

## Introdução

### 2.1 Os componentes químicos da célula são classificados em inorgânicos e orgânicos

A estrutura da célula provém da combinação de moléculas organizadas de modo bastante preciso. Embora ainda haja muito a ser descoberto, já são conhecidos os princípios gerais da organização molecular de todas as estruturas celulares, como os cromossomos, as membranas, os ribossomos, as mitocôndrias e os cloroplastos. A biologia da célula é inseparável da biologia das moléculas; do mesmo modo que as células são os blocos com os quais se formam os tecidos e os organismos, as moléculas são os blocos com os quais se constroem as células.

A princípio, o estudo da composição química da célula foi realizado por meio de análise bioquímica de órgãos e tecidos inteiros, como o fígado, o cérebro, a pele ou o meristema vegetal. Esses estudos somente têm valor citológico relativo, pois o material analisado geralmente consiste em uma mistura de diferentes tipos celulares e material extracelular. Nos últimos anos, o desenvolvimento de novos métodos de estudo dos componentes químicos da célula (ver *Capítulo 23*) possibilitou o isolamento dos elementos subcelulares e a coleta de informações bem precisas sobre as estruturas moleculares destes.

Os componentes químicos da célula são classificados em inorgânicos (água e sais minerais) e orgânicos (ácidos nucleicos, carboidratos, lipídios e proteínas).

Do total dos componentes da célula, aproximadamente 75 a 85% correspondem a **água**, 2 a 3% são **sais inorgânicos** e o restante são compostos orgânicos, os quais representam as moléculas da vida. A maioria das estruturas celulares contém **lipídios** e moléculas muito grandes – denominadas macromoléculas ou **polímeros** – integradas por unidades ou monômeros que se conectam por meio de ligações covalentes.

Existem três polímeros importantes nos organismos:

- (1) **Ácidos nucleicos**, que são formados pela associação de quatro unidades químicas diferentes denominadas nucleotídeos (a sequência linear dos quatro tipos de nucleotídeos na molécula de DNA é a fonte primária da informação genética)
- (2) **Polissacarídeos**, que podem ser polímeros de glicose – com a qual são formados glicogênio, amido ou celulose – ou repetições de outros monossacarídeos, com os quais são formados polissacarídeos mais complexos
- (3) **Proteínas** (polipeptídeos), constituídas por aminoácidos – existem 20 tipos – combinados em diferentes proporções.

As diferentes quantidades e organizações possíveis desses 20 monômeros resultam em um número extraordinário de combinações, o que determina não apenas a especificidade, mas também a atividade biológica das moléculas proteicas.

Além de destacar as características e propriedades dos componentes químicos da célula, neste capítulo abordaremos o estudo das **enzimas** – um tipo específico de proteínas – como instrumentos moleculares capazes de promover transformações em muitos desses componentes.

Além disso, mostraremos como as macromoléculas conseguem se agregar e organizar em estruturas supramoleculares mais complexas até se tornarem visíveis à microscopia eletrônica. É provável que esses agregados moleculares tenham participado na evolução química e biológica que deu origem à primeira célula. Por esse motivo, ao final do capítulo teremos algumas conjecturas sobre a possível

origem das células procariontes e eucariontes, ou seja, sobre o aparecimento da vida em nosso planeta. Os conceitos apresentados neste capítulo são uma introdução básica para a compreensão da biologia molecular e celular. O estudo mais amplo de seus temas compete aos textos de bioquímica.

## Água e minerais

### 2.2 A água é o componente mais abundante dos tecidos

**Água.** Com poucas exceções, como, por exemplo, os ossos e os dentes, a água é o componente mais abundante nos tecidos. O teor de água do organismo está relacionado com a idade e com a atividade metabólica. Ela está em maior quantidade no embrião (90 a 95%) e diminui com o passar dos anos. A água é o solvente natural dos íons, além de ser o meio de dispersão coloidal da maioria das macromoléculas. Também é indispensável à atividade metabólica, visto que os processos fisiológicos ocorrem exclusivamente em meios aquosos.

Na célula, a água é encontrada na forma livre e na forma ligada. A **água livre** representa 95% da água total, e funciona principalmente como solvente de solutos e como meio de dispersão do sistema coloidal. A **água ligada** representa apenas 5% e é a que está unida fracamente a outras moléculas por uniões não covalentes (ver *Seção 2.20*), ou seja, representa a água "imobilizada" no seio das macromoléculas.

Como resultado da distribuição assimétrica de suas cargas elétricas, uma molécula de água se comporta como um dipolo, conforme é mostrado na Figura 2.1. Em virtude de seus grupamentos com cargas elétricas positivas e negativas, a água consegue se ligar eletrostaticamente a ânions e cátions, assim como a moléculas portadoras dos dois tipos de carga elétrica (p. ex., proteínas). Outra propriedade da molécula da água é sua ionização em um ânion hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) e um próton ou íon hidrogênio ( $\text{H}^+$ ). A 25°C de temperatura, são dissociados  $10^{-7}$  M de  $\text{H}^+$  por litro de água, concentração que corresponde ao pH neutro ( $\text{pH} = 7$ ).

A água atua na eliminação de substâncias da célula, além de absorver calor (em razão de seu elevado coeficiente calórico), o que evita o surgimento de oscilações drásticas da temperatura na célula.

**Sais minerais.** A concentração intracelular de íons é diferente da concentração de íons no meio que circunda as células (meio extracelular). Assim, a célula apresenta elevada concentração de cátions  $\text{K}^+$  e  $\text{Mg}^{2+}$ , enquanto o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{Cl}^-$  estão localizados, principalmente, no líquido extracelular. Os ânions intracelulares dominantes são o fosfato ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) e o bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

Os sais dissociados em ânions (p. ex.,  $\text{Cl}^-$ ) e cátions ( $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ) são importantes para a manutenção da pressão osmótica e do equilíbrio acidobásico da célula. A retenção de íons resulta em aumento da pressão osmótica e, conseqüentemente, da entrada de água na célula.

Alguns íons inorgânicos (como  $\text{Mg}^{2+}$ ) são indispensáveis como cofatores enzimáticos, enquanto outros fazem parte de diferentes moléculas. O fosfato, por exemplo, é encontrado nos fosfolipídios e nos nucleotídeos. Um desses nucleotídeos, o adenosina trifosfato (ATP), é a principal fonte de energia para os processos vitais da célula. Os íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) encontrados nas células desempenham um papel importante como transmissores de sinais. Outros íons são encontrados nas células, como o sulfato e o carbonato.

Determinados sais minerais são encontrados na forma não ionizada. Um exemplo disso é o cálcio, que, nos ossos e nos dentes, está ligado ao fosfato e ao carbonato na forma de cristais. Outro exemplo é o ferro que, na hemoglobina, na ferritina, nos citocromos e em várias enzimas, é encontrado na forma de ligações carbono-metal.

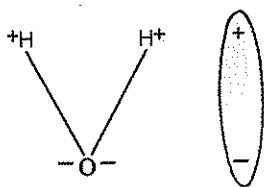
Para manter a atividade celular normal, são indispensáveis pequenas concentrações de magnésio, cobre, cobalto, iodo, selênio, níquel, molibdênio e zinco. Quase todos esses elementos vestigiais (ou oligoelementos) são essenciais para a atividade de determinadas enzimas. O iodo é um componente dos hormônios tireóideos.

## Ácidos nucleicos

### 2.3 Há duas classes de ácidos nucleicos: DNA e RNA

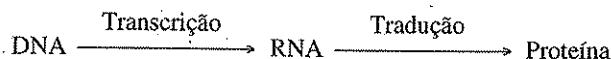
Os ácidos nucleicos são macromoléculas de enorme importância biológica. Todos os seres vivos têm dois tipos de ácidos nucleicos, chamados **ácido desoxirribonucleico (DNA)** e **ácido ribonucleico (RNA)**. Os vírus apresentam apenas um tipo de ácido nucleico, o DNA ou o RNA.

O DNA é o repositório da informação genética. Essa informação é copiada (ou **transcrita**) em moléculas de RNA mensageiro, cujas sequências de nucleotídeos contêm o código que estabelece a sequência dos aminoácidos nas proteínas. Por isso, a síntese proteica também é conhecida como



**Figura 2.1** Esquema que mostra a distribuição assimétrica das cargas elétricas na molécula de água.

**tradução** do RNA. Essa série de fenômenos representa o **dogma central** da biologia molecular, que pode ser expresso da seguinte maneira:



Nos *Capítulos 12 a 17* serão descritas com detalhes as funções biológicas dos ácidos nucleicos. Neste capítulo será apresentada a estrutura química dos ácidos nucleicos, o que possibilitará a compreensão das suas funções.

Nas células superiores, o DNA está localizado no núcleo, integrando os cromossomos (uma pequena quantidade é encontrada no citoplasma, dentro das mitocôndrias e dos cloroplastos). O RNA localiza-se tanto no núcleo (onde é formado) como no citoplasma, para onde vai para regular a síntese proteica (Tabela 2.1).

**Tabela 2.1** Ácidos nucleicos.

	Ácido desoxirribonucleico	Ácido ribonucleico
Localização	Principalmente no núcleo (também nas mitocôndrias e nos cloroplastos)	Principalmente no citoplasma (também no núcleo, nas mitocôndrias e nos cloroplastos)
Função nas células	Informação genética	Síntese de proteínas
Pentose	Desoxirribose	Ribose
Bases pirimidínicas	Citosina Timina	Citosina Uracila
Bases purínicas	Adenina Guanina	Adenina Guanina

Os ácidos nucleicos contêm carboidratos (pentoses), bases nitrogenadas (purinas e pirimidinas) e ácido fosfórico. A hidrólise do DNA e do RNA forma:

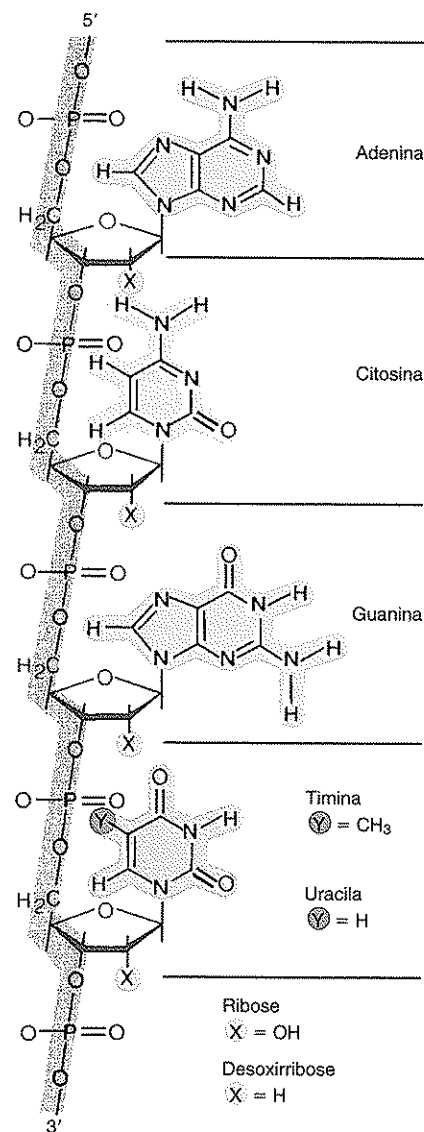
	<b>DNA</b>	<b>RNA</b>
Pentoses	Desoxirribose	Ribose
Bases nitrogenadas	Adenina, guanina Citosina, timina	Adenina, guanina Citosina, uracila
Ácido fosfórico	$\text{PO}_4\text{H}_3$	$\text{PO}_4\text{H}_3$

A molécula de ácido nucleico é um polímero cujos monômeros são nucleotídeos ligados sucessivamente por **ligações diésteres** (Figura 2.2). Nessas ligações, os fosfatos ligam o carbono 3' da pentose de um nucleotídeo com o carbono 5' da pentose do nucleotídeo seguinte. Como consequência disso, o eixo do ácido nucleico é formado por pentoses e fosfatos, e as bases nitrogenadas advêm das pentoses. A extremidade da molécula que contém a pentose com o C5' livre é denominada extremidade 5'; a que tem a pentose com o C3' livre é denominada extremidade 3'.

Conforme mostra a Figura 2.2, o **ácido fosfórico** utiliza dois de seus três grupamentos ácidos nas ligações 3',5'-diéster. O grupamento restante confere ao ácido nucleico suas propriedades ácidas, o que possibilita a formação de ligações iônicas com proteínas básicas (na *Seção 1.14* foi mostrado que, nas células eucariontes, o DNA está associado a proteínas básicas denominadas histonas, com as quais forma o complexo nucleoproteico denominado cromatina). Além disso, esse grupamento ácido livre torna basófilos os ácidos nucleicos (são evidenciados por corantes básicos).

Existem dois tipos de **pentoses**: **desoxirribose** no DNA e **ribose** no RNA. A diferença entre esses carboidratos é que a desoxirribose tem um átomo de oxigênio a menos (Figura 2.2). Para visualizar o DNA à microscopia óptica, pode ser empregada uma reação citoquímica específica, denominada reação de Feulgen (ver *Seção 23.21*).

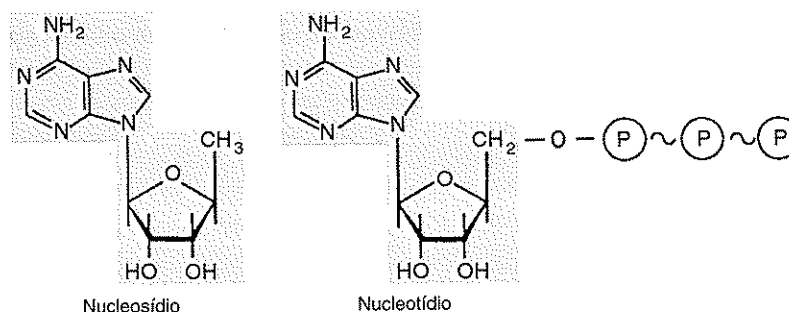
As **bases nitrogenadas** encontradas nos ácidos nucleicos são também de dois tipos: pirimidinas e purinas. As **pirimidinas** possuem um anel heterocíclico, enquanto as **purinas** apresentam dois anéis fundidos entre si. No DNA, as pirimidinas são a **timina** (T) e a **citocina** (C) e as purinas são a **adenina** (A) e **guanina** (G) (Figura 2.5). O RNA



**Figura 2.2** Fragmento de uma cadeia de ácido nucleico mostrando os diferentes tipos de nucleotídeos que a compõem.

contém **uracila (U)** em vez de timina. Existem três diferenças fundamentais entre o DNA e o RNA. Como acabamos de descrever, o DNA contém desoxirribose e timina (T), enquanto o RNA contém ribose e uracila (U). Outra diferença é que a molécula de DNA é sempre dupla (contém duas cadeias de polinucleotídios), conforme veremos na próxima seção.

A associação de uma base nitrogenada a uma pentose (sem fosfato) constitui um **nucleosídeo**. Por exemplo, a adenosina (adenina + ribose) é um nucleosídeo, enquanto a adenosina monofosfato (AMP), a adenosina difosfato (ADP) e a adenosina trifosfato (ATP) são exemplos de **nucleotídios** (Figura 2.3).



**Figura 2.3** Estrutura química do nucleosídeo adenosina e do nucleotídio adenosina trifosfato (ATP).

Além de atuar como blocos para a construção dos ácidos nucleicos, os nucleotídios – por exemplo, o recém-mencionado ATP – são utilizados na deposição e na transferência de energia química. A Figura 2.3 mostra que as duas ligações fosfato terminais do ATP contêm grande quantidade de energia. Quando ocorre a hidrólise dessas ligações, a energia liberada pode ser usada pela célula para desempenhar suas atividades (Figura 8.1). A ligação fosfato de alta energia possibilita que a célula acumule muita energia em um espaço reduzido e que a mantenha pronta para quando for necessária a sua utilização.

Outros nucleotídios, como a citidina trifosfato (CTP), a uridina trifosfato (UTP), a guanosina trifosfato (GTP) e a timosina trifosfato (TTP), também apresentam ligações de alta energia; contudo, a principal fonte de energia da célula é o ATP.

Nos organismos vivos, o DNA é encontrado na forma de moléculas de peso molecular muito elevado. Por exemplo, a bactéria *Escherichia coli* contém uma molécula de DNA circular com 3.400.000 pares de bases e um comprimento de 1,4 mm. A quantidade de DNA nos organismos superiores pode ser centenas de vezes maior, chegando a 1.200 vezes no caso dos seres humanos. Assim, se o DNA de uma célula diploide humana fosse completamente esticado, teria um comprimento total de, aproximadamente, 1,70 m.

Toda a informação genética de um organismo vivo está acumulada na sequência linear das quatro bases nitrogenadas de seus ácidos nucleicos. A estrutura primária de todas as proteínas (ou seja, a quantidade e a sequência de seus aminoácidos) é codificada por um alfabeto de quatro letras (A, T, G, C). Uma das descobertas mais extraordinárias da biologia molecular foi o achado e a interpretação desse **código genético** (ver Seção 13.4).

Uma etapa importante que antecedeu esse descobrimento – que teve grande influência na elucidação da estrutura do DNA – foi saber que, em cada molécula de DNA, a quantidade de adenina é igual à de timina ( $A = T$ ) e a quantidade de citosina é igual à de guanina ( $C = G$ ). Desse modo, o número de purinas é idêntico ao de pirimidinas ( $A + G = C + T$ ). Evidentemente, a razão AT/GC varia entre as espécies (p. ex., nos seres humanos, a razão é de 1,52 e na *Escherichia coli* é de 0,93).

## 2.4 O DNA é uma dupla-hélice

Em 1953, com base nos dados obtidos em estudos com difração de raios X por Williams e Franklin, Watson e Crick propuseram um modelo para a estrutura do DNA. Este contemplava as propriedades químicas já descritas, porém também as propriedades biológicas, sobretudo a capacidade de duplicação da molécula.

A molécula de DNA está ilustrada na Figura 2.4. Ela é formada por **duas cadeias** de ácidos nucleicos helicoidais com rotação para a direita, que constituem uma **dupla hélice** em torno de um eixo central único. As duas cadeias são **antiparalelas**, o que significa que suas ligações 3',5'-fosfodiéster têm sentidos contrários. As bases nitrogenadas estão localizadas na face interna da dupla hélice, quase em ângulo reto com o eixo helicoidal. Cada volta completa da dupla hélice é composta por 10,5 pares de nucleotídios e mede 3,4 nm.

As duas cadeias estão unidas entre si por pontes de hidrogênio entre os pares de bases nitrogenadas (ver Seção 2.20). Visto que existe uma distância fixa entre as pentoses das cadeias opostas, apenas certos pares de bases podem se estabelecer dentro da estrutura. Como se pode ver nas Figuras 2.4 e 2.5, os únicos pares de bases possíveis são A-T, T-A, C-G e G-C. Convém observar que, entre as bases A e T, são formadas duas pontes de hidrogênio e, entre as C e G, são formadas três pontes de hidrogênio. Assim, o par G-C é mais estável que o par A-T. A dupla estrutura helicoidal é mantida estável em virtude das pontes de hidrogênio e das interações hidrofóbicas existentes entre as bases nitrogenadas de cada cadeia.

Embora nas diferentes moléculas de DNA as seqüências de bases ao longo da cadeia variem consideravelmente, em uma mesma molécula de DNA as seqüências de bases nas duas cadeias são **complementares**, conforme se pode ver no seguinte exemplo:

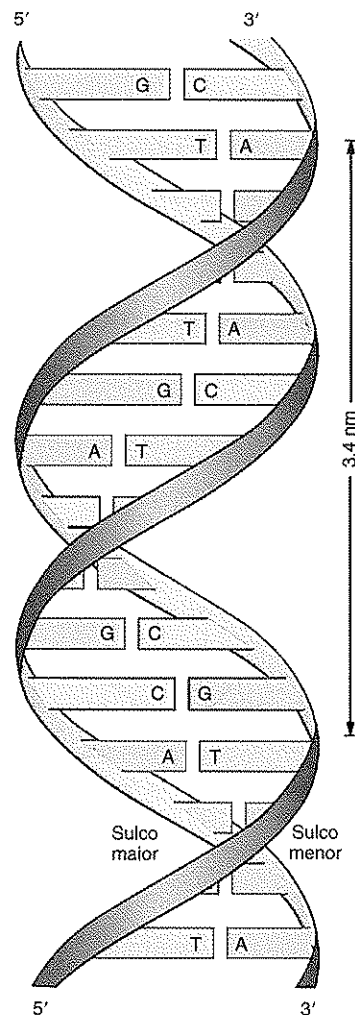
Cadeia 1	5'	T	G	C	T	G	A	C	G	T	3'
Cadeia 2	3'	A	C	G	A	C	T	G	C	A	5'

Em decorrência dessa propriedade, ao separarem-se as cadeias durante a duplicação do DNA, cada cadeia serve de molde para a síntese de uma nova cadeia complementar. Dessa maneira, são produzidas duas moléculas-filhas de DNA com a mesma constituição molecular que tinha a progenitora (ver Seção 17.2).

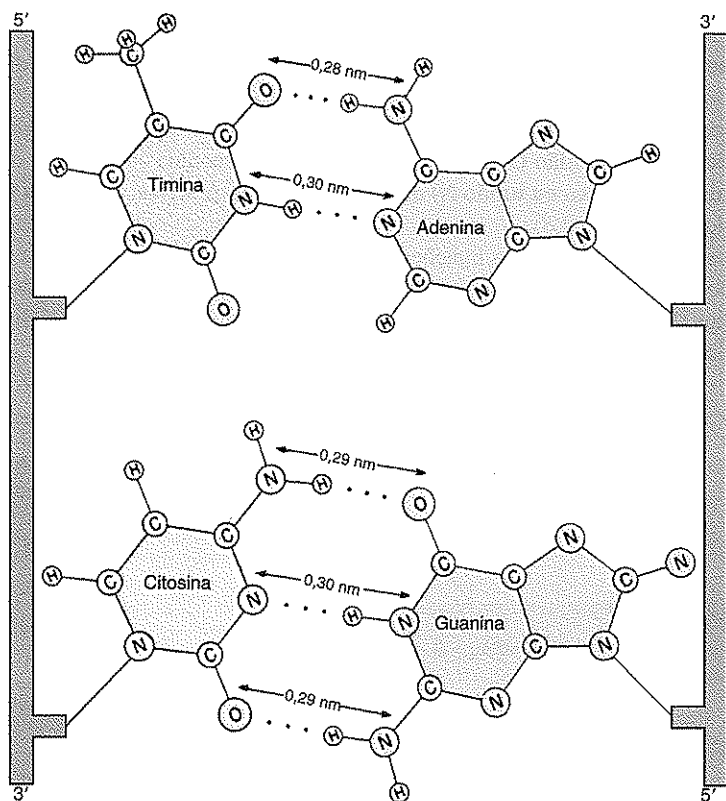
### 2.5 Há vários tipos de RNA

A estrutura do RNA é semelhante à do DNA, exceto pela existência de ribose em vez de desoxirribose e de uracila em vez de timina (Tabela 2.1). Além disso, a molécula de RNA é formada por **uma única cadeia** de nucleotídios.

Existem três classes principais de RNA: (1) **RNA mensageiro (mRNA)**; (2) **RNA ribossômico (rRNA)**; e (3) **RNA de transferência (tRNA)**. As três atuam na síntese proteica. O mRNA carrega a informação genética (copiada do DNA) que estabelece a seqüência de aminoácidos na proteína. O rRNA representa 50% da massa do ribossomo (os 50% restantes são proteínas), que é a estrutura que dá suporte molecular para as reações químicas ocorridas durante a síntese proteica. Os tRNA identificam e transportam os aminoácidos até o ribossomo.



**Figura 2.4** Dupla hélice do DNA. As cadeias formadas por desoxirribose-fosfato são mostradas como fitas. As bases são perpendiculares ao eixo do DNA; portanto, nessa vista lateral, são representadas como barras horizontais. É preciso lembrar que as duas cadeias são antiparalelas e que a dupla hélice dá uma volta completa a cada 10 pares de bases (3,4 nm). Observe, também, que a dupla hélice apresenta duas fendas exteriores, o *sulco maior* e o *sulco menor* do DNA.



**Figura 2.5** Dois pares de bases do DNA. As bases complementares são adenina e timina (A-T) e citosina e guanina (C-G). Observe que, no par A-T, há duas pontes de hidrogênio, enquanto, no par C-G, há três. A distância entre as cadeias de desoxirribose-fosfato é de, aproximadamente, 1,1 nm. (De L. Pauling e R. B. Corey.)

Embora cada molécula de RNA tenha apenas uma cadeia de nucleotídeos, isso não quer dizer que sempre é encontrada como uma estrutura linear simples. Nas moléculas de RNA, podem existir ramificações com bases complementares, dando origem a pontes de hidrogênio e formação de pares de nucleotídeos A-U e C-G entre várias regiões da mesma molécula. As Figuras 14.20, 15.4, 15.5, 15.11 e 16.3 mostram como a molécula de RNA consegue emparelhar algumas de suas partes. Nesses locais, pode ser formada uma estrutura helicoidal semelhante à do DNA. As estruturas tridimensionais dos RNA têm importantes repercussões biológicas.

## Carboidratos

### 2.6 Os carboidratos são a principal fonte de energia da célula

Os carboidratos, constituídos por carbono, hidrogênio e oxigênio, representam a principal fonte de energia para a célula e são componentes estruturais importantes das membranas celulares e da matriz extracelular. Dependendo do número de monômeros que contêm, são classificados como monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos.

**Monossacarídeos.** Os monossacarídeos são açúcares simples, com a fórmula geral  $C_n(H_2O)_n$ . Com base nos números de átomos de carbono que contêm, são classificados como trioses, tetroses, pentoses e hexoses.

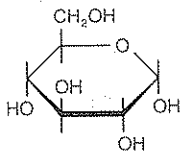


Figura 2.6 Molécula de glicose.

Conforme já foi mencionado, as pentoses **ribose** e **desoxirribose** são encontradas nos nucleotídeos (Figura 2.2). A **xilose** é uma pentose encontrada em algumas glicoproteínas (Figura 2.11). A **glicose**, uma hexose (Figura 2.6), é a fonte primária de energia da célula. Outras hexoses muito difundidas, que podem estar associadas entre si na forma de oligossacarídeos ou polissacarídeos, são a **galactose**, a **manose**, a **frutose**, a **fucose**, o **ácido glicurônico** e o **ácido idurônico**. Algumas têm um grupamento amino e são acetiladas, como a **N-acetilglicosamina** e a **N-acetilgalactosamina**. O **ácido N-acetilneuramínico** (ou **ácido siálico**) resulta da união de uma amino-hexose com um composto de três carbonos, o ácido pirúvico.

**Dissacarídeos.** Os dissacarídeos são açúcares formados pela combinação de dois monômeros de hexose, com a perda correspondente de uma molécula de água. Assim, sua fórmula é  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . Um dissacarídeo importante nos mamíferos é a **lactose** (glicose + galactose), o açúcar do leite.

**Oligossacarídeos.** No organismo, os oligossacarídeos não são encontrados na forma livre, mas ligados a lipídios e proteínas, de modo que os oligossacarídeos fazem parte de glicolipídios e de glicoproteínas. Esses carboidratos são cadeias, às vezes ramificadas, constituídas por diferentes combinações de vários tipos de monossacarídeos.

Os oligossacarídeos correspondentes aos **glicolipídios** serão analisados com os lipídios na próxima seção.

Os oligossacarídeos das **glicoproteínas** se ligam à cadeia proteica por meio do grupamento OH (**ligação O-glicosídica** ou **união O**) de uma serina ou de uma treonina ou por meio do grupamento amida (**ligação N-glicosídica** ou **união N**) de uma asparagina. A serina, a treonina e a asparagina são aminoácidos (ver Seção 2.8).

No caso dos oligossacarídeos, nas ligações O-glicosídicas, costuma intervir uma N-acetilgalactosamina; e, nos N-glicosídicos, uma N-acetilglicosamina (Figuras 2.7 e 2.8). Desse modo, esses monossacarídeos são os mais próximos da proteína. Em contrapartida, os ácidos siálicos costumam estar localizados na periferia do oligossacarídeo.

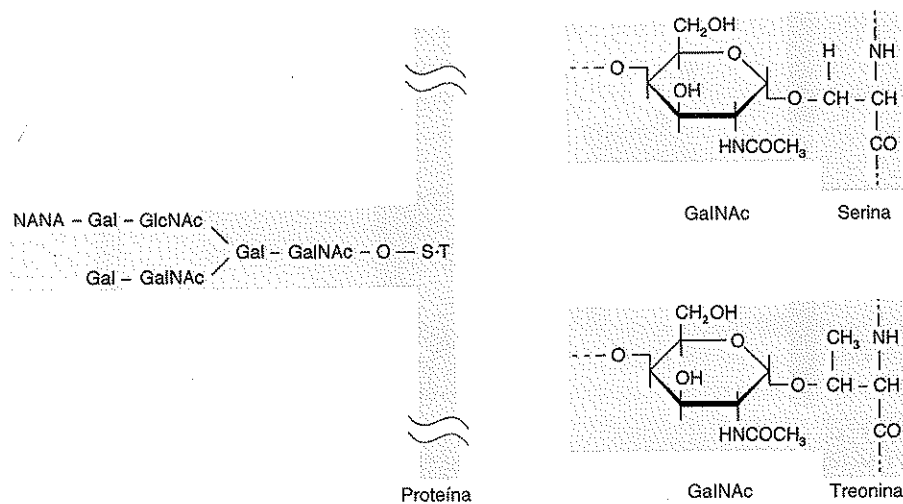
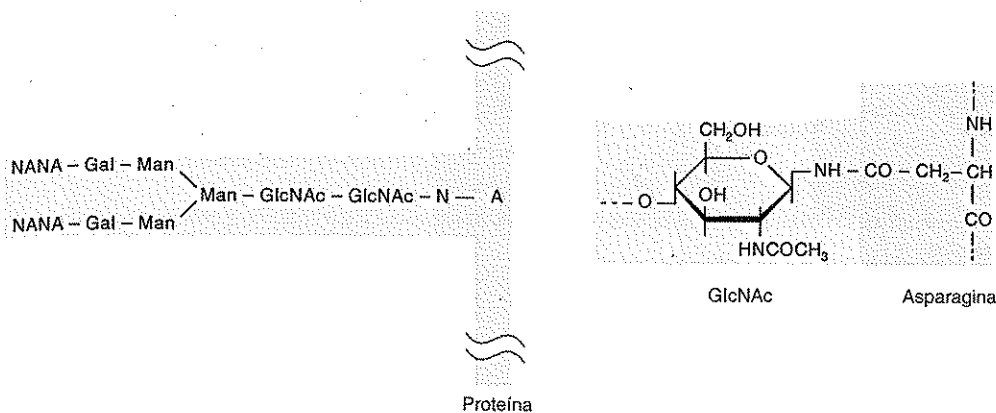


Figura 2.7 Oligossacarídeo conectado a uma proteína por meio de uma ligação O-glicosídica. S-T, serina ou treonina; NANA, ácido N-acetilneuramínico; GalNAc, N-acetilgalactosamina; GlcNAc, N-acetilglicosamina; Gal, galactose.



**Figura 2.8** Oligossacarídeo conectado a uma proteína por uma ligação N-glicosídica. *Man*, manose; *A*, asparagina.

Os oligossacarídeos ligados por uniões O (ou seja, a uma serina ou a uma treonina) costumam apresentar uma galactose unida à primeira N-acetilgalactosamina (Figura 2.7). Os monossacarídeos restantes se combinam de modo diferente, de acordo com o tipo de oligossacarídeo.

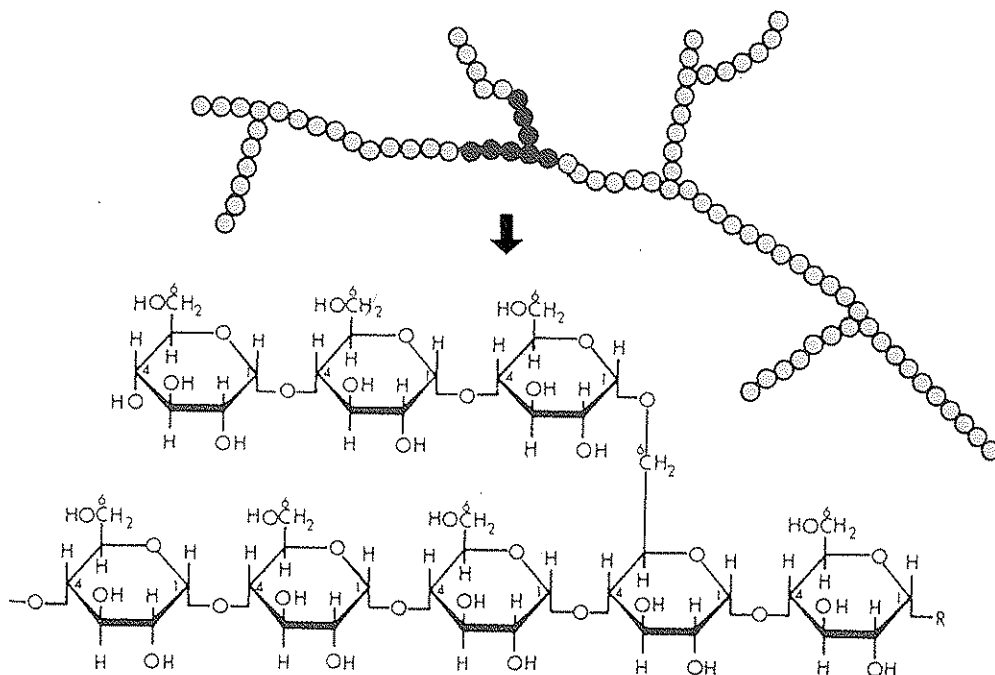
Os oligossacarídeos ligados com uniões N contêm um núcleo pentassacarídico comum que é constituído por duas N-acetilglicosaminas (uma delas ligada à asparagina) e três manoses (Figura 2.8). Os monossacarídeos restantes se ligam a esse núcleo em diferentes combinações, resultando em uma grande variedade de oligossacarídeos e, portanto, em uma grande diversidade de glicoproteínas.

É preciso lembrar que o número de cadeias oligossacarídicas que se ligam a uma mesma proteína é muito variável.

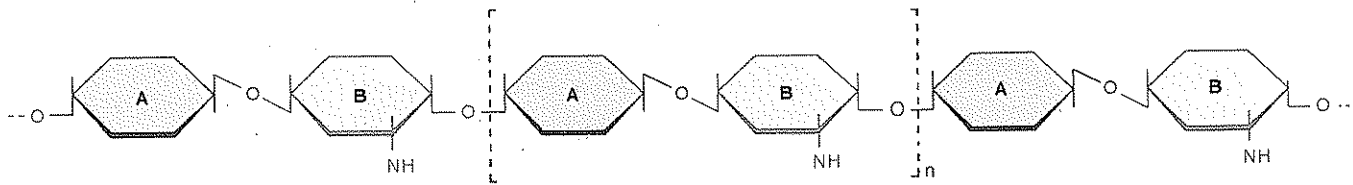
**Polissacarídeos.** Os polissacarídeos resultam da combinação de muitos monômeros de hexoses com a correspondente perda de moléculas de água. Sua fórmula é (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub>. A hidrólise dos polissacarídeos dá origem a monossacarídeos. Os polissacarídeos como o **amido** e o **glicogênio** representam as substâncias de reserva alimentar das células vegetais e animais, respectivamente (Figura 2.9). Outro polissacarídeo, a **celulose**, é o elemento estrutural mais importante da parede da célula vegetal (Figura 3.30).

Os três polissacarídeos mencionados são polímeros de glicose, mas são diferentes, pois apresentam tipos distintos de ligações entre seus monômeros. O glicogênio, por exemplo, é uma molécula ramificada na qual as glicoses estão conectadas por ligações α1-4 e α1-6 (Figura 2.9).

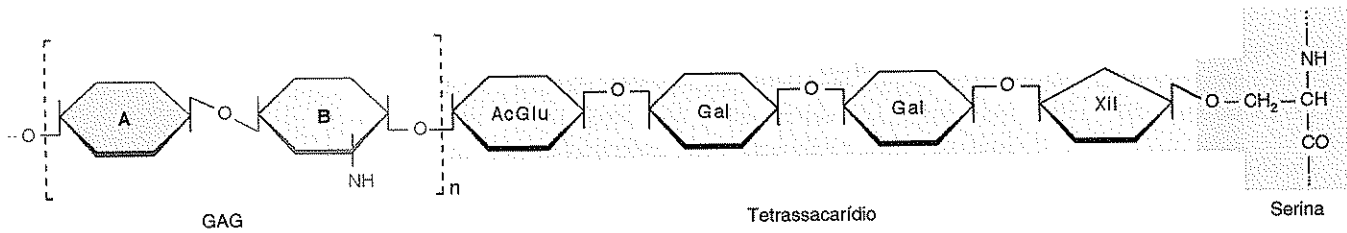
Existem polissacarídeos complexos denominados **glicosaminoglicanos (GAG)** que são compostos por uma sucessão de uma mesma unidade dissacarídica, na qual um dos dois monômeros é um ácido



**Figura 2.9** O glicogênio é uma molécula ramificada que contém até 30.000 unidades de glicose. As ligações glicosídicas se estabelecem entre os carbonos 1 e 4 das glicoses, exceto nos pontos de ramificação (1 e 6). A parte superior da figura apresenta um esquema da molécula com pequeno aumento. Na parte inferior é mostrada a composição química do segmento molecular realçado em azul-escuro.



**Figura 2.10** Representação de uma pequena ramificação de um glicosaminoglicano (GAG). A, Ácido glicurônico ou ácido idurônico ou galactose; B, N-acetilgalactosamina ou N-acetilglucosamina.



**Figura 2.11** Representação de um proteoglicano. Observe como o GAG se liga à proteína. AcGlu, ácido glicurônico; Gal, galactose; Xil, xilose.

glicurônico, um ácido idurônico ou uma galactose. O outro monômero apresenta um grupamento amino, visto que é uma N-acetilglucosamina ou uma N-acetilgalactosamina (Figura 2.10).

Os GAG mais difundidos são o **ácido hialurônico**, o **sulfato de condroitina**, o **sulfato de dermatano**, o **sulfato de heparano** e o **sulfato de queratano**. Na Tabela 6.1 são arroladas as unidades dissacarídicas repetitivas que compõem esses GAG. Como se pode verificar nessa tabela são todos, com exceção do ácido hialurônico, sulfatados.

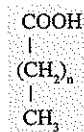
Quase todos os GAG estão ligados a proteínas com as quais formam glicoproteínas complexas denominadas **proteoglicanos** (Figura 2.11). Essas moléculas predominam no meio extracelular (ver Seção 6.3). O GAG se une à proteína por meio de um tetrassacarídeo constituído por uma xilose, duas galactoses e um ácido glicurônico. A xilose está conectada a uma serina da proteína por meio de uma ligação O, enquanto o ácido glicurônico está conectada com a primeira hexose do GAG.

## Lipídios

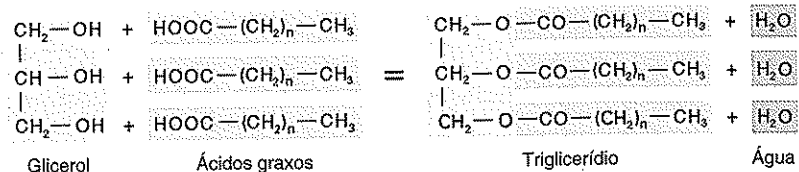
### 2.7 Os triglicerídios, os fosfolipídios e os esteroides são os lipídios mais abundantes da célula

Os lipídios são um grupo de moléculas caracterizadas por serem insolúveis na água e solúveis em solventes orgânicos. Essas propriedades se devem ao fato de terem grandes cadeias de hidrocarbonetos alifáticos ou anéis benzênicos, que são estruturas apolares ou hidrofóbicas. Em alguns lipídios, essas cadeias podem estar ligadas a um grupamento polar que lhes possibilita unir-se à água. Os lipídios mais frequentes nas células são triglicerídios, fosfolipídios, glicolipídios, esteroides e poliprenoides.

**Triglicerídios.** Os **triglicerídios** são triésteres de ácidos graxos com glicerol. Cada ácido graxo é constituído por uma grande cadeia hidrocarbonada, cuja fórmula geral é:



Os grupamentos carboxila desses ácidos reagem com os grupamentos hidroxila do glicerol (ver Figura 2.12).



**Figura 2.12** Formação de um triglicerídio (1 glicerol + 3 ácidos graxos).



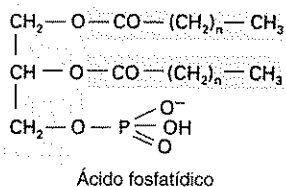
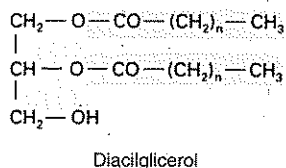


Figura 2.13 Fórmulas do diacilglicerol (DAG) e do ácido fosfatídico (AF).

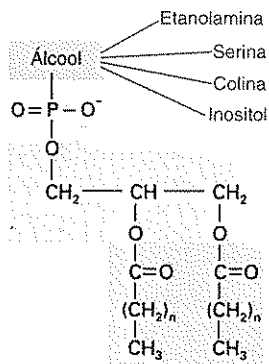


Figura 2.14 Estrutura química geral dos glicero-fosfolipídios.

Quando apenas dois carbonos do glicerol estão conectados a ácidos graxos, a molécula é denominada **diacilglicerol (DAG)**. (Figura 2.13).

Os ácidos graxos sempre têm um número par de carbonos, pois são sintetizados a partir dos grupamentos acetila de dois carbonos. O ácido palmítico, por exemplo, tem 16 carbonos, enquanto os ácidos esteárico e oleico, 18. A cadeia hidrocarbonada costuma apresentar ligações duplas (-C=C-) e, nesse caso, diz-se que o ácido graxo é insaturado. Essas duplas ligações são importantes, porque produzem ângulos nas cadeias hidrocarbonadas (Figura 2.20).

Os triglicerídios servem como reserva de energia para o organismo. Seus ácidos graxos liberam muita energia quando são oxidados, mais de o dobro da energia liberada pelos carboidratos.

**Fosfolipídios.** Nas células existem duas classes de fosfolipídios, os glicero-fosfolipídios e os esfingofosfolipídios.

Os **glicero-fosfolipídios** apresentam dois ácidos graxos unidos a uma molécula de glicerol, enquanto o terceiro grupamento hidroxila desse álcool se encontra esterificado com um fosfato. O fosfato, por sua vez, está ligado a um segundo álcool (Figura 2.14).

A combinação do glicerol com os dois ácidos graxos e o fosfato resulta em uma molécula denominada **ácido fosfatídico (AF)** (Figura 2.13), que constitui a estrutura básica dos glicero-fosfolipídios. Conforme foi mencionado há pouco, os glicero-fosfolipídios apresentam um segundo álcool, que pode ser a etanolamina, a serina, a colina ou o inositol (Figura 2.14). Com eles, são obtidos os fosfolipídios denominados **fosfatidiletanolamina (PE)**, **fosfatidilserina (PS)**, **fosfatidilcolina (PC)** e **fosfatidilinositol (PI)** (Figura 2.15).

Visto que o inositol do PI costuma estar combinado a um, dois ou três fosfatos, a célula também tem **fosfatidilinositol 4-fosfato (PIP)**, **fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP<sub>2</sub>)** e **fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>)** (Figura 2.16).

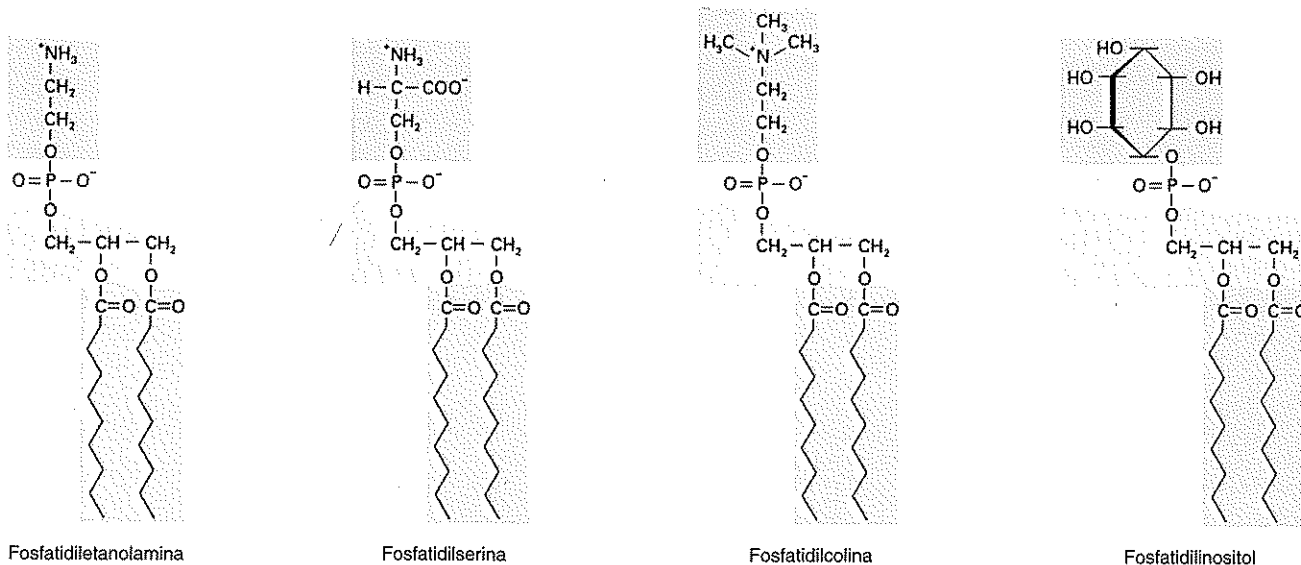
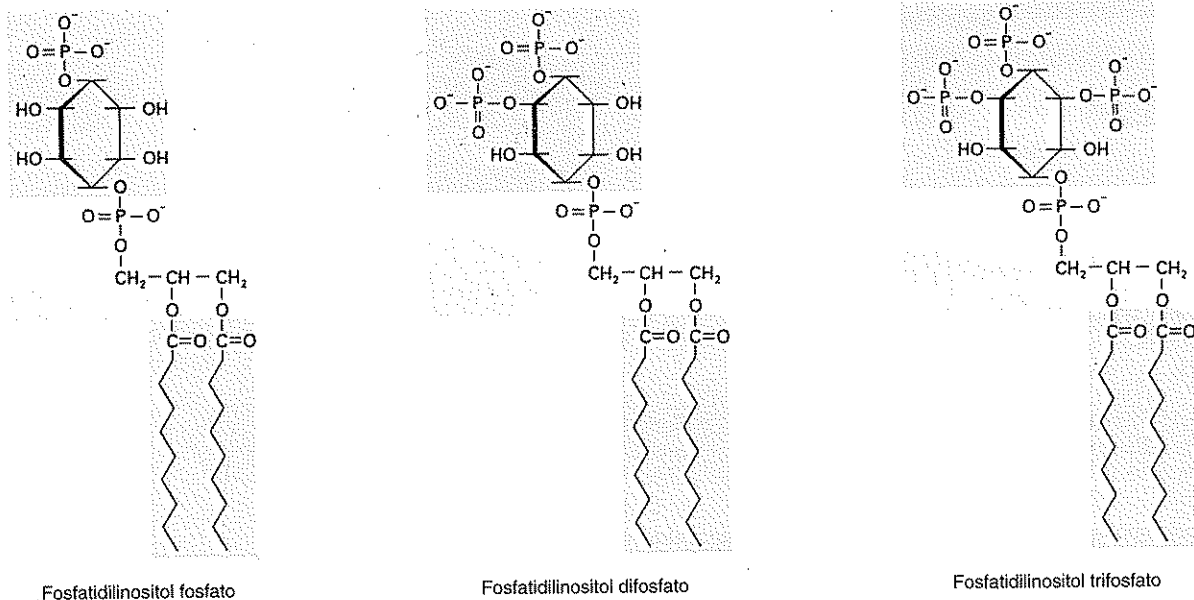


Figura 2.15 Representação dos glicero-fosfolipídios fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), fosfatidilcolina (PC) e fosfatidilinositol (PI).



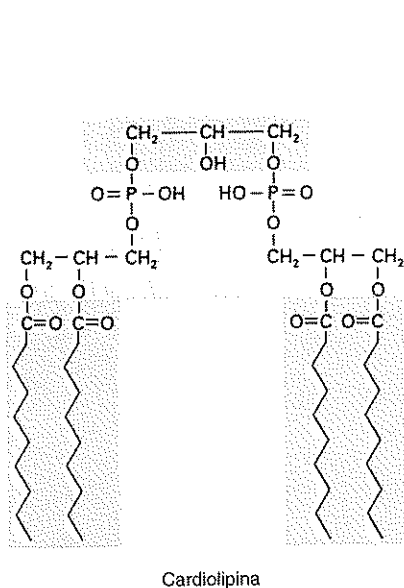
**Figura 2.16** Representação da estrutura química dos glicerofosfolipídios fosfatidilinositol fosfato (PIP), fosfatidilinositol difosfato (PIP<sub>2</sub>) e fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>).

Por outro lado, na membrana interna das mitocôndrias, existe um glicerofosfolipídio duplo denominado **difosfatidilglicerol**. Com frequência, o difosfatidilglicerol é chamado de **cardiolipina** (ver *Seção 8.11*). A cardiolipina é formada por dois ácidos fosfatídicos ligados entre si por uma terceira molécula de glicerol (Figura 2.17).

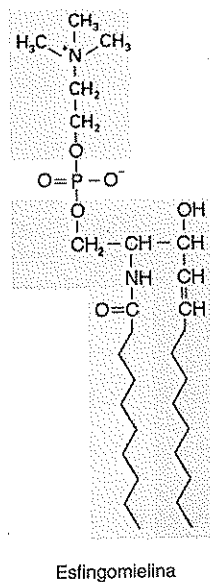
O **esfingolipídio** existente nas células é a **esfingomielina**, que provém da combinação da fosforilcolina e ceramida (Figura 2.18). A fosforilcolina (um fosfato unido à colina) também é encontrada na fosfatidilcolina (Figura 2.15), enquanto a **ceramida** provém da associação de um ácido graxo à **esfingosina**. Como se vê na Figura 2.19, a esfingosina é um amino-álcool que apresenta uma cadeia hidrocarbonada relativamente grande.

A Figura 2.20 mostra que os fosfolipídios apresentam duas caudas hidrofóbicas apolares longas (dois ácidos graxos) e uma cabeça hidrofílica polar constituída por glicerol (exceto na esfingomielina), um segundo álcool e um fosfato. Por conseguinte, os fosfolipídios são moléculas anfipáticas.

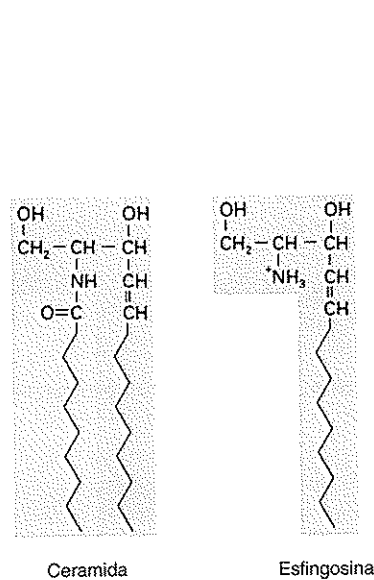
Os fosfolipídios são os principais componentes das membranas celulares e, tanto suas características anfipáticas como as características de seus ácidos graxos (número de carbonos, existência de duplas ligações), conferem a eles muitas de suas propriedades. Além disso, quando os fosfolipí-



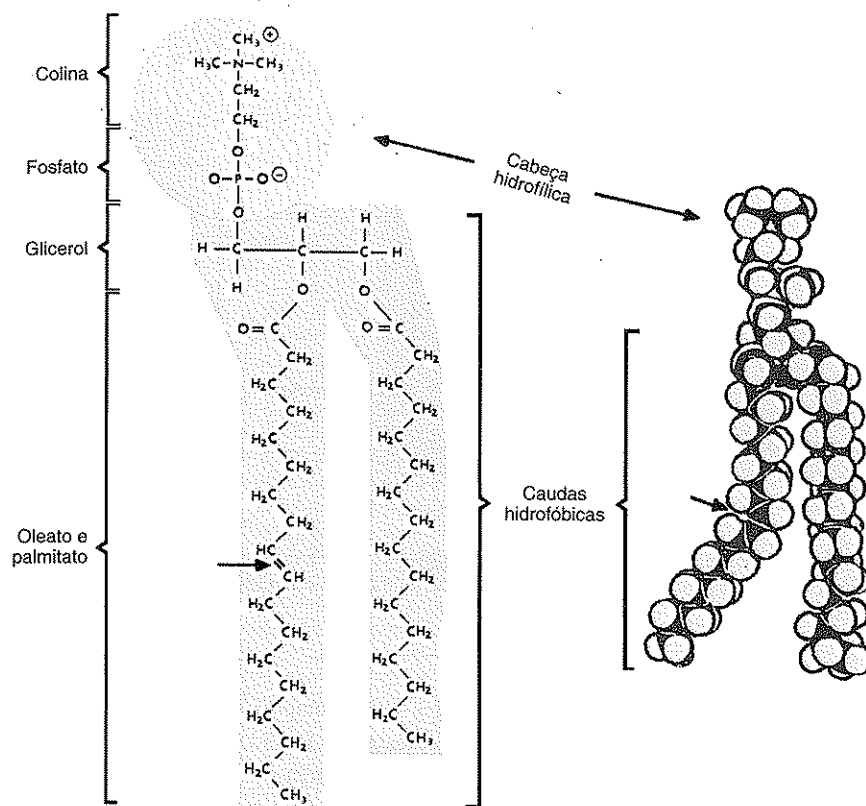
**Figura 2.17** Molécula do difosfatidilglicerol (ou cardiolipina).



**Figura 2.18** Representação do esfingofosfolipídio esfingomielina (EM).



**Figura 2.19** Representação das moléculas de ceramida e esfingosina.



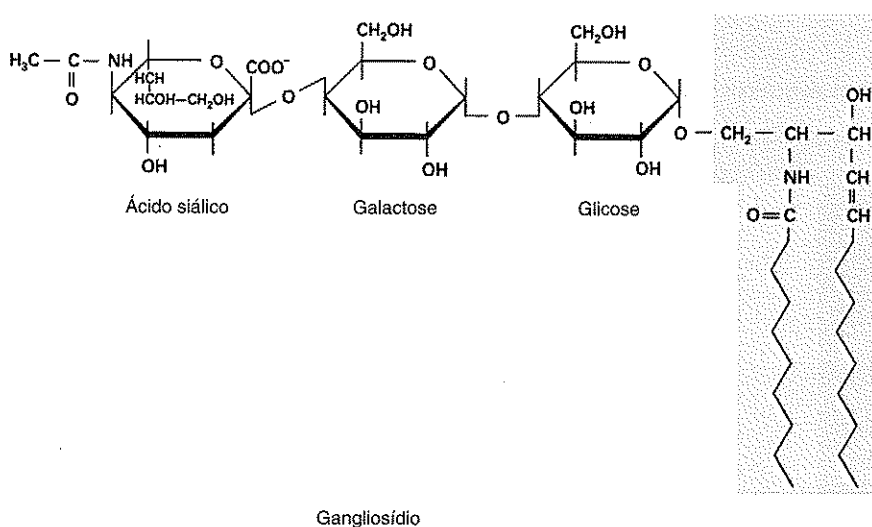
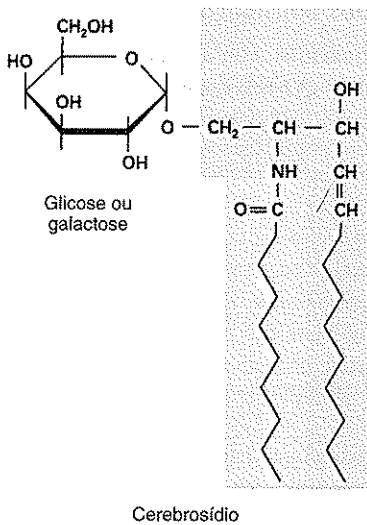
**Figura 2.20** Fosfolípido com sua cabeça hidrofílica e suas duas caudas hidrofóbicas. O fosfolípido aqui representado é palmitoil-oleil-fosfatidilcolina. Observe que a dupla ligação no ácido oleico provoca mudança de direção na cadeia hidrocarbonada (*seta*).

dios se dispersam na água, adotam espontaneamente uma organização idêntica à das membranas celulares, com suas cabeças polares dirigidas para fora e suas caudas apolares de frente uma para outra no interior da bicamada (ver *Seção 3.2*).

**Glicolípídios.** Os glicolípídios existentes nas células são classificados em cerebrosídeos e gangliosídeos.

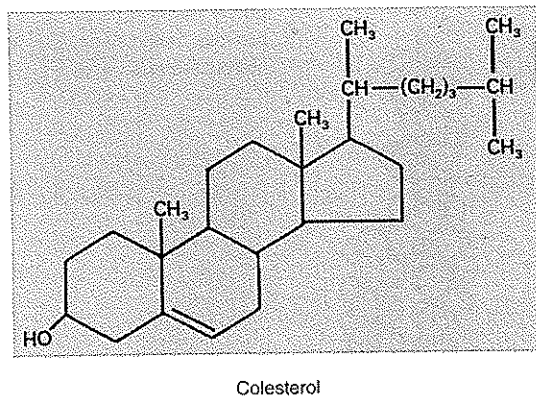
Os **cerebrosídeos** resultam da união de uma glicose ou de uma galactose com a ceramida (Figura 2.21). Assim, são esfingomielinas cujas fosforilcolinas foram substituídas por um desses monossacarídeos.

A estrutura básica dos **gangliosídeos** é semelhante à dos cerebrosídeos, embora o carboidrato não seja glicose nem galactose e, sim, um oligossacarídeo formado por vários monômeros – um a três deles são ácidos siálicos (Figura 2.22). Os distintos tipos de gangliosídeos diferem entre si não apenas pelo número, mas também pela distribuição relativa de seus monômeros. O monossacarídeo ligado à ceramida é quase sempre uma glicose seguida por uma galactose. Após essa galactose, vem uma N-acetilgalactosamina ou uma N-acetilglicosamina e, depois, outra glicose ou outra galactose. Às vezes, é encontrada uma fucose. De modo geral, ele ou os ácidos siálicos se localizam na parte final do oligossacarídeo.

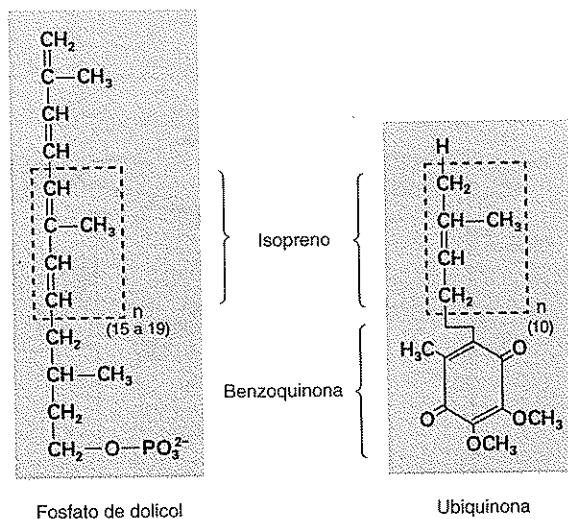


**Figura 2.21** Representação de um cerebrosídeo.

**Figura 2.22** Representação de um gangliosídeo.



**Figura 2.23** Molécula de colesterol, derivada do composto de 17 carbonos chamado ciclopentanoperidrofenantreno.



**Figura 2.24** Moléculas de dolicol (composta por 17 a 21 isoprenos) e de ubiquinona (com seus 10 isoprenos).

**Esteroides.** Os esteroides são lipídios derivados de um composto denominado ciclopentanoperidrofenantreno. Um dos mais difundidos é o **colesterol** (Figura 2.23), que é encontrado nas membranas e em outras partes da célula. O colesterol também é encontrado fora das células. A hidroxila de seu carbono 3' confere ao colesterol suas propriedades anfipáticas.

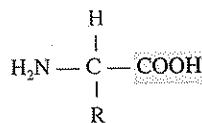
Os esteroides desempenham funções diferentes de acordo com os grupamentos químicos unidos a sua estrutura básica. Os principais esteroides do organismo são os hormônios sexuais (estrógenos, progesterona, testosterona), os hormônios suprarrenais (cortisol, aldosterona), a vitamina D e os ácidos biliares.

**Poliprenoides.** Os poliprenoides são derivados do hidrocarboneto **isopreno** (Figura 2.24). Um dos poliprenoides é o **fosfato de dolicol**, uma molécula encontrada na membrana do retículo endoplasmático que tem como função incorporar oligossacarídeos aos polipeptídios durante a formação das glicoproteínas (ver Seção 7.16). O fosfato de dolicol é uma cadeia de 17 a 21 isoprenos que contém entre 85 e 105 átomos de carbono, esterificada com um fosfato (Figura 2.24). Outro poliprenoide frequentemente encontrado nas células faz parte da **ubiquinona**, uma molécula da membrana mitocondrial interna (ver Seção 8.11) composta por uma cadeia de 10 isoprenos e de uma benzoquinona (Figura 2.24).

## Proteínas

### 2.8 As proteínas são cadeias de aminoácidos unidos por ligações peptídicas

Os monômeros que compõem as proteínas são os **aminoácidos**. Um aminoácido é um ácido orgânico no qual o carbono ligado ao grupamento carboxila ( $-\text{COOH}$ ) também está ligado a um grupamento amino ( $-\text{NH}_2$ ). Esse carbono também está ligado a um H e a um resíduo lateral (R) que é diferente em cada tipo de aminoácido.



Na alanina, por exemplo, a cadeia lateral R contém um único carbono, enquanto, na leucina, a cadeia lateral R tem quatro carbonos.

A Figura 2.25 mostra a estrutura dos 20 tipos de aminoácidos existentes nas proteínas. Dois aminoácidos são **ácidos** (ácido aspártico, ácido glutâmico); três aminoácidos são **básicos** (histidina, lisina, arginina); cinco aminoácidos são **neutros polares** ou hidrofílicos (serina, treonina, tirosina, asparagina, glutamina); e dez aminoácidos são **neutros apolares** ou hidrofóbicos (glicina, alanina,

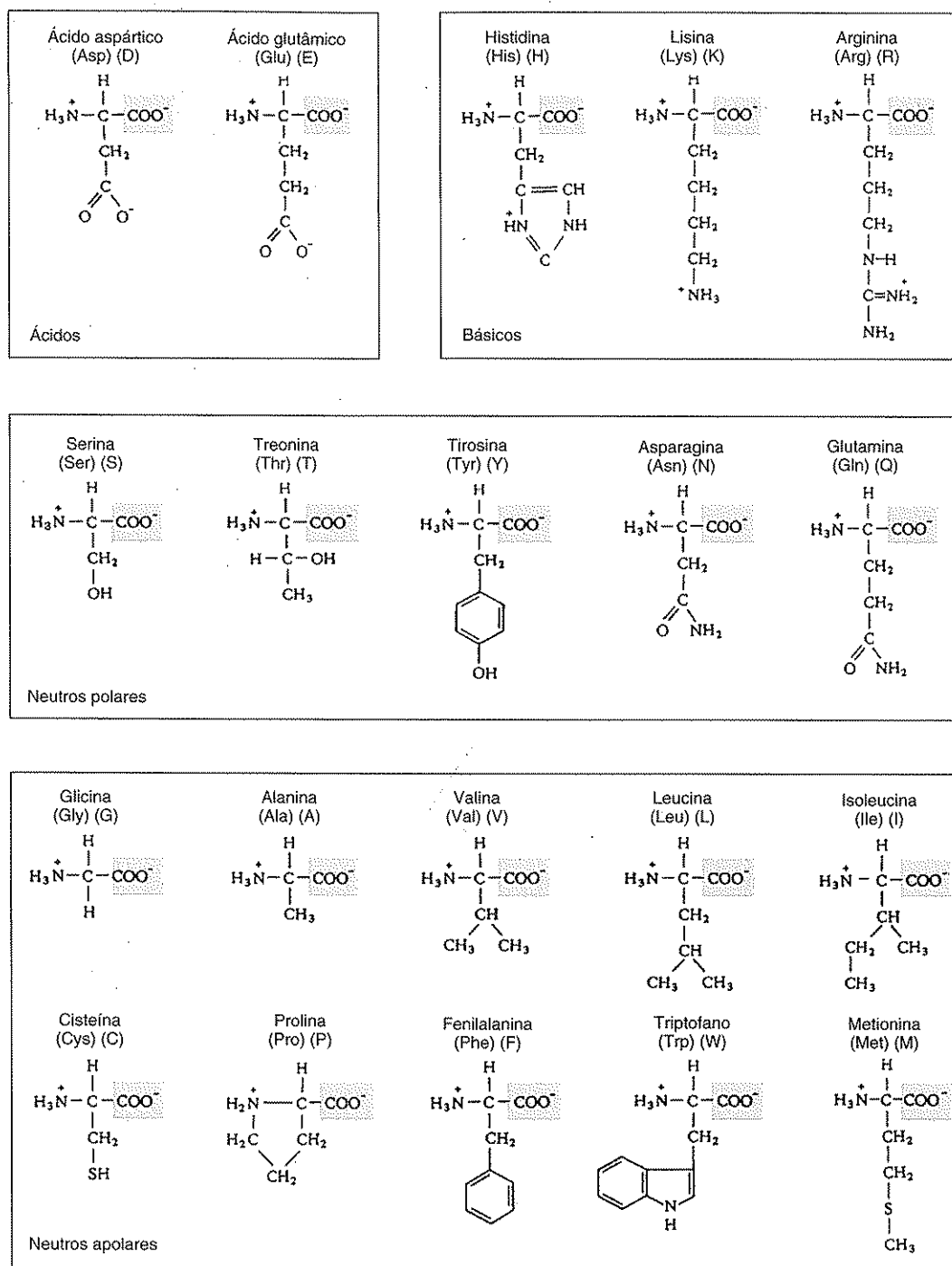
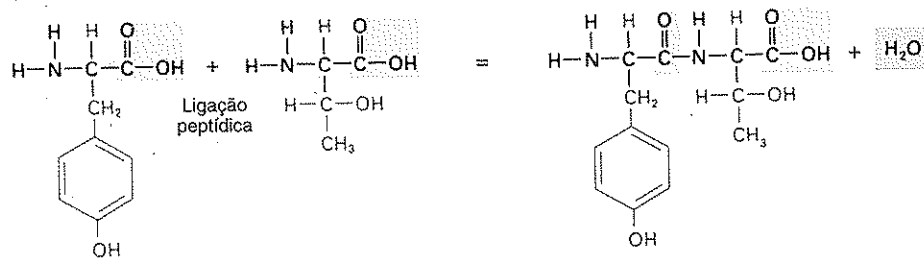


Figura 2.25 Estrutura química dos vinte aminoácidos, classificados como ácidos, básicos, neutros polares (hidrofílicos) e neutros apolares (hidrofóbicos). As estruturas abaixo dos grupamentos amino e carboxila são as cadeias laterais R.

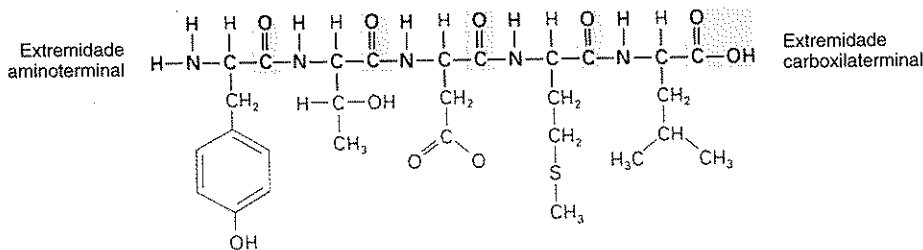
valina, leucina, isoleucina, cisteína, prolina, fenilalanina, triptofano, metionina). Os nomes dos aminoácidos são abreviados usando-se as três primeiras letras da nomenclatura inglesa (salvo cinco exceções) ou segundo um código empregando-se uma única letra.

Vale lembrar que dois aminoácidos contêm um átomo de enxofre. No caso da cisteína, duas moléculas desse aminoácido podem formar uma ponte dissulfeto (–S–S–). Essa ligação é do tipo covalente, visto que os átomos de hidrogênio dos dois grupamentos –SH são eliminados (Figura 2.27).

A combinação dos aminoácidos para formar uma molécula proteica é feita de modo que o grupamento  $\text{NH}_2$  de um aminoácido se combina com o grupamento  $\text{COOH}$  do aminoácido seguinte com perda de uma molécula de água (Figura 2.26). A combinação  $\text{–NH–CO–}$  é conhecida como **ligação peptídica**. A molécula formada conserva seu caráter anfotérico, pois sempre contém um grupamento



**Figura 2.26** Formação de uma ligação peptídica entre dois aminoácidos. Também é mostrado um pentapeptídeo formado, desde a extremidade aminoterminal até a extremidade carboxilterminal, por uma tirosina, uma treonina, um ácido aspártico, uma metionina e uma leucina.



NH<sub>2</sub> em uma extremidade (aminoterminal) e um grupamento COOH na outra (carboxilterminal), além dos resíduos laterais básicos e ácidos.

Uma combinação de dois aminoácidos forma um **dipeptídeo** e a combinação de três aminoácidos é um **tripeptídeo**. Quando ocorre a ligação de alguns aminoácidos, o composto é um **oligopeptídeo** (Figura 2.26). Por fim, um **polipeptídeo** é formado por muitos aminoácidos. A maior proteína do organismo contém, aproximadamente, 27.000 aminoácidos (ver *Seção 5.33*).

A distância entre duas ligações peptídicas é de, aproximadamente, 0,35 nm. Uma proteína com peso molecular de 30 kDa é constituída por 300 aminoácidos e, esticada, tem comprimento de cerca de 100 nm e largura de 1 nm.

O termo proteína (do grego *proteion*, “protagonista”) sugere que todas as funções básicas das células dependem de proteínas específicas. Pode-se dizer que, sem as proteínas, não existiria vida; estão presentes em todas as células e em todas as organelas celulares. Além disso, as proteínas podem ser estruturais ou enzimáticas.

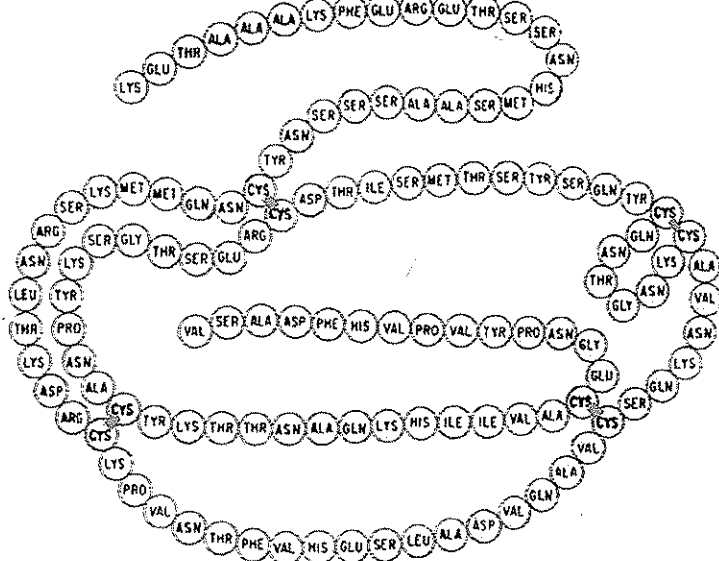
Existem **proteínas conjugadas**, unidas a partes não proteicas (grupamentos prostéticos). A essa categoria pertencem as **glicoproteínas** (associadas a carboidratos), as **nucleoproteínas** (associadas a ácidos nucleicos), as **lipoproteínas** (associadas a lipídios) e as **cromoproteínas** (cujo grupo prostético é um pigmento). Dois exemplos de cromoproteínas são a hemoglobina e a mioglobina, cujo grupo prostético é o heme, um composto orgânico que contém ferro e se combina com oxigênio.

## 2.9 Há quatro níveis de organização estrutural nas proteínas

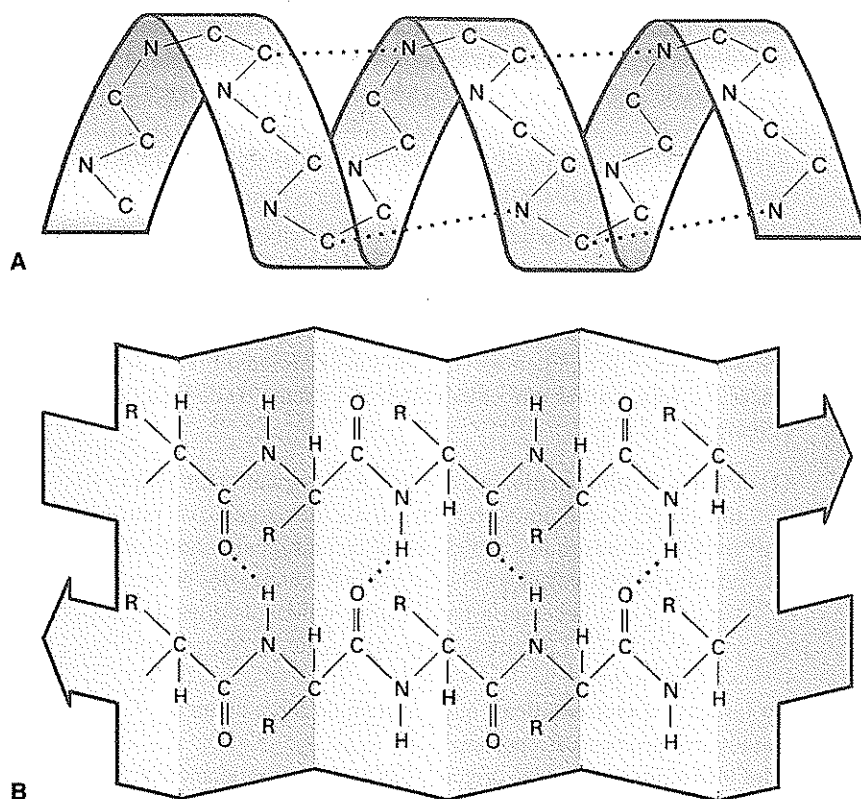
As proteínas apresentam quatro níveis estruturais sucessivos de organização.

A **estrutura primária** consiste na sequência dos aminoácidos que formam a cadeia proteica (Figura 2.27). Tal sequência determina os demais níveis de organização da molécula. Um exemplo de sua importância biológica é a enfermidade hereditária denominada anemia falciforme, na qual ocorrem substanciais alterações funcionais em decorrência da substituição de um único aminoácido na molécula de hemoglobina.

A **estrutura secundária** é a configuração espacial da proteína, que deriva da posição de determinados aminoácidos em sua cadeia. Assim, algumas proteínas (ou partes delas) têm uma forma cilíndrica denominada **α-hélice** (α porque foi a primeira a ser descoberta. Nela, a cadeia polipeptídica se enrola em torno de um cilindro imaginário, devido à formação de pontes de hidrogênio entre os grupamentos amino de alguns aminoácidos e dos grupamentos carboxila de outros aminoácidos localizados quatro posições mais adiante (Figura 2.28).



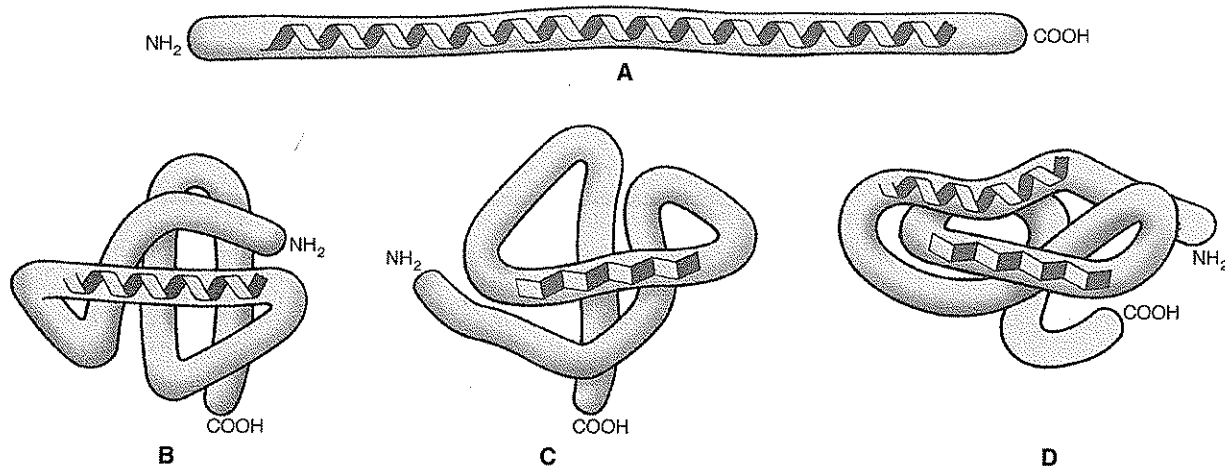
**Figura 2.27** Estrutura primária de uma proteína (ribonuclease pancreática bovina). Existem quatro pontes dissulfeto entre as cisteínas. (De C. B. Anfinsen.)



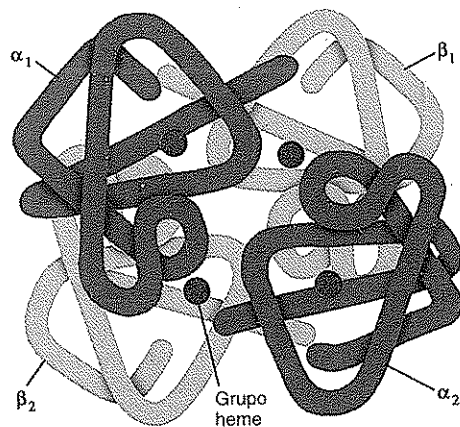
**Figura 2.28** Estruturas secundárias das proteínas. **A.** α-hélice. **B.** Folha pregueada β.

Outras proteínas (ou partes delas) apresentam uma estrutura denominada **folha pregueada β**. Nela, a molécula assume a configuração de uma folha pregueada, devido à união, por pontes de hidrogênio laterais, de grupamentos amino e grupamentos carboxila da mesma cadeia polipeptídica (Figura 2.28).

A **estrutura terciária** é consequência da formação de novos pregueamentos nas estruturas secundárias α-hélice e folha pregueada β, que dão origem à configuração tridimensional da proteína. Os novos pregueamentos são formados porque determinados aminoácidos distantes entre si na cadeia polipeptídica se relacionam quimicamente. Dependendo do padrão de pregueamento adotado, são formadas proteínas fibrosas ou globulares (Figura 2.29). As **proteínas fibrosas** são formadas a partir de cadeias polipeptídicas (ou de tramas proteicas) com estrutura secundária exclusivamente do tipo α-hélice. Em contrapartida, as **proteínas globulares** são formadas tanto a partir de α-hélices como de folhas pregueadas β, ou de uma combinação de ambas.



**Figura 2.29** Estruturas terciárias das proteínas. **A.** Fibrosa. **B, C e D.** Globular.



**Figura 2.30** Estrutura quaternária das proteínas. Representação da hemoglobina, composta por quatro subunidades – duas  $\alpha$  e duas  $\beta$  – e são mostrados os sítios onde se localizam os quatro grupos heme.

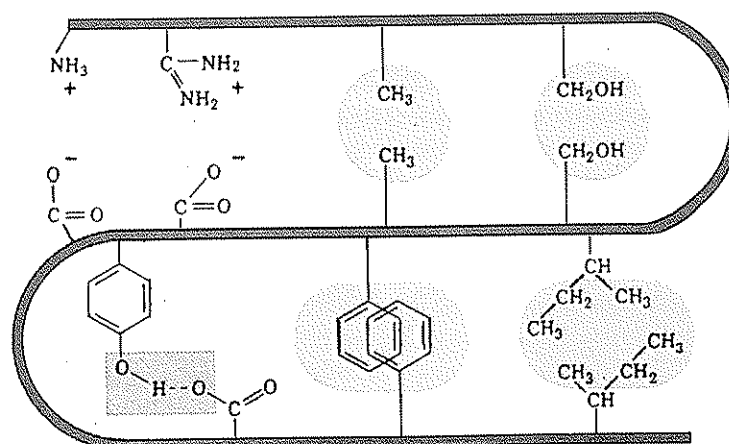
A **estrutura quaternária** resulta da combinação de dois ou mais polipeptídios, o que origina moléculas de grande complexidade. Por exemplo, a hemoglobina é o resultado da integração de quatro cadeias polipeptídicas (Figura 2.30).

## 2.10 Diferentes tipos de ligações químicas determinam a estrutura das proteínas

A disposição espacial de uma molécula proteica é predeterminada pela sequência de seus aminoácidos (estrutura terciária). Os demais níveis de organização dependem do estabelecimento de diferentes tipos de ligações químicas entre os átomos dos aminoácidos. Assim, são formadas ligações **covalentes** (p. ex., pontes  $-S-S-$  entre os grupamentos  $-SH$  de duas cisteínas) e vários tipos de ligações fracas, ou seja, **uniões não covalentes**. São exemplos de ligações não covalentes (Figura 2.31):

- (1) **Pontes de hidrogênio**, que são produzidas quando um próton ( $H^+$ ) é compartilhado por dois átomos eletronegativos (de oxigênio ou nitrogênio) próximos entre si. Já mostramos que as pontes de hidrogênio são essenciais para o pareamento específico entre as bases complementares dos ácidos nucleicos, produzindo a força necessária para manter unidas as duas cadeias de DNA. As Figuras 2.5 e 2.31 mostram, respectivamente, as pontes de hidrogênio no DNA e nas proteínas
- (2) **Ligações iônicas ou eletrostáticas**, que resultam da força de atração entre grupamentos ionizados com cargas elétricas opostas
- (3) **Interações hidrofóbicas**, que dão origem à associação de grupamentos apolares nos quais é excluído o contato com a água. Vale a pena mencionar que, nas proteínas globulares, as cadeias laterais mais hidrofóbicas se localizam no interior das moléculas, enquanto os grupamentos hidrofílicos se localizam na superfície. Desse modo, os resíduos hidrofóbicos repelem as moléculas de água que circundam as proteínas e determinam que sua estrutura globular se torne mais compacta
- (4) **Interações de van der Waals**, que ocorrem quando os átomos estão muito próximos. Essa proximidade induz flutuações em suas cargas elétricas, causa de atrações mútuas entre os átomos.

A diferença fundamental entre as ligações químicas covalentes e as não covalentes está na quantidade de energia necessária para rompê-las. Por exemplo, para romper uma ponte de hidrogênio, são necessárias  $4,5 \text{ kcal/mol}^{-1}$ , um valor bastante inferior às  $110 \text{ kcal/mol}^{-1}$  necessárias para romper a ligação covalente  $O-H$  da água. De modo geral, as ligações covalentes são rompidas por enzimas, enquanto as ligações não covalentes são dissociadas por forças físico-químicas. Embora individualmente as ligações não covalentes sejam frágeis, quando numerosas, estabilizam a estrutura molecular, conforme ocorre com a dupla cadeia de DNA.



**Figura 2.31** Tipos de ligações não covalentes que estabilizam a estrutura das proteínas: ligação iônica (amarela); interação de van der Waals (azul); pontes de hidrogênio (rosa); interação hidrofóbica (verde). (De C. B. Anfinsen.)



## 2.11 As proteínas têm cargas elétricas positivas e negativas, contudo, no ponto isoelétrico, sua carga elétrica é igual a zero

A carga elétrica real de uma molécula proteica é o resultado da soma de todas as suas cargas elétricas. Visto que os grupamentos ácidos e básicos se dissociam em diferentes concentrações de íons hidrogênio no meio, o pH influencia a carga elétrica final da molécula. A Figura 2.32 mostra que, em meio ácido, os grupamentos amino capturam  $H^+$  e se comportam como bases ( $-NH_2 + H^+ \rightarrow -NH_3^+$ ), enquanto, em um meio alcalino, ocorre o fenômeno oposto e os grupamentos carboxila se dissociam ( $-COOH \rightarrow COO^- + H^+$ ).

Existe um pH definido para cada proteína no qual a soma das cargas elétricas positivas e negativas é igual a zero (Figura 2.32). Esse pH é denominado **ponto isoelétrico**. Nesse pH, as proteínas colocadas em um campo elétrico não migram para nenhum dos polos, enquanto, em um pH mais baixo, as proteínas se deslocam para um cátodo e, em um pH mais elevado, o deslocamento é em direção ao ânodo. O processo que promove esses movimentos chama-se **eletroforese** (ver Seção 23.31).

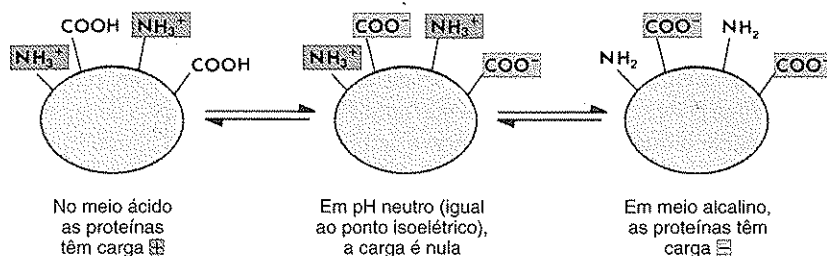


Figura 2.32 A ionização das proteínas depende do pH do meio.

## Enzimas

### 2.12 As proteínas enzimáticas catalisam as reações químicas

A célula pode ser comparada a um laboratório minúsculo, no qual ocorrem a síntese e a degradação de numerosas substâncias. Esses processos são realizados por **enzimas** (do grego *en*, “dentro”, e *zúmnē*, “levedura”) que atuam na temperatura do organismo e dentro de limites estreitos de pH. As enzimas são os catalisadores biológicos. Um catalisador é uma substância que acelera as reações químicas sem sofrer modificações. Isso significa que a enzima pode ser utilizada mais de uma vez.

O conjunto das enzimas constitui o grupo de proteínas mais amplo e mais especializado do organismo, sendo responsável pela coordenação da complexa rede de reações químicas que ocorrem na célula.

As enzimas (E) são proteínas ou glicoproteínas que contêm um ou mais locais denominados **sítios ativos**, aos quais se une o substrato (S), ou seja, a substância sobre a qual a enzima atua. O substrato é modificado quimicamente e convertido a um ou mais produtos (P). Como essa reação é geralmente reversível, pode ser expressa pela seguinte equação:



em que [ES] é um complexo enzima-substrato que se forma transitoriamente. Os diferentes tipos de enzimas podem formar ligações covalentes entre os átomos do substrato (síntese) ou podem rompê-las (degradação). As enzimas aceleram a reação até que seja alcançado um ponto de equilíbrio e podem ser tão eficientes que a velocidade da reação chega a alcançar  $10^8$  a  $10^{11}$  vezes mais do que na ausência do catalisador.

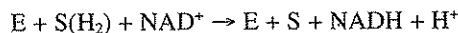
Uma característica muito importante da atividade enzimática é sua **especificidade**, o que significa que cada classe de enzima atua sobre um substrato apenas. As enzimas costumam ser tão específicas que não conseguem atuar sobre substâncias estreitamente relacionadas; assim, por exemplo, não exercem efeito sobre um estereoisômero do mesmo substrato.

De modo geral, as enzimas são denominadas de acordo com o substrato que modificam ou segundo a atividade que exercem, mais o sufixo “ase”. Desse modo, existem nucleases ou endonucleases (degradam ácidos nucleicos), fosfatases (subtraem fosfatos), quinases (agregam fosfatos), sulfatases, proteases, glicosidases, lipases, oxidases, redutases, desidrogenases e assim por diante.

Vale a pena mencionar que, na célula, existem moléculas com atividade enzimática que não são proteínas e, sim, ácidos ribonucleicos. Essas moléculas são denominadas **ribozimas** e catalisam a formação ou a ruptura das ligações diésteres entre os nucleotídeos (ver Seções 15.5 e 16.10).

### 2.13 Algumas enzimas precisam de cofatores

Algumas enzimas precisam de substâncias denominadas **coenzimas** para poderem atuar. As desidrogenases, por exemplo, precisam das coenzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup> ou NADP<sup>+</sup>) ou flavina adenina dinucleotídeo (FAD) (Figura 8.4), pois essas são as moléculas que recebem o hidrogênio extraído do substrato. A reação é a seguinte:



Em alguns casos, a coenzima é um metal ou outro grupamento prostético unido de modo covalente à proteína enzimática. Em outros casos, as coenzimas se associam às enzimas de maneira fraca. Numerosas coenzimas são vitaminas pertencentes ao grupo B.

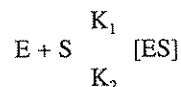
### 2.14 Os substratos se unem ao sítio ativo das enzimas

Conforme já vimos, as enzimas têm uma grande especificidade para seus substratos e costumam não aceitar moléculas correlatas ou que apresentem um formato ligeiramente diferente. Isso pode ser explicado pelo fato de que a enzima e o substrato apresentam uma interação semelhante à de uma fechadura com sua chave. Na Figura 2.33, observa-se que a enzima tem um sítio ativo complementar a um dos domínios do substrato. Embora a imagem da fechadura e da chave seja válida, isso não quer dizer que as enzimas e os substratos sejam moléculas estruturalmente rígidas. Assim, o sítio ativo da enzima pode se tornar complementar ao substrato somente depois da união entre eles; é o chamado **encaixe induzido**. Como se observa na Figura 2.33, a união com o substrato induz uma mudança na conformação da enzima e, assim, apenas os grupos catalíticos entram em íntimo contato com o substrato.

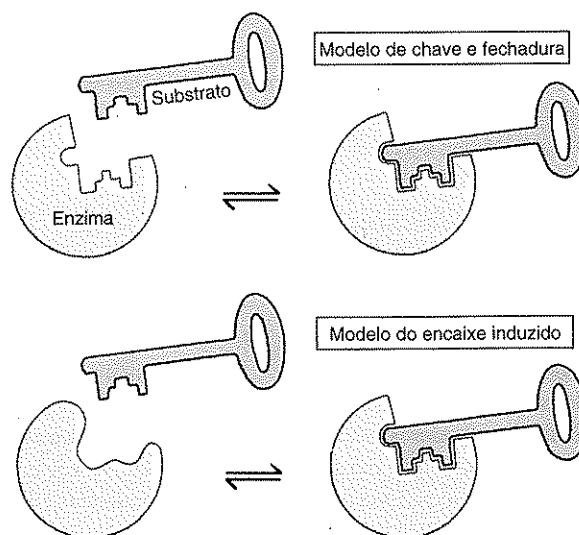
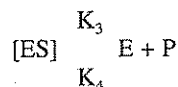
Na união do substrato com o sítio ativo da enzima, atuam forças químicas de natureza não covalente (ligações iônicas, pontes de hidrogênio, forças de van der Waals) cujo raio de ação é muito limitado. Isso explica por que o complexo enzima-substrato só pode ser formado se a enzima apresentar um sítio exatamente complementar ao exposto na superfície do substrato.

### 2.15 O comportamento cinético de muitas enzimas é definido pelos parâmetros $V_{m\acute{a}x}$ e $K_m$

As reações enzimáticas ocorrem em duas etapas. A primeira corresponde à ligação da enzima com o substrato e pode ser descrita da seguinte maneira:



Na segunda etapa, o complexo ES se desdobra no produto e na enzima. A enzima torna-se, portanto, disponível para atuar sobre uma nova molécula de substrato:



**Figura 2.33** Os substratos reagem de modo muito preciso com o sítio ativo da enzima. Algumas enzimas apresentam um encaixe induzido, visto que o sítio ativo é complementar ao substrato somente depois que ele se une à enzima.

Os valores  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  e  $K_4$  são constantes de velocidade das reações.

Conforme ilustra a Figura 2.34, a velocidade da reação depende da concentração do substrato. Quando a concentração do substrato é baixa, a velocidade inicial ( $V$ ) da reação é descrita como uma **hipérbole**. Todavia, à medida que aumenta a concentração do substrato, a reação se satura e alcança um platô. Nesse ponto, que corresponde à  $V_{\text{máx}}$ , toda a enzima participa na formação do complexo ES. A equação da curva é:

$$V = \frac{V_{\text{máx}} [S]}{K_m + [S]}$$

em que  $K_m$  é a constante de Michaelis, que pode ser definida como a concentração do substrato, na qual a metade das moléculas da enzima forma complexos ES. Quanto menor é o valor de  $K_m$ , maior será a afinidade da enzima pelo substrato. Portanto, o comportamento cinético de uma enzima é definido pelos valores  $V_{\text{máx}}$  e  $K_m$ .

## 2.16 Algumas enzimas estão sujeitas a regulações alostéricas

Na seção anterior foi mostrado que, se for plotada a velocidade de reação de uma enzima em função da concentração crescente do substrato, percebe-se que, para muitas enzimas, a curva desenha uma hipóbole (Figura 2.34). Assim, à medida que aumenta a concentração de substrato, aumenta a quantidade de enzima no complexo E-S e a velocidade de aparecimento do produto. Todavia, em concentrações elevadas de substrato, quase todas as moléculas da enzima se encontram no complexo ES e é alcançada a velocidade máxima ( $V_{\text{máx}}$ ) da reação.

Outras enzimas não obedecem à cinética descrita previamente, já que mostram cooperatividade e estão sujeitas ao controle alostérico. Por isso, em vez de uma hipóbole, ocorre uma **curva sigmoide** (Figura 2.35).

## 2.17 Os inibidores das enzimas são muito específicos

As enzimas podem ser inibidas de modo reversível ou irreversível.

A **inibição irreversível** pode ser consequente à desnaturação da enzima ou à formação de uma ligação covalente entre a enzima e outra substância.

Existem duas formas de **inibição reversível**: competitiva e não competitiva. Na forma competitiva de inibição reversível, um composto com estrutura semelhante à do substrato forma um complexo com a enzima análogo ao complexo ES. Esse tipo de inibição pode ser revertido com concentrações elevadas de substrato. Na inibição reversível não competitiva, o inibidor e o substrato não são relacionados estruturalmente, contudo, ligam-se por meio de determinados pontos de suas moléculas.

## 2.18 As enzimas da célula estão distribuídas em múltiplos compartimentos

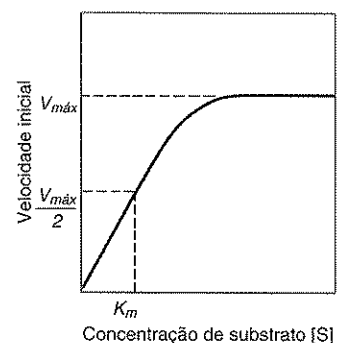
As enzimas catalisam as incontáveis reações químicas que ocorrem nas células. Em alguns casos, as enzimas de uma via metabólica estão localizadas no citosol, e o substrato e os sucessivos produtos passam de uma enzima para a seguinte de maneira encadeada. Em outros casos, as enzimas que atuam em uma cadeia de reações estão associadas e atuam em conjunto sob a forma de um complexo multienzimático. As enzimas que sintetizam os ácidos graxos, por exemplo, são intimamente vinculadas. Os sistemas multienzimáticos facilitam as reações sucessivas, pois elas ocorrem a pouca distância uma da outra.

As enzimas apresentam padrões de distribuição muito específicos. Algumas enzimas hidrolíticas, por exemplo, estão localizadas nos lisossomos, enquanto outras enzimas estão localizadas nas cisternas do complexo de Golgi, e outras ainda, como as RNA polimerases e DNA polimerases, no núcleo.

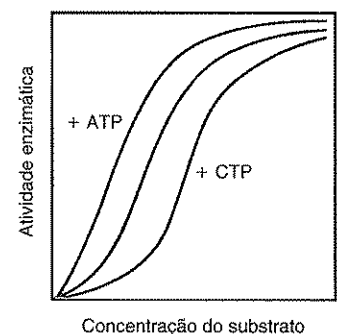
## Origem das células

### 2.19 Os mecanismos de autoarranjo deram origem às primeiras células

Na Seção 2.9, vimos que uma proteína complexa (como a hemoglobina) é resultado do **autoarranjo** de várias unidades proteicas menores. Na Seção 2.7, estudamos que os fosfolipídios dispersos na água desenvolvem espontaneamente uma bicamada lipídica semelhante à das membranas celulares. Outro exemplo de autoarranjo é encontrado nos vírus (ver Seção 1.5), que se formam no inte-



**Figura 2.34** Diagrama da velocidade de reação de uma enzima em concentrações de substrato progressivamente maiores. No texto são descritas a  $V_{\text{máx}}$  e a  $K_m$ . A curva é uma hipóbole cuja primeira parte segue uma cinética de primeira ordem (ou seja, a reação é proporcional à concentração do substrato); a segunda parte corresponde à saturação, que apresenta cinética de ordem zero (visto que não depende da concentração do substrato).



**Figura 2.35** Cinética da enzima alostérica ATPase, apresentando uma curva sigmoide característica em vez de uma hipóbole. São observados os efeitos de um ativador (ATP) e de um inibidor (CTP).

rior da célula hospedeira a partir de material genético (DNA ou RNA) e proteínas (capsômeros). Como se pode notar, os mecanismos de autoarranjo conseguem formar tanto macromoléculas quanto estruturas subcelulares de complexidade variável.

As causas pelas quais se formam nas células estruturas seguindo uma ordem cada vez mais complexa devem ser buscadas na informação contida no DNA. Esta é quem determina a estrutura das proteínas. Por outro lado, é da interação entre duas ou mais proteínas diferentes e da interação entre proteínas e carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos que resultam a formação de complexos macromoleculares e estruturas de maior complexidade.

Um problema fundamental é determinar os mecanismos pelos quais se originou em nosso planeta a organização supramolecular que deu origem à formação das células procariontes e eucariontes. Evidentemente, qualquer explicação desse assunto é meramente especulativa, pois tem a ver com nada menos que a origem da vida.

Embora ainda não se saiba como se formaram as primeiras células, é possível estabelecer, por meio de registros fósseis, que os organismos procariontes precederam os eucariontes e surgiram há, aproximadamente, três bilhões de anos. Observações recentes demonstraram que somente depois de um bilhão de anos da formação da Terra surgiram organismos semelhantes às bactérias atuais. Antes disso, deve ter havido um longo período de evolução química durante o qual se originaram as moléculas com carbono e as unidades precursoras das futuras macromoléculas dos organismos vivos, como os aminoácidos, os monossacarídeos e as bases dos nucleotídios. Após isso, por polimerização, formaram-se moléculas cada vez mais complexas. É possível que, durante esse período, tenham entrado em ação os mecanismos de autoarranjo mencionados anteriormente, até se formar a primeira estrutura supramolecular com capacidade de autorreprodução (Figura 2.36).

## 2.20 A evolução química produziu moléculas orgânicas com carbono

Na era prébiótica, ou seja, antes do aparecimento da vida, a atmosfera do planeta Terra não continha oxigênio, como ocorre em outros planetas do sistema solar. A atmosfera da Terra continha hidrogênio, nitrogênio, amoníaco, metano, monóxido de carbono e dióxido de carbono, além de água, que cobria parte da superfície terrestre na forma de vapor. Embora normalmente essas moléculas sejam pouco reativas, podem ter interagido por causa da energia proveniente da radiação ultravioleta, do calor e das descargas elétricas dos raios.

Naquela época, a atmosfera não apresentava a camada protetora de ozônio, de modo que a radiação ultravioleta alcançava a superfície da Terra com uma intensidade que seria muito prejudicial para a vida atual. Isso originou moléculas intermediárias extremamente reativas, como acetaldeído, cianeto, formaldeído e outras, a partir das quais foram sintetizadas moléculas cada vez mais complexas.

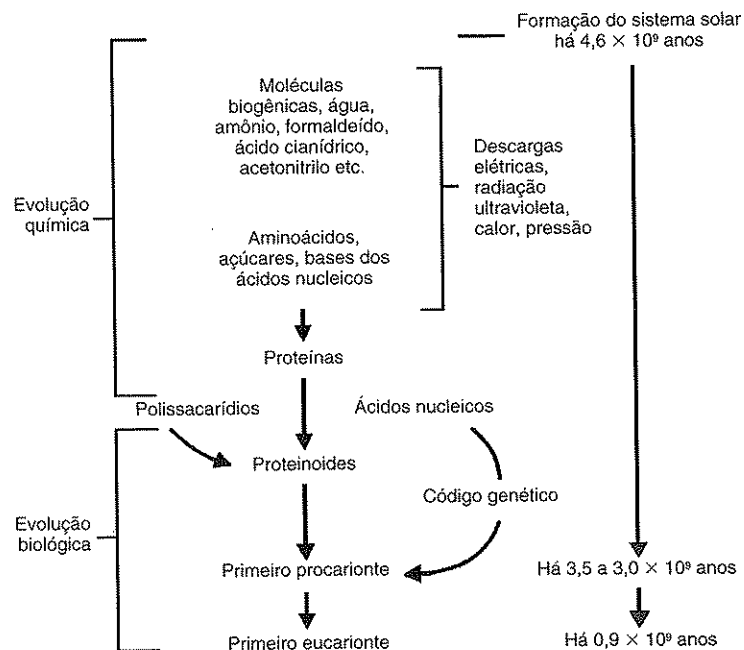


Figura 2.36 Sequência temporal da origem das células.

Em 1920, Oparin e Haldane sugeriram a hipótese de que a polimerização dessas moléculas pode ter dado origem às proteínas, aos ácidos nucleicos e aos carboidratos existentes nos organismos vivos. Em 1953, Miller realizou um experimento fundamental, no qual foram imitadas as condições da atmosfera no período prebiótico. Ele produziu descargas elétricas em um recipiente dentro do qual foram colocados água, hidrogênio, amoníaco e metano. Na água que se condensou, formaram-se aminoácidos (glicina, alanina, ácido aspártico e ácido glutâmico). Mediante experimentos semelhantes, foram obtidos quase todos os aminoácidos encontrados nas proteínas, além de vários monossacarídeos, ácidos graxos e as bases dos nucleotídios.

### 2.21 Os mecanismos de agregação formaram os proteinoides primitivos

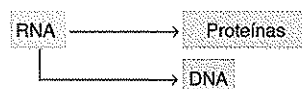
A etapa seguinte foi, provavelmente, a polimerização dos aminoácidos para a formação de proteínas. Isso foi possível em razão da ação catalítica das argilas. Todos esses processos podem ter acontecido em meios aquosos (lagunas), nos quais as moléculas orgânicas se concentraram e formaram uma espécie de “caldo” que favoreceu as interações moleculares.

Após a formação da primeira proteína foi possível a ação dos mecanismos de agregação ou autoarranjo descritos anteriormente. Dessa maneira, podem ter se originado as funções enzimáticas. É provável que, no “caldo” primordial, as macromoléculas tenham formado complexos maiores, denominados **protenoides** ou **coacervados**, que apresentam uma parede semelhante à de uma membrana e um interior líquido. Esses proteinoides primitivos puderam apresentar atividade enzimática e permeabilidade, como no caso das membranas artificiais que mencionaremos na *Seção 3.2*. Não obstante, a ausência de ácidos nucleicos impediu sua continuidade, e é possível que tenham tido uma vida muito curta, visto que não podiam se autorreproduzir.

### 2.22 As células procariontes precederam as eucariontes

Somente depois do aparecimento dos ácidos nucleicos, teve origem um organismo capaz de autopropagação. Nessa época, deve ter surgido a primeira célula procarionte e, assim, a vida na Terra.

É provável que o RNA, e não o DNA, tenha sido o primeiro material genético a surgir em nosso planeta, de modo que, do ponto de vista cronológico, as macromoléculas tenham evoluído da seguinte maneira:



A replicação do RNA é mais simples do que a do DNA, pois exige um número menor de enzimas. Além disso, o RNA pode ser usado como material genético e como RNA mensageiro, e muitas das etapas da síntese proteica dependem de interações RNA-RNA (mRNA-tRNA, mRNA-rRNA, rRNA-tRNA).

Todos os organismos vivos têm o mesmo código genético e isso seria uma prova de que a vida na Terra se iniciou de um único organismo precursor. As forças da evolução, ao selecionar as mutações favoráveis às células, resultaram, posteriormente, em uma variedade extraordinária de formas de vida.

É possível que os primeiros procariontes tenham sido heterotróficos (ou seja, nutriam-se de moléculas orgânicas). Posteriormente, surgiram os procariontes autotróficos, como as algas azuis. Em decorrência da fotossíntese, foi produzido e acumulado oxigênio na atmosfera e isso possibilitou o aparecimento de células procariontes aeróbicas.

Existe a possibilidade de que a célula eucarionte tenha se originado depois do aparecimento de uma célula eucarionte anaeróbica. Essa célula deve ter sido parasitada por uma célula procarionte aeróbica, que, mais tarde, se transformaria em uma mitocôndria (ver *Seção 8.29*).

De acordo com alguns restos fósseis, os organismos eucariontes devem ter surgido há, aproximadamente, 1,5 bilhão de anos, ao ser estabelecida uma atmosfera de oxigênio estável – e, conforme dissemos, esses organismos podem ter sido primeiro anaeróbios e, depois, aeróbios. Até então, a vida em nosso planeta só existia na água e, depois disso, as plantas e os animais se tornaram terrestres.

O aparecimento da reprodução sexuada, milhões de anos depois, acelerou a evolução das formas vivas, que, até então, era relativamente lenta. Sexos distintos possibilitaram a troca de informação genética entre os indivíduos, enquanto a mutação e a seleção produziram as diferentes formas vivas encontradas atualmente em nosso planeta.

## Bibliografía

- Anfinsen C.B. (1973) Principles that govern the folding of protein chains. *Science* 181:223.
- Atkins PW and De Paula JD (2006) *Physical Chemistry for the Life Sciences*. Oxford University Press, Oxford.
- Attenborough D. (1979) *Life on Earth*. Collins, England.
- Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L. (2006) *Biochemistry*, 6th Ed. WH Freeman, New York.
- Bernal J.D. and Synge A. (1973) The origin of life. In: *Readings in Genetics and Evolution*. Oxford University Press, Oxford.
- Blanco A. (2000) *Química Biológica*, 7a Ed. El Ateneo, Buenos Aires.
- Butler P.J.G. and Klug A. (1978) The assembly of a virus. *Sci. Am.* 239:62.
- Cavalier-Smith T. (1975) The origin of nuclei and eukaryotic cells. *Nature* 256:463.
- Davidson J.N. (1976) *The Biochemistry of the Nucleic Acids*, 8th Ed. Chapman & Hall, London.
- de Duve Ch. (1996) The birth of complex cells. *Sci Am.* 274 (4):38.
- Dickerson R.E. (1978) Chemical evolution and the origin of life. *Sci. Am.* 239:68.
- Eigen M. (1971) Molecular self-organization and the early stages of evolution. *Q. Rev. Biophys.* 4:149.
- Eisenberg D. (2003) The discovery of the alpha-helix and beta-sheet, the principle structural features of proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11207.
- Fersht A. (1977) *Enzyme Structure and Mechanism*. W.H. Freeman & Co, San Francisco.
- Fox S. and Dose K. (1972) *Molecular Evolution and the Origin of Life*. W.H. Freeman & Co, San Francisco.
- Frieden E. (1972) The chemical elements of life. *Sci. Am.* 227:52.
- Gupta R.S. and Golding G.B. (1996) The origin of eukaryotic cell. *TIBS* 21:166.
- Hillis D.M. (1997) Biology recapitulates phylogeny. *Science* 276: 218.
- Hudder A., Nathanson L. and Deutscher M.P. (2003) Organization of mammalian cytoplasm. *Mol. Cell Biol.* 23:9318.
- Jacob F. (1982) *Evolution and tinkering*. *Science* 196:121.
- Judson H.F. (1979) *The Eight Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*. Simon and Schuster, New York.
- Klug A. (1972) Assembly of tobacco mosaic virus. *Fed. Proc.* 31:30.
- Lehninger A.L., Nelson D.L. and Cox M.M. (2008) *Principles of Biochemistry*, 5th Ed. W.H. Freeman, New York.
- Murray R.K. et al. (1996) *Harper's Biochemistry*, 14th Ed. Appleton & Lange, New York.
- Oparin A.I. (1974) *Evolution of the Concepts on the Origin of Life: Seminar on the Origin of Life*. Moscow.
- Oparin A.I. (1978) The origin of life. *Scientia* 113:7.
- Ostro M.J. (1987) Liposomes. *Sci. Am.* 256 (1):102.
- Pellicena P. and Kuriyan J. (2006) Protein-protein interactions in the allosteric regulation of protein kinases. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 16:702.
- Perutz M. (1978) Hemoglobin structure and respiratory transport. *Sci. Am.* 239:68.
- Petsko G.A. and Ringe D. (2004) *Protein Structure and Function*. New Science Press, London.
- Phillips D.C. and North A.C.T. (1975) *Protein Structure*. Oxford Biology Readers, Vol 34. Oxford University Press, Oxford.
- Richards F.M. (1991). The protein folding problem. *Sci. Am.* 264:54.
- Rossmann M.G. and Argos P. (1978) Protein folding. *Annu. Rev. Biochem.* 50:497.
- Saenger W. (1984) *Principles of Nucleic Acid Structure*. Springer, New York.
- Schopf W. (1978) The evolution of the earliest cells. *Sci. Am.* 239:110.
- Sharon N. (1980) Carbohydrates. *Sci. Am.* 243:90.
- Spiegelman S. (1971) An approach to the experimental analysis of precellular evolution. *Q. Rev. Biophys.* 4:213.
- Stryer L. (1995) *Biochemistry*, 4th Ed. W.H. Freeman & Co, New York.
- Watson J.D. et al. (1987) *Molecular Biology of the Gene*, 4th Ed. W.A. Benjamin-Cummings, Menlo Park.
- Watson J.D. and Crick F.H.C. (1953) Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:737.
- Weinberg R.A. (1985) The molecules of life. *Sci. Am.* 253 (4):34.
- Wilson A.C. (1985) The molecular basis of evolution. *Sci. Am.* 253 (4):148.