

Bioquímica Geral

Sumário

LÍPIDOS

Propriedades e funções dos lípidos

Lípidos de reserva

Ácidos gordos

Triglicéridos

Lípidos estruturais

Glicerofosfolípidos

Esfingolípidos

Glicolípidos

Colesterol e seus derivados

MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Composição e arquitetura das membranas biológicas

Modelo do mosaico fluido

Proteínas membranares (topologia e características)

Propriedades das membranas biológicas

Fluidez e temperatura de fusão

Difusão lateral e transversal

Permeabilidade

LÍPIDOS

São moléculas insolúveis em água...

FUNÇÕES

Lípidos de reserva: armazenamento de energia

Lípidos estruturais: componentes das membranas biológicas

Lípidos de reserva

São derivados dos ácidos gordos.

São lípidos apolares.

A oxidação destas moléculas liberta uma grande quantidade de energia porque o carbono está num estado muito reduzido.

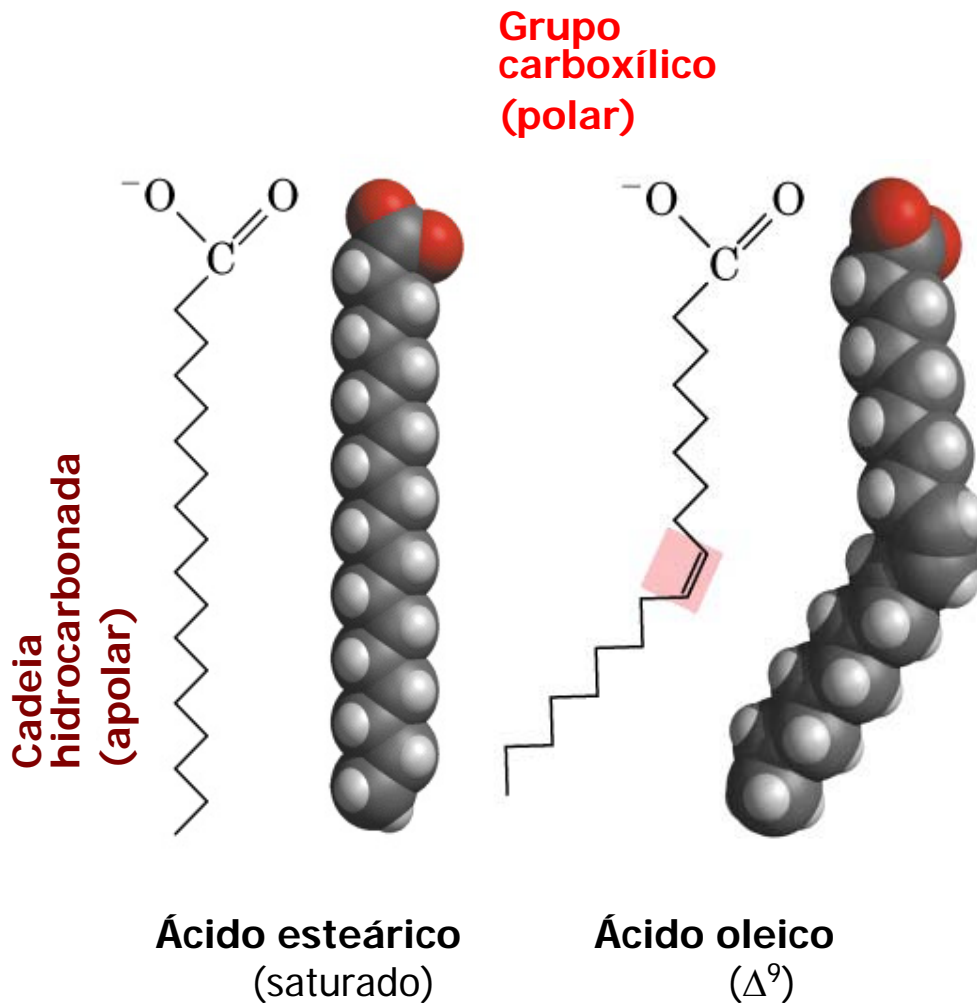
(Ver: Utilização de lípidos vs. açúcares como reserva energética)

Os ácidos gordos

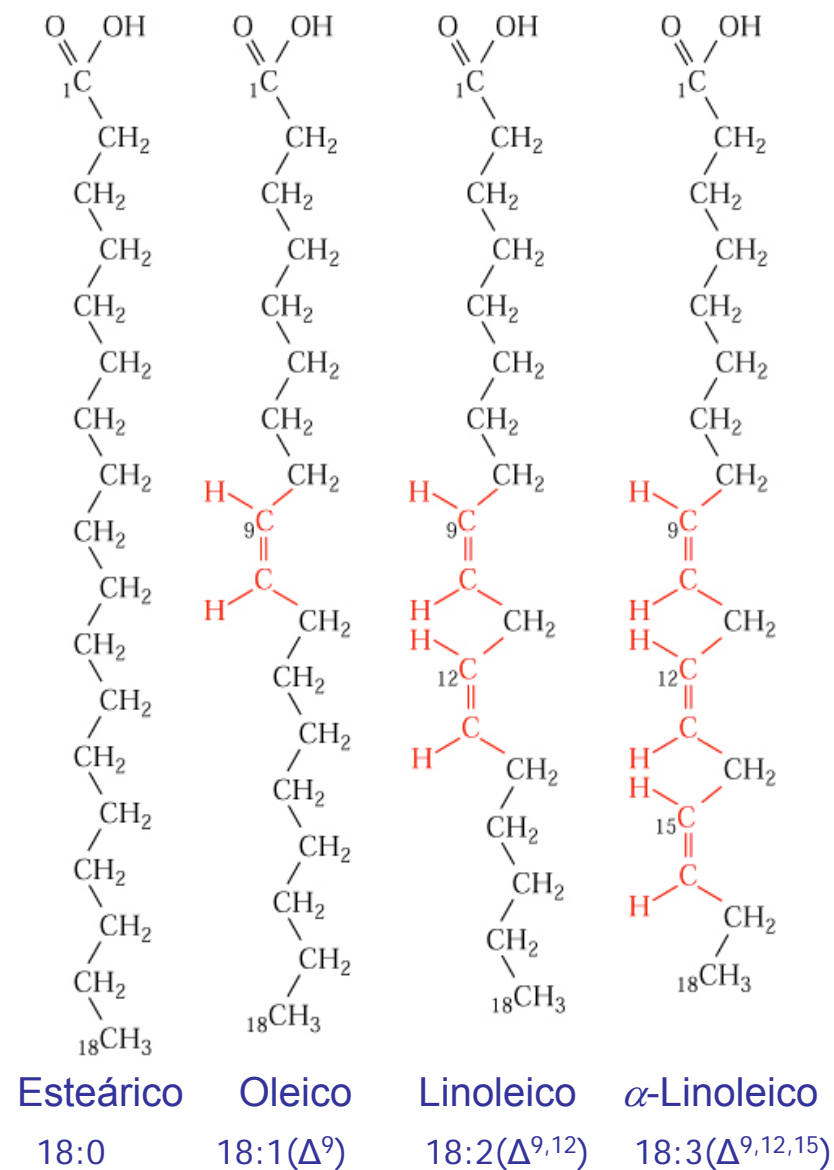
São ácidos carboxílicos com cadeias longas de hidrocarbonetos:

- A cadeia hidrocarbonada possui, normalmente, um nº par de carbonos (12 a 24)
- Podem ser saturados ou insaturados
- A grande maioria dos ácidos gordos insaturados têm ligações duplas não conjugadas na conformação *cis*.

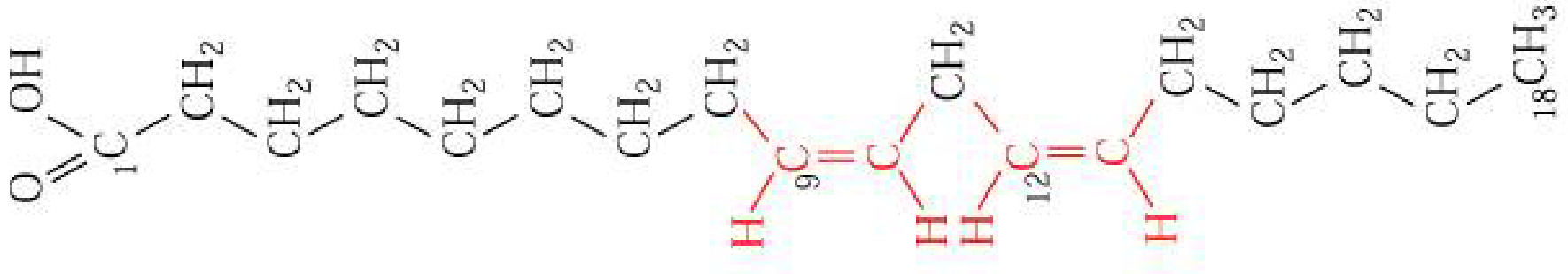
Estrutura dos ácidos gordos



A cadeia hidrocarbonada tem comprimento e grau de insaturação variável



Nomenclatura dos ácidos gordos



Nome comum: ácido linoleico

Nomenclatura utilizada em Bioquímica:

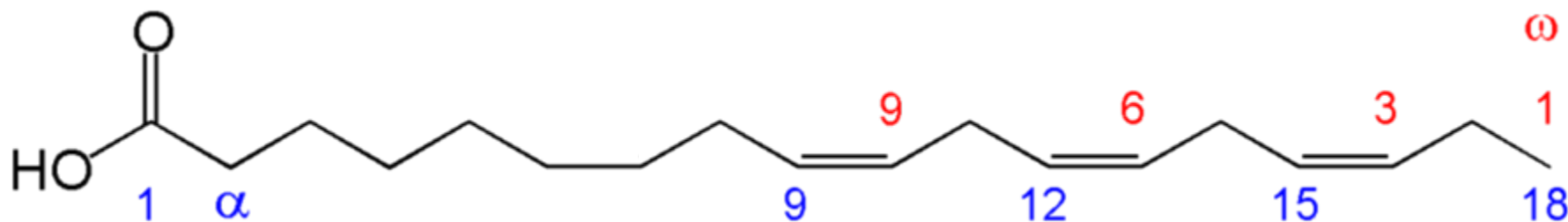
- A numeração dos carbonos começa no grupo carboxílico
- É indicado o número total de carbonos
- É indicado o número total de insaturações e as suas posições na cadeia alifática

18:2 ($\Delta^{9,12}$)

Nº de carbonos N° de insaturações Posições das insaturações

Nomenclatura alternativa: **ácidos gordos omega**.

A numeração dos carbonos começa no fim da cadeia alifática



omega-3

ácido α-linoleico

18:3 ($\Delta^{9,12,15}$)

Pertencem à classe dos ácidos gordos omega-3 todos os ácidos gordos poli-insaturados que terminam com uma insaturação no carbono 3, (a contar do fim da cadeia).

omega-6 ultima insaturação no C6

omega-9 última insaturação no C9

Propriedades dos ácidos gordos

As propriedades físico-químicas dos ácidos gordos (e de outros compostos que os contêm) **são determinadas pelo comprimento e pelo grau de insaturação das cadeias hidrocarbonadas:**

1. Solubilidade

- cadeias mais longas e menor nº de insaturações \Leftrightarrow menor solubilidade em água.

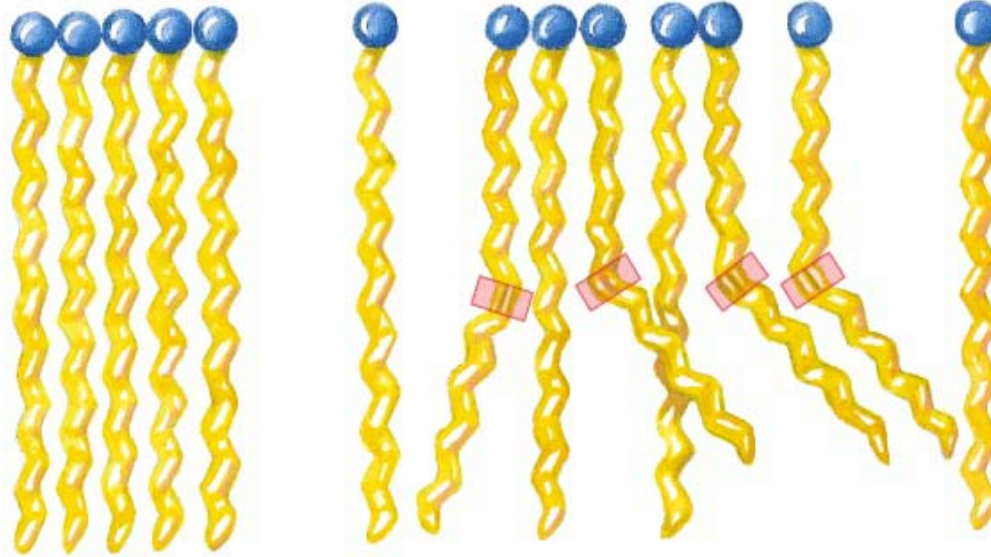
2. Temperatura de fusão

- cadeias mais longas \Leftrightarrow temperaturas de fusão mais elevadas
- maior nº de insaturações \Leftrightarrow menores temperaturas de fusão



empacotamento dos ácidos gordos
(melhor empacotamento requer mais energia térmica para quebrar a estrutura ordenada e muito estável)

Empacotamento de ácidos gordos saturados e insaturados:



Ácidos gordos saturados

Mistura de ácidos gordos saturados e insaturados

Os ácidos gordos saturados não têm dobras e permitem um maior grau de compactação, maximizando as interações de Van der Waals entre as cadeias hidrocarbonadas vizinhas.

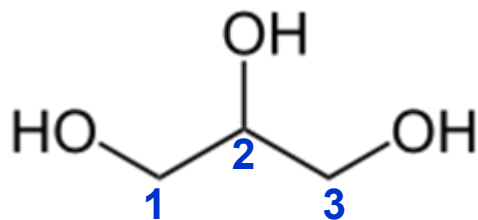
O empacotamento das cadeias de hidrocarbonetos reflecte-se nas propriedades físico-químicas dos ácidos gordos.

12:0 a 24:0 são sólidos à temperatura ambiente (25 °C)
C18 insaturados são líquidos à temperatura ambiente.

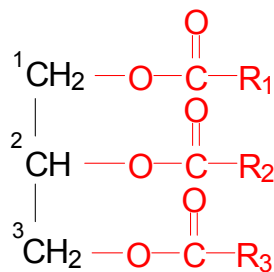
Triacilgliceróis (Triglicéridos)

Lípidos de reserva

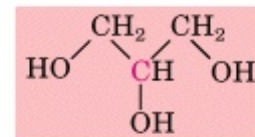
- Os triacilgliceróis são ésteres do glicerol e 3 ácidos gordos
- São moléculas apolares, hidrofóbicas, insolúveis em água.
- A sua função é o armazenamento de energia e o isolamento térmico.
- Constituem as reservas alimentares nos tecidos adiposos.



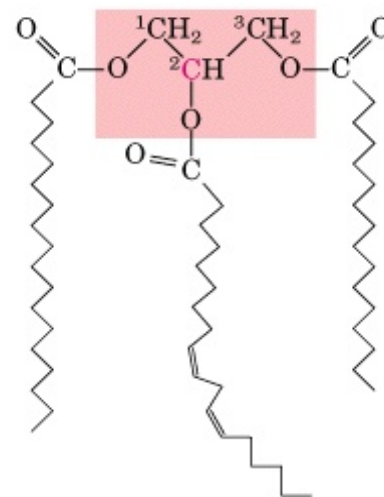
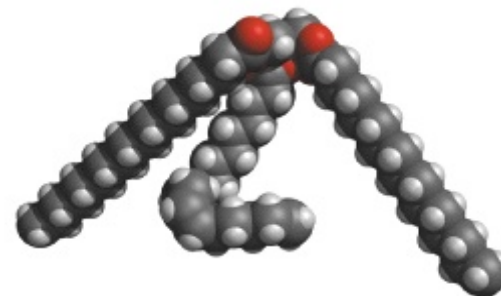
Glicerol



Triacilglicerol



Glicerol

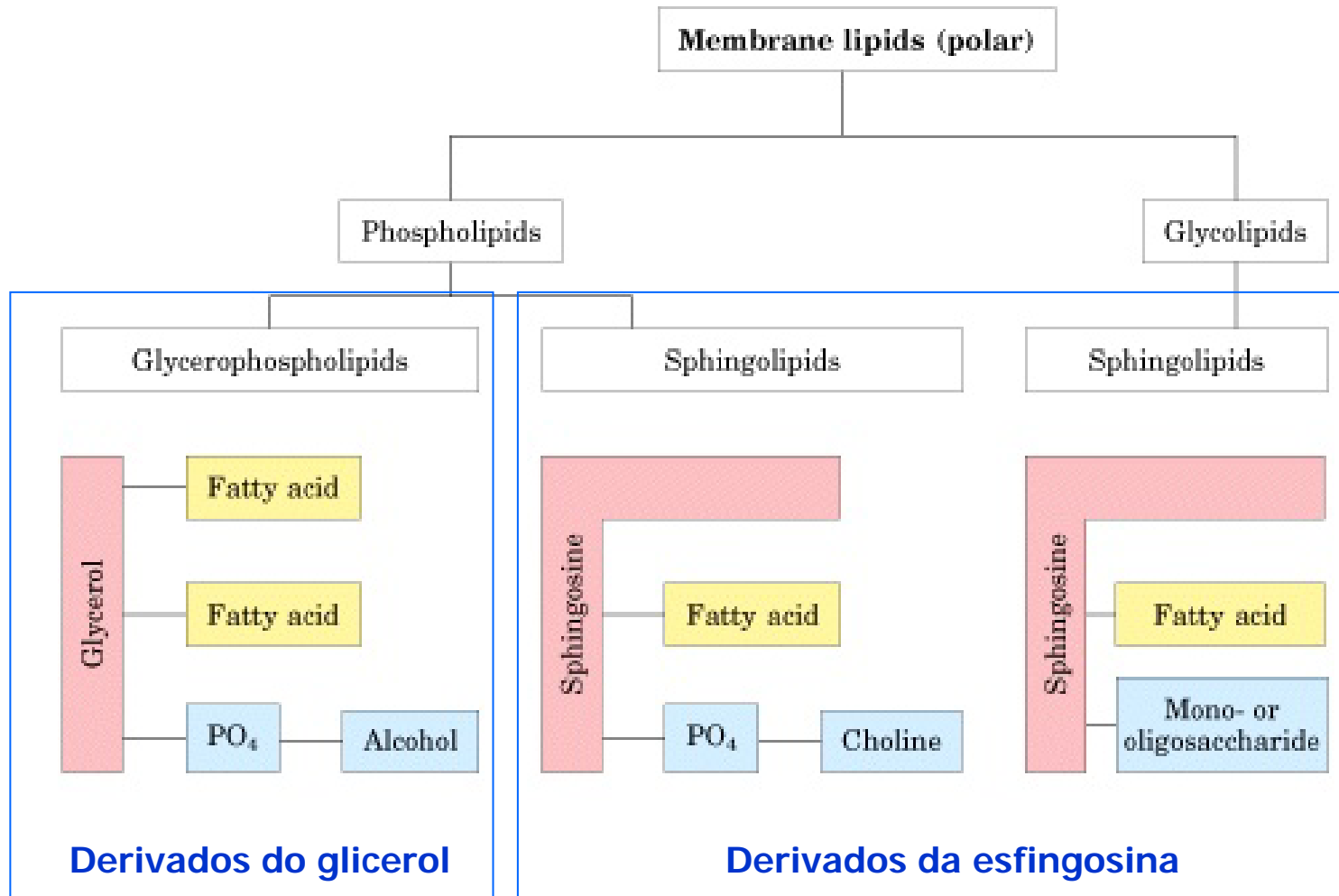


1-esteroil, 2-linoleoil, 3-palmitoil glycerol

Lípidos estruturais

Constituintes das membranas biológicas.

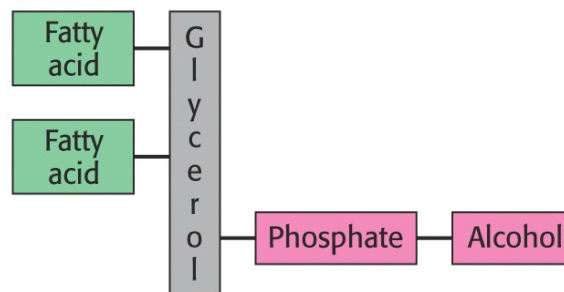
São moléculas anfipáticas: contêm regiões hidrofóbicas e grupos polares



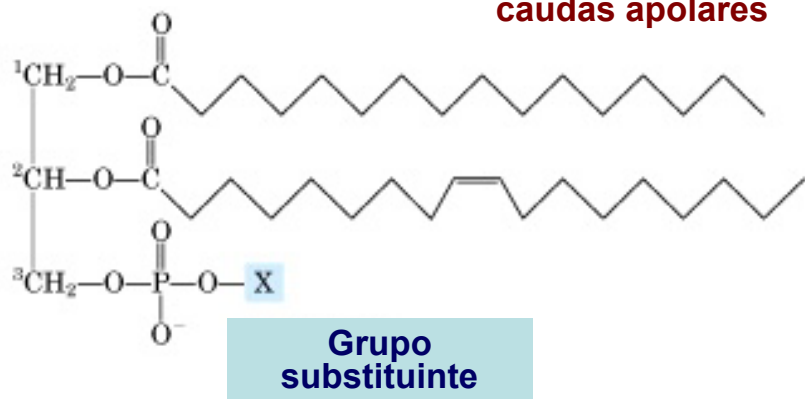
Glicerofosfolípidos (fosfoglicéridos)

São derivados do glicerol, têm fosfato, um álcool e 2 ácidos gordos

São os principais constituintes das membranas biológicas (bicamadas lipídicas).



**Glicerofosfolípido
(estrutura geral)**



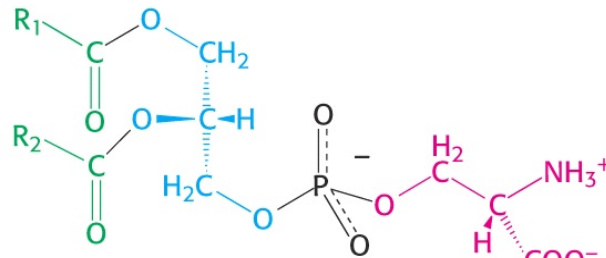
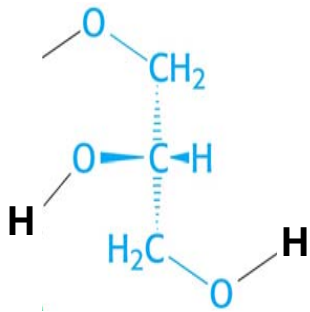
Ácido gordo saturado
(geralmente C₁₆ ou C₁₈)

Ácido gordo insaturado
(geralmente C₁₈ a C₂₀)

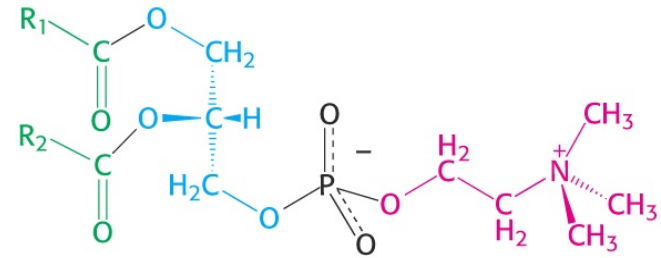
**cabeça muito polar
(com fosfato)**

Fosfoglicéridos Comuns em Membranas

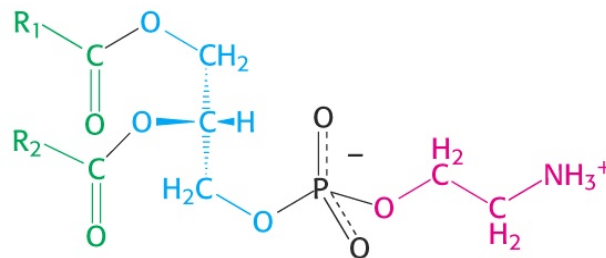
Derivados Glicerol



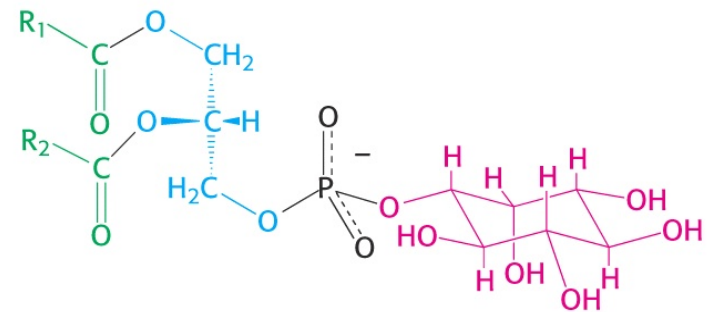
Phosphatidyl serine



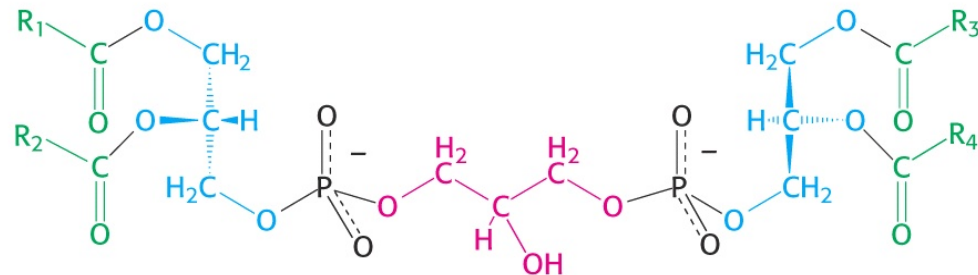
Phosphatidyl choline



Phosphatidyl ethanolamine



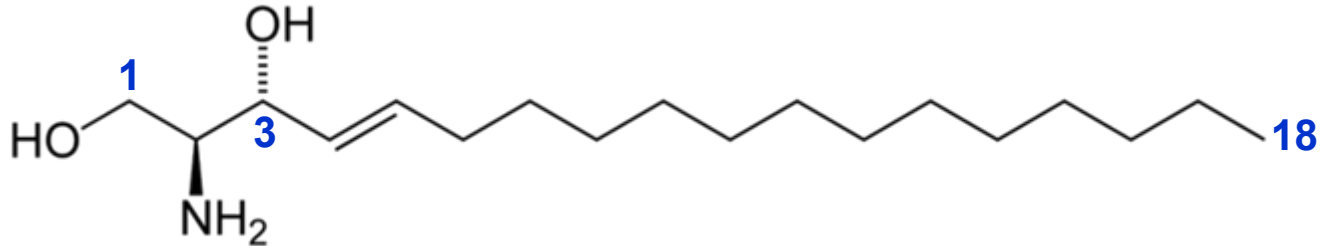
Phosphatidyl inositol



Diphosphatidyl glycerol (cardiolipin)

Esfingolípidos

São lípidos estruturais derivados da **esfingosina (C18)**

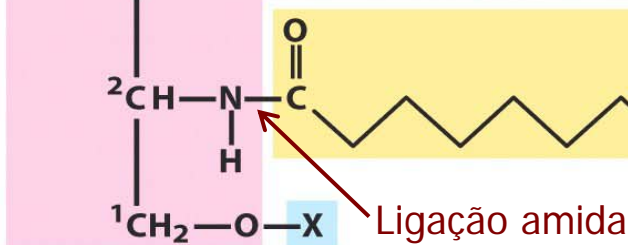


- não contêm glicerol
- os C-1, C-2 e C-3 da molécula de esfingosina são estruturalmente análogos aos três carbonos do glicerol nos glicerofosfolípidos;
- A ligação de um único ácido gordo à esfingosina é feita através de uma ligação amida ($-\text{NH}_2$). (Obtém-se uma **ceramida**, que é estruturalmente semelhante a um diacilglicerol)

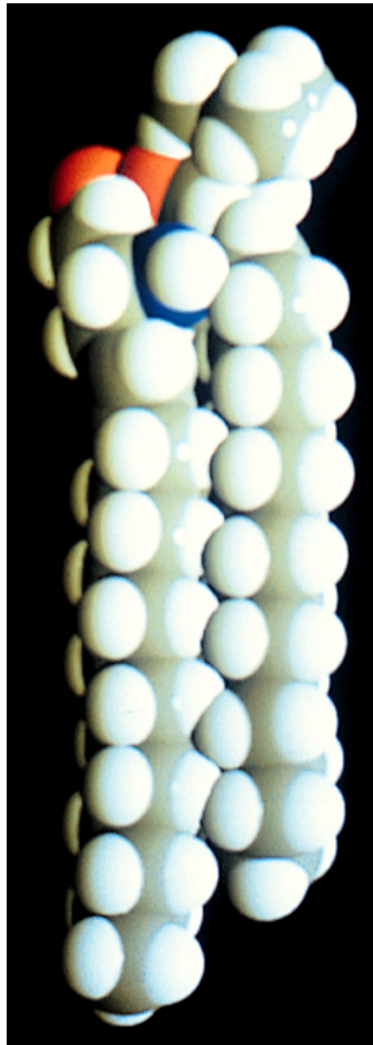
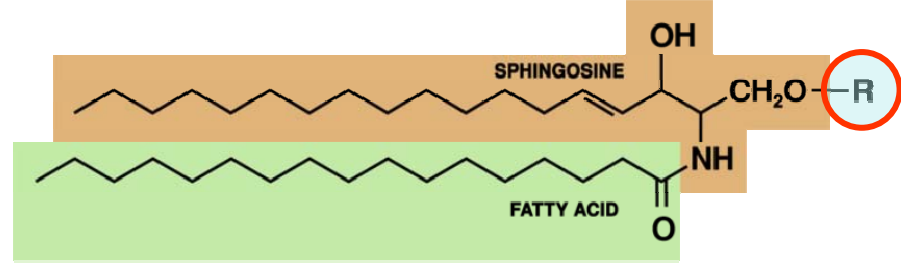
Esfingosina (dupla em *trans*)



Ácido gordo (geralmente saturado ou mono-insaturado com C16, 18, 22 ou 24)



Esfingolípidos



Esfingomielina
(contém fosfato)

Nome do esfingolípido	Nome de R	Fórmula de R
Ceramida	—	— H
Esfingomielina	Fosfocolina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \mid \\ \text{O}^- \end{array}$
glicoesfingolípidos		
Glicolípidos neutros Glucosilcerebrósido	Glucose	
Lactosilceramida (um globósido)	Di, tri-, ou tetrassacárido	
Gangliósido GM2	Oligossacárido complexo	

Esteróis

São lípidos estruturais presentes nas membranas das células eucarióticas, cuja característica comum é a presença de um núcleo esteróide

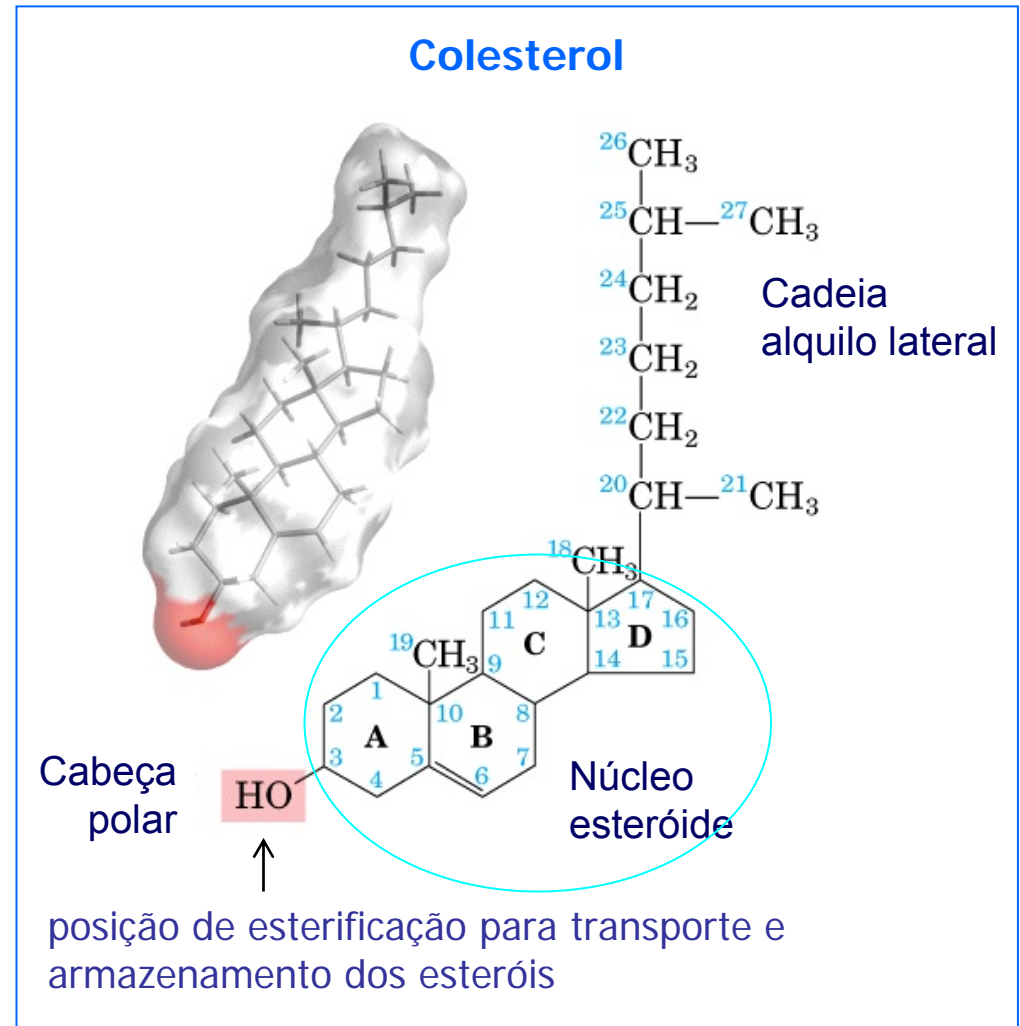
O **núcleo esteróide** é quase planar e é relativamente rígido

Colesterol

É o esteroide predominante nos tecidos animais; é anfipático devido ao grupo hidroxilo.

É um dos lípidos importantes nas membranas plasmáticas mas não se encontra nas membranas intracelulares nem nas membranas das bactérias.

É o precursor na síntese das **hormonas esteróides** (regulam a expressão genética e o metabolismo) e **sais biliares** (actuam como detergentes no intestino).



Lípidos com funções de sinais químicos, cofactores, pigmentos

Existem em muito menor quantidade mas têm um papel importante.

Sinais químicos:

- hormonas (comunicação entre células)
- Mensageiros intracelulares (gerados em resposta a sinais extracelulares, ex. fosfatidil inositol)

Cofactores de enzimas:

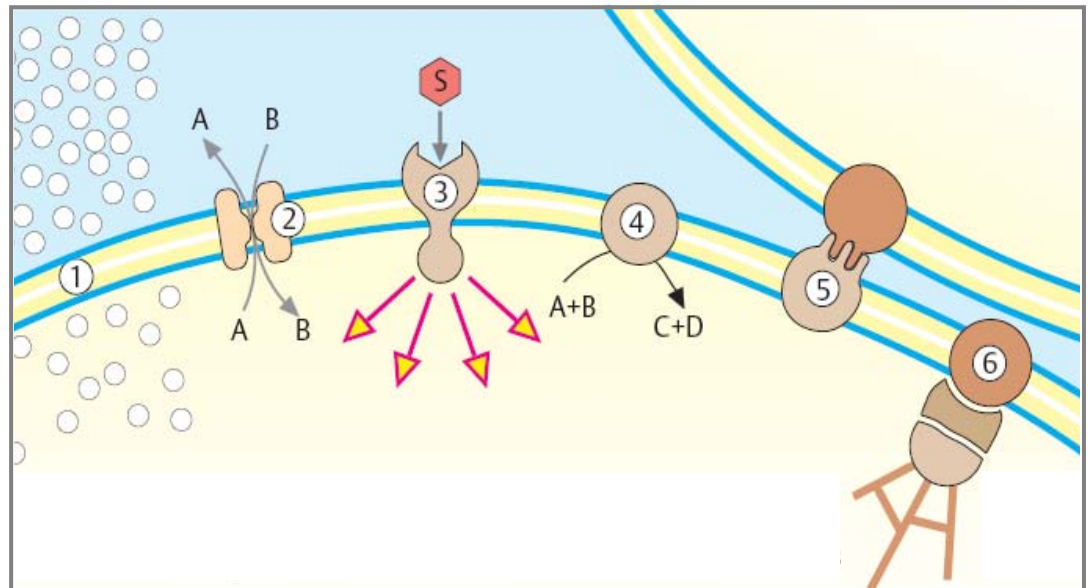
- Reacções de transferência electrónica na mitocôndria ou no cloroplasto (ubiquinona, plastoquinona)
- reacções de glicosilação (dolicol)

Pigmentos: lípidos com sistema de ligações duplas conjugadas que absorvem luz no visível importantes na visão e na fotossíntese, ex. retinal (derivado da vitamina A) e corantes naturais como β -caroteno ou licopeno.

MEMBRANAS BIOLÓGICAS

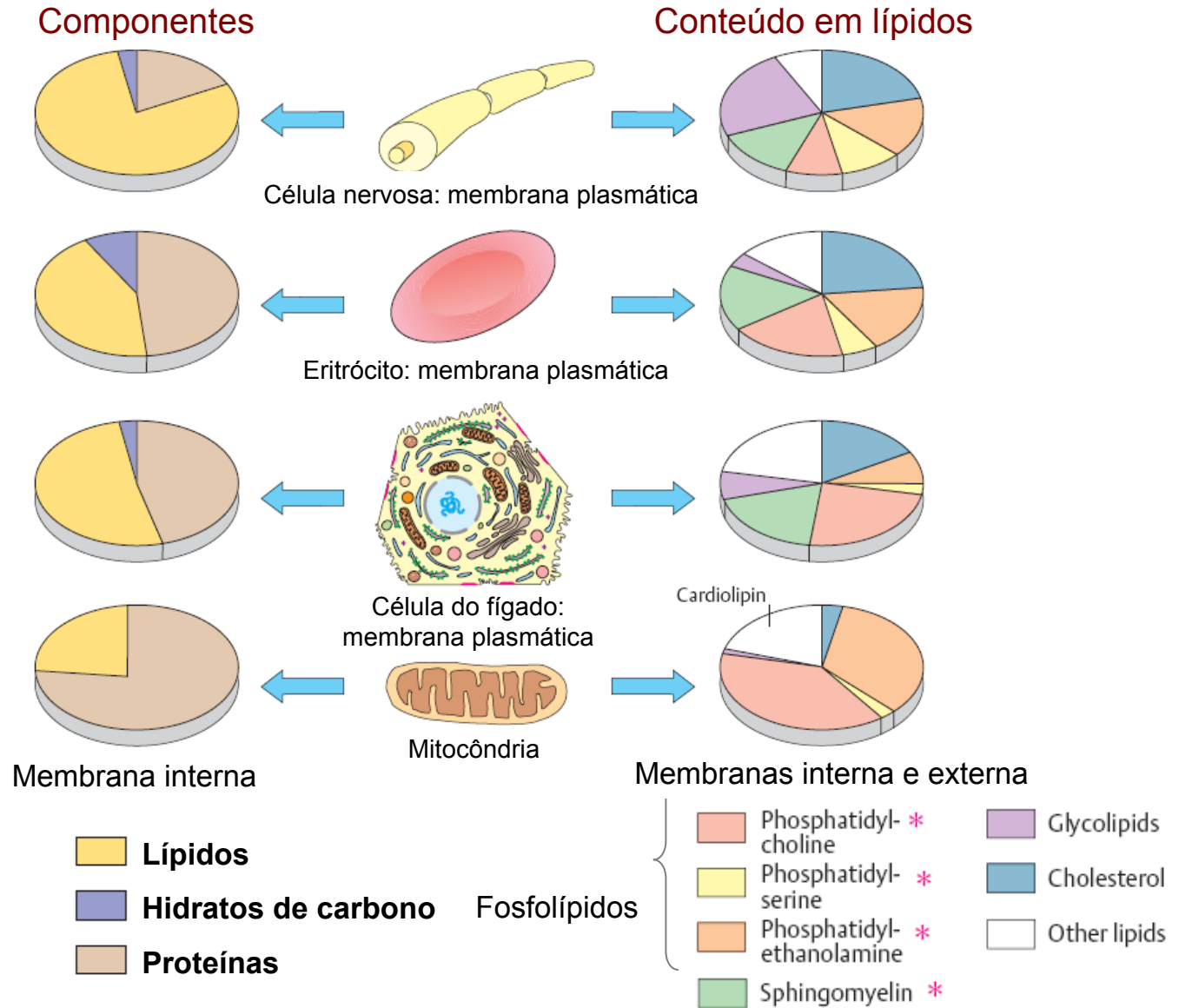
Funções das membranas biológicas

1. Definem as fronteiras celulares (definem/mantêm a forma da célula via ligações não-covalentes entre os seus componentes). Protegem a célula do exterior (força mecânica). Dividem as células em compartimentos
2. Envolvidas no transporte controlado de substâncias → homeostasia
3. Actuam na recepção/transmissão de sinais extracelulares
4. Contêm enzimas (enzimas membranares). Conversão de substratos não-polares (lípidos), enzimas da cadeia de transporte electrónico, fosforilação oxidativa e síntese de ATP
5. Medeiam a interacção entre células (fusão celular, formação de tecidos)
6. Servem de âncora ao citoesqueleto (manutenção da forma da célula e organelos, movimento celular)



Composição: Lípidos, proteínas e açúcares

... em proporções variáveis



Membranas Biológicas têm lípidos e proteínas

Os lípidos são responsáveis pelas propriedades estruturais:

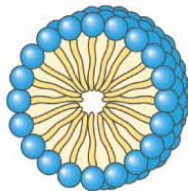
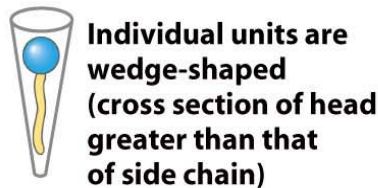
- Formação de bicamadas que delimitam **compartimentos** separando os meios **intracelular/extracelular** ou, dentro da célula, **organelos/citoplasma**
- Capacidade de **romper e selar espontaneamente** a bicamada.
- A diferença de composição destes compartimentos pode ser mantida devido à relativa **impermeabilidade** destas barreira bilipídicas.
- A **flexibilidade** da camada bilipídica permite que as células se adaptem a vários ambientes, modificando a sua forma.

As proteínas são responsáveis pelas propriedades funcionais específicas das membranas:

- **Transporte de solutos**: as permeabilidades medidas experimentalmente a iões e moléculas polares são muito mais elevadas do que as previstas pela sua solubilidade em lípidos.
- **Transdução de energia**
- **Recepção de sinais** moleculares (comunicação entre células)
- **Catálise**

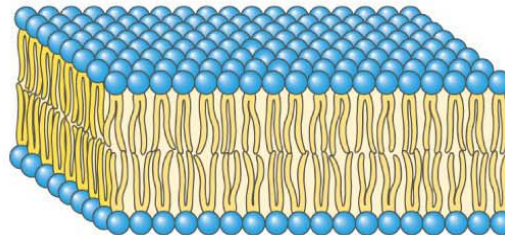
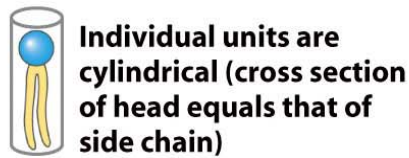
Estruturas de moléculas anfipáticas em solução aquosa

- Na presença de água os glicerofosfolípidos, esfingolípidos e esteróis **agregam-se espontaneamente** \Leftrightarrow elevada hidrofobicidade
- Dependendo das condições experimentais e da natureza dos lípidos podem formar-se 3 tipos de agregados:



micelas

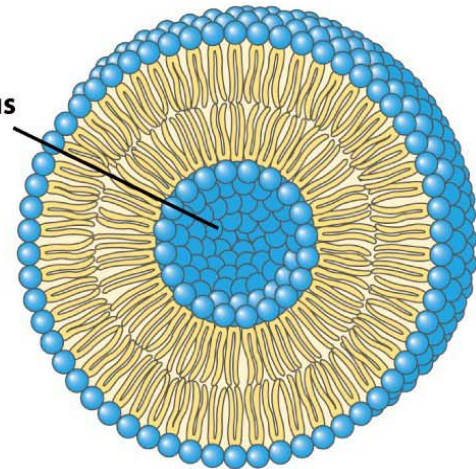
Misturas de sais de ácidos gordos formam micelas: agregados esféricos de 10 a 1000 moléculas
Diâmetro < 200 Å



bicamadas

Fosfolípidos e glicolípidos formam bicamadas ou lipossomas. As bicamadas são estruturas planares relativamente instáveis.

Aqueous cavity



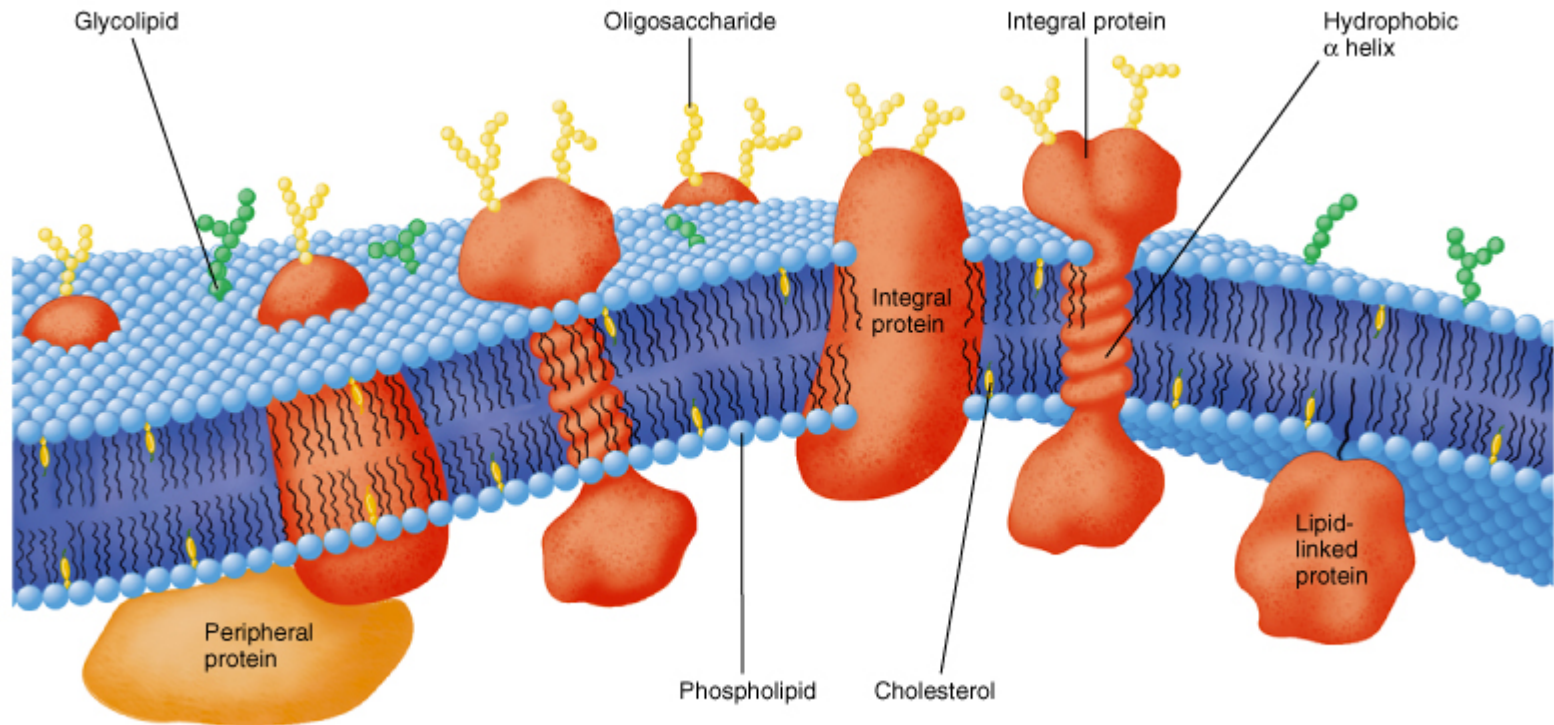
lipossomas

Lipossomas são vesículas com água dentro. Resultam do fecho da bicamada sobre si própria. Diâmetro variável de 500 a 10^4 Å

A formação preferencial de bicamadas que originam vesículas fechadas com cavidades aquosas foi um **passo evolutivo** fundamental pois permitiu a compartimentação **essencial** ao desenvolvimento e manutenção da **vida**.

Arquitectura supramolecular das membranas

Modelo Mosaico Fluido



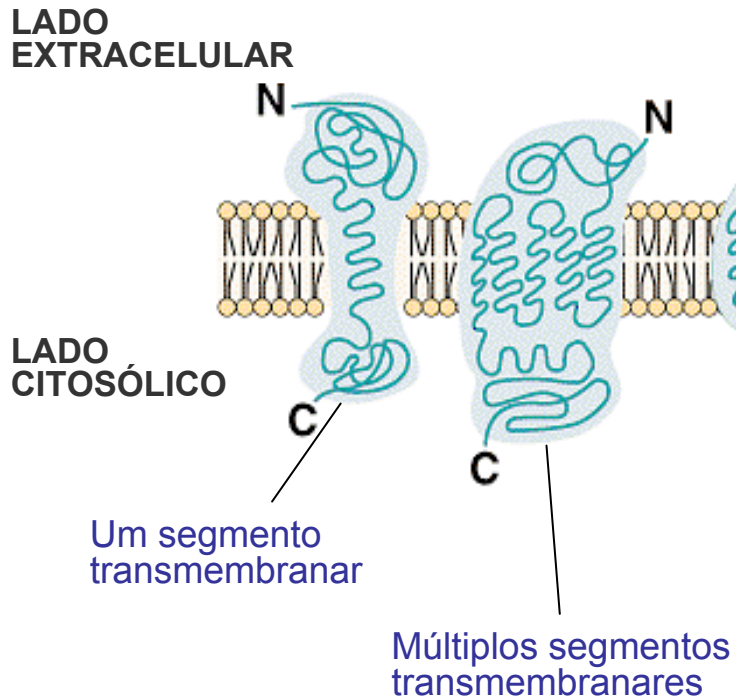
As membranas biológicas são **impermeáveis** a iões e solutos polares e são permeáveis a solutos não polares.

As membranas biológicas são **assimétricas**:

- A composição em lípidos é diferente nas duas camadas
- A orientação das proteínas na bicamada reflecte assimetria funcional
- Só se encontram açúcares na camada exterior

Topologia das proteínas membranares

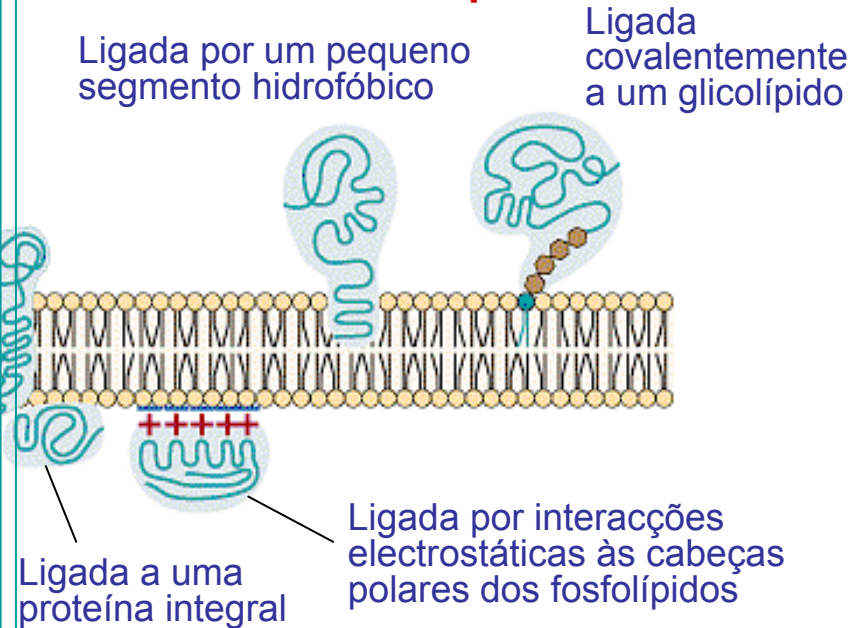
Proteínas integrais



Integrais (ou intrínsecas)

Encontram-se firmemente associadas à membrana, possuindo um ou mais segmentos transmembranares.

Proteínas periféricas



Periféricas (ou extrínsecas)

Estão associadas à membrana mais fracamente. Não possuem segmentos transmembranares.

(poderão ter a função de regular as enzimas ligadas à membrana ou reduzir a mobilidade das proteínas integrais).

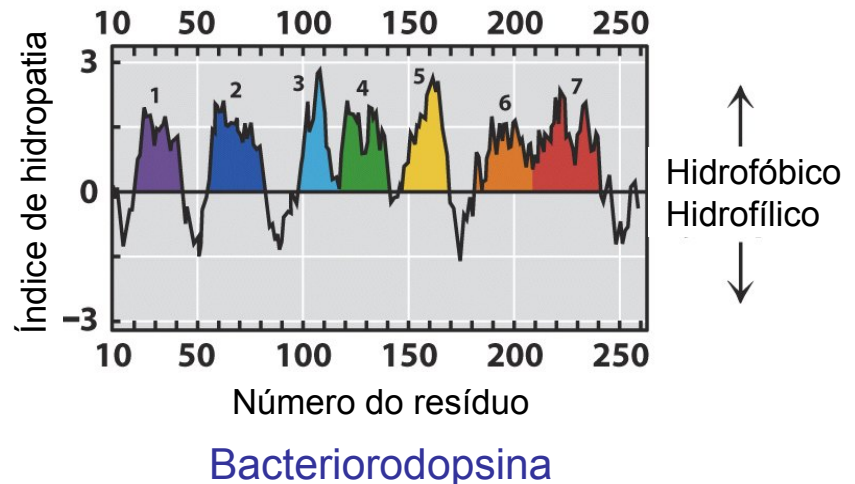
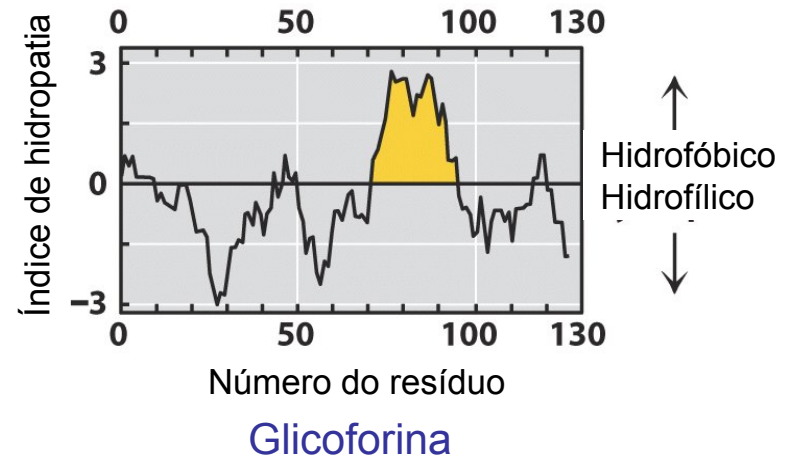
Previsão da existência de segmentos transmembranares

A estrutura secundária e disposição das proteínas membranares pode ser prevista a partir da sequência de aminoácidos:

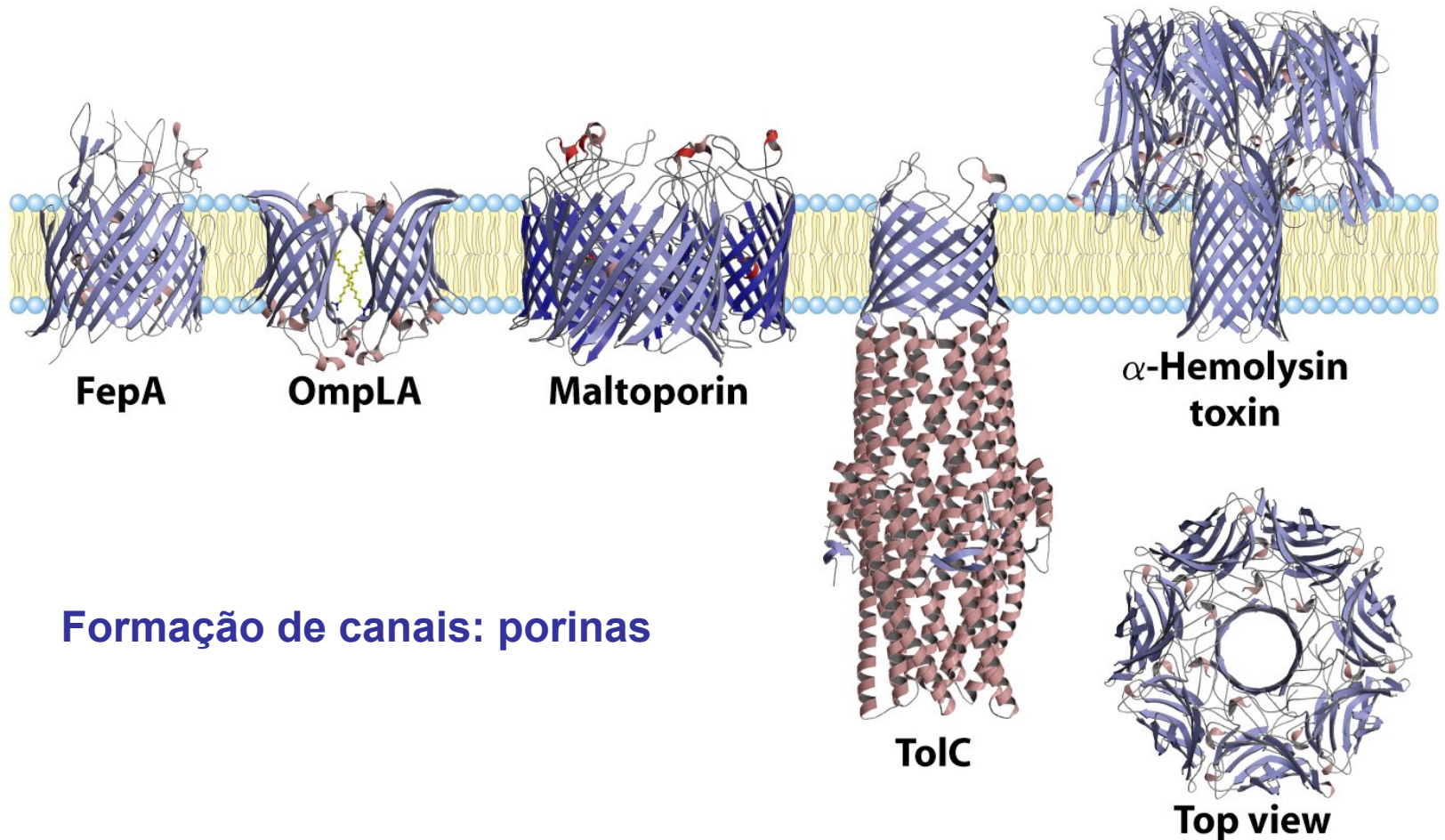
Gráficos de hidropatia

Presume-se que sequências com pelo menos 20 a.a. hidrofóbicos constituam segmentos transmembranares

Isto só é válido para segmentos transmembranares em hélice α !!



Algumas proteínas transmembranares atravessam a bicamada numa estrutura em barril β



Formação de canais: porinas

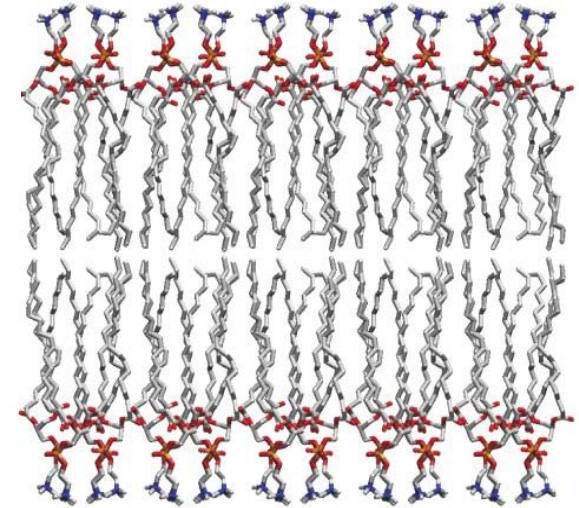
A dinâmica das membranas

Estado paracristalino (gel)
ordenado e rígido

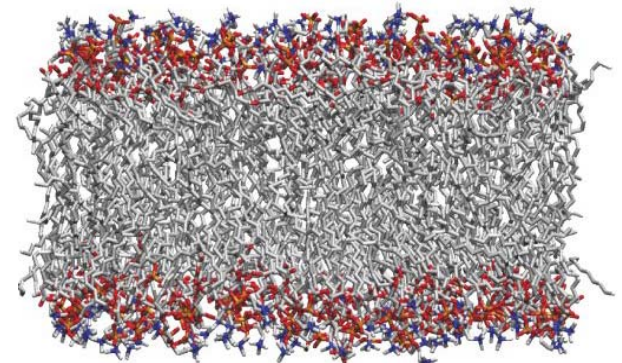
Todas as membranas biológicas
apresentam uma estrutura flexível

- associação não-covalente entre os lípidos da bicamada, o que lhes permite moverem-se individualmente
- os lípidos e as proteínas difundem lateralmente.
- **a estrutura e flexibilidade da bicamada depende da temperatura e do tipo e conteúdo em lípidos.**

Estado fluído
± desordenado (quase líquido)



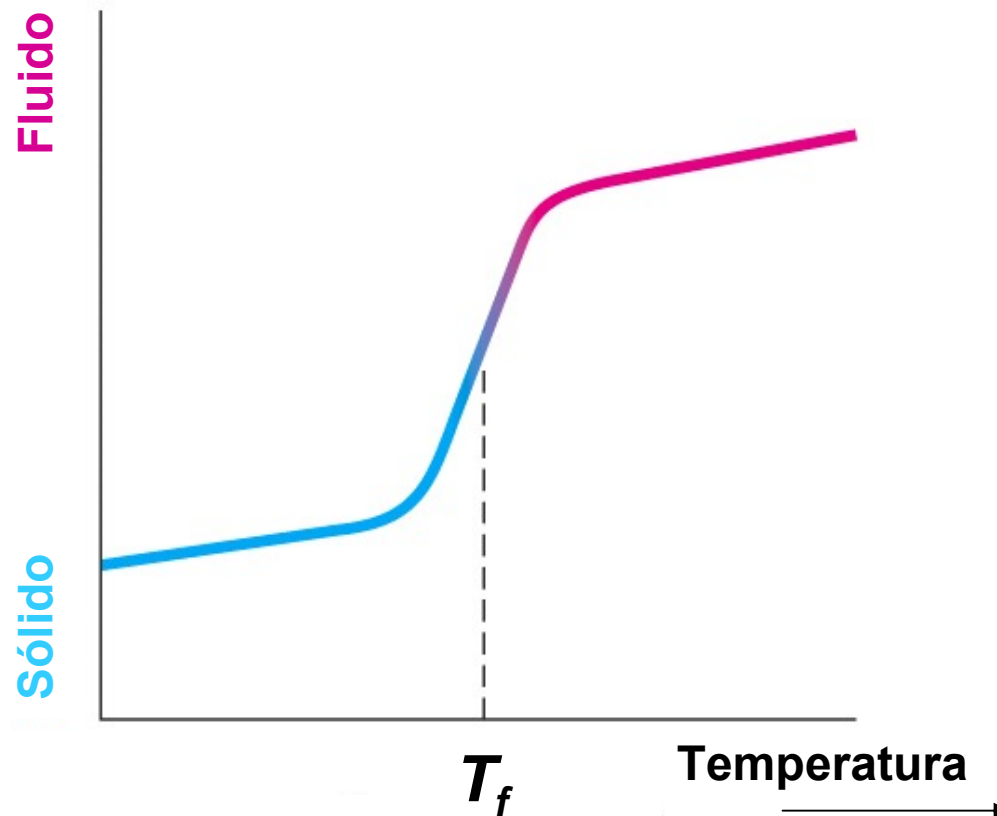
↑
o calor promove a
transição entre os
estados gel-fluido



Temperatura de fusão

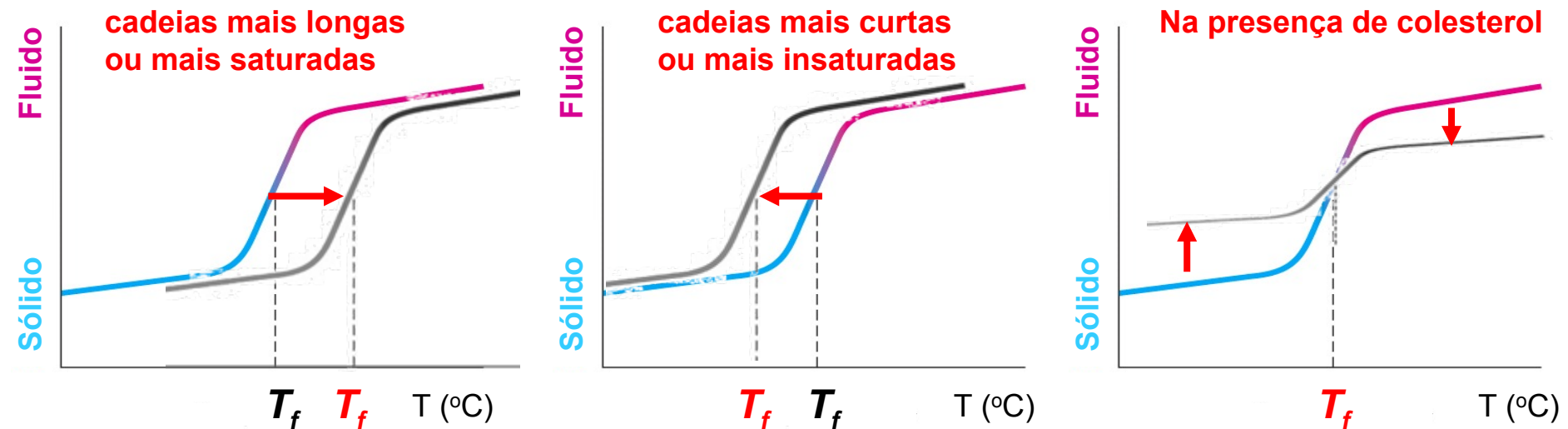
A transição entre os estados rígido e fluido da membrana ocorre abruptamente.

Define-se uma temperatura de fusão (T_f)



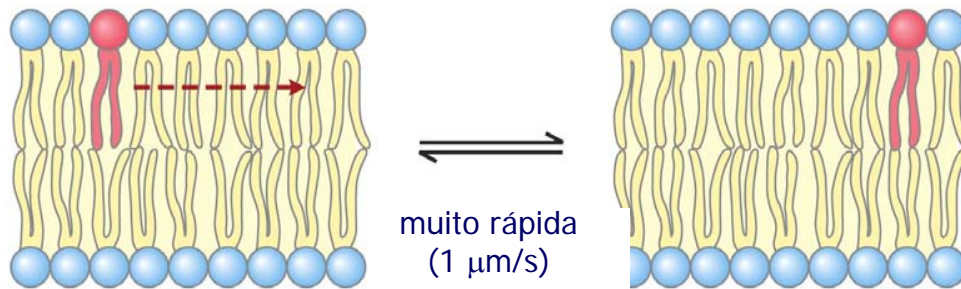
Temperatura de fusão

- A temperatura de fusão depende do comprimento das caudas dos ácidos gordos e do seu grau de insaturação.
- Nos animais, o conteúdo em **colesterol** ajuda a regular a fluidez da membrana, fazendo com que a transição de estado deixe de ser **abrupta**. Devido à estrutura rígida e à forma como se insere entre os fosfolípidos, o colesterol aumenta a fluidez da membrana abaixo da temperatura de fusão e diminui a fluidez da membrana acima da temperatura de fusão. Para concentrações elevadas de colesterol a transição de fase desaparece.
- As bactérias têm a capacidade de alterar a composição em ácidos gordos da membrana para manter a fluidez quando há variações da temperatura.

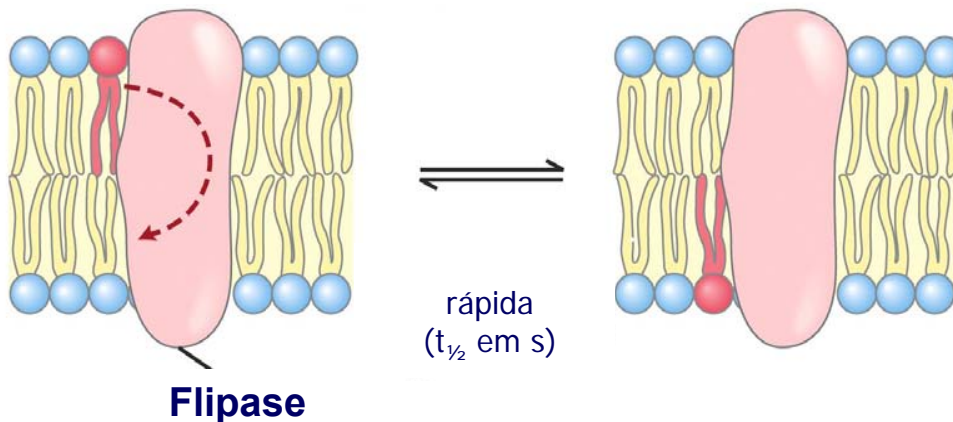


Difusão lateral e transversal nas membranas

Difusão lateral espontânea (não-catalisada)



Difusão transversal (flip-flop) catalisada pela flipase



- i) os lípidos e as proteínas difundem rapidamente no plano lateral da membrana; esta difusão é apenas limitada pelas interações de proteínas membranares com estruturas do citoesqueleto e pela interação entre os lípidos;
- ii) à temperatura fisiológica, a **difusão dos lípidos entre-camadas (*flip-flop*) é muito lenta**, a não ser que seja catalisada por uma flipase.
- iii) as proteínas não difundem transversalmente, mantendo a assimetria estrutural (e funcional) da bicamada

Permeabilidade da camada bilipídica

Permeabilidade P (cm s^{-1}) da Bicamada Lipídica a moléculas pequenas **aumenta com a fluidez da bicamada** e é proporcional à **Solubilidade** dessas moléculas em lípidos **K** (constante de partição, adimensional), ao **coeficiente de difusão D** ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$) através da bicamada e inversamente proporcional à **espessura l** (cm) .

$$P = DK/l$$

