

VALTER T. MOTTA

BIOQUÍMICA BÁSICA

Lipídeos e Membranas

9

Lipídeos e Membranas

Objetivos

- 1 Compreender as estruturas dos principais lipídeos.
- 2 Descrever os fatores que influenciam os pontos de fusão dos ácidos graxos.
- 3 Descrever os diferentes lipídeos presentes nas membranas.
- 4 Descrever as diferentes proteínas de membrana.
- 5 Compreender o modelo do mosaico fluido e seus refinamentos.
- 6 Compreender que a distribuição de ions em cada lado da membrana gera um potencial de membrana.
- 7 Compreender os mecanismos de transporte através das membranas.
- 8 Compreender as modificações na bicamada que ocorrem durante a endocitose e da exocitose.

Os lipídeos são biomoléculas que exibem uma grande variedade estrutural. Moléculas como as gorduras e óleos, fosfolipídeos, esteróides e carotenóides, que diferem grandemente tanto em suas estruturas como em suas funções são considerados lipídeos. São compostos orgânicos heterogêneos pouco solúveis em água, mas solúveis em solventes não-polares. Alguns lipídeos estão combinados com outras classes de compostos, tais como proteínas (lipoproteínas) e carboidratos (glicolipídeos).

Os lipídeos participam como componentes não-protéicos das membranas biológicas, precursores de compostos essenciais, agentes emulsificantes, isolantes, vitaminas (A, D, E, K), fonte e transporte de combustível metabólico, além de componentes de biossinalização intra e intercelulares.

9.1 Classificação dos lipídeos

Os lipídeos são frequentemente classificados nos seguintes grupos:

- Ácidos graxos e seus derivados
- Triacilgliceróis.
- Ceras

- Fosfolípidos (glicerofosfolípidos e esfingosinas)
- Esfingolípidos (contêm moléculas do aminoálcool esfingosina)
- Isoprenóides (moléculas formadas por unidades repetidas de isopreno, um hidrocarboneto ramificado de cinco carbonos) constituem os esteróides, vitaminas lipídicas e terpenos.

A. Ácidos graxos e seus derivados

Os ácidos graxos são ácidos monocarboxílicos de longas cadeias de hidrocarbonetos acíclicas, não-polares, sem ramificações e, em geral, número par de átomos de carbono. Podem ser *saturados*, *monoinsaturados* (contém uma ligação dupla) ou *poliinsaturados* (contêm duas ou mais ligações duplas). Os mais abundantes contêm C₁₆ e C₁₈ átomos. Em geral, as duplas ligações nos ácidos graxos poliinsaturados estão separadas por um grupo metileno, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, para evitar a oxidação quando expostos em meio contendo oxigênio. Como as ligações duplas são estruturas rígidas, as moléculas que as contêm podem ocorrer sob duas formas isoméricas: *cis* e *trans*. Os isômeros *cis* ocorrem na maioria dos ácidos graxos naturais. Os ácidos graxos são componentes importantes de vários tipos de moléculas lipídicas. As estruturas e nomes de alguns ácidos graxos estão ilustrados na Tabela 9.1. Em geral, são representados por um símbolo numérico que designa o comprimento da cadeia. Os átomos são numerados a partir do carbono da carboxila. A numeração 16:0 designa um ácido graxo com C₁₆ sem ligações duplas, enquanto 16:1⁴⁹ representa um ácido graxo com C₁₆ e ligação dupla em C9. Os átomos C2 e C3 dos ácidos graxos são designados α e β , respectivamente.

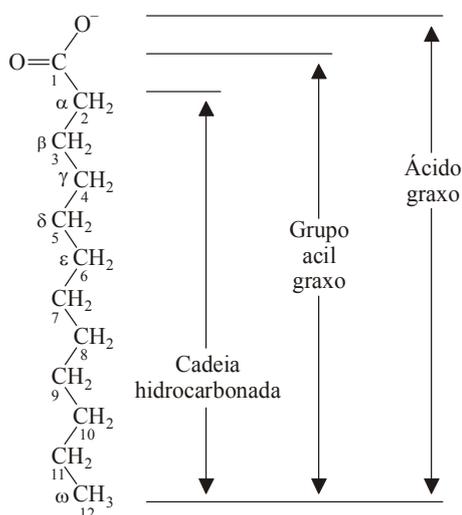


Figura 9.1

Estrutura e nomenclatura dos ácidos graxos. Os ácidos graxos consistem de uma longa cauda hidrocarbonada e um terminal com um grupo carboxílico. Na nomenclatura IUPAC, os carbonos são numerados a partir do carbono carboxílico. Na nomenclatura comum, o átomo de carbono adjacente ao carbono carboxílico é designado α , e os carbonos seguintes são nomeados β , γ , δ , etc. O átomo de carbono mais distante do carbono carboxílico é chamado carbono ω , independente do tamanho da cadeia. O ácido graxo mostrado, laureato (ou dodecanoato), tem 12 carbonos e não

contêm duplas ligações.

Outro sistema de numeração também é utilizado na nomenclatura dos ácidos graxos onde o C1 é o mais distante do grupo carboxila (sistema de numeração ω *ômega*):

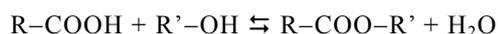
Tabela 9.1 – Alguns ácidos graxos de ocorrência natural

Símbolo numérico	Estrutura	Nome comum
<i>Ácidos graxos saturados</i>		
12:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	Ácido láurico
14:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	Ácido mirístico
16:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	Ácido palmítico
18:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	Ácido esteárico
20:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	Ácido araquídico
22:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	Ácido beênico
24:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	Ácido lignocérico
<i>Ácidos graxos insaturados</i>		
16:1 ^{A9}	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido palmitoléico
18:1 ^{A9}	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido oléico
18:2 ^{A9, 12}	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido linoléico
18:3 ^{A9, 12, 15}	CH ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₃ (CH ₂) ₇ COOH	Ácido α -linoléico
20:4 ^{A5, 8, 11, 14}	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₄ -(CH ₂) ₃ COOH	Ácido araquidônico

Além das gorduras provenientes da dieta, o homem pode sintetizar a maioria dos ácidos graxos, mas é incapaz de produzir o ácido linoléico e o ácido linolênico. Esses dois últimos são denominados *ácidos graxos essenciais* e são obtidos da dieta. Os ácidos graxos essenciais são precursores para a biossíntese de vários metabólitos importantes. A dermatite é um sintoma precoce em indivíduos com dietas pobres em ácidos graxos essenciais. Outros sinais da deficiência incluem demora na cura de ferimentos, reduzida resistência a infecções, alopecia (perda de cabelo) e trombocitopenia (redução do número de plaquetas, um componente essencial nos processos de coagulação sangüínea).

Os pontos de fusão dos ácidos graxos elevam com o aumento do comprimento da cadeia hidrocarbonada. Os ácidos graxos saturados com dez ou mais átomos de carbono são sólidos em temperatura ambiente. Todos os insaturados são líquidos nesta temperatura.

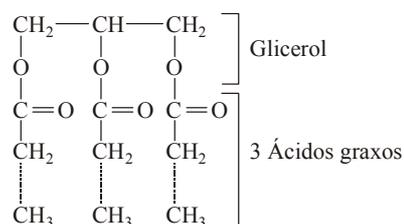
Uma das mais importantes reações dos ácidos graxos é a formação de ésteres:



Essa reação é reversível; ou seja, sob condições favoráveis um éster de ácido graxo pode reagir com a água para formar um ácido graxo e um álcool.

B. Triacilgliceróis

Os triacilgliceróis (triglicerídeos) são ésteres de ácidos graxos com o glicerol. A porção ácido graxo presente nos ésteres lipídicos é designada grupo *acila*. Dependendo do número de grupos hidroxila do glicerol esterificados com ácidos graxos, os acilgliceróis são denominados *monoacilgliceróis*, *diacilgliceróis* e *triacilgliceróis*. Estes compostos são também conhecidos como mono-, di- e triglicerídeos. São os lipídeos mais abundantes no transporte e armazenamento de ácidos graxos. Os ácidos graxos presentes nos triacilgliceróis naturais podem ser iguais (triacilgliceróis *simples*) ou diferentes (triacilgliceróis *mistos*).



Triacilglicerol

A maioria dos ácidos graxos presentes nos triacilgliceróis são mono ou poliinsaturados em configuração *cis*. O ponto de fusão desses compostos é determinado, fundamentalmente, pela natureza dos ácidos graxos presentes na molécula.

Em animais, os triacilgliceróis (geralmente chamados de gorduras) têm vários papéis. Primeiro, são as principais formas de armazenamento e transporte de ácidos graxos. As moléculas de triacilgliceróis armazenam energia mais eficientemente que o glicogênio por várias razões:

- Os triacilgliceróis hidrofóbicos são armazenados na forma de gotículas de gordura não hidratadas em células do tecido adiposo. O glicogênio (outra molécula de armazenamento de energia) liga-se com substancial quantidade de água de hidratação (2 gramas de água por grama de glicogênio). Assim, os triacilgliceróis armazenam uma quantidade muito maior de energia que o glicogênio hidratado.
- As moléculas de triacilgliceróis são mais reduzidas que as dos carboidratos e, desse modo, sua oxidação libera o dobro em energia que a oxidação dos açúcares, ou seja, $38,9 \text{ kJ} \cdot \text{g}^{-1}$ (gordura) e $17,2 \text{ kJ} \cdot \text{g}^{-1}$ (açúcares).

Segunda importante função da gordura é o isolamento térmico contra baixas temperaturas, pois é uma pobre condutora de calor. Como o tecido adiposo, com seu elevado conteúdo de triacilgliceróis, é encontrado na camada subcutânea previne a perda de calor.

Nas plantas, os triacilgliceróis constituem uma importante reserva de energia em frutas e sementes. Como essas moléculas contêm consideráveis quantidades de ácidos graxos insaturados (exemplos, oléico e linoléico) são chamados óleos vegetais. Sementes ricas em óleos incluem amendoim, milho, açafrão e feijão de soja. Abacate e azeitonas são frutas com alto conteúdo em gorduras.

C. Ceras

As ceras são misturas complexas de lipídeos não-polares. Funcionam como um revestimento de proteção em folhas, caules, frutos e na pele de animais. Os ésteres são compostos de ácidos graxos de cadeia longa e álcoois de cadeia longa como constituintes proeminentes da maioria das ceras. Exemplos bem conhecidos de ceras incluem a cera de carnaúba e a cera de abelha. O constituinte principal da cera de carnaúba é o éster de melissil ceronato. O triacontanoil palmitato é o principal componente da cera de abelha. As ceras também contêm hidrocarbonetos, álcoois, ácidos graxos, aldeídos e esteróis (álcoois esteróides).

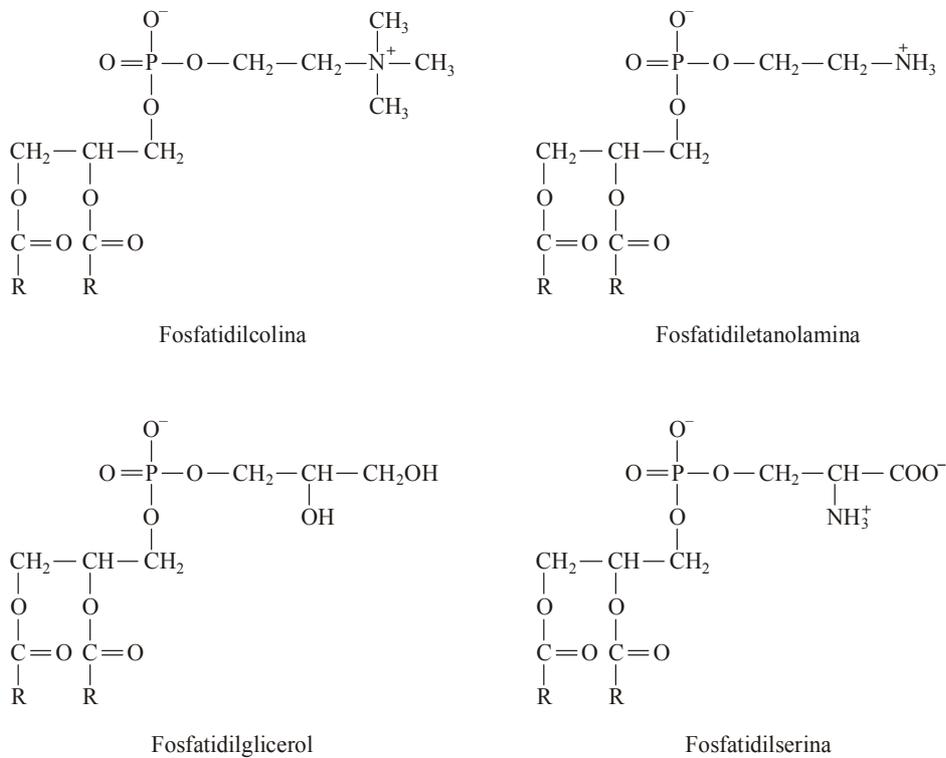
D. Fosfolipídeos

Os fosfolipídeos são os principais componentes lipídicos estruturais das membranas. Além disso, vários fosfolipídeos são agentes emulsificantes (composto que promove a dispersão coloidal de um líquido em outro) e agentes surfactantes (composto que reduz a tensão superficial de uma solução, como detergentes). Os fosfolipídeos exercem essas funções por serem moléculas anfífilas. Apesar das diferenças estruturais, todos os fosfolipídeos são constituídos de “caudas” apolares alifáticas de ácidos graxos e “cabeças” polares que contêm fosfato e outros grupos carregados ou polares.

Quando em concentrações apropriadas, os fosfolipídeos suspensos em água se organizam em estruturas ordenadas na forma de micelas ou bicamadas lipídicas (*ver* seção 9.3.A).

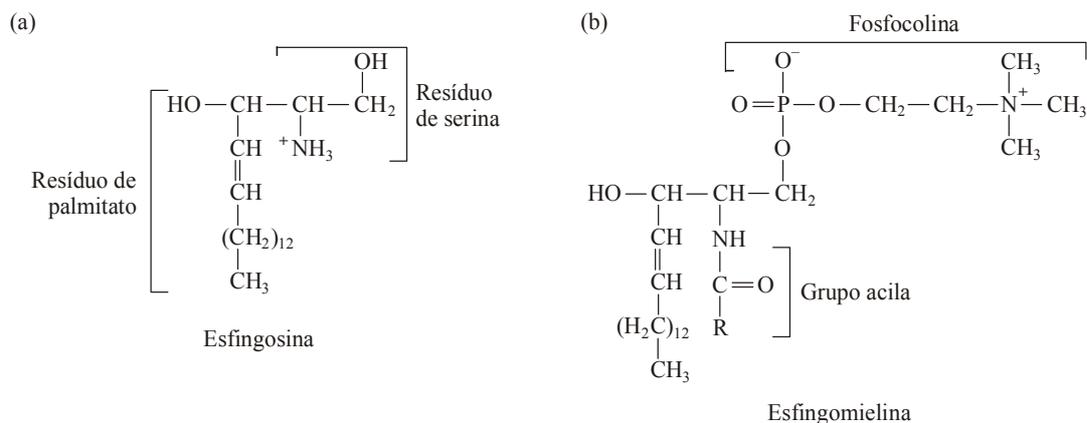
Existem dois tipos de fosfolipídeos: os glicerofosfolipídeos e as esfingomielinas.

1. Glicerofosfolipídeos ou fosfoglicerídeos. São moléculas que contêm um glicerol, dois ácidos graxos de cadeia longa, um fosfato e um álcool (exemplo, colina). São os principais componentes lipídicos das membranas celulares. O ácido fosfatídico (1,2-diacilglicerol-3-fosfato) é o composto, o precursor de outras moléculas de glicerofosfolipídeos, consiste de glicerol-3-fosfato, cujas posições C1 e C2 são esterificadas com ácidos graxos.

**Figura 9.3**

Glicerofosfolipídeos comuns. Estruturas de quatro glicerofosfolipídeos mais comuns: Fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol e fosfatidilserina.

2. Esfingomielinas. As esfingomielinas diferem dos fosfoglicerídeos por conterem *esfingosina* (aminoálcool) em lugar de glicerol. Como as esfingomielinas também são classificadas como esfingolipídeos, suas estruturas e propriedades são descritas mais adiante.

**Figura 9.4**

Estrutura da esfingosina e da esfingomielina. (a) A estrutura da esfingosina é derivada da serina e palmitato. (b) A ligação de um segundo grupo acila e uma fosfatidilcolina (ou fosfoetanolamina) produz uma esfingomielina.

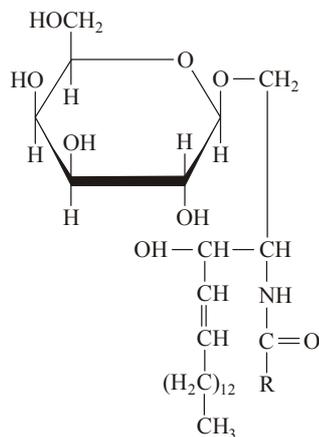
E. Esfingolípídeos

Os esfingolípídeos são o segundo maior componente lipídico das membranas animais e vegetais. As moléculas de esfingolípídeos contêm um aminoálcool de cadeia longa. Em animais, o aminoálcool é a *esfingosina* e nas plantas é a *fitoesfingosina*. As moléculas mais simples desse grupo são as *ceramidas*, derivadas de ácidos graxos ligados ao grupo amino ($-\text{NH}_2$) no C2 da esfingosina. As ceramidas são precursoras das esfingomielinas e glicoesfingolípídeos.

1. Esfingomielina. O grupo álcool primário da ceramida é esterificado ao grupo fosfórico da fosfocolina ou da fosfoetanolamina. A esfingomielina é encontrada na maioria das membranas plasmáticas das células animais. Como o nome sugere, a esfingomielina está presente em grande quantidade na bainha de mielina que reveste e isola os axônios em neurônios. As suas propriedades isolantes facilitam a rápida transmissão dos impulsos nervosos.

2. Glicoesfingolípídeos. As ceramidas são também precursoras dos *glicoesfingolípídeos* (ou *glicolípídeos*). Nesses compostos, os monossacarídeos, dissacarídeos ou oligossacarídeos estão ligados por ligação *O*-glicosídica. Os glicoesfingolípídeos não contêm grupos fosfato e são eletricamente neutros. As classes mais importantes dos glicoesfingolípídeos são os cerebrosídeos, os sulfatídeos e os gangliosídeos.

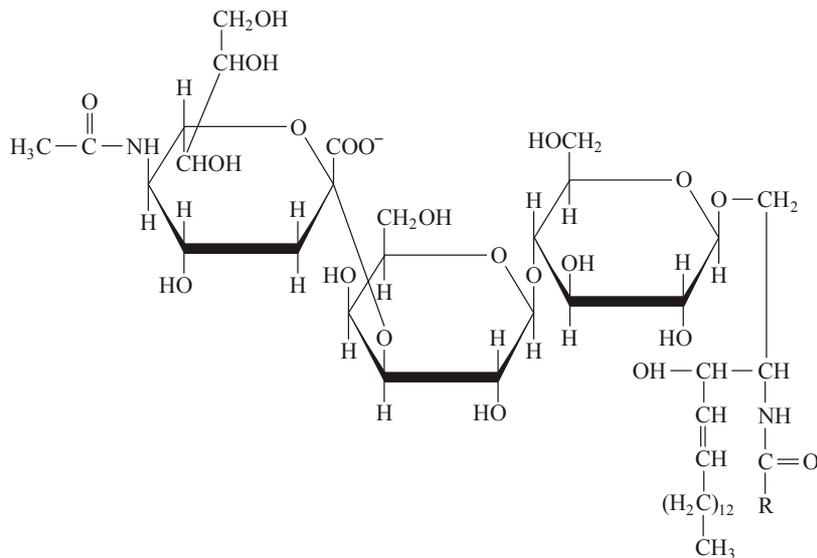
- *Cerebrosídeos.* São esfingolípídeos cujas cabeças polares consistem de um resíduo de monossacarídeo. Os *galactocerebrosídeos*, o exemplo mais comum dessa classe, são encontrados predominantemente nas células das membranas do cérebro.



Um cerebrosideo

- *Sulfatídeos.* São galactocerebrosídeos que contêm um grupo sulfato esterificado na posição 3 do açúcar. Os sulfatídeos estão negativamente carregados em pH fisiológico.
- *Gangliosídeos.* São os glicoesfingolípídeos que possuem oligossacarídeos com um ou mais resíduos de ácido siálico (ácido

N-acetilneuramínico). Os nomes dos gangliosídeos incluem letras e números subscritos. As letras M, D e T indicam que a molécula contém um, dois ou três resíduos de ácido siálico, respectivamente. Os números designam a seqüência de açúcares ligados a ceramida. Os gangliosídeos G_{M1} , G_{M2} e G_{M3} são os mais conhecidos. Os gangliosídeos são componentes das membranas da superfície celular.



Um gangliosídeo

Os glicosíngolipídeos podem atuar como receptores de certas toxinas protéicas bacterianas, como as que causam cólera, tétano e botulismo. Algumas bactérias também ligam-se aos receptores glicolipídicos, exemplo *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria gonorrhoeae*, agentes causadores de infecções urinárias, pneumonia e gonorréia, respectivamente.

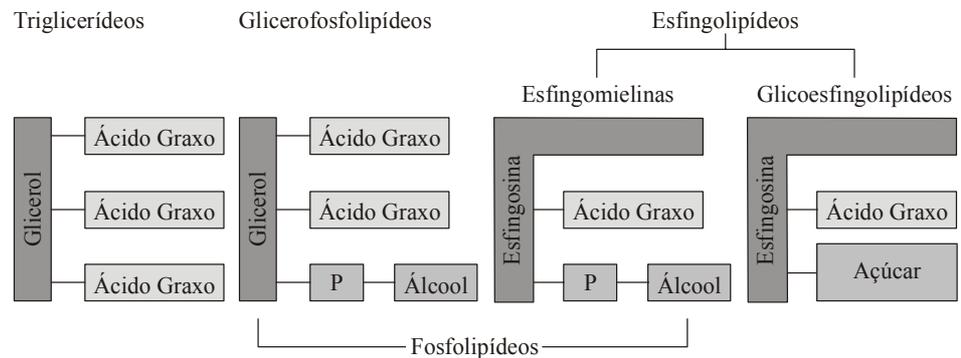


Figura 9.5
Representação das principais classes de lipídeos. Açúcar = mono ou oligossacarídeo, P = grupo fosfato.

F. Doenças do armazenamento de esfingolipídeos (*esfingolipídoses*)

São causadas por defeitos hereditários de enzimas necessárias para a degradação dos esfingolipídeos nos lisossomas e provocam o acúmulo desses compostos nas células. A mais comum é a doença de Tay–Sachs, causada pela deficiência da β -hexoaminidase A, a enzima que degrada o gangliosídeo G_{M2} . Como a célula acumula essa molécula, ocorre uma deterioração neurológica. Os sintomas da doença (cegueira, fraqueza muscular e retardo mental) geralmente aparecem alguns meses após o nascimento. Não existe terapia para as doenças de armazenamento dos esfingolipídeos e, portanto, são fatais.

Quadro 9.1. Doenças do armazenamento de esfingolipídeos

Doença	Sintoma	Esfingolipídeo acumulado	Enzima deficiente
Doença de Tay–Sachs	Cegueira, fraqueza muscular, retardo mental	Gangliosídeo G_{M2}	β -Hexoaminidase A
Doença de Gaucher	Retardo mental, esplenomegalia, hepatomegalia, erosão de ossos longos	Glicocerebrosideo	β -Glicosídeo
Doença de Krabbe	Desmielinização, retardo mental	Galactocerebrosideo	β -Galactosidase
Doença de Niemann–Pick	Retardo mental	Esfingomielina	Esfingomielinase

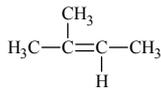
G. Isoprenóides

Os isoprenóides são um vasto grupo de biomoléculas que contém unidades estruturais repetidas de cinco carbonos conhecidas como *unidades de isoprenos*. Os isoprenóides são sintetizados a partir do isopentenil pirofosfato formado do acetil–CoA.

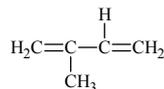
Os isoprenóides consistem de terpenos e esteróides. Os *terpenos* são um enorme grupo de substâncias encontradas em óleos essenciais

das plantas. Os *esteróides* são derivados do anel hidrocarbonado do colesterol.

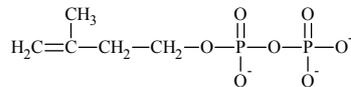
1. Terpenos. Os terpenos são classificados de acordo com o número de resíduos de isopreno que contém. Os *monoterpenos* são compostos de duas unidades de isopreno (10 átomos de carbono). O geraniol é um monoterpene encontrado no óleo de gerânio. Terpenos que contêm três isoprenóides (15 carbonos) são denominados sesquiterpenos. Farnesene, um importante constituinte do óleo de citronela (uma substância usada em sabões e perfumes), é um sesquiterpene. Fitol, um álcool vegetal, é um exemplo de diterpenos, moléculas compostas de quatro unidades de isoprenos. O esqualeno, encontrado em grande quantidade no óleo de fígado de tubarões, azeite de oliva e levedura, é um exemplo de *triterpenos*. (Esqualeno é um intermediário da síntese do esteróides). Os *carotenóides*, o pigmento laranja encontrado em muitas plantas, são *tetraterpenos* (moléculas compostas de oito unidades de isopreno). Os carotenos são membros hidrocarbonados desse grupo. Os *politerpenos* são moléculas de elevado peso molecular composto de centenas ou milhares de unidades de isopreno. A borracha natural é um politerpene composto de 3.000-6.000 unidades de isopreno.



Unidade isopreno

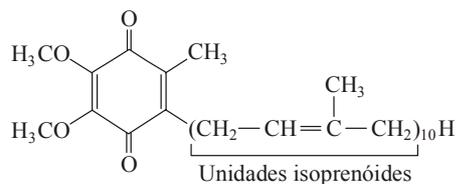


Isopreno



Isopentenil pirofosfato

Várias biomoléculas importantes são formadas por componentes não-terpenos ligados a grupos isoprenóides. Exemplos incluem vitamina E (α -tocoferol), ubiquinona, vitamina K e algumas citocinas.

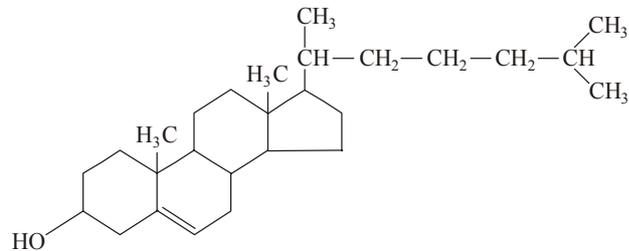


Ubiquinona

2. Esteróides. São complexos derivados dos triterpenos encontrados em células eucarióticas e em algumas bactérias. Cada esteróide é composto de quatro anéis não-planares fusionados, três com seis carbonos e um com cinco. Distinguem-se os esteróides pela localização de ligações duplas carbono-carbono e vários substituintes (exemplo, grupos hidroxil, carbonil e alquila).

O *colesterol*, uma importante molécula dos tecidos animais, é um exemplo de um esteróide. Além de ser um componente essencial das membranas biológicas, o colesterol é um precursor na biossíntese de todos os hormônios esteróides, vitamina D e sais biliares. O

colesterol é geralmente armazenado nas células como éster de ácido graxo. A reação de esterificação é catalisada pela enzima *acil-CoA:colesterol aciltransferase* (ACAT), localizada na face citoplasmática do retículo endoplasmático.



Colesterol

Os glicosídeos cardíacos, moléculas que aumentam a intensidade da contração do músculo cardíaco, estão entre os mais interessantes derivados dos esteróides. Os glicosídeos são acetais contendo carboidrato. Apesar de vários glicosídeos cardíacos serem extremamente tóxicos (exemplo, *ouabaína*, obtida de sementes da planta *Strophantus gratus*), outros apresentam propriedades medicinais. Por exemplo, *digitalis*, um extrato de folhas secas da *Digitalis purpúrea* (planta ornamental dedaleira), é um estimulador da contração do músculo cardíaco. A *digitoxina*, o principal glicosídeo “cardiotônico” no *digitalis*, é usado no tratamento da insuficiência cardíaca por obstrução dos vasos. Em concentrações acima das terapêuticas, a digitoxina é extremamente tóxica. Tanto a ouabaína como a digitoxina inibem a (Na⁺-K⁺)-ATPase.

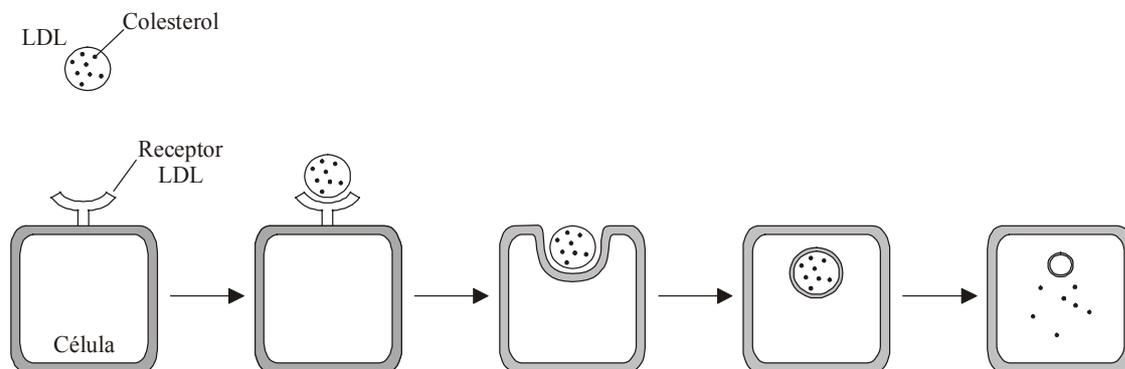
9.2 Lipoproteínas

Os triacilgliceróis, o colesterol e os ésteres de colesteril são insolúveis em água e não podem ser transportados na circulação como moléculas livres. Em lugar disso, essas moléculas se agregam com os fosfolípídeos e proteínas anfipáticas para formar partículas esféricas macromoleculares conhecidas como *lipoproteínas*. As lipoproteínas têm núcleo hidrofóbico contendo triacilgliceróis e ésteres de colesteril, e camada superficial externa hidrofílica que consiste de uma camada de moléculas anfipáticas: colesterol, fosfolípídeos e proteínas (apoproteínas ou apolipoproteínas). As lipoproteínas também contêm várias moléculas antioxidantes solúveis em lipídeos (exemplo, α -tocoferol e vários carotenóides). (Os antioxidantes destroem os radicais livres, como o radical superóxido e radical hidroxila). As lipoproteínas são classificadas de acordo com sua densidade:

1. Quilomícrons. Transportam os lipídeos da dieta por meio da linfa e sangue do intestino para o tecido muscular (para obtenção de energia por oxidação) e adiposo (para armazenamento). Os quilomícrons estão presentes no sangue somente após a refeição. Os quilomícrons remanescentes ricos em colesterol – que já perderam a maioria de seu triacilgliceróis pela ação da lipoproteína-lipase capilar – são captados pelo fígado por endocitose.

2. Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). São sintetizadas no fígado. Transportam triacilgliceróis e colesterol endógenos para os tecidos extrahepáticos. No transporte das VLDL através do organismo, os triacilgliceróis são hidrolizados progressivamente pela lipoproteína-lipase até ácidos graxos livres e glicerol. Alguns ácidos graxos livres retornam a circulação, ligados à albumina, porém a maior parte é transportada para o interior das células. Eventualmente, as VLDL remanescentes triacilglicerol-depletados são captadas pelo fígado ou convertidas em lipoproteínas de densidade baixa (LDL). A VLDL é precursora da IDL (lipoproteína de densidade intermediária), que por sua vez é precursora da LDL.

3. Lipoproteínas de densidade baixa (LDL). As partículas de LDL são formadas a partir das VLDL. As LDL enriquecidas de colesterol e ésteres de colesterol transportam esses lipídeos para os tecidos periféricos. A remoção de LDL da circulação é mediada por receptores de LDL (sítios específicos de ligação) encontrados tanto no fígado como em tecidos extrahepáticos. Um complexo formado entre a LDL e o receptor celular entra na célula por endocitose (engolfamento). As lípases dos lisossomos e proteases degradam as LDL. O colesterol liberado é incorporado nas membranas celulares ou armazenado como ésteres de colesterol. A deficiência de receptores celulares para as LDL desenvolve *hipercolesterolemia familiar*, na qual o colesterol acumula no sangue e é depositado na pele e artérias.



4. Lipoproteínas de densidade alta (HDL). As HDL removem o colesterol do plasma e dos tecidos extrahepáticos, transportando-o para o fígado. Na superfície hepática, a HDL se liga ao receptor SR-B1 e transfere o colesterol e os ésteres de colesterol para o interior do hepatócito. A partícula de HDL com menor conteúdo de lipídeos retorna ao plasma. No fígado o colesterol pode ser convertido em sais biliares, que são excretados na vesícula. O risco de aterosclerose (depósito de colesterol nas artérias) diminui com a elevação dos níveis de HDL e aumenta com a elevação da concentração das LDL.

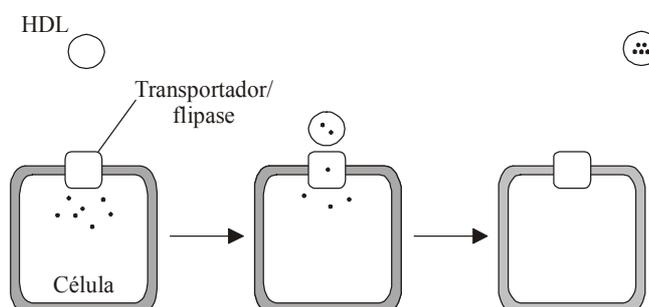
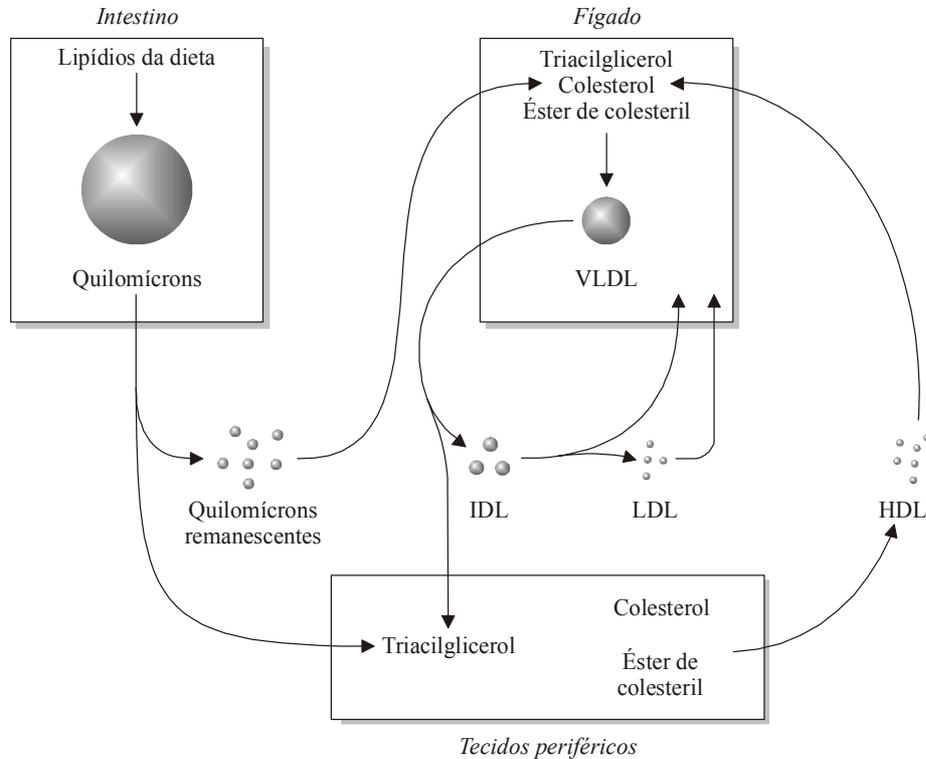


Tabela 9.2 – Classificação, propriedades e composição das lipoproteínas humanas.

Parâmetro	Quilomícrons	VLDL	LDL	HDL
Densidade (g/mL)	<0,95	0,95–1,006	1,019–1,063	1,063–1,21
Diâmetro (nm)	>70	30–80	18–28	5–12
Mobilidade eletroforética	Origem	Pré-β	β	α
Composição (% do peso)				
Colesterol livre	2	5–8	13	6
Colesterol esterificado	5	11–14	39	13
Fosfolípidos	7	20–23	17	28
Triglicerídeos	84	44–60	11	3
Proteínas	2	4–11	20	50
Local de síntese	Intestino	Intestino, fígado	Intravascular	Intestino, fígado

**Figura 9.6**

Visão geral do metabolismo das lipoproteínas. Os quilomícrons formados nas células intestinais transportam os triacilgliceróis para os tecidos periféricos, incluindo o músculo e o tecido adiposo. Os quilomícrons remanescentes entregam os ésteres de colesterol para o fígado. As VLDL são formadas no fígado e transportam os lipídeos endógenos para os tecidos periféricos. Quando as VLDL são degradadas (via IDL) o colesterol é esterificado com ácidos graxos provenientes do HDL para tornar-se LDL, que transporta o colesterol para os tecidos extra-hepáticos. A HDL envia o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado.

A. Lipoproteínas e aterosclerose

Aterosclerose é caracterizada por depósitos lipídicos irregularmente distribuídos na camada íntima de artérias de grosso e médio calibres, provocando o estreitamento das luzes arteriais e evoluindo, por fim, para fibrose e calcificação. A limitação do fluxo sanguíneo é responsável pela maioria dos sintomas clínicos.

Os fatores de risco para a doença arterial coronária são capazes de lesar o endotélio vascular causando disfunção endotelial. A partir do dano vascular, ocorre a expressão de *moléculas de adesão das células vasculares* (VCAM-1) e *proteína quimiotática de monócitos* (MCP-1) que atraem a entrada de monócitos em direção ao espaço intimal. Os monócitos – que se transformam em macrófagos sob a influência do *fator estimulador de colônias de macrófagos/monócitos* (M-CSF) no espaço intimal – englobarão lipoproteínas modificadas (predominantemente LDL oxidadas), originando as células espumosas.

Quadro 9.1 Fatores de risco para a doença arterial coronária

São parâmetros que parecem guardar relação de causa e efeito, com a doença arterial coronária. Fatores de risco são atributos associados a um aumento substancial da suscetibilidade individual para a doença coronária, e em especial, para o seu aparecimento precoce. Os principais são:

Tabagismo

Hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg)

Hipercolesterolemia >200 mg/dL (LDL-C >160 mg/dL)

HDL-C baixo (<40 mg/dL)

Diabetes melito

Hipertrigliceridemia (>200 mg/dL)

Obesidade (IMC >25 kg/m²)

Sedentarismo

Idade (≥ 45 anos homens e ≥ 55 anos mulheres)

História familiar precoce de aterosclerose (parentes de primeiro grau <55 anos homens e <65 anos mulheres)

Fatores de risco emergentes: lipoproteína (a), homocisteína, fatores hemostáticos (antígeno do PA-1 e t-PA), fatores próinflamatórios (proteína C reativa), glicemia de jejum alterada e aterosclerose subclínica.

Danos posteriores ocorrem quando as células endoteliais e da musculatura lisa iniciam a secreção de alguns peptídeos pequenos, como o *fator de crescimento derivado de plaquetas* (PDGF), *interleucina-1* (IL-1) e *fator de necrose tumoral* (TNF), que estimulam, perpetuam e ampliam o processo, levando à formação da placa aterosclerótica. Esta é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. As placas podem ser divididas em estáveis ou instáveis.

9.3 Membranas biológicas

Muitas das propriedades dos organismos vivos (exemplo, movimento, crescimento, reprodução e metabolismo) dependem, direta ou indiretamente, das membranas celulares. As *membranas biológicas* envolvem todas as células como também separam as organelas no seu interior. No entanto, as membranas biológicas não são meramente barreiras passivas; elas executam uma grande variedade de funções complexas. Algumas proteínas presentes nas membranas atuam como bombas seletivas que controlam o transporte de íons e pequenas moléculas para dentro e para fora da célula e também geram gradientes de prótons essenciais para a produção de ATP pela fosforilação oxidativa. Por meio do controle dos sistemas de transporte seletivo, as concentrações de substâncias em compartimentos celulares são moduladas, exercendo, assim, influência sobre as vias metabólicas. Receptores protéicos específicos nas membranas reconhecem sinais extracelulares (hormônios, reguladores de crescimento e de metabolismo) e comunicam-os para o interior das células.

As membranas biológicas típicas possuem cerca de 25-50% de lipídeos e 50-75% de proteínas. No conceito atualmente aceito, denominado *modelo do mosaico fluido* proposto por Singer e Nicolson em 1972, a membrana é uma bicamada lipídica constituída por uma mistura complexa de fosfolipídeos (glicerofosfolipídeos), esteróis e esfingolipídeos cujas regiões não-polares são orientadas para o centro da bicamada, e os grupos polares para o exterior. As proteínas estão embebidas na bicamada lipídica e determinam as funções biológicas da membrana.

Como cada espécie de célula e organela possui suas próprias funções, os componentes lipídicos e protéicos das membranas também são únicos para cada uma delas. Assim, as membranas são constituídas por diferentes tipos de lipídeos e de proteínas em combinações que variam consideravelmente. Por exemplo, a bainha de mielina que envolve certos nervos, contém relativamente pouca proteína. Em contraste, a membrana mitocondrial interna é rica em proteínas, refletindo seu elevado grau de atividade metabólica. A membrana plasmática dos eritrócitos é também excepcionalmente rica em proteínas.

Apesar da diversidade da composição e de funções das membranas, elas compartilham certos atributos fundamentais:

1. As membranas são estruturas em forma de lâmina com duas moléculas de espessura que circundam diferentes compartimentos. A espessura da maioria das membranas é 6nm a 10nm.

2. As membranas consistem principalmente de lipídeos e proteínas, mas também contêm carboidratos tais como, glicoproteínas e glicolipídeos.

3. Os lipídeos das membranas são moléculas relativamente pequenas com porções *hidrofilicas* e *hidrofóbicas*. Quando misturados em água esses lipídeos espontaneamente formam três tipos de agregados: *micelas*, *bicamadas* e *lipossomos*.

4. Proteínas específicas mediam distintas funções das membranas. Atuam como bombas, canais, receptores, enzimas e transdutores de energia. As proteínas das membranas estão embebidas nas bicamadas lipídicas, que criam um meio apropriado para a sua ação.

5. As membranas são *associações não-covalentes*. As moléculas de proteínas e as de lipídeos estão unidas por interações não-covalentes.

6. A maioria das membranas são *eletricamente polarizadas*, cujo interior é negativa [tipicamente -60 milivolts (mV)]. O potencial de membrana exerce papel fundamental no transporte, na conversão de energia e na excitabilidade.

A. Lipídeos da membrana

Os principais lipídeos de membranas são: gliceroesfingolipídeos, esfingolipídeos, glicoesfingolipídeos e colesterol. As várias membranas celulares de diferentes tecidos têm distintas composições lipídicas. Os *gliceroesfingolipídeos* e *esfingolipídeos* são moléculas anfipáticas (caudas hidrofóbicas e cabeças hidrofílicas) que constituem os lipídeos mais comuns das membranas celulares. Os ácidos graxos presentes nos gliceroesfingolipídeos e esfingolipídeos das biomembranas são alifáticos de cadeia longa e, em geral, com C16 e C18. Cerca de 50% dos ácidos graxos presentes nas membranas são insaturados, com uma ou mais duplas ligações carbono-carbono na configuração *cis*.

Os *glicoesfingolipídeos* têm um açúcar ligado e não contêm fosfato e são não-iônicos. As classes mais importantes são: os cerebrosídeos, os sulfatídeos e os gangliosídeos.

O colesterol não forma bicamadas por si mesmo mas compõe cerca de 30% do conteúdo lipídico das membranas biológicas. O colesterol modifica a fluidez da membrana e participa do controle da microestrutura das membranas plasmáticas.

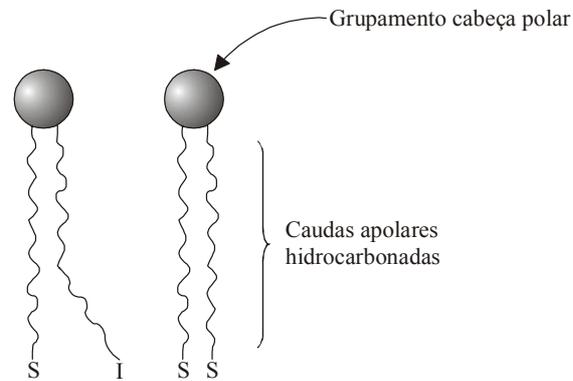


Figura 9.7

Representação esquemática de fosfolipídeos ou outros lipídeos de membrana. O grupamento cabeça polar é hidrofílico, e as caudas hidrocarbonadas são hidrofóbicas. Os ácidos graxos nas caudas são saturados (S) ou insaturados (I).

Quando em concentrações adequadas, as moléculas anfipáticas são suspensas em água e espontaneamente são agregadas em estruturas esféricas chamadas *micelas*. As caudas hidrofóbicas hidrocarbonadas ficam voltadas para o interior excluindo a água, enquanto os grupos das cabeças polares (grupos hidrofílicos) ficam no lado de fora da esfera para interagir com a água permitindo a solvatação.

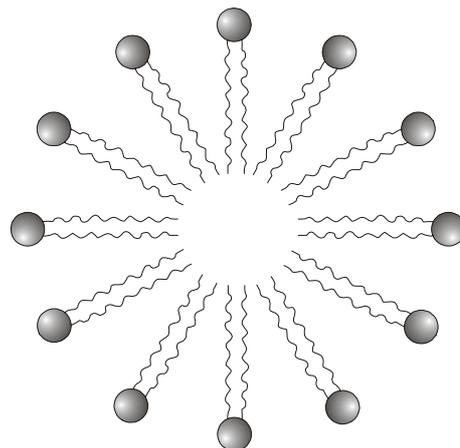


Figura 9.8

Micela constituída por agregado de lipídeos de cauda dupla. Os grupamentos cabeça polares estão em contato com a água, enquanto as caudas hidrofóbicas hidrocarbonadas estão protegidas da água.

Quando em concentrações apropriadas, os lipídeos anfipáticos organizam-se espontaneamente na água para formar *bicamadas lipídicas*, nas quais duas camadas de lipídeos formam uma lâmina

bimolecular. As porções hidrofóbicas em cada lâmina, excluídas de água, interagem entre si. Essa propriedade dos fosfolipídeos (e de outras moléculas lipídicas anfipáticas) estabelece a estrutura básica de todas as membranas biológicas.

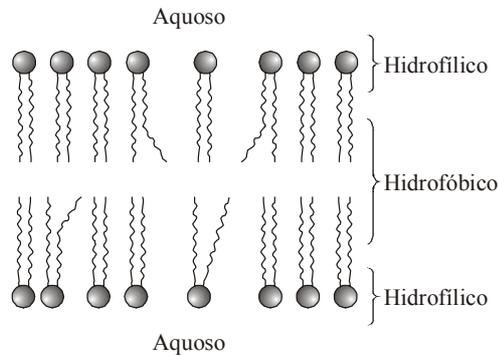


Figura 9.9

Representação esquemática de bicamadas lipídicas. As estruturas anfífilas contêm cabeças polares ligadas a caudas sinuosas hidrofóbicas. As caudas de ácidos graxos insaturados estão dobradas, resultando em maior espaçamento entre os grupamentos cabeça polares e, portanto, maior espaço para movimento.

Os lipídeos das membranas são responsáveis por várias outras características importantes das membranas biológicas:

1. Fluidez da membrana. Por não estarem ligadas covalentemente, existe liberdade para as moléculas individuais dos lipídeos e das proteínas se movimentarem lateralmente no plano da membrana. A rápida *difusão lateral* de moléculas de lipídeos nas bicamadas é, aparentemente, responsável pelo funcionamento apropriado de muitas moléculas protéicas. (O movimento de transverso não catalisado de um lado para outro – *flip-flop* – dos glicerofosfolipídeos e esfingolipídeos nas bicamadas é extremamente raro). A fluidez da membrana é principalmente determinada pela percentagem de ácidos graxos insaturados presentes nas moléculas de fosfolipídeos. Altas concentrações de cadeias insaturadas resultam em membranas mais fluidas. O colesterol modula a estabilidade da membrana sem comprometer grandemente a fluidez por conter elementos estruturais rígidos (sistema de anéis esteróides) e flexíveis (caudas de hidrocarbonetos) que interferem na movimentação das cadeias laterais de ácidos graxos.

2. Permeabilidade seletiva. Devido a sua natureza hidrofóbica, as cadeias hidrocarbonadas nas bicamadas lipídicas organizam uma barreira virtualmente impenetrável para o transporte de substâncias iônicas e polares. Proteínas membranas específicas regulam o movimento dessas substâncias para dentro e para fora das células. Cada membrana exhibe sua própria capacidade de transporte ou seletividade baseado em seus componentes protéicos.

3. Capacidade de auto-selar. Quando as bicamadas lipídicas são rompidas, elas imediatamente e espontaneamente são reconstituídas porque uma quebra na camada lipídica expõe as cadeias de hidrocarbonetos hidrofóbicas à água. Como a brecha nas membranas celulares podem ser letais, a propriedade de reconstituição é crítica.

4. Assimetria. As membranas biológicas são assimétricas; ou seja, os componentes lipídicos das duas lâminas da bicamada são diferentes. Por exemplo, a membrana dos eritrócitos humanos possuem substancialmente mais fosfatidilcolina e esfingomiéline na superfície externa. A maior parte da fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina da membrana está na superfície interna. A assimetria da membrana é fundamental pois cada lado da membrana está exposta a diferentes compartimentos (intracelular e extracelular, respectivamente). A assimetria tem lugar durante a síntese de membrana, já que a biossíntese dos fosfolipídeos ocorre somente em um lado da membrana. Os componentes protéicos das membranas também exibem considerável assimetria com distintos domínios funcionais diferentes dentro da membrana e as faces citoplasmáticas e extracelulares da membrana.

B. Proteínas de membrana

A maioria das funções associadas com as membranas biológicas necessita de moléculas de proteínas. As proteínas de membrana são classificadas de acordo com seus modos de associação com a bicamada lipídica em proteínas integrais, proteínas periféricas e proteínas ligadas a lipídeos. Grande parte dessas moléculas são componentes estruturais, enzimas, receptores de hormônios ou proteínas transportadoras.

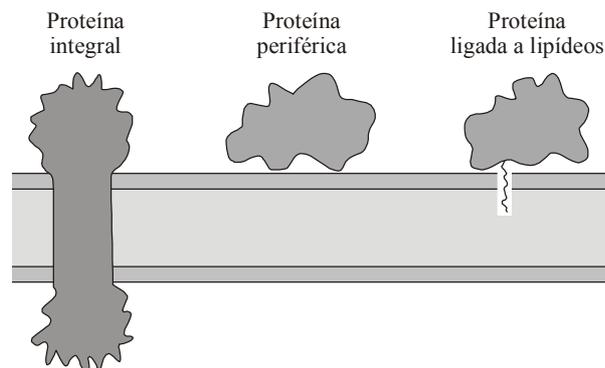


Figura 9.10

Proteínas de membrana. Representação esquemática de proteína integral firmemente associada à membrana por interações hidrofóbicas, proteína periférica ligada por interações hidrofóbicas e pontes de hidrogênio e proteína ligada a lipídeos por meio de cauda hidrofóbica incorporada à bicamada.

1. Proteínas integrais (intrínsecas). São proteínas firmemente associadas às membranas por meio de ligações hidrofóbicas. Essas moléculas só podem ser separadas pelo rompimento da membrana por agentes que interferem nas interações hidrofóbicas, como solventes orgânicos, desnaturantes ou detergentes.

As duas mais importantes *proteínas integrais* de membranas dos eritrócitos são a glicoforina e a proteína de canais de ânions. A *glicoforina* é uma glicoproteína com 131 aminoácidos. Cerca de 60% de seu peso são carboidratos. Certos grupos oligossacarídeos da glicoforina constituem os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e MN. Entretanto, apesar de todas as pesquisas, as funções da glicoforina ainda são desconhecidas. A *proteína de canais de ânions* é

composta de duas subunidades idênticas, cada uma consistindo de 929 aminoácidos. Essa proteína exerce um importante papel no transporte de CO_2 no sangue. O íon HCO_3^- formado a partir do CO_2 pela ação da anidrase carbônica, difunde através da membrana do eritrócito por meio dos canais de ânions em troca do íon Cl^- . A troca de Cl^- por HCO_3^- , chamada *desvio do cloreto*, preserva o potencial elétrico da membrana dos eritrócitos.

2. Proteínas periféricas (extrínsecas). São proteínas ligadas às membranas por meio de interações eletrostáticas e pontes de hidrogênio. Algumas proteínas periféricas interagem diretamente com a camada bilipídica. Normalmente, as proteínas periféricas podem ser liberadas das membranas por procedimentos relativamente simples, tais como, uso de soluções salinas concentradas ou mudanças de pH que alteram as interações não-covalentes entre as cadeias laterais de aminoácidos.

As proteínas periféricas de membranas dos eritrócitos, composta principalmente de espectrina, anquirina e banda 4.1, estão envolvidas na preservação da forma de disco bicôncavo do eritrócito normal. Essa forma permite a rápida difusão de O_2 para as moléculas de hemoglobina, posicionando-as a uma distância menor do que $1\ \mu\text{m}$ da superfície celular. A *espectrina*, uma proteína filamentososa longa, é um tetrâmero, composto de dois dímeros $\alpha\beta$, que ligam a anquirina e a banda 4.1. A *anquirina* é um peptídeo globular de grande tamanho que liga a espectrina à proteína de canal iônico. Essa é uma conexão entre o citoesqueleto dos eritrócitos e sua membrana plasmática. A *banda 4.1* liga-se tanto a espectrina como a *filamentos actina* (um componente citoesquelético encontrado em muitos tipos de células). Como a banda 4.1 também se liga a glicoforina, essa também está associada ao citoesqueleto e a membrana.

3. Proteínas ligadas a lipídeos. São proteínas de membranas que contêm lipídeos ligados covalentemente. Os lipídeos ligados são responsáveis por uma âncora hidrofóbica, a qual se insere no interior da bicamada lipídica e conserva a proteína na superfície da membrana. A ligação das proteínas à lipídeos ocorrem de três modos: (a) *miristoilação*: o ácido mirístico está unido a proteína de membrana por ligação amida com o grupo α -amino da glicina amino-terminal; (b) *palmitoililação*: o ácido palmítico está unido por ligação tioéster a um resíduo de cisteína e (c) *prenilação*: os lipídeos estão ligados às proteínas por unidades de isopreno.

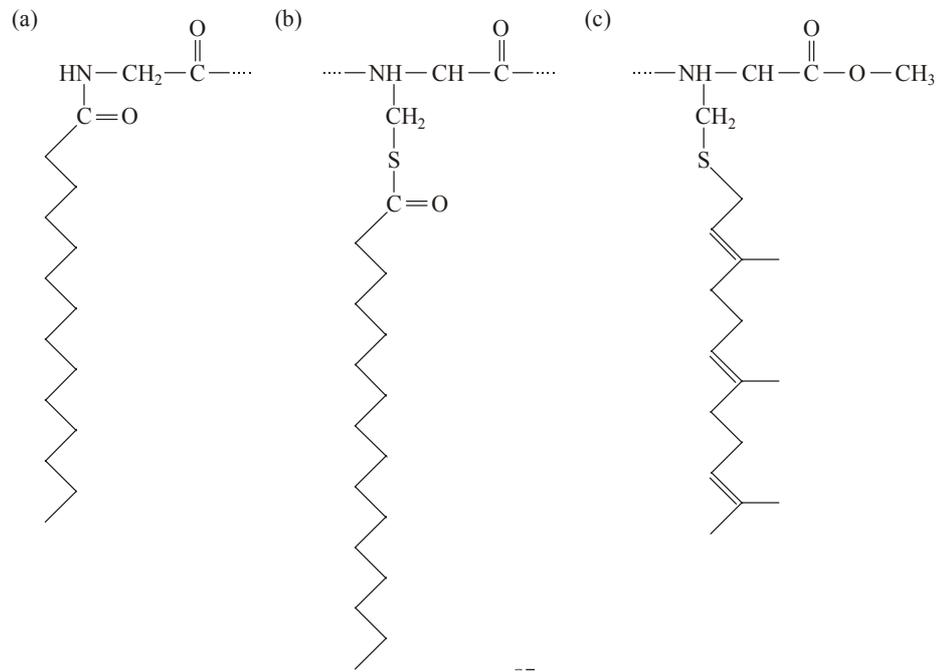


Figura 9.11
Ancoramento de proteínas à membrana. (a) Miristoilação. (b) Palmitoilação. (c) Prenilação. O lipídeo âncora é um grupo farnesil com 15 carbonos.

Muitos eucariotos, particularmente os protozoários parasitas, contêm proteínas ligadas pelo C-terminal a um grupo lipídeo-carboidratos, conhecido como *glicosilfosfatidilinositol* (GPI). A estrutura do grupo GPI consiste de um fosfatidilinositol, um tetrassacarídeo e uma fosfoetanolamina.

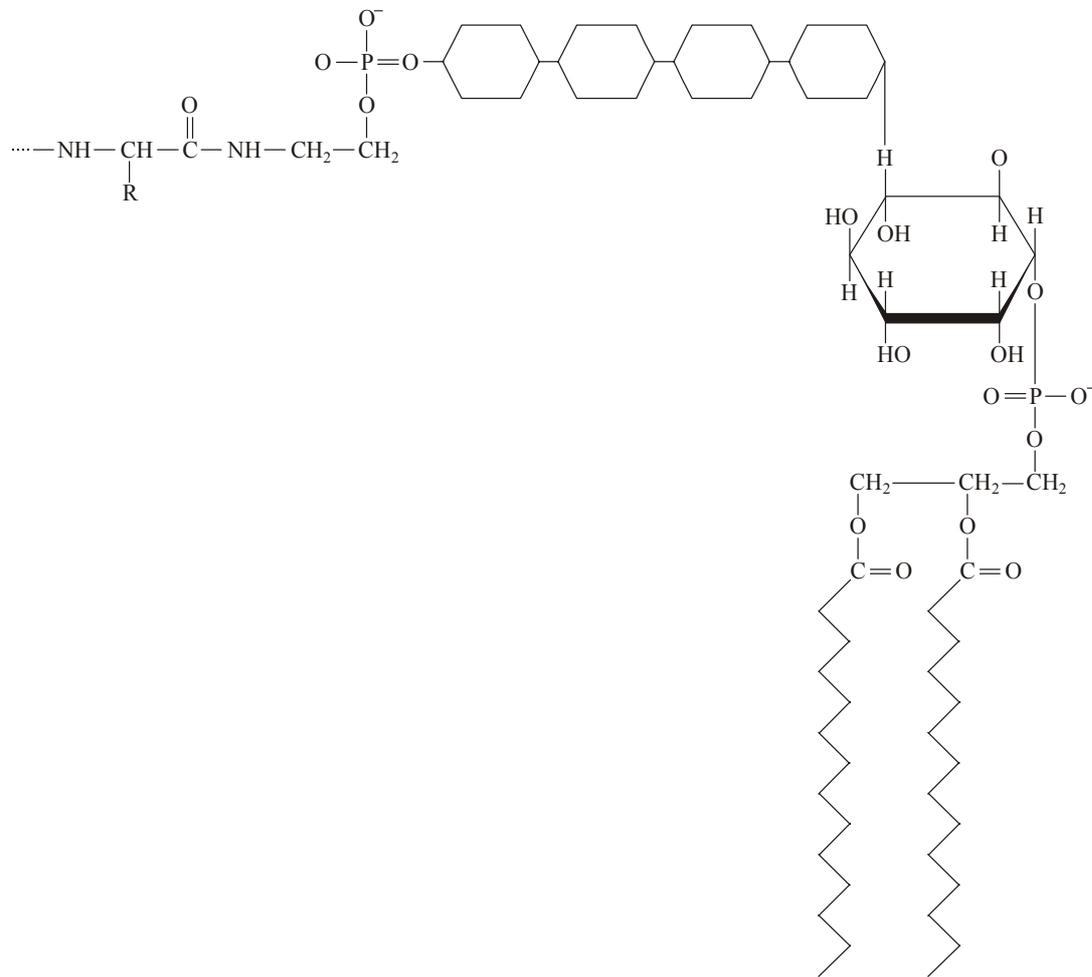


Figura 9.12
Proteínas ligadas a glicosilfosfatidilinositol. Os hexágonos representam diferentes monossacarídeos que variam com a identidade da proteína. Os resíduos de ácidos graxos do grupo fosfatidilinositol também variam consideravelmente.

C. Glicoproteínas de membrana

Como os lipídeos de membrana, as proteínas de membrana estão distribuídas assimetricamente entre as bicamadas. Por exemplo, algumas proteínas ligadas à membrana voltadas para o interior (as proteínas ligadas ao glicosilfosfatidilinositol são exceções). A face exterior da membrana nas células de vertebrados é rica em *glicoesfingolipídeos* (cerebrosídeos e gangliosídeos) e *glicoproteínas*. As cadeias de oligossacarídeos (polímeros de resíduos de monossacarídeos) presentes nas glicoproteínas e que estão covalentemente ancoradas aos lipídeos e as proteínas de membrana envolvem as células como uma cobertura em plumagem.

Várias cadeias de carboidratos estão ancoradas às proteínas como *oligossacarídeos N-ligados* ou *O-ligados*. Em muitas proteínas

solúveis, particularmente as extracelulares, os oligossacarídeos ajudam a estabilizar a proteína sob condições extracelulares hostis.

Os resíduos de monossacarídeo podem ligar-se uns aos outros de diferentes modos e em seqüências potencialmente ilimitadas. Essa diversidade, presente em glicolídeos e glicoproteínas, é uma forma de informação biológica. Por exemplo, o sistema ABO de grupos sanguíneos é baseado na diferença na composição de carboidratos dos glicolídeos e das glicoproteínas nos eritrócitos. Muitas outras células parecem reconhecer uma a outra baseado nos carboidratos existentes em suas superfícies.

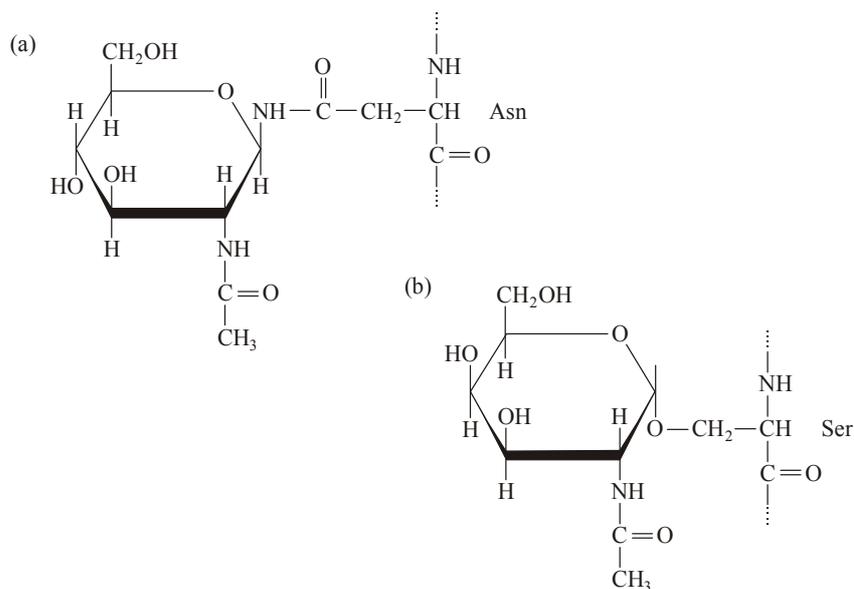


Figura 9.13

Ligação oligossacarídica em glicoproteínas. (a) Nos oligossacarídeos *N*-ligados, o resíduo *N*-acetilglicosamina está ligado por ligação glicosídica à proteína via o N da amida de resíduos específicos de Asn. Os oligossacarídeos tipicamente contêm vários resíduos monossacarídicos adicionais ligados em seqüência a um dos grupos OH da glicosamina. (b) Nos oligossacarídeos *O*-ligados, a *N*-acetilgalactosamina está covalentemente ligada a átomos de O de cadeias laterais de resíduos específicos de Ser ou Thr.

9.4 Transporte através de membranas

As membranas estão envolvidas em um grande número de funções nas células vivas. Entre as mais importantes estão o (a) transporte de moléculas e íons para o interior e exterior das células e de organelas e (b) ligação de hormônios e outras biomoléculas.

O fluxo de íons e moléculas é altamente regulado para atingir as necessidades metabólicas de cada célula. Por exemplo, a membrana plasmática regula a entrada de moléculas nutrientes e a saída de produtos de excreção, além das concentrações intracelulares de íons. Como as bicamadas lipídicas são geralmente impermeáveis a íons e a moléculas polares, o trânsito é mediado por proteínas integrais que reconhecem e transportam esses compostos: canais de membranas, transportadores passivos (movem substratos a favor do seu gradiente de concentração) e transportadores ativos (movem o substrato contra seu gradiente de concentração). Vários exemplos dessas estruturas,

chamadas transportadores, carreadores, transladores ou permeases, serão descritas.

Os mecanismos biológicos de transporte são classificados de acordo com suas propriedades cinéticas e com a necessidade ou não de energia. Os diferentes sistemas de transporte são realizados por proteínas integrais de membrana (porinas, canais iônicos, transportadores passivos e transportadores ativos), também como por exocitose e endocitose.

A. Sistemas de transporte

O transporte de substratos através das membranas é executada por proteínas integrais de membrana que se ligam a um substrato de um lado da membrana, conduzem-no através da bicamada e liberam-no no outro lado. Os transportadores diferem quanto ao número de solutos (substratos) transportados e na direção em cada um é transportado. O transporte pode ser classificado como:

- *Uniporte* (transporte único) envolve o movimento de uma única molécula de soluto de cada vez. A família de transportadores de glicose constituída de cinco membros, denominados GLUT-1 a GLUT-5 exemplifica o uniporte.
- *Simporte* (co-transporte) transporta simultaneamente duas moléculas diferentes de soluto na mesma direção. A glicose, aminoácidos, muitos íons e outros nutrientes presentes no filtrado dos túbulos proximais dos rins são quase completamente reabsorvidos por processos de simporte.
- *Antiporte* (contratransporte) transporta simultaneamente duas moléculas diferentes de soluto em direções opostas.

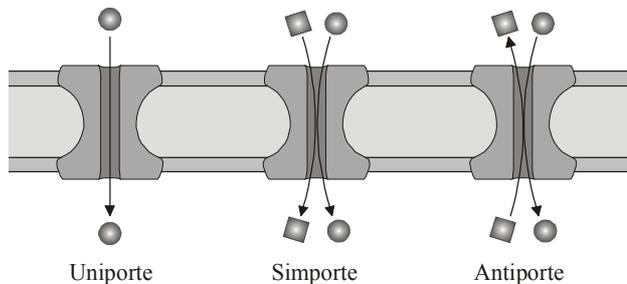


Figura 9.14 – Sistemas de transporte uniporte, simporte e antiporte.

A classificação não descreve se os processos necessitam energia (transporte ativo) ou independentes de energia (transporte passivo).

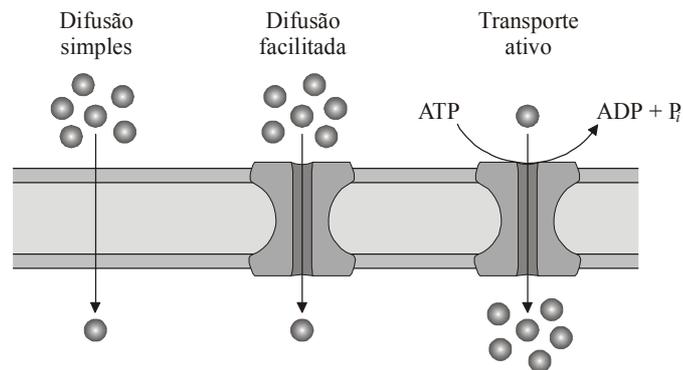


Figura 9.15
Transporte de soluto através de membranas.

B. Porinas

As porinas são as mais simples transportadoras de membrana. Estão localizadas nas membranas externas das bactérias, mitocôndrias e cloroplastos. São proteínas intrínsecas de membrana que permitem a livre difusão de moléculas de até 1000 D a favor do seu gradiente de concentração. Todas as porinas conhecidas são trímeros protéicos nos quais cada subunidade forma um domínio de 16 ou 18 fitas de barril β .

As membranas externas de algumas bactérias são ricas em porinas que permitem a passagem de íons ou pequenas moléculas de um lado da membrana para o outro. As porinas são seletivas a solutos; atuam como peneira permanentemente aberta.

As *aquaporinas* são proteínas integrais que formam canais para a passagem de moléculas de água através das membranas plasmáticas. Atuam na reabsorção, retenção, secreção e captação de água em vários tecidos. Existem no mínimo dez aquaporinas nos mamíferos com seis segmentos helicoidais que estão envolvidas em diferentes funções.

C. Canais iônicos

As membranas plasmáticas das células animais contêm muitos canais protéicos altamente específicos para determinados íons. Alguns desses canais estão sempre abertos enquanto outros, abrem e fecham em resposta a sinais específicos. As membranas de células nervosas possuem canais de potássio que permitem a passagem rápida do íon. Os canais permitem aos íons K^+ passar até 10.000 vezes mais facilmente que os íons Na^+ . Os canais de K^+ são constituídos de quatro subunidades idênticas que atravessam a membrana e formam um cone que circunda o canal iônico. As entradas internas e externas dos canais possuem aminoácidos carregados negativamente que atraem cátions e repelem ânions. Os cátions hidratados promovem uma contração eletricamente neutra do canal chamada seletividade iônica do filtro. Os íons potássio perdem rapidamente parte de sua água de hidratação e atravessam o filtro seletivo. Os íons sódio aparentemente retêm mais água de hidratação e assim transitam pelo filtro mais lentamente. O restante do canal tem revestimento hidrofóbico. Baseado na comparação das seqüências de aminoácidos,

as propriedades estruturais dos canais de potássio são também aplicadas a outros tipos de canais.

D. Transporte passivo

O transporte passivo é o movimento de moléculas ou íons solúveis de um compartimento de maior concentração, através de uma membrana permeável, para um compartimento de menor concentração. O processo não necessita de energia. Os mais simples transportadores de membrana podem ser classificados de acordo com o número de moléculas transportadas.

O transporte passivo inclui dois sistemas: difusão simples e difusão facilitada.

1. Difusão simples. Cada soluto, impulsionado por movimento molecular aleatório, difunde-se através da membrana de acordo com seus respectivos gradientes de concentração – de um compartimento de maior concentração para um compartimento de menor concentração. O caráter hidrofóbico das moléculas é um fator importante para seu transporte através da membrana, uma vez que a bicamada lipídica é hidrofóbica. Em geral, quanto maior o gradiente de concentração, mais rápida a velocidade de difusão do soluto. A difusão de moléculas pequenas apolares (como O_2 , N_2 e CO_2) através da membrana é proporcional aos seus gradientes de concentração. Moléculas polares não-carregadas (como uréia, etanol e pequenos ácidos orgânicos) deslocam-se através das membranas sem o auxílio de proteínas.

2. Difusão facilitada. Transporte de certas moléculas grandes ou polares (como aminoácidos e açúcares) ocorre através de canais especiais ou moléculas transportadoras. Os canais são proteínas transmembrana semelhantes a um túnel. Cada tipo é designado pelo transporte de um soluto específico. Muitos canais são controlados quimicamente ou por voltagem. Os canais quimicamente regulados abrem ou fecham em resposta a sinais químicos específicos. Por exemplo, o canal iônico por onde se movimenta o Na^+ no receptor nicotínico da acetilcolina (encontrada nas membranas das células plasmáticas dos músculos) se abre quando a acetilcolina se liga. O Na^+ é arremetido para o interior da célula com redução do potencial elétrico transmembrana que causa *despolarização*. A despolarização promovida pela acetilcolina abre o canal vizinho de sódio (chamado de *canal de Na^+ dependente de voltagem*). A *repolarização*, o restabelecimento do potencial de membrana, inicia com a difusão de íons K^+ para fora da célula através de *canais de K^+ dependentes de voltagem*. A difusão de íons K^+ para o exterior da célula torna o interior menos positivo, ou seja, mais negativo.

Outra forma de difusão facilitada envolve proteínas chamadas transportadoras ou *permeases*. No transporte mediado por transportadores, um soluto específico liga-se ao transportador em um lado da membrana e promove uma alteração conformacional no transportador. O soluto é então translocado através da membrana e liberado. Nos eritrócitos o *transportador de glicose* é um exemplo bem caracterizado de transportador passivo. Ele permite que a D-glicose difunda através da membrana da célula para ser utilizada na glicólise e pela via das pentoses–fosfato. A difusão facilitada aumenta a velocidade que certos solutos se movem em direção do seu

gradiente de concentração. Esse processo não pode causar o aumento líquido na concentração do soluto em um lado da membrana.

E. Transporte ativo

É o movimento de substâncias contra gradiente de concentração ou eletroquímico. O processo de transporte necessita de aporte de energia. Os sistemas mais importantes de transporte ativo são a $(Na^+-K^+)-ATPase$ (também chamada ATPase transportadora de íons ou bomba de Na^+-K^+), e a $Ca^{2+}-ATPase$ (bomba de Ca^+), criam e mantêm gradientes eletroquímicos através da membrana plasmática e através das membranas das organelas. A $(Na^+-K^+)-ATPase$ e a $Ca^{2+}-ATPase$ usam a energia da hidrólise do ATP na sua translocação ativa de substâncias. As duas formas de transporte ativo são: *transporte ativo primário* e *transporte ativo secundário*.

1. Transporte ativo primário. Os transportadores ativos primários utilizam o ATP diretamente como fonte de energia para impulsionar o transporte de íons e moléculas. As diferentes concentrações de Na^+ e K^+ no interior e exterior das células eucarióticas são mantidas por mecanismos antiporte pela enzima $(Na^+-K^+)-ATPase$, encontrada em todas as membranas celulares. Em cada ciclo, a $(Na^+-K^+)-ATPase$ hidrolisa 1 ATP e bombeia 3 íons Na^+ para o exterior e 2 íons K^+ para o interior das células.

Uma proteína transportadora ativa, a *P-glicoproteína*, parece exercer papel fundamental na resistência de células tumorais a quimioterápicos. A resistência multifármaco é a causa dominante do malogro no tratamento clínico do câncer humano. A P-glicoproteína é uma glicoproteína integral de membrana abundante em membranas plasmáticas de células resistentes a fármacos. Usando o ATP como fonte de energia, a P-glicoproteína bombeia uma grande variedade de compostos tais como fármacos, para fora das células, contra gradiente de concentração. Desse modo, a concentração de fármacos no citosol é mantida em níveis baixos para evitar a morte da célula. A função fisiológica normal da P-glicoproteína parece ser a remoção de compostos hidrofóbicos tóxicos da dieta.

2. Transporte ativo secundário. É dirigido por um gradiente eletroquímico transmembrânico de Na^+ ou H^+ utilizado para o deslocamento. O transporte ativo ascendente de um soluto é acoplado ao transporte descendente de um segundo soluto que foi concentrado pelo transporte primário ativo. Por exemplo, o gradiente de Na^+ criado pela $(Na^+-K^+)-ATPase$ é usado no túbulo renal e células intestinais para transportar a D-glicose por um simporte Na^+ -glicose; o transporte ativo de glicose, assim, desfaz o gradiente de concentração do Na^+ , que é restabelecido pela $(Na^+-K^+)-ATPase$. (Figura 9.7). Portanto, a hidrólise do ATP indiretamente fornece a energia necessária à captação de glicose, sendo associada pelo gradiente iônico do Na^+ .

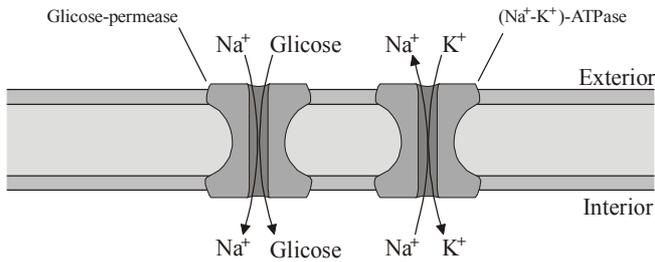


Figura 9.16

Transporte ativo secundário. A $(\text{Na}^+-\text{K}^+)-\text{ATPase}$ gera um gradiente de íon sódio (estabelecido por um transporte ativo primário) que direciona o transporte ativo secundário da glicose nas células epiteliais do intestino. A glicose é transportada juntamente com o Na^+ através da membrana plasmática para dentro da célula epitelial.

Existem outras proteínas transportadoras que necessitam ATP para bombear substâncias como prótons e íons Ca^{2+} contra gradientes de concentração. Por exemplo, a $\text{Ca}^{2+}-\text{ATPase}$ é um sistema de transporte ativo que bombeia íons cálcio para dentro do retículo endoplasmático especializado (retículo sarcoplasmático) das células musculares. O cálcio é mantido em baixas concentrações no citosol pela hidrólise do ATP em ADP e P_i que direciona o íon cálcio para o retículo sarcoplasmático através da membrana e contra um gradiente eletroquímico.

Defeitos no mecanismo de transporte da membrana podem provocar sérias conseqüências. Um exemplo da disfunção do transporte ocorre na fibrose cística. A *fibrose cística*, doença autossômica recessiva, é provocada pela falta ou defeito em uma glicoproteína de membrana, denominada *regulador da condutividade transmembrânica da fibrose cística* (CFTR), que atua como um canal para íons cloreto nas células epiteliais e é um membro da família de proteínas chamadas transportadores da caixa ATP-ligante, ABC (*ATP binding cassette*). O canal para íons cloreto é vital para a absorção de sal (NaCl) e água através das membranas plasmáticas das células epiteliais em tecidos como pulmões, fígado, intestino delgado e glândulas sudoríparas. O transporte de cloretos ocorre quando moléculas sinalizadoras abrem os canais CFTRCl^- na superfície das membranas das células epiteliais. Na fibrose cística, o defeito dos canais CFTR resulta na retenção de Cl^- no interior das células. Um muco espesso ou outras formas de secreção causa a excessiva captação de água devido à pressão osmótica. As características encontradas na fibrose cística são: doença pulmonar (obstrução do fluxo de ar e infecções bacterianas crônicas) e insuficiência pancreática (impedimento da produção de enzimas digestivas que pode resultar em deficiência nutricional severa). A mutação mais comum que causa a fibrose cística é a deleção do resíduo Phe^{508} da CFTR, o que causa um envelhecimento defeituoso e a inserção de uma proteína mutante na membrana plasmática.

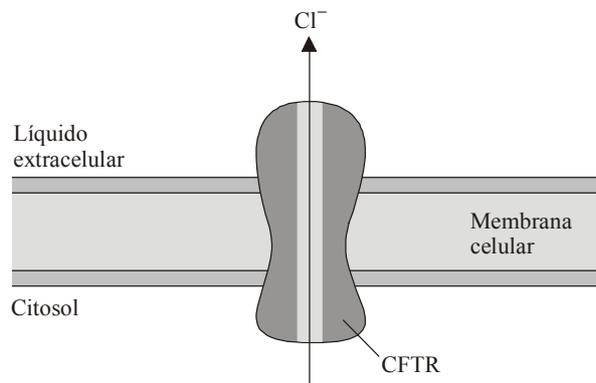


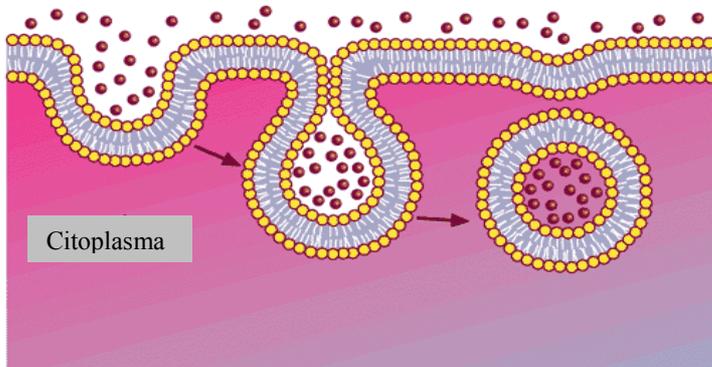
Figura 9.17
Regulador da condutividade transmembrânica da fibrose cística (CFTR).
A proteína CFTR está posicionada na membrana celular para formar um canal para o Cl^- sair da célula.

H. Endocitose e exocitose

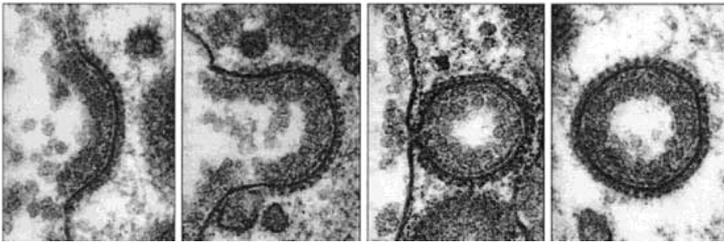
Os mecanismos de transporte descritos acima ocorrem em um fluxo de moléculas ou íons através de membranas intactas. As células também necessitam importar e exportar moléculas muito grandes para serem transportadas via poros, canais ou proteínas transportadoras. Os procariontes possuem sistemas especializados multicomponentes em suas membranas que permitem secretar certas proteínas (muitas vezes toxinas ou enzimas) para o meio extracelular. Na maioria das células eucarióticas, certos componentes de grande tamanho transitam para dentro e para fora da célula por *endocitose* e *exocitose*, respectivamente. Nos dois casos, o transporte envolve a formação de um tipo especializado de vesícula lipídica.

1. Endocitose. A endocitose é um mecanismo para o transporte de componentes do meio circundante para o interior do citoplasma. A endocitose mediada por receptores, inicia com o seqüestro de macromoléculas por proteínas receptoras específicas presentes nas membranas plasmáticas das células. A membrana então se invagina, formando uma vesícula que contém as moléculas ligadas. Uma vez dentro da célula, a vesícula, sem o seu revestimento, funde-se com *endossomos* (outro tipo de vesícula) e a seguir com um lisossomo. No interior do lisossomo, o material endocitado e o receptor são degradados. Alternativamente, o ligante, o receptor, ou ambos podem ser reciclados entre a membrana plasmática e o compartimento endossômico. A *fagocitose* é um caso especial de endocitose.

A

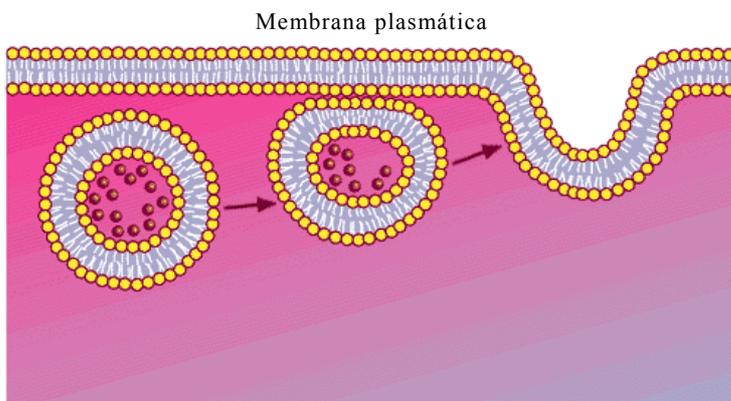


B

**Figura 9.18**

A. A endocitose inicia com o seqüestro de macromoléculas e a membrana plasmática da célula. A membrana invagina, formando uma vesícula que contém as moléculas ligadas (figura superior). B. Microfotografia eletrônica da endocitose.

2. Exocitose. A exocitose é o inverso da endocitose. Durante a exocitose, os materiais destinados à secreção são encapsulados em vesículas no aparelho de Golgi. As vesículas podem fundir com a membrana plasmática, liberando o seu conteúdo para o meio circundante. Os zimogênios das enzimas digestivas são exportados pelas células pancreáticas desse modo.

**Figura 9.19**

Mecanismo da exocitose

9.5 Fusão de membranas

Uma importante característica das membranas biológicas é a sua capacidade de se fundir com uma outra membrana sem perder a sua integridade. As proteínas integrais necessárias para as fusões de membranas são chamadas SNAREs (soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor) que exercem funções no direcionamento, ancoragem e fusão de vesícula.

A fusão é um processo multi-etapas que inicia com a formação de bastões em forma de grampo que aproximam as proteínas ligadas à membrana-alvo (por exemplo, a membrana da vesícula) a outra (por exemplo, a membrana plasmática). Várias proteínas parecem participar na junção das duas membranas preparando-as para a fusão.

Resumo

1. Os lipídeos são biomoléculas com grande variedade estrutural. São solúveis em solventes não-polares. São: ácidos graxos e seus derivados, triacilgliceróis, ésteres graxos, fosfolipídeos, lipoproteínas, esfingolipídeos e isoprenóides.
2. Os ácidos graxos são ácidos monocarboxílicos que ocorrem principalmente como triacilgliceróis, fosfolipídeos e esfingolipídeos. Os eicosanóides são um grupo de moléculas hormônio-like derivados de ácidos graxos de cadeias longas. Os eicosanóides incluem as prostaglandinas, tromboxanos e lecotrienos.
3. Os triacilgliceróis são ésteres de glicerol com três moléculas de ácidos graxos. Os triacilgliceróis (chamadas gorduras) são sólidos a temperatura ambiente (possuem principalmente ácidos graxos saturados). Os líquidos a temperatura ambiente (ricos em ácidos graxos insaturados) são denominados óleos. Os triacilgliceróis, a principal forma de transporte e armazenamento de ácidos graxos, são uma importante forma de armazenamento de energia em animais. Nas plantas são armazenados nas frutas e sementes.
4. Os fosfolipídeos são componentes estruturais das membranas. Existem dois tipos de fosfolipídeos: glicerofosfolipídeos e esfingomielinas.
5. Os esfingolipídeos são também componentes importantes das membranas celulares de animais e vegetais. Contêm um aminoálcool de cadeia longa. Nos animais esse álcool é a esfingosina. A fitoesfingosina é encontrada nos esfingolipídeos vegetais. Os glicolipídeos são esfingolipídeos que possuem grupos carboidratos e nenhum fosfato.
6. Os isoprenóides são moléculas que contêm unidades isoprênicas de cinco carbonos repetidas. Os isoprenóides consistem de terpenos e esteróides.
7. As lipoproteínas plasmáticas transportam moléculas de lipídeos através da corrente sanguínea de um órgão para outro. Elas são classificadas de acordo com a densidade. Os quilomícrons são lipoproteínas volumosas de densidade extremamente baixa que transportam os triacilgliceróis e ésteres de colesterol da dieta, do intestino para o tecido adiposo e músculo esquelético. As VLDL são sintetizadas no fígado e transportam lipídeos para os tecidos. No transporte pela corrente sanguínea, elas são convertidas em LDL. As LDL são captadas pelas células por endocitose após ligação a receptores específicos localizados na membrana plasmática. As HDL, também produzidas pelo fígado, captam o colesterol das membranas celulares e outras partículas lipoprotéicas. As LDL tem importante papel no desenvolvimento da aterosclerose.
8. De acordo com o modelo do mosaico fluído, a estrutura básica das membranas biológicas é uma bicamada lipídica na qual as proteínas

flutuam. Os lipídeos da membrana (a maioria dos quais são fosfolipídeos) são os principais responsáveis pela fluidez, permeabilidade seletiva e a capacidade de auto-selar das membranas. As proteínas das membranas geralmente definem as funções biológicas específicas. Dependendo de sua localização, as proteínas de membranas podem ser classificadas como integrais, periféricas ou ligadas a lipídeos. Exemplos de funções nas quais as proteínas de membranas estão envolvidas incluem o transporte de moléculas e íons e a ligação de hormônios e outros sinais metabólicos extracelulares.

9. Algumas moléculas pequenas ou hidrofóbicas podem difundir através da bicamada lipídica. Poros, canais iônicos transportadores passivos e ativos mediam o movimento de íons e moléculas polares através das membranas. As macromoléculas deslocam-se para dentro e para fora das células por endocitose ou exocitose, respectivamente.

Referências

HORTON, H. R., MORAN, L. A., OCHS, R. S., RAWN, J. D., SCRIMGEOUR, K. G. **Principles of biochemistry**. 3 ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2002. p. 264-303.

McKEE, T., McKEE, J.R. **Biochemistry: The molecular basis of life**. 3 ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p. 200-33.

NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger: Princípios de bioquímica**. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 280-339.

VOET, D., VOET, J.G., PRATT, C.W. **Fundamentos de bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000. p. 195-218.