular, m , é expressa em dátons (abreviado Da). Um dáton é equivalente a um duodécimo da massa do carbono-12; um quilodáton (kDa) é 1.000 dátons; um megadáton (MDa) é um milhão de dátons.

Considere, por exemplo, uma molécula com massa 1.000 vezes superior à da água. Pode-se dizer que essa molécula tem $M_r = 18.000$ ou $m = 18.000$ dátons. Pode-se também descrevê-la como “molécula com 18 kDa”. Entretanto, a expressão $M_r = 18.000$ dátons é incorreta. Outra unidade conveniente para descrever a massa de um único átomo ou molécula é a unidade de massa atômica (antes denominada u.m.a., agora geralmente descrita como u). Uma unidade de massa atômica (1 u) é definida como um duodécimo da massa do átomo do carbono-12. Experimentalmente, a medida da massa de um átomo de carbono-12 é $1,9926 \times 10^{-23}$ g, então $1 \text{ u} = 1,6606 \times 10^{-24}$ g. A unidade de massa atômica é conveniente para descrever a massa dos picos observados em espectrometria de massas (ver Capítulo 3, página 100).

transportadores de membrana específicos possam catalisar o deslocamento de algumas moléculas para dentro e para fora da célula ou entre compartimentos nas células eucarióticas. A ocorrência universal dos mesmos conjuntos de compostos nas células vivas reflete a conservação evolutiva das rotas metabólicas que se desenvolveram nas células primitivas.

Existem outras biomoléculas pequenas específicas de certos tipos de células ou organismos. Por exemplo, plantas vasculares contêm, além do conjunto universal, moléculas pequenas chamadas de **metabólitos secundários**, que exercem funções específicas para a vida da planta. Esses metabólitos incluem compostos que dão às plantas seus aromas e cores característicos, e compostos como morfina, quinino, nicotina e cafeína que são apreciados pelos seus efeitos fisiológicos em humanos, mas usados para outros propósitos pelas plantas.

O conjunto completo de moléculas pequenas em uma dada célula sob um conjunto específico de condições tem sido chamado de **metaboloma**, em analogia ao termo “genoma”. **Metabolômica** é a caracterização sistemática do metaboloma sob condições bem específicas (como após a administração de um fármaco ou de um sinal biológico como insulina).

As macromoléculas são os principais constituintes das células

Muitas moléculas biológicas são **macromoléculas**, polímeros com peso molecular acima de ~5.000 montados a partir de precursores relativamente simples. Polímeros mais curtos são chamados de **oligômeros** (do grego *oligos*, “poucos”). Proteínas, ácidos nucleicos e polissacarídeos são macromoléculas feitas de monômeros cujos pesos moleculares são 500 ou menos. A síntese de macromoléculas é a atividade que mais consome energia nas células. As macromoléculas podem ainda sofrer processamentos adicionais que resultam em complexos supramoleculares, formando unidades funcionais como os ribossomos. A Tabela 1-1 mostra as principais classes de biomoléculas em uma célula de *E. coli*.

TABELA 1-1 Componentes moleculares de uma célula de *E. coli*

	Porcentagem do peso total de célula	Número aproximado de espécies moleculares diferentes
Água	70	1
Proteínas	15	3.000
Ácidos nucleicos		
DNA	1	1-4
RNA	6	> 3.000
Polissacarídeos	3	10
Lipídeos	2	20
Subunidades monoméricas e intermediárias	2	500
Íons inorgânicos	1	20

As **proteínas**, que são polímeros longos de aminoácidos, constituem a maior fração (além da água) da célula. Algumas proteínas têm atividade catalítica e funcionam como enzimas; outras servem como elementos estruturais, receptores de sinal, ou transportadores que carregam substâncias específicas para dentro ou para fora das células. As proteínas são, talvez, as mais versáteis de todas as biomoléculas; um catálogo de suas mais variadas funções seria bem extenso. O conjunto de todas as proteínas em funcionamento em determinada célula é chamado de **proteoma** da célula, e **proteômica** é a caracterização sistemática dessa guarnição total de proteínas observadas em um conjunto específico de condições. Os **ácidos nucleicos**, DNA e RNA, são polímeros de nucleotídeos. Eles armazenam e transmitem a informação genética, e algumas moléculas de RNA apresentam também função estrutural e catalítica em complexos supramoleculares. O **genoma** é a sequência completa do DNA da célula (ou no caso do RNA viral, o seu RNA), e **genômica** é a caracterização da estrutura comparativa, função, evolução e mapeamento dos genomas. Os **polissacarídeos**, polímeros de açúcares simples como a glicose, apresentam três funções principais: depósitos de combustível de alto conteúdo energético, componentes estruturais rígidos da parede celular (em plantas e bactérias) e elementos no reconhecimento extracelular que se ligam a proteínas de outras células. Polímeros mais curtos de açúcares (oligosacarídeos) ligados a proteínas ou lipídeos na superfície da célula servem como sinais celulares específicos. O **glicoma** da célula é o conjunto de todas as moléculas contendo carboidratos. Os **lipídeos**, derivados de hidrocarbonetos e insolúveis em água, servem como componentes estruturais das membranas, depósitos de combustível de alto conteúdo energético, pigmentos e sinais intracelulares. O conjunto de todas as moléculas contendo lipídeos em uma célula constitui o seu **lipidoma**. Com a aplicação de métodos sensíveis e elevado poder de resolução (p. ex., espectrometria de massas), é possível distinguir e quantificar centenas e milhares desses componentes e, portanto, quantificar as suas variações em resposta às alterações das condições, sinais ou drogas. A biologia de sistemas é uma abordagem que tenta integrar a informação da genômica, proteômica, glicômica e lipidômica para fornecer uma descrição molecular de todas as atividades da célula sob um conjunto de condições, e as mudanças que ocorrem quando o sistema é perturbado por sinais externos, por certas situações ou por mutações.

Proteínas, polinucleotídeos e polissacarídeos apresentam um grande número de subunidades monoméricas e, como consequência, alto peso molecular – na faixa de 5.000 até mais de 1 milhão para proteínas, até vários *bilhões* para ácidos nucleicos e milhões para polissacarídeos como o amido. Moléculas de lipídeos individuais são muito menores (M_r entre 750 e 1.500) e não são classificadas como macromoléculas, mas podem associar-se não covalentemente formando estruturas muito grandes. Membranas celulares são formadas por grandes agregados não covalentes de moléculas de lipídeos e proteínas.

Dadas as sequências características de suas subunidades, ricas em informação, as proteínas e os ácidos nucleicos são muitas vezes referidos como **macromoléculas informativas**. Alguns oligossacarídeos, como observado anteriormente, também servem como moléculas informativas.

A estrutura tridimensional é descrita pela configuração e pela conformação

As ligações covalentes e os grupos funcionais das biomoléculas são, obviamente, essenciais para o seu funcionamento, como também é o arranjo dos constituintes atômicos das moléculas no espaço tridimensional – isto é, sua estereoquímica. Compostos contendo carbono normalmente existem como **estereoisômeros**, moléculas com as mesmas ligações químicas e mesma fórmula molecular, mas com diferentes **configurações**. Interações entre biomoléculas são invariavelmente **estereoespecíficas**, exigindo configurações específicas das moléculas interagentes.

A **Figura 1-18** mostra três maneiras de ilustrar a estereoquímica, ou configuração, das moléculas simples. O diagrama em perspectiva especifica a estereoquímica de forma inequívoca, mas o ângulo das ligações e os comprimentos das ligações centro a centro são mais bem representados pelos modelos de esfera e bastão. No modelo de volume atômico, o raio de cada “átomo” é proporcional ao seu raio de van der Waals, e os contornos do modelo definem o espaço ocupado pela molécula (o volume do espaço no qual os átomos das outras moléculas estão excluídos).

A configuração é conferida pela presença de (1) ligações duplas, em torno das quais existe pouca ou nenhuma liberdade de rotação, ou (2) pela presença de centros quirais, em torno dos quais grupos substituintes são arranjados em uma orientação específica. A característica que permite identificar estereoisômeros é o fato de não poderem ser intercon-

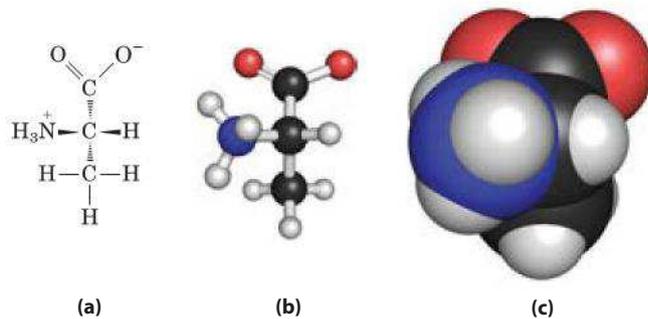


FIGURA 1-18 Representações das moléculas. Três maneiras de representar a estrutura do aminoácido alanina (mostrado na forma iônica encontrada em pH neutro). **(a)** Fórmula estrutural em perspectiva: uma cunha sólida (\rightarrow) representa uma ligação na qual o átomo se projeta para fora do plano do papel, na direção do leitor; a cunha tracejada (\dashrightarrow) representa a ligação estendida para trás do plano do papel. **(b)** Modelo de esfera e bastão, mostrando os comprimentos relativos das ligações e os ângulos das ligações. **(c)** Modelo de volume atômico, no qual cada átomo é mostrado com seu raio de van der Waals relativo correto.

vertidos sem quebrar temporariamente uma ou mais ligações covalentes. A **Figura 1-19a** mostra a configuração do ácido maleico e seu isômero, ácido fumárico. Esses compostos são **isômeros geométricos**, ou **isômeros cis-trans**, que diferem no arranjo de seus grupos substituintes com respeito à ligação dupla rígida (não rotativa) (do latim *cis*, “neste lado” – grupos com ligações duplas do mesmo lado; *trans*, “através de” – grupos em lados opostos). O ácido ma-

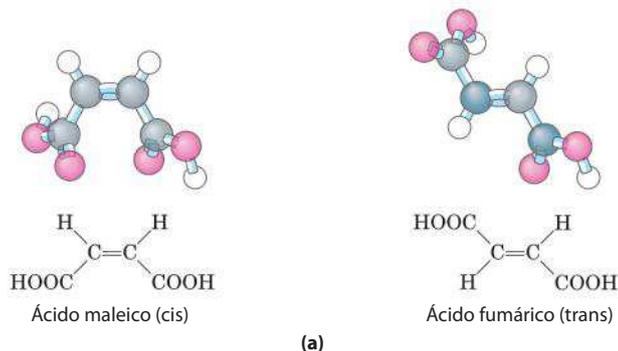
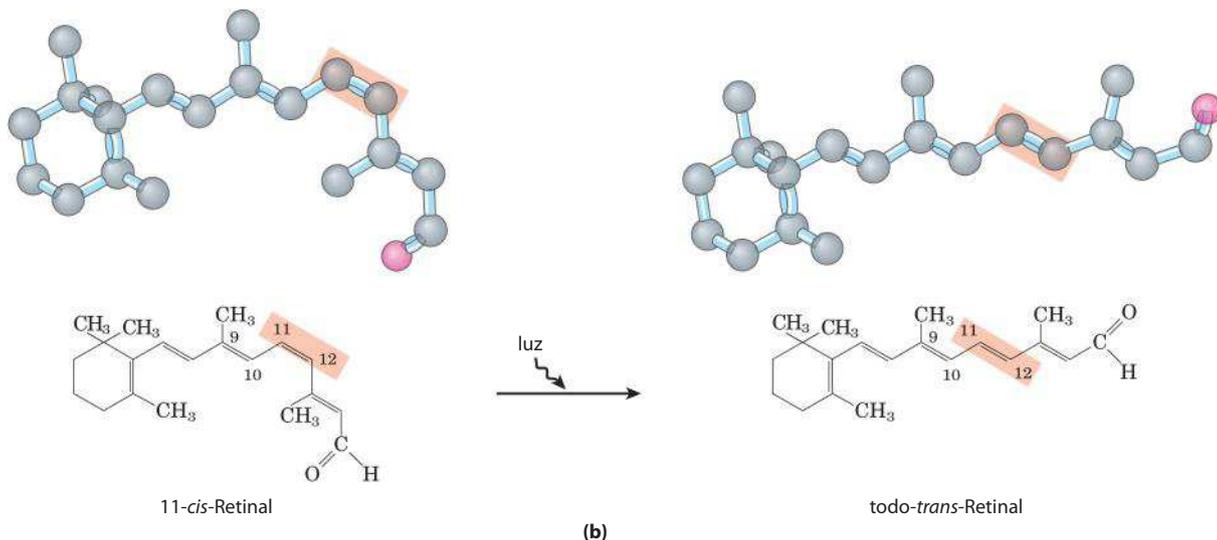


FIGURA 1-19 Configuração de isômeros geométricos. **(a)** Isômeros como o ácido maleico (maleato em pH 7) e o ácido fumárico (fumarato) não podem ser interconvertidos sem quebrar ligações covalentes, o que requer o gasto de muito mais energia do que a média da energia cinética das moléculas a temperaturas fisiológicas. **(b)** Na retina dos vertebrados, o evento inicial na detecção de luz é a absorção da luz visível pelo 11-*cis*-retinal. A energia da luz absorvida (em torno de 250 kJ/mol) converte 11-*cis*-retinal em retinal todo *trans*, provocando mudanças na célula da retina, o que desencadeia o impulso nervoso. (Note que os átomos de hidrogênio são omitidos nos modelos de esfera e bastão.)



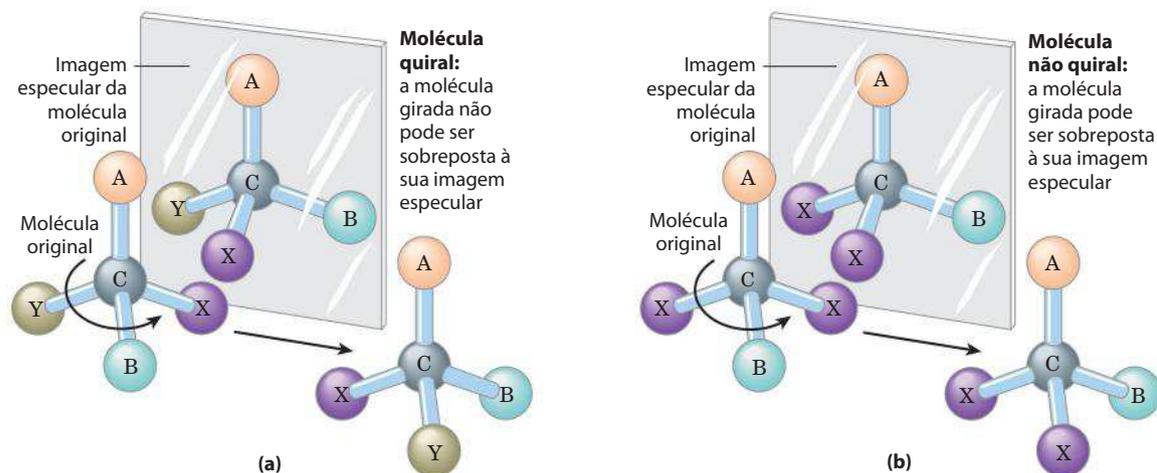


FIGURA 1-20 Assimetria molecular: moléculas quirais e não quirais. (a) Quando um átomo de carbono tem quatro grupos substituintes diferentes (A, B, X, Y), estes podem estar arranjados de duas maneiras, que representam imagens especulares não sobreponíveis (enantiômeros). O átomo de carbono assimétrico é chamado de átomo quiral ou centro quiral. (b) Quando um carbono tetraédrico tem somente três grupos diferentes (isto é,

o mesmo grupo ocorre duas vezes), somente uma configuração é possível e a molécula é simétrica ou não quiral. Neste caso, a molécula tem sua imagem superposta na imagem especular: a molécula do lado esquerdo pode girar no sentido anti-horário (quando vista de cima para baixo na direção da ligação de A com C) para formar a molécula vista no espelho.

leico (maleato no pH neutro do citoplasma) é o isômero *cis*, e o ácido fumárico (fumarato), o isômero *trans*; cada um dos compostos é bem definido e eles podem ser separados um do outro, cada um possuindo propriedades químicas únicas. Um sítio de ligação (p. ex., em uma enzima) complementar a uma dessas moléculas não será complementar à outra, o que explica por que esses dois compostos têm papéis biológicos distintos apesar de sua constituição química similar.

No segundo tipo de estereoisômeros, os quatro diferentes substituintes ligados a um átomo de carbono tetraédrico podem ser arranjados em duas formas espaciais distintas – isto é, têm duas configurações (**Figura 1-20**) – produzindo dois estereoisômeros com propriedades químicas semelhantes ou idênticas, porém diferindo em certas propriedades físicas e biológicas. Um átomo de carbono com quatro substituintes

diferentes é considerado assimétrico, e carbonos assimétricos são chamados de **centros quirais** (do grego *chiros*, “mão”; alguns estereoisômeros estão estruturalmente relacionados da mesma forma que a mão direita está relacionada com a esquerda). Uma molécula com somente um carbono quiral pode ter dois estereoisômeros; quando dois ou mais (*n*) carbonos quirais estão presentes, então podem existir 2^n estereoisômeros. Estereoisômeros que são imagens especulares um do outro são chamados de **enantiômeros** (Figura 1-20). Pares de estereoisômeros que não são imagens especulares um do outro são chamados de **diastereoisômeros** (Figura 1-21).

Como Louis Pasteur pela primeira vez observou em 1843 (Quadro 1-2), os enantiômeros têm reatividades químicas quase idênticas, mas diferem em uma propriedade física bem característica: sua interação com a luz polarizada. Em

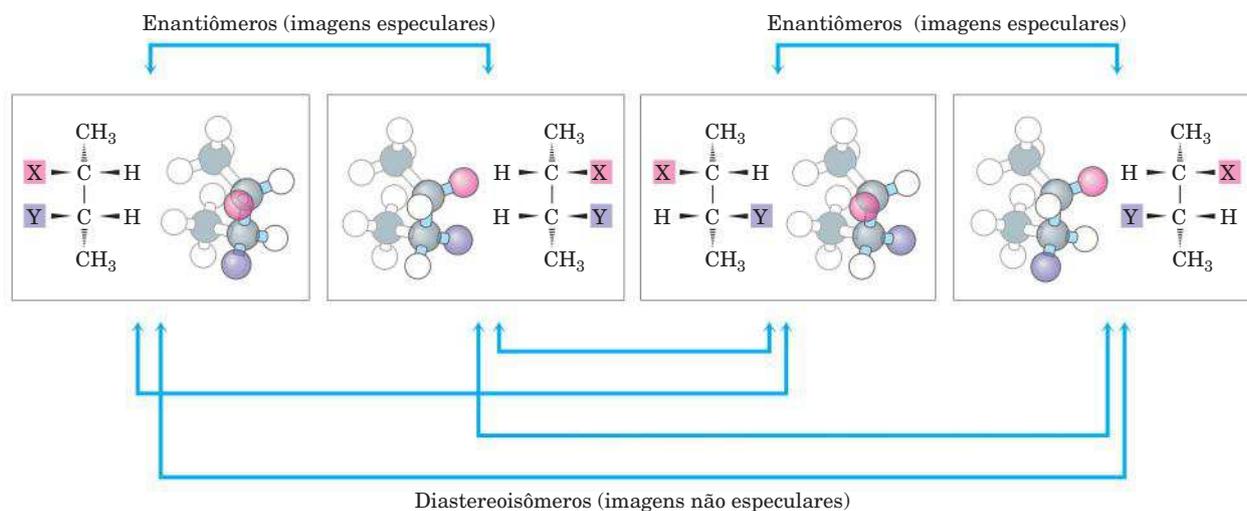


FIGURA 1-21 Enantiômeros e diastereoisômeros. Existem quatro diferentes estereoisômeros de 2,3-butanodiol ($n = 2$ carbonos assimétricos, consequentemente $2^n = 4$ estereoisômeros). Cada um é mostrado em um retângulo com a fórmula em perspectiva e o modelo de esfera e

bastão, que foi girado para a visualização de todos os grupos. Dois pares de estereoisômeros são imagens especulares um do outro, ou enantiômeros. Outros pares não são imagens especulares, sendo diastereoisômeros.

QUADRO 1-2 Louis Pasteur e atividade óptica: *In Vino, Veritas*

Louis Pasteur descobriu o fenômeno da **atividade óptica** em 1843, durante sua investigação sobre os sedimentos cristalinos que se acumulavam nos barris de vinho (forma de ácido tartárico chamado de ácido paratartárico – também chamado de ácido racêmico, do latim *racemus*, “cacho de uvas”). Ele usou pinças finas para separar dois tipos de cristais idênticos em forma, mas com imagem especular um do outro. Ambos os tipos provaram ter todas as propriedades químicas do ácido tartárico, mas em solução um tipo gira a luz plano-polarizada para a esquerda (levorrotatório) e o outro para a direita (dextrorrotatório). Posteriormente, Pasteur descreveu o experimento e sua interpretação:



Louis Pasteur, 1822-1895

Em corpos isoméricos, os elementos e as proporções nas quais eles são combinados são os mesmos, somente o arranjo dos átomos é diferente... Sabe-se, por um lado, que os arranjos moleculares dos dois ácidos tartáricos são assimétricos, e, por outro lado, que esses arranjos são absolutamente idênticos, exceto que exibem assimetria em direções opostas. Estariam os átomos do ácido dextro agrupados em forma de espiral dextrógira? Ou estariam dispostos nas arestas de um tetraedro irregular? Ou estariam dispostos em um ou outro arranjo assimétrico citado? Não se sabe.*

Agora se sabe. Estudos de cristalografia por raios X em 1951 confirmaram que as formas levorrotatória e dextrorrotatória do ácido tartárico são imagens especulares uma da outra no nível molecular e estabeleceram a configuração absoluta de cada uma (Figura Q-1). A mesma abordagem foi usada para demonstrar que, embora o aminoácido alanina tenha duas formas estereoisoméricas (designadas D e L), nas proteínas a alanina existe exclusivamente em uma forma (o isômero L; ver Capítulo 3).

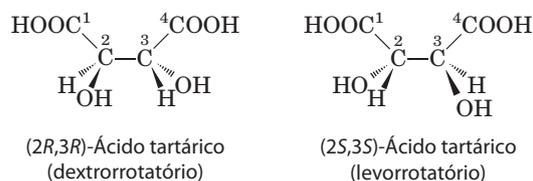
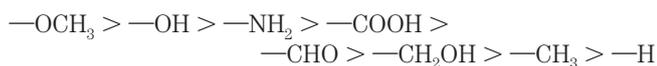


FIGURA Q-1 Pasteur separou cristais de dois estereoisômeros de ácido tartárico e mostrou que soluções separadas de cada uma das formas fazem girar luz polarizada na mesma magnitude, porém em direções opostas. Estas formas dextrorrotatória e levorrotatória foram mais tarde demonstradas como os isômeros (R,R) e (S,S) representados aqui. O sistema RS de nomenclatura é explicado no texto.

*Da palestra de Pasteur's na Sociéty Chimique de Paris em 1883, citado em DuBos, R. (1976) *Louis Pasteur: Free Lance of Science*, p. 95, Charles Scribner's Sons, New York.

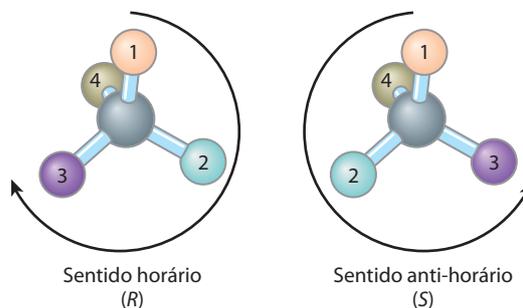
soluções separadas, dois enantiômeros giram o plano da luz polarizada em direções opostas, mas uma solução contendo concentrações equimolares de cada enantiômero (**mistura racêmica**) mostra atividade óptica rotatória nula. Compostos sem centros quirais não causam a rotação do plano de polarização da luz plano-polarizada.

CONVENÇÃO-CHAVE: Dada a importância da estereoquímica nas reações entre biomoléculas (ver adiante), os bioquímicos são obrigados a dar nome e a representar a estrutura de cada biomolécula de forma que sua estereoquímica seja inequívoca. Para compostos com mais de um centro quiral, a nomenclatura mais usada é a do sistema RS. Nesse sistema, a cada grupo funcional ligado a um carbono quiral é designada uma escala de prioridade. As prioridades de alguns substituintes comuns são:

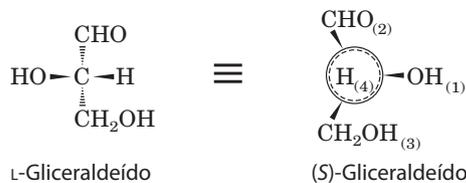


Para nomeação no sistema RS, o átomo quiral é visto com o grupo de mais baixa prioridade (grupo 4 no diagrama seguinte) apontando para trás da página a partir do observador. Se a prioridade dos outros três grupos (1 a 3) decresce no

sentido horário, então a configuração é (R) (do latim *rectus*, “direito”); se decresce no sentido anti-horário, então a configuração é (S) (do latim *sinister*, “esquerdo”). Dessa maneira, cada carbono quiral é designado como (R) ou (S), e a inclusão dessas designações no nome do composto fornece descrição inequívoca da estereoquímica de cada centro quiral.



Outro sistema de nomenclatura para estereoisômeros, o sistema D e L, é descrito no Capítulo 3. A molécula com um centro quiral único (dois isômeros de gliceraldeído, p. ex.) pode ser nomeada por qualquer um dos sistemas.



Já a **conformação** molecular é diferente da configuração molecular, pois os grupos são livres para assumir diferentes posições no espaço, sem quebrar nenhuma ligação, por causa da liberdade de rotação em torno das ligações simples. Em hidrocarbonetos simples como o etano, por exemplo, há quase completa liberdade de rotação em torno da ligação C—C. Muitas conformações diferentes e interconvertíveis de etano são possíveis, dependendo do grau de rotação (**Figura 1-22**). Mas duas conformações são de especial interesse: a escalonada, que é mais estável do que todas as outras e, portanto, a predominante, e a eclipsada, que é a menos estável. Essas duas formas conformacionais não podem ser isoladas uma da outra, pois são facilmente interconvertíveis. Entretanto, a substituição de um ou mais átomos de hidrogênio em cada carbono por um grupo funcional que seja muito grande ou carregado eletricamente restringe a liberdade de rotação em torno da ligação C—C. Isso limita o número de conformações estáveis do derivado do etano, por exemplo.

As interações entre as biomoléculas são estereoespecíficas

Quando biomoléculas interagem, o “encaixe” entre elas tem de ser estereoquimicamente correto. A estrutura tridimensional de biomoléculas grandes e pequenas – a combinação de configuração e conformação – é de máxima importância nas suas interações biológicas: reagente com sua enzima, hormônio com seu receptor na superfície da célula e um antígeno com seu anticorpo específico, por exemplo (**Figura**

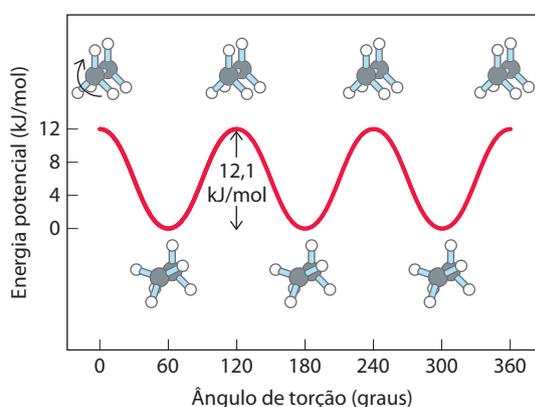


FIGURA 1-22 Conformações. Muitas conformações do etano são possíveis devido à liberdade de rotação em torno da ligação C—C. No modelo de esfera e bastão, quando o átomo de carbono frontal (sob o ponto de vista do leitor) é girado com seus três hidrogênios em relação ao átomo de carbono de trás, então a energia potencial da molécula aumenta ao máximo na forma completamente eclipsada (nos ângulos de 0° , 120° , etc.) e depois diminui ao mínimo na forma totalmente escalonada (ângulos de torção de 60° , 180° , etc.). Devido ao fato de as diferenças de energia serem suficientemente pequenas para permitir uma interconversão muito rápida entre as duas formas (milhões de vezes por segundo), as formas eclipsada e escalonada não podem ser isoladas uma da outra.

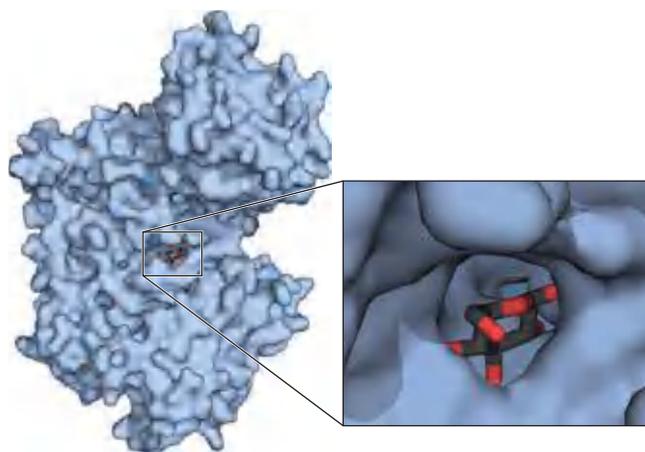


FIGURA 1-23 Encaixe complementar entre a macromolécula e uma molécula pequena. A molécula de glicose se encaixa em uma cavidade na superfície da enzima hexocinase (PDB ID 3B8A) e é mantida nesta orientação por várias interações não covalentes entre a proteína e o açúcar. Esta representação da molécula de hexocinase é produzida com o auxílio de um *software* que calcula a forma da superfície externa de uma macromolécula, definida pelo raio de van der Waals de todos os átomos da molécula ou pelo método do “volume de exclusão do solvente”, que é o volume onde uma molécula de água não consegue penetrar.

1-23). O estudo da estereoquímica biomolecular, com métodos físicos precisos, é uma parte importante da pesquisa moderna da estrutura celular e da função bioquímica.

Nos organismos vivos, as moléculas quirais normalmente estão presentes em somente uma de suas formas quirais. Por exemplo, nas proteínas os aminoácidos ocorrem somente como isômeros L e a glicose ocorre somente como isômero D. (As convenções para a denominação de estereoisômeros de aminoácidos estão descritas no Capítulo 3, e para açúcares, no Capítulo 7. O sistema RS, descrito anteriormente, é mais usado para algumas biomoléculas.) Em contrapartida, quando um composto com um átomo de carbono assimétrico é quimicamente sintetizado em laboratório, então a reação em geral produz todas as formas quirais possíveis: uma mistura de formas D e L, por exemplo. Células vivas produzem somente uma forma quiral de uma dada biomolécula, porque as enzimas que as sintetizam também são quirais.

Estereoespecificidade, a capacidade de distinguir entre estereoisômeros, é uma propriedade das enzimas e de outras proteínas, sendo um aspecto característico da lógica molecular das células vivas. Se o sítio de ligação de uma proteína é complementar a um isômero do composto quiral, então ele não será complementar ao outro isômero, da mesma forma que a luva para a mão esquerda não se ajusta à mão direita. Alguns exemplos marcantes da capacidade dos sistemas biológicos de distinguir estereoisômeros são mostrados na **Figura 1-24**.

As classes comuns de reações químicas encontradas na bioquímica estão descritas no Capítulo 13, a título de introdução às reações do metabolismo.

RESUMO 1.2 Fundamentos químicos

- ▶ Devido a sua versatilidade de ligação, o carbono pode produzir amplas coleções de estruturas carbono-carbono com uma grande variedade de grupos funcionais;

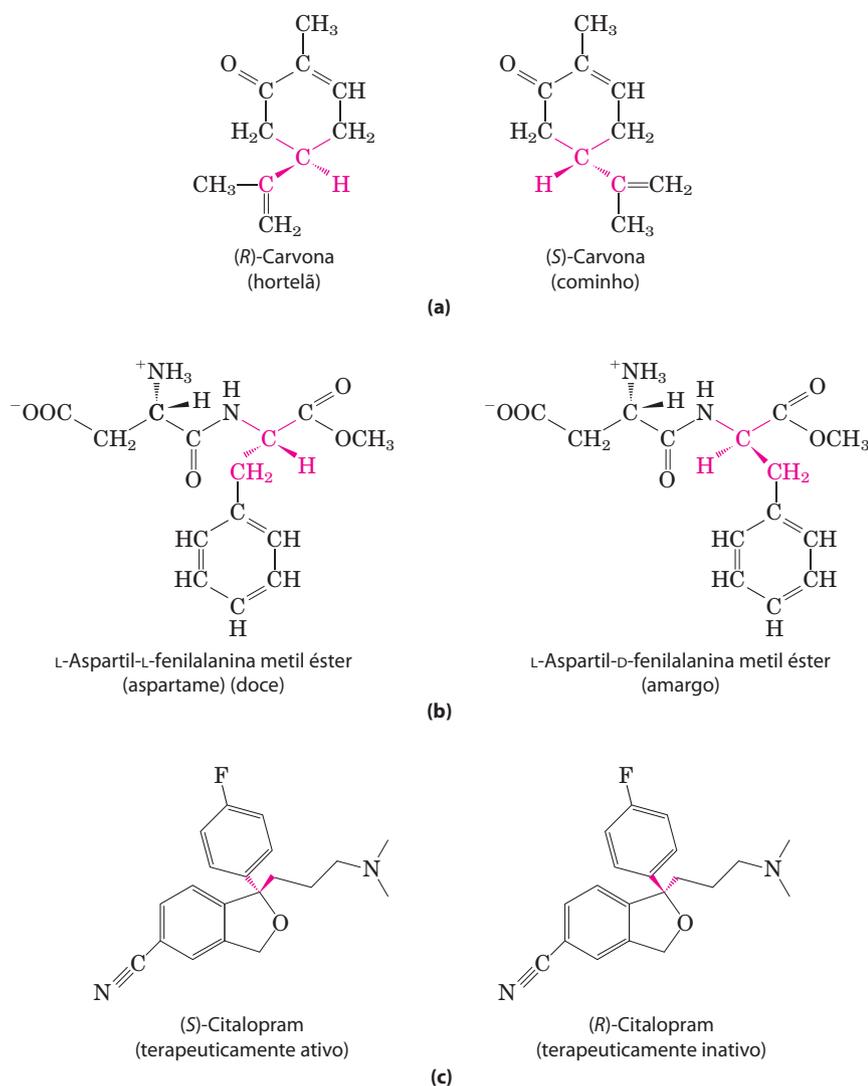


FIGURA 1-24 Estereoisômeros têm diferentes efeitos em humanos. **(a)** Dois estereoisômeros de carvona: (*R*)-carvona (isolado do óleo de hortelã) têm o cheiro característico da hortelã; (*S*)-carvona (isolado do óleo de sementes de cominho) tem o cheiro de cominho. **(b)** O aspartame, adoçante artificial, é facilmente distinguível, pelos receptores de gosto, do seu estereoisômero de gosto amargo, apesar de os dois diferirem apenas pela configuração de um dos seus dois carbonos quirais. **(c)** O medicamento antidepressivo citalopram (nome comercial Celexa), inibidor seletivo da recaptação da serotonina, é uma mistura racêmica dos dois estereoisômeros, mas somente (*S*)-citalopram tem efeito terapêutico. A preparação estereoisômicamente pura de (*S*)-citalopram (oxalato de citalopram) é vendida sob o nome comercial de Lexapro. Como se pode prever, a dose efetiva de Lexapro é a metade da dose efetiva de Celexa.

esses grupos conferem às biomoléculas as suas propriedades químicas e biológicas.

- ▶ Um conjunto universal de aproximadamente mil moléculas pequenas é encontrado em células vivas; a interconversão dessas moléculas nas rotas metabólicas centrais se conservou ao longo da evolução.
- ▶ Proteínas e ácidos nucleicos são polímeros lineares feitos de subunidades monoméricas simples; suas sequências contêm as informações que fornecem a cada molécula sua estrutura tridimensional e suas funções biológicas.
- ▶ A configuração molecular pode ser alterada somente mediante quebra de ligações covalentes. Para um átomo de carbono com quatro substituintes diferentes (carbono quiral), os grupos substituintes podem ser arranjados em duas diferentes formas, gerando estereoisômeros com propriedades distintas. Somente um dos estereoisômeros é biologicamente ativo. A conformação molecular é a disposição dos átomos no espaço que pode ser mudada por rotação em torno de ligações simples, sem quebrar ligações covalentes.
- ▶ Interações entre moléculas biológicas são quase invariavelmente estereoespecíficas: elas requerem um ajuste

próximo entre as estruturas complementares das moléculas interagentes.

Término da leitura avançada

1.3 Fundamentos físicos

Células e organismos vivos precisam realizar trabalho para se manterem vivos e se reproduzir. As reações de síntese que ocorrem dentro das células, como processos de síntese em uma fábrica, exigem o consumo de energia. O consumo de energia também é necessário para o movimento de uma bactéria, de um velocista olímpico, para o brilho de um vaga-lume ou para a descarga elétrica de um peixe elétrico. O armazenamento e a expressão de informação requerem energia, sem a qual estruturas ricas em informação inevitavelmente se tornam desordenadas e sem sentido.

No curso da evolução, as células desenvolveram mecanismos altamente eficientes para aproveitar a energia, obtida da luz solar ou de combustíveis químicos nos vários processos que requerem energia para ser realizados. Um dos objetivos da bioquímica é compreender, em termos químicos e quantitativos, os meios pelos quais a energia é extraída, armazenada e canalizada para trabalho útil nas cé-

outros aspectos de nossa bioquímica. Tem se tentado associar fatores genéticos a uma gama de características comportamentais.

Assim como as deficiências vitamínicas e as doenças genéticas revelaram princípios fundamentais da bioquímica e da biologia, pesquisas de variações no comportamento e sua relação com fatores genéticos e bioquímicos são fontes potenciais de grandes ideias sobre os mecanismos do cérebro. Por exemplo, pesquisas de drogadição têm revelado circuitos neurais e vias bioquímicas que influenciam fortemente aspectos do comportamento. Desvendar a relação entre a biologia e o comportamento é um dos grandes desafios da ciência moderna, e a bioquímica está fornecendo alguns dos conceitos e ferramentas mais importantes para esta empreitada.

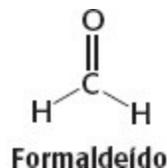
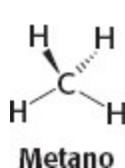
Início da leitura Básica

Apêndice | Visualização das estruturas moleculares 1: pequenas moléculas

Os autores de um livro-texto de bioquímica encaram o problema de tentar representar moléculas tridimensionais na forma bidimensional disponível na página impressa. A relação entre as estruturas tridimensionais das biomoléculas e suas funções biológicas será discutida extensamente ao longo deste livro. Em função disso, faremos uso frequente de representações que, embora sejam impressas em duas dimensões por questões de necessidade, enfatizam a estrutura tridimensional das moléculas.

Representações estereoquímicas

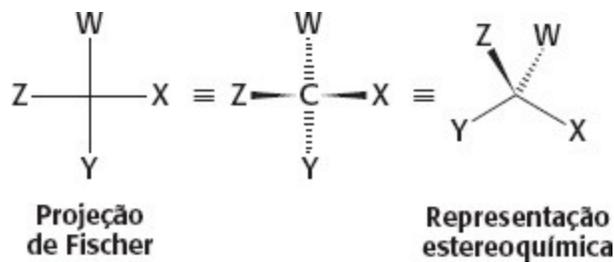
A maioria das fórmulas químicas neste livro é delineada da maneira mais acurada possível, para demonstrar a organização geométrica dos átomos, cruciais para as ligações e reatividade químicas. Por exemplo, o átomo de carbono no metano é tetraédrico, com os ângulos do H–C–H de $109,5^\circ$, enquanto o átomo de carbono no formaldeído tem ângulos de ligação de 120° .



Para ilustrar a *estereoquímica* correta dos carbonos tetraédricos, cunhas serão utilizadas para representar a direção de uma ligação para dentro ou fora do plano da página. Uma cunha sólida, com a extremidade larga distante do carbono, representa uma ligação que se aproxima do leitor, fora do plano. Uma cunha tracejada, com sua extremidade larga próxima ao átomo de carbono, representa uma ligação distante do leitor, atrás do plano da página. As duas ligações restantes são representadas como linhas retas.

Representações de Fischer

Embora representem a estrutura verdadeira de um composto, as estruturas estereoquímicas são geralmente difíceis de desenhar rapidamente. Um método alternativo menos representativo das estruturas com um centro de carbono tetraédrico se baseia no uso das *projeções de Fischer*.



Em uma projeção de Fischer, as ligações com o carbono central são representadas por linhas horizontais e verticais dos átomos substitutivos para o átomo de carbono, o qual se assume estar no centro da cruz. Por convenção, assume-se que as ligações horizontais se projetam para fora da página, em direção ao leitor, enquanto as ligações verticais afastam-se do leitor.

Modelos moleculares de pequenas moléculas

Para representar a arquitetura molecular de pequenas moléculas em detalhes, dois tipos de modelos serão geralmente utilizados: compacto e esferas e bastões. Estes modelos exibem as estruturas no nível atômico.

1. *Modelos de preenchimento espacial.* Os modelos de preenchimento espacial são os mais realistas. O tamanho e a posição de um átomo em um modelo de preenchimento espacial são determinados pelas suas propriedades de ligação e pelo raio van der Waals, ou pela distância de contato. O raio van der Waals descreve o quanto dois átomos podem se aproximar um do outro quando eles não estão ligados covalentemente. As cores do modelo são estabelecidas por convenção.

Carbono, preto Hidrogênio, branco Nitrogênio, azul Oxigênio, vermelho Enxofre, amarelo Fósforo, violeta

Modelos de preenchimento espacial de diversas moléculas simples são exibidos na Figura 1.21.

2. *Modelos em esferas e bastões.* Modelos em esferas e bastões não são tão realísticos quanto os modelos de preenchimento espacial, porque os átomos são representados como esferas de raios menores que seus raios de van der Waals. No entanto, a organização das ligações é mais facilmente visível, uma vez que as ligações são explicitamente representadas como bastões. Em uma ilustração, o estreitamento do bastão, representando paralaxe, informa qual par de átomos ligados está mais próximo do leitor. Um modelo esfera e bastão mostra uma estrutura complexa mais claramente do que o modelo de preenchimento espacial. Modelos em esfera e bastão de várias moléculas simples estão demonstrados na Figura 1.21.

Modelos moleculares para representar grandes moléculas serão discutidos no apêndice do Capítulo 2.

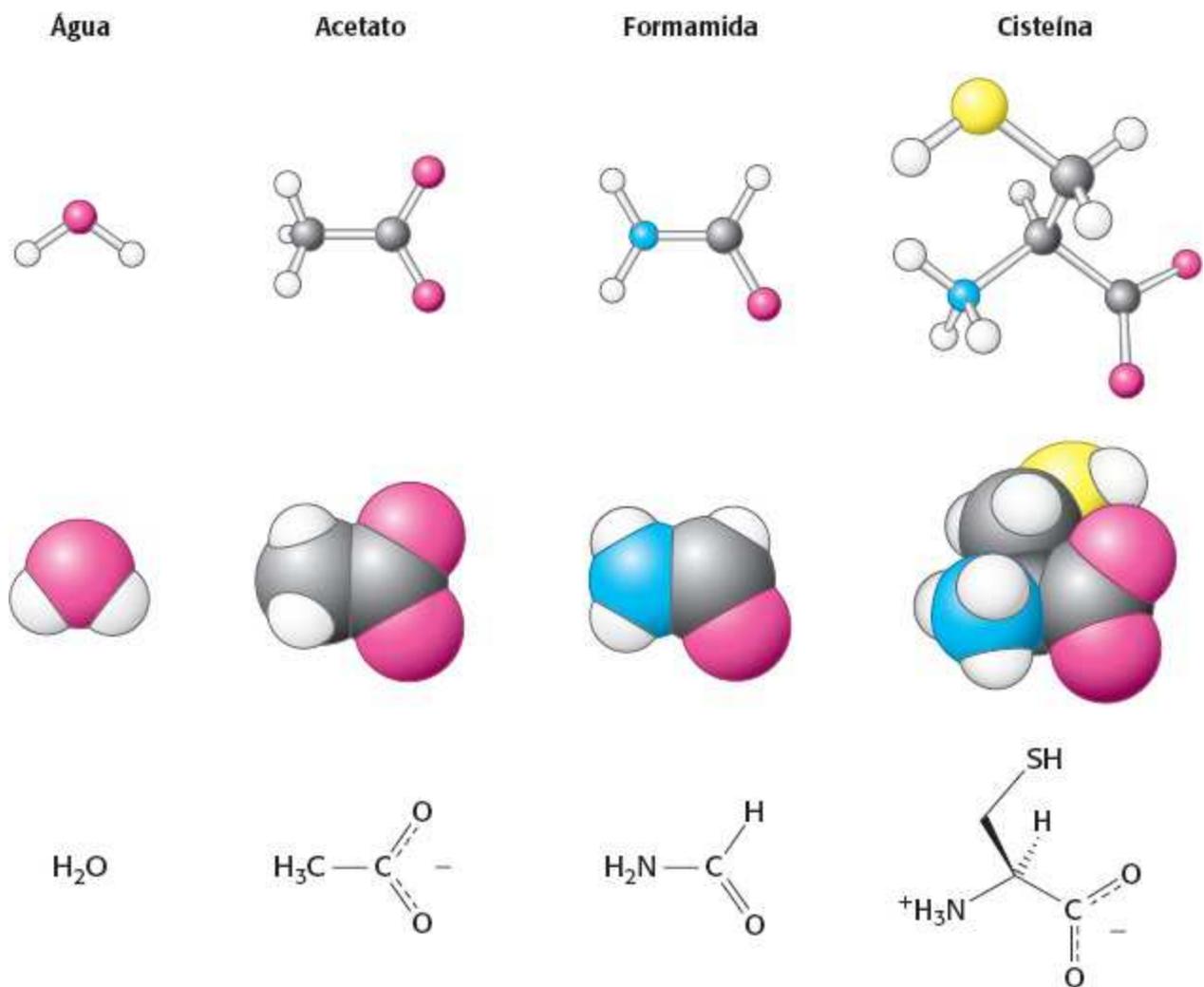


Figura 1.21 Representações moleculares. Estão representadas as fórmulas estruturais (embaixo), modelos em esfera e bastão (meio) e representações compactas (topo) de moléculas selecionadas. Preto = carbono, vermelho = oxigênio, branco = hidrogênio, amarelo = enxofre, azul = nitrogênio.

Término da leitura Básica

Palavras-chave

ácido desoxirribonucleico (DNA) (p. 4)
Archaea (p. 5)
 aminoácido (p. 20)
 Bacteria (p. 5)
 código genético (p. 21)
 dupla hélice (p. 7)
 efeito hidrofóbico (p. 11)
 energia livre (energia livre de Gibbs) (p. 14)
 entalpia (p. 13)
 entropia (p. 13)
 estrutura de ressonância (p. 9)
 eucarionte (p. 5)
Eukaria (p. 5)
 interação de van der Waals (p. 10)
 interação eletrostática (p. 9)
 interação hidrofóbica (p. 12)
 ligação covalente (p. 7)
 macromolécula biológica (p. 4)
 metabólito (p. 4)

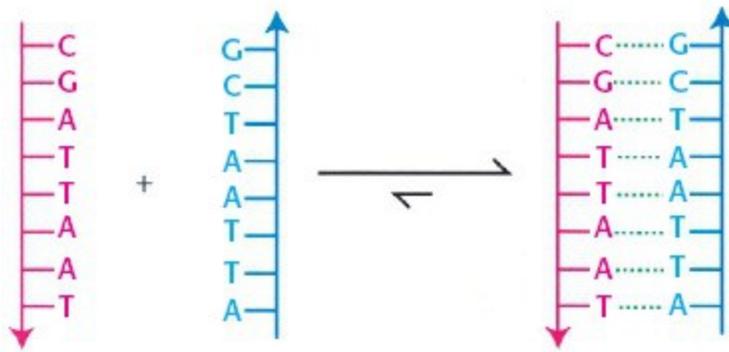


Figura 1.8 Formação da dupla hélice. Quando duas fitas de DNA, com seqüências complementares, são misturadas, elas se reúnem espontaneamente para formar uma dupla hélice.

Quais forças impelem as duas fitas de DNA a se ligarem uma á outra? Para analisar esta reação de ligação, devemos considerar vários fatores: os tipos de interações e ligações em sistemas bioquímicos e o balanço energético da reação. Devemos considerar também a influência das condições das soluções – em particular, as conseqüências das reações ácido-base.

Início leitura Básica

Ligações covalentes e não covalentes são importantes para a estrutura e a estabilidade das moléculas biológicas

Os átomos interagem uns com os outros por ligações químicas. Estas ligações incluem as ligações covalentes que definem a estrutura das moléculas, assim como uma variedade de ligações não covalentes que têm grande importância para a bioquímica.

Unidades de distância e energia

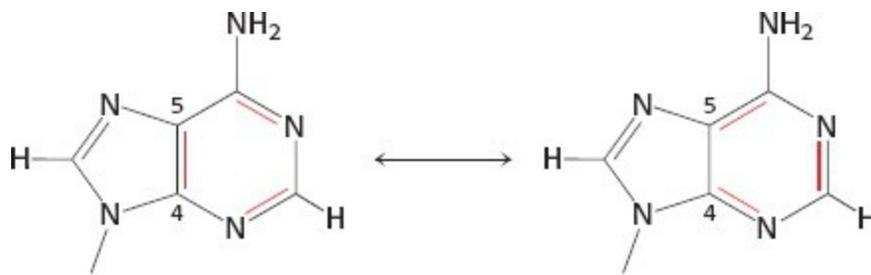
Distâncias interatômicas e comprimentos de ligações são normalmente medidos em unidades de Angstroms (Å):

$$1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m} = 10^{-8} \text{ cm} = 0,1 \text{ nm}$$

Diversas unidades de energia são comumente utilizadas. Um joule (J) é a quantidade de energia necessária para mover um metro contra uma força de um newton. Um quilojoule (kJ) é igual a 1.000 joules. Uma caloria é a quantidade de energia necessária para aumentar a temperatura de um grama de água em um grau Celsius. Uma quilocaloria (kcal) é igual a 1.000 calorias. Um joule é igual a 0,239 joules.

Ligações covalentes. As ligações mais fortes são as ligações covalentes, como as ligações que mantêm os átomos juntos dentro das bases individuais mostradas anteriormente. Uma ligação covalente é formada pelo compartilhamento de um par de elétrons entre átomos adjacentes. Uma ligação covalente típica carbono-carbono (C—C) tem um comprimento de 1,54 Å e uma energia de ligação de 355 kJ mol⁻¹ (85 kcal mol⁻¹). Como as ligações covalentes são muito fortes, uma energia considerável deve ser despendida para quebrá-las. Mais de um par de elétrons pode ser compartilhado entre dois átomos para formar uma ligação covalente múltipla. Por exemplo, três das bases da Figura 1.6 incluem as ligações duplas carbono-oxigênio (C=O). Tais ligações são ainda mais fortes que as ligações C—C, com energias de ligação de aproximadamente 730 kJ mol⁻¹ (175 kcal mol⁻¹) e são um pouco mais curtas.

Para algumas moléculas, mais de um padrão de ligação covalente pode ser representado. Por exemplo, as ligações da adenina podem ser representadas de duas maneiras equivalentes chamadas *estruturas de ressonância*.

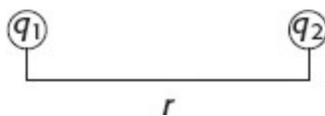


Essas estruturas da adenina retratam disposições alternativas de ligações simples e duplas que são possíveis dentro de um mesmo arcabouço estrutural. As estruturas de ressonância estão mostradas conectadas por uma flecha com duas pontas. A estrutura verdadeira da adenina é composta de suas duas estruturas de ressonância. A estrutura composta manifesta-se por meio do comprimento das ligações, como a ligação que une os carbonos C-4 e C-5. O comprimento observado de 1,40 Å está entre o esperado para uma ligação simples entre C–C (1,54 Å) e o de uma ligação dupla C=C (1,34 Å). Uma molécula que pode ser representada com várias estruturas de ressonância de energias aproximadamente iguais tem maior estabilidade do que uma molécula sem estruturas múltiplas de ressonância.

Ligações não covalentes. Ligações não covalentes são mais fracas do que ligações covalentes, mas são cruciais para os processos bioquímicos como a formação da dupla hélice. Quatro tipos fundamentais de ligações não covalentes são as *interações eletrostáticas*, *pontes de hidrogênio*, *interações de van der Waals* e *interações hidrofóbicas*. Elas diferem em geometria, força e especificidade. Além disso, estas ligações são afetadas de formas consideravelmente diferentes pela presença de água. Consideraremos as características de cada tipo:

1. *Interações eletrostáticas.* Um grupo carregado de uma molécula pode atrair um grupo com carga oposta em outra molécula. A energia de uma interação eletrostática é dada pela *lei de Coulomb*:

$$E = kq_1q_2/Dr$$



Em que E é a energia, q_1 e q_2 são as cargas nos dois átomos (em unidades de carga eletrônica), r é a distância entre os dois átomos (em angstroms), D é a constante dielétrica (que leva em consideração os efeitos do meio interveniente) e k é a constante de proporcionalidade ($k = 1.389$, para unidades de energia em quilojoules por mol ou 332 para energias em quilocalorias por mole).

Por convenção, uma interação de atração tem energia negativa. A interação eletrostática entre dois íons com cargas unitárias opostas separados por 3 Å em água (que tem uma constante dielétrica de 80) tem a energia de $-5,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-1,4 \text{ kcal mol}^{-1}$). Observe como é importante a constante dielétrica do meio: para os mesmos íons, separados por 3 Å, em um solvente polar como o hexano (que tem uma constante dielétrica de 2), a energia da interação é de -232 kJ mol^{-1} ($-55 \text{ kcal mol}^{-1}$).



Figura 1.9 Pontes de hidrogênio. As pontes de hidrogênio são mostradas por linhas tracejadas verdes. As posições das cargas parciais (δ^+ e δ^-) também são mostradas.

2. Pontes de hidrogênio. Estas interações são fundamentalmente interações eletrostáticas. As pontes de hidrogênio são responsáveis pelo pareamento de bases específico na dupla hélice de DNA. O átomo de hidrogênio em uma ponte de hidrogênio é parcialmente compartilhado por dois átomos eletronegativos como o nitrogênio e o oxigênio. O *doador de ponte de hidrogênio* é o grupo que inclui tanto o átomo ao qual o hidrogênio se liga mais fortemente quanto o próprio hidrogênio, enquanto o *aceptor de ponte de hidrogênio* é o átomo ligado mais fracamente ao átomo de hidrogênio (Figura 1.9). O átomo eletronegativo ao qual o átomo de hidrogênio está ligado covalentemente afasta o elétron do hidrogênio, que “ganha” uma carga parcial positiva (δ^+). Deste modo, o átomo de hidrogênio pode interagir com um átomo que possua uma carga parcial negativa (δ^-) por meio de uma interação eletrostática.

As pontes de hidrogênio são muito mais fracas que as ligações covalentes. Elas têm a energia variando entre 4 e 20 kJ mol⁻¹ (de 1 a 5 kcal mol⁻¹). As pontes de hidrogênio são um pouco maiores que as ligações covalentes; a distância de suas ligações (medida a partir do átomo de hidrogênio) varia entre 1,5 Å e 2,6 Å; logo, uma distância que varia entre 2,4 Å e 3,5 Å separa os átomos não hidrogênio, em uma ponte de hidrogênio. As pontes de hidrogênio mais fortes tendem a ser retas, de modo que a ligação entre o doador da ponte de hidrogênio, o átomo de hidrogênio e o aceptor de ponte encontra-se ao longo de uma linha reta. As pontes de hidrogênio são responsáveis por muitas das propriedades que fazem da água um solvente tão especial, como será descrito.

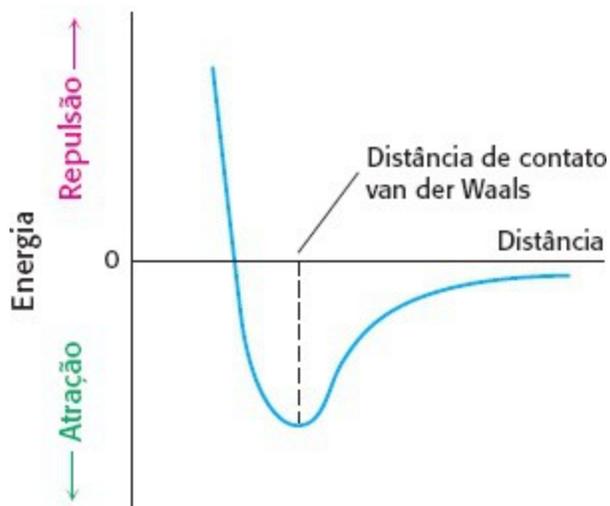
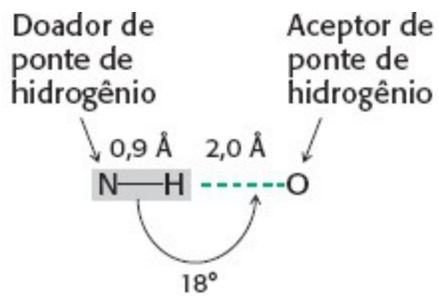
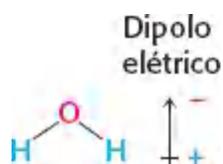


Figura 1.10 Energia de uma interação van der Waals à medida que dois átomos se aproximam. A energia é mais favorável na distância de contato de van der Waals. Em razão da repulsão elétron-elétron, a energia aumenta rapidamente à medida que a distância entre os átomos se torna menor que a distância de contato.

3. *Interações de van der Waals.* A base das interações de van der Waals é que a distribuição da carga eletrônica ao redor de um átomo flutua com o tempo: a qualquer instante, a distribuição da carga não é perfeitamente simétrica. A assimetria transitória na carga elétrica em torno de um átomo atua por meio de interações eletrostáticas de forma a induzir uma assimetria complementar na distribuição dos elétrons dos átomos vizinhos. O átomo e seus vizinhos então se atraem mutuamente. Tal atração aumenta à medida que dois átomos se aproximam um do outro, até que estejam separados pela *distância de contato* van der Waals (Figura 1.10). Em distâncias menores que a distância de contato van der Waals, forças de repulsão muito fortes tornam-se dominantes em razão da superposição das nuvens eletrônicas dos dois átomos.

As energias associadas às interações van der Waals são bem pequenas; as interações típicas têm de 2 a 4 kJ mol⁻¹ (de 0,5 a 1 kcal mol⁻¹) por par de átomos. Quando as superfícies de duas moléculas grandes se aproximam, no entanto, um grande número de átomos estabelece o contato van der Waals e o efeito total, de muitos pares de átomos somados, pode ser substancial.

Propriedades da água. A água é o solvente no qual a maior parte das reações bioquímicas ocorre, e suas propriedades são essenciais à formação das estruturas macromoleculares e para a ocorrência das reações químicas. Duas propriedades da água são especialmente relevantes:



1. *A água é uma molécula polar.* A molécula de água é curvada, não linear, de modo que a distribuição das cargas é assimétrica. O núcleo do oxigênio atrai os elétrons dos dois núcleos dos hidrogênios, o que deixa a região em torno de cada átomo de hidrogênio com uma carga positiva. Portanto, a molécula de água é uma estrutura eletricamente polar.
2. *A água é altamente coesiva.* As moléculas de água interagem intensamente umas com as outras por pontes de hidrogênio. Tais interações são evidentes na estrutura do gelo (Figura 1.11). Redes de pontes de hidrogênio mantêm a estrutura unida; interações semelhantes ligam moléculas no estado líquido da água e explicam a sua coesão, embora, no estado líquido, aproximadamente um quarto das pontes de hidrogênio presentes no gelo são rompidas. A natureza polar da água é responsável por uma constante dielétrica alta: 80. As moléculas em solução aquosa interagem com as moléculas de água por meio de pontes de hidrogênio e por meio de interações iônicas. Tais interações fazem da água um solvente versátil, capaz de dissolver rapidamente muitos compostos, especialmente aqueles polares e eletricamente carregados, que podem participar destas interações.

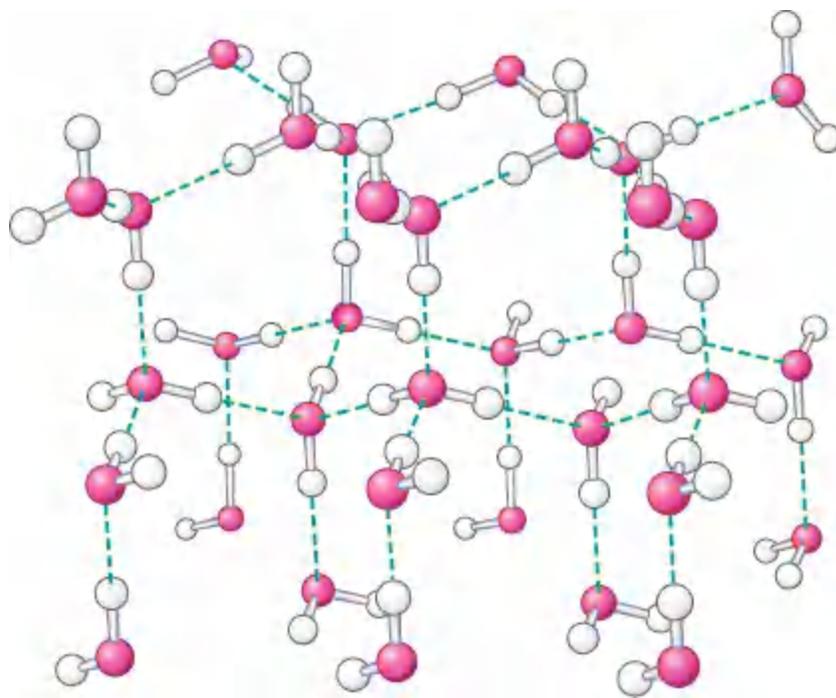


Figura 1.11 Estrutura do gelo. As pontes de hidrogênio (mostradas como linhas tracejadas verdes) são formadas entre as moléculas de água para produzir uma estrutura altamente ordenada e aberta.

Efeito hidrofóbico. A última interação fundamental é chamada de *efeito hidrofóbico* e é a manifestação das propriedades da água. Algumas moléculas (chamadas de *moléculas apolares*) não podem formar pontes de hidrogênio ou interações iônicas. A interação de moléculas apolares com a molécula de água não é tão favorável quanto as interações entre as moléculas de água entre si. As moléculas de água em contato com estas moléculas apolares formam “cavidades” em torno destas, tornando-se mais ordenadas que as moléculas de água livres em solução. No entanto, quando duas moléculas apolares se aproximam, algumas moléculas de água são liberadas, permitindo que elas interajam livremente com o restante da água. (Figura 1.12). A liberação da água destas “cavidades” é favorável por motivos que serão consideradas adiante. O resultado é tal que moléculas apolares exibem uma tendência maior a se associarem umas às outras em água, em comparação com outros solventes menos polares e autoassociáveis. Esta tendência é chamada de efeito hidrofóbico, e as

interações associadas são chamadas de *interações hidrofóbicas*.

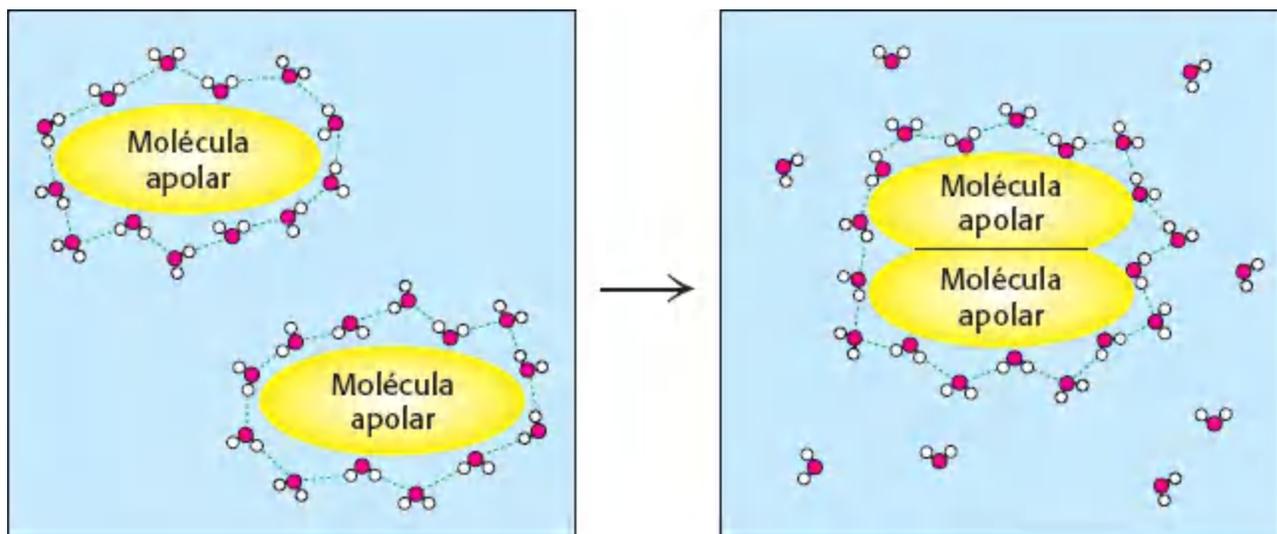


Figura 1.12 Efeito hidrofóbico. A agregação de grupos apolares em água leva à liberação de moléculas de água, inicialmente interagindo com as superfícies apolares, no restante da água. A liberação de moléculas de água em solução torna favorável a agregação de grupos apolares. Término da leitura Básica

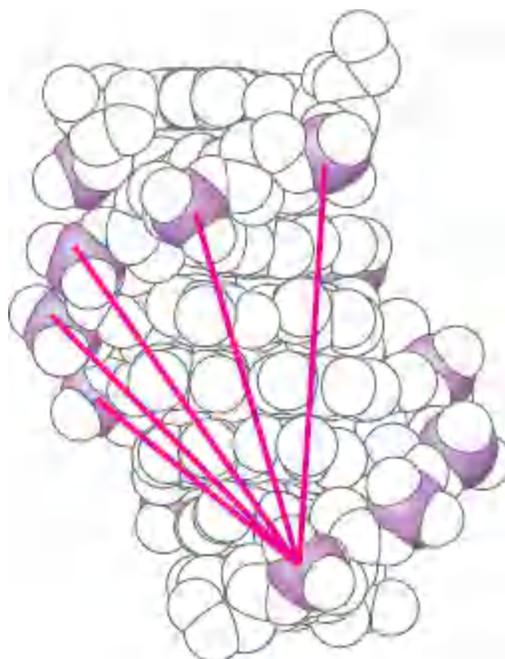


Figura 1.13 Interações eletrostáticas no DNA. Cada unidade dentro da dupla hélice inclui um grupo fosfato (o átomo de fósforo é mostrado em violeta) que possui uma carga negativa. As interações desfavoráveis de um fosfato com vários outros são mostradas pelas linhas vermelhas. Tais interações repulsivas se opõem à formação da dupla hélice.

A dupla hélice é uma expressão das regras da química

Vejamos então como as quatro interações não covalentes atuam em conjunto estabelecendo a associação das duas fitas de DNA formando a dupla hélice. Primeiramente, cada grupo fosfato em uma fita de DNA possui uma carga negativa. Estes grupos carregados negativamente interagem desfavoravelmente uns com os outros a distância. Deste modo, interações eletrostáticas desfavoráveis ocorrem quando duas fitas de DNA se aproximam. Estes grupos fosfatos estão bem longe um do outro na dupla hélice, com distâncias maiores que 10 \AA , mas algumas destas interações ocorrem (Figura 1.13). Assim, interações eletrostáticas se opõem à formação da dupla hélice. A

8 Introdução ao Metabolismo

Os organismos dependem do meio ambiente para obter energia e moléculas precursoras

Para manterem-se vivos e desempenharem as funções biológicas, os organismos necessitam continuamente de energia. Qualquer organismo vivo constitui, no seu conjunto, um sistema estável de reações químicas e de processos físico-químicos mantidos afastados do equilíbrio — esta condição contrária a tendência termodinâmica de atingir o equilíbrio e só pode ser conseguida à custa de energia, retirada do meio ambiente. Como, por outro lado, os organismos perdem energia para o meio ambiente, sua estabilidade deve ser vista como um processo dinâmico, o chamado “*steady-state*”, que pode ser comparado ao conteúdo líquido de um reservatório, alimentado por um fluxo idêntico à vazão. A comparação é válida para a massa de compostos químicos recebidos e eliminados, e também para o suprimento e a perda de energia. Alguns organismos, chamados *fototróficos* (Capítulo 15), estão adaptados a obter a energia de que necessitam da luz solar; outros, os *quimiotróficos*, obtêm energia oxidando compostos encontrados no meio ambiente. Dentre os quimiotróficos, certos microrganismos são capazes de oxidar compostos inorgânicos — são chamados, então, quimiolitotróficos. A maioria dos microrganismos e todos os animais são, entretanto, quimiorganotróficos, por necessitarem oxidar substâncias orgânicas.

As substâncias oxidáveis utilizadas pelos seres humanos estão presentes nos seus alimentos, sob a forma de carboidratos, lipídios e proteínas. Há também reservas endógenas de carboidratos e lipídios, que são oxidadas nos intervalos entre as refeições.

Os nutrientes, ao serem oxidados, perdem prótons e elétrons ($H^+ + e^-$) e têm seus átomos de carbono convertidos a CO_2 . Os prótons e elétrons são recebidos por coenzimas na forma oxidada, que passam à forma reduzida (Figura 8.1). A reoxidação das coenzimas é obtida pela transferência dos ($H^+ + e^-$) para o oxigênio molecular, que é então convertido a água (Seção 11.2). Parte da energia derivada desta oxidação é utilizada para sintetizar um composto rico em energia, a *adenosina trifosfato* (ATP), a partir de *adenosina difosfato* (ADP) e *fosfato inorgânico* (HPO_4^{2-} a pH 7,4). É a energia química do ATP a que será usada para promover os processos biológicos que consomem energia. Em resumo, para que a energia derivada da oxidação dos alimentos possa ser usada pelas células, ela deve estar sob a forma de ATP.

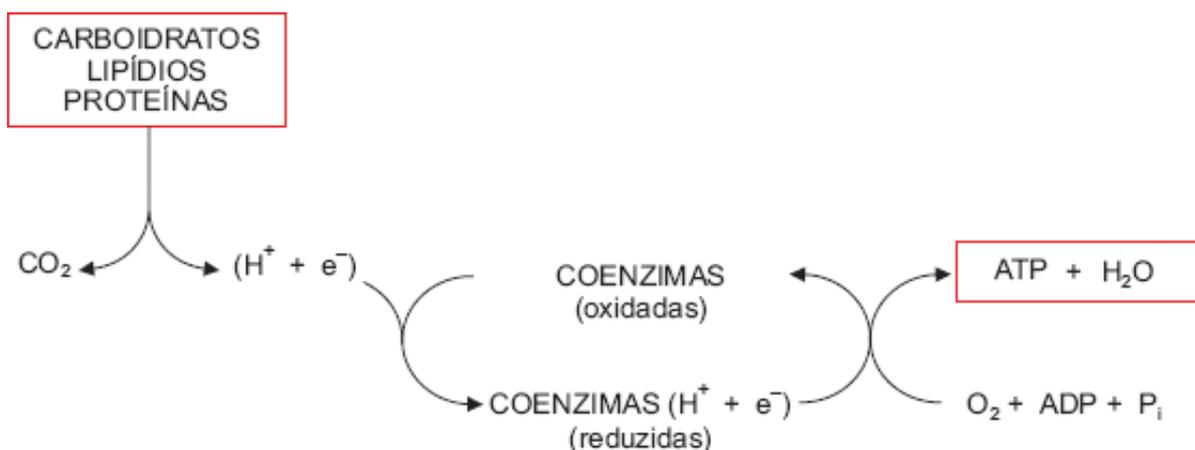


Figura 8.1 Esquema simplificado do processo de obtenção de energia em organismos quimiorganotróficos: a oxidação de nutrientes leva à redução de coenzimas que são oxidadas por O_2 , produzindo ATP. P_i = fosfato inorgânico (HPO_4^{2-} a pH 7,4).

O aproveitamento da energia do ATP é feito associando a remoção de seu grupo fosfato terminal aos processos que requerem energia (Figura 8.2). Desta forma, a energia química armazenada no ATP pode ser utilizada em processos químicos (biossínteses), mecânicos (contração muscular), elétricos (condução de estímulo nervoso), osmóticos (transporte ativo através de membranas), luminosos (bioluminescência) etc.

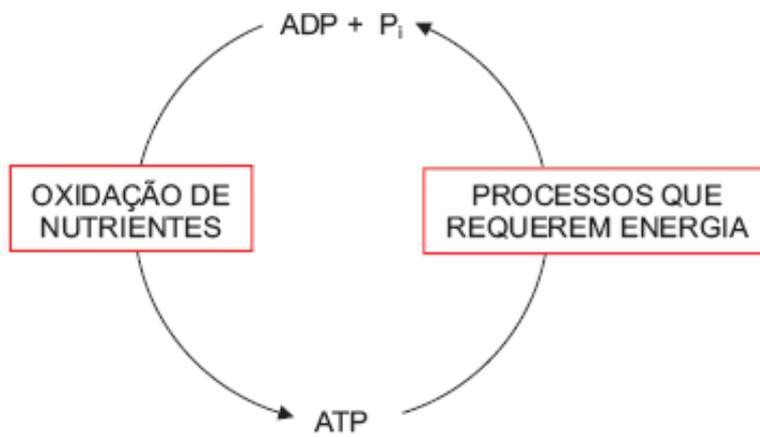


Figura 8.2 Os processos biológicos utilizam a energia do ATP, sintetizado por oxidação de nutrientes.

8.1 Funções do ATP

8.1.1 Função termodinâmica do ATP

O ATP é referido como a moeda energética universal dos seres vivos. A forma com que o ATP cumpre seu papel de provedor de energia *não* consiste na retirada de seu grupo fosfato terminal por simples hidrólise (Capítulo 4).

A reação de hidrólise tem um valor de ΔG° negativo, mostrando ser termodinamicamente viável, em condições padrão (concentração de todos os componentes iguais a 1 M).



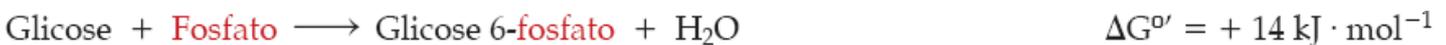
Entretanto, as concentrações usualmente encontradas nas células são muito distantes das condições padrão. Adicionalmente, a velocidade desta reação, não catalisada, é convenientemente baixa. Existem enzimas que catalisam a hidrólise de ATP, mas não indiscriminadamente: são as *ATPases*, que têm sua atividade rigorosamente controlada. Se assim não fosse, a ação destas enzimas tornaria qualquer célula inviável, já que este composto imprescindível, uma vez produzido, seria prontamente hidrolisado. Além disso, e mais importante, a hidrólise de ATP libera apenas calor, uma forma de energia que não pode ser aproveitada pelas células.

O mecanismo de utilização da energia do ATP comumente envolve a transferência do grupo fosfato terminal para moléculas aceptoras (X):



Esta transferência possibilita efetuar transformações importantes nas células, como a síntese de compostos fosforilados que não podem ser produzidos por reação com fosfato inorgânico. Seguem-se alguns exemplos para entender como a energia do ATP é aproveitada.

O metabolismo de glicose, em todas as células, inicia-se com a transformação deste açúcar em glicose 6-fosfato. A glicose 6-fosfato poderia ser obtida partir de glicose e fosfato:



Mas, o valor positivo do ΔG° desta reação informa sobre sua inviabilidade. O recurso biológico para contornar a dificuldade termodinâmica deste caminho é empregar *outra* reação, da qual participa o ATP, e que é termodinamicamente viável:

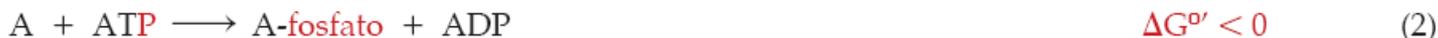


Costuma-se dizer, com pouco rigor, que o ATP “doa” energia para tornar possíveis reações energeticamente inviáveis. Ora, se a reação é energeticamente inviável ela não ocorre. Não há forma de o ATP “doar” energia para a reação ocorrer, por duas razões: (1) a hidrólise do ATP libera energia como calor, que não pode ser aproveitado e, (2) se o ATP participar, a reação será outra, com valor próprio de ΔG° . Como mostra o exemplo anterior, o ATP não “doa” energia, ele apenas participa de uma reação exequível.

Outro exemplo são as sínteses. Suponha-se a reação de condensação de A e B, com valor de ΔG° desfavorável para a síntese:



Este problema é contornado pela participação do ATP. Um caminho possível é a transferência do grupo fosfato terminal do ATP para o composto A, reação esta termodinamicamente viável:



O composto A fosforilado pode reagir com B, em uma reação também termodinamicamente favorável, liberando fosfato e produzindo o composto de condensação:



O resultado da soma das reações (2) e (3) é:



Uma comparação apressada entre as reações (1) e (4) poderia levar à seguinte conclusão *incorreta*: a condensação de A e B tornou-se possível porque a conversão de ATP em ADP e fosfato “doou” energia para o processo. Como já foi enfatizado, tal conversão liberaria energia apenas como calor. O que de fato ocorreu foram as reações intermediárias (2) e (3) que resultaram no produto desejado.

Muitos processos celulares estão incluídos neste modelo. A hidrólise de proteínas, liberando seus aminoácidos, por exemplo, é termodinamicamente viável e processa-se rotineiramente no trato digestório, catalisada por enzimas específicas. Do ponto de vista termodinâmico, a explicação é simples: o conteúdo energético dos reagentes (proteína + água) é maior do que o conteúdo energético do conjunto de aminoácidos produzidos. Ou seja, o estado inicial tem um conteúdo energético maior do que o do estado final e o ΔG° da transformação é negativo.



Naturalmente, a síntese de proteínas não ocorre no sentido oposto ao da reação apresentada (Seção 2.3). O processo é muito mais complexo e requer a participação de ribossomos, ácidos ribonucleicos, proteínas, enzimas e do ATP, que torna a síntese termodinamicamente possível:



Com esta equação geral, teórica, fica preservado o princípio termodinâmico de espontaneidade, porque o conteúdo energético do primeiro membro é maior do que o do segundo, revelando o valor negativo de ΔG° . O mesmo mecanismo é verificado em qualquer outra síntese (de lipídios, glicogênio etc.).

8.1.2 Outras funções do ATP

Além de viabilizar transformações que não ocorreriam sem a sua participação, o ATP atua nos seguintes processos:

- I. Modulação da atividade de enzimas, que pode processar-se de duas maneiras:
 1. Interação com enzimas alostéricas (Seção 19.2.1), por meio de ligações *não covalentes*, modificando sua conformação, de modo a diminuir sua atividade e, conseqüentemente, a velocidade das reações por elas catalisadas. Sendo ligações reversíveis, a fração de enzimas afetadas depende da concentração celular de ATP. Trata-se de um importante recurso para a regulação de vias metabólicas, possibilitando restringir a velocidade de utilização de substratos por vias oxidativas quando a carga energética celular é alta, derivando-os para vias de síntese de polímeros de armazenamento.
 2. Fosforilação de enzimas por transferência do grupo fosfato terminal (γ) do ATP: neste caso há formação de uma ligação *covalente*, éster fosfórico, entre uma hidroxila da cadeia lateral de aminoácidos da enzima e o grupo fosfato do ATP. A reação é irreversível e catalisada por enzimas denominadas *proteína quinases*¹. A fosforilação altera a estrutura espacial da proteína, modificando a sua atividade, mas as alterações não são definitivas. Para devolver a enzima ao estado original, há dois casos a serem destacados:
 - 2a. o grupo fosfato é removido por hidrólise, catalisada por *proteína fosfatases*, liberando ADP e fosfato e restaurando a conformação anterior da enzima.

2b. a própria proteína acceptora tem atividade enzimática de ATPase, quer dizer, é capaz de catalisar a hidrólise do ATP. Esta é uma situação comum a proteínas formadoras de canais de membranas, como é o caso da bomba de sódio e potássio (Na^+/K^+ -ATPase), responsável pelo transporte destes íons através da membrana plasmática. A ligação do ATP à proteína provoca mudança de sua conformação; em virtude de sua atividade ATPásica, esta mudança é temporária, e a alternância entre as duas conformações da proteína é a responsável pelo transporte dos íons. Processo análogo ocorre na contração muscular, em que a ligação do ATP à miosina é seguida de sua hidrólise pela capacidade ATPásica da proteína.

II. Neurotransmissão — O ATP, embora tenha localização predominantemente intracelular, pode ser liberado de neurônios, denominados *purinérgicos*, e de células não neuronais, sob condições fisiológicas ou quando há lise celular por injúria mecânica, estresse oxidativo etc. Uma vez no espaço extracelular, o ATP pode ligar-se a receptores da superfície celular, os *receptores purinérgicos*, e atuar como neurotransmissor ou modulador da proliferação e diferenciação celulares.

Existem diversos tipos de receptores purinérgicos, que são específicos para outros nucleotídeos purínicos (ADP, UTP etc.), e também para nucleosídeos como a adenosina (Seção 19.4). Os receptores purinérgicos são amplamente distribuídos em células e órgãos de mamíferos e medeiam alterações funcionais diversas. Um exemplo é a agregação de plaquetas induzida pela interação de alguns nucleotídeos purínicos com receptores purinérgicos dessas células. A aplicação terapêutica decorrente desta descoberta foi o desenvolvimento de antagonistas desses nucleotídeos, que bloqueiam os receptores purinérgicos, impedindo a adesão de plaquetas. São agentes antiplaquetários, como clopidogrel, ticagrelor etc., empregados no tratamento de tromboembolismos (infarto do miocárdio) e outros distúrbios da coagulação sanguínea.

8.2 Macronutrientes

Os compostos químicos dos organismos originam-se de moléculas precursoras do meio ambiente

Até aqui foi enfatizada a dependência dos organismos quanto à obtenção de energia, proveniente da luz ou de substâncias oxidáveis. Os seres vivos dependem do meio ambiente também quanto a um segundo aspecto: a necessidade de compostos químicos para conservação e/ou aumento de sua massa. O aumento de massa ocorre imediatamente após a divisão celular, até que as células-filhas atinjam a massa da célula que lhes deu origem. Os indivíduos em etapas de crescimento têm esta necessidade acentuada, mas, mesmo em um ser adulto, ela permanece. De fato, os compostos presentes em um organismo não são estáveis, sofrendo um contínuo processo de degradação; a estabilidade de sua composição e de suas estruturas depende, portanto, de uma reposição também contínua. Tal reposição é conseguida à custa de substâncias presentes no meio ambiente.

Os tipos de compostos exigidos por cada organismo diferem extraordinariamente. Alguns necessitam apenas de CO_2 , H_2O e sais minerais e, a partir destas substâncias, são capazes de sintetizar todos os outros compostos de que necessitam — é o caso de algumas bactérias e todos os vegetais. Outros devem receber do meio ambiente um conjunto variado de substâncias, cuja composição varia com a espécie. Como cada organismo contém substâncias que lhe são características e só ele mesmo pode produzir, o que deve ser obtido do meio são os precursores destas substâncias. Mesmo substâncias de constituição complexa são satisfatórias, pois os organismos são capazes de decompô-las e, reorganizando seus componentes, transformá-las em substâncias próprias. Para seres vivos muito simples, como bactérias e fungos, a etapa de separação dos componentes processa-se exteriormente, por ação de enzimas hidrolíticas secretadas para o meio ambiente; para os animais superiores, esta etapa é cumprida pela digestão. Em ambos os casos, as substâncias complexas são resolvidas até seus elementos constituintes que são então absorvidos e distribuídos para as células do organismo; intracelularmente, dá-se a reorganização dos elementos precursores segundo o padrão peculiar do ser vivo em questão.

Todo esse processo de obtenção, armazenamento e utilização de energia, e a transformação de precursores conseguidos do meio em compostos característicos de cada organismo, é efetuado por uma intrincada rede de milhares de reações químicas e constitui o *metabolismo*. As reações que compõem o metabolismo organizam-se em *vias metabólicas*, que são seqüências definidas de reações enzimáticas específicas. As vias metabólicas funcionam de modo inter-relacionado e extremamente coordenado. No próximo capítulo, será analisada uma primeira via metabólica, a *glicólise* ou *via glicolítica*.

Término da leitura Básica e Início da leitura Avançada

Os mamíferos não produzem proteínas a partir de carboidratos ou lipídios

Três tipos de compostos orgânicos — carboidratos, lipídios e proteínas — constituem, em massa, os componentes mais importantes dos alimentos; por esta razão são chamados *macronutrientes*. No processo digestivo, os macronutrientes são degradados até suas unidades constituintes, as principais sendo:

Carboidratos —————→ Glicose

Lipídios —————→ Ácidos graxos
 Proteínas —————→ Aminoácidos

Ao longo dos próximos capítulos, será descrito o metabolismo destes compostos. Antes disto, é necessário fazer algumas considerações de ordem geral, que permitirão uma visão integrada das vias metabólicas a serem analisadas posteriormente.

Nesta abordagem preliminar, pretende-se responder às seguintes perguntas, relativas aos macronutrientes:

1. Já que o organismo contém carboidratos, lipídios e proteínas, é obrigatória a ingestão dos três tipos de macronutrientes?
2. Ou algum deles pode ser sintetizado a partir de outro?
3. Se este for o caso, quais os tipos (ou qual o tipo) de macronutrientes imprescindíveis na dieta?

Supondo que indivíduos recebessem em sua dieta *apenas* carboidratos, *ou* lipídios, *ou* proteínas (sem outras restrições dietéticas), quais deles sobreviveriam? A resolução destas questões pode ser obtida pela análise das possibilidades de interconversão dos diferentes tipos de nutrientes. Para tanto está apresentado na Figura 8.3 um mapa muito simplificado e geral de uma parte do metabolismo. Neste mapa, ao lado do nome dos compostos aparece, entre parênteses, o número de átomos de carbono que os constituem. A abreviação acetil-CoA refere-se à acetil-coenzima A (Seção 9.2), ou seja, à coenzima A ligada ao grupo acetila. Estão indicados 10 dos 20 aminoácidos constituintes das proteínas, separados em quatro grupos; os outros aminoácidos estariam localizados em um destes grupos. A análise das interconversões deve levar em consideração que, para sintetizar uma proteína, há necessidade de todos os 20 aminoácidos (representados pelos 10 aminoácidos mostrados na Figura 8.3).

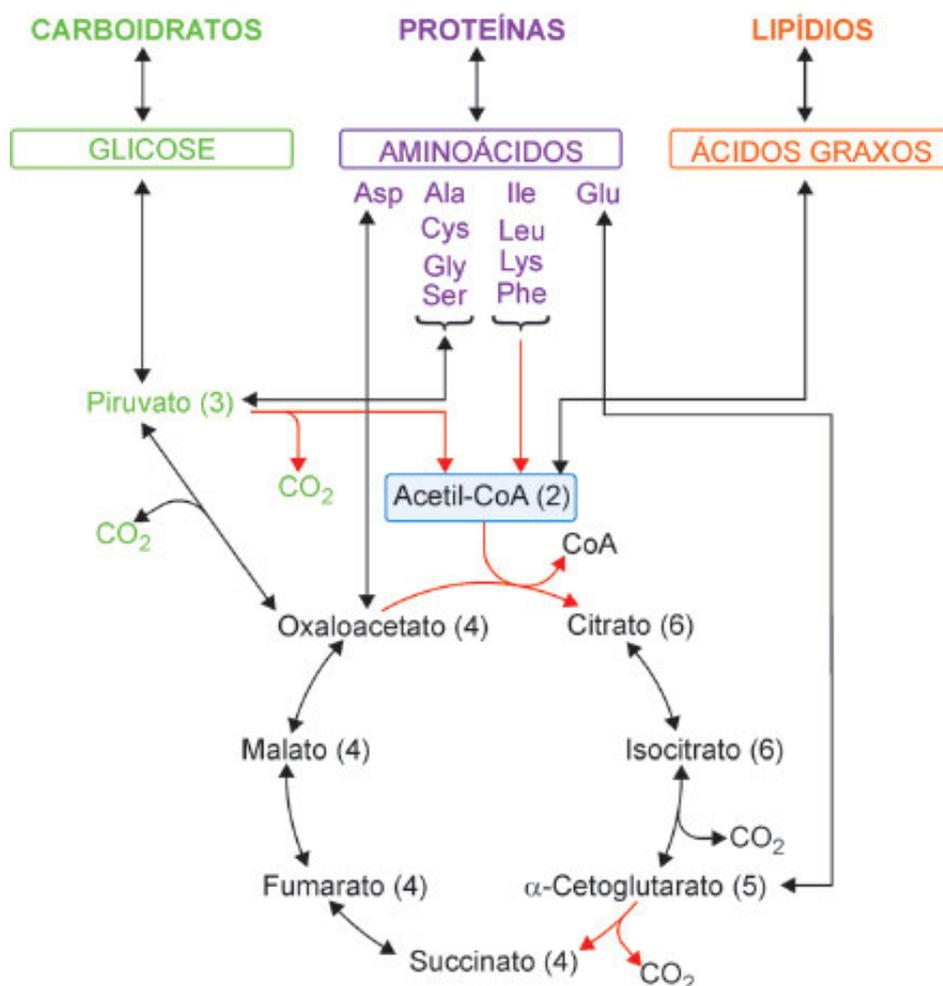


Figura 8.3 Mapa simplificado de parte do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. As setas indicam, em alguns casos, reações e, em outros, etapas de vias metabólicas compostas por várias reações. As reações ou etapas irreversíveis estão assinaladas em vermelho.

Para determinar quais são as conversões exequíveis entre os macronutrientes ou as suas unidades constituintes, verificar se é possível sintetizar:

- Glicose a partir de proteína
- Ácido graxo a partir de proteína
- Ácido graxo a partir de glicose
- Proteína a partir de glicose
- Glicose a partir de ácido graxo
- Proteína a partir de ácido graxo.

As resoluções são conseguidas com as informações contidas na Figura 8.3, na qual deve-se observar que:

- A maioria das reações é reversível, mas algumas são irreversíveis, a saber:

Piruvato → Acetil-CoA

Acetil-CoA + Oxaloacetato → Citrato + CoA

α-Cetoglutarato → Succinato

Ile, Leu, Lys, Phe → Acetil-CoA

- As degradações de carboidratos, lipídios e proteínas convergem para um composto comum, a acetil-CoA.

Pode-se, então, construir a tabela a seguir, mostrando as etapas percorridas em cada conversão possível.

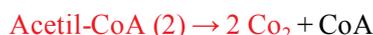
Conversões	Possível?	Etapas
a. Proteína → Glicose	Sim	1. Ala, Cys, Ser, Gly → Piruvato → Glicose. 2. Asp → Oxaloacetato → Piruvato → Glicose
b. Proteína → Ácido graxo	Sim	1. Ala, Cys, Ser, Gly → Piruvato → Acetil-CoA → Ácido graxo. 2. Ile, Leu, Lys, Phe → Acetil-CoA → Ácido graxo
c. Glicose → Ácido graxo	Sim	Glicose → Piruvato → Acetil-CoA → Ácido graxo
d. Glicose → Proteína	Não	
e. Ácido graxo → Glicose	Não	
f. Ácido graxo → Proteína	Não	

Os itens *d*, *e*, *f* de fato não são possíveis:

- Glicose → Proteína. Na Figura 8.3 vê-se que a glicose pode originar apenas alguns aminoácidos (Glicose → Piruvato → Ala, Cys, Gly, Ser), não havendo via possível para a obtenção de Ile, Leu, Lys e Phe. Na ausência do conjunto completo de aminoácidos, a síntese de proteínas é inviável.
- Ácido graxo → Glicose. Igualmente impossível é a síntese de glicose a partir de ácido graxo. Na sua degradação, os ácidos graxos são convertidos a acetil-CoA, com *dois* átomos de carbono; este composto condensa-se com oxaloacetato (*quatro* carbonos), formando um composto de *seis* carbonos, o citrato, e liberando a coenzima A (CoA). Por reações subsequentes, o citrato pode regenerar o oxaloacetato, mas deve-se notar que, nestas reações, há produção de *duas* moléculas de CO₂. Esta sequência de reações pode ser assim resumida:



Somando-se as duas reações, obtém-se:



Verifica-se, então, que os dois carbonos do grupo acetila da acetil-CoA são eliminados sob a forma de CO₂ e que não pode haver síntese líquida de oxaloacetato (e, portanto, de glicose) a partir de acetil-CoA.

- Ácido graxo → Proteína. Por razões análogas às apontadas no item anterior, não pode haver síntese de proteínas a partir de ácidos graxos.

O resultado geral das interconversões pode ser expresso mostrando o que cada macronutriente pode produzir:

Macronutriente	Pode originar
Proteínas	Carboidratos, ácidos graxos ²
Carboidratos	Ácidos graxos ²
Lipídios	—

A pergunta apresentada anteriormente pode ser agora respondida: os indivíduos que recebessem apenas *proteínas* como macronutriente na dieta seriam os únicos a sobreviver.

Apesar do mapa metabólico utilizado ser bastante simplificado, as conclusões dele derivadas são corretas e serão ratificadas ao longo do estudo do metabolismo. Fica ressaltada desde logo a extrema importância alimentar das proteínas, pois delas podem ser derivados os outros dois macronutrientes; a partir destes, as proteínas não podem ser produzidas. A necessidade nutricional proteica fica ainda mais enfatizada com a antecipação de uma informação adicional: os organismos têm reservas de carboidratos e lipídios, mas não de proteínas. Uma exceção são as sementes de alguns vegetais (trigo, centeio, cevada etc.) que contêm alto teor de uma proteína, o glúten.

8.3 Estudo do metabolismo

0 metabolismo será apresentado em duas etapas: descrição das vias metabólicas e análise de sua regulação

No presente texto, primeiramente serão analisadas as vias metabólicas principais, que, juntamente com esta *Introdução ao Metabolismo* (Capítulo 8), compõem a *Parte 3 | Metabolismo: Vias Principais* (Capítulos 8 a 18). Na *Parte 4 | Regulação do Metabolismo* (Capítulos 19 a 22), serão apresentados inicialmente os mecanismos de que os seres vivos dispõem para controlar o seu metabolismo (Capítulo 19); em seguida, a regulação de cada via metabólica (Capítulo 20) e, por último, a regulação metabólica global, integrada, frente a diferentes situações fisiológicas (Capítulos 21 e 22).

O estudo das vias metabólicas ao longo deste livro adota um padrão de análise destinado a ressaltar os aspectos mais importantes das vias. Assim, em cada caso verifica-se quais são os(as):

1. substratos da via
2. seus produtos
3. enzimas que catalisam as reações
4. compostos necessários para manter a via em funcionamento
5. compostos indispensáveis para que a via possa ser iniciada
6. passos irreversíveis
7. mecanismos de regulação da via.

Da resolução dos itens 1 e 2 deriva-se a *equação geral* da via metabólica. Ela é a equação balanceada, que soma todas as reações que compõem a via e, apesar de não traduzir uma reação química, mostra a transformação geral efetuada pela via em estudo (ver um primeiro exemplo, a equação geral da glicólise, à Seção 9.1).

Adicionalmente, a equação geral mostra quais são os compostos necessários para manter a via em funcionamento (item 4), estando presentes as enzimas que catalisam as reações da via (item 3).

Já para identificar os compostos imprescindíveis para que a via se inicie (item 5), deve-se proceder a um estudo minucioso de todas as etapas que compõem a via.

A análise do item 6 estabelece o sentido em que a via ocorre e, finalmente, a resposta ao item 7 permite entender como ela funciona em diferentes condições fisiológicas.

Bibliografia

- Alberty RA: *Thermodynamics of Biochemical Reactions*. Wiley-Interscience, 2003.
- Blow N: Metabolomics: Biochemistry's new look. *Nature* **455** (7213): 697-700, 2008.
- Friedrich CG *et al.*: Oxidation of reduced inorganic sulfur compounds by bacteria: emergence of a common mechanism? *Appl Environ Microbiol* **67** (7), 2873-2882, 2001.
- Idzko M *et al.*: Nucleotide signalling during inflammation. *Nature* **509**: 310-317, 2014.
- Nawarskas JJ, Clark SM: Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev* **19** (2): 95-100, 2011.
- Satchell D: Purinergic nerves and purinoceptors: early perspectives. *J Auton Nerv Syst* **81**: 212-217, 2000.
- Smith E, Morowitz HJ: Universality in intermediary metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* **101** (36):13168-73, 2004.

¹*Quinases* são enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de um composto de alta energia, em geral ATP, para uma molécula acceptora.

²Deve-se ressaltar que os ácidos graxos essenciais para os seres humanos (Seção 16.6), não podem ser sintetizados a partir de proteínas ou carboidratos, o que, todavia, não invalida as considerações de caráter geral aqui expostas.

Término da leitura Avançada

Fundamentos da Bioquímica

Início da leitura Complementar

- 1.1 Fundamentos celulares 2
- 1.2 Fundamentos químicos 11
- 1.3 Fundamentos físicos 20
- 1.4 Fundamentos genéticos 29
- 1.5 Fundamentos evolutivos 32

Há cerca de catorze bilhões de anos, o universo surgiu como uma explosão cataclísmica de partículas subatômicas quentes e ricas em energia. Os elementos mais simples (hidrogênio e hélio) se formaram em segundos. À medida que o universo se expandia e esfriava, o material condensava sob a influência da gravidade para formar estrelas. Algumas estrelas se tornaram enormes e então explodiram como supernovas, liberando a energia necessária para promover a fusão de núcleos atômicos mais simples em mais complexos. Átomos e moléculas formaram nuvens de partículas de pó e a sua agregação levou, por fim, à formação de rochas, planetoides e planetas. Dessa maneira, foram produzidos, no decurso de bilhões de anos, a própria Terra e os elementos químicos nela encontrados hoje. Cerca de quatro bilhões de anos atrás, surgiu a vida – microrganismos simples com a capacidade de extrair energia de compostos químicos e, mais tarde, da luz solar. Essa energia já era usada por eles para produzir um conjunto vasto de **biomoléculas** mais complexas a partir dos elementos simples e compostos encontrados na superfície terrestre. Os seres humanos e todos os outros organismos vivos são feitos de poeira estelar.

A bioquímica questiona como as extraordinárias propriedades dos organismos vivos se originaram a partir de milhares de biomoléculas diferentes. Quando essas moléculas são isoladas e examinadas individualmente, elas seguem todas as leis físicas e químicas que descrevem o comportamento da matéria inanimada. Todos os processos que ocorrem nos organismos vivos também seguem todas as leis físicas e químicas. O estudo da bioquímica mostra como o conjunto de moléculas inanimadas que constituem os organismos vivos interage para manter e perpetuar a vida exclusivamente pelas leis físicas e químicas que regem o universo inanimado.

De fato, os organismos vivos têm propriedades extraordinárias, propriedades que os distinguem muito das outras porções de matéria. Mas quais são essas propriedades peculiares dos organismos vivos?

Alto grau de complexidade química e organização microscópica. Milhares de moléculas diferentes formam as intrincadas estruturas celulares internas (**Figura 1-1a**). Elas incluem polímeros muito longos, cada qual com sua sequência característica de subunidades, sua estrutura tridimensional única e seletividade muito específica de parceiros para interação na célula.

Sistemas para extrair, transformar e utilizar a energia do ambiente (Figura 1-1b), permitem aos organismos construir e manter suas intrincadas estruturas, assim como realizar trabalho mecânico, químico, osmótico e elétrico, o que neutraliza a tendência de toda a matéria de decair para um estado mais desorganizado, entrando assim em equilíbrio com seu ambiente.

Funções definidas para cada um dos componentes de um organismo e interações reguladas entre eles. Isso é válido não somente para as estruturas macroscópicas, como folhas e ramos ou corações e pulmões, mas também para as estruturas intracelulares microscópicas e os compostos químicos individuais. A interação entre os componentes químicos de um organismo vivo é dinâmica; mudanças em um componente causam mudanças coordenadas ou compensatórias em outro, com o todo manifestando uma característica além daquelas de suas partes individuais. O conjunto de moléculas realiza um programa, cujo resultado final é a reprodução e a autopreservação do conjunto de moléculas – em resumo, a vida.

Mecanismos para sentir e responder às alterações no seu ambiente. Os organismos constantemente se ajustam a essas mudanças por adaptações de sua química interna ou de sua localização no ambiente.

Capacidade para se autorreplicar e automontar com precisão (Figura 1-1c). Uma célula bacteriana isolada disposta em meio nutritivo estéril pode dar origem, em 24 horas, a um bilhão de “filhas” idênticas. Cada cé-

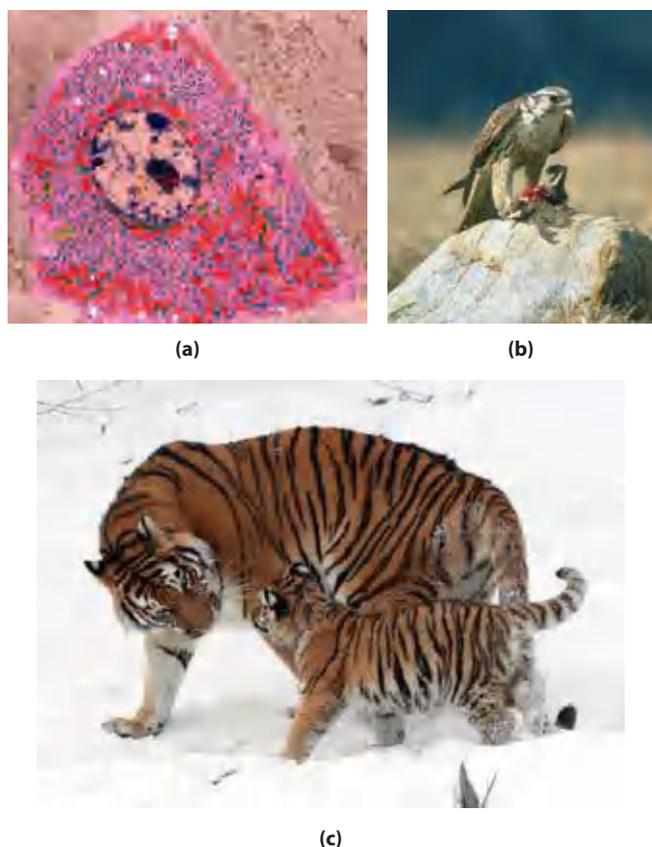


FIGURA 1-1 Algumas características da matéria viva. **(a)** A complexidade microscópica e a organização são visíveis nesse corte colorido artificialmente de tecido muscular de vertebrado, produzido pelo microscópio eletrônico. **(b)** Um falcão da pradaria capta nutrientes consumindo uma ave menor. **(c)** A reprodução biológica ocorre com uma fidelidade quase perfeita.

lula contém milhares de moléculas diferentes, muitas extremamente complexas; mas cada bactéria é uma cópia fiel da original, sendo sua construção totalmente direcionada a partir da informação contida no material genético da célula original. Em uma escala maior, a prole de um animal vertebrado mostra uma semelhança marcante com a dos seus pais, também como consequência da herança dos genes parentais.

Capacidade de se alterar ao longo do tempo por evolução gradual. Os organismos alteram suas estratégias de vida herdadas, a passos muito pequenos, para sobreviver em circunstâncias novas. O resultado de eras de evolução é uma enorme diversidade de formas de vida, muito diferentes superficialmente (**Figura 1-2**), mas fundamentalmente relacionadas por sua ancestralidade comum. Essa unidade fundamental dos organismos vivos se reflete na semelhança das sequências gênicas e nas estruturas das proteínas.

Apesar dessas propriedades comuns e da unidade fundamental da vida que elas mostram, é difícil fazer generalizações sobre os organismos vivos. A Terra tem uma enorme diversidade de organismos. Cada um dos inúmeros habitats, das fontes termais à tundra do Ártico, dos intestinos dos animais (habitat de muitos microrganismos) às casas de es-



FIGURA 1-2 Diferentes organismos vivos compartilham características químicas comuns. Aves, animais selvagens, plantas e microrganismos do solo compartilham com os humanos as mesmas unidades estruturais básicas (células) e os mesmos tipos de macromoléculas (DNA, RNA, proteínas) feitas dos mesmos tipos de subunidades monoméricas (nucleotídeos, aminoácidos). Eles utilizam as mesmas vias para a síntese dos componentes celulares, compartilham o mesmo código genético e provêm dos mesmos ancestrais evolutivos. Na figura é mostrado um detalhe de *O jardim do Éden*, por Jan van Kessel – o Jovem (1626-1679).

tudantes, existe um conjunto amplo de adaptações bioquímicas muito específicas nos organismos que vivem nesses habitats, adaptações que foram atingidas partindo-se de um arcabouço químico comum. O texto deste livro, para maior clareza, às vezes se arrisca a fazer algumas generalizações, as quais, embora não perfeitas, mostram-se úteis. Por vezes também aponta algumas exceções a essas generalizações, as quais também podem se mostrar esclarecedoras.

A bioquímica descreve em termos moleculares as estruturas, os mecanismos e os processos químicos compartilhados por todos os organismos e estabelece princípios de organização que são a base da vida em todas as suas formas, princípios esses referidos como *a lógica molecular da vida*. Embora a bioquímica proporcione importantes esclarecimentos e aplicações práticas na medicina, na agricultura, na nutrição e na indústria, sua preocupação primordial é com o milagre da vida em si.

Neste capítulo introdutório, é feita uma revisão dos fundamentos celulares, químicos, físicos e genéticos da bioquímica e do importante princípio da evolução – como a vida emergiu e evoluiu para essa diversidade de organismos de hoje. À medida que você avançar na leitura do livro, perceberá a utilidade de retomar este capítulo de tempos em tempos para refrescar a sua memória sobre esse material básico.

1.1 Fundamentos celulares

A unidade e a diversidade dos organismos se tornam aparentes mesmo em nível celular. Os menores organismos

consistem em células isoladas e são microscópicos. Os organismos multicelulares maiores têm muitos tipos celulares diferentes, os quais variam em tamanho, forma e função especializada. Apesar dessas diferenças óbvias, todas as células dos organismos, desde o mais simples ao mais complexo, compartilham determinadas propriedades fundamentais, que podem ser vistas em nível bioquímico.

As células são as unidades estruturais e funcionais de todos os organismos vivos

Células de todos os tipos compartilham algumas características estruturais comuns (**Figura 1-3**). A **membrana plasmática** define o contorno da célula, separando seu conteúdo do ambiente. Ela é composta por moléculas de lipídeos e proteínas que formam uma barreira fina, resistente, flexível e hidrofóbica ao redor da célula. A membrana é uma barreira para a passagem livre de íons inorgânicos e para a maioria de outros compostos carregados ou polares. Proteínas de transporte na membrana plasmática permitem a passagem de determinados íons e moléculas; proteínas receptoras transmitem sinais para o interior da célula; e enzimas de membrana participam em algumas rotas de reações. Como os lipídeos individuais e as proteínas da membrana não estão covalentemente ligados, toda a estrutura é extraordinariamente flexível, permitindo mudanças na forma e no tamanho da célula. À medida que a célula cresce, novas moléculas de proteínas e de lipídeos são inseridas na membrana plasmática; a divisão celular produz duas células, cada qual com sua própria membrana. O crescimento e a divisão celular (fissão) ocorrem sem perda da integridade da membrana.

O volume interno envolto pela membrana plasmática, o **citoplasma** (**Figura 1-3**), é composto por uma solução aquosa, o **citossol**, e uma grande variedade de partículas em suspensão com funções específicas. Esses componentes particulados (organelas envoltas por membrana como mitocôndria e cloroplastos; estruturas supramoleculares como **ribossomos** e **proteossomos**, os sítios de síntese e degradação das proteínas) se sedimentam quando o citoplasma

é centrifugado a 150.000 *g* (*g* é aceleração da gravidade na superfície terrestre). O que sobra como fluido sobrenadante é o citossol, solução aquosa altamente concentrada que contém enzimas e as moléculas de RNA que as codificam; os componentes (aminoácidos e nucleotídeos) que formam essas macromoléculas; centenas de moléculas orgânicas pequenas chamadas de **metabólitos**, intermediários em rotas biossintéticas e degradativas; **coenzimas**, compostos essenciais em muitas reações catalisadas por enzimas; e íons inorgânicos.

Todas as células têm, pelo menos em algum momento de sua vida, um **nucleoide** ou **núcleo**, onde o **genoma** – o conjunto completo de genes composto por DNA – é replicado e armazenado com suas proteínas associadas. Em bactérias e em arqueias, o nucleoide não é separado do citoplasma por uma membrana; o núcleo, nos **eucariotos**, é confinado dentro de uma dupla membrana, o envelope nuclear. As células com envelope nuclear compõem o grande domínio dos Eukarya (do grego *eu*, “verdade”, e *karyon*, “núcleo”). Os microrganismos sem membrana nuclear, antes classificados como **procariontes** (do grego *pro*, “antes”), são agora reconhecidos como pertencentes a dois grupos muito distintos: Bacteria e Archaea, descritos a seguir.

As dimensões celulares são limitadas pela difusão

A maioria das células é microscópica, invisível a olho nu. As células dos animais e das plantas têm um diâmetro geralmente de 5 a 100 μm , e muitos microrganismos unicelulares têm comprimento de 1 a 2 μm (ver na face interna da contracapa as informações sobre as unidades e suas abreviaturas). O que limita as dimensões de uma célula? O limite inferior provavelmente é determinado pelo número mínimo de cada tipo de biomolécula requerido pela célula. As menores células, certas bactérias conhecidas como micoplasmas, têm diâmetro de 300 nm e volume de cerca de 10^{-14} mL. Um único ribossomo bacteriano tem 20 nm na sua dimensão mais longa, de forma que poucos ribossomos ocupam uma fração substancial do volume de uma célula de micoplasma.

O limite superior de tamanho celular provavelmente é determinado pela taxa de difusão das moléculas de soluto nos sistemas aquosos. Por exemplo, uma célula bacteriana que depende de reações de consumo de oxigênio para extração de energia deve obter oxigênio molecular, por difusão, a partir do ambiente através de sua membrana plasmática. A célula é tão pequena, e a relação entre sua área de superfície e seu volume é tão grande, que cada parte do seu citoplasma é facilmente alcançada pelo O_2 que se difunde para dentro dela. Com o aumento do tamanho celular, no entanto, a relação área-volume diminui, até que o metabolismo consuma O_2 mais rapidamente do que o que pode ser suprido por difusão. Assim, o metabolismo que requer O_2 torna-se impossível quando o tamanho da célula aumenta além de certo ponto, estabelecendo um limite superior teórico para o tamanho das células. O oxigênio é somente uma entre muitas espécies moleculares de baixo peso que precisam difundir de fora para várias regiões do seu interior, e o mesmo argumento da razão área-volume se aplica a cada uma delas.

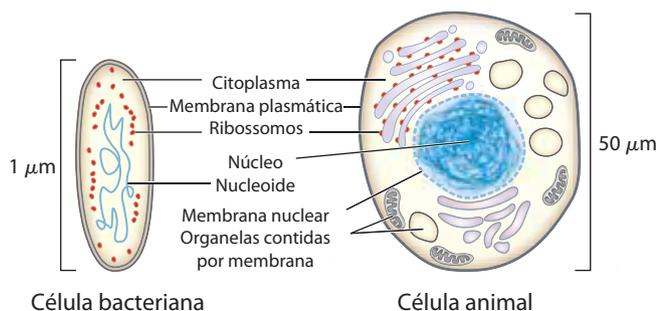


FIGURA 1-3 As características universais das células vivas. Todas as células têm núcleo ou nucleoide, membrana plasmática e citoplasma. O citossol é definido como a porção do citoplasma que permanece no sobrenadante após rompimento suave da membrana plasmática e centrifugação do extrato resultante a 150.000 *g* por 1 hora. As células eucarióticas têm uma variedade de organelas contidas por membranas (mitocôndrias e cloroplastos) e partículas maiores (ribossomos, p. ex.), que são sedimentadas por esta centrifugação e podem ser recuperadas do precipitado.

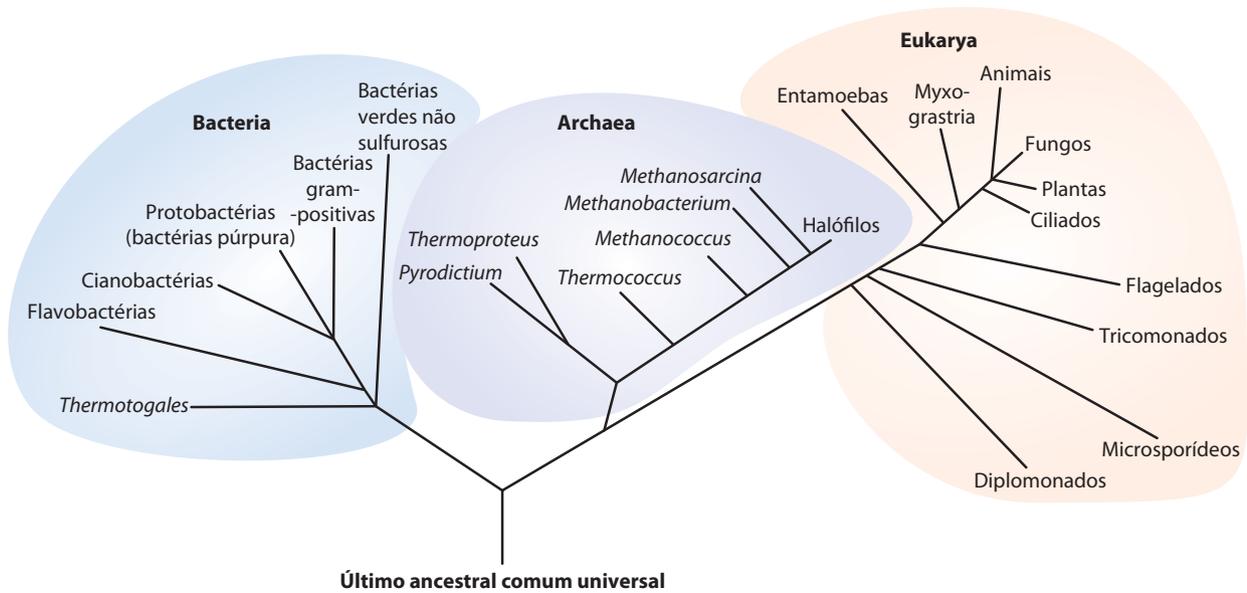


FIGURA 1-4 Filogenia dos três grupos da vida. As relações filogenéticas são frequentemente representadas por uma “árvore genealógica” deste tipo. A base para esta árvore é a semelhança na sequência nucleotídica dos RNA dos ribossomos de cada grupo; a distância entre os ramos representa o grau de diferença entre duas sequências; quanto mais similar for a sequência, mais próxima é a localização dos ramos. As árvores filogenéticas também

podem ser construídas a partir de semelhanças na sequência de aminoácidos de uma única proteína entre as espécies. Por exemplo, as sequências da proteína GroEL (proteína bacteriana que atua no enovelamento proteico) são comparadas para gerar a árvore da Figura 3-35. A árvore da Figura 3-36 é a árvore “consenso”, que usa várias comparações como estas para fazer a melhor estimativa do relacionamento evolutivo de um grupo de organismos.

Existem três grupos distintos de vida

Todos os organismos vivos se enquadram em três grandes grupos (grupos) que definem os três ramos da árvore evolucionária da vida que se originou a partir de um ancestral comum (**Figura 1-4**). Dois grandes grupos de microrganismos unicelulares podem ser distinguidos em bases genéticas e bioquímicas: **Bacteria** e **Archaea**. As bactérias habitam o solo, as águas superficiais e os tecidos de organismos vivos ou em decomposição. Muitas das arqueias, reconhecidas na década de 1980 por Carl Woese como um grupo distinto, habitam ambientes extremos – lagos de sais, fontes termais, pântanos altamente ácidos e profundezas do oceano. As evidências disponíveis sugerem que Bacteria e Archaea divergiram cedo na evolução. Todos os organismos eucariontes, que formam o terceiro domínio, **Eukarya**, evoluíram a partir do mesmo ramo que deu origem a Archaea; por isso, os eucariontes são mais proximamente relacionados às archaeas do que às bactérias.

Dentro dos domínios Archaea e Bacteria existem subgrupos distinguíveis por seus habitats. Nos habitats **aeróbios** com suprimento abundante de oxigênio, alguns organismos residentes obtêm energia pela transferência de elétrons das moléculas de combustível para o oxigênio dentro da célula. Outros ambientes são **anaeróbios**, praticamente desprovidos de oxigênio, e os microrganismos adaptados a esses ambientes obtêm energia pela transferência de elétrons para nitrato (formando N_2), sulfato (formando H_2S) ou CO_2 (formando CH_4). Muitos organismos que evoluíram em ambientes anaeróbios são **anaeróbios obrigatórios**: morrem quando expostos ao oxigênio. Outros são **anaeróbios facultativos**, capazes de viver com ou sem oxigênio.

Os organismos diferem amplamente pelas suas fontes de energia e precursores biossintéticos

É possível classificar os organismos pela maneira como obtêm a energia e o carbono de que necessitam para sintetizar o material celular (conforme resumido na **Figura 1-5**). Existem duas categorias amplas com base nas fontes de energia: **fototróficos** (do grego *trophe*, “nutrição”), que captam e usam a luz solar, e **quimiotróficos**, que obtêm sua energia pela oxidação de um combustível químico. Alguns quimiotróficos oxidam combustíveis inorgânicos – por exemplo, HS^- a S^0 (enxofre elementar), S^0 a SO_4^- , NO_2^- a NO_3^- , ou Fe^{2+} a Fe^{3+} . Os fototróficos e os quimiotróficos podem ser subdivididos ainda mais: os que podem sintetizar todas as suas biomoléculas diretamente do CO_2 (**autotróficos**) e os que requerem nutrientes orgânicos previamente formados por outros organismos (**heterotróficos**). É possível descrever o modo de nutrição de um organismo pela combinação desses termos. Por exemplo, cianobactérias são fotoautotróficas; humanos são quimio-heterotróficos. Distinções ainda mais sutis podem ser feitas, pois muitos organismos podem obter energia e carbono de mais de uma fonte sob diferentes condições ambientais ou de desenvolvimento.

Células bacterianas e arqueanas compartilham propriedades comuns, mas diferem em aspectos importantes

Escherichia coli, a bactéria mais estudada, é geralmente um habitante inofensivo do trato intestinal humano. A célula de *E. coli* (**Figura 1-6a**) é um ovoide com cerca de $2 \mu m$ de comprimento e um pouco menos de $1 \mu m$ de diâmetro,

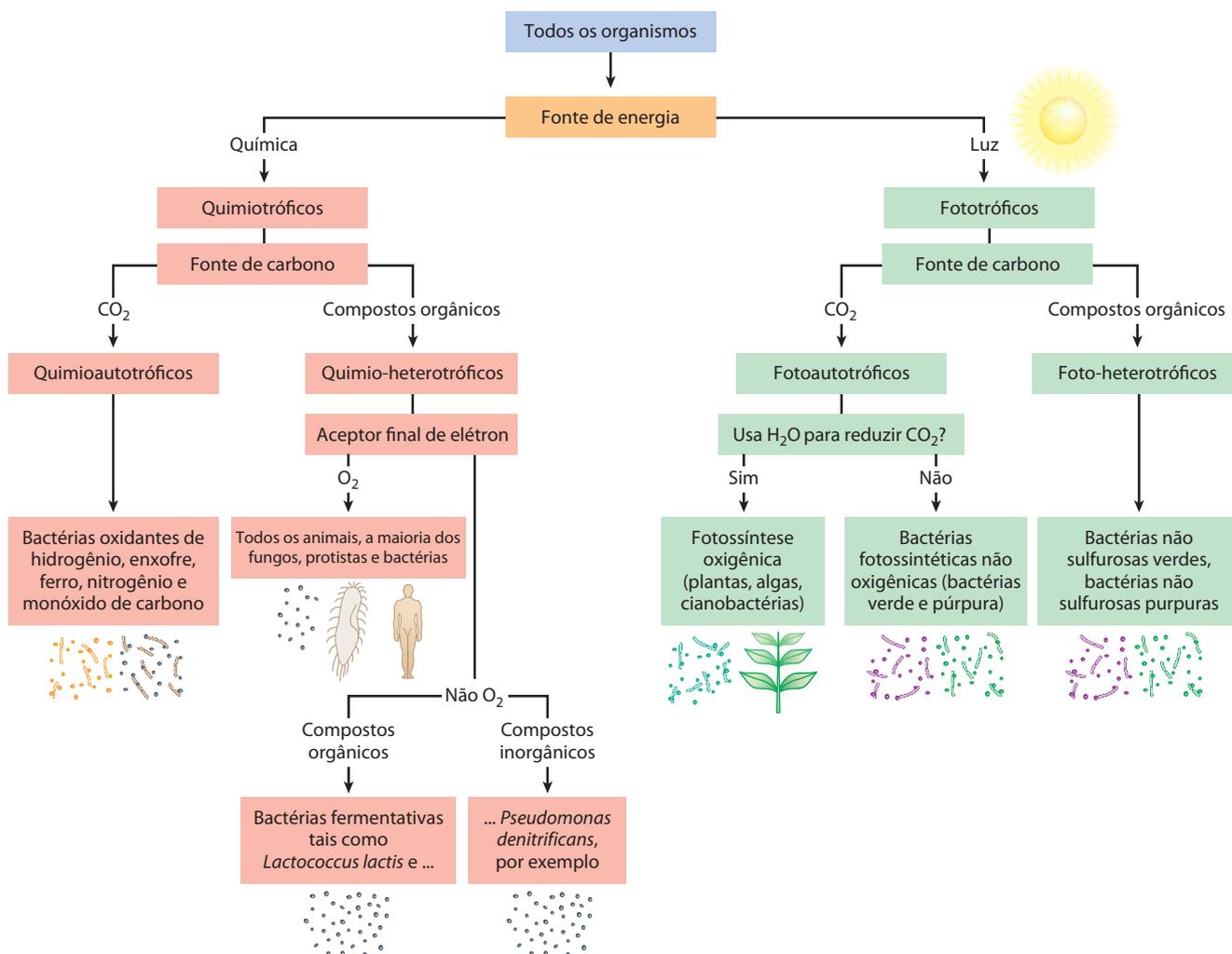


FIGURA 1-5 Todos os organismos podem ser classificados de acordo com a fonte de energia (luz solar ou compostos químicos oxidáveis) e pela fonte de carbono usada para a síntese do material celular.

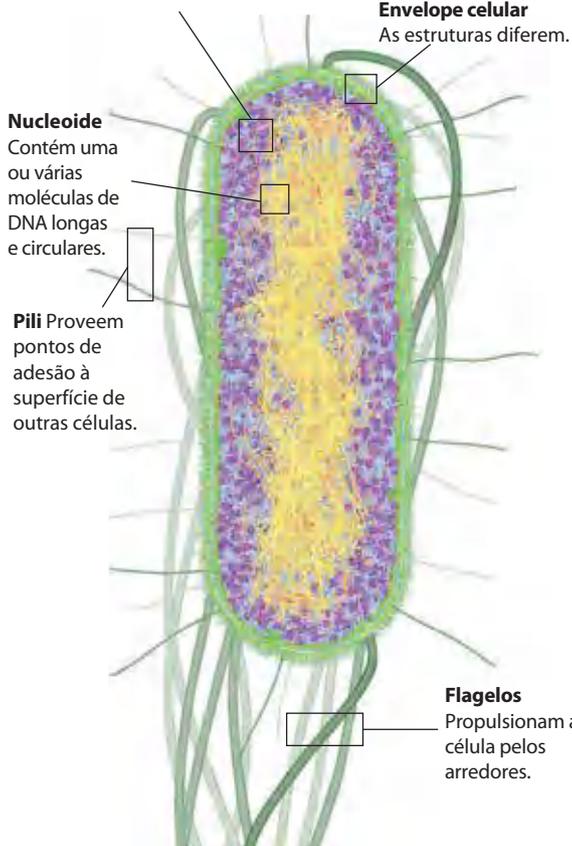
mas outras bactérias podem ser esféricas ou ter forma de bastonete. Ela tem uma membrana externa protetora e uma membrana plasmática interna que envolve o citoplasma e o nucleóide. Entre a membrana interna e a externa existe uma fina, mas resistente, camada de um polímero de alto peso molecular (peptidoglicano) que confere à célula sua forma e rigidez. A membrana plasmática e as camadas externas a ela constituem o **envolpe celular**. A membrana plasmática das bactérias consiste em uma bicamada fina de moléculas lipídicas impregnadas de proteínas. As membranas plasmáticas arqueanas têm arquitetura similar, mas os lipídeos podem ser acentuadamente diferentes das bactérias (ver Figura 10-12). Bactérias e arqueias têm especializações grupo-específicas em seus envelopes celulares (Figura 1-6b-d). Algumas bactérias, chamadas gram-positivas porque se coloram com o corante de Gram (desenvolvido por Hans Peter Gram em 1882), têm uma camada espessa de peptidoglicanos na parte externa da sua membrana plasmática, mas não apresentam uma membrana externa. Já as bactérias gram-negativas têm uma membrana externa composta de uma dupla camada lipídica na qual se encontram inseridos lipopolissacarídeos e proteínas chamadas porinas

que proveem canais transmembrana para que compostos de baixo peso molecular e íons possam se difundir através dessa membrana externa. As estruturas na parte externa da membrana plasmática das arqueias diferem de organismo para organismo, mas eles também têm uma camada de peptidoglicanos ou proteínas que conferem rigidez aos seus envelopes celulares.

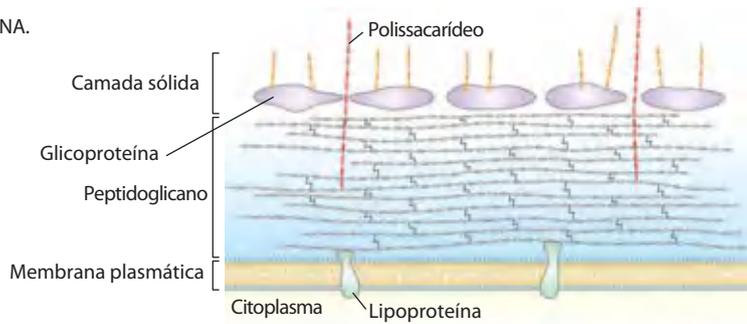
O citoplasma da *E. coli* contém cerca de 15.000 ribossomos, várias cópias (de 10 a milhares) de cada uma das aproximadamente 1.000 diferentes enzimas, talvez 1.000 compostos orgânicos de massa molecular menor do que 1.000 (metabólitos e cofatores), e uma variedade de íons inorgânicos. O nucleóide contém uma única molécula de DNA circular, e o citoplasma (como na maioria das bactérias) contém um ou mais segmentos de DNA circular chamados de **plasmídeos**. Na natureza, alguns plasmídeos conferem resistência a toxinas e antibióticos do ambiente. No laboratório, esses segmentos de DNA circular são práticos para a manipulação experimental e são ferramentas poderosas para a engenharia genética (ver Capítulo 9).

Outras espécies de Bacteria e também de Archaea contém uma coleção similar de moléculas, mas cada espé-

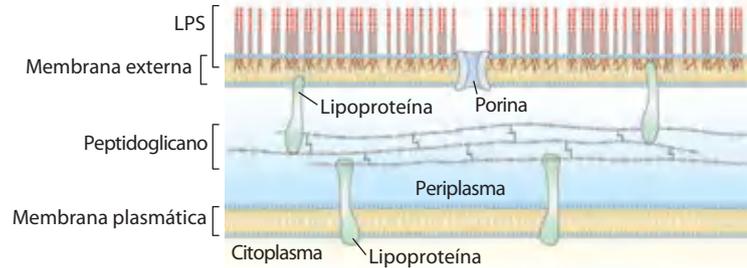
(a) Ribossomos Os ribossomos de bactérias e arqueias são menores do que dos eucarióticos, mas têm a mesma função – realizar a síntese de proteínas a partir de uma mensagem de RNA.



(b) Bactérias gram-positivas



(c) Bactérias gram-negativas (mostradas à esquerda)



(d) Methanothermus, arqueia extremamente tolerante ao calor

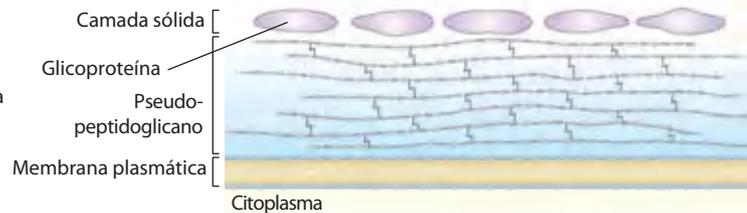


FIGURA 1-6 Características estruturais comuns das células de bactérias e arqueias. (a) Este desenho em escala da *E. coli* serve para ilustrar algumas características comuns. (b) O envelope celular das bactérias gram-positivas é uma simples membrana com uma camada grossa e rígida de peptidoglicanos em sua superfície externa. Uma variedade de polissacarídeos e outros polímeros complexos estão entrelaçados com os peptidoglicanos e, recobrendo o todo, ainda existe uma “camada sólida” e porosa de glicoproteínas. (c) *E. coli* é gram-negativa e tem uma dupla membrana. Sua membrana externa tem um lipopolissacarídeo (LPS) na superfície externa e fosfolípidos na superfície interna. Esta membrana

externa está impregnada de canais proteicas (porinas) que permitem a difusão de pequenas moléculas através delas, mas não de outras proteínas. A membrana interna, feita de fosfolípidos e proteínas, é impermeável a ambos, às moléculas pequenas e grandes. Entre a membrana interna e externa, no periplasma, existe uma camada delgada de peptidoglicanos, que confere à célula forma e rigidez, mas que não retém o corante de Gram. (d) As membranas arqueanas variam em estrutura e composição, mas todas têm membrana única cercada por uma camada externa que inclui uma estrutura tipo peptidoglicano, uma concha de proteínas porosas (camada sólida) ou ambas.

cie tem especializações físicas e metabólicas relacionadas ao nicho ambiental e fontes nutricionais. Cianobactérias, por exemplo, têm membranas internas especializadas em capturar energia da luz (Figura 19-67). Muitas arqueias vivem em ambientes extremos e têm adaptações bioquímicas para sobreviver em extremos de temperatura, pressão ou concentração de sal. Diferenças observadas na estrutura dos ribossomos deram a primeira indicação de que Bacteria e Archaea constituem grupos diferentes. A maioria das bactérias (inclusive *E. coli*) existe na forma de células individuais, mas muitas vezes associadas a biofilmes ou películas, nas quais inúmeras células se aderem umas às outras e ao mesmo tempo ao substrato sólido que fica junto ou próximo de uma superfície aquosa. Células de algumas espécies de bactérias (p. ex., mixobactéria) mostram um comportamento social simples, formando agregados multicelulares em resposta a sinais entre células vizinhas.

As células eucarióticas têm uma grande variedade de organelas providas de membranas, que podem ser isoladas para estudo

As células eucarióticas típicas (Figura 1-7) são muito maiores do que as bactérias – em geral de 5 a 100 μm de diâmetro, com um volume de mil a um milhão de vezes maior do que o das bactérias. As características que distinguem os eucariotos são o núcleo e uma grande variedade de organelas envoltas por membranas com funções específicas. Essa relação de organelas inclui a **mitocôndria**, o sítio da maior parte das reações extratoras de energia da célula; o **retículo endoplasmático** e **aparelho de Golgi**, que desempenham papéis centrais na síntese e processamento de lipídeos e proteínas de membrana; **peroxissomos**, onde ácidos graxos de cadeia bem longa são oxidados; e **lisossomos**, preenchidos com enzimas digestivas para degradar os restos celulares não necessários. Além dessas organelas,

(a) Célula animal

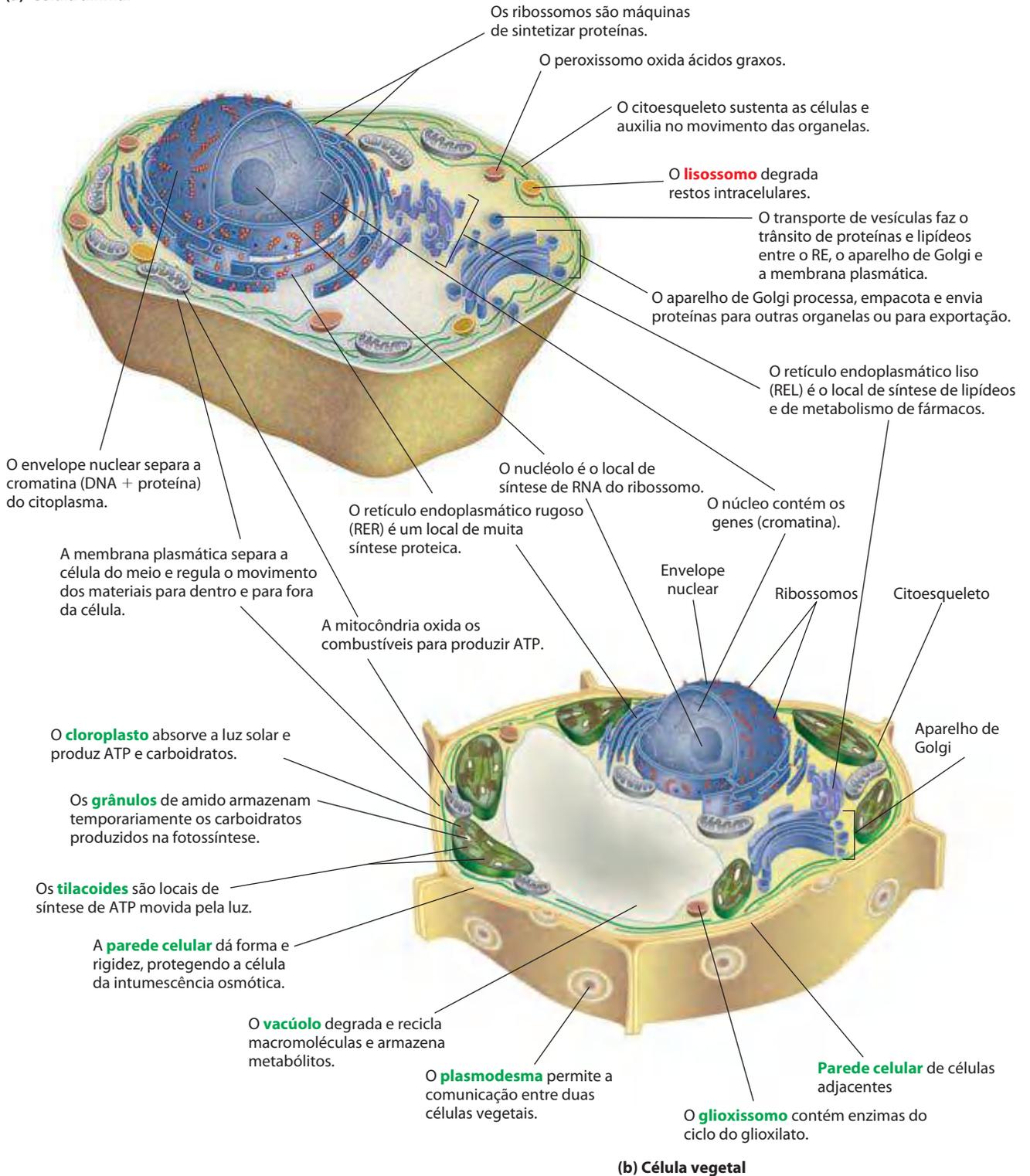


FIGURA 1-7 Estrutura da célula eucariótica. Ilustrações esquemáticas dos dois principais tipos de célula eucariótica: **(a)** representação da célula animal e **(b)** representação da célula vegetal. As células vegetais geralmente têm diâmetro de 10 a 100 μm – maiores do que as células animais, que variam entre 5 e 30 μm . As estruturas marcadas em vermelho são exclusivas

das células animais; as marcadas em verde são exclusivas das células vegetais. Os microrganismos eucarióticos (como protistas e fungos) têm estruturas semelhantes às das células animais e vegetais, mas muitos também têm organelas especializadas, não ilustradas aqui.

as células vegetais também têm **vacúolos** (que acumulam grandes quantidades de ácidos orgânicos) e **cloroplastos** (nos quais a luz solar realiza a síntese de ATP no processo da fotossíntese) (Figura 1-7). No citoplasma de muitas células estão presentes também grânulos ou gotículas contendo nutrientes armazenados, como amido e gordura.

Em um avanço importante na bioquímica, Albert Claude, Christian de Duve e George Palade desenvolveram métodos para separar as organelas do citosol e elas entre si – etapa essencial na investigação de suas estruturas e funções. Em um processo típico de fracionamento (Figura 1-8), as células ou tecidos em solução são suavemente rompidos por cisalhamento físico. Esse tratamento rompe a membrana plasmática, mas deixa intacta a maioria das organelas. O homogeneizado é então centrifugado; organelas como núcleo, mitocôndria e lisossomos diferem em tamanho e por isso sedimentam em velocidades diferentes.

Esses métodos foram utilizados para estabelecer, por exemplo, que os lisossomos contêm enzimas degradativas, as mitocôndrias contêm enzimas oxidativas, e os cloroplastos contêm pigmentos fotossintéticos. O isolamento de uma organela rica em determinada enzima é, com frequência, a primeira etapa de purificação dessa enzima.

O citoplasma é organizado pelo citoesqueleto e é altamente dinâmico

A microscopia de fluorescência revela vários tipos de filamentos proteicos atravessando a célula eucariótica em várias direções, formando uma rede tridimensional interligada, o **citoesqueleto**. Existem três tipos gerais de filamentos citoplasmáticos – filamentos de actina, microtúbulos e filamentos intermediários (Figura 1-9) – que diferem em largura (de 6 a 22 nm), composição e função específica. Todos os tipos conferem estrutura e organização ao citoplasma e forma à célula. Os filamentos de actina e os microtúbulos também auxiliam na movimentação das organelas e da célula inteira.

Cada tipo de componente do citoesqueleto é composto por subunidades proteicas simples que se associam de forma não covalente para formar filamentos de espessura uniforme. Esses filamentos não são estruturas permanentes, sendo submetidos à constante desmontagem em suas subunidades e remontagem novamente em filamentos. Sua localização na célula não é rigidamente fixa, podendo mudar drasticamente com a mitose, a citocinese, o movimento ameboide ou mudanças na forma celular. A montagem, a desmontagem e a localização de todos os tipos de filamentos são reguladas por outras proteínas, as quais servem para ligar ou reunir os filamentos ou para mover as organelas citoplasmáticas ao longo deles. (Bactérias contêm proteínas tipo actina que servem a funções semelhantes àquelas das células.)

O quadro que emerge dessa breve história da estrutura da célula eucariótica é o de uma célula com uma trama de fibras estruturais e um sistema complexo de compartimentos envoltos por membranas (Figura 1-7). Os filamentos se desmontam e se remontam em outro lugar. As vesículas providas de membrana brotam de uma organela e se fundem com outra. As organelas se movem pelo citoplasma ao longo de filamentos proteicos, e seu movimento é impul-

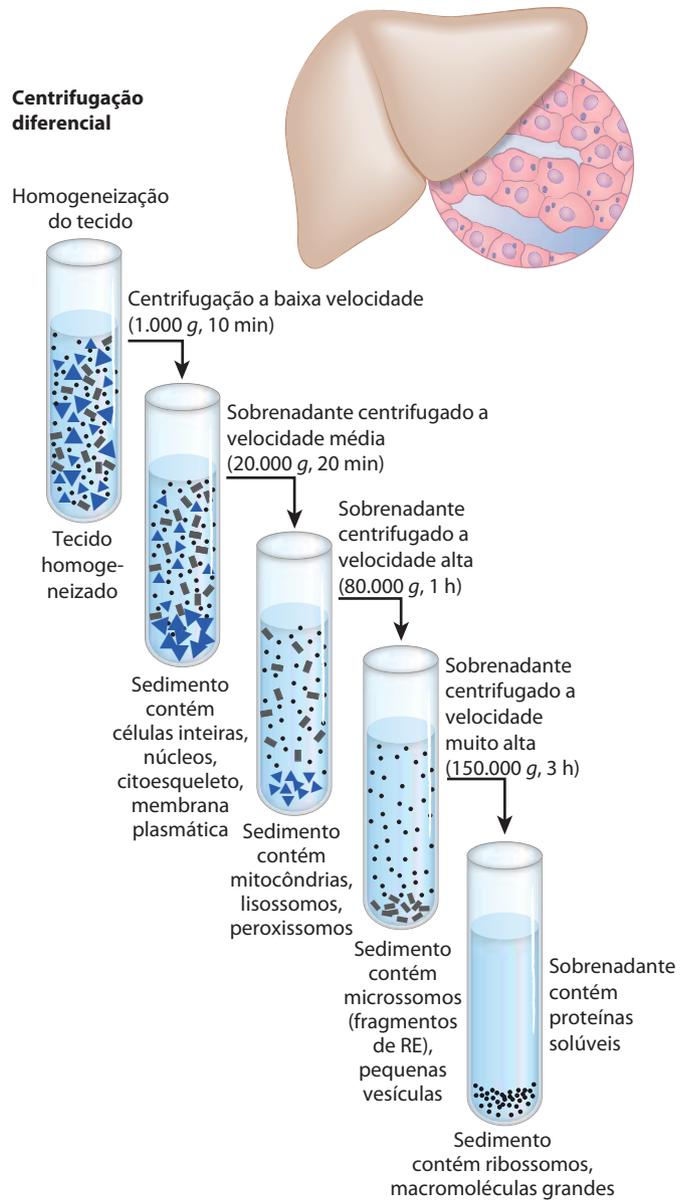
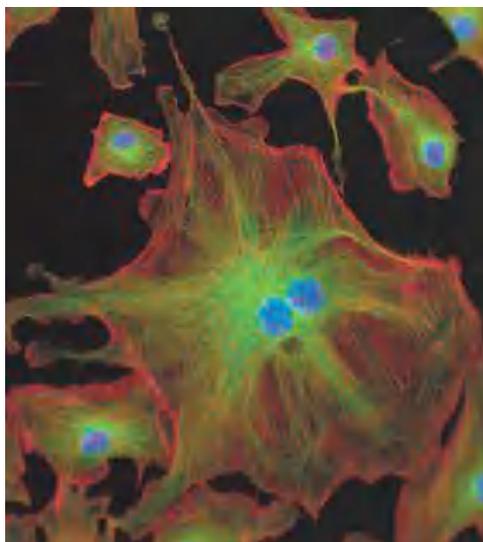
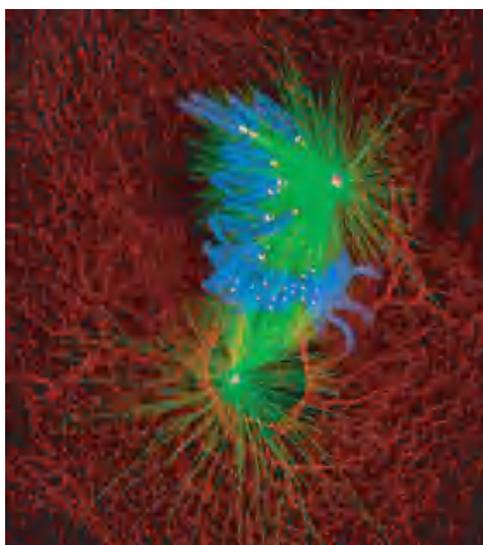


FIGURA 1-8 Fracionamento subcelular de tecidos. Um tecido como o hepático é homogeneizado mecanicamente para romper as células e dispersar seu conteúdo em um tampão aquoso. O meio com sacarose tem uma pressão osmótica semelhante à das organelas, equilibrando assim a difusão da água para dentro e para fora das organelas, as quais intumesceriam e explodiriam em uma solução de osmolaridade mais baixa (ver Figura 2-13). As partículas grandes e pequenas em suspensão podem ser separadas por centrifugação em diferentes velocidades. As partículas maiores sedimentam com mais rapidez do que as partículas pequenas, e o material solúvel não se sedimenta. Pela escolha cuidadosa das condições de centrifugação, as frações subcelulares podem ser separadas por caracterização bioquímica.

sionado por proteínas motoras dependentes de energia. O **sistema de endomembranas** segrega processos metabólicos específicos e provê superfícies sobre as quais ocorrem determinadas reações catalisadas por enzimas. A **exocitose** e a **endocitose**, mecanismos de transporte (para fora e para dentro da célula, respectivamente) que envolvem fusão e fissão de membranas, produzem vias entre o citoplasma e o meio circundante, permitindo a secreção de



(a)



(b)

FIGURA 1-9 Os três tipos de filamentos do citoesqueleto: filamentos de actina, microtúbulos e filamentos intermediários. As estruturas celulares podem ser marcadas com um anticorpo (que reconheça determinada proteína) covalentemente ligado a um composto fluorescente. As estruturas marcadas são visíveis quando a célula é observada sob um microscópio de fluorescência. **(a)** Células endoteliais da artéria pulmonar bovina. Feixes de filamentos de actina denominados “fibras de estresse” estão marcados em vermelho; os microtúbulos, irradiando a partir do centro da célula, estão marcados em verde; e os cromossomos (no núcleo) estão marcados em azul. **(b)** Célula de pulmão de salamandra em mitose. Os microtúbulos (verde) ligados a estruturas chamadas de cinetócoros (amarelo) sobre os cromossomos condensados (azul) puxam os cromossomos para polos opostos, ou centrossomos (magenta), da célula. Os filamentos intermediários, formados de queratina (vermelho), mantêm a estrutura da célula.

substâncias produzidas na célula e a captação de materiais extracelulares.

Essa organização do citoplasma, embora complexa, está longe de ser aleatória. O movimento e o posicionamento das organelas e dos elementos do citoesqueleto estão sob firme regulação. Em determinados estágios da vida a célula euca-

riótica é submetida a reorganizações drásticas, conduzidas com exatidão, como nos eventos da mitose. As interações entre o citoesqueleto e as organelas são não covalentes, são reversíveis e sujeitas à regulação em resposta a vários sinais intra e extracelulares.

As células constroem estruturas supramoleculares

As macromoléculas e suas subunidades monoméricas diferem muito em tamanho (**Figura 1-10**). Uma molécula de alanina tem menos de 0,5 nm de comprimento. Uma molécula de hemoglobina, a proteína transportadora de oxigênio dos eritrócitos (células vermelhas do sangue), consiste em subunidades contendo cerca de 600 resíduos de aminoácidos em quatro longas cadeias, dobradas em forma globular e associadas em uma estrutura de 5,5 nm de diâmetro. As proteínas, por sua vez, são muito menores do que os ribossomos (cerca de 20 nm de diâmetro), os quais, por sua vez, são menores do que organelas como as mitocôndrias, que têm 1.000 nm de diâmetro. É um grande salto das biomoléculas simples às estruturas celulares que podem ser vistas ao microscópio óptico. A **Figura 1-11** ilustra a hierarquia estrutural na organização celular.

As subunidades monoméricas das proteínas, dos ácidos nucleicos e dos polissacarídeos são unidas por ligações covalentes. Nos complexos supramoleculares, contudo, as macromoléculas são unidas por interações não covalentes – individualmente muito mais fracas do que as covalentes. Entre essas interações, estão as ligações de hidrogênio (entre grupos polares), as interações iônicas (entre grupos carregados), as interações hidrofóbicas (entre grupos apolares em solução aquosa) e as interações de van der Waals (forças de London) – todas elas com energia muito menor do que as ligações covalentes. Essas interações são descritas no Capítulo 2. O grande número de interações fracas entre as macromoléculas em complexos supramoleculares estabilizam essas agregações, gerando suas estruturas características.

Estudos *in vitro* podem omitir interações importantes entre moléculas

Uma abordagem para o entendimento de um processo biológico é o estudo *in vitro* de moléculas purificadas (“no vidro” – no tubo de ensaio), sem a interferência de outras moléculas presentes na célula intacta – isto é, *in vivo* (“no vivo”). Embora essa abordagem seja muito esclarecedora, deve-se considerar que o interior de uma célula é totalmente diferente do interior de um tubo de ensaio. Os componentes “interferentes” eliminados na purificação podem ser cruciais para a função biológica ou para a regulação da molécula purificada. Por exemplo, estudos *in vitro* de enzimas puras são comumente realizados com concentrações muito baixas da enzima em soluções aquosas sob agitação. Na célula, uma enzima está dissolvida ou suspensa no citosol com consistência gelatinosa junto com milhares de outras proteínas, e algumas delas se ligam à enzima e influenciam sua atividade. Algumas enzimas são componentes de complexos multienzimáticos nos quais os reagentes passam de uma enzima para a outra, sem interagir com o solvente. Quando todas as macromoléculas conhe-

cidas de uma célula são representadas em suas dimensões e concentrações conhecidas (Figura 1-12), fica claro que o citosol é bem ocupado e que a difusão de macromoléculas dentro do citosol deve ser mais lenta devido à colisão com outras estruturas grandes. Em resumo, certa molécula pode ter um comportamento muito diferente na célula e *in vitro*. Um desafio central na bioquímica é entender as influências da organização celular e das associações ma-

cromoleculares sobre a função das enzimas individuais e outras biomoléculas – para entender a função *in vivo* assim como *in vitro*.

RESUMO 1.1 Fundamentos celulares

- ▶ Todas as células são delimitadas por uma membrana plasmática; têm um citosol contendo metabólitos, coenzimas, íons inorgânicos e enzimas; e têm um conjunto de genes contidos dentro de um nucleóide (bactérias e arqueias) ou de um núcleo (eucariotos).
- ▶ Todos os organismos requerem uma fonte de energia para realizar o trabalho celular. Os fototróficos obtêm energia da luz solar; os quimiotróficos oxidam combustíveis químicos, transferindo elétrons para bons aceptores: compostos inorgânicos, compostos orgânicos ou oxigênio molecular.
- ▶ As células de bactérias e de arqueias contêm citosol, nucleóide e plasmídeos, todos contidos dentro de um envelope celular. As células eucarióticas têm núcleo e são

(a) Alguns dos aminoácidos das proteínas

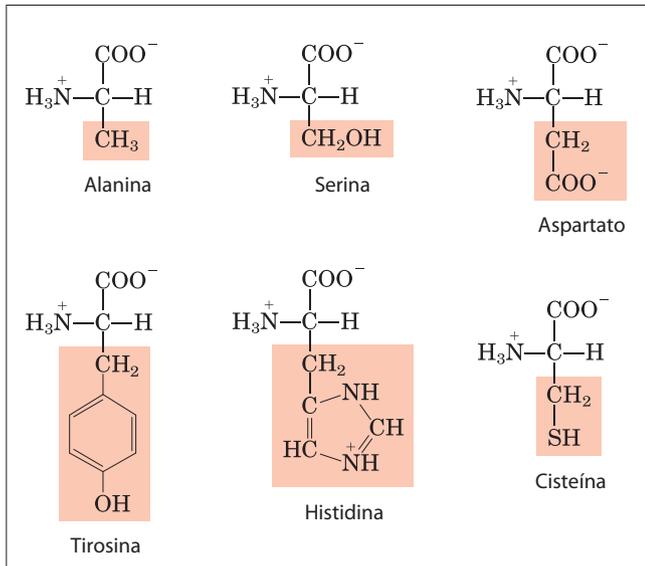
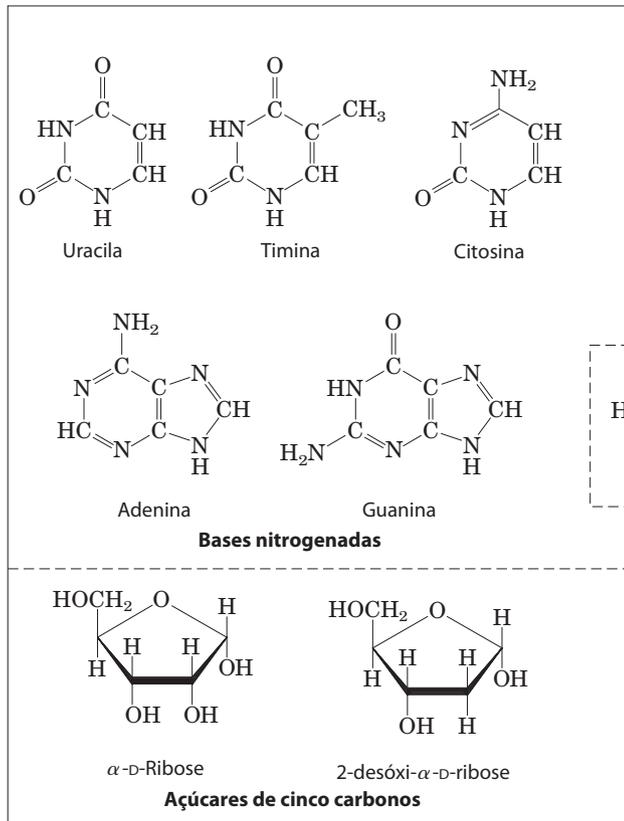
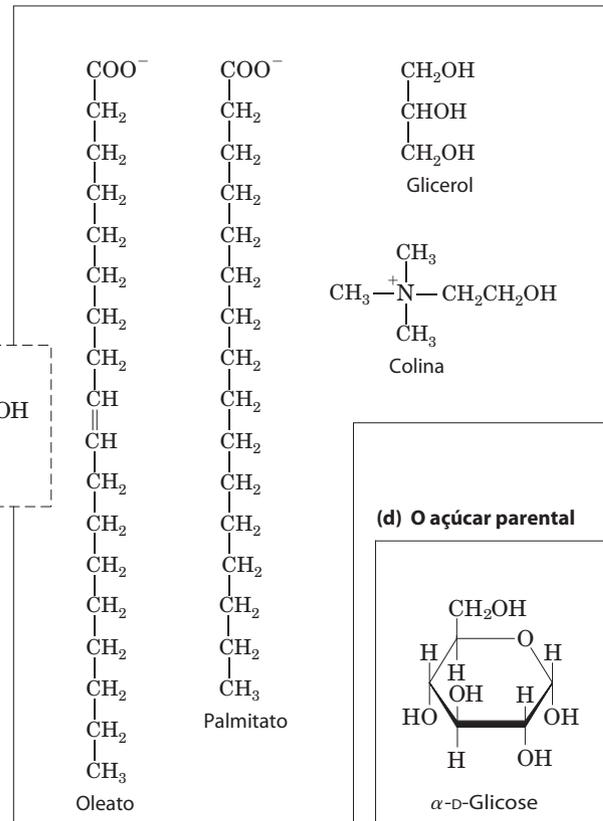


FIGURA 1-10 Os compostos orgânicos a partir dos quais é formada a maior parte dos materiais celulares: o ABC da bioquímica. Estão mostrados aqui (a) seis dos 20 aminoácidos que formam todas as proteínas (as cadeias laterais estão sombreadas em vermelho); (b) as cinco bases nitrogenadas, os dois açúcares de cinco carbonos e os íons fosfato que formam os ácidos nucleicos; (c) os cinco componentes dos lipídeos de membrana; e (d) D-glicose, o açúcar simples que forma a maioria dos carboidratos. Observe que o fosfato é um componente dos ácidos nucleicos e dos lipídeos de membrana.

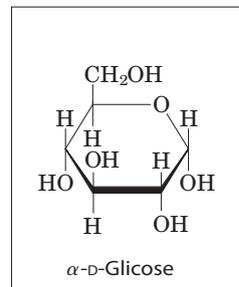
(b) Os componentes dos ácidos nucleicos



(c) Alguns componentes dos lipídeos



(d) O açúcar parental



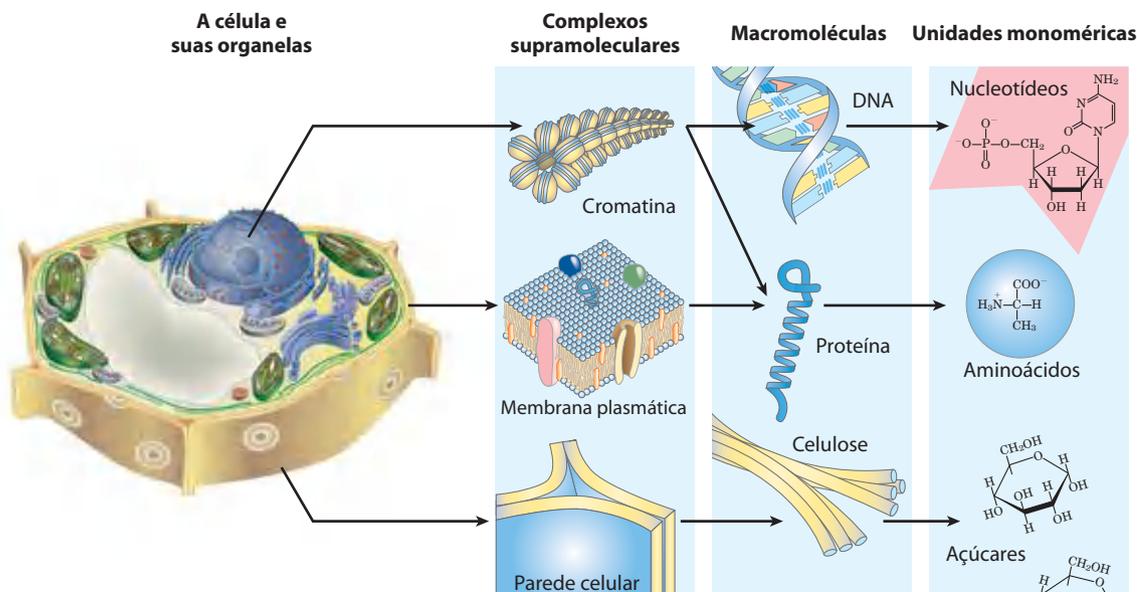


FIGURA 1-11 Hierarquia estrutural na organização molecular das células. As organelas e outras estruturas relativamente grandes das células são feitas de complexos supramoleculares, que por sua vez são feitos de moléculas menores e de subunidades moleculares menores. Por exemplo,

o núcleo desta célula de planta contém cromatina, complexo supramolecular que consiste em DNA e proteínas (histonas). O DNA é feito de subunidades monoméricas simples (nucleotídeos), assim como as proteínas (aminoácidos).

multicompartimentalizadas, com determinados processos segregados em organelas específicas; as organelas podem ser separadas e estudadas isoladamente.

- ▶ As proteínas do citoesqueleto se organizam em longos filamentos que dão forma e rigidez às células e servem como trilhos ao longo dos quais as organelas celulares se deslocam por toda a célula.

▶ Complexos supramoleculares unidos por interações não covalentes são parte de uma hierarquia de estruturas, algumas delas visíveis ao microscópio óptico. Quando moléculas individuais são removidas desses complexos para serem estudadas *in vitro*, algumas interações, importantes na célula viva, podem ser perdidas.

Término da leitura Complementar

1.2 Fundamentos químicos

A bioquímica tenta explicar as formas e as funções biológicas em termos químicos. No final do século XVIII, os químicos concluíram que a composição da matéria viva é impressionantemente diferente daquela do mundo inanimado. Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794) percebeu a relativa simplicidade do “mundo mineral” e contrastou-a com a complexidade dos “mundos animal e vegetal”. Ele sabia que esses últimos eram constituídos de compostos ricos nos elementos carbono, oxigênio, nitrogênio e fósforo.

Durante a primeira metade do século XX, investigações bioquímicas conduzidas em paralelo sobre a oxidação da glicose em leveduras e células de músculo animal revelaram semelhanças químicas marcantes nesses dois tipos celulares aparentemente muito distintos, indicando que a queima da glicose em leveduras e células musculares envolve os mesmos 10 intermediários químicos e as mesmas 10 enzimas. Estudos subsequentes de muitos outros processos químicos em diferentes organismos confirmaram a generalidade dessa observação, resumida em 1954 por Jacques Monod: “O que vale para a *E. coli* também vale para um elefante”. A atual compreensão de que todos os organismos têm uma origem evolutiva comum baseia-se, em parte, nessa observação de que todos compartilhem dos mesmos processos e intermediários químicos, o que muitas vezes é denominado de unidade bioquímica.

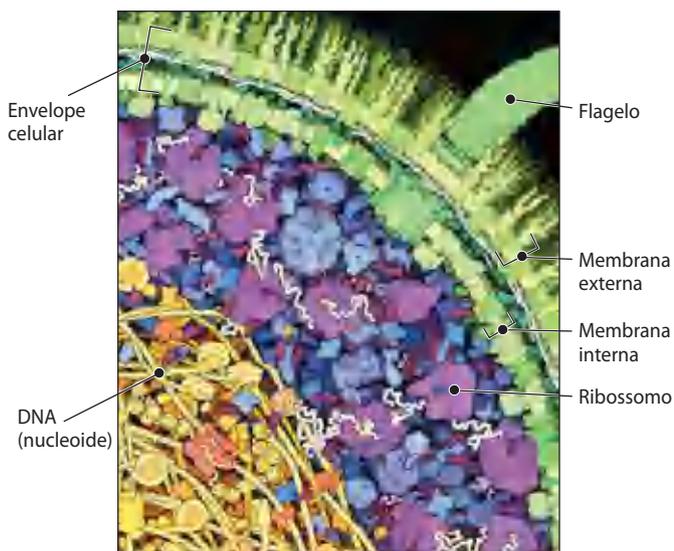


FIGURA 1-12 A célula lotada. Este desenho de David Goodsell é uma representação precisa dos tamanhos relativos e número de macromoléculas em uma região pequena da célula de *E. coli*. Este citosol concentrado, repleto de proteínas e ácidos nucleicos, é muito diferente de um extrato típico de células em estudos bioquímicos onde o citosol é diluído muitas vezes, alterando bastante a interação entre as macromoléculas.