

Biologia Funcional I e II

Sebenta de estudo

João Carlos de Sousa Monteiro
Ana Sofia de Carvalho Pimentel
Ana Azevedo Moço
Miriam Raquel Fernandes Machado
Sara Isabel Freitas Ramos

ÍNDICE

| | |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 – TRANSPORTE EM SISTEMAS BIOLÓGICOS..... | 9 |
| INTRODUÇÃO | 9 |
| DIFUSÃO | 9 |
| DIFUSÃO SIMPLES | 9 |
| DIFUSÃO FACILITADA | 11 |
| FACTORES QUE CONDICIONAM A VELOCIDADE DE DIFUSÃO | 11 |
| OSMOSE | 12 |
| TRANSPORTE ACTIVO | 13 |
| BOMBA DE SÓDIO-POTÁSSIO | 13 |
| OUTROS EXEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO PRIMÁRIO | 14 |
| TRANSPORTE ACTIVO SECUNDÁRIO..... | 14 |
| CO-TRANSPORTE DE GLUCOSE E AMINO-ÁCIDOS | 15 |
| OUTROS EXEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO SECUNDÁRIO | 15 |
| TRANSPORTE EM EPITÉLIOS | 15 |
| 2 – PROTEÍNAS MEMBRANARES | 16 |
| INTRODUÇÃO | 16 |
| SIMILARIDADES ENTRE TODAS AS MEMBRANAS..... | 16 |
| PROTEÍNAS MEMBRANARES..... | 17 |
| DINAMISMO DA MEMBRANA | 19 |
| DIFUSÃO ENTRE CAMADAS | 20 |
| DIFUSÃO LATERAL..... | 21 |
| ESFINGOLÍPIDOS E COLESTEROL | 21 |
| FUSÃO DE MEMBRANAS | 22 |
| MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO MOLECULAR | 22 |
| CONTROLO DOS CANAIS IÓNICOS | 23 |
| RECEPTORES DE INSULINA..... | 24 |
| RECEPTORES DE ADRENALINA | 25 |
| 3 – METABOLISMO..... | 25 |
| INTRODUÇÃO | 26 |
| METABOLISMO DE CARBOIDRATOS..... | 26 |
| <i>Introdução</i> | <i>26</i> |
| <i>Glicólise e glicogénese.....</i> | <i>26</i> |
| <i>Glicólise</i> | <i>27</i> |
| <i>Ciclo de Krebs.....</i> | <i>28</i> |
| <i>Fosforilação oxidativa</i> | <i>29</i> |
| <i>Regulação do catabolismo da glucose</i> | <i>30</i> |
| Fisiologia..... | 30 |
| Bioquímica..... | 31 |
| Glicogenólise | 31 |
| Glicogénese | 32 |
| Regulação glicogénese vs. glicogenólise..... | 32 |
| Resposta a alterações na concentração de metabolitos | 34 |
| Regulação da glicólise | 34 |
| Hexocinase I e II..... | 34 |
| Glucocinase aka Hexocinase IV..... | 35 |
| Fosfofrutocinase I (PFK I)..... | 35 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| Piruvato cinase | 36 |
| Regulação da Gluconeogénese | 36 |
| Piruvato carboxilase e piruvato desidrogenase | 36 |
| Frutose bifosforilase 1 (FBP-1)..... | 37 |
| Frutose 2,6 bifosfato como potente regulador..... | 37 |
| <i>Anaerobiose</i> | 38 |
| <i>Via da pentose-fosfato</i> | 38 |
| <i>Gluconeogénese</i> | 39 |
| METABOLISMO DE LÍPIDOS..... | 40 |
| <i>Introdução</i> | 40 |
| <i>Transporte de lípidos nos fluidos corporais</i> | 40 |
| <i>Depósitos de gordura</i> | 42 |
| <i>Síntese de ATP a partir de triglicerídeos</i> | 42 |
| <i>Corpos cetónicos</i> | 43 |
| <i>Síntese de triglicerídeos a partir de carboidratos</i> | 43 |
| <i>Regulação do metabolismo de triglicerídeos</i> | 44 |
| <i>Fosfolípidos e colesterol</i> | 44 |
| <i>Aterosclerose</i> | 45 |
| METABOLISMO DE PROTEÍNAS | 46 |
| <i>Introdução</i> | 47 |
| <i>Processo de oxidação de proteínas</i> | 47 |
| <i>Gluconeogénese e cetogénese</i> | 48 |
| <i>Perda obrigatória de proteínas</i> | 48 |
| <i>Regulação hormonal do metabolismo de proteínas</i> | 48 |
| 4 – INSULINA E GLUCAGÃO | 49 |
| INTRODUÇÃO | 49 |
| FISIOLOGIA DO PÂNCREAS..... | 49 |
| INSULINA..... | 49 |
| <i>Síntese e transporte</i> | 49 |
| <i>Activação dos receptores celulares</i> | 50 |
| <i>Efeitos da insulina no metabolismo de carboidratos</i> | 51 |
| <i>Efeito da insulina no metabolismo de lípidos</i> | 52 |
| <i>Efeito da insulina no metabolismo de proteínas</i> | 53 |
| <i>Mecanismos de secreção de insulina</i> | 53 |
| <i>Carboidratos vs. Lípidos mediado pela insulina</i> | 54 |
| GLUCAGÃO | 54 |
| <i>Introdução</i> | 55 |
| <i>Efeitos no metabolismo da glucose</i> | 55 |
| <i>Outros efeitos do glucagão</i> | 56 |
| <i>Regulação da secreção de glucagão</i> | 56 |
| SOMATOSTATINA | 56 |
| DIABETES MELLITUS..... | 56 |
| <i>Introdução</i> | 56 |
| <i>Diabetes tipo I</i> | 56 |
| <i>Diabetes Tipo II</i> | 57 |
| <i>Métodos de diagnóstico de diabetes</i> | 57 |
| 5 – TAXA METABÓLICA..... | 58 |
| INTRODUÇÃO | 58 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| FOSFOCREATINA..... | 58 |
| UTILIZAÇÃO DE ENERGIA PELA CÉLULA | 58 |
| TAXA METABÓLICA..... | 58 |
| <i>Introdução</i> | 58 |
| <i>Medição da taxa metabólica</i> | 59 |
| <i>Factores que influenciam a energia libertada</i> | 59 |
| <i>Relação entre taxa metabólica e tamanho</i> | 61 |
| 6 – REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL..... | 62 |
| INTRODUÇÃO | 62 |
| PRODUÇÃO DE CALOR VS. PERDAS DE CALOR | 62 |
| MECANISMOS DE PERDA DE CALOR NA PELE | 63 |
| PAPEL DO HIPOTÁLAMO | 65 |
| Mecanismos de arrefecimento | 65 |
| Mecanismos de aquecimento..... | 65 |
| 7 – DIGESTÃO..... | 66 |
| INTRODUÇÃO | 66 |
| REGULAÇÃO NEURONAL DO SISTEMA DIGESTIVO | 67 |
| <i>Sistema nervoso entérico</i> | 67 |
| Introdução..... | 67 |
| Constituição..... | 67 |
| Diferenças entre o plexo mientérico e o plexo submucal | 68 |
| <i>Controlo autónomo: sistemas simpático e parassimpático</i> | 68 |
| REGULAÇÃO HORMONAL DO SISTEMA DIGESTIVO | 68 |
| MOTILIDADE GASTROINTESTINAL | 69 |
| <i>Movimentos de propulsão - Peristalse</i> | 69 |
| <i>Mastigação</i> | 70 |
| <i>Deglutição</i> | 70 |
| <i>Motilidade do esófago</i> | 70 |
| <i>Motilidade do estômago</i> | 71 |
| Introdução..... | 71 |
| Anatomia do estômago | 71 |
| Armazenamento de alimentos..... | 72 |
| Movimentos de mistura e propulsão dos alimentos | 72 |
| Esvaziamento do estômago | 73 |
| Controlo do esvaziamento ao nível do duodeno..... | 73 |
| Regulação nervosa..... | 73 |
| Regulação hormonal | 74 |
| Substâncias indigestíveis | 74 |
| MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO | 75 |
| MOTILIDADE DO INTESTINO GROSSO | 76 |
| SECREÇÕES DIGESTIVAS | 78 |
| <i>Saliva</i> | 78 |
| Secreção de íões na saliva | 78 |
| Regulação da secreção salivar | 79 |
| <i>Secreções gástricas</i> | 80 |
| Introdução..... | 80 |
| Secreções das glândulas oxínticas..... | 80 |
| Ácido clorídrico..... | 80 |
| Pepsinogénio | 81 |

| | |
|----------------------------------------------|-----------|
| Factor intrínseco..... | 81 |
| Secreções das glândulas pilóricas | 81 |
| Regulação da secreção de ácido gástrico..... | 81 |
| Introdução..... | 81 |
| Regulação por acção da gastrina | 82 |
| Regulação da secreção de pepsinogénio | 82 |
| Inibição da secreção de ácido gástrico | 82 |
| Protecção da mucosa gástrica | 83 |
| Fases da secreção gástrica..... | 83 |
| <i>Suco pancreático.....</i> | <i>84</i> |
| Introdução..... | 84 |
| Enzimas digestivas pancreáticas | 84 |
| Secreção de bicarbonato..... | 85 |
| Regulação da secreção pancreática | 86 |
| <i>Secreção biliar</i> | <i>87</i> |
| Introdução..... | 87 |
| Processo de secreção da bilis..... | 87 |
| Actividade da vesícula biliar..... | 87 |
| Esvaziamento da vesícula biliar..... | 87 |
| Sais biliares..... | 88 |
| Síntese | 88 |
| Funções..... | 88 |
| Reabsorção de sais biliares..... | 88 |
| Regulação da secreção da bilis..... | 89 |
| Transporte de colesterol na bilis..... | 89 |
| <i>Secreção intestinal.....</i> | <i>89</i> |
| Introdução..... | 89 |
| Processo de secreção | 90 |
| DIGESTÃO E ABSORÇÃO | 90 |
| <i>Introdução</i> | <i>90</i> |
| <i>Digestão</i> | <i>90</i> |
| Hidrólise de carboidratos | 90 |
| Hidrólise de gorduras | 90 |
| Hidrólise de proteínas | 90 |
| Digestão de carboidratos..... | 90 |
| Introdução..... | 90 |
| Digestão na boca e no estômago | 91 |
| Digestão no intestino delgado..... | 91 |
| Digestão de proteínas | 91 |
| Digestão no estômago | 91 |
| Digestão no duodeno e no jejuno..... | 91 |
| Digestão no intestino delgado..... | 92 |
| Digestão de lípidos..... | 92 |
| Introdução..... | 92 |
| Digestão no intestino | 92 |
| Digestão de colesterol e fosfolípidos | 93 |
| <i>Absorção</i> | <i>93</i> |
| Introdução..... | 93 |
| Absorção ao nível do intestino..... | 93 |
| Anatomia do epitélio intestinal | 93 |
| Absorção de água | 94 |
| Absorção de iões..... | 94 |
| Absorção de carboidratos | 95 |
| Absorção de proteínas | 96 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| Absorção de lipídios..... | 97 |
| Absorção no intestino grosso | 98 |
| Absorção de vitamina B12 e ácido fólico..... | 98 |
| 8 – RESPIRAÇÃO..... | 99 |
| INTRODUÇÃO | 99 |
| VENTILAÇÃO PULMONAR | 99 |
| <i>Mecânica da ventilação pulmonar.....</i> | <i>99</i> |
| <i>Pressões envolvidas na respiração.....</i> | <i>100</i> |
| Introdução..... | 100 |
| Pressão pleural | 100 |
| Pressão alveolar..... | 100 |
| <i>Compliance dos pulmões.....</i> | <i>100</i> |
| Forças do tecido pulmonar | 101 |
| Forças resultantes da tensão superficial..... | 101 |
| Princípio da tensão superficial | 101 |
| Surfactante..... | 101 |
| <i>Efeito da caixa torácica na expansibilidade dos pulmões.....</i> | <i>102</i> |
| <i>Trabalho da respiração</i> | <i>102</i> |
| <i>Volumes e capacidades pulmonares</i> | <i>102</i> |
| Espirometria | 102 |
| Volumes pulmonares | 103 |
| Capacidades pulmonares..... | 103 |
| <i>Taxa de ventilação</i> | <i>104</i> |
| <i>Ventilação alveolar</i> | <i>104</i> |
| Introdução..... | 104 |
| Espaço morto..... | 104 |
| Espaço morto anatómico vs. Espaço morto fisiológico..... | 105 |
| <i>Taxa de ventilação alveolar.....</i> | <i>105</i> |
| <i>Funções das passagens respiratórias.....</i> | <i>105</i> |
| Traqueia, Brônquios e Bronquíolos..... | 105 |
| Resistência ao fluxo de ar | 106 |
| Controlo nervoso da musculatura bronquiolar..... | 106 |
| Actuação local..... | 106 |
| Muco e acção dos cílios..... | 107 |
| Tosse e espirro..... | 107 |
| Funções do nariz | 107 |
| CIRCULAÇÃO PULMONAR | 108 |
| <i>Anatomia do sistema circulatório pulmonar</i> | <i>108</i> |
| Vasos pulmonares..... | 108 |
| Vasos bronquiais..... | 108 |
| Vasos linfáticos | 108 |
| <i>Volume de sangue nos pulmões.....</i> | <i>108</i> |
| <i>Fluxo sanguíneo nos pulmões.....</i> | <i>108</i> |
| <i>Gradientes de pressão hidrostática</i> | <i>109</i> |
| <i>Zonas de fluxo sanguíneo pulmonar</i> | <i>109</i> |
| <i>Aumento do débito cardíaco durante o exercício</i> | <i>110</i> |
| <i>Dinâmica dos capilares pulmonares</i> | <i>110</i> |
| <i>Troca de fluidos nos capilares pulmonares.....</i> | <i>111</i> |
| <i>Edema pulmonar.....</i> | <i>112</i> |
| Factores de segurança do edema pulmonar | 112 |
| <i>Fluido na cavidade pleural.....</i> | <i>112</i> |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| TROCA DE GASES | 112 |
| <i>Introdução</i> | 113 |
| <i>Física da difusão</i> | 113 |
| Base molecular da difusão | 113 |
| Pressões parciais de gases individuais | 113 |
| Difusão entre a fase gasosa dos alvéolos e a fase dissolvida do sangue | 114 |
| Pressão de vapor da água | 114 |
| Factores que afectam a velocidade global de difusão | 114 |
| <i>Composição do ar alveolar</i> | 115 |
| <i>Renovação do ar alveolar</i> | 115 |
| <i>Pressão parcial alveolar de O₂</i> | 116 |
| <i>Pressão parcial alveolar de CO₂</i> | 116 |
| <i>Ar expirado</i> | 117 |
| <i>Difusão de gases através da membrana respiratória</i> | 117 |
| <i>Estrutura da membrana respiratória</i> | 118 |
| <i>Factores que afectam a taxa de difusão pela membrana respiratória</i> | 118 |
| <i>Capacidade de difusão</i> | 119 |
| Introdução | 119 |
| Oxigénio | 119 |
| Dióxido de carbono | 119 |
| <i>Taxa ventilação/perfusão</i> | 120 |
| <i>Shunt fisiológico</i> | 121 |
| <i>Espaço morto fisiológico para taxa >0</i> | 121 |
| <i>Anormalidades na taxa ventilação-perfusão</i> | 122 |
| <i>Doenças crónicas obstrutivas</i> | 122 |
| 9 -FUNÇÃO REPRODUTORA..... | 123 |
| APARELHO REPRODUTOR MASCULINO | 123 |
| <i>Funções fisiológicas do aparelho reprodutor masculino</i> | 123 |
| <i>Espermatogénese</i> | 124 |
| <i>Regulação endócrina da função testicular</i> | 125 |
| <i>Células produtoras de testosterona</i> | 126 |
| <i>Órgãos alvo da testosterona</i> | 126 |
| <i>Mecanismos celulares de acção da testosterona</i> | 126 |
| <i>Erecção e resposta ejaculatória</i> | 127 |
| <i>Causas e consequências de uma sobre e sob excreção de testosterona</i> | 127 |
| Hipogonadismo | 127 |
| Hipergonadismo | 128 |
| <i>Desenvolvimento do aparelho reprodutor do macho e da fêmea</i> | 128 |
| APARELHO REPRODUTOR FEMININO | 128 |
| <i>Funções fisiológicas</i> | 128 |
| <i>Oogénese e maturação folicular</i> | 130 |
| <i>Ovulação e a formação e declínio do corpo lúteo</i> | 131 |
| <i>Estrogénios e Progesterona</i> | 131 |
| <i>Ciclo Menstrual</i> | 132 |
| <i>Fecundação e nidação</i> | 133 |
| 10 - PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO DO OXIGÉNIO | 134 |
| INTRODUÇÃO | 134 |
| GRUPO HEME | 134 |

| | |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| MIOGLOBINA | 135 |
| LIGAÇÃO DE LIGANDOS..... | 135 |
| HEMOGLOBINA | 135 |
| <i>Introdução</i> | 135 |
| <i>Subunidades da hemoglobina vs. mioglobina</i> | 136 |
| <i>Ligação ao oxigénio</i> | 136 |
| <i>Transporte de H⁺ e CO₂</i> | 137 |
| <i>Regulação da ligação de O₂ pelo DPG</i> | 138 |
| <i>Anemia das células falciformes</i> | 139 |
| <i>Tumores</i> | 140 |
| 11 – METABOLISMO DO AZOTO | 142 |
| BIOSSÍNTESE DE AMINOÁCIDOS | 142 |
| SÍNTESE DE OUTRAS MOLÉCULAS A PARTIR DE AMINOÁCIDOS | 143 |
| <i>Melanina</i> | 143 |
| <i>Catecolaminas</i> | 144 |
| <i>Outras moléculas</i> | 144 |
| BALANÇO DE AZOTO | 145 |
| CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS..... | 146 |
| <i>Introdução</i> | 146 |
| <i>Destinos metabólicos do grupo amina</i> | 146 |
| <i>Ciclo da ureia</i> | 149 |
| <i>Regulação do ciclo da ureia</i> | 149 |
| <i>Vantagens da produção de ureia</i> | 149 |
| <i>Deficiências do ciclo da ureia</i> | 149 |
| <i>Mecanismo da toxicidade da amónia</i> | 150 |
| 12 – MÚSCULO E MOVIMENTO | 150 |
| INTRODUÇÃO | 150 |
| TIPOS DE MÚSCULO | 150 |
| <i>Músculo esquelético</i> | 150 |
| Miofibrila, filamentos de actina e miosina..... | 152 |
| contração – teoria dos filamentos deslizantes | 154 |
| <i>Acoplamento Excitação-Contração</i> | 157 |
| <i>Musculo Esquelético Inteiro</i> | 158 |
| <i>Relação Carga-Velocidade</i> | 159 |

1 – TRANSPORTE EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

INTRODUÇÃO

A estrutura da membrana que envolve todas as células é essencialmente de natureza lipídica e organização em bicamada. A bicamada lipídica não é miscível nem no fluido intracelular nem no fluido extracelular o que a torna numa barreira contra o movimento de moléculas de água ou substâncias hidrossolúveis entre os espaços intra e extracelulares e entre os diferentes compartimentos intracelulares. No âmago da camada lipídica encontram-se diversos tipos de proteínas que possuem diferentes tarefas no transporte de substâncias pela barreira que representa a membrana citoplasmática. A presença destas proteínas permite a criação de atalhos para as substâncias não lipossolúveis atravessarem essa mesma barreira. Esta passagem pode dar-se automaticamente por **difusão** sendo as proteínas denominadas de **canais proteicos** ou então por ligação **das substâncias a transportar ao complexo proteico**, sendo neste caso as proteínas denominadas de **proteínas transportadoras**. Ambos os tipos são geralmente muito selectivos quanto às substâncias que as atravessam.

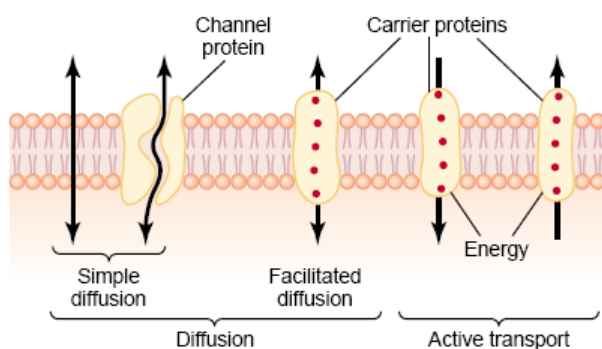
DIFUSÃO

A **difusão** é o transporte derivado do movimento aleatório de moléculas entre o espaço intra e o espaço extracelular, sendo este movimento natural e existente excepto a 0K. Quando uma molécula atinge outra, uma parte da sua energia cinética é transferida causando o movimento da segunda molécula. Assim sucessivamente, todas as moléculas iniciarão trajectórias aleatórias por transferência de porções de energia cinética. Quando a concentração em duas zonas é significativamente diferente este movimento aleatório levará a uma tendência estatística da quantidade de moléculas a entrar na zona de menor concentração equilibrar as concentrações. O **fluxo** de uma substância (X) é dado pela **Lei de Fick**:

$$J_x = P_x ([X]_f - [X]_d)$$

Onde J e P correspondem ao **fluxo** e à **permeabilidade**, respectivamente. Este transporte de moléculas a favor do gradiente de concentrações é denominado de **difusão**.

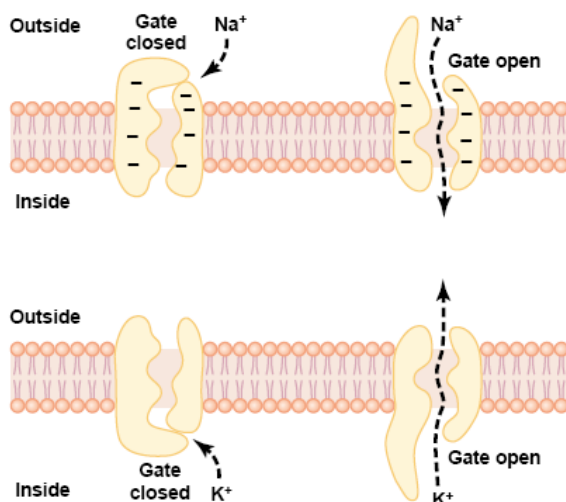
DIFUSÃO SIMPLES



Difusão que ocorre sem qualquer tipo de ligação com proteínas transportadoras na membrana, ocorrendo portanto pela passagem de moléculas apenas por aberturas na membrana. Facilmente se entende que o ritmo de difusão é pautado pela energia cinética das moléculas e pelo diâmetro das mesmas. Existem dois **mecanismos principais de difusão simples**: pelos interstícios da membrana lipídica se a substância for lipossolúvel ou atravessando canais proteicos que atravessam toda a membrana e permitem a passagem de substâncias hidrofílicas.

São exemplos do primeiro caso a passagem de oxigénio pela membrana. Todas as substâncias lipossolúveis atravessam a membrana por um modelo simples de dissolução na membrana e difusão

simples através da mesma. Por razões óbvias a velocidade desta difusão é tanto maior quanto mais lipossolúvel for a substância a transferir. Devido à sua alta lipossolubilidade o oxigénio atravessa a membrana quase como se ela não existisse. O segundo caso também é fácil de entender. A existência de proteínas integrais na membrana citoplasmática leva à criação de **poros** na mesma por onde as substâncias como a água ou hidrofílicas podem atravessar apenas por movimento aleatório. Tal como no caso anterior quanto maiores forem estas moléculas menor é a velocidade deste processo.

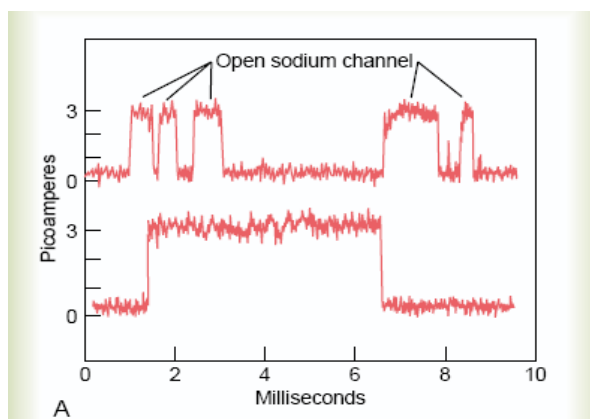


Os **canais proteicos** anteriormente referidos possuem algumas características importantes: são geralmente muito permeáveis apenas a certas substâncias e grande parte deles possui **portões** que alternam entre conformações que permitem ou impedem a passagem das substâncias. A especificidade resulta das características do canal em si tal como o seu diâmetro, forma e características eléctricas. Um exemplo é o **canal de sódio** fortemente carregado negativamente sendo portanto capazes de puxar os iões sódio pequenos através de atracções electrostáticas. Após esta ligação os iões são transportados pelas simples regras

da difusão. Os **canais de potássio** são bastante distintos: não são carregados negativamente logo não existe qualquer tipo de força electrostática a separar os iões das moléculas hidratantes. Este facto é facilmente resolvido visto os iões de potássio serem mais fracamente hidratados pelas moléculas de água. Assim, a forma hidratada do potássio tem um diâmetro menor que a do sódio podendo facilmente atravessar os canais.

Os portões dos canais acima referidos permitem o controlo da **permeabilidade da membrana** ao substrato a transferir. Existem três tipos de **controlo aos mecanismos de portão dos canais proteicos** (sendo estes portões extensões proteicas do canal em si): **controlo por voltagem**, onde as diferenças de potencial entre os dois lados da membrana controlam a conformação do portão (por exemplo nos canais de sódio ou potássio), controlo por **sistemas de segundo mensageiro** (como por exemplo o cAMP) ou controlo por **ligação química** onde uma substância denominada de **ligando** causa uma mudança da conformação na proteína que leva a abertura ou fecho do canal (por exemplo nos canais de acetilcolina responsáveis pela contracção muscular por entrada de iões de sódio).

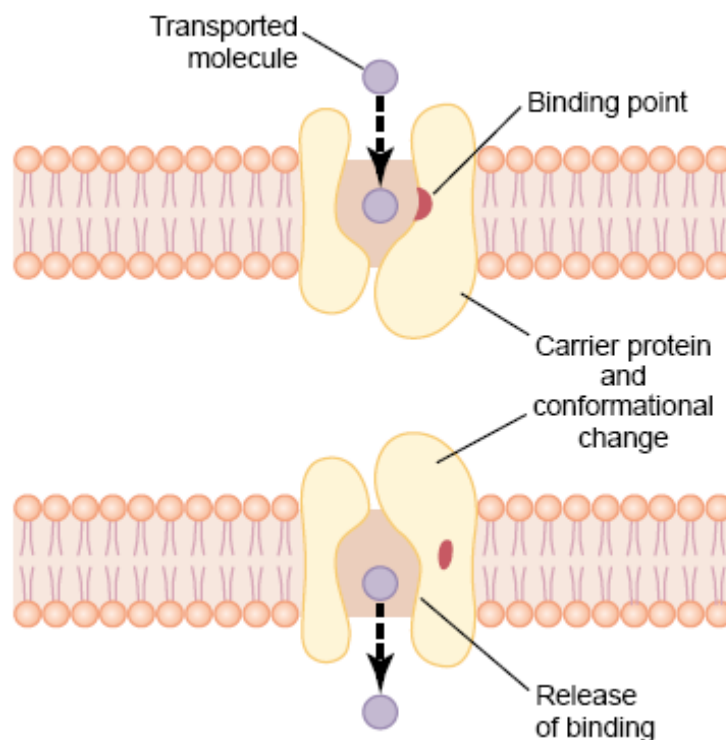
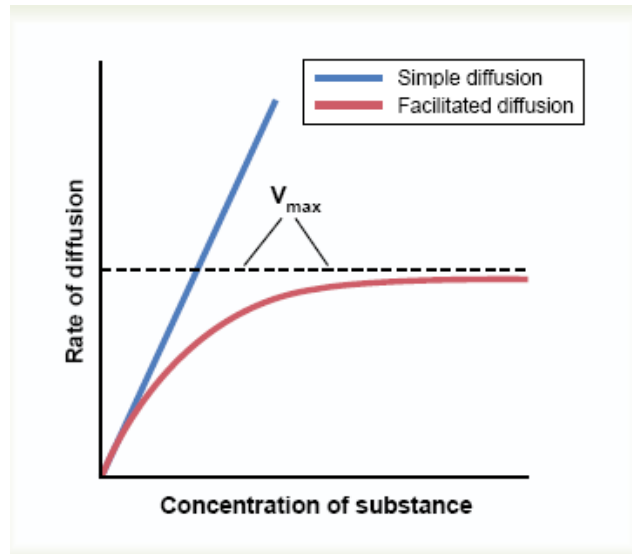
A análise do estado de abertura dos portões proteicos de iões pode ser levada a cabo por medições da diferença de potencial entre os dois lados de uma membrana num canal proteico a partir da qual é deduzível a intensidade de corrente eléctrica que o atravessa. Os pulsos no gráfico obtido representam aberturas e fechos do canal. O isolamento de apenas um canal proteico é feito utilizando uma pipeta com uma ponta extremamente fina. Esta ponta toca numa amostra de membrana e é depois exposta a vácuo introduzido na outra ponta o que leva a que apenas uma porção muito pequena da membrana



fique fortemente ligada nesta ponta. Através da análise dos gráficos ao lado apresentados podemos concluir que a abertura e fecho dos canais se dá muito abruptamente.

DIFUSÃO FACILITADA

Consiste na difusão de uma substância através da membrana através da ajuda de uma proteína transportadora, facilitando, portanto, o processo. A grande diferença entre os dois processos prende-se com a velocidade a que ambos se dão, visto que a velocidade do processo de difusão simples é sempre directamente proporcional à diferença de concentrações enquanto que no processo de difusão facilitada esta velocidade aproxima-se assintoticamente de um valor máximo. Isto é explicado pelo seguinte: a velocidade com que o processo se dá leva eventualmente a um estado em que todos os transportadores estão ocupados não podendo receber mais nenhuma molécula e, desta forma, facilitar o processo de difusão. Os exemplos mais importantes de processos de difusão facilitada são os de **transporte de glucose e de aminoácidos**.



FACTORES QUE CONDICIONAM A VELOCIDADE DE DIFUSÃO

É fácil de entender que a velocidade de difusão é directamente proporcional à diferença de concentração da substância dos dois lados da membrana. No entanto, este não é o único factor e no

caso de **partículas iónicas ou carregadas** as atracções e repulsões electrostáticas são também de grande importância. Desta forma, partículas carregadas negativamente serão usualmente transferidas para o lado da membrana de maior densidade de cargas positivas e vice-versa. Assim, mesmo que não exista diferença nas concentrações da substância, a existência de um potencial eléctrico entre os dois lados da membrana é suficiente para induzir uma força electromotriz para a difusão da partícula. A **força electromotriz global** do processo de difusão é dada pela **equação de Nernst**:

$$EMF = nRT \ln \left(\frac{C_1}{C_2} \right) + nzF\Delta V$$

EMF → Força electromotriz de 1 para 2

Z → carga iónica

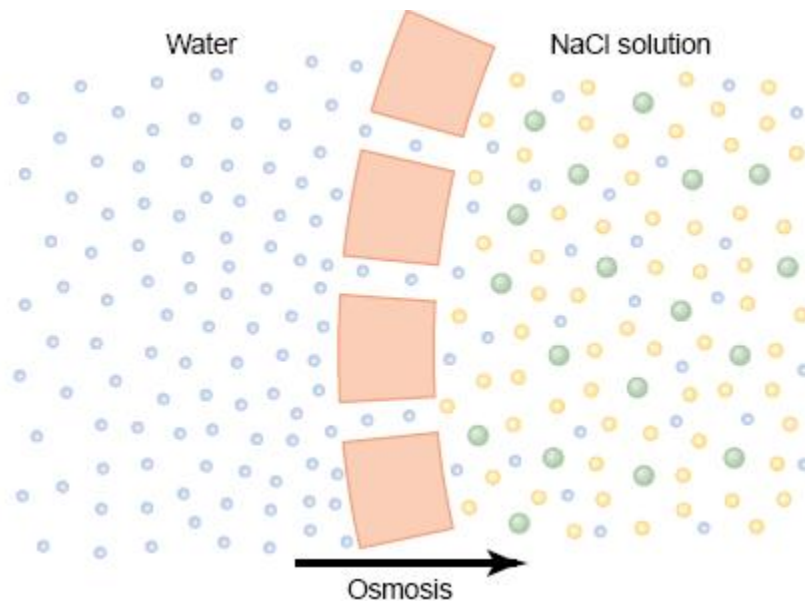
F → constante de Faraday

ΔV → diferença de potencial entre 1 e 2

A **primeira parcela** desta equação representa o efeito do gradiente de concentrações enquanto que a **segunda** representa o efeito do gradiente eléctrico. Ao efeito global dá-se o nome de **gradiente electroquímico** e representa a força electromotriz do processo de difusão. Em **equilíbrio** a força electromotriz atingida é igual a zero. Desta forma e utilizando a equação anterior é possível definir para várias espécies carregadas um potencial interno de equilíbrio no processo de difusão, valor bastante importante na propagação de sinais nervosos nos axónios.

Outro factor que afecta a velocidade de difusão é a diferença de pressão entre os dois lados da membrana. Se considerarmos pressão como o efeito conjunto de todos os choques de todas as moléculas de um dos lados da membrana fácil é de entender que quanto maior a pressão mais força será executada dum lado do que do outro da membrana, fornecendo quantidades extra de energia que permitem o transporte a favor do gradiente de pressões por difusão.

OSMOSE



O movimento de água derivado da existência de diferentes concentrações de soluções aquosas é denominado de **osmose**. Se tivermos de um lado da membrana água pura e do outro, água com solutos dissolvidos (p.e. NaCl) as partículas dissolvidas vão ser hidratadas pelas moléculas de água diminuindo portanto a quantidade de água activa desse lado da membrana. Desta forma a quantidade de moléculas de água que podem passar para o lado oposto da membrana torna-se menor do lado mais concentrado em solutos (menor **actividade de água**). A passagem de água por osmose serve para equilibrar as concentrações de água activa dos dois lados da membrana.

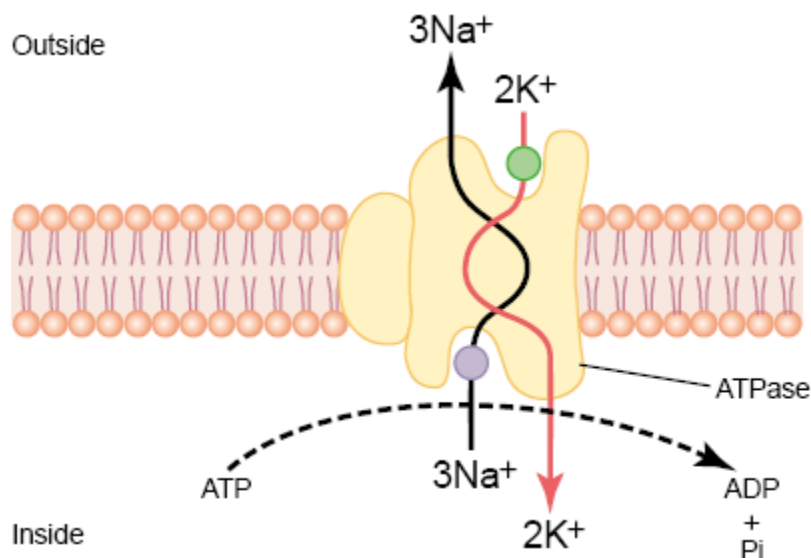
Uma maneira de **parar o movimento de água por osmose** seria a aplicação de uma pressão do lado da solução de NaCl. Esta pressão levaria a uma diminuição da velocidade ou mesmo a uma reversão do movimento das moléculas de água. À pressão necessária para parar completamente o movimento de água por osmose dá-se o nome de pressão osmótica (referindo-se à solução mais concentrada, p.e. neste caso seria a pressão osmótica da solução de NaCl). A pressão osmótica está dependente do número de moléculas activas de soluto (ou seja da concentração de soluto) e **não da massa dessas moléculas**. Ou seja por exemplo 10mg/ml de glicogénio e 10mg/ml de glucose levariam a cabo exactamente a mesma pressão osmótica sobre água pura enquanto que 10mg/ml de NaCl levariam a cabo o dobro da pressão (iões Na⁺ e Cl⁻, representam duas espécies activas), independentemente da massa das partículas. A medição da pressão osmótica de uma solução é feita geralmente em termos de **osmolaridade**: mol de substância activa por litro de solução (**osmolalidade**: mol de substância activa por kilo de solução).

TRANSPORTE ACTIVO

Algumas vezes uma substância é necessária no espaço intracelular em grandes quantidades mesmo que a sua concentração no espaço extracelular seja muito pequena. Da mesma forma é importante que a concentração de algumas substâncias seja mantida dentro de limites bem definidos no citoplasma mesmo que a concentração no meio extracelular seja já muito elevada. A difusão não permite nenhum destes movimentos contra o gradiente electroquímico. Para estes casos de necessidade superior à disponível por difusão o transporte dá-se de forma activa. O **transporte activo** pode ser de dois tipos: no transporte activo primário a energia necessária para transportar a substância contra o gradiente electroquímico provém da quebra das ligações de alta energia do ATP. No **transporte activo secundário** a energia para o mesmo processo é obtida pelo transporte a favor do gradiente electroquímico de outras substâncias, movimento a partir do qual energia pode ser obtida o que permite o transporte activo da substância em questão. Em ambos os casos intervêm **proteínas transportadoras**, embora distintas em estrutura das envolvidas no processo de difusão facilitada.

BOMBA DE SÓDIO-POTÁSSIO

Um exemplo de transporte activo primário é a **bomba de sódio-potássio** responsável por manter as concentrações desses iões constantes de ambos os lados da membrana, mantendo desta forma um potencial negativo no interior da célula. A bomba em si é constituída por uma proteína transportadora constituída por duas subunidades, sendo que a maior das duas possui três localizações de relevo: **três receptores de iões sódio**, na protuberância da bomba que se encontra virada para o **citoplasma**; **dois receptores de potássio** no lado inverso e uma **função de ATP-sintetase** próxima dos locais de ligação de sódio. Quando dois iões de potássio se ligam na parte externa da proteína transportadora e três iões de sódio se ligam na face inversa, a ATP-sintetase torna-se activa e cliva uma molécula de ATP em ADP libertando a energia contida na ligação altamente energética, que é canalizada para provocar modificações na conformação da proteína e libertar os iões potássio no citoplasma e os iões sódio no meio extracelular.



Outro processo importante da bomba de sódio-potássio é controlar o volume de cada célula, impedindo que estas inchem por osmose e lise. Dentro da célula existem diversas moléculas como as proteínas que não têm maneira de ser transportadas para o exterior. Grande parte destas são **negativas** electricamente e portanto atraem grandes quantidades de iões positivos, criando um aumento enorme na pressão osmótica da solução intracelular. Como a bomba transporta 3 iões para fora e 2 para dentro existe uma diminuição global de uma molécula activa no citoplasma. Desta forma a bomba de sódio-potássio encontra outra utilidade na regulação da pressão osmótica do citoplasma impedindo fenómenos constantes de lise celular.

A bomba de sódio-potássio é chamada de **electrogénica** pelo facto de transportar maior quantidade de carga positiva para o exterior do que para o interior. Desta forma a carga global é menor no citoplasma do que no folheto externo da membrana citoplasmática levando à geração de um **potencial eléctrico**.

OUTROS EXEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO PRIMÁRIO

As **bombas de cálcio** são utilizadas para manter as concentrações intracelulares deste ião em níveis extremamente baixos. O destino dos iões bombeados pode ser o meio extracelular ou então a matriz de algum organelo intracelular. Em qualquer uma das bombas encontra-se como necessária uma ATP-ase que fornece a energia necessária para o transporte activo de cálcio.

As **bombas de hidrogénio** são muito importantes em duas zonas do corpo: no **estômago** nas glândulas gástricas e nos **rins** perto do tubo colector. Nas **glândulas gástricas** as bombas das células parietais bombeiam doses épicas de iões hidrogénio para a cavidade estomacal onde, em conjunto com iões cloreto formam ácido clorídrico, importante nos processos de digestão. No **tubo colector** grandes concentrações de iões hidrogénio são removidos do sangue para a urina de forma a levar a cabo um controlo do pH corporal e a eliminação do excesso de iões hidrogénio dos fluidos corporais.

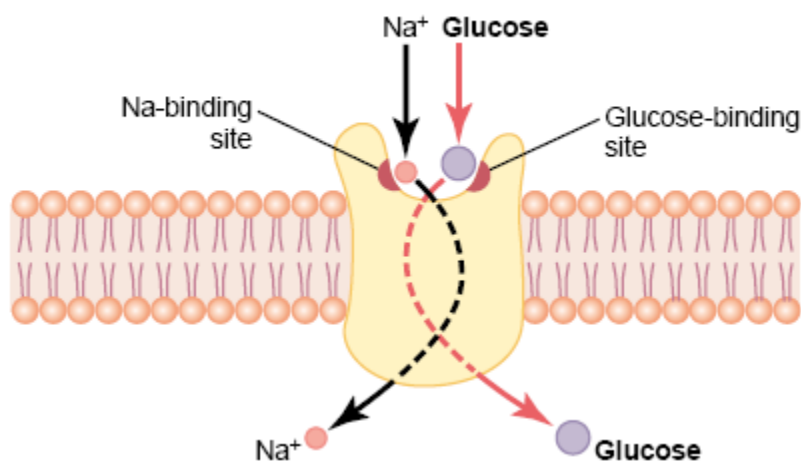
TRANSPORTE ACTIVO SECUNDÁRIO

Quando os iões sódio são bombeados para o exterior da célula um **gradiente electroquímico transmembranar** é gerado. A dissipação desta energia armazenada por difusão do sódio para o meio intracelular pode ser aproveitada para o transporte de outras substâncias contra o seu gradiente electroquímico. A este fenómeno de **transporte activo secundário** dá-se o nome de **co-transporte**. Este

método é regulado pela presença de dois locais de ligação para o sódio e o substrato a transportar. Assim que ambos se ligem a este local a energia do transporte de sódio é canalizada para o transporte da outra substância sendo ambas transportadas em uníssono para o interior da célula.

Em **antiporte** o transporte de sódio para o citoplasma é novamente a fonte de energia, mas a substância a transportar liga-se a um local receptor do transportador no **folheto intracelular** e é transportada para o exterior da célula num movimento contrário ao dos iões sódio. O processo é o mesmo de co-transporte dando-se apenas o transporte quando ambas as substâncias se encontrarem ligadas nos seus respectivos receptores.

CO-TRANSPORTE DE GLUCOSE E AMINO-ÁCIDOS



A **glucose** e os **aminoácidos** após a digestão e principalmente no epitélio do intestino são transportados contra enormes gradientes de concentração por co-transporte com iões sódio. Uma característica especial dos transportadores é que apenas após a glucose se ligar no seu receptor, a conformação da proteína é alterada de forma a permitir o transporte de sódio para o citosol. O transporte de aminoácidos é feito de forma análoga, sendo que os transportadores conhecidos são estruturalmente distintos para o transporte de diferentes categorias de aminoácidos. Como já foi referido estes sistemas de co-transporte são especialmente importantes no epitélio intestinal e nos tubos colectores onde os processos de absorção implicam enorme necessidade de transporte contra gradiente.

OUTROS EXEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO SECUNDÁRIO

Os transportes de **hidrogénio** e **cálcio** em antiporte com o sódio são importantes em vários processos no corpo humano: o transporte de cálcio para o exterior das células por antiporte com sódio é outra forma de diminuir as concentrações intracelulares de cálcio como já foi referido anteriormente. O transporte de hidrogénio é uma forma alternativa mas não tão eficaz de remoção de hidrogénio do sangue no sistema renal. No entanto este método permite o transporte de quantidades muito superiores de iões tornando-o portanto num processo bastante mais importante do que apenas uma alternativa ao transporte activo primário no tubo colector.

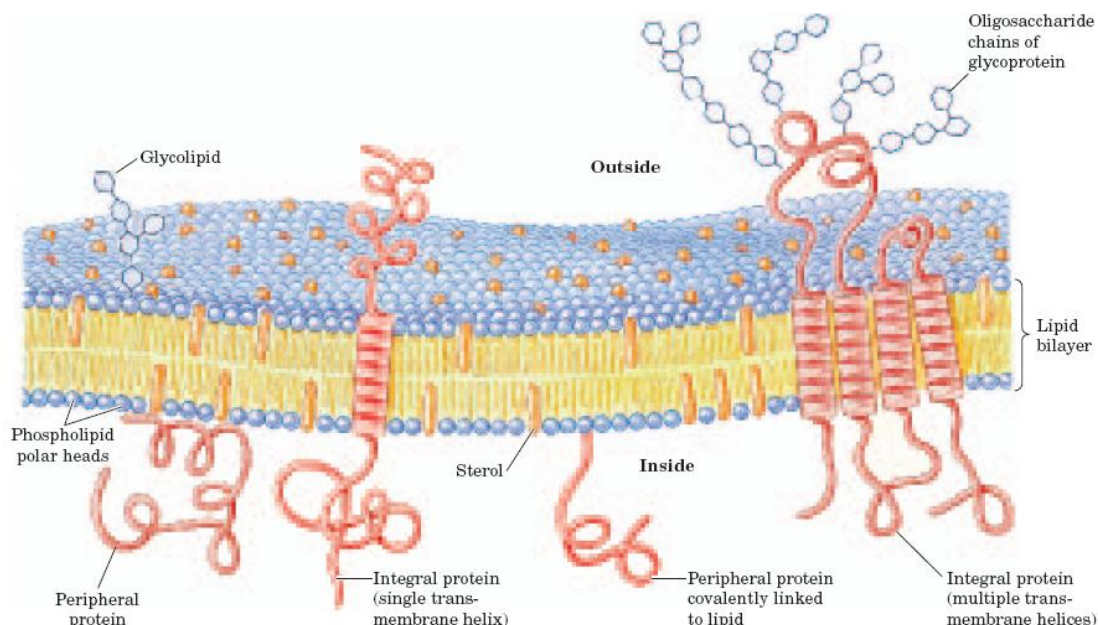
TRANSPORTE EM EPITÉLIOS

Muitas vezes as substâncias devem atravessar uma célula em toda a sua extensão e por mecanismos distintos em ambas as faces. O mecanismo mais comum baseia-se no transporte activo através de um

dos lados da membrana e depois uma difusão simples ou facilitada na outra face. Um exemplo deste tipo de transporte é o transporte da glucose no epitélio intestinal que será discutido mais à frente.

2 – PROTEÍNAS MEMBRANARES

INTRODUÇÃO



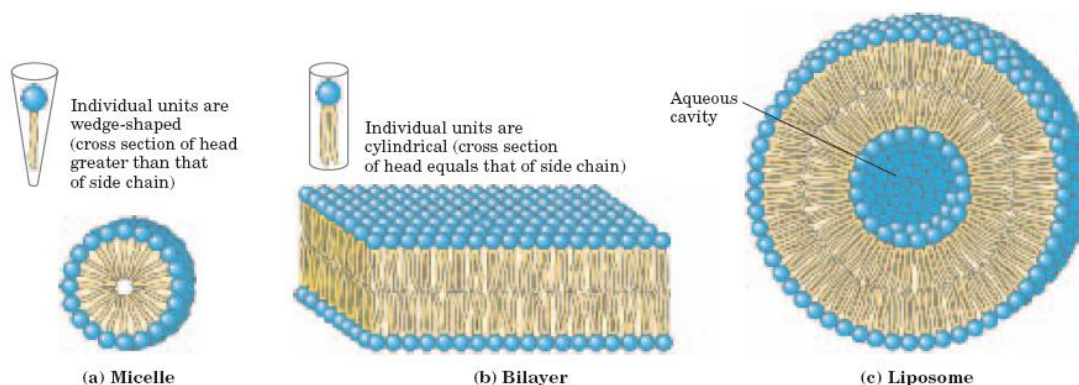
Como já foi discutido anteriormente as membranas definem as fronteiras das células e organelos e regulam o transporte de substâncias entre elas. Embebidas nos lípidos que constituem a maior parte da membrana citoplasmática encontram-se variadas proteínas, muito mais variadas em natureza e funções. Muitas destas proteínas encontram-se ligadas a complexos de carboidratos formando **glicoproteínas** que influenciam o enovelamento das proteínas tal como a sua estabilidade, destino intracelular e funções de reconhecimento na superfície celular (muitas destas glicoproteínas são especialmente utilizadas como receptores celulares).

SIMILARIDADES ENTRE TODAS AS MEMBRANAS

Todas as membranas são impermeáveis a grande parte das moléculas polares mas permeáveis a quase todas as moléculas apolares. O modelo aceite para a estrutura das membranas celulares é o **modelo do mosaico fluido**: fosfolípidos formam uma bicamada na qual as regiões apolares em cada uma das faces se voltam para o interior da membrana enquanto que as cabeças polares apontam para o exterior de ambos os folhetos. As **proteínas** encontram-se embebidas nesta bicamada através de interações hidrofóbicas entre os ácidos gordos dos fosfolípidos e os domínios hidrofóbicos das proteínas, estando estas ligadas ora ao meio intracelular, ora ao meio extracelular, ora a ambos atravessando a integridade da membrana. Por este facto a orientação das proteínas é completamente assimétrica levando à diferença das proteínas em contacto com os meios intra e extra celulares, o que resulta numa assimetria funcional. A este mosaico de lípidos e proteínas intercaladas dá-se a categoria de **fluido**, derivado da fraca ligação (não-covalente) entre os seus vários domínios, facto que permite uma mobilidade muito elevada de todos os componentes no espaço ocupado pela membrana.

A organização dos lípidos em bicamada **não é aleatória.** O facto dos **fosfolípidos** serem moléculas **anfipáticas** implica que num ambiente aquoso a organização mais estável seria aquela que afastasse os

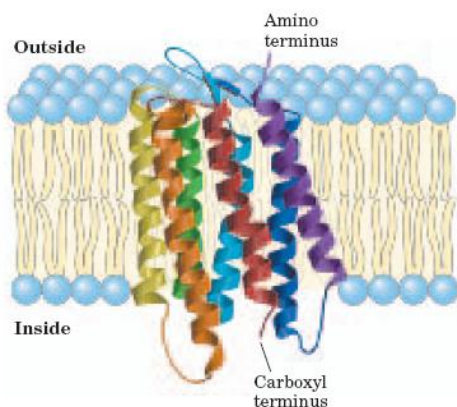
domínios hidrofóbicos dos mesmos da água e os aproximasse entre si. A organização mais simples consiste na formação de **micelas**, estruturas esféricas que contêm um reduzido numero de moléculas anfipáticas, com os domínios hidrofóbicos armazenados no interior e os domínios hidrofílicos em contacto com a água. Outro tipo de agregação é denominado de **bicamada** onde duas monocamadas de fosfolípidos formam uma folha bidimensional. Esta estrutura acaba por degenerar noutra, derivado das interações hidrofóbicas nos extremos da bicamada. Desta forma **se as duas extremidades da bicamada se ligarem, impedem as interações hidrofóbicas com o meio e permitem a geração de um meio aquoso no interior das faces inferiores da bicamada.** A esta estrutura dá-se o nome de **lipossoma**.



PROTEÍNAS MEMBRANARES

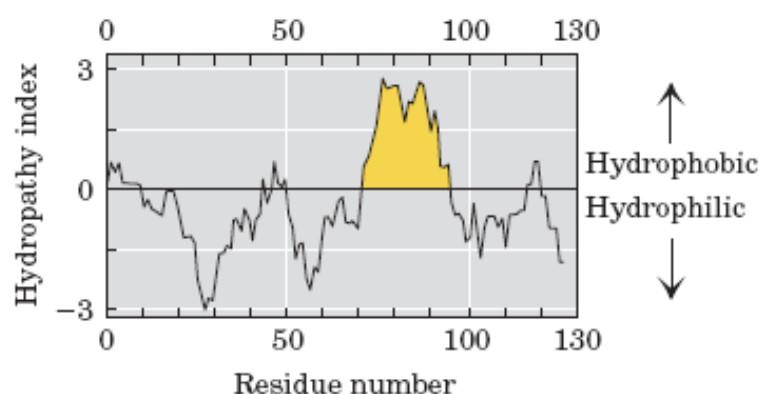
Dá-se o nome de **proteínas integrais** a proteínas firmemente associadas à membrana removíveis apenas pela utilização de detergentes que interferem com as interações hidrofóbicas. **Proteínas periféricas** associam-se à membrana através de interações electrostáticas e pontes de hidrogénio com os domínios hidrofílicos das proteínas integrais e com as cabeças polares dos fosfolípidos. Podem ser removidos com tratamentos bastantes simples que interfiram com o equilíbrio das forças electrostáticas (como por exemplo tratamento com soluções que destabilizem o pH) não sendo necessária a utilização de detergentes. Estas proteínas periféricas podem servir de reguladores de enzimas membranares ou então como obstáculos à mobilidade das proteínas integrais pela membrana.

Estudos de várias proteínas transmembranares demonstram que cada proteína exibe uma orientação específica na bicamada, com um domínio proteico sempre virado para dentro e outro para fora. Os resíduos de hidratos de carbono encontram-se invariavelmente do lado de fora da membrana. Este facto resulta numa assimetria das proteínas membranares e portanto numa **assimetria funcional**.



As **interações hidrofóbicas** que mantêm as proteínas integrais ligadas aos lípidos permitem a geração de várias **conformações** das mesmas na matriz hidrofóbica da bicamada. Podem simplesmente atravessar uma vez a camada ou então conter vários domínios em α -helice desde que estes sejam compridos o suficiente para atravessar toda a membrana. O problema da análise destas proteínas prende-se com as enormes dificuldades na cristalização das mesmas, por estarem embebidas em lípidos que diminuam a pureza das proteínas de interesse após isoladas.

No entanto dada a sequência de uma proteína em aminoácidos é possível deduzir a topologia da proteína quando integrada no domínio hidrofóbico da bicamada. Por exemplo a presença de pelo menos 20 resíduos hidrofóbicos pode ser ligada a domínios que atravessem integralmente a membrana formando canais transmembranares. A **hidrofobicidade** de uma sequência de aminoácidos é obtida pela soma de todas as energias livres de transferência para os resíduos da sequência, o que culmina na definição de um **índice de hidropaticidade** para essa região. Para o cálculo da hidropaticidade de uma região devem analisar-se **janelas deslizantes de tamanho fixo** (um certo número de resíduos na sequência) e retirar-se o índice de hidropaticidade de cada janela. A partir destes valores é possível traçar-se gráficos de hidropaticidade vs. posição do resíduo na sequência. A partir destes gráficos podem ser deduzidos os **complexos hidrofóbicos da proteína** (índice de hidropaticidade positivo por pelo menos 20 resíduos). Estes domínios podem atravessar ambas as folhas da bicamada ou apenas uma.

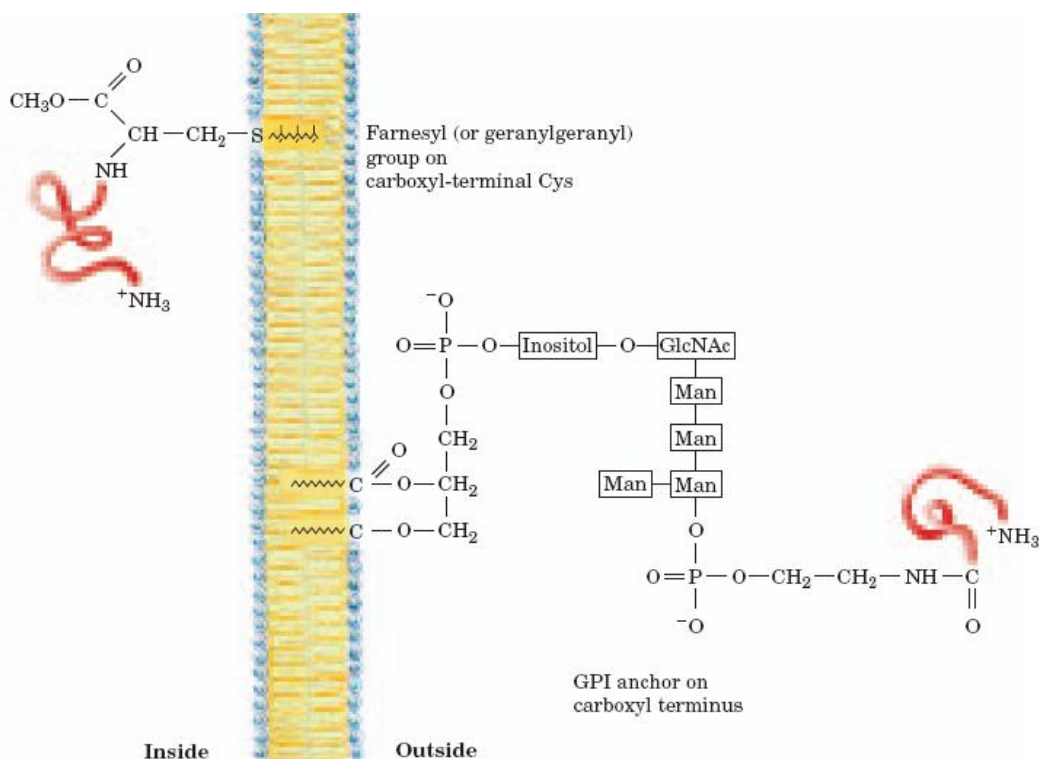


Outra estrutura possível é o chamado **barril- β** , no qual vários segmentos formam folhas- β que se organizam numa estrutura cilíndrica. Os mesmos factores que estabilizam as hélices α nos domínios hidrofóbicos dos fosfolípidos ajudam a estabilizar os barris- β . Quando nenhuma molécula de água se encontram disponíveis para pontes de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo ou o azoto da ligação peptídica, então quanto mais extensa for a ligação de hidrogénio entre vários domínios da mesma cadeia, mais estável será a proteína. As folhas β não permitem esta maximização da estabilidade (devido ao facto de serem estruturas rígidas), facto corrigido pelo enrolamento de várias folhas β na estrutura de barril (por este motivo as folhas não são encontradas no domínio hidrofóbico da bicamada). Um

exemplo de uma estrutura composta por vários barris são as **porinas**, proteínas que permitem a passagem de determinados solutos polares pela membrana externa. O estudo da hidropaticidade em barris não é usual visto não ser útil a prever as conformações. A estrutura destes motivos é geralmente prevista por comparação com bases de dados pré existentes.

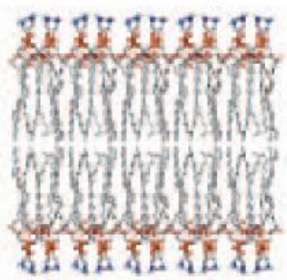
Algumas proteínas membranares contêm um ou mais **lípidos covalentemente ligados**, que funcionam como uma ponte hidrofóbica que se introduz na membrana lipídica mantendo a proteína na superfície da membrana. Outras ligações intermoleculares ajudam a estabilizar o complexo proteína-lípido (interacções iónicas p.e.). Estas proteínas são consideradas integrais pois o tratamento com soluções de alto pH não é suficiente para separar as proteínas dos seus lípidos covalentemente ligados. A orientação destas proteínas é também muito bem definida encontrando-se **sempre na face externa ou sempre na**

face interna (ou seja é impossível encontrar um mesma proteína covalentemente ligada a um lípido que esteja num local orientada para fora e noutro orientada para dentro) e organizadas em **clusters**. Desta forma a ligação, promovida aquando da síntese da proteína, serve como um sinalizador de localização da mesma no local correcto na membrana.

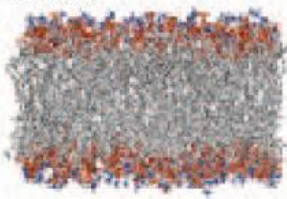


DINAMISMO DA MEMBRANA

(a) Paracrystalline state (gel)



(b) Fluid state



Heat produces thermal motion of side chains (gel → fluid transition)

Como já foi referido anteriormente a membrana citoplasmática tem a habilidade de alterar a sua forma sem perder a sua integridade, facto justificável pela interações não-covalentes entre os diversos lípidos da bicamada serem fracas logo facilmente quebráveis. A **temperaturas relativamente baixas** os lípidos na bicamada formam uma estrutura semi-sólida semelhante a um gel onde todos os tipos de movimentos são altamente dificultados. A **temperaturas relativamente altas** as cadeias individuais de ácidos gordos estão em movimento constantes por rotação em torno das ligações carbono-carbono das várias unidades estruturais do ácido gordo, levando à geração de um estado fluido onde o **interior da bicamada é mais líquido do que sólido**, levando a uma constante movimentação da massa líquida. A temperaturas intermédias os lípidos encontram-se num estado **semi-fluido** ordenado onde continuam a existir em muito menor grau movimentações laterais da bicamada.

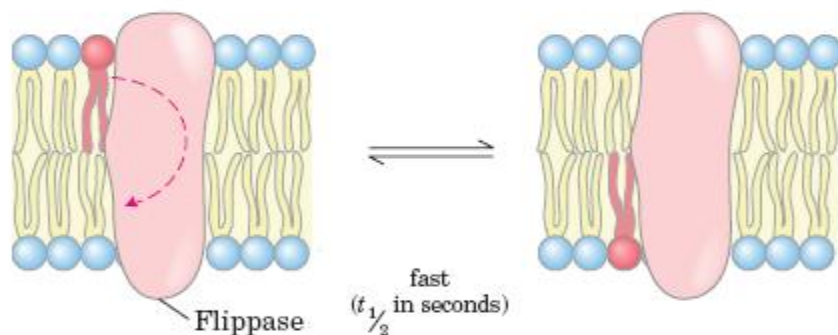
O conteúdo de uma membrana em **esteróis** é também importante para definir o estado físico da membrana. A estrutura rígida do seu núcleo introduzida entre cadeias de ácidos gordos reduz a

liberdade de movimentação entre os ácidos gordos vizinhos, forçando estas cadeias a entrarem num estado máximo de rigidez, diminuindo a fluidez da membrana. O grau de saturação das cadeias de ácidos gordos é outro parâmetro de controlo da fluidez da membrana sendo este invariavelmente controlado pelos organismos de modo a manter a integridade da membrana em diferentes condições. Assim quanto **maior for o grau de insaturação dos lípidos de uma membrana mais fluida será a mesma (visto a estrutura dos lípidos insaturados não ser tão linear como a dos lípidos saturados)** podendo portanto esta membrana manter a sua fluidez e integridade a **temperaturas menores**. Analogamente a **temperaturas mais altas a quantidade de ácidos gordos saturados aumenta pelas mesmas razões** permitindo uma maior rigidez da membrana que contrabalança o aumento da agitação térmica e permite que a membrana se mantenha no estado normal.

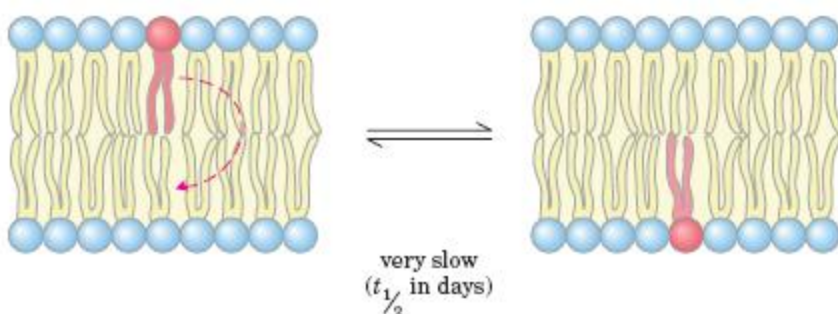
DIFUSÃO ENTRE CAMADAS

À temperatura corporal normal os movimentos entre diferentes folhetos da bicamada (ou **flip-flop**) ocorrem a velocidades extremamente baixas em grande parte das membranas. Este movimento dá-se quando a cabeça polar de uma camada abandona o seu meio aquoso, entrando no domínio hidrofóbico da bicamada, processo extremamente endergónico. No entanto existem momentos em que este processo é essencial: por exemplo durante a síntese da membrana plasmática **os lípidos são sintetizados no folheto interno do retículo endoplasmático e necessitam de passar para o folheto externo quando são necessários na outra camada**. Uma família de proteínas denominadas de **flippases** facilita os movimentos de flip-flop criando uma via transmembranar que permite uma diminuição na energia livre de activação do processo de difusão entre camadas aumentando em muito a velocidade do processo.

(b) Transverse diffusion catalyzed by flippase



(a) Uncatalyzed transverse ("flip-flop") diffusion

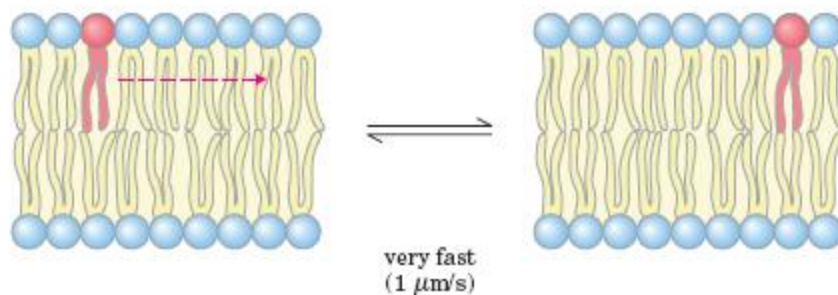


DIFUSÃO LATERAL

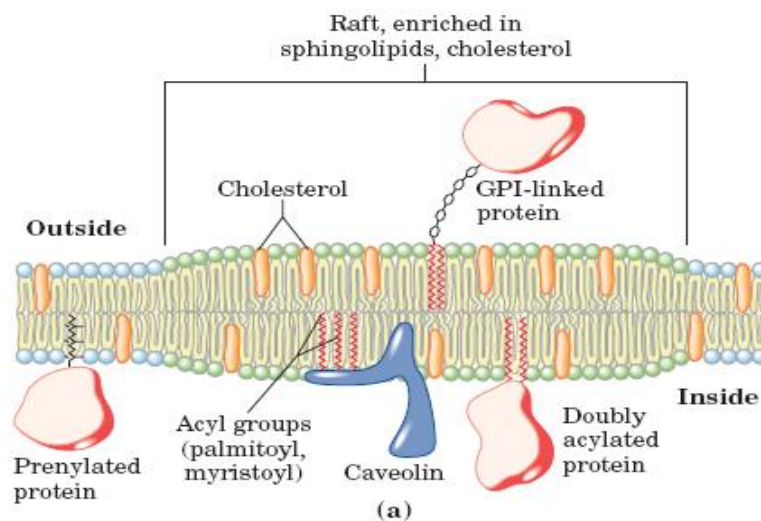
A **difusão lateral de lípidos** é um processo extremamente rápido e tende a tornar completamente aleatória a distribuição dos lípidos na membrana em poucos segundos. Este processo pode ser demonstrado experimentalmente por ligação de sondas fluorescentes às cabeças polares dos lípidos. Um dos métodos para seguir o processo é, após a ligação das sondas, utilizar intensa radiação laser para remover as propriedades de fluorescência de uma pequena zona da membrana. Recorrendo ao **microscópio de fluorescência** é visível que após poucos segundos a zona onde as sondas foram removidas começa a ser “repovoada” por lípidos com sondas fluorescentes, sendo também observável que os lípidos que não fluorescem se afastam dessa mesma zona.

Também as **proteínas transmembranares** são capazes de difundir lateralmente na bicamada, sendo este facto provada da mesma forma que referida anteriormente para os lípidos. Muitas vezes é observável que muitas proteínas se agregam formando complexos proteicos onde o movimento se dá em bloco, mantendo-se as posições relativas inalteradas.

(c) Uncatalyzed lateral diffusion



ESFINGOLÍPIDOS E COLESTEROL



Geralmente os **esfingolípidos** contêm longas cadeias de ácidos gordos saturados capazes de estabelecer associações relativamente estáveis com o sistema de anéis do núcleo do colesterol mais facilmente que os fosfolípidos. Este facto leva a que em certas zonas da membrana se formem microdomínios na camada externa da membrana, ligeiramente mais espessos e ordenados que os domínios de fosfolípidos, e mais difíceis de dissolver recorrendo a detergentes. A estes microdomínios dá-se o nome de **jangadas**. Estes microdomínios não são constantes em termos de conteúdo proteico: uma proteína que esteja num certo momento numa zona de jangada pode rapidamente passar para um domínio de fosfolípidos e vice-versa. Em muitos casos a quantidade de superfície ocupada pelos domínios em jangada pode atingir 50% da superfície da célula.

FUSÃO DE MEMBRANAS

Os processos de **exocitose** e **endocitose** implicam a necessidade da existência de processos **de fusão de membranas**. Quando uma vesícula abandona o retículo endoplasmático ou o complexo de Golgi em direcção à membrana é necessário que algum sistema permita a sua fusão com esta e a libertação do seu conteúdo. Esta fusão específica necessita que as duas membranas a fundir se reconheçam entre si, que as suas superfícies sejam aproximadas (o que requer a remoção de moléculas de água geralmente associadas às cabeças polares), que as suas estruturas em bicamadas sejam localmente destruídas, permitindo a fusão de ambas as camadas externas e subsequentemente a formação de uma nova bicamada pela fusão das camadas internas. Todos estes processos são mediados por proteínas **integrals**, denominadas de **proteínas de fusão**.

MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO MOLECULAR

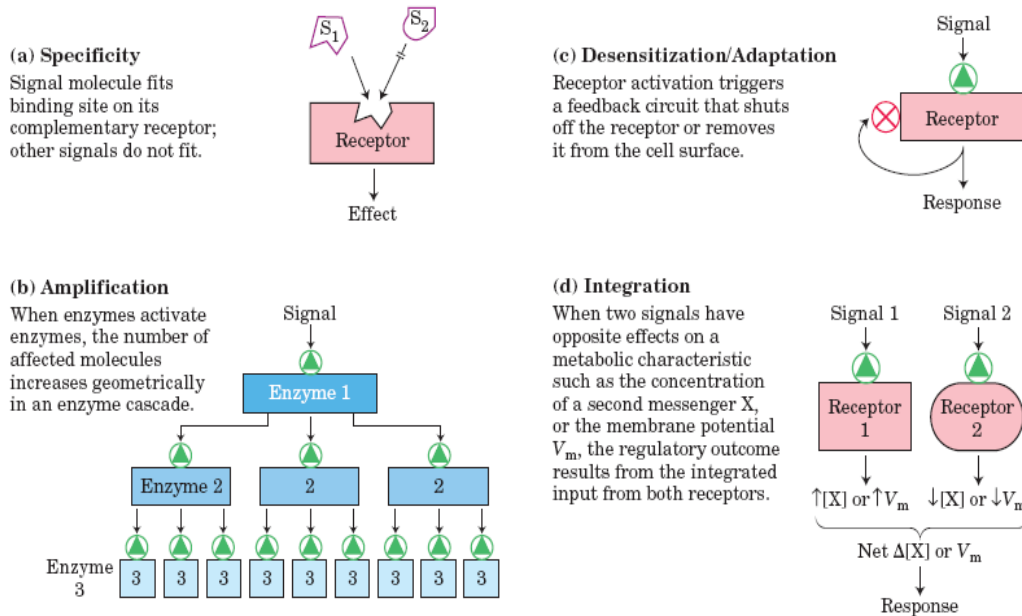
Muitas das proteínas de membrana funcionam como **receptores** de determinadas substâncias. Muitas destas substâncias são **sinais** de que um certo processo deve ser iniciado na célula. As proteínas transmembranares funcionam como mediadores recebendo o sinal inicial e dando início ao conjunto de processos e reacções previamente definidos na natureza da célula.

Todos os processos de sinalização são incrivelmente específicos: existe **complementaridade precisa a nível molecular** entre o sinal e a proteína receptora, mediada pelas mesmas ligações não-covalentes. Para além desta especificidade global ainda é possível distinguir que em diferentes tecidos existem diferentes receptores para diferentes sinais o que aumenta o nível de especificidade num organismo multicelular das respostas a diversos estímulos. Existem portanto 3 factores fundamentais na alta sensibilidade do processo de transdução de sinais: a **afinidade** entre o sinal e o receptor, a **cooperação** na ligação entre o sinal e o receptor e a **amplificação** do sinal pela acção de **cascatas de enzimas**.

A alta **afinidade** entre o ligando e o receptor é dada pela **constante de dissociação, Kd**, geralmente na gama dos 10^{-10} ou menos, o que significa que o receptor detecta alterações na ordem dos picomol na concentração do sinal. A **cooperatividade** é um reflexo da alta afinidade, ou seja, existem grandes alterações na actividade do receptor para muito pequenas alterações na concentração do ligando, sendo que no caso de várias subunidades a ligação de uma molécula de ligando aumenta a afinidade das outras subunidades a novas moléculas. A **amplificação por cascatas de enzimas** resulta na activação de uma enzima directamente pelo receptor, enzima esta que irá activar várias moléculas de uma outra enzima que por sua vez activa várias moléculas de uma outra enzima e por aí adiante. Assim o produto final da interacção entre um ligando e um receptor são muitas mais moléculas de produto em poucos milissegundos.

A **sensibilidade** do processo de reconhecimento do sinal e todas as reacções subsequentes é sujeita a alterações. Quando o ligando se encontra presente continuamente dá-se um processo onde o receptor

é inativado só voltando ao seu estado activo novamente quando a concentração de ligando fica abaixo de um certo nível. Um último processo do mecanismo de transdução de sinais é o processo de **integração**, ou seja, uma célula é capaz de receber vários sinais e activar apenas uma resposta global a todos os ligandos.



Todos os exemplos apresentados daqui para a frente serão distintos mas terão uma base comum: um sinal interage com um receptor, que por sua vez interage com a maquinaria celular produzindo um segundo sinal ou uma alteração na actividade de uma proteína. Como resultado de todos estes processos ocorrem alterações metabólicas na célula que eventualmente levarão às alterações desejadas. Por fim a célula retorna ao seu estado inicial. Existem vários processos base de interações sinal-receptor. No entanto apenas alguns serão aqui referidos: a **sinalização dos portões dos canais iónicos**, os processos em que **o receptor é uma enzima e catalisa directamente uma reacção** e os **receptores que não sendo enzimas activam indirectamente a actividade de outras enzimas.**

CONTROLO DOS CANAIS IÓNICOS

Como já foi referido anteriormente o controlo dos portões dos canais iónicos pode ser feito de duas maneiras: ou pela **ligação de um controlador químico** ou por resposta a **alterações na diferença de potencial transmembranar.**

Como exemplo de uma portão regulado por **ligação de ligando** temos os **receptores de acetilcolina**. O canal abre quando a acetilcolina se liga alostericamente¹ ao seu receptor provocando alterações conformacionais e permitindo a entrada de iões Na^+ e Ca^{2+} que levam à despolarização da membrana e a uma série de processos que muda de tecido para tecido. Este processo é **cooperativo**: a ligação de uma molécula de acetilcolina a uma das subunidades aumenta a afinidade do outro local de ligação aumentando ainda mais a velocidade do processo. Quando a acetilcolina não é degradada ao longo do tempo e a sua concentração permanece elevada o receptor é **dessensibilizado** passando a uma terceira conformação onde o portão se encontra firmemente fechado e as moléculas de acetilcolina rigidamente

¹ Regulação alostérica – regulação da actividade de uma enzima por ligação de uma molécula efectora num local da enzima que não o seu local activo

ligadas. A liberação lenta de acetilcolina dos locais alostéricos permite ao receptor voltar ao estado inicial o que permite novamente a transdução do sinal.

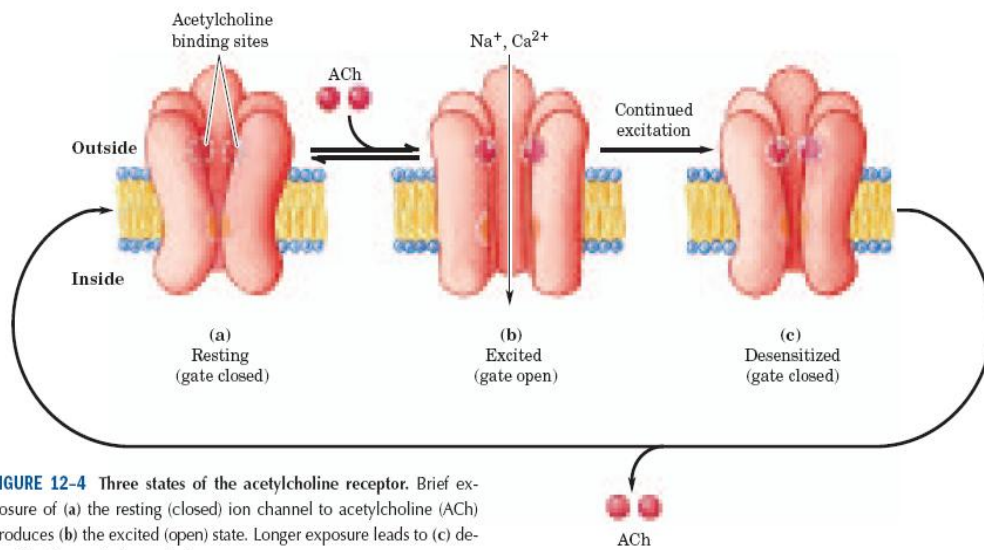
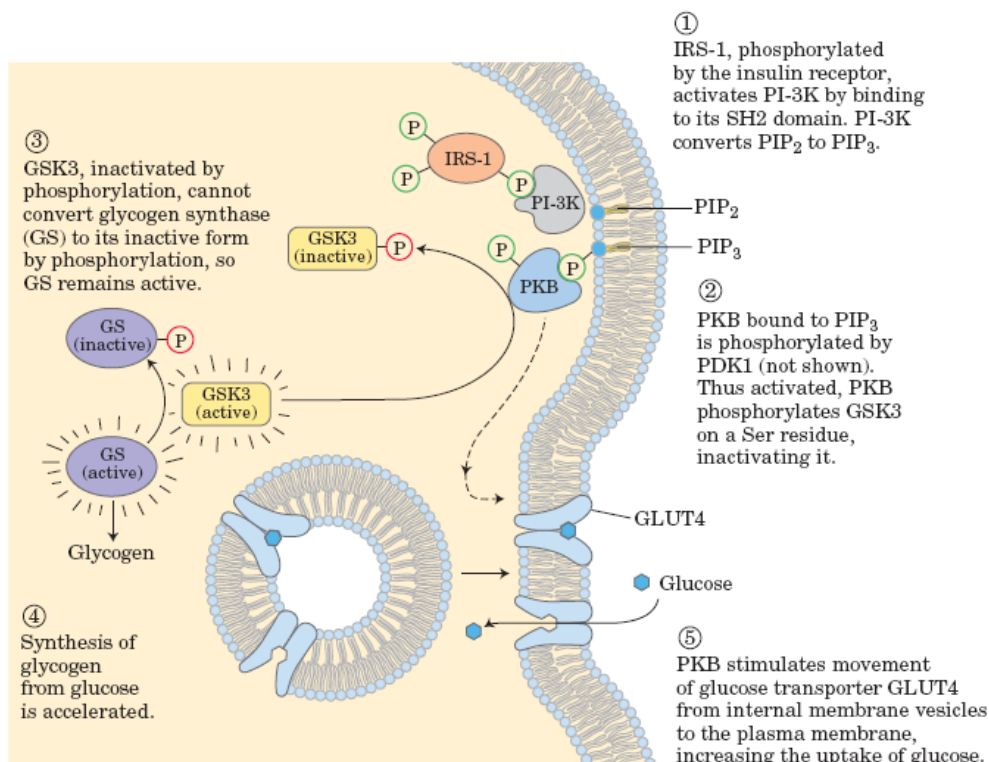


FIGURE 12-4 Three states of the acetylcholine receptor. Brief exposure of (a) the resting (closed) ion channel to acetylcholine (ACh) produces (b) the excited (open) state. Longer exposure leads to (c) desensitization and channel closure.

RECEPTORES DE INSULINA

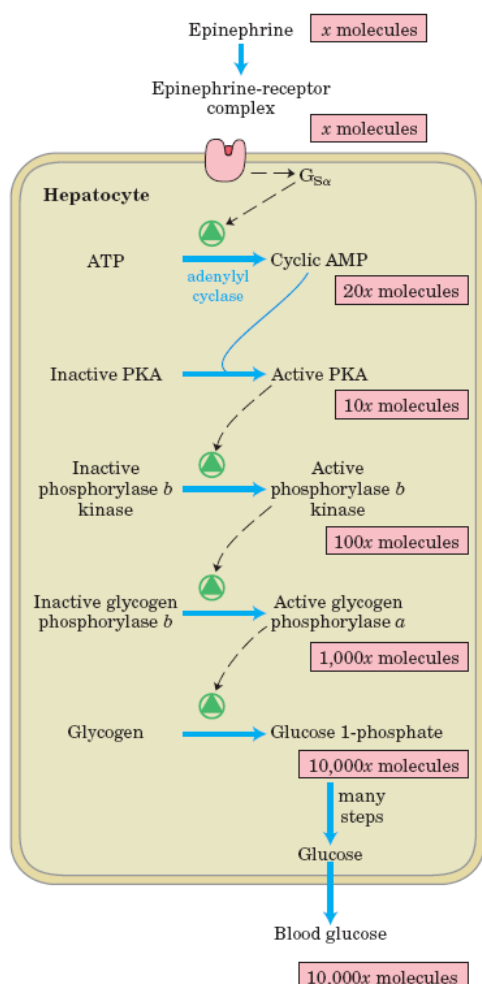


A **insulina** regula tanto o mecanismo metabólico como a expressão genética. O sinal da insulina passa da membrana plasmática para enzimas metabólicas sensíveis à insulina e daí para o núcleo onde estimula a transcrição de genes específicos. O **receptor de insulina** consiste em duas **cadeias α** que se encontram em contacto com o **meio extracelular** e duas **subunidades β** transmembranares com os seus terminais carboxilo em contacto com o **citossol**. Nas cadeias α encontram-se os locais de ligação da insulina enquanto que as subunidades β contêm actividade de cinase que transferem um grupo fosfato do ATP

para o grupo hidroxilo de resíduos de tirosina em proteínas-alvo específicas. Quando a insulina se liga aos seus receptores nas cadeias α , é activada a acção de cinase das subunidades β que levam a um processo de **autofosforilação** dos resíduos de tirosina perto dos terminais carboxilo das referidas subunidades. Este processo leva a uma alteração na conformação expondo o local activo da cinase a outras proteínas no citosol. Deste momento em diante uma cascata de reacções enzimáticas iniciadas pela fosforilação da enzima IRS-1 (Insuline receptor substrate) leva à geração de respostas amplificadas a nível da regulação genética.

A nível metabólico o processo será explorado mais adiante mas baseia-se no mesmo princípio inicial com a fosforilação do IRS-1. Os resultados finais mais uma vez amplificados resultam no **acelerar da síntese de glicogénio a partir de glucose** (por **activação (desfosforilação) da glicogénio-sintetase e inactivação da glicogénio-sintetase cinase** (fosforilação como resultado da amplificação do sinal da insulina)) e também no **estimular da migração de vesículas contendo a proteína GLUT-4 para a membrana citoplasmática onde funcionam como transportadores de glucose, levando a um aumento da velocidade de uptake de glucose pela célula.**

RECEPTORES DE ADRENALINA



A acção da **epinefrina** começa quando a hormona se liga a um receptor proteico na membrana plasmática constituído por sete estruturas em serpentina embebidas na membrana. A ligação da epinefrina promove uma alteração conformacional que afecta a interacção do receptor com uma segunda proteína no mecanismo de transdução, denominada de **proteína Gs**, que se encontra do lado do citosol. Quando **GTP se encontra ligado a esta proteína receptora** é estimulada a síntese de **AMP cíclico na membrana, por activação da adenil-ciclase** (proteína integral da membrana que catalisa a síntese de cAMP a partir de ATP).

Um dos efeitos da epinefrina é a **activação da glicogénio-fosforilase b**, não directamente por acção do cAMP mas antes por **activação de uma outra enzima** que por sua vez é activada pelo cAMP: **PKA, alostericamente activada pelo cAMP**. Quando o PKA é activado pelo cAMP encontra-se com a capacidade de **catalisar a fosforilação da fosforilase-b cinase que por sua vez activa a glicogénio-fosforilase b**. Todo este processo é feito em cascata de amplificação, como já foi referido anteriormente.

3 – METABOLISMO

INTRODUÇÃO

Designa-se por **metabolismo** o conjunto de processos químicos que tornam possível a sobrevivência das células, através da obtenção de energia necessária para os seus processos básicos. Esta energia é obtida através dos alimentos que ingerimos: **carboidratos**, **lípidos** ou **proteínas**. Todos estes podem ser oxidados sendo a energia libertada durante este processo aproveitada para sintetizar **ATP**, a molécula universal de transporte de energia. O acoplamento das reacções de oxidação de alimentos e síntese de ATP consiste na síntese de ligações de alta energia entre grupos fosfato inorgânicos e moléculas de ADP, utilizando a energia libertada pela oxidação gradual dos nutrientes. Esta energia é utilizada posteriormente para uma gama muito alargada de processos biológicos: transporte activo de iões, contracção muscular, síntese de moléculas, divisão celular, crescimento, etc.

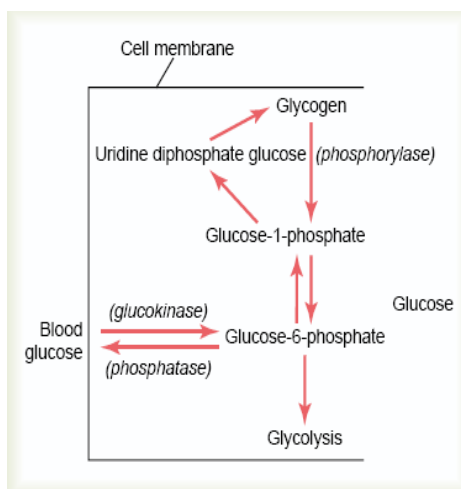
METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

INTRODUÇÃO

O produto final mais comum da digestão de carboidratos é a **glucose**. O primeiro passo da utilização da glucose como fonte de energia para as células é o seu transporte através da membrana celular para o citoplasma. No entanto a difusão simples através de poros não é possível para moléculas de glucose devido ao seu peso molecular ser mais elevado que o máximo permitido ao processo em questão. Logo a glucose atravessa a membrana para o interior das células por difusão facilitada, ou seja, por ligação com proteínas transportadoras embebidas na membrana. Este processo é possível pois geralmente a concentração de glucose é maior fora da célula do que dentro desta. Este é o problema quando se dá o transporte de glucose nas células do epitélio intestinal ou na membrana gastrointestinal onde a glucose é transportada por co-transporte activo com iões sódio o que permite o transporte contra o gradiente de concentração.

A velocidade de transporte de glucose para as células é altamente acelerada pela acção da **insulina**. Quando grandes quantidades são excretadas pelo pâncreas a velocidade de entrada de glucose em grande parte das células (excepto no fígado e no cérebro) é aumentada várias vezes. Na ausência de insulina a velocidade geralmente não é suficiente para nutrir as necessidades básicas das células.

GLICÓLISE E GLICOGÉNESE



Imediatamente após a entrada nas células a glucose combina-se com um grupo fosfato, reacção promovida pela **glucocinase** no fígado e pela **hexocinase** nas restantes células, transformando a glucose em glucose 6-fosfato. Nas células do fígado e do epitélio intestinal uma outra enzima, a **glucose fosfatase**, catalisa a reacção inversa. Em grande parte dos tecidos o processo de fosforilação serve para prender a glucose no citoplasma, pois com a ligação do fosfato esta não é capaz de difundir de volta para o meio extracelular, a não ser nas presenças de glucose fosfatase.

Após a absorção pela célula a glucose pode ser imediatamente utilizada para obtenção de energia ou então ser armazenada sob a forma de **glicogénio**. Todas as células

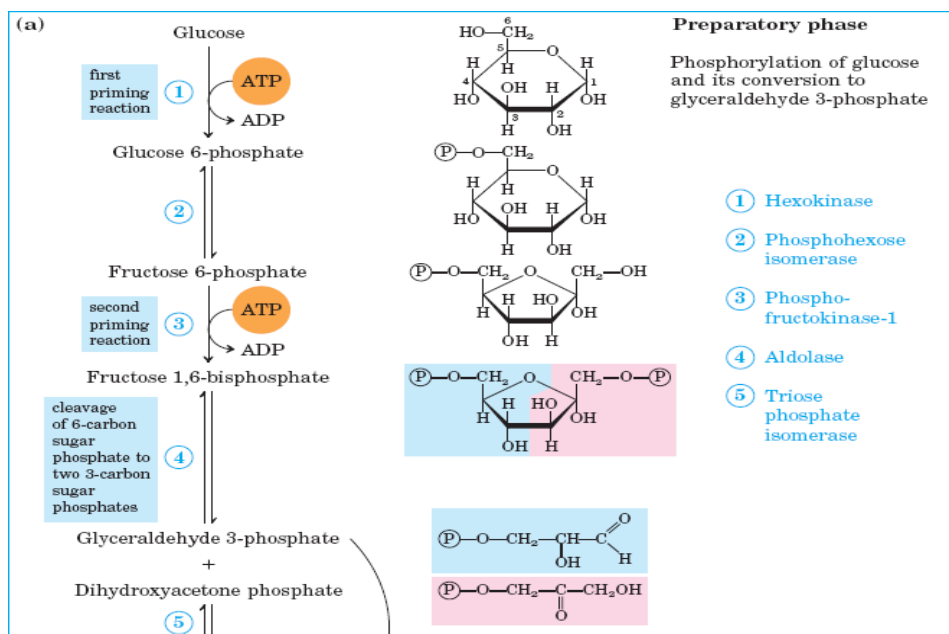
são capazes de armazenar uma certa quantidade deste polímero, mas certas células (especialmente as

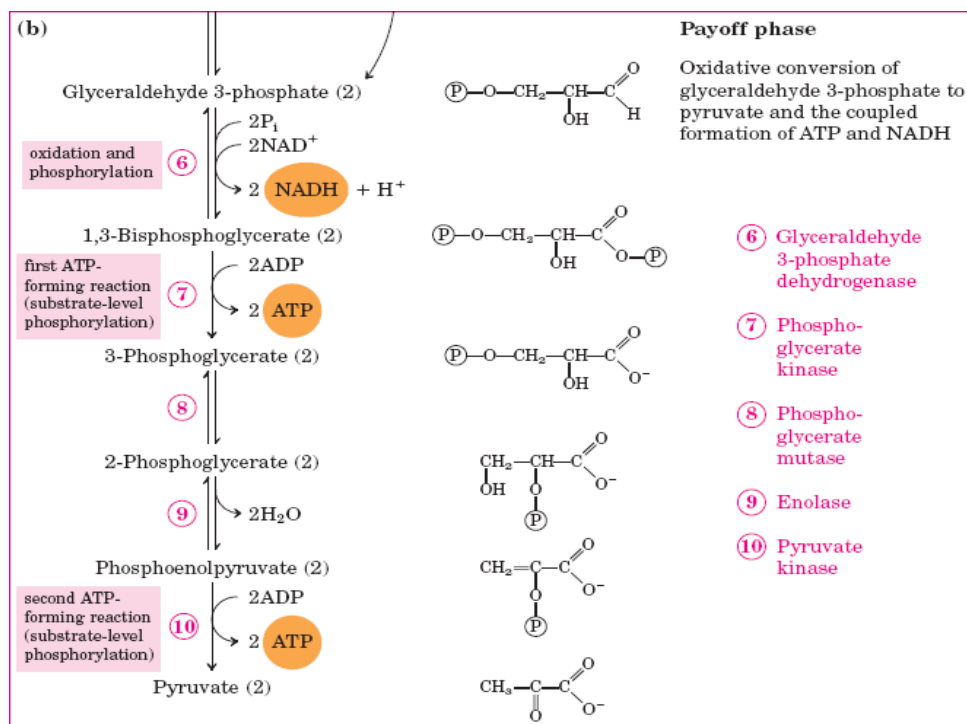
do fígado e as dos músculos) conseguem fazê-lo em altas quantidades. A principal vantagem do armazenamento sob a forma de polímeros é a possibilidade de armazenamento de enormes quantidades de glucose sem que para isso se altere a pressão osmótica da solução. Tanto a glucose como o glicogénio representam apenas uma molécula activa, independentemente do seu peso molecular, exercendo portanto a mesma pressão osmótica quando em solução. Se o armazenamento fosse feito sob a forma de glucose existiria um número milhares de vezes maior de moléculas activas em solução pelo que estaria instalado o caos osmótico no citoplasma destruindo a homeostasia entre os fluidos intra e extra celulares.

A **glicogénese** (síntese de glicogénio a partir de glucose 6-fosfato) é feita através da conversão da glucose 6-fosfato a glucose 1-fosfato, e em seguida pela reacção deste composto com o UDP que serve de transportador da glucose para a cadeia crescente de glicogénio. O processo inverso é chamado de **glicogenólise**, onde a enzima **fosforilase** catalisa a degradação do glicogénio em sucessivas moléculas de glucose 1-fosfato. Em condições de equilíbrio a fosforilase encontra-se inactiva, permanecendo desta forma o glicogénio sob a forma de polímero armazenado até que as necessidades de glucose e vem a uma activação da enzima. Esta activação pode dar-se de duas maneiras: ou pela acção do **glucagão** ou pela acção da **epinefrina**. Ambas actuam da maneira já referida anteriormente: **activando a adenilciclase que leva à síntese de cAMP que funciona como segundo mensageiro do sinal activando indirectamente a fosforilase**. A epinefrina é secretada quando o sistema nervoso simpático é estimulado por uma necessidade de glucose para metabolismo rápido. O efeito da epinefrina é portanto preparar o corpo para acções de esforço intenso, visto ter a sua principal acção sob o fígado e sob o músculo. O glucagão é uma hormona secretada pelas células alfa do pâncreas quando as concentrações de glucose no sangue caem abaixo de um certo nível. Promove a síntese de cAMP no fígado e a consequente degradação de glicogénio em glucose e a sua libertação na corrente sanguínea.

No caso de a célula necessitar de extrair energia da glucose em vez de a armazenar sob a forma de glicogénio, ocorre a oxidação da molécula a CO_2 . No entanto a quantidade de energia libertada se este processo se desse só num passo seria enorme e como a síntese de ATP não utilizaria toda essa energia, muita seria dissipada e desaproveitada. Desta forma o processo de oxidação de glucose e síntese de ATP acoplada é dividido em passos onde várias moléculas são sintetizadas sequencialmente.

GLICÓLISE



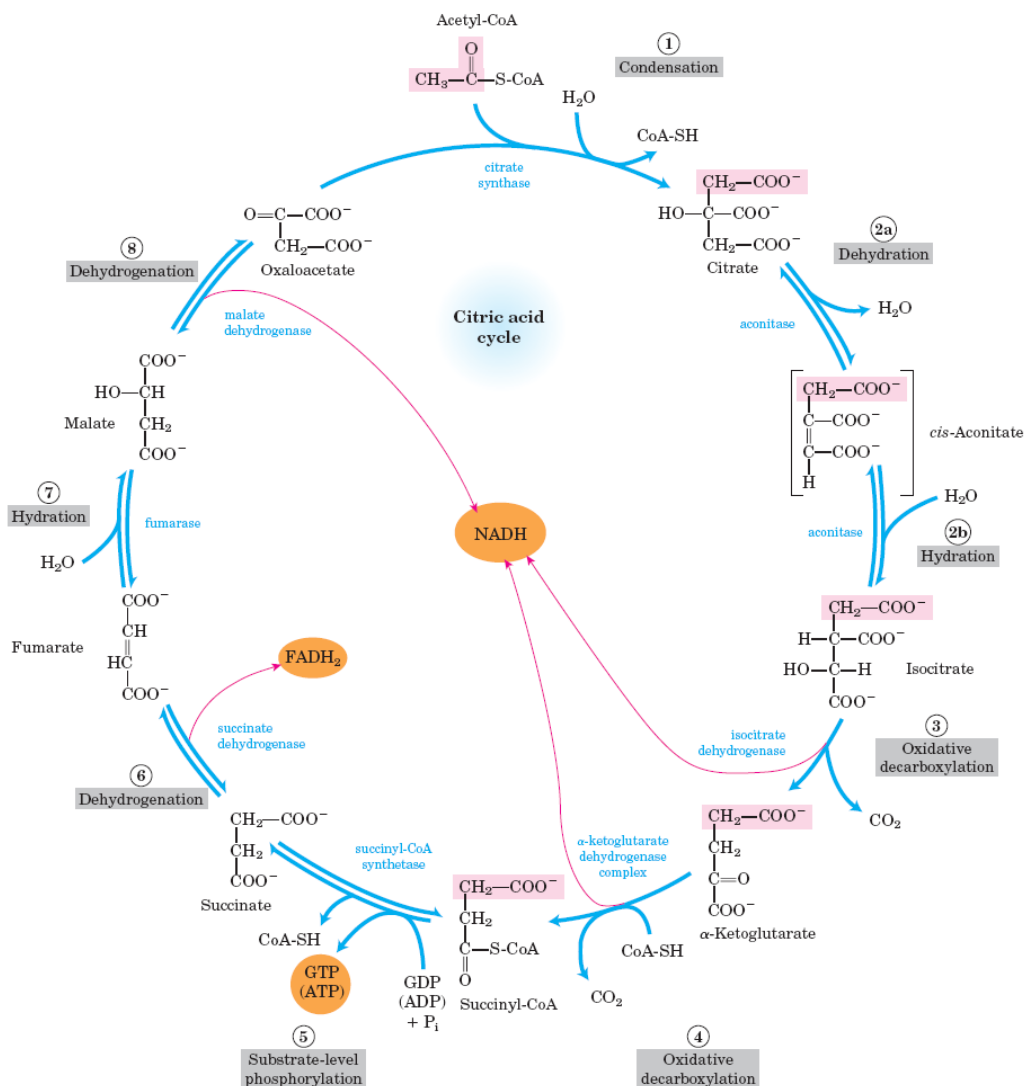


Este processo de remoção de energia por oxidação da glucose começa com um conjunto de reacções denominado de **glicólise onde a molécula de glucose é quebrada em duas moléculas de ácido pirúvico**. O primeiro passo é a passagem da **glucose 6-fosfato a frutose 1,6-difosfato que é posteriormente quebrada em duas moléculas de gliceraldeído 3-fosfato**, cada uma destas funcionando como precursor de uma molécula de **ácido pirúvico**. Apesar da complexidade e do número de reacções apenas uma porção ínfima da energia armazenada na glucose é extraída no processo de glicólise. Por cada passagem de gliceraldeído 3-fosfato a ácido pirúvico **2 moléculas de ATP são formadas**. No entanto no início do processo já **duas tinham sido usadas para activar a glucose e a frutose 6-fosfato**. Desta forma como são degradadas duas moléculas de gliceraldeído 3-fosfato, **o aumento global de ATP na célula após a glicólise é apenas de duas moléculas de ATP**.

O passo seguinte da degradação da glucose é a **conversão do ácido pirúvico em acetil-coA**. Nesta reacção são libertadas moléculas de CO_2 e H^+ . Apesar de não se formar directamente ATP desta passagem a libertação dos protões como produto da reacção de síntese da acetil-coA leva a síntese de 6 moléculas de ATP num passo mais à frente do processo.

CICLO DE KREBS

A acetil-coA entra depois no chamado **ciclo de Krebs** ou do ácido cítrico. Neste conjunto de reacções **a acetil-coA é degradada a CO_2 e H^+ na matriz mitocondrial**. Os protões libertados vão juntar-se aos libertados na passagem do piruvato a acetil-coA nas reservas energéticas que serão mais tarde aproveitadas para a síntese de ATP. **O ciclo inicia-se com o oxaloacetato que reage com a acetil-coA para dar origem ao ácido cítrico. No fim do ciclo o oxaloacetato é regenerado podendo receber mais acetil-coA proveniente dos produtos da glicólise**. Neste ciclo pouco ATP gerado (apenas uma das reacções do ciclo liberta grupo fosfato para o ADP).

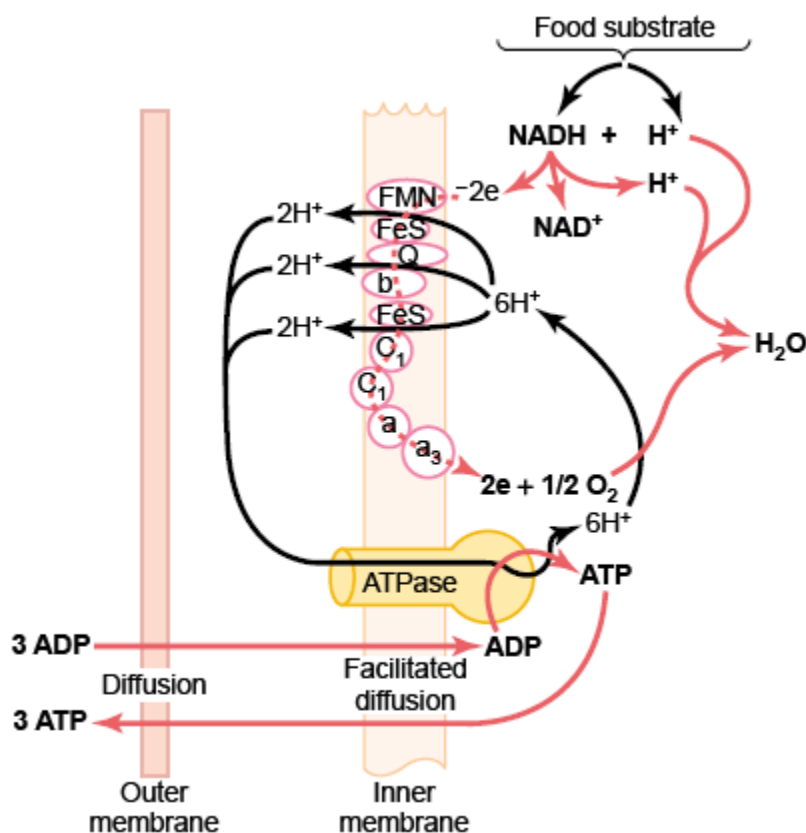


Como tem vindo a ser referido o hidrogénio libertado nas várias reacções é aproveitado para mais tarde ser a base da obtenção de ATP. As enzimas **desidrogenase** são responsáveis por remover os átomos de hidrogénio aos pares dos seus substratos, que depois se ligam ao **NAD⁺** que serve como transportador do hidrogénio removido. Estes são canalizados para os processos de oxidação que se seguem e que libertam grande parte do ATP gerado no catabolismo de glucose. Ainda de notar que todas as reacções em que CO_2 é removido são catalisadas por **descarboxilases**, sendo o gás difundido para fora da célula e transportado para os pulmões onde é subsequentemente expirado.

FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Independentemente da complexidade de todos os processos já referidos, **a síntese de ATP no mecanismo catabólico da glucose é maioritariamente levado a cabo na mitocôndria por oxidação do hidrogénio transportado pelo NADH**. Este é separado num protão e num electrão. Assim o **NAD⁺** é regenerado podendo ser reutilizado nos processos anteriormente referidos como aceitador de hidrogénio. O electrão retirado entram uma cadeia transportadora de electrões (constituintes integrais da membrana interna da mitocôndria) onde cada um dos constituintes pode ser reversivelmente reduzido ou oxidado por aceitar ou ceder electrões. Estes vão sendo passados de transportador em transportador até atingirem um **aceitador final de electrões, o oxigénio**, levando á **síntese de água**. Durante o processo de passagem de electrões, **alguns dos transportadores captam H^+ da matriz**

mitocondrial e bombeiam-no para o espaço intermembranar, gerando um **gradiente electroquímico**. A dissipação deste gradiente por uma **F₀-F₁ ATP-sintetase** embebida na membrana interna da mitocôndria fornece energia suficiente para a síntese de ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico.



O passo final da síntese de ATP por fosforilação oxidativa é o transporte do ATP sintetizado da matriz da mitocôndria para o citoplasma. Este processo dá-se por **difusão facilitada na membrana interna e por difusão simples na membrana externa**. No final de cada degradação de uma molécula de glucose foram-se 38 moléculas de ATP o que representa um **eficiência de 66%**. Os restantes 34% são **libertados sob a forma de calor**.

REGULAÇÃO DO CATABOLISMO DA GLUCOSE

FISIOLOGIA

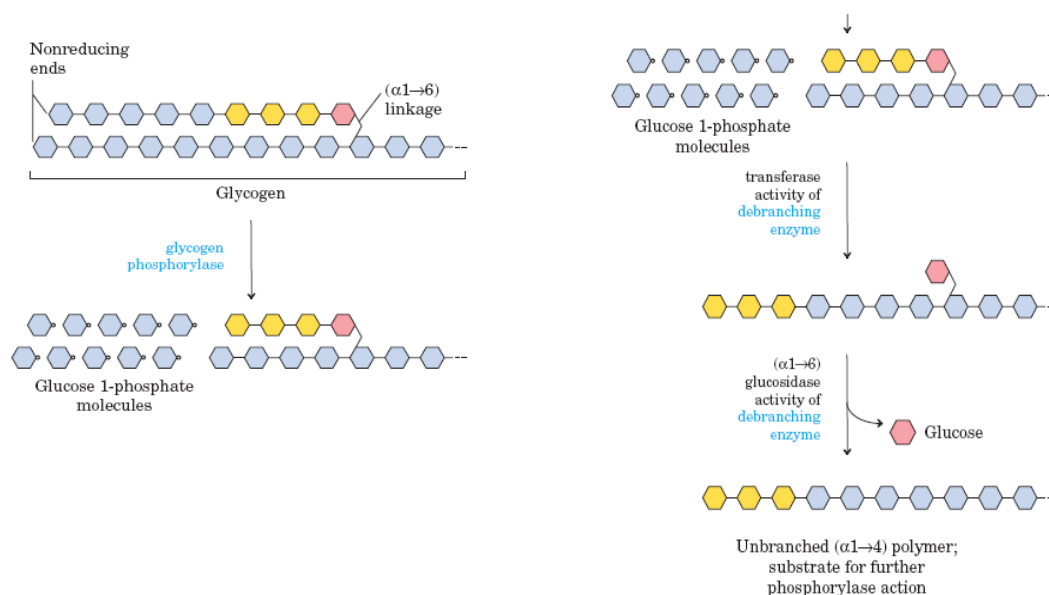
Se a oxidação da glucose continuasse *ad eternum* sem qualquer tipo de regulação, **grande parte da energia que normalmente é utilizada seria desaproveitada visto não ser necessária em nenhum processo**. Desta forma **a glicólise e todos os restantes processos são continuamente controlados em função das necessidades da célula em ATP**. Um dos métodos mais utilizados é a **regulação alostérica** das enzimas (ou seja pela ligação de moléculas em locais diferentes do centro activo da enzima e que alteram a sua actividade enzimática e esse nível) por ATP e ADP, conforme as suas concentrações. Um destes exemplos é a **inibição da fosfofrutocinase**, enzima responsável pela **formação da frutose 1,6-difosfato**, num dos passos iniciais da glicólise, pelo ATP. Ou seja, **quando a concentração de ATP no citoplasma é muito elevada o ATP actua como inibidor da actividade da fosfofrutocinase parando a glicólise (ou diminuindo a sua velocidade)** e portanto **inibindo todos os passos subsequentes do catabolismo da glucose**. Outro controlo na mesma enzima é feito pelo **ião citrato** formado no ciclo de

Krebs que inibe fortemente a acção da fosfofrutocinase. É fácil de entender que através destes processos o nível de ATP da célula permanece quase sempre em níveis normais: quando o ATP na célula atinge um certo nível a síntese de ATP é inibida, mas quando o ATP é novamente reconvertido a ADP ou AMP estes levam à activação da fosfofrutocinase e são reconvertidos novamente em ATP restabelecendo as concentrações iniciais.

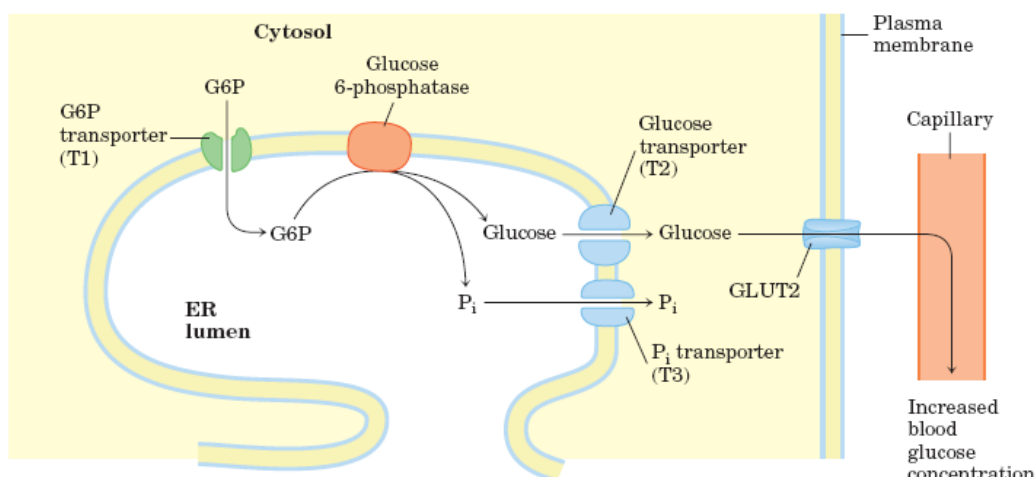
BIOQUIMICA

GLICOGENÓLISE

A enzima **glicogénio fosforilase** catalisa a reacção entre o fosfato inorgânico e uma ligação glicosídica $\alpha 1 \rightarrow 4$ entre duas moléculas de glucose num polímero de glicogénio removendo o monómero terminal sob a forma de **glucose 1-fosfato**. Quando se atinge uma ligação $\alpha 1 \rightarrow 6$ onde se formam ramos na molécula de glicogénio a fosforilase não é capaz de actuar sendo substituída pela **glucotransferase**.



A glucose 1-fosfato resultante pode ser transformada em glucose 6-fosfato pela acção da **fosfoglucomutase** (mutases são enzimas que catalisam a passagem de um grupo funcional de um local da molécula para outro). A glucose 6-fosfato pode entrar no processo de glicólise e servir como substrato energético para a célula (no caso dos músculos). No caso do **fígado** a **quebra do glicogénio não tem como objectivo a energia mas sim a libertação de glucose para o sangue quando o nível de glicemia (concentração de glucose no sangue) desce entre as refeições**. Este processo requer a acção da glucose **6-fosfatase** (fosfatases são enzimas que removem grupos fosfato de moléculas), uma proteína integral da membrana do retículo endoplasmático. A glucose 6-fosfato é transportada para o lúmen do RE por um transportador específico (**T1**) onde é hidrolisada, sendo o grupo fosfato e a molécula de glucose reenviados para o citosol por transportadores específicos. Uma vez no citosol e sem o marcador que a retinha no interior da célula a glucose é transportada para fora pela proteína integral da membrana plasmática GLUT2. O enclausuramento da enzima no RE protege a glucose 6-fosfato no citoplasma que pode assim entrar em glicólise quando necessária.



GLICOGÉNESE

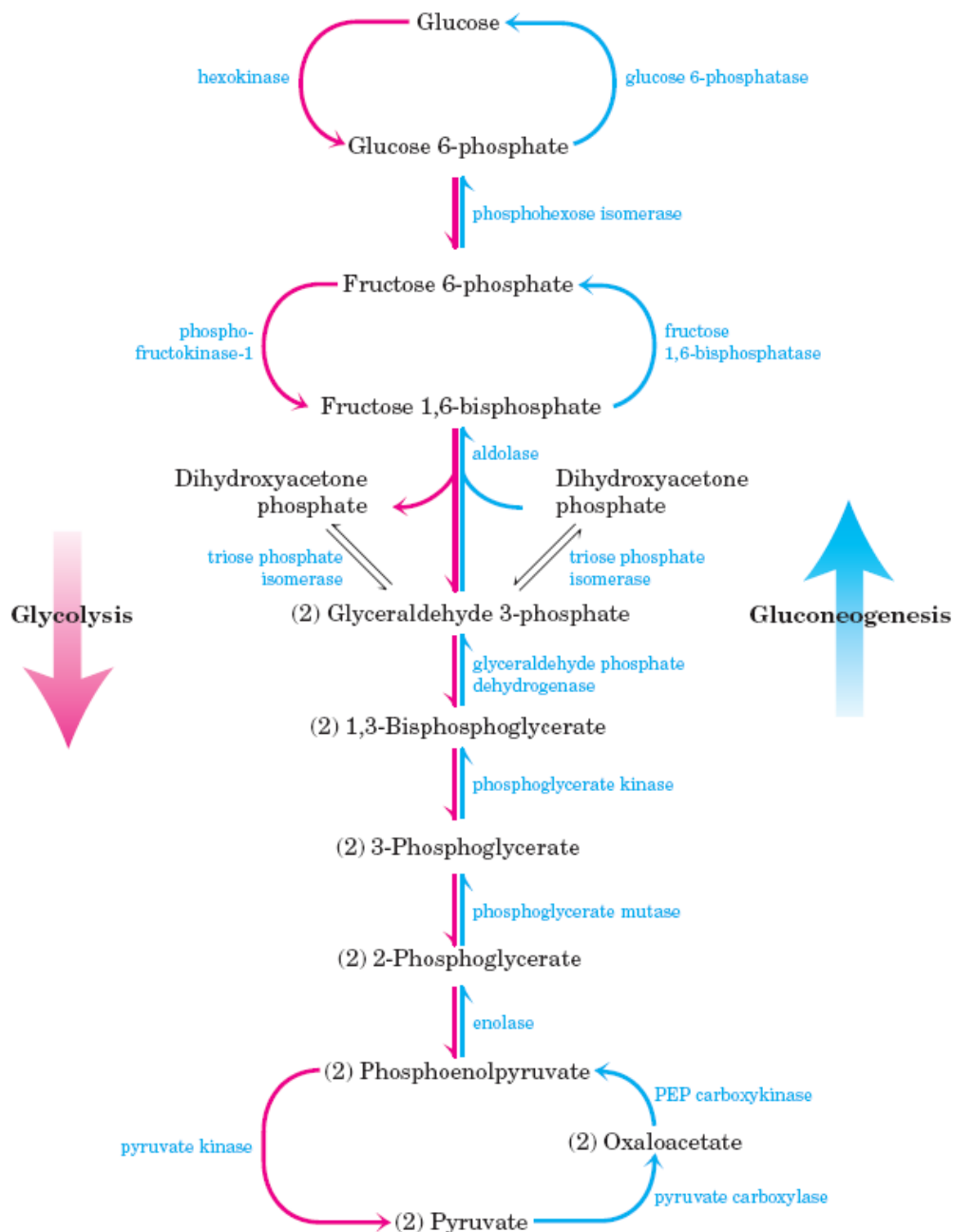
O ponto de partida para a síntese de glicogénio é a glucose 6-fosfato, obtida a partir da glucose livre por acção das enzimas hexocinase I e II, ou glucocinase no fígado. O primeiro passo é a passagem de glucose 6-fosfato a **glucose 1-fosfato** por acção da fosfoglucomutase. Este produto é depois utilizado como reagente com uma molécula de UDP que serve de transportadora de glucose 1-fosfato para o polímero crescente (por acção da UDP-glucose pirofosfatase). A reacção em que a UDP-glucose transfere o seu resíduo de glucose para a cadeia crescente de glicogénio é catalisada pelo **glicogénio sintetase**, apenas para ligações 1→4. Para ligações 1→6 a **amilo-transglicolase** serve como catalisadora. O efeito da existência de ramos na molécula de glicogénio (resultado da acção da amilo-transglicolase) é tornar a molécula mais solúvel e aumentar o número de terminais por onde a glicogénio fosforilase e a glicogénio sintetase podem levar a cabo as suas respectivas funções. O início da síntese de uma nova cadeia de glicogénio é permitida pela existência de um primer glicosídico que funciona também como enzima catalisadora do início da síntese do polímero crescente, denominada de glicogenina. Esta mantém-se na molécula de glicogénio mesmo depois de terminada a função representando um dos terminais da mesma.

REGULAÇÃO GLICOGÉNESE VS. GLICOGENÓLISE

A regulação dos vários processos de armazenamento de glucose ou de quebra da mesma para obtenção de energia resultam da necessidade do corpo humano manter um estado de **homeostasia**, ou seja, manter todos os processos biológicos mais ou menos ajustados conforme as suas necessidades. Este equilíbrio é constantemente perturbado e são estas perturbações que exigem a existência de mecanismos de regulação nos variados processos biológicos que permitam restabelecer o estado inicial de homeostasia.

A seguir à necessidade de manter o DNA seguro de danos, não há nada mais importante para a célula do que manter constante a sua concentração e reservas de ATP. Praticamente todas as enzimas que utilizam ATP tem valores de K_m por volta dos 0.1 e os 1mM, enquanto a concentração de ATP normal na célula é de cerca de 5mM. Se esta concentração diminuir drasticamente estão para grande parte das reacções $[ATP] \ll K_m$ o que leva a que a velocidade das reacções catalisadas (directamente proporcional a $[ATP]$ para $[ATP] \ll K_m$) diminua substancialmente, levando a um cessar de muitas das actividades celulares. Outra maneira de ver este problema é analisar o rácio ATP/ADP da célula, parâmetro para o qual a célula desenvolveu variados mecanismos regulatórios. Ainda mais do que tudo isto a

concentrações intracelular de AMP é o indicador mais sensível do estado energético da célula (visto uma queda ligeira na [ATP] se reflectir num aumento relativo muito superior em [AMP]). Um dos principais alvos do AMP é a **proteína-cinase dependente de AMP (AMPK)** que responde a um aumento na [AMP] aumentando o transporte de glucose e activando a glicólise e a oxidação de ácidos gordos, suprimindo todos os processos energeticamente desfavoráveis, como, por exemplo os processos de síntese.



Para além da concentração de AMP outros factores devem ser alvo de regulação: a optimização da eficiência da utilização de substratos energéticos, impedindo a operação simultânea de processos opostos (p.e. **glicólise e gluconeogénese**); a divisão apropriada dos substratos disponíveis por vias alternativas (como a **glicólise e a pentose-fosfato**); escolha do combustível adequado para as diferentes necessidades do organismo (**carboidratos vs. ácidos gordos vs. proteínas**); desligar vias metabólicas quando os seus produtos se acumulam em excesso.

RESPOSTA A ALTERAÇÕES NA CONCENTRAÇÃO DE METABOLITOS

Mesmo pequenas variações na concentração de um substrato ou produto podem levar a grandes variações na extensão da reacção podendo mesmo alterar a direcção da mesma. Em várias reacções da glicólise por exemplo os valores de Q e Keq são muito próximos levando a este estado de quase-equilíbrio, facilmente revertível mesmo por pequenas mudanças. No entanto na reacção catalisada pela fosfofrutocinase-1 (PFK-1) a Keq é cerca de 1000 enquanto o quociente reacctional numa célula em condições normais não ultrapassa os 0.1. Estes dados podem parecer contraditórios no entanto é a existência deste estado extremamente afastado do equilíbrio que permite que o processo que dá início à glicólise aconteça. **A CÉLULA NÃO PODE PERMITIR QUE ESTA REACÇÃO ATINJA EQUILÍBRIO:** a concentração de frutose 1,6-bifosfato iria aumentar exponencialmente levando ao caos osmótico na célula. Um exemplo ainda mais perceptível é o da reacção $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}$. Se esta reacção atingisse o equilíbrio quase todo o ATP seria convertido em ADP e esta molécula perderia todo o potencial energético que a caracteriza. É portanto essencial que as enzimas que catalisam a quebra do ATP sejam fortemente reguladas para que [ATP] permaneça sempre em níveis aceitáveis sem que sejam esgotadas as reservas.

Existem várias maneiras de regular a actividade de uma enzima. Como a regulação da tradução nos ribossomas é um processo lento a regulação dá-se mesmo ao nível do complexo proteico quer por regulação alostérica quer por alterações covalentes do mesmo. A principal alteração covalente é a fosforilação e desfosforilação de enzimas, que altera as interacções electrostáticas e leva a uma alteração da conformação da proteína que pode expor ou esconder o sítio activo, acelerando ou retardando o processo catalisado pela enzima. A regulação alostérica é feita por ligação de um substrato a um local específico que não o sítio activo à enzima que leva à activação ou desactivação da mesma pelo mesmo efeito da alteração covalente. Outra forma de regulação enzimática é alterar a disponibilidade do substrato necessário para a reacção (p.e. a hexocinase que pode ser controlada impedindo a glucose de entrar na célula)

Como foi já referido o processo de gluconeogénese e o processo de glicólise são quase a versão invertida um do outro. No entanto certos passos, nomeadamente os passos onde existe consumo de ATP, são irreversíveis pelo que diferentes enzimas têm que catalisar a mesma reacção nos processos opostos. Por exemplo, na glicólise o PFK-1 regula a passagem de frutose 6-fosfato a frutose 1,6-difosfato. A reacção oposta na gluconeogénese com síntese de ATP é catalisada pela Frutose biofosfatase-1 (FBP-1). Se ambas as reacções fossem levadas a cabo em simultâneo o resultado seria que o ATP gasto na glicólise fosse regenerado na gluconeogénese para voltar a ser utilizado na glicólise, sem qualquer tipo de trabalho livre criado: o ATP não seria armazenado mas sim continuamente reutilizado. Desta forma é importante que a regulação metabólica controle os momentos em que a célula se encontra em glicólise e aqueles em que se encontra em gluconeogénese para evitar ciclos fúteis como este.

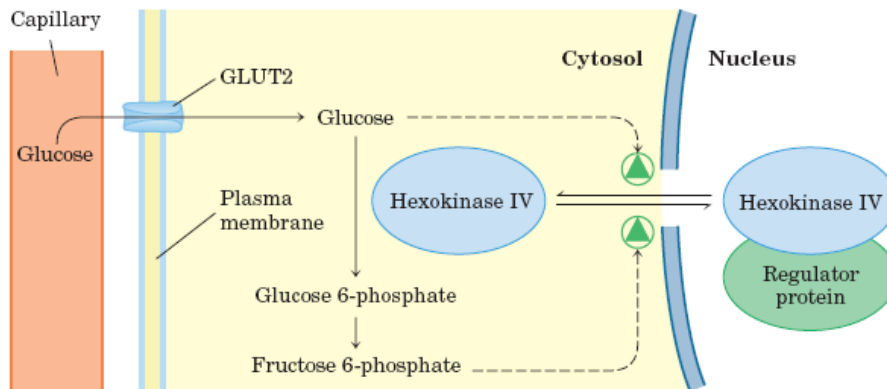
REGULAÇÃO DA GLICÓLISE

HEXOCINASE I E II

A regulação da glicólise é um bom ponto para começar a analisar os mecanismos referidos. A hexocinase, que catalise a passagem da glucose a glucose 6-fosfato e dá início portanto à via glicolítica, actua geralmente numa velocidade próxima à máxima pois a quantidade de glucose que geralmente entra nas células é muito superior ao nível de saturação da enzima, sendo também controlada alostericamente pelo seu produto. Esta regulação dá-se por repressão da sua actividade na presença de

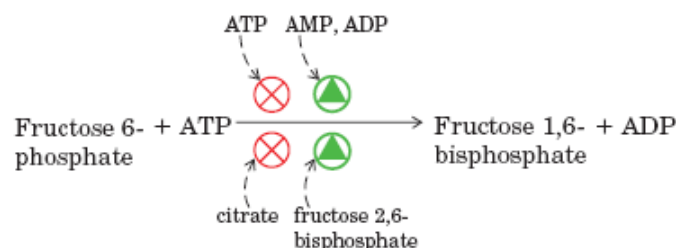
concentrações elevadas de **glucose 6-fosfato**, ou seja, quando o musculo começa a acumular muito produto a hexocinase é inibida e o passo inicial é reprimido, levando ao restabelecer do estado inicial de equilíbrio.

GLUCOCINASE AKA HEXOCINASE IV



No caso da **glucocinase** do fígado o processo é um pouco diferente. Como as células do fígado possuem transportadores específicos para a glucose (**GLUT-2**) que são bastante eficientes, a actividade da enzima pode ser directamente regulada pelo nível de glucose da célula sem necessidade de utilização da glucose 6-fosfato. Desta forma o nível de saturação da glucocinase é muito superior ao das hexocinases restantes. Quando o nível de glucose é elevado a glucocinase torna-se mais e mais activa, visto não atingir o nível de saturação mesmo para elevadas concentrações de glucose. **A glucocinase é inibida pela ligação reversível de uma proteína reguladora específica do fígado**. Esta ligação é muito **mais forte quando a enzima é alostericamente activada pela frutose 6-fosfato**. A glucose compete com a frutose 6-fosfato pela ligação no local alostérico e a sua ligação inibe a ligação da proteína reguladora, **diminuindo o índice de inibição da glucocinase**. A inibição da glucocinase ocorre entre as refeições quando os níveis de glucose na célula diminuem e a frutose 6-fosfato ganha a batalha pela ligação no local alostérico, permitindo que o fígado não compita com os outros órgãos pela utilização da glucose remanescente no sangue. Esta enzima não é inibida pela glucose 6-fosfato podendo portanto continuar activa mesmo que as restantes hexocinases estejam inactivas.

FOSFOFRUTOCINASE I (PFK I)

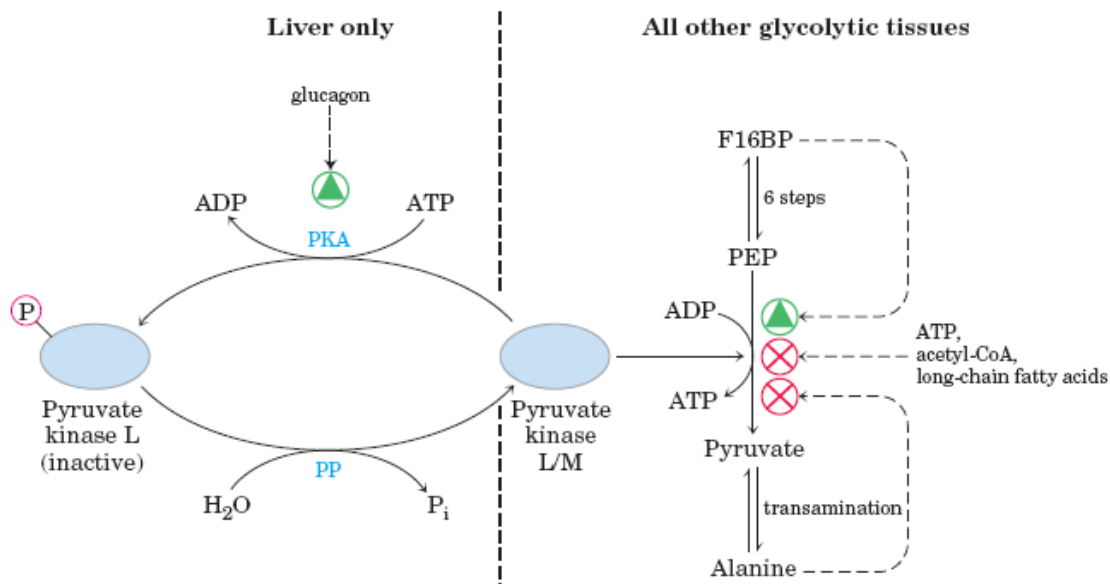


A fosfofrutocinase catalisa o passo irreversível que liga a glucose irreversivelmente ao processo da glicólise. Quando a [ATP] intracelular sobe acima de um certo nível, o ATP actua como inibidor alostérico ligando-se à enzima e diminuindo a sua afinidade para a frutose 6-fosfato. O ADP e o AMP actuam alostericamente sobre a mesma enzima levando à libertação do ATP e parando a sua inibição. O ião

citrato, intermediário chave na oxidação aeróbia de piruvato, ácidos gordos e aminoácidos, actua aumentando o efeito inibidor do ATP por interacção alostérica, diminuindo ainda mais o fluxo de glucose que entra em glicólise. O mais intenso regulador alostérico da enzima é a **frutose 2,6-difosfato (NÃO CONFUNDIR COM FRUTOSE 1,6-DIFOSFATO)** que actua como um potente activador da enzima.

PIRUVATO CINASE

A **piruvato cinase** catalisa a síntese de ATP por desfosforilação do **fosfoenolpiruvato a piruvato**. Esta enzima é inibida alostericamente por altas concentrações de ATP, acetil-coA e longas cadeias de ácidos gordos. Mais à frente será visto que entre refeições o pâncreas secreta glucagão como forma de aumentar o nível de glucose circulante. Os receptores de glucagão na célula conduzem à estimulação da síntese de cAMP a partir de ATP pela adenil-ciclase. O cAMP funciona como activador de uma proteína-cinase que actua **fosforilando a piruvato-cinase e inactivando-a**. Dessa forma a libertação de glucagão pelo pâncreas inibe a utilização de glucose pelo fígado como substrato energético, impedindo a formação de piruvato. A glucose é assim libertada para ser utilizada por outros órgãos como o **cérebro**. No caso dos músculos a actividade da epinefrina também leva à síntese de cAMP mas neste caso a degradação de glicogénio é o processo activado.



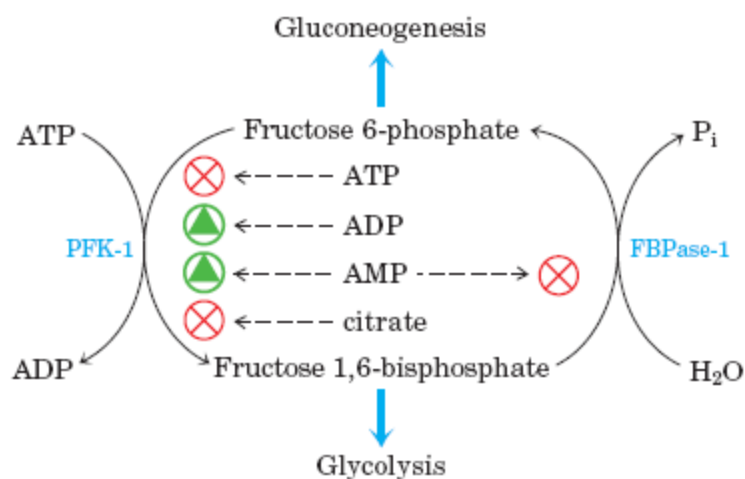
REGULAÇÃO DA GLUCONEOGÉNESE

PIRUVATO CARBOXILASE E PIRUVATO DESIDROGENASE

Quando os ácidos gordos se encontram em grande quantidade a sua degradação por **beta oxidação** na mitocôndria resulta em elevadas concentrações de acetil-coA. A **acetil-coA funciona como activador alostérico da piruvato carboxilase**, responsável pela passagem de **piruvato a oxaloacetato** (posteriormente **descarboxilado e fosforilado a fosfoenolpiruvato** que pode entrar em **gluconeogénese**) e como desactivador da **piruvato desidrogenase**, responsável pela **passagem de piruvato a acetil-coA**. Quando as necessidades energéticas da célula estão a ser atingidas a acumulação de NADH em relação a NAD^+ inibe o ciclo de Krebs, levando a uma **acumulação de acetil-coA**, que tem como resultado as regulações acima referidas, levando a uma **canalização do piruvato para a gluconeogénese**.

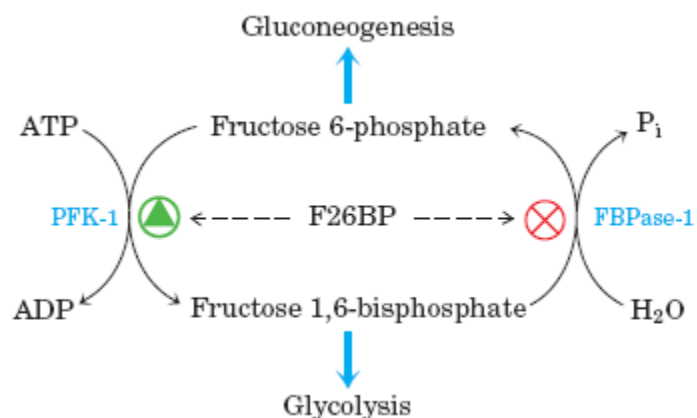
FRUTOSE BIFOSFORILASE 1 (FBP-1)

A **FBP-1**, que catalisa a passagem de frutose 1,6-difosfato a frutose 6-fosfato, é altamente inibida pelo **AMP**, dum modo recíproco e antagónico ao do controlo da **PFK-1** no processo de glicólise. Desta forma apenas um de dois processos opostos pode acontecer, sem que o seu acontecimento simultâneo seja possível.



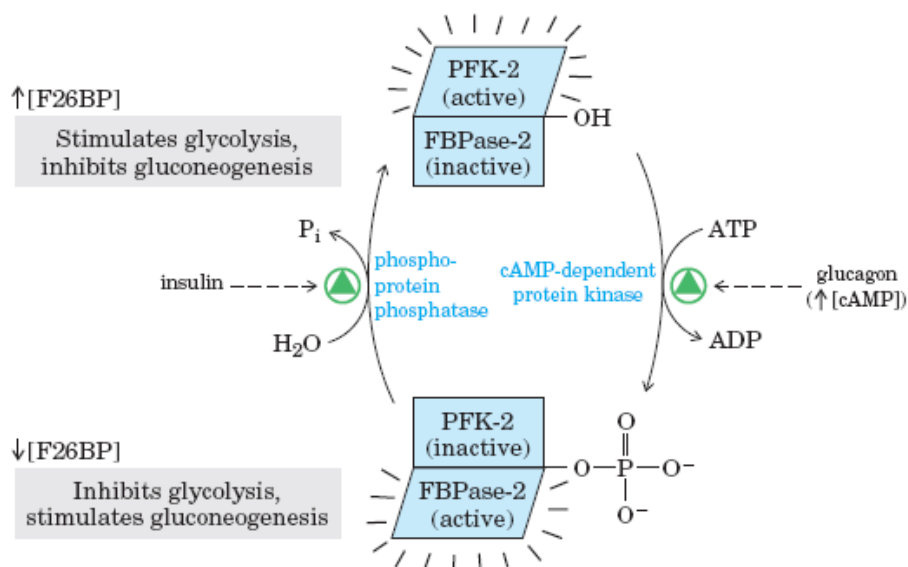
FRUTOSE 2,6 BIFOSFATO COMO POTENTE REGULADOR

A **frutose 2,6-bifosfato** activa a **PFK-1** por ligação alostérica que aumenta a sua afinidade com o substrato respectivo, a **frutose 6-fosfato**, e diminuindo a afinidade com os seus inibidores alostéricos, o **ATP** e o **ião citrato**. Ao mesmo tempo funciona como um potente inibidor da actividade da **FBP-1** fazendo com que **a glicólise se dê quase na totalidade, em detrimento da gluconeogénese**. A **PFK-1** é praticamente inactiva na ausência de frutose 2,6-bifosfato.



A questão surge agora de como é que a célula pode usar este composto como regulador se ele não é um intermediário nem da glicólise nem da gluconeogénese. Por outro lado é um composto cuja concentração intracelular é controlada pela quantidade de glucagão no sangue, que aumenta quando o nível de glicemia diminui. **A frutose 2,6-bifosfato é sintetizada por acção da PFK-2 e quebrada por acção da FBP-2 a partir da frutose bifosfato que são duas subunidades funcionais a mesma proteína.** Como já

foi referido o glucagão activa a síntese de cAMP a partir de ATP, e este reage com a proteína bifuncional **fosforilando-a**. Este processo **aumenta a sua função FBP-2** e **inibe a sua função PFK-2**, levando a uma diminuição na extensão do processo glicolítico e num aumento da extensão do processo de gluconeogénese. Desta forma **mais glucose se encontra disponível no fígado para libertação para a corrente sanguínea**. **O efeito da insulina sobre o complexo bifuncional é exactamente o oposto.**



ANAEROBIOSE

Ocasionalmente o oxigénio torna-se escasso inibindo o processo de fosforilação oxidativa onde funciona como aceitador final de electrões. No entanto mesmo nestas condições uma certa quantidade de energia é retirável das moléculas de piruvato resultantes da glicólise, energia anaeróbia. **Esta energia provém da redução do piruvato a ácido láctico por acção do NADH, regenerando o NAD⁺ que pode assim reentrar na glicólise.** Em condições anaeróbias o ácido láctico assim sintetizado difunde rapidamente para fora das células o que permite que a reacção de glicólise continue por vários minutos (seria impossível continuar se o NAD⁺ não fosse regenerado na redução do piruvato, pois não existiria aceitador para o hidrogénio retirado nas reacções da glicólise e o processo seria parado).

Quando o oxigénio volta a estar disponível depois de um período de metabolismo anaeróbio o lactato é rapidamente reconvertido em piruvato, NADH e H⁺. Grandes porções são imediatamente oxidadas gerando enormes quantidades de ATP. Este excesso de ATP provoca depois uma reconversão do piruvato em excesso para glucose. Grande parte deste processo é levado a cabo no **fígado que converte o lactato em glucose** que é posteriormente transportado para as células e reconvertido em glicogénio. A este processo dá-se o nome de **ciclo de Cori**.

VIA DA PENTOSE-FOSFATO

Apesar de nos termos centrado quase a 100% no processo glicolítico de degradação de glucose este não é o único método de degradação da glucose e obtenção de energia. **Outro mecanismo importante é a chamada via da pentose-fosfato** que é responsável por até 30% da quebra de glucose no fígado e nas células do tecido adiposo. Esta via é importante pois **é capaz de fornecer energia independentemente de todas as enzimas do ciclo de Krebs, podendo corrigir anormalidades na constituição enzimática da célula.** É também importante por fornecer **metabolitos para muitos dos processos anabólicos da célula.**

A base química da via pentose fosfato não será vista em pormenor. No entanto o mais importante a reter é que por cada seis moléculas de glucose que entram na via pentose fosfato apenas uma é metabolizada enquanto as outras cinco reentram num ciclo que leva a síntese de variados intermediários que podem ser utilizados em diferentes processos metabólicos. Por sucessivas repetições do ciclo toda a glucose acabará convertida em CO₂ e hidrogénio, que pode entrar em fosforilação oxidativa e formar ATP ou então ser utilizado na síntese de gorduras ou outras substâncias. Neste último caso o hidrogénio libertado a via da pentose-fosfato não é libertado para o NAD⁺ mas sim para um outro transportador denominado **NADP⁺**, reduzido a **NADPH** que é utilizado na síntese de gorduras a partir de carboidratos.

Quando a via glicolítica para utilização de glucose é desacelerada a via pentose-fosfato permanece activa para quebrar qualquer quantidade de glucose que continue a ser transportada para as células, e, através o NADPH, para sintetizar gorduras a partir da acetil-coA. Esta é outra das formas de armazenar a energia da glucose: convertê-la em ácidos gordos e armazená-los sob a forma de gordura. Preferencialmente a glucose é armazenada sob a forma de glicogénio, mas as células têm um limite de saturação para o armazenamento deste polímero. Quando o limite está prestes a ser atingido a glucose que continua a entrar na célula é convertida em gordura no fígado e nas células do tecido adiposo e é armazenada posteriormente no tecido adiposo.

GLUCONEOGENESE

Quando as reservas de glucose no corpo começam a esgotar-se, novas moléculas podem ser sintetizadas a partir de lípidos (nomeadamente do grupo glicerol) e aminoácidos. Este processo é denominado de **gluconeogénese**, especialmente importante na prevenção da descida drástica da quantidade de glucose no sangue durante o jejum. Este facto é importante visto tecidos como o cérebro e as hemácias terem como substrato primário a glucose, tendo portanto de ter glucose disponível nas horas entre as refeições. O fígado tem um papel importante nesta regulação levando a cabo os processos de glicogenólise e gluconeogénese (especialmente em aminoácidos e lactato) como meios de produzir glucose entre refeições. Cerca de 60% dos aminoácidos presentes no corpo podem ser convertidos em glucose (sendo convertidos em piruvato ou outros compostos de carbono que podem ser eventualmente convertidos em glucose; o glicerol dos ácidos gordos é também convertível) enquanto os restantes 40% possuem uma estrutura tridimensional que torna impossível tal transformação. O processo de gluconeogénese é activado pela diminuição da concentração de carboidratos nas células ou no sangue. Nesta situação uma hormona denominada de cortisol começa a ser produzida em grandes quantidades. O cortisol mobiliza proteínas de praticamente todas as células para a corrente sanguínea sendo grande parte delas imediatamente absorvidas, degradadas em aminoácidos que são posteriormente desaminados e convertidos em glucose. O processo de gluconeogénese é portanto muito favorecido pela segregação de hormonas glucocorticóides.

De um ponto de vista mais químico é importante reter que a gluconeogénese e a glicólise não são processos exactamente inversos. Isto deve-se ao facto de a actividade de três enzimas da glicólise ser irreversível, ou seja, a reacção inversa não é catalizável por essas enzimas. Desta forma as actividades da hexocinase (glucose → glucose 6-fosfato), a fosfofrutocinase (frutose 6-fosfato → frutose 1,6-difosfato) e a piruvato cinase (fosfoenolpiruvato → piruvato) não são utilizadas na gluconeogénese. No entanto a regulação do processo de gluconeogénese dá-se ao mesmo nível do da glicólise. Em vez da fosfofrutocinase existe a frutose 1,6-bifosfatase que é regulada alostericamente como já foi visto numa maneira análoga à da fosfofrutocinase. Não é muito difícil imaginar que os dois processos são antagónicos, ou seja, ocorrem apenas um de cada vez. Seria uma perda de recursos (nomeadamente energia) se ambos os processos fossem promovidos a altas velocidades em simultâneo. A regulação

alostérica e covalente (fosforilação) regula os processos de tal forma que quando a velocidade da gluconeogênese sobe então a da glicólise desce e vice-versa.

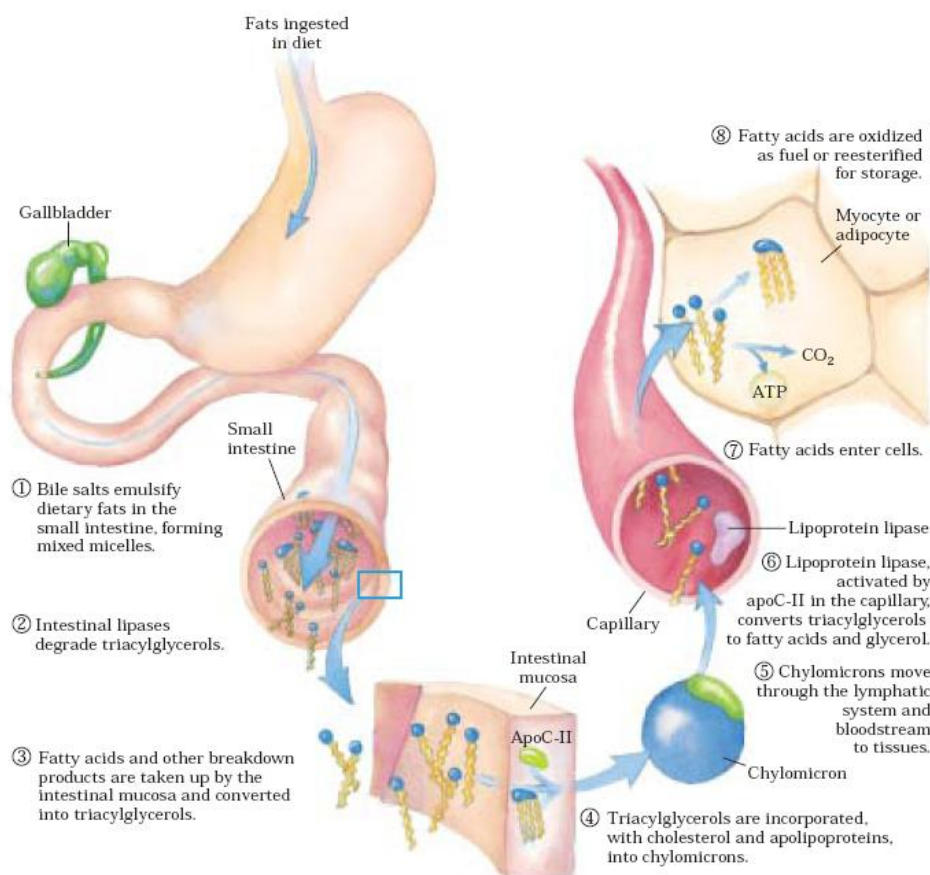
METABOLISMO DE LÍPIDOS

INTRODUÇÃO

Vários compostos no corpo humano são considerados lípidos: **triglicerídeos, fosfolípidos, colesterol**, etc. Quimicamente a base de triglicerídeos e fosfolípidos são longas cadeias de carbono denominadas de **ácidos gordos**. O **colesterol** apesar de não possuir cadeias de ácidos gordos possui um núcleo sintetizado a partir de moléculas afins, fornecendo-lhe as características físico-químicas de um lípido. Os triglicerídeos são utilizados como fonte de energia, função partilhado maioritariamente com os carboidratos, sendo sobre eles que recairá o estudo neste capítulo.

Todos os triglicerídeos têm uma composição química muito semelhante, consistindo numa **cabeça de glicerol e três cadeias de ácidos gordos**. São as variações na composição em ácidos gordos que distinguem os diferentes triglicerídeos e também o seu poder energético.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS NOS FLUIDOS CORPORAIS



Após a digestão **quase todos os lípidos são absorvidos ao nível do epitélio intestinal para a linfa**. Durante a digestão e antes desta passagem os triglicerídeos são convertidos em monoglicerídeos e ácidos gordos que, após o transporte para a linfa, são reconvertidos em novas moléculas de triglicerídeos os quais são empacotados juntamente com **colesterol** da dieta e **proteínas** específicas sob a forma de pequenas gotículas (no entanto suficientemente grandes para mesmo com pequenas concentrações alterarem a

cor do plasma sanguíneo poucas horas após uma refeição) denominadas **quilomicrons**. Uma pequena quantidade de **apoproteína B** encontra-se adsorvida à superfície externa dos quilomicrons o que faz com que a restante proteína se encontre nas vizinhanças aquosas o que aumenta a estabilidade da suspensão dos quilomicrons e evita a sua aderência às paredes dos vasos linfáticos. Também na superfície das lipoproteínas encontram-se pequenas quantidades de **Apoproteína C-II (ApoC-II)** que tem como função a **ativação da lipoproteína lipase no epitélio dos vasos sanguíneos que promove a síntese de ácidos gordos e glicerol a partir de triglicerídeos**.

Grande parte do colesterol e dos fosfolípidos absorvidas ao nível do tracto gastrointestinal entram nos quilomicrons, pelo que a composição destes últimos não se reduz somente a triglicerídeos. Estes são transportados pela linfa até zonas específicas onde são libertados na corrente sanguínea. Quando o sangue carregando os quilomicrons passa pelos músculos ou pelo tecido adiposo a enzima extracelular **lipoproteína-lipase** (activa nas paredes dos capilares e segregada pelo fígado e pelo tecido adiposo) hidrolisa os triglicerídeos dos quilomicrons assim que estes entram em contacto com o endotélio capilar, libertando assim os ácidos gordos e o glicerol. Os ácidos gordos difundem imediatamente pela membrana visto serem altamente miscíveis com esta, sendo reconvertidos em triglicerídeos novamente no citoplasma (com o glicerol a ser fornecido por outros processos metabólicos). A lipase também actua sobre os fosfolípidos levando à libertação de ainda mais ácidos gordos.

Os quilomicrons remanescentes, desprovidos da maioria dos seus triglicerídeos mas contendo ainda **colesterol** e **apoproteínas**, viajam no sangue até ao fígado, onde são absorvidos por endocitose mediada por receptores para as suas apoproteínas. Os triglicerídeos que entram no fígado por esta via podem ser oxidados para produção de energia ou podem servir como precursores de corpos cetónicos.

Quando a gordura armazenada no tecido adiposo é necessária noutra parte do corpo como fonte de energia esta deve ser transportada sob forma de ácidos gordos livres (após hidrólise de triglicerídeos armazenados). Esta **hidrólise é promovida** por dois tipos de estímulos: quando a quantidade de glucose disponível nas células do tecido adiposo é insuficiente então o **α -glicerofosfato** proveniente da degradação glucose também se encontra em pequenas quantidades. Como resultado de forma a repor as concentrações de glicerol a hidrólise de triglicerídeos é promovida. Outra forma de controlo da hidrólise de triglicerídeos é a **ativação de uma lipase controlada por hormonas secretadas pelas glândulas endócrinas**.

Quando abandonam as células para a corrente sanguínea **os ácidos gordos ionizam no plasma e ligam-se à albumina passando a ser designados por ácidos gordos livres ou não esterificados**. Apesar de apenas pequenas quantidades de ácidos gordos livres se encontrarem em circulação contínua como a velocidade de troca com as células é muito elevada (metade de todos os ácidos gordos circulantes são trocados em apenas 2 ou 3 minutos) e como os processos que controlam a velocidade da utilização de lípidos são os mesmos que controlam a sua passagem para a corrente sanguínea (ou seja quando muitos ácidos gordos são libertados para a corrente sanguínea também muitos ácidos gordos são incorporados nas células para processos catabólicos) a quantidade de ácidos gordos circulantes acaba por não ser um factor muito importante para a sua utilidade.

Após a remoção dos quilomicrons da corrente sanguínea, os restantes lípidos no plasma agregam-se na forma de **lipoproteínas**: pequenas partículas (muito mais pequenas que os quilomicrons) compostas por triglicerídeos, fosfolípidos, colesterol e proteínas que podem variar na sua composição. Assim e conforme a sua densidade as lipoproteínas podem ser classificadas em: **VLDL (very low density lipoproteins) com altas concentrações de triglicerídeos e moderadas concentrações de colesterol e fosfolípidos; IDL (intermediate density lipoproteins) com altas concentrações de colesterol e fosfolípidos; LDL (low density lipoproteins) com altíssimas concentrações de colesterol e**

moderadamente elevadas concentrações de fosfolípidos e HDL (high density lipoproteins) que contêm uma elevada porção proteica (aproximadamente 50%) e muito menores concentrações de colesterol e fosfolípidos. As IDL são sintetizadas a partir das VLDL por remoção de triglicerídeos, o mesmo mecanismo utilizado para passar de IDL a LDL. Praticamente todas as lipoproteínas são sintetizadas no fígado, juntamente com triglicerídeos, colesterol, fosfolípidos, enquanto que algumas HDL são sintetizadas ao nível do epitélio intestinal aquando da absorção de ácidos gordos. A função principal das lipoproteínas é o transporte dos seus componentes lipídicos na corrente sanguínea. As VLDL transportam triglicerídeos sintetizados no fígado para o tecido adiposo onde serão armazenados enquanto que as outras lipoproteínas estão ligadas ao transporte de colesterol e fosfolípidos para todo o corpo.

DEPÓSITOS DE GORDURA

Como já tem vindo a ser referido existem dois locais principais de armazenamento de lípidos: o **fígado** e o **tecido adiposo**. O tecido adiposo é constituído por células que armazenam até 95% do seu volume total apenas em triglicerídeos. Estes encontram-se invariavelmente em forma líquida. Quando os tecidos são expostos a frio prolongado as cadeias de ácidos gordos dos triglicerídeos, num período de tempo de semanas, tornam-se progressivamente ou mais curtos ou mais insaturados de modo a baixar o seu ponto de fusão e a mantê-los no estado líquido. Este facto é particularmente importante pois **apenas a forma líquida dos triglicerídeos é hidrolisável e transportada das células.**

As principais funções do **fígado** no metabolismo de lípidos são a degradação de ácidos gordos em pequenos componentes que podem ser utilizados para obtenção de energia, a síntese de triglicerídeos a partir de carboidratos e, mais raramente, de proteínas, e a síntese de outros lípidos (fosfolípidos e colesterol) a partir de ácidos gordos. Grande quantidade de triglicerídeos são observáveis no fígado durante a fase inicial de um jejum prolongado, em indivíduos que sofram de diabetes mellitus ou em qualquer outra condição em que lípidos sejam utilizados como fonte principal de energia em vez de carboidratos. Em qualquer destas condições grandes quantidades de triglicerídeos são recrutados ao tecido adiposo, transportados como ácidos gordos livres e novamente depositados como triglicerídeos no fígado para serem degradados. Assim em condições normais a quantidade total de triglicerídeos no fígado é determinada pela extensão dos processos de degradação de lípidos no organismo. Outro processo levado a cabo pelo fígado é a insaturação de ácidos gordos que podem depois ser distribuídos pelas células onde forem mais necessários. Este processo é levado a cabo por **desidrogenases específicas.**

SÍNTESE DE ATP A PARTIR DE TRIGLICERÍDEOS

O primeiro passo na utilização de triglicerídeos como fonte de energia é a sua hidrólise em ácidos gordos e glicerol sendo estes seguidamente endereçados para as células activas onde serão oxidados. Quase todas as células, com excepção do cérebro e das hemácias, podem utilizar ácidos gordos como fonte de energia. O glicerol que entra nas células é imediatamente convertido em gliceraldeído 3-fosfato, que entra em glicólise e é directamente utilizado como fonte de energia.

Os ácidos gordos por sua vez entram na mitocôndria onde são degradados e oxidados. A entrada dos ácidos gordos na mitocôndria é feita por difusão facilitada com a carnitina a funcionar como proteína transportadora. Quando entram na mitocôndria **os ácidos gordos libertam-se da carnitina e entram num processo de degradação em moléculas de dois carbonos de acetil-coA.** Este processo é designado de **oxidação dos ácidos gordos.** A sucessiva quebra do ácido gordo remanescente leva à criação de um determinado número de moléculas de acetil-coA. Como já foi visto anteriormente estas podem entrar

no ciclo de Krebs e depois no processo de fosforilação oxidativa dando como resultado quantidades enormes de ATP (p.e. 146 para o ácido esteárico).

CORPOS CETÓNICOS

Quando uma dieta é constituída quase completamente por ácidos gordos o fígado não é capaz de utilizar senão uma pequena porção de todos os ácidos gordos disponíveis. Quando existe demasiada acetil-coA na mitocôndria e o limite do fígado para metabolismo de ácidos gordos foi atingido duas moléculas de acetil-coA podem juntar-se e dar origem a uma molécula de **ácido acetoacético** que pode ser transportado para outras células do corpo e funcionar como fonte de energia. Parte deste ácido é convertido para **ácido hidroxibutírico** ou **acetona**, podendo qualquer um destes compostos difundir livremente pelas membranas das células do fígado e novamente nas membranas das células alvo após transporte na corrente sanguínea.

Quando a concentração de qualquer um deste 3 compostos é elevada acima de um certo limite dá-se uma condição denominada de **cetose**, sendo os compostos denominados de **corpos cetónicos**. A cetose acontece principalmente em jejum prolongado e diabetes mellitus ou em dietas compostas quase na integridade por lípidos. Em qualquer destes estados **a utilização de carboidratos é mínima e portanto dá-se um excesso de metabolização de ácidos gordos**. Para além disto o baixo nível de glucose no sangue estimula ainda a secreção de glucagão e hormonas glucocorticóides e a inibição da insulina, que aumentam ainda mais o recrutamento de ácidos gordos do tecido adiposo, agravando ainda mais a situação de síntese de corpos cetónicos no fígado.

O caso ainda se torna mais grave quando pensamos que **para que a acetil-coA entre o ciclo de Krebs é necessária a existência de oxaloacetato que é um intermediário do metabolismo de carboidratos**. Num caso de falta de carboidratos existirá também uma deficiência nas reservas de oxaloacetato pelo que a acetil-coA também não será canalizada para o ciclo de Krebs. Logo o único destino possível nestes casos para a acetil-coA é a formação de mais corpos cetónicos, que pode levar a uma acidose extrema que **pode resultar em estado de coma ou mesmo morte**. Uma das maneiras de detectar uma cetose é detectar o cheiro a acetona no hálito, visto a acetona ser um componente bastante volátil.

SÍNTESE DE TRIGLICERÍDEOS A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Quando uma quantidade elevada de glucose é ingerida e os limites de armazenamento sob a forma de glicogénio são ultrapassados, **a energia é armazenada sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo**. A conversão de glucose em triglicerídeos ocorre acima de tudo no fígado sendo estes transportados posteriormente para o tecido adiposo por VLDL.

O mecanismo de síntese de ácidos gordos a partir de glucose é simples de entender: **a glucose é degradada a acetil-coA como já foi visto anteriormente e esta entra num processo não exactamente inverso à β -oxidação mas como um processo em dois passos utilizando o malonyl-coA e o NADPH como principais intermediários no processo**. A síntese de glicerol é feita a partir do α -glicerofosfato outro produto da degradação da glucose. Quando ambas as partes se encontram sintetizadas uma enzima específica para ligação de cadeias de 14 a 18 átomos de carbono (sistema de controlo de qualidade dos ácidos gordos sintetizados) efectua **a reacção entre o glicerol e os ácidos gordos gerando um triglicerídeos**.

Como já foi referido **a síntese de triglicerídeos a partir de glucose é importante muito por causa dos limites de armazenamento de glicogénio em todas as células do corpo, ao contrário dos muitos quilogramas de triglicerídeos que podem ser armazenados em grande parte das células**. Outra razão que

torna os lípidos tão importantes como fonte de energia é a grande quantidade de energia neles armazenada o que os torna excelentes reservas para períodos de menor capacidade de degradar carboidratos. Este facto é muito importante quando um animal necessita de se mover para sobreviver pois assegura sempre quantidades muito elevadas de energia armazenada mesmo quando os carboidratos se esgotam.

A síntese de triglicerídeos é muito dificultada na ausência de insulina: como a glucose não entra nem no fígado nem no tecido adiposo, não existe base para a síntese de ácidos gordos via acetil-coA, nem para a síntese de glicerol via α -glicerofosfato. Esta síntese é também possível utilizando proteínas como substrato visto grande parte dos aminoácidos serem convertíveis em acetil-coA. Numa dieta rica em proteínas grande parte do excesso pode portanto ser armazenado sob a forma de triglicerídeos.

REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE TRIGLICERÍDEOS

Quando existe excesso de carboidratos no corpo, estes são geralmente preferidos em relação aos ácidos gordos como fonte de energia. Existem variadas razões para isto: os ácidos gordos existem em duas formas fundamentais: ácidos gordos livres e triglicerídeos armazenados. Estas duas formas encontram-se em constante equilíbrio entre si. Quando existem quantidades excessivas de α -glicerofosfato este liga-se aos ácidos gordos livres e gera triglicerídeos, desequilibrando o equilíbrio referido. Ou seja, a simples ingestão de grandes quantidades de carboidratos diminui a quantidade de ácidos gordos circulantes aumentando a quantidade de triglicerídeos armazenados. A juntar ao anteriormente dito é fácil perceber que a velocidade de síntese de ácidos gordos é superior à sua degradação, isto porque excesso de carboidratos a serem metabolizados leva a excesso de acetil-coA na célula, excesso esse que pode ser canalizado para a síntese de ácidos gordos, aumentando a velocidade de síntese em detrimento da degradação dos poucos ácidos gordos livres por β -oxidação. Para terminar o passo limitante da síntese de ácidos gordos é a carboxilação da acetil-coA a malonil co-A, reacção catalisada pela acetil-coA carboxilase que é activada pela presença de intermediários do ciclo de Krebs. Concluindo, a presença de muitos carboidratos não só poupa os lípidos para situações onde os carboidratos não estão disponíveis como também aumenta as reservas destes sob a forma de triglicerídeos.

Quando os carboidratos são escassos tudo o que foi anteriormente referido é revertido, e o equilíbrio é desfeito no sentido de recorrer aos triglicerídeos do tecido adiposo como fonte de energia. A ausência de carboidratos leva também à diminuição da secreção de insulina que por sua vez diminui a velocidade de utilização de glucose pelos tecidos e também o armazenamento de triglicerídeos, promovendo ainda mais a sua degradação e metabolismo. Outras enzimas podem afectar o metabolismo de ácidos gordos: a epinefrina e a norepinefrina activam uma triglicerídeo lipase dependente que por sua vez degrada as reservas de triglicerídeos no tecido adiposo libertando ácidos gordos que ficam disponíveis para serem oxidados. Esta mesma enzima é também activada pela libertação de corticotropina e glucocorticóides que podem, em certas patologias, estar excessivamente activas e levar a uma sobrecarga na degradação de lípidos e à geração de cetoses. A hormona de crescimento tem um efeito similar aos já referidos mas em menor extensão. Finalmente a hormona da tiróide causa uma rápida mobilização de gorduras, resultado indirecto de um acelerar de todos os processos metabólicos as células sob o efeito desta hormona.

FOSFOLÍPIDOS E COLESTEROL

Os **fosfolípidos** são sintetizados em praticamente todas as células do corpo humano, sendo no entanto a maioria provenientes do fígado. A velocidade e extensão do processo de síntese de fosfolípidos são

governados pela quantidade de triglicerídeos armazenados no fígado de uma forma directamente proporcional. Para além disto determinadas substâncias são necessárias para a síntese de fosfolípidos, como por exemplo a colina e o inositol, necessárias para a síntese de lecitina e algumas cefalinas. As funções específicas dos fosfolípidos para além da importante contribuição nas membranas plasmáticas centram-se na sua **participação na constituição de lipoproteínas, nos processos de coagulação sanguíneas (tromboplastina é constituída principalmente por cefalinas), no isolamento dos axónios pela esfingomielina e como fornecedores de grupos fosfato quando necessários noutros processos biológicos.**

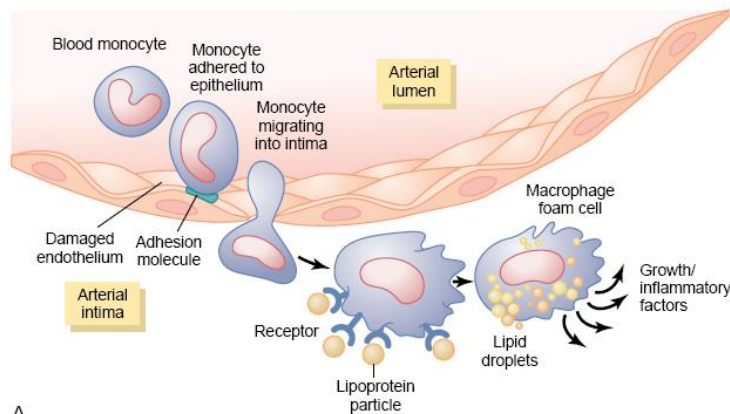
O **colesterol** é uma molécula altamente lipossolúvel especialmente capaz de formar esterres de ácidos gordos. É absorvido lentamente na linfa intestinal após ingestão e digestão no tracto gastrointestinal. Ao colesterol ingerido diariamente e absorvido desta forma dá-se o nome de **colesterol exógeno** enquanto que àquele que é sintetizado nas células dá-se o nome de **colesterol endógeno**. Praticamente todo o colesterol endógeno que circula na corrente sanguínea sob a forma de lipoproteínas é sintetizado no fígado. O núcleo de esteroide da molécula é formado somente a partir de moléculas de acetil-coA, núcleo este que é posteriormente transformado em colesterol.

Diversos factores afectam a **concentração de colesterol no plasma sanguíneo**. Um aumento na dose de colesterol ingerido diariamente aumenta apenas ligeiramente esta concentração, inibindo também o funcionamento da enzima mais importante no processo de síntese de colesterol endógeno, dando origem a um controlo da quantidade de colesterol no corpo humano por feedback negativo. Desta forma mesmo duas dietas muito distintas em colesterol em dois indivíduos podem resultar em dois indivíduos com níveis de colesterol no plasma muito parecidos. **Uma dieta rica em gorduras altamente saturadas aumenta bastante o nível de colesterol no sangue, derivado do aumento de deposição de gorduras no fígado, que por sua vez fornece enormes quantidades de acetil-coA que podem ser canalizadas para a síntese de colesterol.** Uma das maneiras de diminuir os índices de colesterol no plasma sanguíneo é manter uma dieta pobre em gorduras saturadas. Antagonicamente uma dieta rica em gorduras altamente insaturadas geralmente diminui o nível de colesterol no plasma sanguíneo, processo cujo mecanismo é ainda desconhecido. Uma deficiência em insulina ou hormona da tiróide resulta num aumento da concentração de colesterol no sangue enquanto que um excesso de hormona de tiróide diminui esse mesmo valor, processos possivelmente relacionados com os diferentes graus de actividade das enzimas na regulação do metabolismo de lípidos.

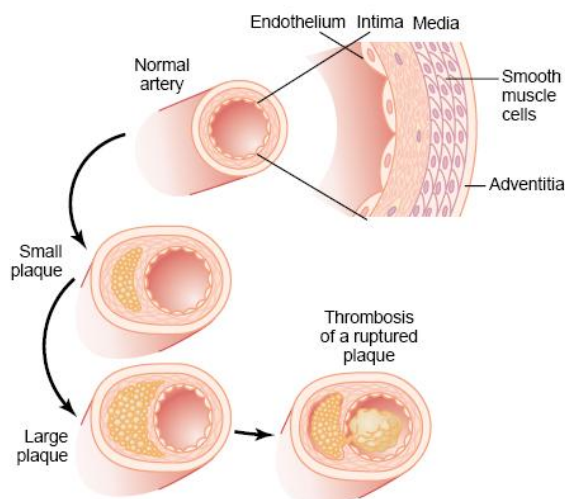
Grande parte do colesterol é utilizado para a síntese de ácido cólico que por sua vez é convertido em sais biliares que ajudam à digestão e absorção de gorduras. Outra função do colesterol é a síntese de hormonas esteróides como as hormonas adrenocorticóides, a progesterona e o estrogénio e também a testosterona. Uma fracção bastante significativa é também precipitada na pele tornando-a altamente resistente à absorção de moléculas hidrossolúveis e também extremamente inerte a vários químicos para os quais o colesterol é inerte. Outro factor providenciado pela existência de colesterol na pele é a diminuição significativa da quantidade de água que evapora pelos poros.

ATEROSCLEROSE

A **aterosclerose** é uma doença que afecta as artérias de maior calibre e que se pode resumir como a formação de placas lipídicas na superfície interior das paredes arteriais. **NÃO CONFUNDIR COM ARTERIOSCLEROSE, UM AUMENTO DE GROSSURA E RIGIDEZ DE VASOS SANGUÍNEOS EM GERAL.**



A



B

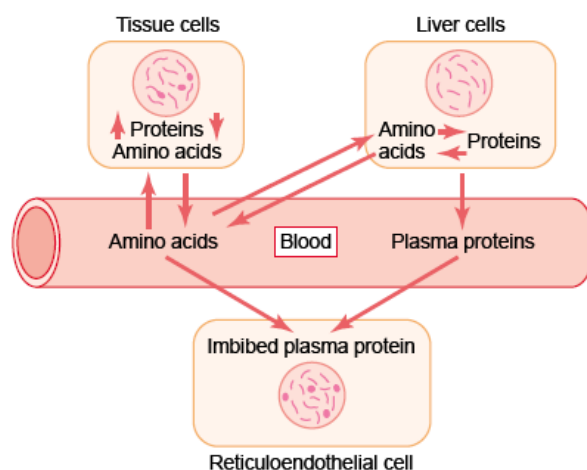
Um dos factores que indicia um risco de aterosclerose são **os danos ao endotélio vascular**. Estes danos providenciam um local de adesão ao endotélio de **monócitos circulantes** e lípidos que se começam a acumular no local da lesão. Os monócitos eventualmente atravessam o endotélio para a parte interna da artéria e **diferenciam-se em macrófagos** que por sua vez ingerem e digerem as **lipoproteínas (geralmente LDL)** acumuladas no local da lesão, tomando-se uma textura semelhante à espuma. A acumulação dessas células carregadas de lípidos levam à **formação de aglomerados de células altamente ricas em lípidos** que se vão multiplicando e levam eventualmente à criação de uma **placa lipídica** no interior da parede arterial. O crescimento desta placa pode ser tão extenso que leva a que o conteúdo lipídico da placa ultrapasse a barreira representada pelo endotélio arterial e penetre na corrente sanguínea levando à formação de **precipitados de colesterol** e outros lípidos que levam a uma **obstrução da artéria e levam à formação de um trombo** e à ocorrência de uma trombose.

Um dos importantes factores que aumentam o risco de aterosclerose é a presença de altas concentrações de colesterol no plasma sob a forma de LDL. **A presença de altas concentrações de HDL permite a absorção do precipitado de colesterol formado nas paredes arteriais, evitando assim o rompimento da parede arterial e a formação do trombo.** Desta forma **o rácio HDL/LDL pode determinar o risco de um indivíduo sofrer de aterosclerose, sendo este maior quanto menor for o quociente referido.**

METABOLISMO DE PROTEÍNAS

INTRODUÇÃO

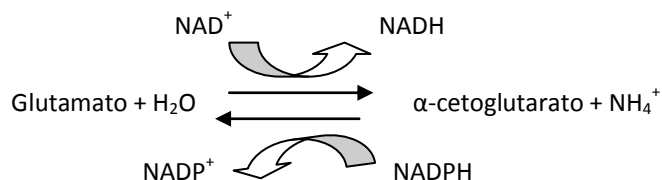
A partir do momento em que uma célula atinge o seu limite de proteínas acumuladas todos os aminoácidos remanescentes são recrutados para processos catabólicos de obtenção de energia. Este processo é apenas um último recurso visto ser importante manter o equilíbrio entre as proteínas estruturais nos vários tecidos, as proteínas circulantes e aquelas que realmente podem ser degradadas sem romper este equilíbrio.



PROCESSO DE OXIDAÇÃO DE PROTEÍNAS

O processo de oxidação inicia-se com a **remoção do grupo amina de todos os aminoácidos** numa reacção denominada de **desaminação**, onde o grupo é removido do aminoácido e transferido para uma outra molécula aceitadora. A esta transferência chama-se **de transaminação**. Grande parte das reacções utiliza o **α -cetoglutarato como receptor do grupo amina, sendo transformado em glutamato que por sua vez pode transferir o grupo amina a outra molécula ou libertá-lo sob a forma de amónia (NH_3)**. Ao transferir o grupo amina o glutamato converte-se novamente em α -cetoglutarato e o ciclo repete-se. O processo de desaminação e transaminação é catalisado por uma família de enzimas denominadas de **transaminases**. Estas são enzimas citosolicas e mitocondrias relativamente estáveis cuja actividade é facilmente quantificada pelo que possuem interesse clínico.

A libertação do grupo amina do glutamato dá-se segundo a reacção:



A enzima catalisadora desta reacção é a **glutamato desidrogenase** e encontra-se presente na **matriz mitocondrial**. Uma das suas principais características é o facto de ser capaz de utilizar tanto o NAD^+ como o NADP^+ como aceptadores de electrões. Esta reacção permite a produção de amónia quando os aminoácidos são necessários enquanto precursores da glucose ou para obtenção de energia, sendo que o NADH pode ser aproveitado para a produção de ATP. Intrinsecamente relacionado com este aspecto está o facto de que esta reacção é promovida pela presença abundante de ADP e GDP enquanto que a presença de ATP e GTP a inibem, favorecendo a reacção no sentido inverso.

A **amónia** libertada pelo glutamato é no entanto uma molécula extremamente tóxica e não pode simplesmente ser libertada para o corpo. Assim toda a amónia é removida do sangue pelo fígado, sendo até lá transportada por um conjunto específico de biomoléculas, no qual se encontra a alanina, onde pela junção de duas moléculas com uma de CO_2 é transformada em ureia. Na ausência de fígado ou na presença de uma qualquer deficiência deste órgão a amónia acumula-se no sangue levando a um estado de **coma hepático**. Após a sua síntese a ureia é enviada para os rins onde é excretada através da urina.

Por outro lado, a amónia também é incorporada em biomoléculas, tendo como pontos de entrada, para além do glutamato, a glutamina. Estes dois compostos são interconvertíveis através de duas reacções diferentes, sendo que a reacção de síntese de glutamina é catalisada pela **glutamina sintetase** enquanto que a reacção de síntese de glutamato a partir de glutamina recorre à **glutaminase**, a qual se encontra na matriz da mitocondria.

A partir do momento em que os aminoácidos foram convenientemente desaminados o produto resultante é um **ácido cetónico** que, dependendo do aminoácido que lhe deu origem, pode ser convertido num qualquer intermediário do ciclo de Krebs e daí em diante ser degradado do mesmo modo que a acetil-coA na oxidação de carboidratos. Geralmente a quantidade de ATP por grama de proteína é inferior à quantidade de ATP por grama de glucose.

GLUCONEOGÉNESE E CETOGÉNESE

Outra possibilidade de direccionamento dos ácidos cetónicos obtidos por desaminação dos aminoácidos é a sua utilização na síntese de glucose ou ácidos gordos. Por exemplo a alanina dá origem a piruvato que pode ser convertido em glucose por gluconeogénese ou então ser descarboxilado a acetil-coA e ser convertido a malonil-coA a ácidos gordos. Ainda outra saída da acetil-coA é a formação de corpos cetónicos num processo denominado de cetogénese. Por análise das estruturas dos aminoácidos é visível que 18 dos 20 aminoácidos existentes podem ser convertidos em glucose e 19 em ácidos gordos.

PERDA OBRIGATÓRIA DE PROTEÍNAS

Mesmo que uma pessoa não ingira proteínas na sua dieta existe sempre uma pequena quantidade de proteínas no corpo que é degradada a aminoácidos e posteriormente oxidada. Esta quantidade denominada **perda obrigatória de proteínas** representa o mínimo imprescindível de proteínas que deve figurar na dieta de qualquer indivíduo. Também a ter em atenção a composição em aminoácidos das proteínas que deverá ser mais ou menos idêntica à composição corporal. A falta de um aminoácido em particular pode arruinar o mecanismo de síntese de proteínas visto que a célula sintetiza as proteínas num todo nunca as deixando a meio porque falta um aminoácido em particular.

Para além desta pequena quantidade obrigatória de proteínas que o corpo utiliza com finalidade energética toda a restante energia é obtida a partir de carboidratos e ácidos gordos. No entanto ao fim de várias semanas de subnutrição as proteínas do sangue são rapidamente mobilizadas para as células onde forem necessárias de desaminadas para posterior oxidação.

REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO DE PROTEÍNAS

A **hormona de crescimento** e a **insulina** aumentam o índice de síntese proteica por mecanismos desconhecidos, diminuindo portanto a sua utilização como substrato energético. No caso da insulina uma explicação plausível será o facto de esta leva a um aumento da velocidade de entrada da glucose nas células levando portanto a uma menor necessidade de aminoácidos para fins energéticos. As **hormonas glucocorticóides** promovem a degradação das proteínas em aminoácidos aumentando a

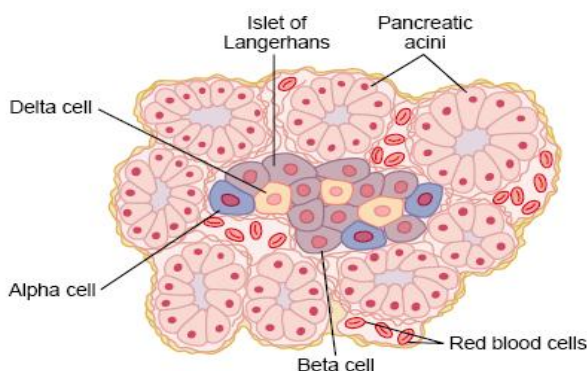
concentração de aminoácido circulantes e portanto promovendo a sua disponibilidade para obtenção de energia. A **testosterona** e a **hormona de crescimento**, por mecanismos ainda desconhecidos, aumentam grandemente a síntese proteica em praticamente todos os tecidos promovendo o crescimento celular, isto até o limite de deposição de proteínas ser atingido. O **estrogénio** tem um efeito semelhante ao da testosterona mas quase desprezável quando comparado com esta. A **tiroxina** é o propulsionador de todos os mecanismos metabólicos no corpo humano, não sendo o metabolismo de proteínas excepção, no caso de insuficiências em carboidratos e lípidos. No entanto no caso destes se encontrarem em quantidades aceitáveis a tiroxina é capaz de reverter a sua acção e promover a síntese proteica. Desta forma a tiroxina acaba por não ter um efeito tão acentuado no metabolismo de proteínas, sendo mais importante na promoção da síntese proteica.

4 – INSULINA E GLUCAGÃO

INTRODUÇÃO

O **pâncreas**, em conjunto com as suas funções digestivas, é responsável pela secreção de duas hormonas importantes: a **insulina** e o **glucagão**, cruciais na regulação do metabolismo de glucose, lípidos e proteínas. Outra hormona, a **somatostatina**, tem como função regular a acção tanto da insulina como do glucagão em diferentes situações.

FISIOLOGIA DO PÂNCREAS



As funções de secreção hormonal do pâncreas estão centradas num conjunto de células denominadas de **ilhotas de Langerhans** que secretam a insulina e o glucagão para a corrente sanguínea. As ilhotas possuem 3 tipos principais de células: as células beta responsáveis pela secreção da **insulina**, as células alfa responsáveis pela secreção do **glucagão** e as células delta responsáveis pela secreção da **somatostatina**. A proximidade entre as várias células constituintes das ilhotas de Langerhans permitem uma comunicação intercelular necessária no controlo da secreção de determinadas hormonas por outras hormonas. Por exemplo a insulina inibe o glucagão enquanto que a somatostatina inibe tanto a secreção da insulina como do glucagão.

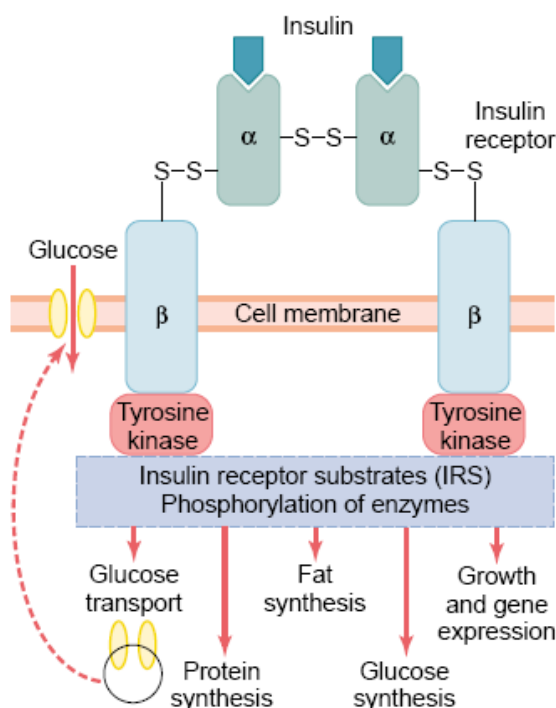
INSULINA

SÍNTESE E TRANSPORTE

A **insulina** é uma pequena proteína composta por duas cadeias de aminoácidos ligadas entre si por pontes dissulfito. Quando estas ligações são quebradas a insulina torna-se inactiva. A insulina é

sintetizada nas células beta pelo habitual mecanismo de síntese proteica, começando com a tradução do RNA nos ribossomas no retículo endoplasmático, para formar uma **préprohormona de insulina**, que é posteriormente clivada no retículo endoplasmático para dar origem à **proinsulina** que é enviada para o complexo de Golgi. Neste organelo é finalizado o processo que dá origem à insulina funcional que é enclausurada em grânulos que são posteriormente exocitados para a corrente sanguínea. A não ser que se liguem aos receptores celulares as moléculas de insulina são rapidamente removidas do plasma e degradadas pela acção da **insulinase**, muito activa nas células do fígado. Esta rapidez no processo permite um controlo quase instantâneo das necessidades de insulina.

ACTIVAÇÃO DOS RECEPTORES CELULARES



Apesar do tema já ter sido abordado anteriormente aqui fica uma versão resumida da activação dos receptores membranares de insulina. O receptor é composto por duas subunidades α e duas subunidades β, encontrando-se as primeiras em contacto com o meio extracelular e as segundas em contacto com o citosol. Quando a insulina se liga às subunidades α leva à fosforilação dos terminais citosólicos das subunidades β num processo de autofosforilação nos resíduos de tirosina. Esta autofosforilação causa uma alteração na conformação dos receptores expondo centro activo de uma cinase de resíduos de tirosina ao interior da célula e levando à fosforilação de substratos denominados IRS. O resultado da actividade destes substratos é a activação de certas proteínas e a inactivação de outras levando no final do processo a um aumento no uptake de glucose pelas células (excepto, principalmente, o cérebro) e a sua respectiva fosforilação. Este processo é causado pela translocação de múltiplas vesículas intracelulares para a membrana citoplasmática carregando consigo transportadores de glucose (GLUT4 não presentes no fígado nem no cérebro) que se ligam à membrana celular e facilitam o uptake de glucose. Este processo é revertido rapidamente quando a insulina se desliga dos receptores.

Outros efeitos da ligação da insulina são o aumento da permeabilidade da membrana a aminoácidos, iões de potássio e iões fosfato num período curto de tempo; alteração de actividade de várias enzimas por fosforilação num processo mais lento que pode levar entre 10 a 15 minutos e processos muito mais

lentos que continuam a acontecer nas horas e mesmo dias seguintes como por exemplo uma alteração nas velocidades de tradução do mRNA nos ribossomos e, ainda mais lentamente, alterações na velocidade de transcrição do DNA.

EFEITOS DA INSULINA NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Como já foi explicado a activação dos receptores de insulina leva a um aumento do uptake de glucose pelas células (principalmente no músculo) que podem assim nutrir as suas necessidades energéticas. No entanto se mesmo depois de uma refeição o músculo não for exposto a esforço e mesmo assim a glucose continuar a entrar para as células o resultado é o armazenamento sob a forma de glicogénio para posterior utilização, mesmo em casos de anaerobiose onde a degradação de glicogénio a ácido láctico é possível.

No **figado** o processo de armazenamento de glucose sob a forma de glicogénio é o principal efeito da secreção de insulina após uma refeição rica em carbohidratos. Assim entre refeições quando o nível de glucose no sangue começar a baixar o glicogénio armazenado pode ser recrutado para nutrir as necessidades energéticas do corpo humano e manter o nível de glicemia dentro de valores normais. Os mecanismos através dos quais a insulina promove o armazenamento de glicogénio são acima de tudo: a inactivação da fosforilase que causa a quebra do glicogénio em glucose; a activação da enzima glucocinase que causa a fosforilação inicial da glucose após a sua entrada na célula e impede a sua saída da mesma (análoga à hexocinase nas restantes células); a activação da enzima glicogénio sintetase responsável pela polimerização do monossacárideo.

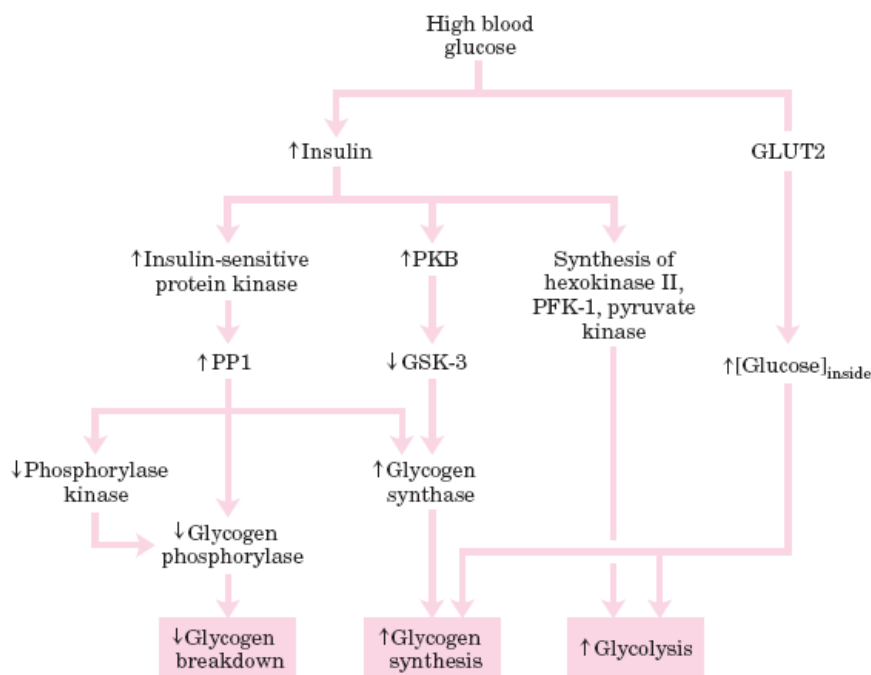
Entre refeições os processos anteriormente descritos são revertidos: o pâncreas cessa a sua secreção de insulina prevenindo a entrada de excesso de glucose nas células e activando a enzima fosforilase que degrada o glicogénio em sucessivas moléculas de glucose 1-fosfato. Por seu lado a enzima glucose fosfatase torna-se também activa promovendo a passagem da glucose fosfato a glucose e, subsequentemente, a sua libertação para o sangue (visto o impedimento fornecido pelo grupo fosfato estar agora removido). Desta forma controlada, o figado remove a glucose em excesso do sangue após uma refeição e o período entre refeições liberta-a novamente por degradação do glicogénio armazenado.

Quando os limites de glicogénio armazenado no figado são ultrapassados a insulina promove a conversão de toda a glucose em excesso em ácidos gordos, posteriormente empacotado sob a forma de triglicérideos e transportados sob a forma de VLDL para o tecido adiposo onde são armazenados para utilização futura. Outra acção da insulina é a inibição da gluconeogénese por diminuição da actividade das enzimas e por diminuição na libertação de aminoácidos nos tecidos extra-hepáticos.

Como já foi referido o cérebro é um tecido insulino-dependente no que diz respeito ao uptake da glucose sanguínea, visto serem extremamente permeáveis a este monossacárideo não necessitando portanto da ajuda da insulina para aumentar a velocidade e quantidade de glucose absorvida. A esta característica junta-se o facto de o cérebro só com muita dificuldade e muito raramente utilizar ácidos gordos ou proteínas como substrato energético dependendo assim quase a 100% dos níveis de glucose no sangue para obter energia. Assim se se atingir um nível de hipoglicémia (nível de glucose sanguínea muito baixo) acentuada o cérebro pode entrar em choque hipoglicémico que pode levar a estado de coma.

Noutros tecidos que não o figado ou o cérebro o efeito da insulina é idêntico ao efeito nos músculos referido no início do capítulo. No caso do **tecido adiposo** grande parte da glucose absorvida é utilizada

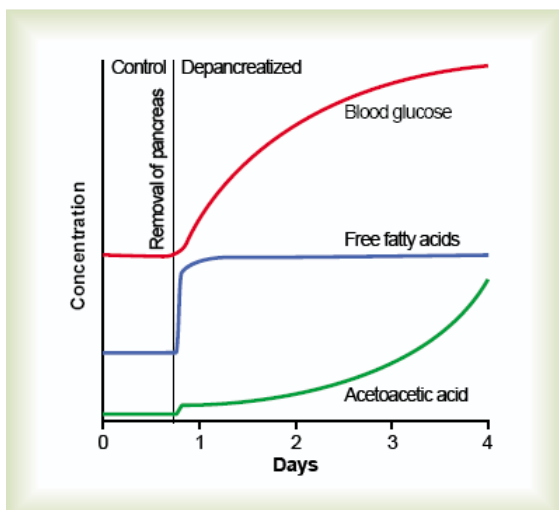
para a síntese da parte de **glicerol** dos triglicerídeos, pelo que a insulina indirectamente promove a deposição de gordura nas células gordas.



EFEITO DA INSULINA NO METABOLISMO DE LÍPIDOS

Muitos dos efeitos foram já discutidos mas o mais importante é que **a insulina promove a deposição de gordura no tecido adiposo**. Só pelo facto de aumentar a utilização de glucose como já foi referido anteriormente a insulina irá indirectamente funcionar como estimulador do armazenamento de lípidos. No entanto para além disto **a insulina ainda promove a síntese de ácidos gordos, especialmente no caso em que demasiados carboidratos são ingeridos quando em comparação com a capacidade de armazenamento disponível**. Neste caso o excesso de glucose é usado na síntese de ácidos gordos. Ainda a juntar a este facto, encontram-se **o citrato e o isocitrato**, intermediários do ciclo de Krebs, que aumentam a actividade da enzima **acetil-coA carboxilase** responsável pela catálise do passo condicionante da síntese de ácidos gordos: a passagem de acetil-coA a malonil-coA. Outro efeito da insulina é sobre a enzima **lipoproteína lipase** responsável, nos capilares sanguíneos, por degradar as

lipoproteínas do sangue em ácidos gordos e glicerol, um pré-requisito para a sua absorção pelo tecido adiposo onde são reconvertidas em triglicerídeos e armazenadas.



Ao nível do tecido adiposo **a insulina inibe a acção da lipase hormono-sensível**, responsável pela hidrólise dos triglicerídeos armazenados promovendo ainda o transporte da glucose para as células gordas exactamente da mesma maneira que promovia a entrada do monossacárideo nas células musculares. A utilização principal desta glucose é a **síntese de glicerol** necessária para a síntese de novos triglicerídeos, quando unidos com

os ácidos gordos provenientes da acção da lipoproteína lipase na corrente sanguínea.

Na ausência de insulina todos os efeitos previamente referidos são revertidos. O efeito mais importante é uma activação brutal da enzima lipase no tecido adiposo que por sua vez catalisa a hidrólise dos triglicéridos em ácidos gordos e glicerol que são libertados para a corrente sanguínea, tornando-se este ácidos gordos livres a principal fonte de energia em todos os tecidos excepto no cérebro. Outro resultado imediato da existência de grandes quantidades de ácidos gordos livres no sangue é a síntese de fosfolípidos e colesterol a nível do fígado que são posteriormente reenviados para a corrente sanguínea onde aumentam substancialmente a concentração de lipoproteínas. Isto explica o porquê de muitos doentes de diabetes correrem um risco elevado de sofrer aterosclerose. Ainda outro resultado negativo da ausência de actividade de insulina é a activação, por excesso de ácidos gordos nas células do fígado, da actividade da carnitina, responsável pela entrada dos lípidos da mitocôndria. Desta forma um excesso de ácidos gordos encontra-se disponível para transformação em acetil-coA e posterior oxidação. Isto leva à síntese de **corpos cetónicos** como já foi referido anteriormente, no caso da ausência de insulina, em doses elevadas. Os corpos cetónicos difundem rapidamente para a circulação onde podem ser absorvidos por células periféricas e reconvertidos em acetil-coA para serem usados como fonte de energia. No entanto a insulina inibe a utilização de corpos cetónicos como fonte de energia levando a que a concentração destes aumente no sangue levando a problemas sérios como acidoses e coma.

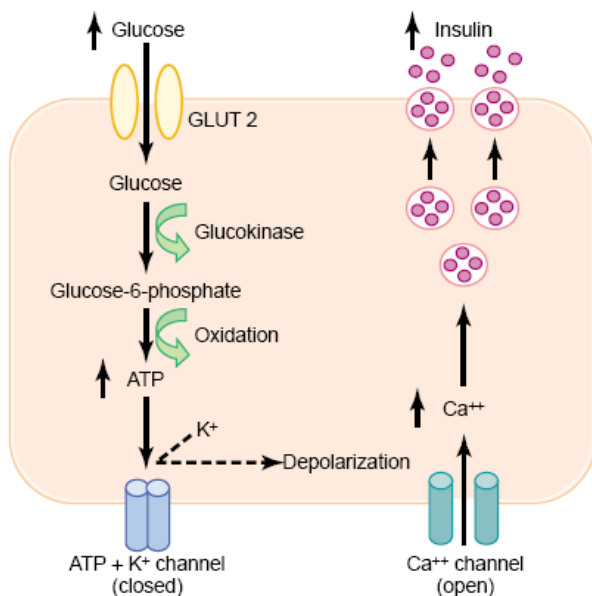
EFEITO DA INSULINA NO METABOLISMO DE PROTEÍNAS

Como já foi referido anteriormente a insulina estimula o transporte de muitos aminoácidos para as células, característica partilhada com a hormona do crescimento. Outro efeito é o aumento da tradução do mRNA e a síntese de novas proteínas, processo que é completamente parado na ausência de insulina, por um mecanismo ainda completamente desconhecido. Num período mais longo de tempo a insulina aumenta também a extensão e velocidade do processo de transcrição do DNA levando portanto a um aumento na concentração de mRNA na célula. Globalmente a insulina inibe os processos de catabolismo de proteínas diminuindo portanto o nível de libertação de aminoácidos especialmente pelas células do músculo para a corrente sanguínea, mecanismo controlado pela inibição da acção de degradação proteico dos lisossomas. No fígado como já foi referido a insulina inibe ou diminui a velocidade do processo de gluconeogénese através de acções de inibição sobre as enzimas imprescindíveis ao processo, mantendo assim as reservas de aminoácidos no corpo e tornando-os disponíveis para os processos de síntese proteica.

A ausência de insulina leva praticamente a um cessar do armazenamento de proteínas em todas as células. O catabolismo destas aumenta, a sua síntese pára, e grandes quantidades de aminoácidos são libertados na corrente sanguínea e este excesso é utilizado em processos de obtenção de energia ou de gluconeogénese o fígado. Como resultado da degradação excessiva de aminoácidos os níveis de ureia na urina aumentam consideravelmente. Nos doentes de diabetes esta degradação de proteínas é um dos problemas mais sérios pois pode interferir com virtualmente todas as funções de todos os tecidos.

MECANISMOS DE SECREÇÃO DE INSULINA

As células beta das ilhotas de Langerhans têm grandes números de transportadores de glucose (**GLUT-2**) que permitem um fluxo de glucose para o interior da célula que é directamente proporcional à concentração no sangue em contacto com elas. Quando a glucose entra nas células beta é imediatamente fosforilada pela glucocinase a glucose 6-fosfato. Através da via glicolítica esta é utilizada para a **obtenção de ATP** que por sua vez actua inibindo a abertura de um canal de potássio. O fecho destes portões leva a uma despolarização da célula que actua como sinal de abertura dos canais de



cálcio que levam a uma entrada dos respectivos iões. O aumento na concentração de iões de cálcio sinaliza a fusão de enzimas provenientes do complexo de Golgi com a membrana celular e a subsequente libertação de insulina na corrente sanguínea. Este processo pode ser inibido por acção de diversas hormonas, por exemplo a **epinefrina** ou a **somatostatina** que inibem a exocitose das vesículas de insulina.

A secreção de insulina como resposta ao aumento dos níveis de glicemia leva a um aumento abrupto inicialmente nos níveis de insulina no sangue derivado da libertação da insulina já sintetizada. No entanto passado algum tempo estas reservas são esgotadas e

as células beta têm de começar a síntese de nova insulina. Neste período de tempo curto a quantidade de insulina no sangue diminui por ligação aos receptores ou por degradação a nível do fígado. Passado algum tempo a libertação de insulina volta a dar-se e os níveis de glicemia voltam novamente a aumentar. A velocidade de secreção de insulina é controlada por **feedback negativo** pela concentração de glucose no sangue: **um aumento na glucose no sangue activa a insulina que por sua vez actua promovendo a entrada de glucose nas células e, portanto, diminuindo a sua concentração no sangue e, consequentemente, diminuindo a sua própria actividade**. A actividade da insulina pode ainda ser promovida por outras hormonas como o **glucagão**, a **hormona de crescimento**, o **cortisol**, e menos extensamente, a **progesterona** e o **estrogénio**.

CARBOIDRATOS VS. LÍPIDOS MEDIADO PELA INSULINA

Não deverá ser complicado perceber pelo referido nos últimos capítulos que a insulina exerce um papel regulador sobre a alternancia de utilização de carboidratos ou lípidos pelo organismo como fonte principal de energia. Quando a insulina se encontra **presente a utilização de glucose é promovida tal como o armazenamento de lípidos como triglicerídeos no tecido adiposo**. Da mesma forma quando a insulina **não está presente o glicogénio é degradado mas apenas para ser libertado para o sangue pois neste caso a fonte de energia preferida são os ácidos gordos** (EXCEPTO NO CÉREBRO). Para além da insulina também a **hormona de crescimento**, o **cortisol**, a **epinefrina** e o **glucagão** são importantes nesta regulação.

Tanto a **hormona do crescimento** como o **cortisol** são secretados como respostas à hipoglicémia e ambos inibem a utilização de glucose em detrimento da utilização de gordura como fonte de energia principal nas células, embora a sua actividade seja lenta e gradual. A **epinefrina** é especialmente importante no aumento da concentração de glucose no sangue em períodos de esforço intenso, aumentando também a concentração de ácidos gordos livres, ao contrário de todas as outras enzimas. Isto deve-se ao facto de esta hormona **promover tanto a glicogenólise no fígado como a lipólise no tecido adiposo**. Este último efeito é geralmente muito mais extenso pelo que geralmente a epinefrina aumenta maioritariamente a utilização de gorduras.

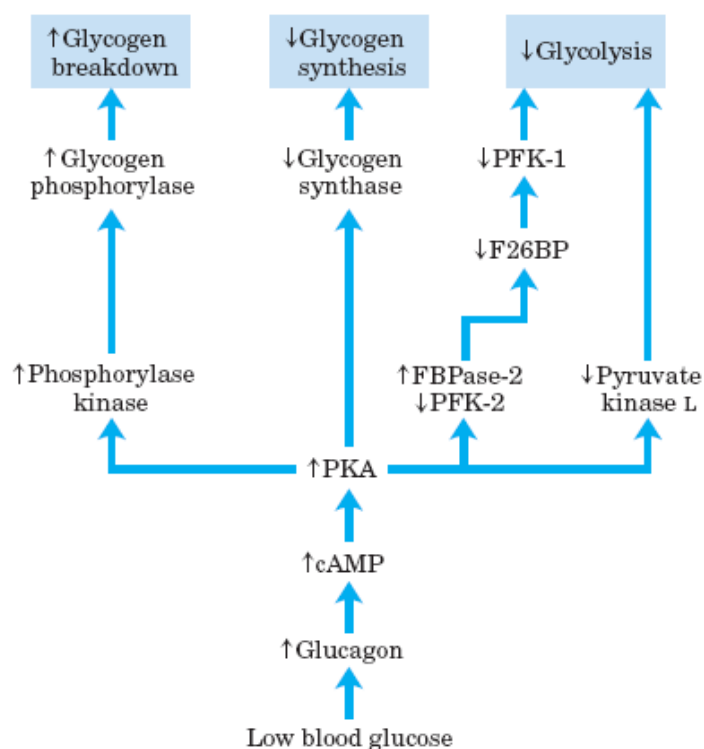
GLUCAGÃO

INTRODUÇÃO

O **glucagão** é uma hormona secretada pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas quando a concentração de glucose no sangue desce abaixo de um certo valor. A sua função mais importante é recuperar os níveis de glucose no sangue num processo reverso ao da insulina, sendo capaz de em pequenas concentrações elevar substancialmente os níveis de glicemia.

EFEITOS NO METABOLISMO DA GLUCOSE

Os principais efeitos do glucagão no metabolismo da glucose são a quebra do glicogénio armazenado no fígado (glicogenólise) e a promoção de gluconeogénese, dois processos que aumentam em muito a quantidade de glucose que pode ser libertada para a corrente sanguínea.



O efeito de glicogenólise no fígado é levado a cabo por uma série de reacções em cascata que começam com a activação da adenil-ciclase na membrana das células hepáticas. Como já foi referido anteriormente para a adrenalina a adenil-ciclase promove a quebra do ATP em cAMP que leva por uma série de fosforilações à activação da fosforilase b cinase que converte por fosforilação a fosforilase b em fosforilase a. Esta promove a degradação do glicogénio a glucose 1-fosfato que é posteriormente desfosforilada libertando glucose na corrente sanguínea. O processo é análogo ao estudado para o efeito da adrenalina, até porque o efeito final é o mesmo: degradação de grandes quantidades de glicogénio em glucose. De notar que o processo com o cAMP como mensageiro secundário promove uma amplificação sequencial do processo, ou seja a cada passo o produto é libertado em maior quantidade do que o produto que lhe deu origem, o que resulta numa enorme eficácia do processo mesmo para pequenas quantidades de glucagão secretado.

Mesmo depois de todas as reservas de glicogénio serem esgotadas ao nível do fígado o nível de glicemia continua a aumentar sob a acção do glucagão, visto que este também provoca uma promoção do processo de gluconeogénese, promovendo o uptake de aminoácidos pelo fígado e a sua conversão em

glucose. A acção do glucagão centra-se principalmente na enzima responsável pela **passagem do piruvato a fosfoenolpiruvato**, que representa o passo limitante do processo de gluconeogénese.

OUTROS EFEITOS DO GLUCAGÃO

Para além do metabolismo da glucose o glucagão actua também por activação da lipase do tecido adiposo promovendo a degradação de triglicérideos armazenados aumentando a quantidade de ácidos gordos disponíveis no sangue para os tecidos utilizarem como fonte de energia. Outro efeito é o impedimento da entrada de ácidos gordos no fígado o que leva a que estes sejam distribuídos pelos restantes tecidos enquanto o fígado se centra no metabolismo da glucose e no processo de gluconeogénese.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE GLUCAGÃO

Como seria de esperar a regulação da secreção de glucagão é feita exactamente pelos estímulos opostos aos que promovem a secreção da insulina: quando o nível de glicemia desce até um certo nível as células alfa começam a decretar glucagão. Tal como na insulina o efeito do glucagão leva a um aumento da glicemia e portanto ao controlo da actividade da hormona por feedback negativo. A existência de níveis elevados de aminoácidos no sangue serve também como estimulante da secreção de glucagão, tal como na insulina, exactamente da mesma maneira, fornecendo ao fígado substratos para o processo de gluconeogénese, que por sua vez, fornece ainda mais glucose para corrigir o estado inicial de hipoglicémia.

Durante o exercício, mesmo que o nível de glicemia não desça, o glucagão é estimulado tal como quando a epinefrina se liga ao seus receptores nas células das ilhotas de Langerhans.

SOMATOSTATINA

A terceira enzima secretada pelas células delta do pâncreas, a **somatostatina**, é estimulada por praticamente tudo: aumento dos níveis de glicemia, aumento dos níveis de aminoácidos, aumento na concentração de ácidos gordos na corrente sanguínea, libertação de hormonas gastrointestinais, etc. Os efeitos da somatostatina são acima de tudo de **inibição**, actuando ao nível das ilhotas de Langerhans diminuindo a velocidade de secreção tanto de glucagão como de insulina, ao nível do estômago, do duodeno e da vesícula biliar diminuindo a sua motilidade, e ao nível do epitélio intestinal diminuindo a velocidade de absorção. Pondo tudo isto junto o efeito global da somatostatina é acima de tudo de alargar o período de tempo no qual os nutrientes são assimilados no sangue, impedindo também pela acção sobre a insulina e o glucagão que estes sejam rapidamente esgotados.

DIABETES MELLITUS

INTRODUÇÃO

Existem dois tipos de diabetes mellitus: na **diabetes tipo I** ou **insulino-dependente** existe uma falta de secreção de insulina enquanto que na **diabetes tipo II** ou **não-insulino-dependente** o problema prende-se com a falta de sensibilidade dos tecidos alvo num processo denominado de resistência à insulina. Em ambos os tipos de diabetes todos os metabolismos de todas as classes principais de nutrientes são fortemente afectados.

DIABETES TIPO I

Pode ser provocado por lesões nas células beta do pâncreas por infecções virais ou desordens auto-imunes, podendo ser também causado por hereditariedade, sem que qualquer outro efeito externo cause qualquer tipo de lesão. Quando se desenvolve a doença três principais efeitos são notados: um aumento nos níveis de glicemia, um incremento na utilização de lípidos como fonte de energia e como base para a síntese de colesterol no fígado e uma diminuição nas reservas de proteínas no corpo.

O aumento do nível de glicemia resulta numa perda acentuada de glucose pela urina, pois a quantidade que é reabsorvida nos rins é limitada e para valores muito altos de glicemia grande parte da glucose acaba por ser perdida na urina. Outro problema prende-se com o caos osmótico gerado pelo facto da glucose não atravessar facilmente por difusão a membrana celular, aumentando portanto em muito a pressão osmótica do sangue e provocando a passagem da água para fora das células provocando desidratação extensa. O mesmo efeito é observado na urina onde as grandes concentrações de glucose fazem com que menos água seja reabsorvida levando a uma desidratação também a esse nível. A juntar a tudo isto a existência de níveis elevadíssimos de glucose no sangue leva muitas vezes a dano nas paredes dos tubos sanguíneos que podem ter variados resultados catastróficos.

A falta de insulina no corpo desequilibra o metabolismo no sentido da utilização de ácidos gordos como fonte de energia principal levando aquando dum excesso, como já foi referido, à formação de corpos cetónicos, cuja utilização em células noutros tecidos é também inibida pela falta de insulina. Desta forma dá-se uma acumulação de corpos cetónicos que leva a um estado de acidose metabólica que pode levar a coma diabético e morte a não ser que grandes quantidades de insulina sejam administradas.

A falta de insulina traduz-se também com o cessar da síntese de proteínas ao nível do ribossoma e pela activação da função de degradação de proteínas nos lisossomas. A libertação de aminoácidos fornece um novo substrato energético o que eventualmente leva à **depleção das reservas proteicas do corpo**.

DIABETES TIPO II

É o tipo mais comum de diabetes e está associado com uma produção excessiva de insulina levando a um estado de hiperinsulinemia, como resposta das células beta do pâncreas a uma diminuição da sensibilidade do mecanismo da insulina sobre os tecidos alvo, uma condição denominada de **resistência à insulina**. Com o passar do tempo mesmo o aumento dos níveis de insulina se torna insuficiente para combater a impossibilidade das células dos tecidos em absorverem a glucose. Assim começa a desenvolver-se um estado crescente de hiperglicemia e mais tarde na doença uma depleção da células beta que se dizem exaustas e incapazes de sintetizar mais insulina, de modo a prevenir estados mais acentuados de hiperglicemia.

Um dos maiores precursores de resistência à insulina é a obesidade embora o mecanismo que une os dois factos não seja conhecido.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Referindo a tudo o que foi dito anteriormente facilmente se percebe que um dos métodos de detecção de diabetes será a medição dos níveis de glucose perdida na urina, sendo que numa pessoa normal estes níveis são praticamente indetectáveis sendo várias vezes maiores numa pessoa que sofra de diabetes. Outra hipótese é a análise da glicemia em jejum cujos valores normais variam entre 80 e 110 mg/mL. Pelos níveis de insulina no sangue é possível distinguir os dois tipos de diabetes sendo estes muito baixos no caso de tipo I e muito altos no caso de tipo II.

5 – TAXA METABÓLICA

INTRODUÇÃO

Foi visto nos capítulos anteriores que o organismo é capaz de oxidar glucose, lípidos e proteínas com a finalidade de obter energia sob a forma de ATP. Esta molécula possui duas ligações de fosfato de alta energia que podem fornecer para processos como a contracção muscular, a síntese de ligações peptídicas, o transporte activo de substâncias através da membrana ou para a condução nervosa. Agora veremos como é que o ATP é utilizado para todos estes processos em diferentes tipos de situações e como podem ser definidas as necessidades energéticas de um organismo.

FOSFOCREATINA

Apesar da inegável importância do ATP como parcela em reacções acopladas como fonte de energia esta substância não é mais abundante reserva de ligações de fosfato nas células. Esse título teria de ser entregue à **fosfocreatina** que apesar de possuir uma ligação de fosfato mais energética que o próprio ATP não é capaz de funcionar directamente em reacções acopladas, podendo no entanto transferir essa energia rapidamente transformando ADP em ATP. Quando existe ATP em excesso na célula a reacção pode ser revertida sendo então sintetizada fosfocreatina com gasto de ATP para mais tarde ser utilizada. Como a fosfocreatina tem uma energia livre maior que o ATP a reacção é mais rápida na direcção da formação de ATP pelo que qualquer pequeno gasto de ATP pelas células leva a que a fosfocreatina sintetize mais e mais ATP numa reacção extremamente rápida. A fosfocreatina permite assim manter a concentração de ATP nas células mais ou menos constante libertando mais ATP quando este começa a ser gasto e gastando o excesso do mesmo na síntese de nova fosfocreatina. Assim a fosfocreatina funciona como **sistema tampão da concentração de ATP na célula**.

UTILIZAÇÃO DE ENERGIA PELA CÉLULA

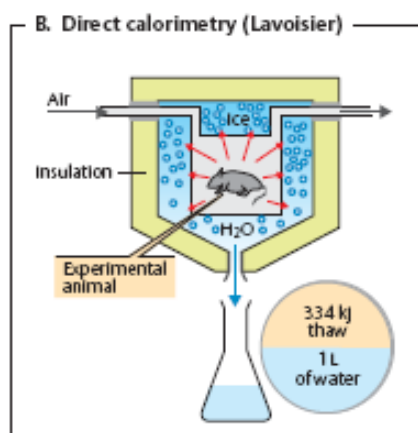
Quando um músculo necessita de reagir a um estímulo nervoso a energia necessária para a contracção e distensão muscular não pode ser obtida a partir dos processos de oxidação visto estes demorarem bastante tempo até libertarem ATP. Assim a energia extra para estes processos vem por ordem de velocidade de reacção, do ATP ainda existente na célula, da fosfocreatina e depois da glicólise. Apenas em esforços mais prolongados existe tempo para levar acabo fosforilação oxidativa criar doses elevadas de ATP. Assim o esforço pode ser mantido por apenas 1 segundo utilizando o ATP presente no músculo, entre 5 e 10 segundos recorrendo à fosfocreatina e entre 1 a 2 minutos utilizando a via glicolítica com fermentação láctica. Assim o nível de glicogénio nos músculos é diminuído enquanto que os níveis de ácido láctico no sangue sobem substancialmente. Após os esforços em anaerobiose os processos de oxidação reconvertem o ácido láctico em glucose e em piruvato que entra para o ciclo de Krebs continuando o processo de obtenção aeróbia de energia. Após um período de exercício intenso uma pessoa continua a respirar grandes quantidades de oxigénio que são utilizados na reconversão de ácido láctico em glucose, na síntese de ATP, na regeneração da fosfocreatina e no restabelecimento de concentrações normais de oxigénio na hemoglobina e nos pulmões.

TAXA METABÓLICA

INTRODUÇÃO

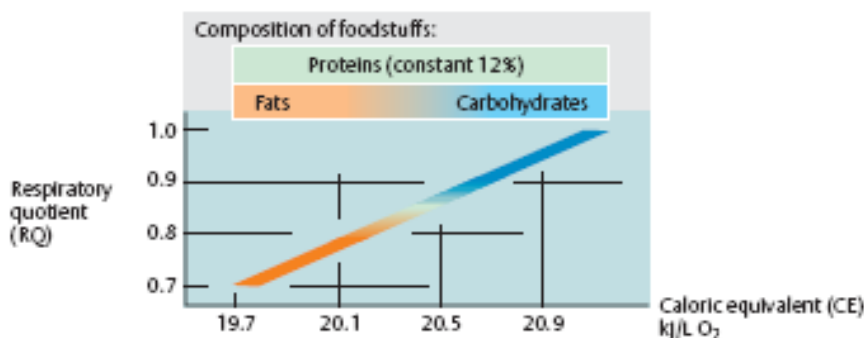
Define-se por **taxa metabólica** como a quantidade de calor libertado durante as reacções químicas dos processos metabólicos. Aproximadamente 35% de toda a energia presente nos alimentos é dissipada sob a forma de calor durante o processo de síntese de ATP, sendo ainda mais energia dissipada no processo de acoplamento do ATP nos processos energéticos da célula. Assim não mais de 27% de toda a energia contida nos alimentos é aproveitada sendo a restante libertada sob a forma de calor.

MEDIÇÃO DA TAXA METABÓLICA



Como normalmente uma pessoa não efectua qualquer tipo de trabalho externo, a taxa metabólica corporal pode ser medida simplesmente medindo o calor libertado num determinado período de tempo. A medição desta taxa pode ser feita directamente utilizando um **calorímetro** personalizado: uma câmara-de-ar completamente isolada termicamente e a temperatura constante. Como a temperatura é mantida constante todo o calor libertado pelo indivíduo leva a que o ar aquecido entre num sistema de tubos onde corre água que é aquecida. Medindo as alterações de temperatura ao longo do tempo possível medir a taxa metabólica corporal do indivíduo. No entanto

este método é bastante complicado de levar a cabo e é utilizado apenas em trabalhos de pesquisa.



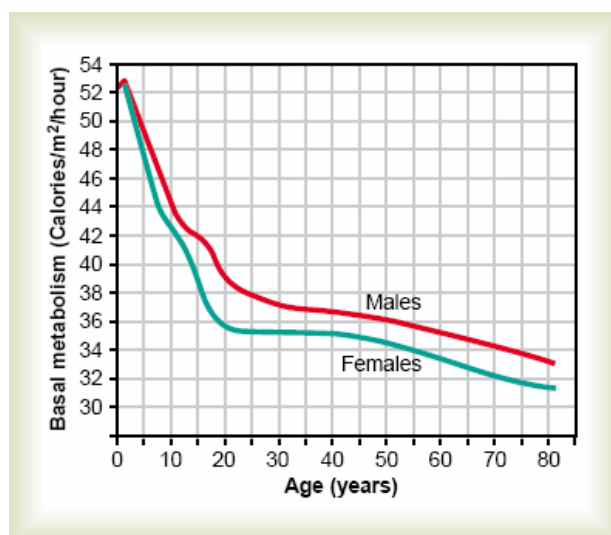
Foram então desenvolvidos métodos de **medição indirecta de taxa metabólica**. O mais utilizado prende-se com o **gasto de oxigénio** de um indivíduo ao longo do tempo. Em média (de lípidos, glucose e proteínas) podemos dizer que a quantidade de energia libertada por litro de oxigénio consumido é de 4.825 calorias (para a dieta normal). Como os valores para carbohidratos (5.01), lípidos (4.70) e proteínas (4.60) são ligeiramente diferentes se a dieta se desviar um pouco na direcção de qualquer um destes tipos de dieta a taxa metabólica total terá que sofrer pequenas alterações. No entanto o valor de 4.825 calorias por litro é o mais utilizado. Para correcções para diferentes dietas existe um parâmetro denominado de **quociente respiratório** que corresponde à quantidade de energia obtida a partir de um litro de oxigénio. Conforme a constituição de uma refeição pode ser deduzida a quantidade de calor produzido utilizando a recta acima apresentada.

FACTORES QUE INFLUENCIAM A ENERGIA LIBERTADA

A energia libertada pode ser dividida em várias necessidades básicas que podem ser medidas em diferentes condições e que permitem um melhor estudo dos factores que influenciam a energia libertada. Assim define-se como **taxa metabólica basal** a energia necessária para manter as funções essenciais do corpo humano, podendo ainda medir-se a energia em diferentes actividades físicas, a

energia necessária para a digestão e absorção de alimentos e a manutenção da temperatura corporal, etc.

Começando por tratar a **taxa metabólica basal** é fácil de entender que mesmo quando uma pessoa se encontra em descanso total uma quantidade considerável de energia é necessária para levar a cabo todas as reacções químicas no corpo. O nível mínimo de energia necessário para a existência é denominado de taxa metabólica basal e representa 50 a 70% de toda a energia gasta num dia de sedentarismo. A medição da BMR permite a comparação de vários indivíduos da mesma espécie independentemente da quantidade de exercício que estes pratiquem diariamente. Para que esta medição seja precisa alguns parâmetros devem ser tidos em conta: 12 horas de jejum, uma noite tranquila de sono na véspera, nenhum tipo de esforço na hora anterior, eliminação de todos os factores de instabilidade física e psicológica, temperatura ambiente confortável e nenhum esforço durante o teste. As variações da BMR entre indivíduos da mesma espécie são justificáveis pela diferente quantidade de músculo e pelo diferente tamanho corporal. De modo a evitar estas discrepâncias entre indivíduos sob as mesmas condições e a universalizar valores para essas mesmas condições geralmente a taxa metabólica basal é apresentada em calorias por hora por metro quadrado de superfície corporal. Com a idade a diminuição na massa muscular leva a uma diminuição da taxa metabólica visto o tecido adiposo que toma o lugar do tecido muscular ter uma taxa metabólica intrinsecamente inferior.



Outras medições usuais são a **taxa metabólica em repouso** (RMR) e a **taxa metabólica específica** (SMR) que representa a energia gasta por unidade de massa o que permite a comparação de duas espécies quanto aos seus gastos energéticos e ao desenvolvimento dos seus mecanismos de dissipação de calor.

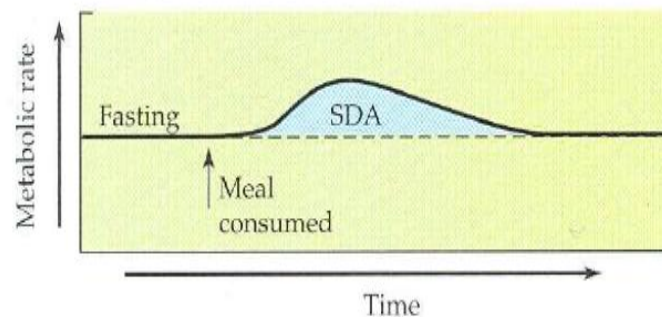
Outros factores que influenciam a taxa metabólica são por exemplo a acção de variadas hormonas: a **hormona da tiróide** aumenta a taxa metabólica visto habitualmente promover as reacções de metabolismo nas células; a **testosterona** visto ter o efeito de aumentar a massa muscular nos indivíduos do sexo masculino leva a uma aumento normal mas não muito significativo na taxa metabólica; a **hormona do crescimento** como resultado do estímulo no metabolismo por si provocada leva a um aumento na taxa metabólica.

Condições não directamente ligadas a actividade de hormonas afectam também a taxa metabólica de um indivíduo: a **febre** independentemente da causa aumenta a taxa metabólica enormemente para pequenas variações de temperatura; o **sono** diminui a taxa metabólica derivado da fraca actividade muscular e do sistema nervoso central; a **malnutrição prolongada** pode diminuir a taxa metabólica devido à falta de substratos energéticos nas células para a sua actividade metabólica.

No entanto o factor que mais influencia a taxa metabólica é a quantidade de exercício a que um individuo se encontra exposto num determinado momento, sendo obviamente maior quanto mais intenso for o exercício. Mesmo em indivíduos sedentários que levam a cabo pouco o nenhum exercício diariamente, uma quantidade significativa de energia é necessária para manter a postura corporal e em outras actividades quase instintivas.

Após a ingestão de uma refeição a taxa metabólica aumenta como resultado de diferentes reacções químicas ligadas ao processo de digestão, absorção e armazenamento de alimentos no corpo. Este processo é denominado de **efeito termogénico da comida** visto estes processos utilizarem energia e libertarem calor. Tanto os carboidratos como os lípidos e especialmente as proteínas levam a um aumento temporário da taxa metabólica que acaba por desaparecer com o tempo. A este aumento temporário denomina-se de **acção dinâmica específica (SDA) dos alimentos ingeridos.**

(a) The concept of SDA



RELAÇÃO ENTRE TAXA METABÓLICA E TAMANHO

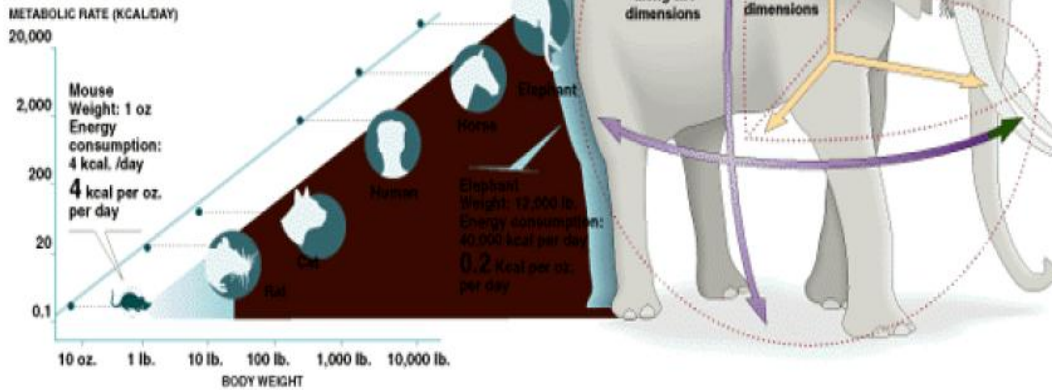
Observando a relação entre as taxas metabólicas específicas de várias espécies é visível que **não existe uma relação linear entre o peso e a taxa metabólica.** Isto deve-se provavelmente ao facto de quanto maior e mais pesado for um animal mais desenvolvidos estão os seus processos de distribuição de calor e produtos de excreção.

Espécies de maior porte têm, normalmente taxas metabólicas específicas (por unidade de massa) menores uma vez que a razão área de superfície/volume diminui à medida q o volume aumenta, levando a uma mais eficaz dissipação de calor e a consequente diminuição da TME.

From the Small to the Huge

Three scientists have proposed a novel theory to explain how characteristics like body size and energy consumption differ from species to species along fixed scales. Their theory derives from analysis of the circulatory system.

An Example of Scaling: Metabolic Rate



Size and Efficiency

The average elephant weighs 220,000 times as much as the average mouse, but requires only about 10,000 times as much energy in the form of food calories to sustain itself. The

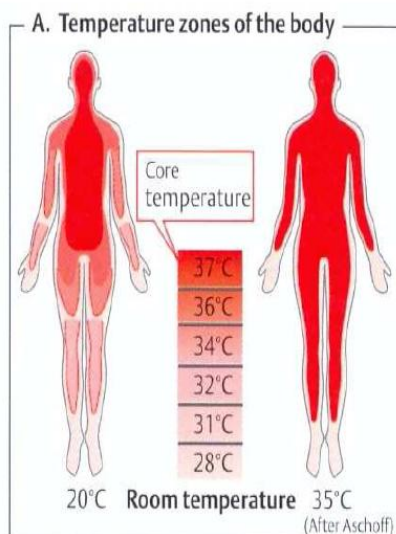
reason lies in the mathematical and geometric nature of networks that distribute nutrients and carry away wastes and heat. The bigger the animal, the more efficiently it uses energy.

6 – REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL

INTRODUÇÃO

A **temperatura interna do corpo** mantém-se numa gama de valores muito estreita em condições normais, mesmo que a temperatura ambiente seja incrivelmente baixa ou incrivelmente alta. Antagonicamente ao que se passa com a temperatura interna, a **temperatura da pele** sobe e desce conforme a temperatura do meio envolvente. A temperatura normal interna do corpo varia entre 36 e 37.5 graus, como **os sistemas de regulação da temperatura não são perfeitos**, quando condições extremas com o exercício físico intenso ou temperaturas extremamente altas ou extremamente baixas.

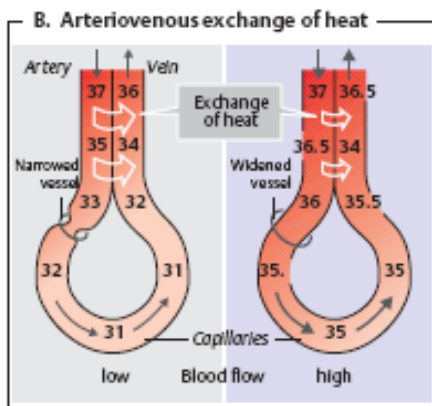
PRODUÇÃO DE CALOR VS. PERDAS DE CALOR



Como foi referido no capítulo anterior o principal produto do metabolismo celular é a energia dissipada sob a forma de calor. Os principais mecanismos de geração de calor foram discutidos no capítulo anterior. **Grande parte deste calor é produzida nos órgãos internos especialmente o fígado, o cérebro e os músculos. Este calor é posteriormente transferido para a pele onde é perdido para as redondezas.**

Este processo de transferência de calor é isolado pela presença dos tecidos subcutâneos, especialmente a gordura. Na gordura o fluxo é diminuído até três vezes sendo este isolamento maior nos indivíduos do sexo feminino. O isolamento providenciado pela gordura é quase idêntico ao de um conjunto normal de roupa. **Estas**

camadas de resistência permitem que a temperatura interna se mantenha mais ou menos constante mesmo que a temperatura da pele flutue com a temperatura ambiente.

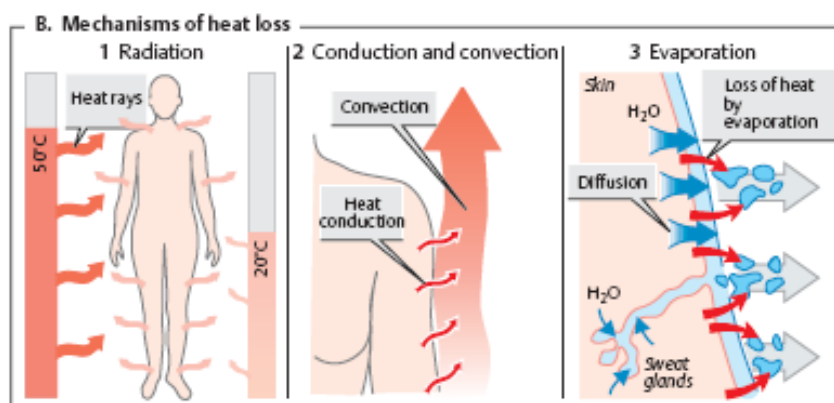


O **fluxo nos tubos sanguíneos da derme** ajuda a controlar a velocidade de passagem de calor entre o interior do corpo e a pele: **um fluxo elevado causa uma elevada eficiência no processo de transferência de calor tal como um fluxo próximo de nulo diminui esta eficiência**. A eficiência deste processo também é afectada pela temperatura ambiente provando que existe uma **variação exponencial entre os estados de vasoconstrição e vasodilatação**. Desta maneira a **circulação de sangue para a pele é um mecanismo eficaz de regulação da transferência de calor interna**.

O fluxo é determinado pelo grau de vasoconstrição dos tubos sanguíneos responsáveis por transportar o sangue dos órgãos internos até a pele. **Quanto maior a vasoconstrição menor o raio dos tubos e portanto menor o fluxo que os atravessa**. Este sistema é controlado pelo **sistema nervoso simpático por acção do hipotálamo** como resposta a alterações da temperatura interna e da temperatura ambiente.

MECANISMOS DE PERDA DE CALOR NA PELE

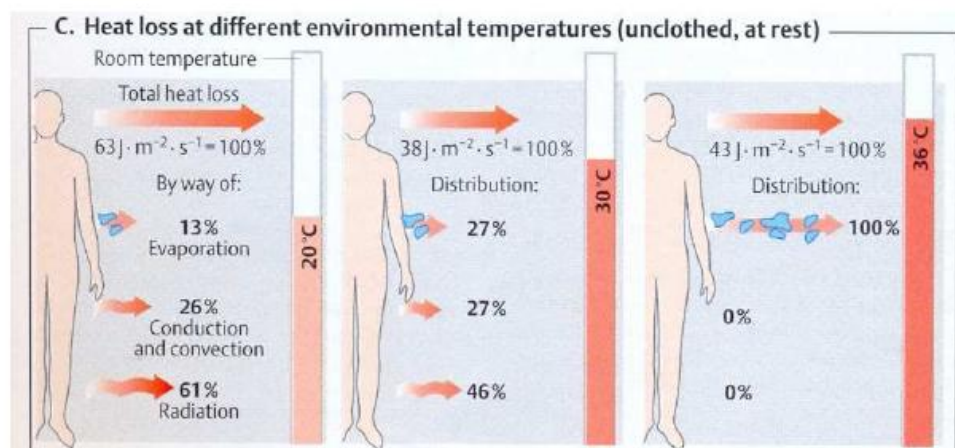
Os três métodos principais de perda de calor ao nível da pele são a **radiação**, a **condução** e a **evaporação**. À temperatura normal cerca de 60% das perdas de calor ao nível da pele são devidas ao efeito da radiação, ou seja perda por emissão infravermelha do corpo humano num efeito natural de todos os corpos a temperatura superior a 0 K. Apenas pequenas quantidades de calor são perdidas por condução ou seja transferência de calor por contacto entre o corpo e objectos imóveis. A percentagem de **calor perdido por condução para o ar é no entanto bastante significativa, enquanto a temperatura do ar não atinge a da pele**. Neste caso o movimento das camadas de ar mais quente por **convecção faz com que o efeito de condução para o ar possa ser constante** (por reciclagem do ar mais frio perto à pele).



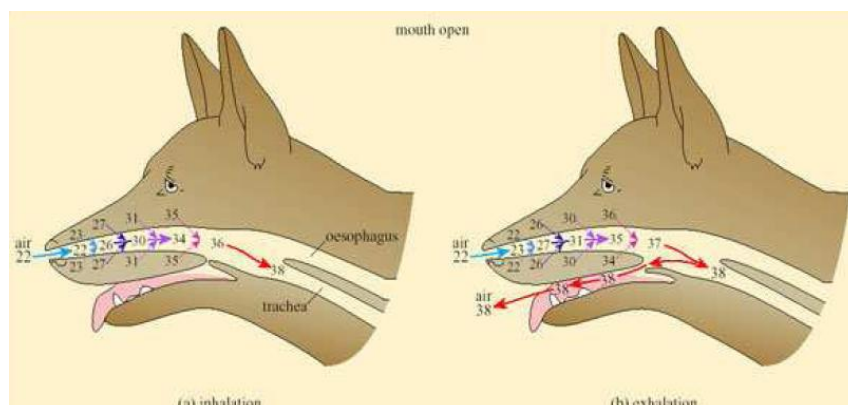
Mesmo quando uma pessoa não sue a **água evapora insensivelmente através da pele e dos pulmões, mecanismo que não é controlado para regulação de temperatura visto ser derivado de simples difusão de moléculas de água nas superfícies referidas**. Desta forma **uma certa parcela de calor é sempre perdida independentemente do sistema de controlo**. No entanto, **a perda de calor por suor pode ser controlada para canalizar o calor em excesso nos órgãos internos**. Desta forma qualquer mecanismo que **previna a sudação conduz a um aumento da temperatura interna**.

As roupas actuam diminuindo o movimento de camadas de ar perto da pele impedindo portanto o mecanismo de convecção e consequentemente as perdas de calor. Para além disso se as roupas forem forradas por dentro com folhas de metal leve podem reflectir a radiação infravermelha e devolver o calor perdido para corpo. Este mecanismo é utilizado na concepção de roupas polares reduzindo até um sexto a quantidade de perdas de calor.

A percentagem da totalidade de calor perdido por evaporação varia com as condições do meio ambiente. Quanto maior for esta temperatura mais estimulado é o hipotálamo (sensível ao aumento da temperatura interna como foi referido anteriormente) logo mais intenso é o sinal passado às glândulas sudoríparas e mais intenso é o processo de sudação. Logo a percentagem total de calor perdido por evaporação aumenta como aumento da temperatura ambiente. Outro factor que é afectado é a concentração de sais no suor: quanto maior for o fluxo de suor menor é a quantidade de solutos que são reabsorvidos logo mais concentrada fica a solução.

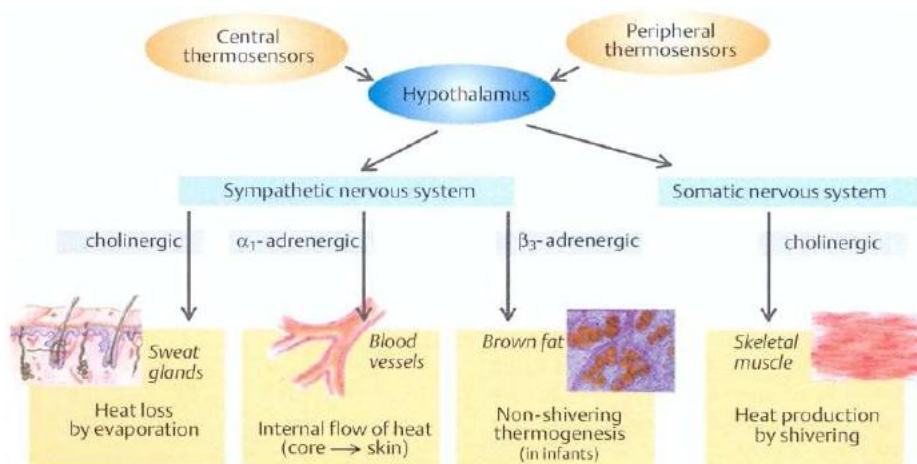


Um dos exemplos de mecanismos de evaporação pode ser observado nos animais no acto de **arfar**. Muitos destes animais são incapazes de perder calor por ao nível da pele por causa desta estar coberta por pelos ou penas e pela falta de glândulas sudoríparas em muitas espécies. Um mecanismo substituto para corrigir este facto é o supra referido processo de arfar. Este fenómeno é activado pelos mecanismos termorreguladores do cérebro (reacção do hipotálamo ao sobreaquecimento do sangue em contacto com a pele) e consiste numa inspiração e expiração rápida de ar renovado e que, em contacto com as partes superiores do tracto respiratório, arrefece o sangue por evaporação da água da mucosa respiratória especialmente a saliva. Apesar de tudo este processo não aumenta o débito de ventilação alveolar mais do que o requerido para os processos de trocas gasosas visto cada inspiração transportar pouco ar. O ar que entra nos alvéolos neste processo é proveniente especialmente da traqueia e não da atmosfera.



PAPEL DO HIPOTÁLAMO

Como tem vindo a ser insistentemente referido o sistema nervoso controla a temperatura corporal por variados mecanismos de feedback geralmente desencadeados pelo hipotálamo, aquando da recepção de sinais nervosos enviados pelos variados receptores presentes um pouco por todo o corpo. Este receptores estão espalhados pela pele e em alguns tecidos específicos no interior do corpo. Na pele existem muitos mais receptores de frio do que de calor, facto também verificado nos receptores internos. Este facto pode dever-se a uma especialização dos receptores em detectar estados de hipotermia e prevenir temperaturas internas mais baixas que o normal. No hipotálamo são unidos todos os sinais individuais provenientes dos receptores na pele e nos órgãos e é gerada uma resposta de perda ou conservação de calor conforme o caso.



As respostas do hipotálamo variam no caso da temperatura corporal ser alta ou baixa. A seguir serão apresentadas os principais mecanismos de resposta a alterações extremas na temperatura interna.

MECANISMOS DE ARREFECIMENTO

1. **Vasodilatação dos vasos sanguíneos:** em quase todas as zonas do corpo os vasos tornam-se intensamente dilatados, o que aumenta exponencialmente a velocidade de transferência de calor entre os órgãos internos e a superfície da pele. O mecanismo ao nível do hipotálamo centra-se na inibição dos estimuladores da vasoconstrição.
2. **Sudação:** o aumento da temperatura externa traduz-se numa transferência de calor para o sangue e aumento da sua temperatura. Este estímulo produz uma reposta do hipotálamo que leva à produção de suor pelas glândulas sudoríparas que leva à remoção de calor interno por evaporação de água.
3. **Diminuição da produção de calor:** os mecanismos de produção extra de calor como as **tremuras** (resposta aos receptores de frio na pele e na espinha dorsal) e a **termogénese química** são fortemente inibidos.

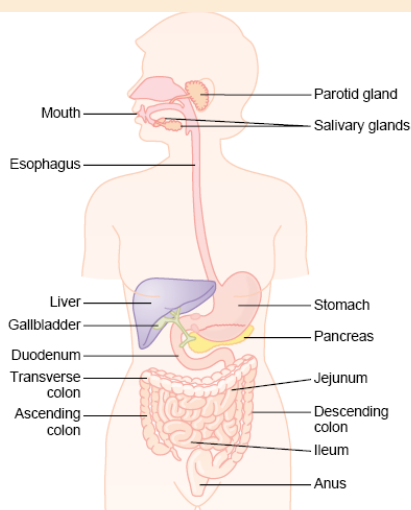
MECANISMOS DE AQUECIMENTO

1. **Vasoconstrição dos vasos sanguíneos:** por estimulação da mesma zona do hipotálamo que é inibida no caso da vasodilatação, a diminuição do calibre dos vasos sanguíneos diminui o fluxo de calor dos órgãos internos para a pele e diminui as perdas de calor.

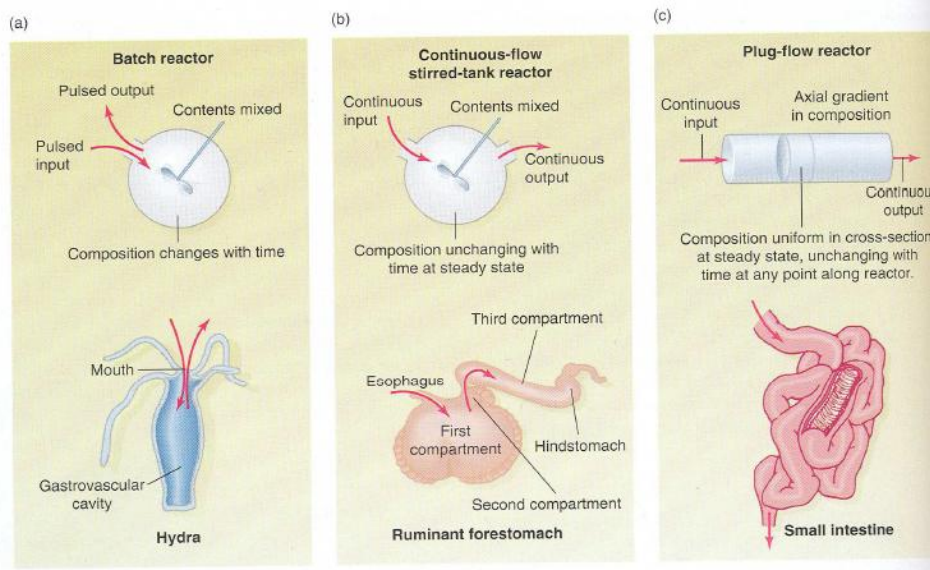
2. **Piloerecção:** por estimulação do sistema nervoso simpático a erecção dos pêlos ao nível da pele aumenta a espessura da camada isoladora do fluxo térmico. Nos humanos este mecanismo não apresenta grande importância mas nos animais de menor calibre o pêlo pode servir para aprissonar a camada de ar imediatamente em contacto com a pele e impedir a convecção do ar aquecido, diminuindo assim as perdas de calor.
3. **Aumento na termogénese:** processos de aceleração metabólico como as **tremuras** (que podem aumentar até 4 ou 5 vezes a taxa metabólica corporal), a **termogénese por acção do sistema nervoso simpático** (resultado a **acção da epinefrina e norepinefrina** que promovem a oxidação dos substratos energéticos em excesso; o grau de energia libertada neste processo está directamente relacionado com a quantidade de **gordura castanha nos tecidos do animal, células com grandes números de mitocôndrias e que utilizam o processo de oxidação de substratos não para a síntese de ATP mas para a geração directa de calor**; estas células são muito abundantes em recém-nascidos, possivelmente por falta de sensibilidade nos mecanismos de regulação) e a **secreção de tiroxina** são promovidos.

7 – DIGESTÃO

INTRODUÇÃO



Ao contrário de outros organismos (como por exemplo a hidra onde existe apenas um orifício para entrada de alimentos e saída de produtos de excreção, com a composição a alterar ao longo do tempo em qualquer ponto do tracto digestivo, ou os ruminantes onde apesar de existir entrada e saída continua de alimentos, a composição do tracto digestivo apenas se mantém constante como um todo) o tracto digestivo humano permite a entrada continua de alimentos tal como a saída continua de produtos de excreção, mantendo em todos os pontos das secções transversais dos diversos componentes uma constituição constante.



O principal objectivo do tracto alimentar humano é providenciar o corpo com um input constante de água e nutrientes. Para que este objectivo seja atingido é necessário que os alimentos sejam transportados ao longo de todos os constituintes do tracto alimentar; que se dê a secreção de sucos digestivos e a consequente digestão dos alimentos; que água e os produtos de digestão sejam absorvidos para o sangue, a partir do qual podem ser entregues por todo o corpo; que todos estes processos sejam controlados pelo sistema nervoso e por impulsos hormonais.

Cada parte do sistema digestivo é adaptada para a sua função específica: alguns funcionam apenas como canais de passagem de alimentos, como o esófago; outros servem simplesmente como armazenadores temporários dos mesmos, como o estômago; outros ainda estão responsáveis pelo processo de digestão e absorção de nutrientes, como o intestino delgado.

REGULAÇÃO NEURONAL DO SISTEMA DIGESTIVO

SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

INTRODUÇÃO

O sistema digestivo possui um sistema nervoso completamente único denominado de **sistema nervoso entérico**, que se encontra na sua totalidade na parede de todos os seus constituintes, desde do esófago até ao ânus. A principal função deste sistema é a regulação dos movimentos gastrointestinais e da secreção de enzimas digestivas.

CONSTITUIÇÃO

The Brain in Your Gut

The gut's brain, known as the enteric nervous system, is located in sheaths of tissue lining the esophagus, stomach, small intestine and colon.

SMALL INTESTINE CROSS SECTION

Submucosal plexus

Layer contains sensory cells that communicate with the myenteric plexus and motor fibers that stimulate the secretion of fluids into the lumen.

Myenteric plexus

Layer contains the neurons responsible for regulating the enzyme output of adjacent organs.

Lumen

No nerves actually enter this area, where digestion occurs. The brains in the head and gut have to monitor conditions in the lumen across the lining of the bowel.

Mesentery

Attaches the bowel to the body wall and contains major arteries, veins, lymphatics and external nerves.

Source: Dr. Michael D. Gershon, Columbia University

O complexo nervoso do SNE é constituído por dois plexos de nervos: um mais externo entre as camadas de músculo longitudinal e circular, denominado de **plexo mientérico** e um plexo mais interno, na submucosa, denominado de **plexo submucal**. O plexo mientérico está acima de tudo ligado ao controlo

dos movimentos gastrointestinais enquanto que o submucal controla os processos de secreção. Muita da actividade do SNE é controlada, como será visto mais à frente, pela estimulação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático.

DIFERENÇAS ENTRE O PLEXO MIENTÉRICO E O PLEXO SUBMUCAL

O **plexo mientérico** consiste maioritariamente em cadeias lineares de neurónios que se estendem por todo o tracto gastrointestinal, facto pelo qual é responsável pelo controlo dos movimentos de todo o sistema, através da regulação da actividade muscular em toda a extensão do tracto gastrointestinal. A estimulação deste plexo traduz-se acima de tudo num aumento da contracção da parede gastrointestinal, num aumento na frequência e intensidade das contracções rítmicas e o num aumento da velocidade de condução das ondas excitatórias ao longo de todo o tracto gastrointestinal, que se traduz num aumento da velocidade de propagação dos movimentos peristálticos. Apesar de tudo o plexo mientérico não tem apenas actividades de excitação. Nalguns casos (por exemplo a inibição dos músculos dos vários esfínteres) o processo de inibição é também controlado pelo plexo mientérico.

O **plexo submucal** controla acima de tudo os processos levados a cabo na parede interna do intestino. Geralmente a sua actividade é controlada por sinais transmitidos a partir do epitélio gastrointestinal que sinalizam a secreção intestinal a nível local, tal como a absorção e a contracção do músculo submucal, responsável pela deformação da mucosa gastrointestinal.

CONTROLO AUTÓNOMO: SISTEMAS SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

Através de várias interações com diferentes zonas do tracto gastrointestinal, **o sistema nervoso parassimpático**, quando estimulado, tem como efeito global um aumento global na actividade de todo o sistema nervoso entérico o que se traduz num aumento da actividade gastrointestinal. Por outro lado uma estimulação do **sistema nervoso simpático** conduz a uma inibição de grande parte do sistema gastrointestinal, através de dois métodos: por estimulação da secreção de norepinefrina que inibe o musculo liso intestinal ou, mais habitualmente, por inibição da norepinefrina sobre os nervos do sistema nervoso entérico. Globalmente uma estimulação exacerbada do sistema nervoso simpático leva a uma inibição tão grande da actividade digestiva que pode mesmo levar a uma paragem no processo.

REGULAÇÃO HORMONAL DO SISTEMA DIGESTIVO

Existem várias hormonas que intervêm em paralelo com o sistema nervoso no controlo da motilidade e processos de secreção do sistema digestivo. A **gastrina**, secretada pelas **células G do antro do estômago** em resposta a estímulos relacionados com a ingestão de alimentos, tem como funções primárias a estimulação da secreção de ácido gástrico e do crescimento da mucosa gástrica.

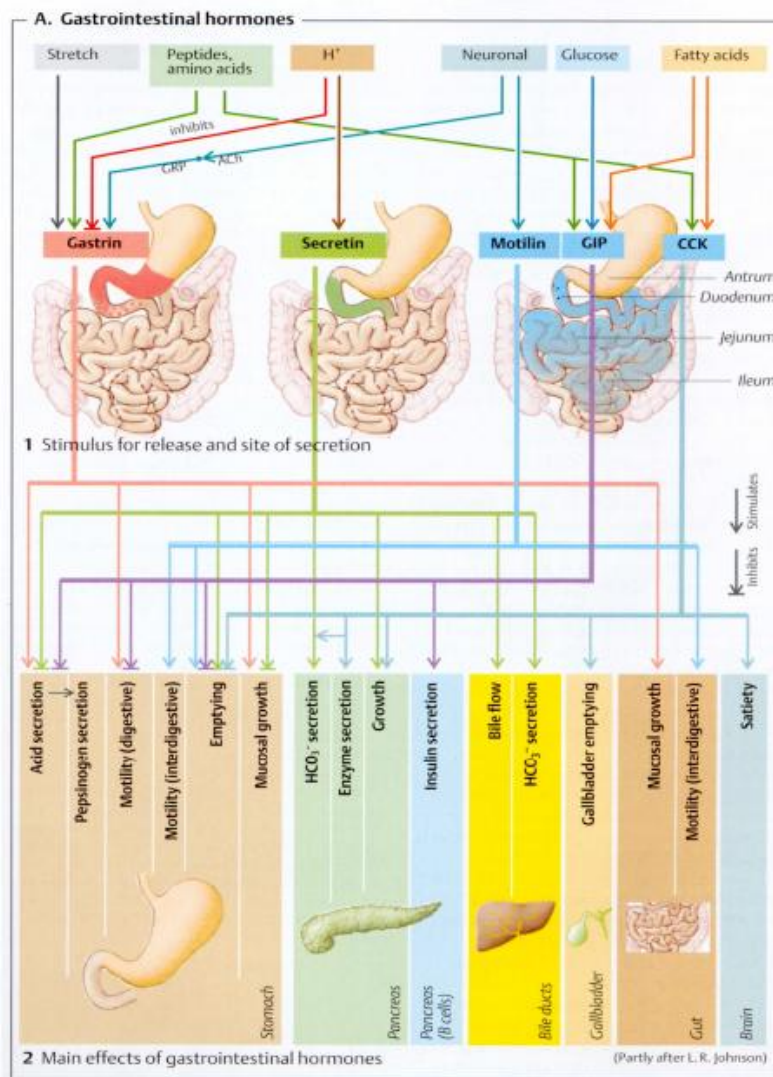
A **colecistocinina (CCK)** é secretada pelas **células I na mucosa do duodeno e do jejuno**, em resposta à presença de produtos de digestão de gorduras, ácidos gordos e monoglicerídeos no conteúdo intestinal. Como resultado a vesícula biliar é contraída expelindo toda a bilis armazenada no intestino delgado onde terá um papel importante na digestão e absorção de ácidos gordos. Serve também a CCK como inibidora dos movimentos de contracção do estômago, desacelerando o esvaziamento do mesmo, fornecendo o tempo necessário para que os ácidos gordos sejam correctamente digeridos na parte superior do intestino delgado.

A **secretina** é secretada pelas **células S da mucosa do duodeno**, em resposta à entrada do suco gástrico no duodeno, proveniente do piloro do estômago. O seu efeito traduz-se ao nível da motilidade de todo

o tracto gastrointestinal e na promoção da secreção de bicarbonato pelo pâncreas, que ajuda a estabilizar o pH no intestino delgado.

O **péptido inibidor gastrointestinal (GIP)** é secretada pela **mucosa da parte superior do intestino delgado**, em resposta à **presença de aminoácidos e lípidos** (e carboidratos em menor grau). Tem um efeito moderado na **diminuição da motilidade estomacal, desacelerando o processo de esvaziamento do conteúdo do estômago para o duodeno quando o intestino delgado já se encontra sobrecarregado**.

Por fim a **motilina**, secretada pela **parte superior do duodeno**, **durante o jejum**, tem como única actividade conhecida **o aumento da actividade gastrointestinal de forma pulsátil, sendo a sua secreção inibida pela ingestão de alimentos**.



MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

MOVIMENTOS DE PROPULSÃO - PERISTALSE

O movimento propulsivo básico do tracto gastrointestinal é denominado de **peristalse**, processo que **consiste no aparecimento de um anel na parede intestinal (mais precisamente no músculo circular) que se move ao longo de todo o tracto**. Este movimento é uma propriedade inerente a grande parte dos

tubos revestidos por musculo liso (e não só ao tracto gastrointestinal) e a formação do anel é geralmente provocada pela distensão da parede gastrointestinal. Isto é, se uma grande quantidade de comida se encontrar nalgum ponto do sistema digestivo e exercer força sobre a parede do mesmo, este esticar da parede afecta o SNE que promove uma contracção do músculo circular alguns centímetros atrás deste ponto dando inicio ao movimento peristáltico. Este movimento só é possível graças à actividade do **plexo mientérico**.

Geralmente a peristalse ocorre apenas na direcção do ânus, apesar de teoricamente poder ocorrer em ambas as direcções. Este facto nunca foi completamente explicado, embora se pense que se deve à polarização específica do plexo mientérico na direcção do ânus.

MASTIGAÇÃO

O processo de **mastigação** é importante para a digestão de todos os tipos de alimentos, mas especialmente importante em grande parte das frutas e dos vegetais crus, que possuem estruturas de celulose a envolvê-los que precisam de ser quebrados para possibilitar o processo de digestão. Para além disto, o processo de mastigação aumenta a área superficial dos alimentos o que permite um maior contacto das enzimas digestivas que por sua vez aumenta a extensão do processo de digestão de nutrientes.

DEGLUTIÇÃO

O processo de **deglutição** é bastante complexo pelo facto de a faringe estar exposta tanto à respiração como ao acto de engolir os alimentos. Durante a deglutição a faringe é temporariamente convertida num canal que acelera a comida. O ponto mais importante da acção da faringe é que a respiração não seja comprometida pela deglutição. Este último processo é iniciado quando, com a ajuda da língua, os alimentos mastigados são enviados para a faringe, momento a partir do qual o mecanismo se torna **involuntário**. Quando o bolo alimentar atinge a faringe são despoletados mecanismos que fecham a traqueia e abrem o esófago, iniciando uma forte onda peristáltica que envia o bolo alimentar para o esófago.

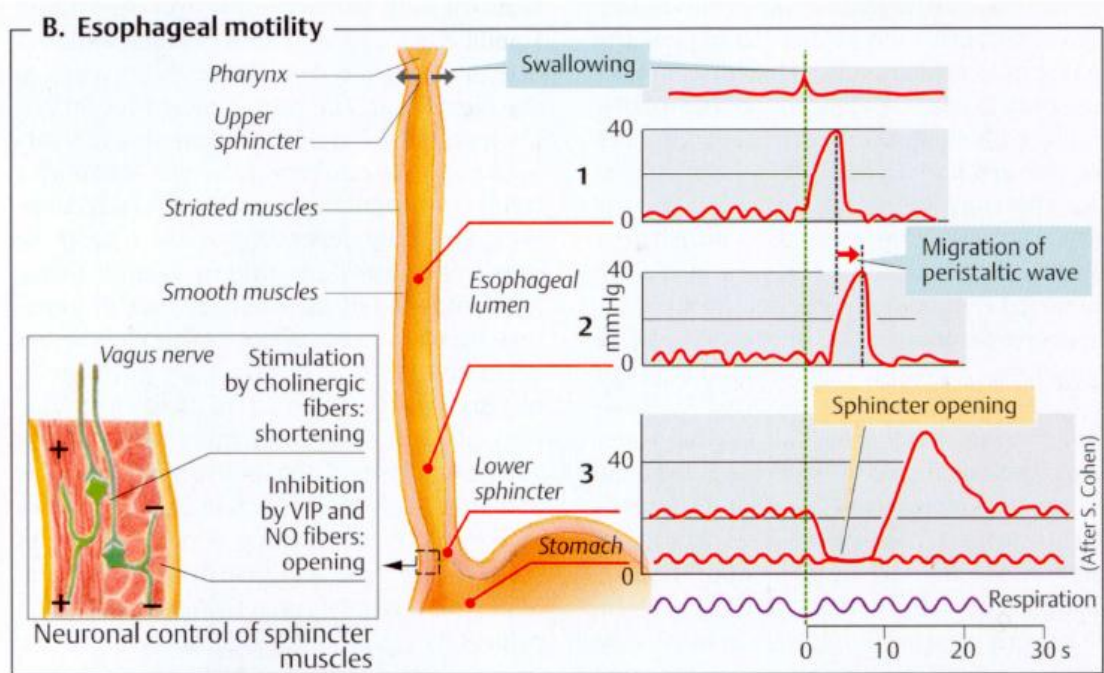
MOTILIDADE DO ESÓFAGO

O **esófago** tem como principal função a condução rápida do bolo alimentar da faringe até ao estômago e todos os seus movimentos são especificamente organizados com esta finalidade. Normalmente o esófago exhibe dois tipos de movimentos peristálticos. Num **movimento primário**, dá-se continuidade à onda peristáltica iniciada na faringe, onda esta que continua até ao estômago. O movimento da comida até ao estômago pode ser ainda mais rápido se a pessoa se encontrar em pé, devido à força extra da **gravidade**. Se este movimento primário falhar na sua função de transportar toda a comida que entrou no esófago até ao estômago, entram em acção ondas peristálticas secundárias, resultantes da distensão do esófago pela comida que nele ainda se encontrar. Estas ondas (iniciadas pelos circuitos nervosos do plexo mientérico) continuam até todo o conteúdo ser despejado no estômago.

Quando a onda peristáltica proveniente do esófago se aproxima do estômago uma **onda de relaxação**, transmitido pelo plexo mientérico, precede a onda peristáltica. Desta forma todo o estômago, especialmente a parte em contacto com o extremo inferior do esófago, é relaxado e preparado antes do tempo para receber o bolo alimentar do esófago.

No extremo inferior do esófago o músculo do tracto nessa zona funciona como um **esfíncter** bastante largo, denominado de **esfíncter gatroesofageal**. Este permanece geralmente contraído (derivado de

uma pressão superior nesta zona quando comparada com o lúmen do resto do esôfago) excepto quando uma onda peristáltica o atinge, o que leva a um enorme relaxamento e a um aumento da facilidade de passagem do bolo alimentar para o estômago. A presença deste esfíncter geralmente contraído permite ainda uma protecção do esôfago do ambiente extremamente ácido e da grande quantidade de enzimas proteolíticas do estômago, sendo capaz de evitar o refluxo deste conteúdo excepto em condições muito especiais.



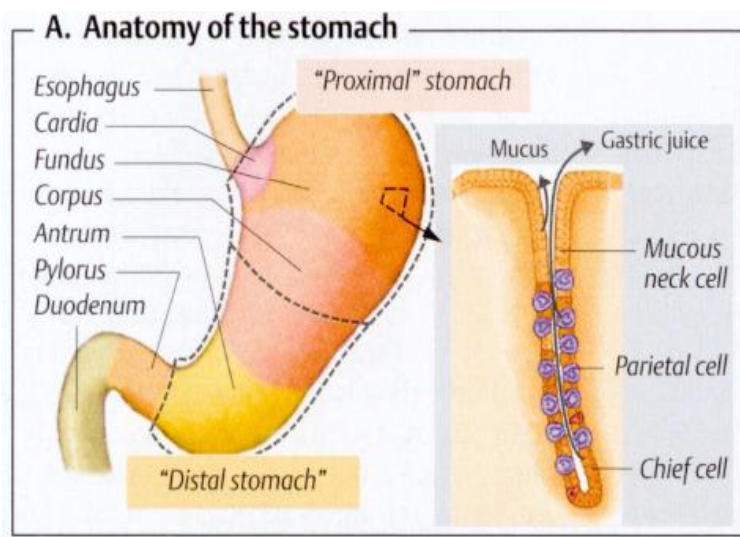
MOTILIDADE DO ESTÔMAGO

INTRODUÇÃO

As funções motoras do **estômago** são três: armazenar grandes quantidades de alimentos até que estes possam ser processados no estômago, no duodeno e nos intestinos; misturar os alimentos com as secreções gástricas para formar um semifluido denominado de quimo; esvaziar lentamente o quimo do estômago para o intestino delgado a uma velocidade apropriada para que a digestão e a absorção sejam exequíveis.

ANATOMIA DO ESTÔMAGO

Anatomicamente o estômago é usualmente dividido em duas grandes partes: o **corpo** e o **antro**. Fisiologicamente, no entanto é costume distinguir duas partes principais: o **estômago proximal**, que consiste em aproximadamente dois terços do volume do estômago, e o **estômago distal**, que consiste no resto do corpo e no antro.

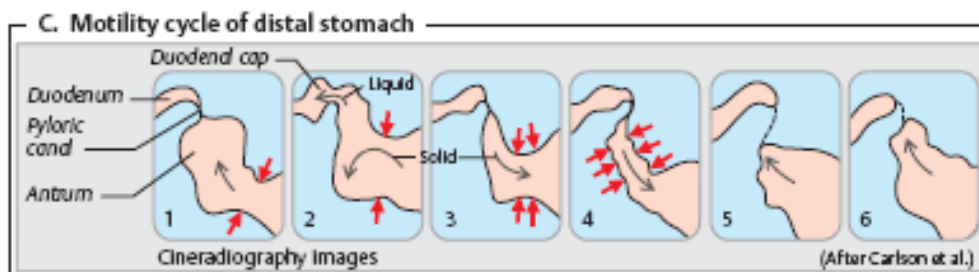


ARMAZENAMENTO DE ALIMENTOS

À medida que o alimento atinge o estômago, forma círculos concêntricos na sua parte proximal, com os alimentos mais recentes próximos do esfíncter e os mais antigos perto da parede externa. Normalmente quando os alimentos armazenados forçam a parede externa do estômago por este processo de acumulação, um sinal é enviado ao cérebro que reduz a resistência da parede e permite um melhor acomodamento do volume estomacal que permite receber cada vez maiores quantidades de comida.

MOVIMENTOS DE MISTURA E PROPULSÃO DOS ALIMENTOS

Os **sucos digestivos do estômago** são secretados por **glândulas gástricas**, presentes quase na integridade da área correspondente à parede do estômago. Estas secreções entram em contacto com os alimentos mal estes saem do esófago e se mantêm em contacto com a mucosa do estômago. Enquanto a comida se mantiver dentro do estômago, ondas peristálticas de baixa intensidade (iniciadas por ondas espontâneas na parede estomacal numa zona denominada de marca-passo, também existentes na parte distal e envolvidas na passagem de alimentos pelo piloro) movem-se da parte proximal para a parte distal com intensidade crescente. Algumas destas ondas atingem amplitudes tão elevadas que fornecem energia suficiente para a geração de um potencial de acção que contrai um anel perto do antro que força os alimentos a saírem pelo piloro em direcção ao duodeno.



Os **anéis contrácteis** activados pelos potenciais de acção têm também um papel importante na mistura do conteúdo do estômago: sempre que uma onda peristáltica atravessa a parede do antro em direcção ao piloro, dá-se um forçar sobre os alimentos aí acumulados. No entanto o diâmetro do piloro não permite a passagem de grandes quantidades de alimentos de uma só vez (facto ainda mais acentuado pela contração dos músculos do piloro em resposta ao aproximar das ondas peristálticas) pelo que a

maior parte dos alimentos armazenados no antro são reenviados para o corpo estomacal em vez de atravessarem o piloro para o duodeno. Este acontecimento é designado de **retropulsão** e permite uma maior mistura do conteúdo estomacal.

Quando toda a comida no estômago se encontra devidamente misturada com as secreções gástrica, forma-se uma fase semifluida denominada de **quimo**, cujo grau de fluidez é definido pela sua constituição relativa. **O quimo é o resultado final de todos os movimentos de propulsão e mistura do estômago e é ele que atravessa o piloro e entra no duodeno.**

ESVAZIAMENTO DO ESTÔMAGO

O esvaziamento é provocado por intensas contracções peristálticas no antro estomacal, provocadas por inúmeras células **marca-passo** na sua parede. Estas contracções já referidas anteriormente provocam a passagem de um pequeno volume de quimo pelo piloro, funcionando como “bombas pilóricas”. O **piloro** consiste na abertura distal do estômago, numa zona onde o musculo circular é 50 a 100 vezes mais espesso e onde a contracção é quase constante. Por esta razão o piloro é chamado de **esfíncter pilórico**. Apesar da habitual contracção geralmente a abertura é suficiente para a água e outros líquidos o atravessarem com facilidade para o **duodeno**. No caso dos sólidos a passagem é muito dificultada até que estes tenham sido misturados pelo processo de retropulsão e tenham adquirido a textura semifluida sob a forma de quimo.

A velocidade à qual o estômago é esvaziado é regulado por sinais tanto do estômago como do duodeno, sendo este último o maior responsável por este mecanismo. Geralmente **um aumento do volume do estômago resulta num aumento da velocidade**, facto não derivado, como seria de esperar pelo aumento da pressão no estômago ou pelo seu aumento de volume. Na realidade este aumento resulta do efeito da distensão das paredes do estômago sobre o sistema nervoso entérico que resulta num aumento na produção de ondas peristálticas e no consequente aumento da actividade da bomba pilórica. Todos estes factos são controlados pelo **plexo mientérico da parede estomacal**.

A **gastrina** (produzida na mucosa do antro) aumenta a secreção de suco gástrico nas glândulas da mucosa, aumentando também a actividade motora do estômago e, consequentemente, a actividade da bomba pilórica. Desta forma a **gastrina globalmente aumenta a velocidade de esvaziamento do estômago pelo piloro.**

CONTROLO DO ESVAZIAMENTO AO NÍVEL DO DUODENO

REGULAÇÃO NERVOSA

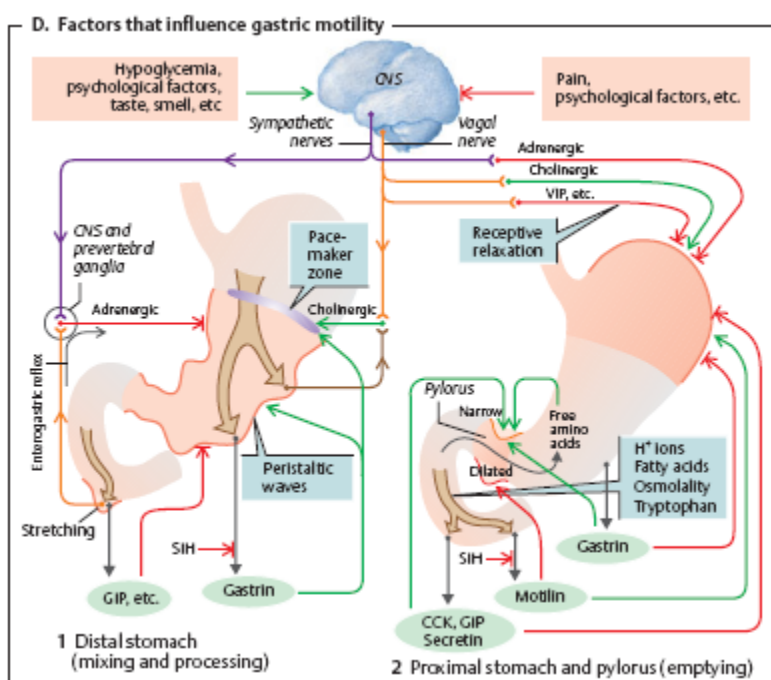
Quando a comida entra no **duodeno** **múltiplos reflexos nervosos são iniciados na parede duodenal e transmitidos para o estômago de modo a abrandar ou mesmo parar o esvaziamento do mesmo quando os volumes do quimo no duodeno atingem níveis elevados**. Este processo pode ser atingido por variados métodos: directamente **por acção do SNE na parede do tracto gastrointestinal**; por **estimulação do sistema nervoso simpático** que actua por inibição do sistema de esvaziamento. Desta forma a bomba pilórica é inibida e a resistência do músculo do piloro é aumentada.

No duodeno existem variados factores que são continuamente controlados e que são capazes de funcionar como *triggers* em reacções enterogástricas nomeadamente reflexos inibitórios do SNE. São exemplos de factores: o grau de distensão do duodeno, a presença de qualquer tipo de irritação na mucosa, o pH do quimo, a osmolaridade do quimo, a presença de produtos de catabolismo de variados tipos de nutrientes, etc. A **presença de irritantes e a descida do pH do duodeno são os principais**

despoletadores de reflexos inibitórios: por exemplo quando o pH do quimo desce abaixo de 3.5 a libertação de mais conteúdo do estômago é bloqueada até que secreções do pâncreas ou outros órgãos reneutralizam o pH do quimo. A presença de produtos de catabolismo de proteínas inibe o esvaziamento do estômago até que a digestão de proteínas ao nível do duodeno seja completa. A presença de soluções hipotónicas ou hipertónicas inibe a sua própria passagem para o intestino delgado, protegendo o corpo de caos osmótico aquando dos processos de absorção ao nível dos capilares.

REGULAÇÃO HORMONAL

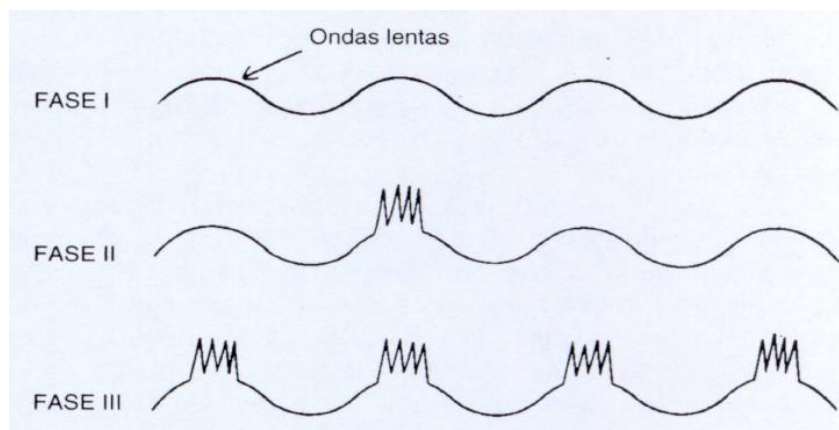
Não são só os reflexos nervosos que afectam o controlo do processo de esvaziamento ao nível do duodeno. A acção de variadas hormonas secretadas na zona superior do intestino, geralmente como resposta a acumulação excessiva de gorduras no duodeno, é também um factor inibitório sobre a abertura do piloro. O efeito destas hormonas começa a ser sentido quando os ácidos gordos no duodeno reagem com receptores no epitélio do duodeno provocando a libertação de hormonas ao nível do piloro. A acção destas hormonas traduz-se na inibição da bomba pilórica e na contracção do esfíncter pilórico. É difícil definir precisamente que hormonas causam estas reacções, mas a colecistocinina (CCK), segregada na mucosa do jejuno parece ser a mais poderosa, ao funcionar como inibidora da gastrina (já referida nas secções anteriores). Outros possíveis inibidores do esvaziamento estomacal são a secretina (libertada na mucosa do duodeno em resposta à passagem de ácido gástrico pelo piloro) e o peptídeo inibidor gástrico (GIP, libertado na parte superior do intestino delgado como resposta ao nível de ácidos gordos no quimo e que provoca uma inibição dos movimentos gástricos e estimula secreção de insulina ao nível do pâncreas).



SUBSTÂNCIAS INDIGESTÍVEIS

As substâncias cuja digestão não é possível (como ossos, fibras, etc.) não abandonam o estômago durante os processos normais de digestão já referidos. Contracções especiais chamadas complexos motores de migração (MMC) atravessam o estômago e o intestino delgado durante a fase entre

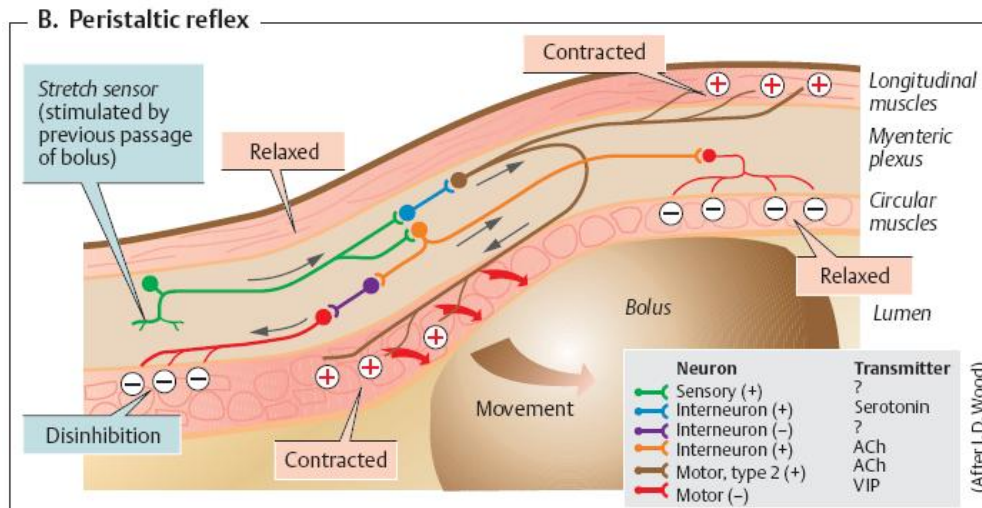
refeições. Estas ondas peristálticas transportam substâncias indigestíveis do estômago e bactérias do intestino delgado para o intestino grosso. Esta fase de limpeza é controlada pela motilina.



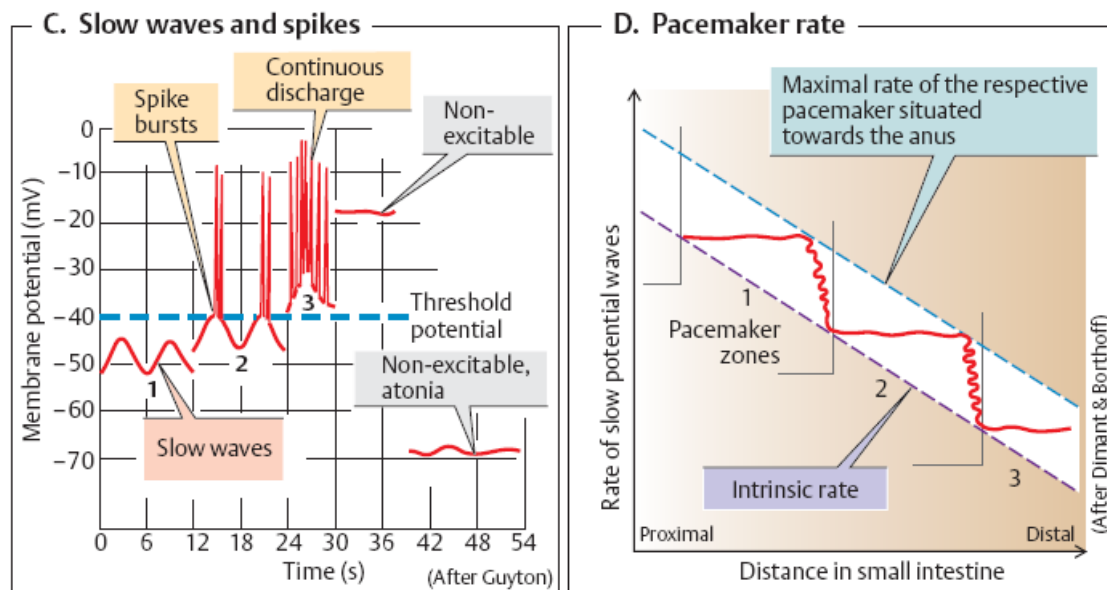
Como é visível na Fase I correspondente a um herbívoro, não são observáveis padrões de ondas peristálticas MMC, enquanto que nos omnívoros (Fase II) e nos carnívoros (Fase III) são observáveis **quantidades crescentes destes estímulos**, como seria de esperar **pela quantidade de substâncias indigestíveis habitualmente presentes na alimentação de cada grupo.**

MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

A motilidade intestinal é regulada autonomamente pelo SNE, sendo influenciada por hormonas e impulsos externos. **Movimentos pendulares locais**, levados a cabo pelos músculos longitudinais, e **segmentação (contracção e relaxamento das fibras do músculo circular)** do intestino delgado servem o propósito de misturar o conteúdo intestinal e possibilitar o seu contacto com a mucosa, facto também proporcionado pela existência de inúmeras vilosidades que aumentam a área superficial em contacto com os nutrientes. O movimento ao longo do intestino é provocado pela existência de movimentos denominados de **reflexo peristáltico** que consistem em ondas que atingem a sua intensidade máxima entres refeições. Este movimento é provocado pelo arrastamento do quimo que leva à distensão da parede intestinal, que, tal como já foi insistentemente referido, resulta numa contracção do lúmen atrás dos alimentos e de uma dilatação à sua frente (num processo controlado por neurónios de excitação simultânea que executam os dois processos ao mesmo tempo). O intestino possui também **células pacemaker** (marca-passo aka **células intersticiais de Cajal**) **cujo potencial transmembranar oscila** (devido à presença de transportadores de iões únicos que estão constantemente a alertar a sua conformação entre aberto e fechado) produzindo ondas lentas cuja amplitude pode ser maior ou menor em resposta a diversos estímulos neuronais e endócrinos.

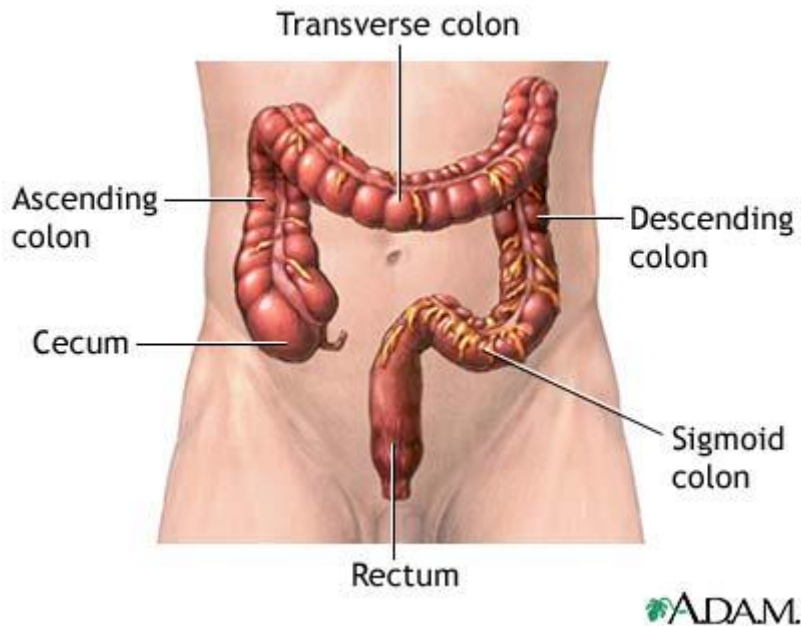


Quando o potencial transmembranar ultrapassa um certo limite uma série de potenciais de acção repentinos (**espigas**) são disparados levando a respostas inibitórias rápidas e bruscas. Estas respostas são transmitidas às células musculares que contraem ritmicamente à mesma frequência (ou a uma frequência menor) que aquela apresentada pelos picos de potencial bruscos. Esta condução de sinal começa a tornar-se menos intensa à medida que o quimo se aproxima do ânus, facto pelo qual mais células na parte distal do intestino delgado devem assumir o papel de pacemakers. Por esta razão as ondas peristálticas do intestino delgado só são transferidas na direcção do ânus.



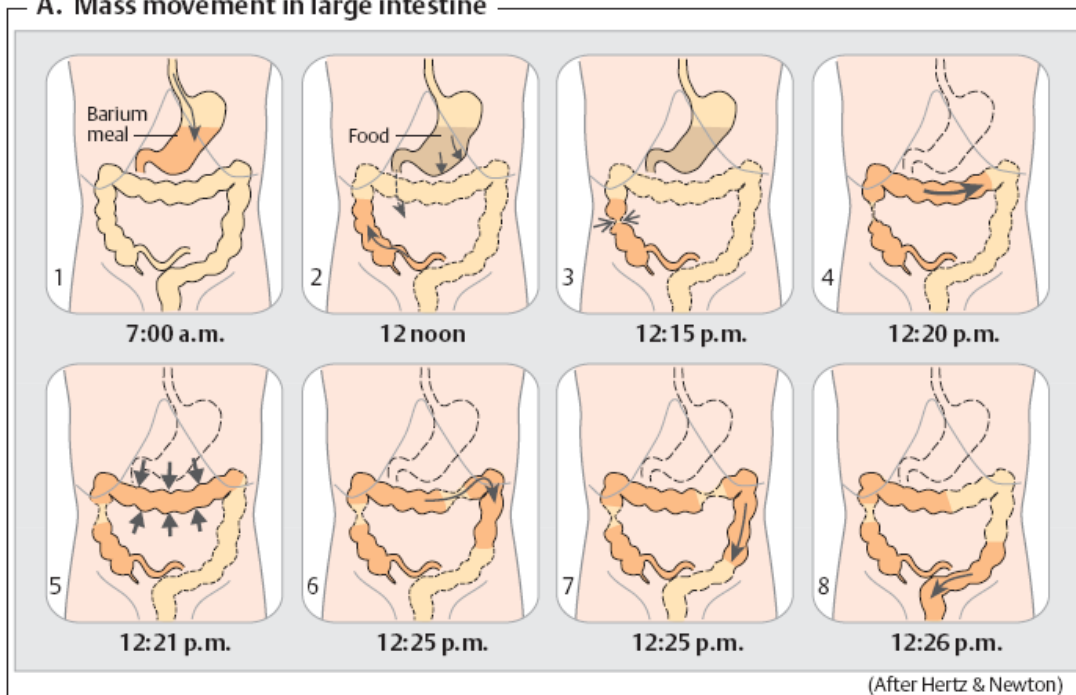
MOTILIDADE DO INTESTINO GROSSO

O **intestino grosso** tem duas funções principais: **serve como reservatório para o conteúdo intestinal** (no ceco, cólon ascendente e recto) e **absorve água e electrólitos de tal forma que a massa de quimo que atinge este nível pode ser reduzida várias vezes**.



Existem diferentes movimentos associados com o intestino grosso: poderosos movimentos de contracção como no intestino delgado (segmentação) com a formação de estruturas em forma de saco, (resultantes da protusão das células não estimuladas do intestino grosso) denominadas de haustrações, que permitem uma maior mistura de todo o material intestinal; movimentos peristálticos ou antiperistálticos (que permitem que as fezes sejam transportadas de volta para o ceco em vez de serem defecadas) precursionados pelas células marca-passo do cólon transverso; movimentos em massa que são uma espécie de peristalse alternativa caracterizada pela formação de um anel contráctil em resposta a uma distensão ou irritação do cólon transverso seguida de uma contracção em massa de uma unidade de comprimento distal ao local da irritação/distensão que propela a matéria fecal pelo cólon em direcção ao ânus. Este movimentos ocorrem entre duas a três vezes por dia.

A. Mass movement in large intestine



SECREÇÕES DIGESTIVAS

SALIVA

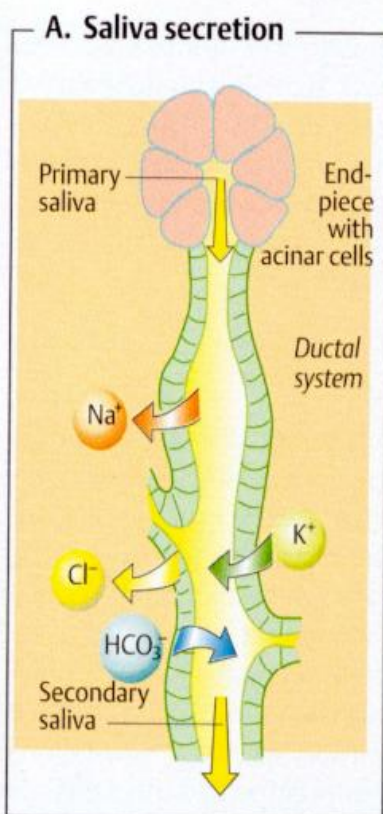
As principais glândulas responsáveis pela salivação são as **parótidas**, as **submandibulares** e as **sublinguais**. A saliva é composta por dois tipos principais de secreções proteicas: um soro que contém **ptialina** (uma espécie de **α -amilase**, responsável pela digestão do amido), e muco que contém **mucina** responsável pela lubrificação e protecção da superfície bucal.

As **glândulas parótidas** secretam maioritariamente **soro** enquanto que as **submandibulares** e as **sublinguais** secretam **tanto soro como muco**. A saliva tem um pH entre 6 e 7 que representa valores óptimos para a actividade digestiva da ptialina.

SECREÇÃO DE IÕES NA SALIVA

A saliva contém quantidades especialmente grandes de **potássio** e **bicarbonato**, ao contrário das concentrações de **sódio** e **cloro** que são muito menores na saliva do que no plasma. Estas diferenças de concentração podem ser entendidas ao analisar o processo de secreção.

O processo de **secreção salivar** envolve dois passos: o primeiro levado a cabo nos **acini** e o segundo nos **ductos salivares**. Os **acini** secretam uma **secreção primária** que contém ptialina e mucina numa solução de iões em concentrações não muito diferentes do típico fluido extracelular. À medida que esta secreção primária atravessa os **ductos salivares**, dois processos de transporte activo levam a uma alteração marcada na composição da saliva.

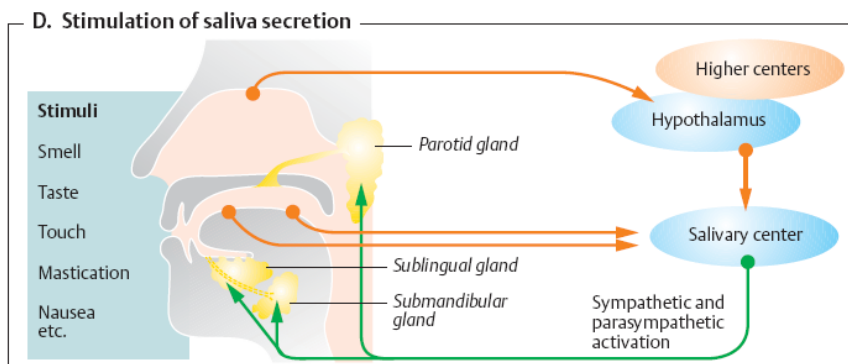


Primeiramente **iões sódio são reabsorvidos em troca com iões potássio**. Como já foi visto no 1º capítulo esta troca por uma **bomba sódio-potássio** leva a que se gere um **potencial transmembranar anormal** (visto serem reabsorvidos três iões de sódio por cada dois de potássio excretados) **que activa os transportadores de cloro na membrana** o que faz com que estes **sejam reabsorvidos passivamente, diminuindo também a concentração destes iões na saliva**. Em troca com a reabsorção de cloro **as células expõem bicarbonato para o lumen do ducto (tanto passivamente como activamente)**. Estes processos levam a que em condições normais as **CONCENTRAÇÕES DE SÓDIO E CLORO SEJAM MUITO MAIS ELEVADAS NO PLASMA DO QUE NA SALIVA** e que **AS CONCENTRAÇÕES DE POTÁSSIO E BICARBONATO SEJAM MUITO MAIS ELEVADAS NA SALIVA**. Durante a fase máxima de salivação a concentração de iões pode variar significativamente visto a velocidade de produção de secreção primária nos acini aumentar várias vezes. Este produto flui de forma tão rápida dos ductos que os processos de transporte iónico não são tão eficazes como num estado normal. Desta forma **na salivação máxima a concentração iónica é maior para cloro e sódio** (ou o seu produto NaCl) do que o normal e **as concentrações de potássio e bicarbonato são bastante menores que em condições normais**. O

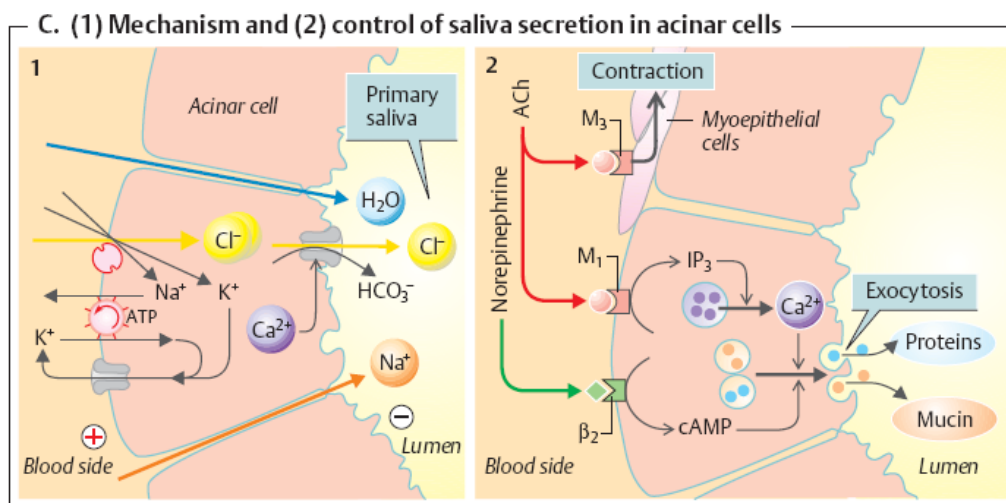
produto final destes processos de transporte e que abandona os ductos é denominado de **saliva secundária**.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO SALIVAR

Vários estímulos podem desencadear a produção de saliva nas glândulas salivares. Desta forma o cheiro, o sabor, qualquer toque sobre a mucosa bucal, o processo de mastigação podem desencadear como resposta a produção de saliva. Reflexos condicionados, como por exemplo o som da louça durante a preparação de uma refeição, podem também induzir eventualmente um aumento nesta produção, ao contrário do sono ou da desidratação que inibem o processo. O efeito dos **sistemas nervosos simpático** e, menos habitualmente, **parassimpático** provocam também um estímulo positivo nas glândulas salivares.



O processo de secreção pode ser também controlado por acção de hormonas. A **norepinefrina** por exemplo leva à secreção de saliva extremamente viscosa com uma alta concentração de mucina. A **acetilcolina** por seu lado com a ajuda de receptores M1 E IP3, aumentam a concentração de Ca^{2+} no citosol, que, por sua vez, aumenta a condutividade dos canais iónicos do lúmen dos ductos salivares aumentando a velocidade de transporte de proteínas e mucina para a saliva; com a ajuda de receptores nervosos **M3** a acetilcolina medeia a contração das células musculares que rodeiam as glândulas acinares levando ao seu esvaziamento.



O processo de **salivação máxima** é permitido por um aumento na vasodilatação dos tubos sanguíneos que aumenta o fluxo sanguíneo e permite um maior e mais eficaz fornecimento de sangue (nomeadamente dos nutrientes necessários para a secreção) às células das glândulas salivares. Este processo é permitido por um aumento na produção de **calicreínas** em resposta à actividade da **acetilcolina** que induzem a quebra de uma proteína sanguínea dando origem a **bradiquinina**, molécula que actua como um poderoso vasodilatador.

SECREÇÕES GÁSTRICAS

INTRODUÇÃO

Juntamente com as **células secretoras de muco** que cobrem a integridade da superfície do estômago, a mucosa estomacal tem dois tipos importantes de glândulas tubulares: as **glândulas oxínticas** (também chamadas de glândulas gástricas) e as **glândulas pilóricas**. Nas **glândulas oxínticas** **forma-se principalmente ácido clorídrico, pepsinogénio, factor intrínseco e muco**. As **glândulas pilóricas** por seu lado estão ligadas à **produção de muco como factor protectorio da mucosa pilórica ao efeito do ácido clorídrico, para além da secreção da hormona gastrina**. As glândulas oxínticas ocupam 80% da superfície do estômago correspondente à **parte proximal** enquanto que as glândulas pilóricas se centram nos 20% da **parte distal**.

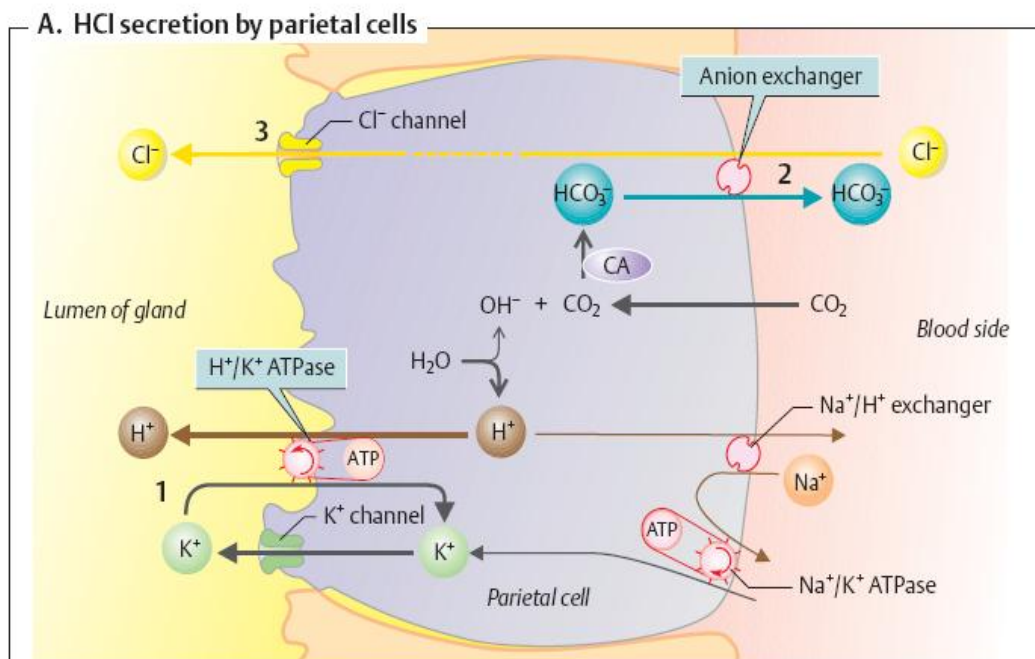
SECREÇÕES DAS GLÂNDULAS OXÍNTICAS

ÁCIDO CLORÍDRICO

As **glândulas oxínticas** são compostas por três tipo de células: **células secretoras de muco**; **células-chefe**, **que secretam grandes quantidades de pepsinogénio** e **células parietais** ou **oxínticas** que **secretam HCl e factor intrínseco**. A secreção de ácido clorídrico pelas células parietais é um processo levado a cabo recorrendo a mecanismos especiais. Quando estimuladas, as células parietais secretam uma solução de pH aproximadamente 0.8, correspondente a uma concentração de H^+ 3 milhões de vezes superior à do plasma sanguíneo. Este processo de concentração da solução de H^+ envolve quantidades elevadas de energia. O processo de excreção inicia-se com o transporte activo de iões cloreto do citoplasma das células parietais para o lumen das glândulas, enquanto que iões sódio são activamente transportados para o citoplasma a partir do lumen. Estes dois efeitos levam à **geração de um potencial extremamente negativo no lumen** que **leva à saída de iões positivos do citoplasma das células para o lumen** (nomeadamente **sódio e potássio**). No fim deste primeiro passo **grandes quatindades de cloreto de potássio e, menos habitualmente, cloreto de sódio, entram no lumen das glândulas oxínticas.**

Os iões H^+ no citoplasma (resultado da dissociação da água em iões H^+ e OH^-) são activamente secretados para o lumen, num processo catalisado por uma bomba hidrogénio-potássio que bombeia o potássio de volta para dentro da célula. Num processo simultâneo bombas de sódio levam a uma reabsorção activa destes iões para o citoplasma. Desta forma muito do sódio e potássio que difundiram num primeiro momento são activamente reabsorvidos, e os iões H^+ tomam o seu lugar no lumen, reagindo desta forma com os iões Cl^- dando origem a **ácido clorídrico**.

Num passo seguinte **água** passa do fluido extracelular para as células parietais e daí para o lumen, devido ao aumento da concentração de iões nesta zona. Para terminar CO_2 proveniente dos processos de metabolismo reage com iões OH^- (processo catalisado pela **anidrase carbónica**) provenientes da degradação da água para dar origem a **bicarbonato**. **Este ião é transportado para o meio extracelular em antiporte com iões cloreto que reentram nas células parietais reequilibrando as cocentrções iniciais.**



PEPSINOGENIO

Quando o **pepsinogénio** é secretado pelas **células-chefe das glândulas oxínticas** não tem qualquer tipo de função digestiva. No entanto é quando entra em contacto com o ácido clorídrico que o seu papel se começa a desenrolar, ao ser activado pela conversão em **pepsina**. A pepsina funciona com uma enzima de proteólise muito activa a pH ácido mas que acima de pH 5 perde virtualmente toda a sua actividade. Nos processos de digestão que serão vistos mais à frente a pepsina tem um papel tão importante como o ácido clorídrico.

FACTOR INTRINSECO

Esta substância é essencial no processo de absorção da vitamina B12 na porção mais distal do intestino delgado (**íleo**). A vitamina B12 é importante pois actua no processo de maturação das hemácias ao actuar como estimulador sobre a medula óssea.

SECREÇÕES DAS GLÂNDULAS PILÓRICAS

As **glândulas pilóricas** são estruturalmente similares às glândulas oxínticas mas contêm poucas células-chefe e quase nenhuma célula parietal. Na verdade contêm mais células mucosas que secretam uma pequena quantidade de pepsinogénio e uma grande quantidade de muco que lubrifica os alimentos facilitando o seu movimento, tal como ajuda a proteger as paredes do estômago das enzimas digestivas do suco gástrico. Outro produto das glândulas pilóricas é a hormona **gastrina** que actua sob os processos de secreção gástrica ao nível das glândulas oxínticas.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO

INTRODUÇÃO

O processo de secreção de ácido clorídrico ao nível das células parietais está sob continuo controlo do sistema nervoso. Para além disso a actividade das células parietais encontra-se firmemente associada a outro tipo de células denominadas de células enterocromafináticas (células ECL), cuja função primária é secretar histamina. Estas células encontram-se nos recantos mais profundos das glândulas oxínticas libertando desta forma a histamina directamente nas células parietais. A quantidade de histamina secretada pelas células ECL é directamente proporcional à quantidade de HCl produzido pelas células parietais.

Desta forma um dos mecanismos de controlo da produção de HCl nas células parietais é o estímulo ou inibição da produção de histamina ao nível das células ECL. O mais potente mecanismo de estimulação é a secreção de **gastrina**, em resposta à presença de proteínas nos alimentos a digerir; a **acetilcolina** é outra substância secretada pelo SNE actuam também a este nível.

REGULAÇÃO POR ACÇÃO DA GASTRINA

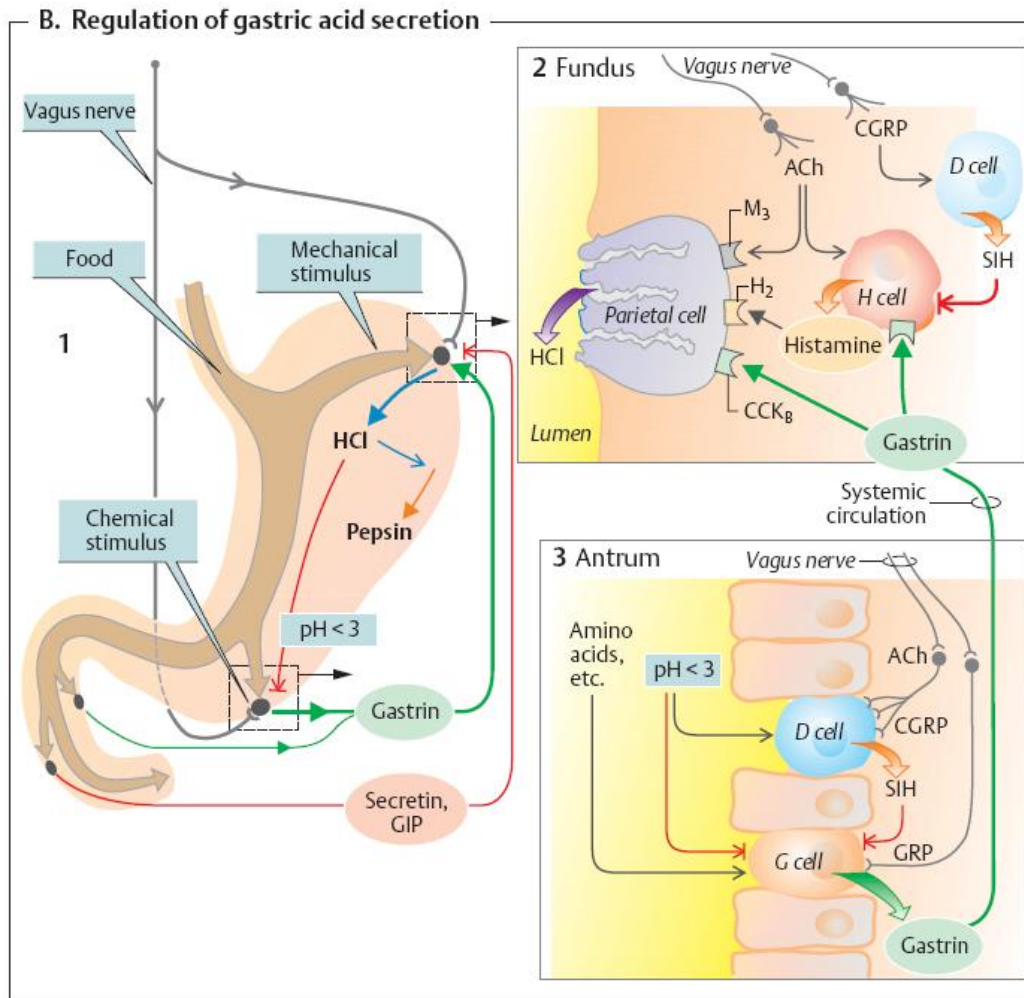
A gastrina é secretada pelas células G das glândulas pilóricas no extremo distal do estômago. Quando alimentos ricos em proteínas atingem o antro do estômago, algumas dessas proteínas actuam como activadores nas células G, aumentando a concentração de gastrina no suco gástrico. A vigorosa mistura dos sucos gástricos com os alimentos acaba por levar a gastrina à células ECL, activando portanto um aumento na produção e excreção de histamina que resulta num aumento da produção de HCl nas células parietais.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PEPSINOgénIO

A **regulação da secreção de pepsinogénio** é muito menos complexa que a regulação de HCl, ocorrendo apenas como resposta a dois tipos de sinais: estimulação das células-chefe (ou células-pépticas) pela acetilcolina, ou secreção em resposta à presença de ácido clorídrico no estômago. Este último processo não é directo. A presença de ácido no estômago apenas induz reflexos nervosos no sistema nervoso entérico que acabam por promover a secreção de pepsinogénio.

INIBIÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO

A produção de HCl pode também ser inibida por vários factores: um pH inferior a 3.0 no antro leva a uma inibição das células G e a uma activação das células D responsáveis pela secreção de somatostatina que por sua vez conduz também a uma inibição do processo de secreção de gastrina ao nível das células G. Desta forma não existe activação das células ECL nem produção de histamina, pelo que a quantidade de HCl excretado diminui; a actividade da secretina e do peptido inibidor gastrointestinal, excretados pelo intestino delgado, levam a uma diminuição na produção de HCl de modo a controlar a composição do quimo no estômago antes que este atravesse o piloro.



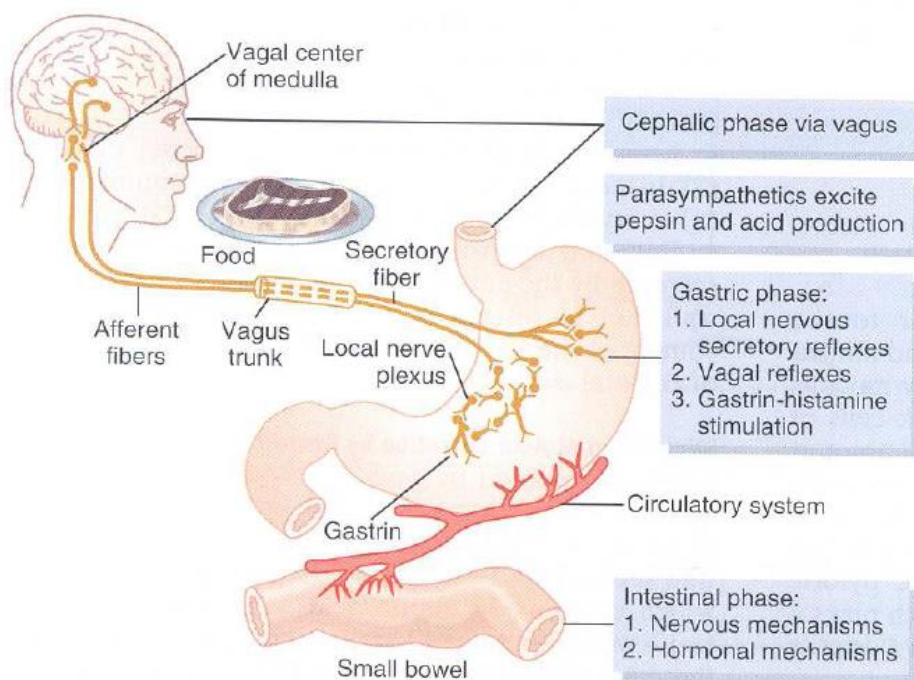
PROTECÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA

O **muco** como já foi referido tem como principal função a protecção da mucosa gástrica contra a actividade de enzimas gástricas. As **células mucosas** são as principais responsáveis pela produção de muco. No entanto o muco em si não é o único produto das células mucosas com a finalidade de protecção: também o HCO₃ tem esse papel. Após ser sintetizado o HCO₃ difunde pela camada de muco e serve para tamponar o meio dessa camada impedindo que o ácido a atravesse e atinja o lumen. A produção de HCO₃ é promovida por prostaglandinas como a PGE₂ ou a PGI₂. Qualquer factor que inative a síntese de prostaglandinas pode levar ao **desenvolvimento de úlceras**.

FASES DA SECREÇÃO GÁSTRICA

O processo de secreção gástrica pode ser dividido em três fases: a **fase céfálica**, a **fase gástrica** e a **fase intestinal**. A **fase céfálica** ocorre ainda antes da entrada dos alimentos no estômago e resulta da visão, cheiro, pensamento ou sabor da comida. Os sinais neurogenicos que causam a fase céfálica de secreção gástrica são originados no cortex cerebral e nos centros de apetite, nas amígdalas e no hipotálamo. A **fase gástrica** dá-se quando a comida entra no estômago e desencadeia os reflexos (nervosos e hormonais por secreção de gastrina) que dão início à secreção de suco gástrico. Esta fase dá-se durante várias horas enquanto comida permanecer no estômago, e constitui 70% dos processos de secreção. Por fim a presença de comida no intestino, particularmente no duodeno causa um

pequeno estímulo da secreção de ácido, possivelmente pela secreção de pequenas quantidades de gastrina pela mucosa do duodeno.



SUCO PANCREÁTICO

INTRODUÇÃO

O pâncreas, que se encontra paralelamente abaixo do estômago, é uma complexa glândula com uma estrutura interna muito parecida à das glândulas salivares. As enzimas digestivas do pâncreas são secretadas por glândulas acinares e grandes quantidades de bicarbonato de sódio são secretadas pelos ductos. O produto combinado das enzimas e do bicarbonato de sódio flui pelo **ducto pancreático** que geralmente se junta a um ducto proveniente do fígado imediatamente antes de libertar o seu conteúdo no duodeno através da papila de Vater. A secreção de suco pancreático é geralmente amplificada pela presença de quimo no intestino delgado e a sua composição é geralmente controlada pela composição nutricional do quimo.

ENZIMAS DIGESTIVAS PANCREÁTICAS

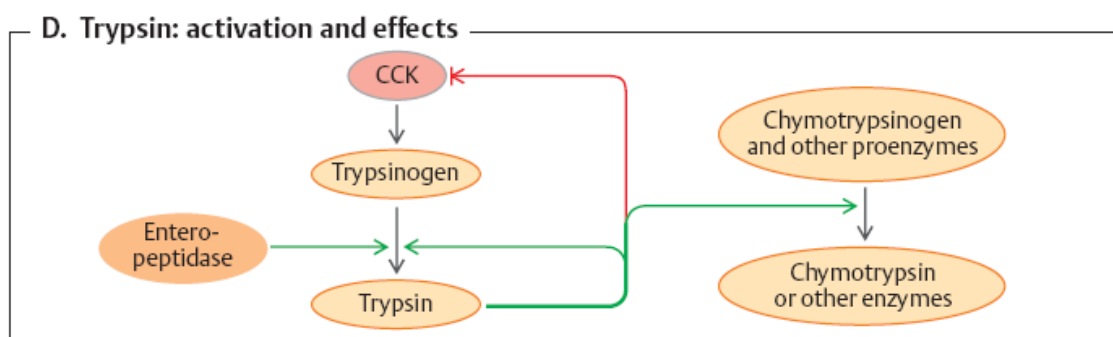
A secreção pancreática contém múltiplas enzimas para a digestão dos três tipos principais de alimentos: proteínas, carboidratos e gorduras. Contém também grande quantidade de iões bicarbonato que têm um papel importante na neutralização da acidez do quimo que abandona o estômago para o duodeno.

As enzimas mais importantes na **digestão de proteínas** são a **tripsina**, a **quimotripsina** e a **carboxipolipeptidase**, sendo a tripsina de longe a mais abundante. A tripsina e a quimotripsina têm como função quebrar proteínas inteiras ou parcialmente digeridas em pequenos péptidos, não libertando no entanto aminoácidos. Por outro lado a carboxipolipeptidase parte os pequenos péptidos em aminoácidos, terminando a digestão das proteínas.

A enzima responsável pela **digestão de carboidratos** é a **amilase pancreática** (excretada já na sua forma activa), **que hidrolisa os amidos e o glicogénio** (mas não a celulose) e **forma grande parte dos dissacarídeos e alguns trissacarídeos**.

Para a **digestão de lípidos** existe a **lipase pancreática** (excretada automaticamente na sua forma activa) **capaz de hidrolisar triglicerídeos em ácidos gordos e glicerol**, a **colesterol esterase** **que hidrolisa esteres de colesterol** e a **fosfolipase** que **separa ácidos gordos de fosfolípidos**.

Todas as **enzimas responsáveis pelo metabolismo de proteínas** quando são primariamente sintetizadas encontram-se numa **forma inactiva (tripsinogenio, quimotripsinogenio e procarboxipolipeptidase)** que são enzimaticamente inactivas e que **são activadas somente aquando da secreção no tracto intestinal**. O **tripsinogénio** é **activado pela enzima enterocinase** secretada pela mucosa intestinal quando o quimo entra em contacto com esta. O **tripsinogénio** pode também ser activado **autocataliticamente pela tripsina** já formada pela actividade da enterocinase, **processo pelo qual o quimotripsinogénio e a procarboxipolipeptidase são também activados**.



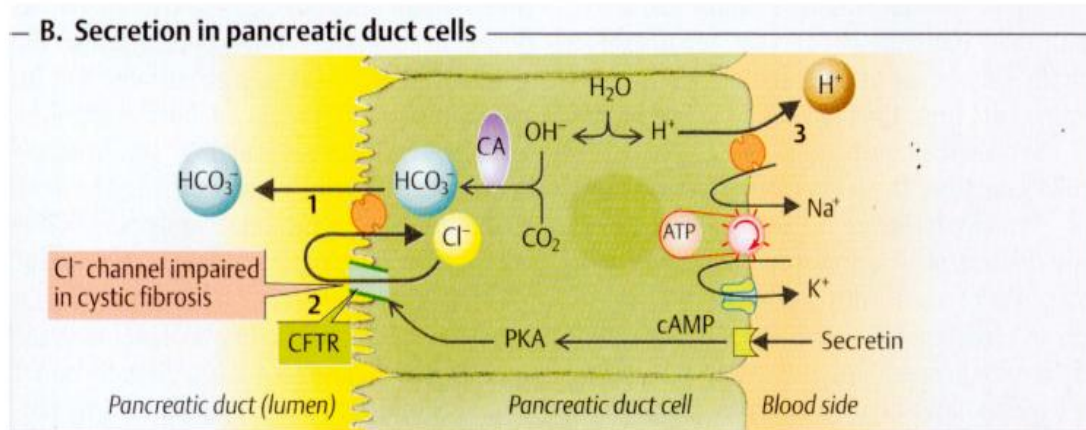
É importante que **as enzimas proteolíticas do suco pancreático não seja activadas até serem libertadas no intestino** pois a tripsina poderia levar a cabo a sua actividade digestiva sobre o pancreas. Felizmente as mesmas células que secretam as enzimas proteolíticas secretam também uma outra substância denominada de **inibidor da tripsina** que previne a activação da tripsina tanto nas células secretoras como nas glândulas acinares e nos ductos. Com a inactivação da tripsina **todas as outras enzimas cuja activação está dependente da presença desta ultima tornam-se inactivas prevenindo também a sua acção**.

SECREÇÃO DE BICARBONATO

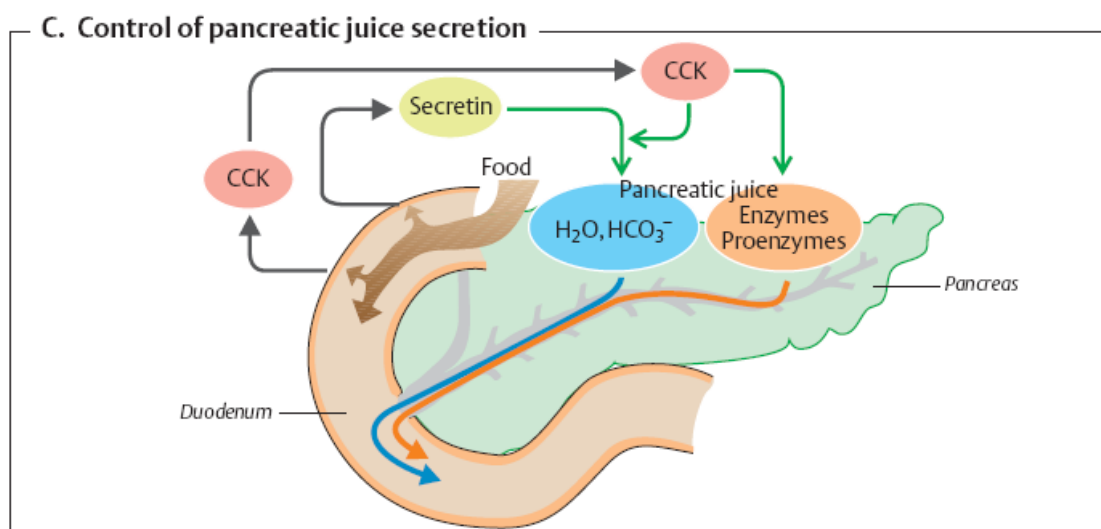
Ao contrário das enzimas do suco pancreático que são secretadas completamente pelas glândulas acinares, **os outros dois componentes importantes na composição do suco pancreático (bicarbonato e água)** são secretados maioritariamente pelas **células epiteliais dos ductos** que conduzem o suco **primário para fora das glândulas acinares**. A concentração de bicarbonato no suco pode subir a valores muito superiores aos do plasma sanguíneo, fornecendo portanto **uma base de neutralização ao ácido clorídrico que atravessa o piloro juntamente com o quimo**. O mecanismo básico de secreção de bicarbonato de sódio para as células do epitélio dos ductos **começa com a difusão de CO₂ do sangue e da sua conversão a ácido carbónico por reacção com a água** (reacção catalisada pela **anidrase carbónica**).

Por sua vez o **ácido carbónico é dissociado em iões hidrogénio e bicarbonato**. Estes últimos são **transportados activamente (em troca com aniões cloreto) juntamente com iões sódio para o lumen dos ductos**. Os iões hidrogénio formados são trocados com iões sódio do sangue por um processo de **transporte activo secundário**, processo que **fornece iões sódio para o transporte de bicarbonato para o**

lumen onde a sua reacção forma bicarbonato de sódio e dá neutralidade eléctrica à solução. O movimento global de sódio e bicarbonato para o lumen cria um gradiente de pressão osmótica entre o sangue e o ducto que causa osmose da água para o lumen do ducto formando uma solução quase isosmótica de bicarbonato.



REGULAÇÃO DA SECREÇÃO PANCREÁTICA



Existem três estímulos básicos importantes para causar os variados processos de secreção: a libertação de **acetilcolina** por estimulação do sistema nervoso parassimpático e outros nervos do SNE; a actividade da **colecistocinina** secretada no duodeno e no jejuno em resposta à entrada de comida no intestino; a actividade da **secretina** secretada também ao nível do duodeno e do jejuno pela mucosa quando quimo extremamente ácido entra no intestino.

Os primeiros dois estímulos referidos (**acetilcolina e colecistocinina**) estimulam a actividade das glândulas acinares causando a produção de grandes quantidades de enzimas digestivas mas pequena quantidade de água e electrolitos para a sua dissolução. Sem água grande parte das enzimas permanecem armazenadas nas glândulas acinares e nos ductos até que uma secreção mais fluida as arrasta para o duodeno. A **secretina** por sua lado estimula a secreção de grandes quantidades de solução aquosa de bicarbonato de sódio pelo epitélio dos ductos. A presença de tripsina no intestino bloqueia a libertação de CCK , que por sua vez actua, juntamente com a acetilcolina como **potenciador da actividade da secretina**.

SECREÇÃO BILIAR

INTRODUÇÃO

Uma das muitas funções do fígado é a secreção da **bilis** que tem dois propósitos principais: primeiramente a digestão e absorção de lipídios, por acção emulsificante dos ácidos biliares (transformando as partículas gordas dos alimentos em pequenas partículas cuja superfície pode ser atacada pelas lipases pancreáticas) e por facilitação da passagem dos produtos de digestão de gorduras pela mucosa intestinal. Em segundo lugar a bilis está envolvida na excreção de algumas substâncias da corrente sanguínea incluindo a **bilirrubina** (um produto da destruição de hemoglobina) e o **colesterol em excesso**.

PROCESSO DE SECREÇÃO DA BILIS

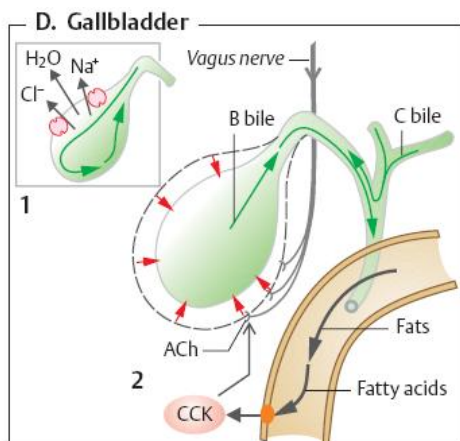
A bilis é secretada em **duas etapas** pelo fígado: uma porção inicial é secretada pelos hepatócitos, as células funcionais principais do fígado, contendo grandes quantidades de ácidos biliares, colesterol e outros constituintes orgânicos. Esta **solução primária** é secretada para pequenos **canaliculos biliares** que se originam entre as células hepáticas. Em seguida a bilis flui em direcção do septo interlobular onde é esvaziada nos ductos terminais e seguidamente transportado em vários ductos até que atinge o ducto hepático e o ducto biliar comum. Destes a bilis é directamente libertada no duodeno ou é desviada pelo **ducto cístico para a vesícula biliar**.

No seu caminho pelos ductos biliares uma segunda porção da secreção do fígado é adicionada à bilis inicial. Esta secreção (estimulada pela actividade da secretina) adicional é uma solução aquosa de iões sódio e bicarbonato secretada pelas células epiteliais dos ductos que tem a mesma função de neutralização de pH ao nível do duodeno que a solução secretada no suco pancreático.

ACTIVIDADE DA VESÍCULA BILIAR

Grande parte da **bilis continuamente secretada pelo fígado (bilis C)** é armazenada ao nível da vesícula biliar ate que seja necessária a sua acção ao nível do duodeno. Cerca de 12 horas de secreção podem ser armazenadas na vesícula biliar, pela absorção continua de pequenos electrolitos (como sodio e cloro e ainda outras substâncias como a água) por transporte activo para as células da mucosa, o que acaba por concentrar os constituintes principais da bilis armazenada.

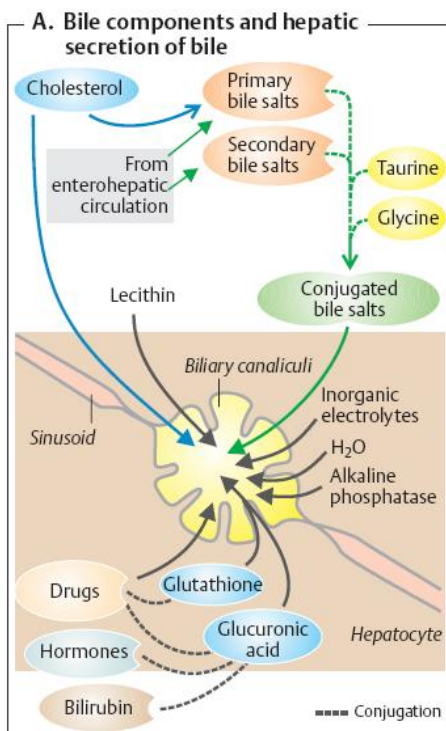
ESVAZIAMENTO DA VESÍCULA BILIAR



Quando a comida começa a ser digerida nas zonas superiores do tracto gastrointestinal a vesícula biliar inicia o seu processo de esvaziamento (especialmente quando os alimentos, especialmente os ácidos gordos, atingem o intestino). O mecanismo de esvaziamento é levado a cabo por contrações rítmicas da parede da vesícula e simultâneas relaxações do esfíncter de Oddi (ao nível da papila de Vater onde a bilis entra no duodeno). Os maiores **potenciadores** destas contrações são a **colecistocinina** e a **acetilcolina**, sendo a primeira activada pela presença de ácidos gordos no duodeno e a segunda pela acção dos mesmos nervos que promovem a motilidade e secreção.

noutras partes do tracto gastrointestinal. A bilis que abandona a vesícula biliar é denominada **bilis B**.

SAIS BILIARES



SÍNTESE

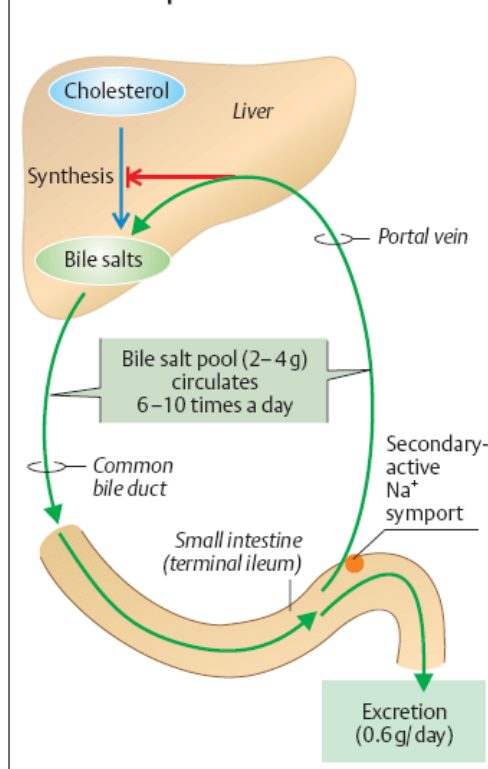
As células hepáticas sintetizam aproximadamente 6 gramas de sais biliares por dia. O precursor destes é o colesterol, ora exógeno (ingerido nas refeições) ora endógeno (sintetizado pelas células hepáticas como resultado dos processos de metabolismo referidos nos capítulos anteriores), que é primeiramente convertido a ácido cólico ou quenodeoxicólico em quantidades aproximadamente iguais. Estes ácidos são combinados principalmente com glicina e, em quantidades menores, com taurina para formar ácidos biliares glico ou tauroconjugados, cujos sais de sódio são secretados na bÍlis.

FUNÇÕES

Os sais biliares têm principalmente duas funções no tracto intestinal: primeiramente têm uma função de detergente sobre as partículas de gordura, diminuindo a sua tensão superficial e aumentando a sua agitação no intestino de modo a quebrá-las em pequenos glóbulos, num processo denominado de emulsificação. Ainda mais importante é a sua intervenção nos processos de absorção de ácidos gordos, monoglicérideos,

colesterol e outros lípidos do tracto intestinal, actividade levada a cabo pela formação de pequenos complexos destas moléculas com os sais biliares. A estes complexos dá-se o nome de micelas que são semi-solúveis no quimo, por causa das cargas eléctricas dos sais biliares, sendo desta forma transportados para a mucosa intestinal onde depois são absorvidos para a corrente sanguínea. Sem a presença de sais biliares cerca de 40% dos lípidos seriam perdidos nas fezes.

B. Enterohepatic circulation of bile salts



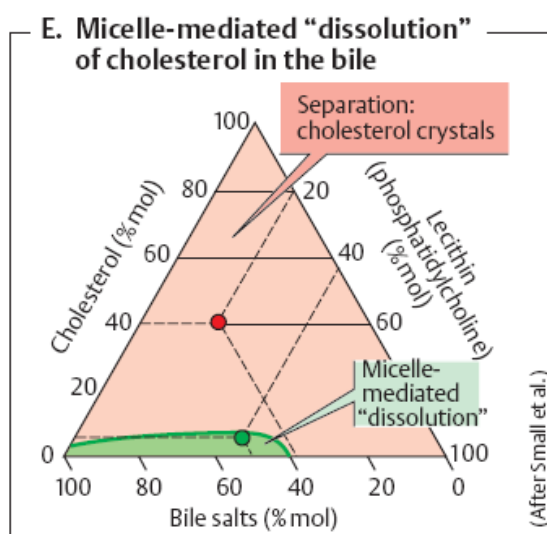
REABSORÇÃO DE SAIS BILIARES

Cerca de 94% de todos os sais biliares são reabsorvidos para o sangue no intestino delgado, tanto por difusão através da mucosa nas partes proximais do intestino quer por transporte activo (juntamente com catiões sódio em simporte) através da mucosa do íleo. Uma vez no sangue os sais biliares são reenviados para o fígado, onde mais tarde são reintegrados na bilis. Desta forma grande parte dos sais biliares é recirculada na bilis antes de serem perdidos nas fezes. Esa recirculação é chamada de circulaçãõ enterohepática de sais biliares.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DA BILIS

Para além da forte estimulação dos sais biliares a hormona **secretina** apresenta uma acção estimuladora sobre o processo de secreção biliar (tal como já o tinha no caso da secreção pancreática). Este aumento na secreção é quase na sua totalidade devido à secreção de soluções aquosas ricas em bicarbonato pelas células epiteliais dos ductos biliares e não pelo aumento da secreção das células hepáticas. Desta forma a secretina actua tanto ao nível do pâncreas como do fígado com o objectivo de fornecer altas quantidades de bicarbonato ao duodeno e permitir um contrabalanço no pH provocado pelas secreções de ácido gástrico no estômago, aquando da entrada do quimo no intestino.

TRANSPORTE DE COLESTEROL NA BILIS



O **colesterol na bilis** é transportado dentro de micelas formadas pela agregação do colesterol com lecitina e sais biliares. Uma alteração na composição relativa de cada uma destas substâncias que favoreça o aumento do colesterol leva à precipitação deste sob a forma de cristais, facto que causa a formação de pedras na vesícula biliar. Esta condição pode ser provocada por dietas ricas em ácidos gordos saturados que promovem a síntese de colesterol endogeno e levam a um **desequilíbrio nas concentrações das micelas**.

SECREÇÃO INTESTINAL

INTRODUÇÃO

Localizadas por toda a superfície do intestino delgado encontram-se pequenas invaginações da membrana denominadas de **criptas de Lieberkuhn entre as vilosidades intestinais**. As superfícies tanto das criptas como das vilosidade encontram-se cobertas por um epitélio composto por dois tipos de células: um numero moderado de **células cálice** que secretam muco que lubrifica e protege a superfície intestinal e um grande numero de **enterócitos** que, nas criptas, secretam grandes quantidades de **água e electrólitos** enquanto que nas superfícies adjacentes à vilosidade os **reabsorvem juntamente com o produtos finais da digestão**. As **secreções digestivas** são sintetizadas nos enterócitos e são praticamente idênticos em composição ao fluido extracelular. Após serem produzidos são imediatamente absorvidos pelas vilosidades, fornecendo esta difusão um veículo de transporte para as substâncias do quimo em contacto com as vilosidades.

PROCESSO DE SECREÇÃO

O mecanismo exacto que controla a secreção do fluido das criptas de Lieberkuhn é desconhecido no entanto pensa-se que envolve o transporte activo de cloreto e bicarbonato para as criptas, o que gera um potencial negativo no seu lumen, que leva à saída também de iões de sódio. Desta forma gera-se uma pressão osmótica que leva ao movimento de água e à formação de secreção intestinal no lumen das criptas de Lieberkuhn.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO

INTRODUÇÃO

Os alimentos mais importantes para a sobrevivência do copro humano são maioritariamente carboidratos, gorduras e proteínas. Nenhum destes componentes pode ser geralmente absorvido nas suas formas naturais através da mucosa gastrointestinal e por esta razão é necessário que sejam primariamente digeridos a formas mais simples.

DIGESTÃO

HIDRÓLISE DE CARBOIDRATOS

Quase todos os carboidratos da dieta são polissacarídeos ou dissacarídeos, formados como resultado de reacções de condensação entre monossacarídeos. Isto significa que num dos monossacarídeos foi removido um ião H^+ enquanto que no monossacarídeo seguinte foi removido um ião OH^- levando à libertação de uma molécula de água. O processo inverso consiste na utilização de uma molécula de água para separar dois monossacarídeos, num processo que pode levar sequencialmente à digestão de polissacarídeos de grandes dimensões, num processo denominado de hidrólise.

HIDRÓLISE DE GORDURAS

Em quase todos os alimentos que contêm gorduras estas são compostas maioritariamente por triglicerídeos (combinação de ácidos gordos com uma molécula de glicerol). Durante a condensação desta molécula são removidas três moléculas de água, pelo que três moléculas de água serão utilizadas no processo inverso de hidrólise de triglicerídeos, processo pelo qual as enzimas digestivas de lípidos decompõem as moléculas de triglicerídeos nas suas parcelas constituintes.

HIDRÓLISE DE PROTEÍNAS

As proteínas são formadas a partir de múltiplos aminoácidos, ligados entre si por ligações peptídicas, que resultam da remoção de um grupo hidroxilo de um dos aminoácidos e um ião H^+ do aminoácido seguinte, num processo análogo ao de carboidratos e lípidos. Desta forma as enzimas proteolíticas terão de funcionar da mesma maneira retornando os iões hidroxilo e hidrogénio das moléculas de água livre e catalisando a hidrólise de proteínas.

DIGESTÃO DE CARBOIDRATOS

INTRODUÇÃO

Apeas existem três grandes fontes de carobidratos na dieta humana: a sacarose, a lactose e o amido. A celulose apesar da sua grande quantidade e de ser de facto um carboidrato não é geralmente considerada como um alimento visto a inexistência de enzimas para a sua degradação.

DIGESTÃO NA BOCA E NO ESTÔMAGO

Quando a comida é mastigada é misturada com a saliva que contém uma enzima denominada de ptialina secretada acima de tudo nas glândulas parótidas. Esta enzima hidrolisa o amido em porções de maltose e outros polissacarídeos de pequenas dimensões. Apesar de tudo este processo não apresenta uma grande extensão na boca visto o tempo de exposição dos alimentos à saliva ser muito reduzido não permitindo que nem 5% do amido seja digerido pela ptialina. Esta digestão pode continuar até ao corpo ou ao antro do estômago até que a actividade da amilase salivar seja bloqueada pelas secreções gástricas. Desta forma cerca de 40% de todo o amido é degradado a maltose antes da actividade do suco gástrico.

DIGESTÃO NO INTESTINO DELGADO

A secreção pancreática contém grandes quantidades de amilases com actividade identica à da saliva mas várias vezes mais intensa. Assim poucos minutos depois do quimo ser esvaziado no duodeno e esteja completamente misturado com o suco pancreático, virtualemten todos os carboidratos são completamente convertidos a maltose antes de atravessarem completamente o duodeno e a parte superiora do jejuno.

Os dissacarídeos são quebrados em monossacarídeos pela acção hidrolitica de várias enzimas (lactase, sacarase, maltase e dextrinase) que se encontram nos enterócitos que revestem as vilosidades intestinais. A actividade destas enzimas sobre a lactose, a sacarose e a maltose levem à sua quebra em monossacarídeos que os compõem: a lactose em galactose e glucose; a sacarose em frutose e glucose e a maltose e outros polissacarídeos de pequeno tamanho em moléculas de glucose. Todos os produtos são monossacarídeos e soluveis em água sendo portanto imediatamente absorvidos para o sangue.

DIGESTÃO DE PROTEÍNAS

DIGESTÃO NO ESTÔMAGO

A pepsina é uma das mais importantes enzimas pépticas no estômago sendo extremamente activa a pH entre 2.0 e 3.0 e praticamente inactiva a pH acima de 5.0. Consequentemente para esta enzima levar a cabo a sua actividade os sucos gástricos devem ser ricos em ácido clorídrico, cujo pH após mistura com as restantes secreções das glândulas não-oxinticas do estômago fornece um ambiente perfeito para a actividade da pepsina.

Uma das funções mais importantes da pepsina é a digestão do colagénio que não é afectado por mais nenhuma enzima digestiva. O colagénio é um constituinte maioritário dos tecidos de conexão intercelular nas carnes. Desta forma para que qualquer outra enzima penetre no âmago da carne e retire os seus nutrientes é necessária uma acção da pepsina para degrdação do colagénio em primeiro lugar. Após a degrdação do colagénio a pepsina actua apenas numa pequena extensão degradando apenas 10 a 20% das ligações peptídicas.

DIGESTÃO NO DUODENO E NO JEJUNO

Grande parte dos processos de digestão de proteínas são levados a cabo no intestino delgado começando pela acção de várias enzimas ao nível do duodeno e do jejuno. O principal precursor destes processos é o suco pancreático rico em enzimas proteolíticas. A acção da tripsina e da quimotripsina parte as proteínas em pequenos polipéptidos que são posteriormente clivados em aminoácidos individuais por acção da carboxipolipeptidase. A proelastase também presente no suco pancreático é convertido em elastase e leva a cabo a degradação da elastina responsável parcialmente pela manutenção da integridade da carne. Apesar de toda esta acitividade grande parte das proteínas permanece na forma de di ou tri peptideos após a acção dos sucos pancreáticos.

DIGESTÃO NO INTESTINO DELGADO

O ultimo passo da digestão das proteínas dá-se ao nível do lumen intestinal e é levado a cabo pela acção dos enterócitos que rodeiam as vilosidades intestinais. Estas células têm uma superfície coberta por centenas de microvilosidades que não passam de peptidases que se destacam nas membranas plasmáticas contactando com o meio extracelular, onde tomam contacto com o fluido intestinal.

Duas destas enzimas especialmente importantes são a aminopolipeptidase e um conjunto de dipeptidases que conseguem partir polipéptidos de grandes dimensões em tripeptideos, dipeptideos ou mesmo aminocadiso. Qualquer um deste compostos é facilmente transportado pela membrana para o interior dos enterócitos. No citosol multiplas peptidases terminam a digestão partindo todas as moléculas em aminoácidos levando a que virtualmente todos os dissacarideos e trissacarideos sejam hidrolisados em poucos minutos. Os aminoácidos são depois transportados para o sangue no folheto oposto ao da membrana microvilosa dos enterócitos.

Uma vez que as moléculas dos aminoácidos são demasiado grandes para atravessar facilmente por difusão, quantidades significativas sofrem a acção de transporte facilitado ou transporte activo. Estes transportes possuem um certo grau de especificidade, de tal forma que defeitos nestes transportes podem provocar várias doenças, das quais se destacam a doença de Hartnup (deficiência no transportador de aminoácidos neutros no intestino e rim) e a Cistinúria (deficiência na absorção dos 4 aminoácidos básicos no rim).

Um dos mecanismos que permitem a entrada de aminoácidos na célula é o Ciclo do g-glutamil. Este ciclo permite o transporte activo de vários aminoácidos diferentes, principalmente neutros, recorrendo, para isso à glutatona. O aminoácido entra na célula na forma de um composto do tipo γ -glutamil(aminoácido). Dá-se nas células dos tubos renais e tem como principal desvantagem a necessidade de utilizar 3 ATP por cada aminoácido transportado, sendo, contudo, bastante rápido.

DIGESTÃO DE LÍPIDOS

INTRODUÇÃO

Como já foi referido o mais abundante tipo de gordura na dieta habitual são as gorduras neutras também conhecidas como triglicerídeos. No entanto também pequenas quantidades de fosfolípidos, colesterol e ésteres de colesterol são habitualmente parte da dieta.

DIGESTÃO NO INTESTINO

Uma pequena porção de triglicerídeos são digeridos no estômago por acção da lipase lingual secretada pelas glândulas linguais na boca e engolidas com a saliva. No entanto esta porção é insignificante quando comparada com a digestão nas várias zonas do intestino.

O primeiro passo na digestão de gorduras é a quebra física dos globulos de gordura em pequenas gotículas de tal forma que as enzimas digestivas hidrossolúveis tenham uma maior área de contacto com o seu substrato. Este processo é denominado de emulsificação de gorduras e começa com a agitação no estômago dos alimentos com o suco gástrico. Grande parte do mecanismo dá-se no entanto ao nível do duodeno sob a influência da bilis, que não contém qualquer enzima digestiva. No entanto a grande quantidade de sais biliares e lecitina (especialmente) são importante para a emulsificação.

As partes polares dos sais biliares e da lecitina são altamente hidrossolúveis enquanto que as restantes partes são altamente lipossolúveis, pelo que, por ligação tanto a lípidos como a água, estas moléculas podem diminuir grandemente a tensão interfacial das gorduras tornando-as também solúveis. Este processo de diminuição das tensões permite aquando da agitação a quebra dos lípidos permitindo a emulsificação dos mesmos.

A enzima mais importante na digestão de triglicerídeos é a lipase pancreática presente em enormes quantidades no suco pancreático, capaz de deissolver num minuto todos os triglicerídeos com que entre em contacto. Ainda após passar por esta fase os triglicerídeos são ainda mais degradados ao nível dos enterócitos por acção da lipase entérica, que tem apesar de tudo uma actividade muito menos intensa do que a sua análoga pancreática.

DIGESTÃO DE COLESTEROL E FOSFOLÍPIDOS

Grande parte do colesterol ingerido na dieta encontra-se na forma de esteres compostos por uma molécula de colesterol livre e uma molécula de ácido gordo. Tanto os esteres de colesterol como os fosfolípidos são hidrolisados por lipases do suco pancreático, a colesterol ester hidrolase e a fosfolipase. As micelas formadas pela acção dos sais biliares funcionam como meio de transporte não só para monoglicerídeos e ácidos gordos mas também monoglicerídeos, colesterol e fosfolípidos, que de outra forma seriam insolúveis e não seriam capazes de atravessar as células do epitélio intestinal.

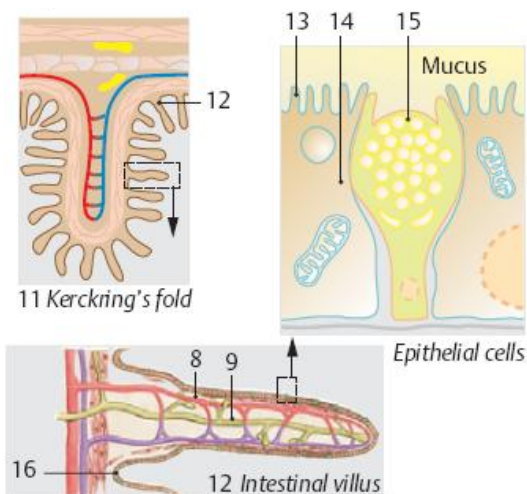
ABSORÇÃO

INTRODUÇÃO

A quantidade total de fluidos que devem ser absorvidos por dia corresponde à soma dos líquidos ingeridos e dos secretados durante o processo digestivo. O estômago é uma área pobre em processos de absorção pois não possui vilosidades típicas das membranas absorptivas e também porque as células do epitélio da parede estomacal se encontram rigidamente ligadas. Apenas uma pequena parcela de substâncias altamente lipossolúveis como alcoóis e algumas drogas como a aspirina podem ser efectivamente absorvidos. Grande parte dos processos de absorção faz-se ao nível do intestino.

ABSORÇÃO AO NÍVEL DO INTESTINO

ANATOMIA DO EPITÉLIO INTESTINAL



O epitélio intestinal é formado por estruturas denominadas de válvulas coniventes que permitem uma maior superfície de contacto entre os nutrientes a absorver e a membrana absorptiva. Também localizados na superfície intestinal existem milhões de pequenas vilosidades que cobrem a superfície das válvulas coniventes aumentando ainda mais a área de contacto. Nestas vilosidades encontram-se as células epiteliais já referidas que possuem uma fronteira com o exterior que consiste em milhares de microvilosidades que se agarram ao quimo intestinal. A combinação do efeito das válvulas coniventes, das vilosidades e das microvilosidades aumenta numa proporção de mil vezes o processo de absorção

aumentando 250 vezes a área de contacto das células epiteliais em relação a outros órgãos.

ABSORÇÃO DE ÁGUA

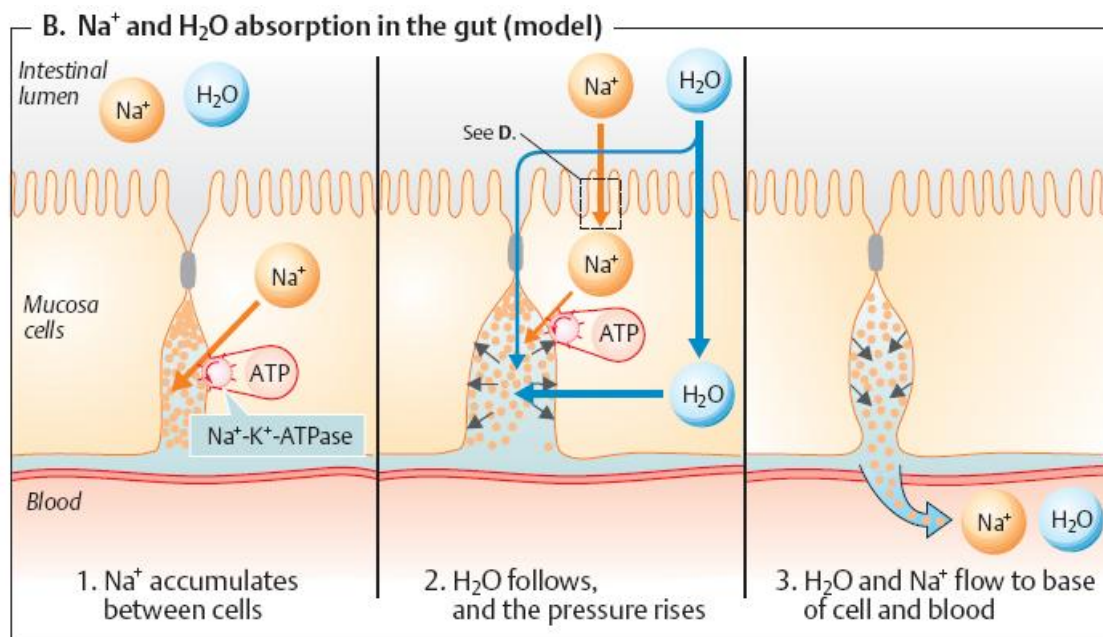
A água é transportada inteiramente por difusão, num processo regido pelas regras da osmose já referidas anteriormente. Desta forma quando o quimo é diluído o suficiente a água atravessa a mucosa intestinal e daí para o sangue nas vilosidades inteiramente por osmose. Em algumas situações é necessário que se dê o processo inverso: quando solução grandemente hipertónicas atravessam o piloro dá-se libertação de água do sangue para o quimo através do epitélio intestinal de forma a reequilibrar a isotonia do quimo com o plasma.

ABSORÇÃO DE IÕES

Para contrabalançar o sódio gasto na secreção das várias secreções gástricas grandes quantidades de sódio devem ser reabsorvidas. O sódio entra no epitélio por difusão e é enviado para o espaço paracelular por transporte activo com gasto de ATP (sendo este processo último responsável por possibilitar a difusão do quimo para o citoplasma). Uma parte do sódio é absorvido em simporte com iões cloro, visto estes serem atraídos pela carga positiva dos iões sódio. A grande concentração de iões no espaço paracelular promove o movimento de água por osmose cujo fluxo acaba por arrastar os iões absorvidos para a corrente sanguínea. A aldosterona é secretada em grandes quantidades quando a pessoa fica largamente desidratada promovendo os processos de reabsorção de sódio e, consequentemente, de água e cloro.

Na parte superior do intestino delgado os iões cloro são rapidamente absorvidos maioritariamente por difusão, como já foi referido anteriormente: o transporte activo de sódio para o espaço paracelular cria um efeito electropositivo que fornece a força electromotriz necessária para o transporte passivo de cloro.

As secreções de bicarbonato na bile e no suco pancreático levam novamente a outra necessidade de reabsorção destes iões em altas quantidades. A absorção deste ião dá-se de forma indirecta: quando os iões sódio são absorvidos uma quantidade moderada de iões H^+ são secretados para o lumen do intestino em troca com alguns iões sódio. Os iões H^+ combinam-se com o bicarbonato de sódio para dar origem a ácido carbónico que se dissocia em CO_2 e água. A água mantém-se como parte do quimo mas o CO_2 é rapidamente absorvido para o sangue e expirado através dos pulmões.

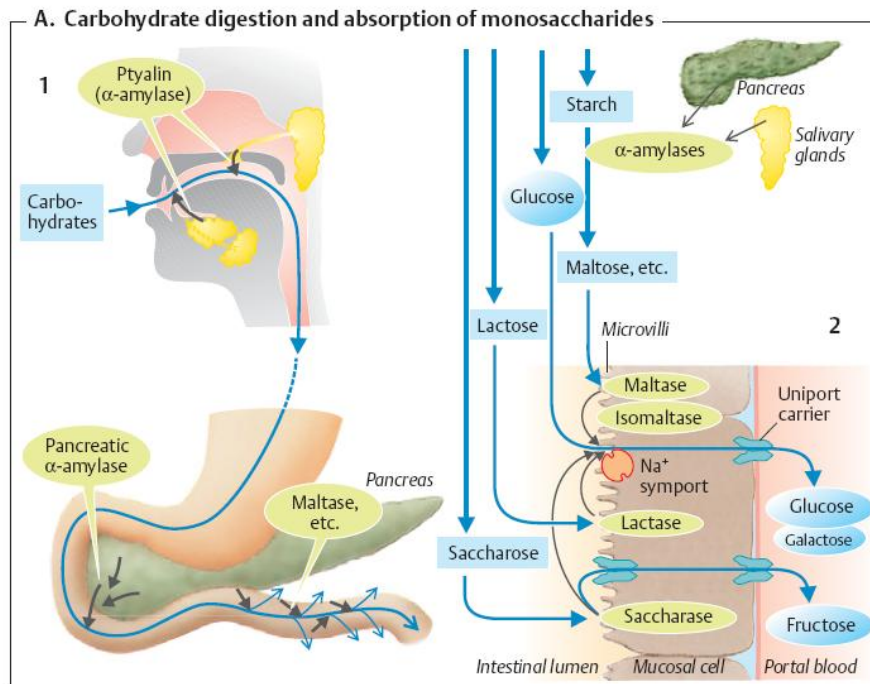


Os iões cálcio são absorvidos activamente especialmente no duodeno sendo a quantidade destes controlada para corresponder exactamente às necessidades diárias do organismo. Este processo rigoroso é controlado pela hormona paratiróide e pela vitamina D (activada pela hormona), cuja forma activa aumenta grandemente a absorção de cálcio.

Os iões de ferro são absorvidos activamente e são quase totalmente canalizados para a formação de hemoglobina. Os iões de potássio, magnésio e fosfato são ainda absorvidos a sua maioria activamente e em grandes quantidades tal como todos os iões monovalente. Felizmente não são necessárias grandes quantidades de iões bivalentes para o funcionamento do organismo, pois estes não são absorvidos tão facilmente.

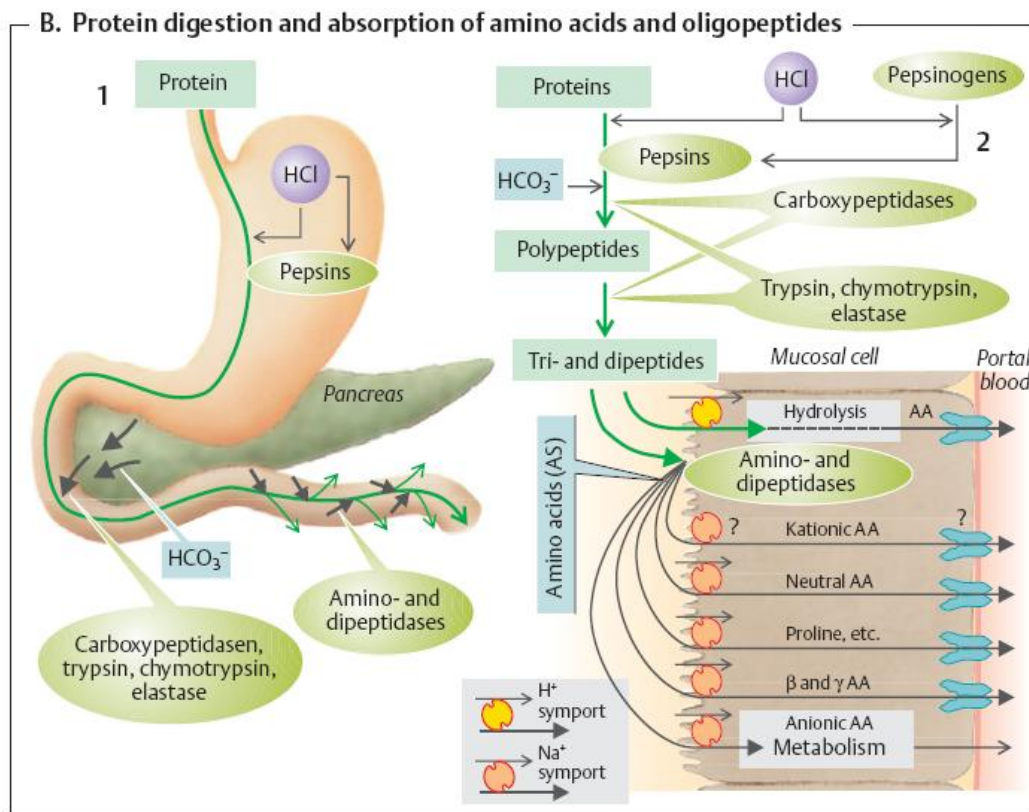
ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS

Essencialmente todos os carboidratos na comida são absorvidos na forma de monossacarídeos, sendo o mais abundante destes de longe a glucose. Na ausência de sódio e do seu transporte pela membrana intestinal, virtualmente nenhuma glucose pode ser absorvida: a glucose é cotransportada com o transporte activo de sódio. Este processo dá-se em dois passos começando com o transporte de sódio de forma activa pela membrana intestinal para o sangue, levando a um esgotamento das reservas de sódio nas células epiteliais. Esta eficiência leva à entrada de sódio do lumen intestinal para as células do epitélio por difusão facilitada. No entanto a proteína transportadora responsável pelo transporte de sódio apenas é activada na presença de glucose. Na presença de glucose a proteína é activada e tanto o ião sódio como a glucose são transportados para o interior da célula epitelial. Depois de estar dentro da célula a glucose é difundida passivamente para o sangue passando pelo espaço paracelular. O processo de transporte de galactose é em tudo idêntico ao de glucose e o de frutose inicia-se com difusão facilitada para as células, fosforilação e passagem a glucose 6-fosfato e um processo em tudo idêntico ao já referido.



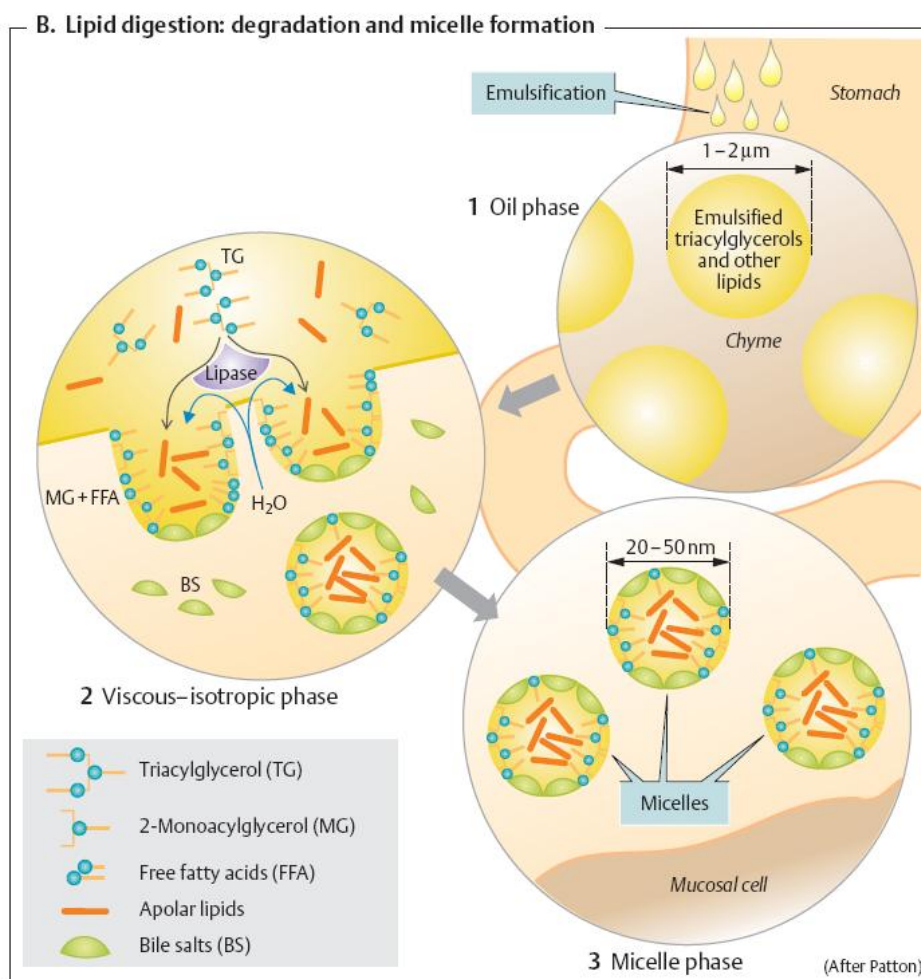
ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS

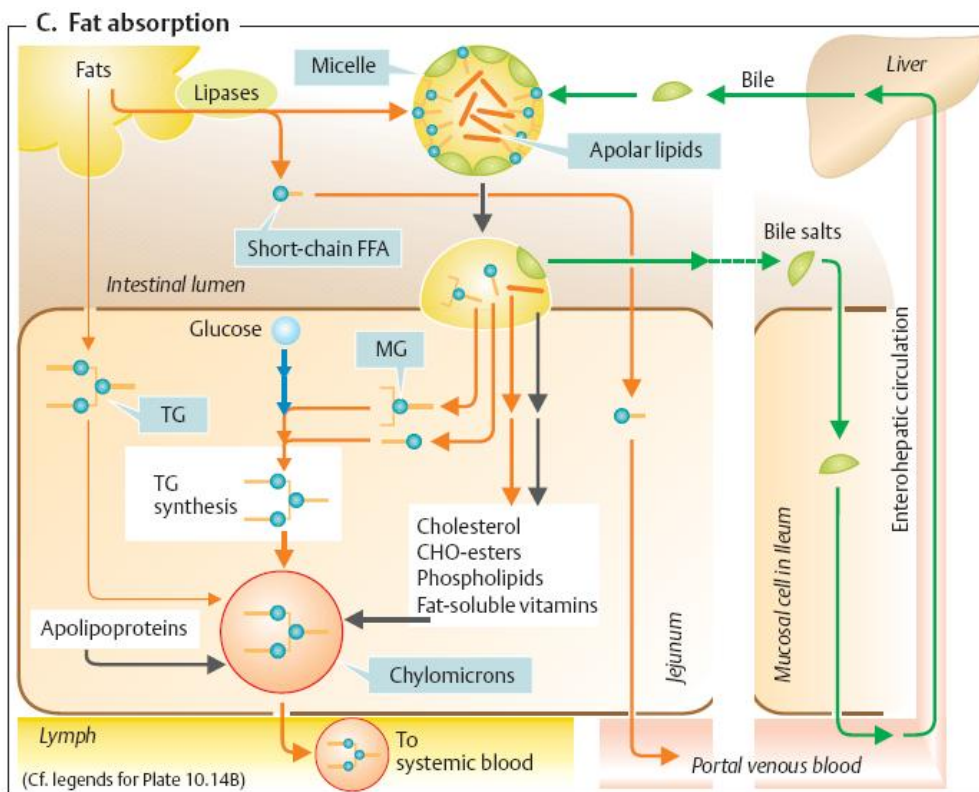
Grande parte das proteínas após a digestão encontram-se sob a forma de aminoácidos e são co-transportadas para as células epiteliais por co-transporte com sódio, num processo idêntico ao da glucose. Este processo dá-se para grande parte dos aminoácidos, havendo no entanto alguns onde o processo é mais similar ao da frutose entrando por difusão facilitada.



ABSORÇÃO DE LÍPIDOS

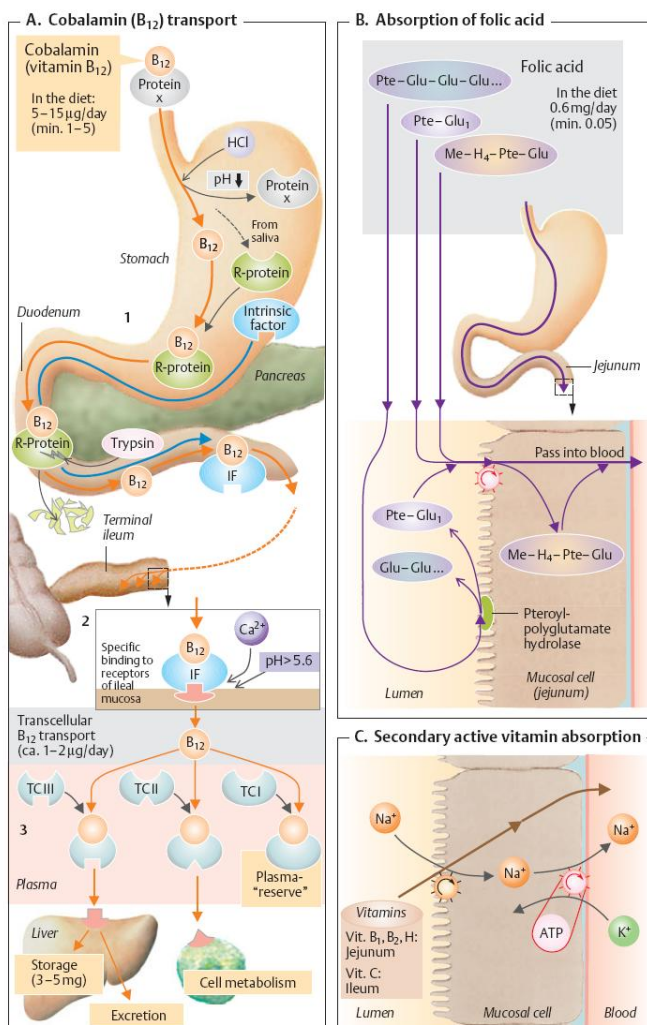
Quando as gorduras são digeridas para formar monoglicerídeos e ácidos gordos livres sendo estes produtos armazenados no interior de estruturas denominadas de micelas biliares. Como as dimensões destas micelas são muito pequenas e como são altamente carregadas no exterior, conseguem dissolver-se no quimo. Desta forma os monoglicerídeos e os ácidos gordos são transportados para as microvilosidades através das quais podem atravessar passivamente por difusão (num processo derivado da lipossolubilidade das micelas na membrana celular) deixando as micelas no quimo onde podem continuar a funcionar como transportadores de monoglicerídeos e ácidos gordos para o epitélio intestinal. Após entrada nas células os monoglicerídeos e ácidos gordos são canalizados para o retículo endoplasmático liso onde são resintetizados em triglicéridos que formam subsequentemente quilomicra que são libertados na linfa e mas tarde na corrente sanguínea. Pequenas quantidades de cadeias de ácidos gordos de pequena dimensão são absorvidos directamente para o sangue em vez de serem convertidos em triglicéridos e serem transportados para a linfa. Esta diferença deve-se à maior hidrossolubilidades das cadeias mais curtas que permite uma difusão directa para os capilares das vilosidades.





ABSORÇÃO NO INTESTINO GROSSO

ABSORÇÃO DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO



A vitamina B12 é relativamente grande altamente lipofóbica que necessitam de proteínas transportadoras para todos os processos envolvidos na sua absorção. Durante o seu caminho pelo tracto gastrointestinal a vitamina B12 (ou cobalamias) liga-se a: factor intrínseco (IF) que é secretada pelas células parietais do estômago; transcobalamina II (TC II) e proteínas R (TCI e TCIII) no plasma. A acção do ácido gástrico extrai a vitamina B12 das proteínas ingeridas na alimentação.

Na maiorira dos casos a vitamina liga-se às proteínas R na saliva ou, em pH muito alto, ao IF. A proteína R é digerida pela tripsina no duodeno, libertando a vitamina B12 que é apanhada pelo IF. A mucosa do íleo terminal no intestino grosso possui receptores altamente específicos para o

complexo cobalamina-IF. A reacção do complexo com o receptor despoleta uma serie de processos de endocitose na presença de iões cálcio e pH 5.6. No plasma a vitamina é ligada novamente a proteínas R que se encarregam da distribuição de cobalaminas por todas as células em divisão (TCII) e pelo transporte da vitamina em excesso para o fígado (TCIII) onde são armazenadas ou excretadas para a bÍlis.

O ácido fólico é necessário nos processos de síntese de DNA e é absorvido essencialmente ao nível do jejuno (sob a forma de um intermediário de resíduos peptídicos denominado Pte-Glu1 sintetizado a partir de cadeias de 7 resíduos de glutamina). Esta absorção é mediada por um transportador activo específico de um intermediário que depois é degradado no citoplasma até ácido fólico e outros metabolitos. Se estes metabolitos estiverem presentes no lumen podem ser automaticamente absorvidos da mesma forma que o Pte-Glu1.

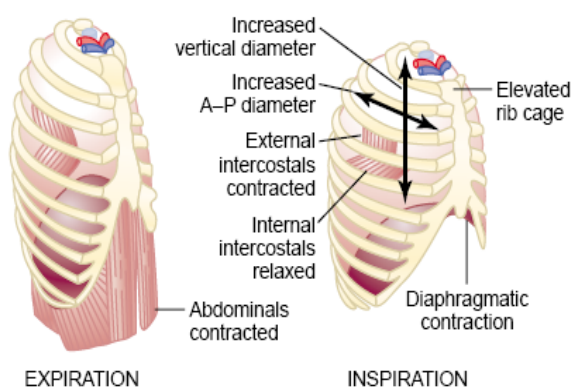
8 – RESPIRAÇÃO

INTRODUÇÃO

O principal objectivo do processo de respiração é o fornecimento de oxigénio aos tecidos e a posterior remoção de dióxido de carbono. Para os atingir a respiração pode ser dividida em quatro funções: ventilação pulmonar que consiste na troca de ar entre a atmosfera e os alvéolos pulmonares, difusão de oxigénio e dióxido de carbono entre os alvéolos e o sangue, transporte do oxigénio e do dióxido de carbono no sangue e nos fluidos corporais para e desde os tecidos e regulação da ventilação e dos restantes processos de respiração.

VENTILAÇÃO PULMONAR

MECÂNICA DA VENTILAÇÃO PULMONAR



Os pulmões podem ser expandidos e contraídos de duas maneira: por movimentos para cima e para baixo do difragma que permitem aumentar e diminuir a cavidade peitoral ou por elevação e depressão das costelas para aumentar e diminuir o diâmetro da mesma. Numa respiração calma o processo é maioritariamente levado a cabo somente por movimentos do diafragma. Durante a inspiração a contração deste puxa a superfície inferior dos pulmões para baixo, enquanto que

durante a expiração o diafragma simplesmente relaxa dando-se um efeito de relaxação elástica dos pulmões e de todas as estruturas abdominais e peitorais que comprimem os pulmões e expelem o ar. Duarnte uma respiração pesada as forças elásticas não são suficientes para causar um processo de respiração rápido o suficiente, pelo que a força extra necessária é acima de tudo obtida pela contracção dos músculos abdominais.

O segundo método que permite a expansão dos pulmões é o elevar da caixa torácica. Este processo expande os pulmões porque na posição natural as costelas fazem uma força sobre o esterno que o encosta para trás na direcção da coluna vertebral. No entanto quando a caixa torácica é elevada as costelas são enviadas quase imediatamente para a frente permitindo o movimento do esterno na

mesma direcção aumentando o diâmetro da cavidade torácica e permitindo maior expansão do volume dos pulmões. Assim todos os músculos que elevam a caixa torácica são denominados de músculos de inspiração e todos os que a rebaixam são denominados de expiração.

PRESSÕES ENVOLVIDAS NA RESPIRAÇÃO

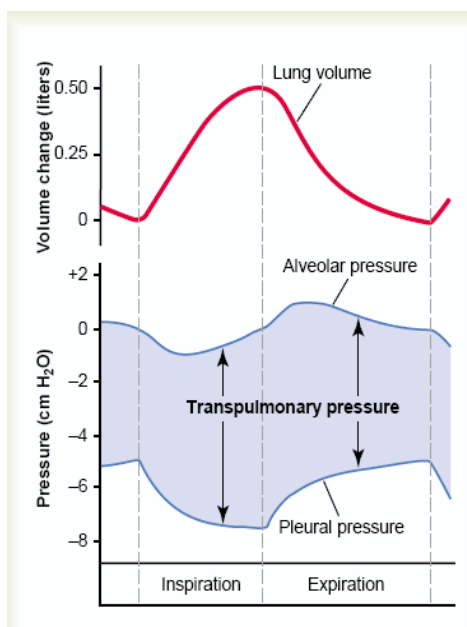
INTRODUÇÃO

O pulmão é uma estrutura elástica que expelle todo o ar sempre que nenhuma força actuar sobre ele para o manter com um certo volume. Para além disto o pulmão está completamente solto na cavidade torácica rodeado apenas por uma fina camada de fluido pleural que lubrifica o movimento dos pulmões nesta cavidade. Este fluido mantém-se em contínua sucção do excesso pelos vasos linfáticos criando uma pequena força de sucção quase permanente entre a superfície da pleura pulmonar e a superfície pleural parietal da cavidade torácica. Desta forma os pulmões encontram-se quase colados à caixa torácica excepto pelo facto que estão bem lubrificados e podem deslizar livremente com as contracções e distensões da mesma.

PRESSÃO PLEURAL

Define-se pressão pleural como a pressão do fluido no curto espaçamento entre a pleura pulmonar e a pleura da parede torácica. Esta é normalmente negativa pelos factos já referidos anteriormente. Durante uma inspiração normal a expansão dos pulmões com um excesso de força leva a uma diminuição ainda mais acentuada na pressão pleural. Na expiração os processos são revertidos.

PRESSÃO ALVEOLAR



Define-se pressão alveolar como a pressão dentro dos alvéolos pulmonares. Quando a glote se encontra aberta e nenhum ar entra ou sai dos pulmões, a pressão em todo o tracto respiratório é constante e igual à pressão atmosférica. Para que se dê um processo de entrada de ar este valor nos alvéolos deve descer um pouco para criar um gradiente negativo que promova a entrada de ar nos pulmões. Na expiração a pressão sobe ligeiramente acima da pressão atmosférica de modo a impulsionar o ar para fora dos pulmões e reestabelecer o equilíbrio inicial. À diferença entre as pressões alveolar e pleural dá-se o nome de pressão transpulmonar que representa a diferença de pressão entre os alvéolos e a superfície externa dos pulmões podendo ser interpretada como uma medição das forças elásticas que actuam sobre os pulmões e tendem a fazê-los colapsar (pressão de recuo) a um determinado momento.

COMPLIANCE DOS PULMÕES

A extensão do processo de expansão dos pulmões por unidade de aumento na pressão transpulmonar é denominada de compliance. Num individuo adulto normal o valor normal é de 200 mL/cmH₂O o que

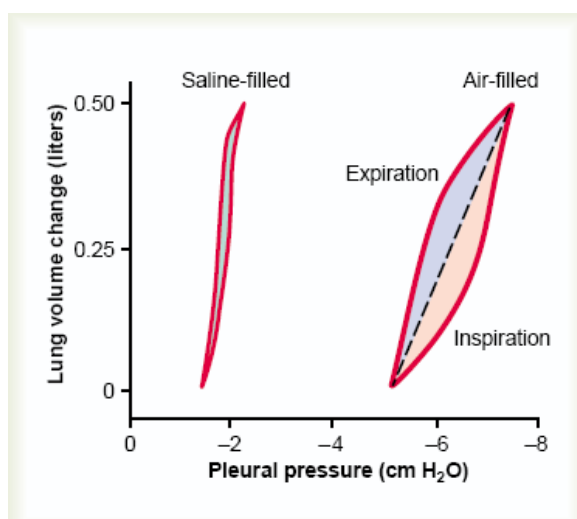
significa que cada vez que a pressão transpulmonar aumenta 1 cmH₂O o volume dos pulmões pode aumentar até 200mL.

A compliance de um pulmão é geralmente representada por diagramas que relacionam o volume pulmonar com a pressão transpulmonar. A relação entre estas duas variáveis é distinta na inspiração e na expiração, levando à geração de duas curvas de compliance distintas para os dois processos. As características de um destes diagramas são determinadas pelas forças elásticas que actuam sobre o pulmão: forças elásticas do tecido pulmonar ou forças elásticas causadas pela tensão superficial do fluido que se alinha nas paredes internas dos alvéolos e outros espaços aéreos no interior do pulmão.

FORÇAS DO TECIDO PULMONAR

As forças do tecido pulmonar são geralmente determinadas pela elastina e pelo colagénio, fibras interconectados que se encontram contraídas num pulmão de menor volume e esticados no caso de se dar expansão no mesmo. Desta forma quando os pulmões expandem estas fibras são alongadas exercendo ainda mais força elástica.

FORÇAS RESULTANTES DA TENSÃO SUPERFICIAL



A força elástica causada pela tensão superficial é um processo muito mais complexo. Quando os pulmões estão cheios de ar existe uma interface entre o fluido alveolar e o ar nos alvéolos. No caso de uma solução salina encher os pulmões não existe esta interface: desta forma o efeito da tensão superficial não é sentido, actuando apenas as forças elásticas do tecido pulmonar sobre o pulmão cheio com uma solução salina. As pressões transpleurais necessárias para expandir um pulmão cheio de ar são cerca de três vezes maiores do que as necessárias num pulmão cheio com solução salina: as forças elásticas do tecido pulmonar que tendem a colapsar o pulmão cheio

de ar representam apenas um terço da elasticidade total do pulmão, enquanto que a tensão superficial da interface ar-fluido nos alvéolos representa dois terços. As forças resultantes da tensão superficial aumentam tremendamente na ausência de uma substância denominada de surfactante.

PRINCIPIO DA TENSÃO SUPERFICIAL

Quando a água forma uma superfície com o ar as moléculas de água nesta superfície têm uma forte atracção umas pelas outras. Desta forma a superfície da água tem uma tendência constante para se contrair, por acção duma força criada por uma membrana contráctil de moléculas de água na superfície da mesma. Se revertermos este principio podemos ver que na superfície interna dos alveolos a superfície aquosa também se tenta contrair resultando numa tentativa de forçar o ar para fora dos alveolos causando uma tentativa de quebra e colapso dos mesmos. O efeito global nos pulmões é a geração de uma força contráctil que se denomina de força elástica da tensão superficial.

SURFACTANTE

Um surfactante é uma substância que actua sob a superfície da água diminuindo as interações entre as moléculas causando portanto um relaxamento nas forças de tensão superficial. Esta substância é secretada por células especiais denominadas células epiteliais alveolares tipo II que constituem cerca de 10% da área superficial dos alveolos. O surfactante é uma complexa mistura de fosfolípidos, proteínas e iões. Em condições normais a tensão superficial num alvéolo não surfactado é de 72 dynes/cm (para água pura) enquanto que na presença da substância este valor pode ser reduzido até 5 dynes/cm.

EFEITO DA CAIXA TORÁCICA NA EXPANSIBILIDADE DOS PULMÕES

A caixa torácica, independentemente do mecanismo de expansão dos pulmões, tem as suas próprias características elásticas e viscosas muito similares às dos pulmões. Mesmo que os órgãos não se encontrassem lá ainda seria necessário um certo trabalho muscular para movimentar a caixa torácica.

A compliance de todo o sistema pulmonar (pulmões + caixa torácica) é medido através da expansão dos pulmões de um indivíduo completamente imobilizado. Para inflacionar o sistema total é necessária apenas metade da pressão do que apenas num processo equivalente apenas com os pulmões. Desta forma a compliance global do sistema torácico deveria aproximar-se de metade do valor total para os pulmões. Em valores extremos de compressão e distensão do sistema a compliance global pode descer ainda mais até cerca de um quinto do valor dos pulmões sozinhos.

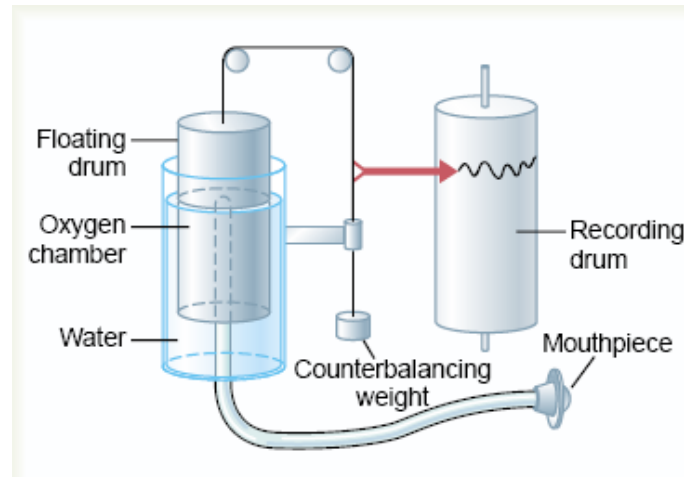
TRABALHO DA RESPIRAÇÃO

Como já foi referido apenas o processo de inspiração envolve contracção muscular: a expiração é apenas um resultado espontâneo do recuo elástico dos músculos à posição inicial. Desta forma os músculos executam trabalho apenas para causar o processo de inspiração e não de expiração. O trabalho de inspiração pode ser dividido em três fracções: expansão dos pulmões contra as forças elásticas dos pulmões e da caixa torácica (trabalho elástico), trabalho contra a viscosidade do pulmão e das estruturas da parede da caixa torácica (trabalho de resistência a tecidos) e o trabalho necessário para ultrapassar a resistência das vias aéreas de entrada de ar nos pulmões (trabalho das vias aéreas). Durante uma respiração normal apenas 3 a 5% da energia total libertada pelo corpo é necessária para este processo. No entanto durante o exercício este valor pode aumentar até 50 vezes.

VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES

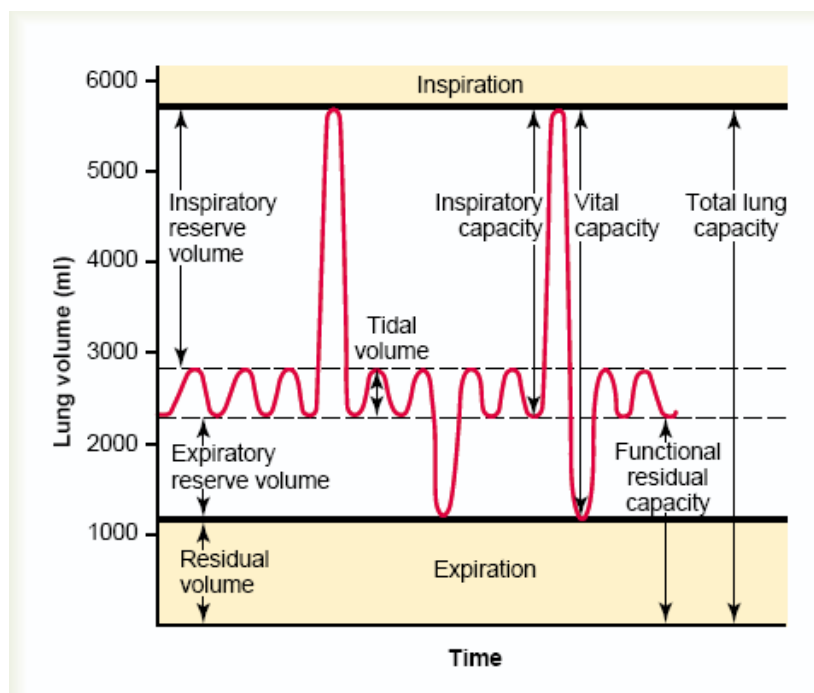
ESPIROMETRIA

Um método simples para o estudo da ventilação pulmonar é a monitorização do caudal de ar para dentro e fora dos pulmões, num processo designado de espirometria. Um espirómetro básico consiste num cilindro mergulhado numa câmara de água com um outro cilindro a funcionar como contrabalanço ligado a um peso. O cilindro mergulhado encontra-se ligado por um cabo à boca. Quando o indivíduo tetado inspira e expira o cilindro sobe e desce e uma gravação apropriada é feita numa folha de papel. O gráfico obtido é denominado de espirograma e é a sua análise que permite distinguir quatro volumes e quatro capacidades distintas num pulmão adulto normal.



VOLUMES PULMONARES

Por análise do espirograma obtido podem distinguir-se quatro volumes: o volume tidal é o volume de ar inspirado ou expirado em cada respiração normal, o volume inspiratório de reserva é o volume extra de ar que pode ser inspirado para lá do volume tidal quando uma pessoa inspira com força máxima, o volume expiratório de reserva que representa o volume máxima de ar extra que é possível expirar forcadamente para lá do volume tidal, o volume residual que representa o volume de ar que permanece nos pulmões mesmo após a expiração mais forçada.



CAPACIDADES PULMONARES

Para descrever as fases de um ciclo pulmonar é geralmente mais desejável considerar dois volumes conjuntamente, em grupos denominados de capacidades pulmonares. São distinguíveis mais uma vez quatro capacidades: capacidade inspiratória que consiste no volume tidal mais o volume inspiratório de reserva, ou seja o máximo de volume inspirado numa respiração ao máximo da força; capacidade funcional residual, igual à soma do volume expiratório de reserva e do volume residual e representa a

quantidade de ar que permanece nos pulmões após uma expiração normal; capacidade vital, igual à soma do volume inspiratório de reserva, volume tidal e volume expiratório de reserva, representando a quantidade máxima de ar que uma pessoa consegue expelir após encher o volume até à sua máxima extensão; finalmente a capacidade total dos pulmões é a soma da capacidade vital e do volume residual, e representa o volume máximo até ao qual os pulmões podem ser expandidos.

A capacidade residual funcional pode ser calculada pela utilização de um espirómetro de volume conhecido cheio de ar misturado com hélio numa concentração também conhecida. No início do processo a pessoa expira normalmente diminuindo o volume dos pulmões à capacidade residual funcional. Neste ponto o indivíduo começa a respirar do espirómetro e os gases deste misturam-se com os dos pulmões levando à diluição do hélio nos gases da capacidade residual funcional, levando a uma concentração final do hélio. Utilizando uma fórmula apropriada pode calcular-se o volume pretendido.

TAXA DE VENTILAÇÃO

Define-se volume respiratório por minuto como a quantidade total de ar movido para as passagens respiratórias por minuto, sendo esta grandeza calculada pelo produto do volume tidal pela taxa respiratória por minuto (valores normais de 500mL e 12 respirações por minuto → taxa de ventilação normal de 6L/min).

VENTILAÇÃO ALVEOLAR

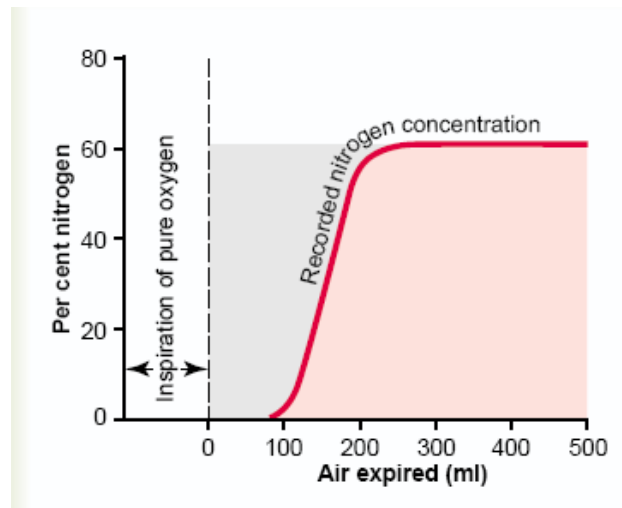
INTRODUÇÃO

O ponto mais importante no processo de ventilação pulmonar é a renovação constante de ar nas áreas de troca gasosa nos pulmões onde este se encontra próximo o suficiente do sangue pulmonar (por exemplo os alveolos). A velocidade com que ar novo chega a estas áreas é chamado de ventilação alveolar.

ESPAÇO MORTO

Algum do ar que uma pessoa inspira não chega nunca às áreas de troca gasosa enchendo apenas as passagens respiratórias como o nariz, a faringe ou a traqueia. A este ar dá-se o nome de espaço morto visto não ser útil para os processos vitais de trocas gasosas. Na expiração o ar no espaço morto é expelido em primeiro lugar antes de qualquer outro ar dos alveolos, sendo portanto a existência desta área uma desvantagem na expiração de gases dos pulmões.

A medição do volume do espaço morto é feito induzindo um indivíduo a inspirar oxigénio puro, o que levará a um enchimento do espaço morto com esta substância. Algum deste oxigénio acaba por se misturar com o ar alveolar não o substituindo no entanto na integridade. À medida que a pessoa expira para um medidor de concentração de azoto um gráfico pode ser traçado desta variável em função do tempo. A primeira porção de ar expirado provém do espaço morto onde o ar foi completamente substituído por oxigénio, levando a uma concentração de azoto puro na zona inicial do gráfico. Quando o ar alveolar começa a ser expirado começa a haver um aumento rápido no parâmetro medido que atinge um plateau quando todo o espaço morto foi completamente expirado e apenas ar alveolar se encontra no ar expirado. No gráfico abaixo é fácil entender que a zona a cinzento representa o volume de espaço morto.



ESPAÇO MORTO ANATÓMICO VS. ESPAÇO MORTO FISIOLÓGICO

O método anteriormente descrito mede o volume de todo o espaço respiratório que não os alvéolos e outras superfícies de trocas gasosas, espaço ao qual se dá o nome de espaço morto anatômico. Nalgumas ocasiões alguns dos alveolos são não-funcionais ou apenas parcialmente funcionais, por causa da falta ou pobreza de circulação sanguínea junto deles. Desta forma de um ponto de vista funcional estes alveolos também devem ser considerados espaço morto. Esta extensão da definição leva-nos à definição do termo de espaço morto fisiológico. Numa pessoa saudável todos os alveolos funcionam quase na perfeição pelo que as duas definições acabam por degenerar num único espaço.

TAXA DE VENTILAÇÃO ALVEOLAR

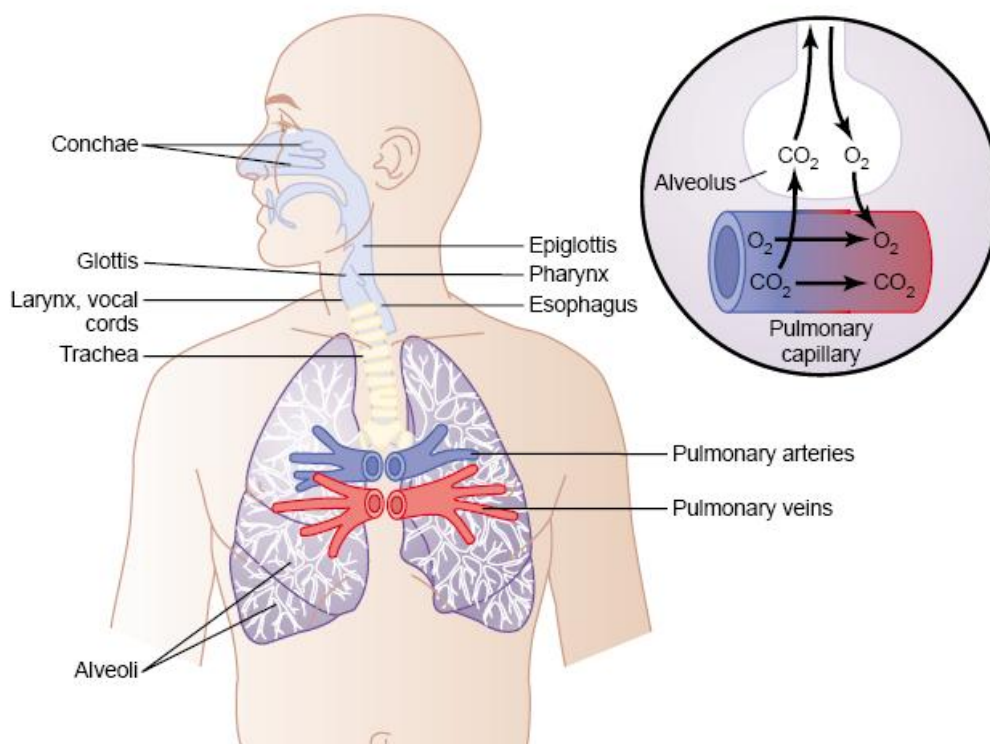
A ventilação alveolar por minuto é o volume total de ar novo que entra nos alveolos e nas áreas de trocas gasosas adjacentes por minuto, sendo igual ao produto da taxa respiratória pela quantidade de ar que entra nestas áreas por cada inspiração (volume tidal – volume do espaço morto fisiológico). Este parâmetro é um dos factores mais importantes na determinação das concentrações de oxigénio e dióxido de carbono nos alvéolos.

FUNÇÕES DAS PASSAGENS RESPIRATÓRIAS

TRAQUEIA, BRÔNQUIOS E BRONQUÍOLOS

Um dos problemas mais importantes em todas as passagens respiratórias é mantê-las abertas de modo a permitir uma passagem fácil de ar de e para os alvéolos. Para impedir o colapso da traqueia múltiplos anéis de cartilagem estendem-se por grande parte do diâmetro da mesma. Nas paredes dos brônquios existe também cartilagem embora menos extensa, que fornecem uma quantidade razoável de rigidez, sendo no entanto baixa o suficiente para permitir suficiente elasticidade para aguentar a expansão e compressão dos pulmões. Estes anéis de cartilagem tornam-se progressivamente menos extensos nas partes mais posteriores dos brônquios desaparecendo por completo nos bronquíolos, que não possuem assim qualquer protecção contra o colapso das suas paredes, sendo expandidos na maioria pelas mesmas forças transpulmonares que expandem os alveolos.

Em todas as áreas da traqueia e dos bronquios onde não existe cartilagem, as paredes são maioritariamente compostas por músculo liso, com excepção da parte terminal dos bronquíolos que é composta maioritariamente por epitélio pulmonar (bronquíolo respiratório).



RESISTÊNCIA AO FLUXO DE AR

Sob condições normais mesmo pequenas diferenças de pressão entre os alveolos e o ar fazem com que o ar entre ou saia com fluxo suficiente para uma respiração calma. A maior resistência ao fluxo de ar encontra-se não nos bronquíolos mais estreitos mas em alguns dos bronquios mais largos perto da traqueia. A razão desta anomalia é o facto de existirem muito menos vasos de grande calibre do que propriamente bronquíolos paralelos, através dos quais passa apenas uma quantidade diminuta de ar.

CONTROLO NERVOSO DA MUSCULATURA BRONQUIOLAR

O controlo da contracção e distensão do músculo liso que cobre os bronquíolos pode ser levado a cabo pelo sistema nervoso simpático ou parassimpático. O controlo directo dos bronquíolos pelas fibras do sistema nervoso simpático é relativamente fraco pois poucas fibras penetram nas partes centrais do pulmão. No entanto os vasos de maior calibre encontram-se muito expostos à acção da epinefrina (por ligação aos receptores β) e da norepinefrina que causam uma dilatação acentuada na árvore bronquial.

O sistema nervoso parassimpático por sua vez actua sob a forma de fibras nervosas que secretam acetilcolina que quando activada provoca uma constrição moderada dos bronquíolos. A activação da acetilcolina pode dar-se por reflexos como a irritação do epitélio pulmonar.

ACTUAÇÃO LOCAL

Algumas substâncias sintetizadas nos pulmões são também bastante activas na promoção da constrição do musculo bronquial. Duas das mais importantes são a histamina e a substância de reacção anafilática lenta. Ambas são libertadas nos tecidos pulmonares durante reacções alérgicas, criadas por exemplo pelo pólen. Estes estímulos à síntese de histamina e substância de reacção anafilática são idênticos aos que provocam a secreção de acetilcolina pelo sistema nervoso parassimpático.

MUCO E ACÇÃO DOS CÍLIOS

Todas as passagens respiratórias, desde o nariz até ao término dos bronquíolos, são cobertos por uma camada de muco que envolve e humedece toda a superfície dos canais. O muco é secretado parcialmente por células cálice individuais no epitélio das passagens e parcialmente pelas glandulas submucosas. O muco tem como papel aprisionar as partículas mais pequenas do ar inspirado e impedir que grande parte destas atinja sequer os alveolos. O epitélio dos tubos por sua vez é recoberto por centenas de cílios cujo movimento de rotação se dá sempre na direcção da faringe (os dos pulmões para cima e os do nariz para baixo). Este movimento contínuo faz com que o muco flua lentamente a uma velocidade de poucos milímetros por dia em direcção à faringe onde o muco e as partículas apanhadas são engolidas ou então tossidas para o exterior.

TOSSE E ESPIRRO

Os bronquios e a traqueia são tão sensíveis ao toque que até pequenas quantidades de matéria estranha ou qualquer outra irritação podem desencadear o mecanismo de tosse. Este reflexo inicia-se com uma inspiração rápida de 2.5L de ar, seguindo-se o fecho da epiglote e o fecho das cordas vocais. Desta forma todo o ar ficar aprisionado nos pulmões. Os musculos abdominais contraem forçadamente empurrando o diafragma para cima em conjunto com a acção de outros musculos expiratorios. Consequentemente a pressão nos pulmões aumenta até valores elevadissimos. A abertura repentina das cordas vocais e da epiglote leva a que o ar a alta pressão seja disparado a alta velocidade (75 a 100 milhas por hora) para o exterior. Este ar a alta velocidade causa a saída de qualquer materia estranha aprisionada nos canais respiratórios. O espirro é um reflexo em tudo idêntico à tosse excepto que é aplicado nos canais nasais em vez das partes mais internas do tracto respiratório, resultando num abaixamento da uvula e da saída de grandes quantidades de ar acelerado pelo nariz.

FUNÇÕES DO NARIZ

À medida que o ar passa pelo nariz dão-se três acontecimentos nas cavidades nasais: o ar é aquecido pelas vastas áreas do septo nasal, sendo também completamente humidificado ainda antes de sair do nariz e seguidamente parcialmente filtrado. A estas funções como um todo dá-se o nome de função condicionadora do ar das passagens respiratórias superiores. Nesta passagem o ar é geralmente aquecido até uma temperatura e saturação muito próximas das condições nos pulmões oq eu diminui o risco de infecções por arrefecimento ou seca das paredes da traqueia.

Os cabelos na entrada das narinas são importantes no processo de filtração, mas o principal responsável por este processo é o fenómeno de precipitação turbulenta: à medida que o ar inspirado encontra vários obstáculos à sua propagação pelas narinas e pelas cavidades nasais dão-se multiplas mudanças na sua direcção. Como as moléculas suspensas no ar têm um momento de inércia muito superior não conseguem acompanhar as súbitas mudanças de direcção do ar acabando por continuar na sua trajectória habitual e embaterem nas superfícies das paredes das cavidades nasais.

O processo de precipitação turbulenta impede todas as partículas acima de 6 micrómetros de diâmetro de chegarem ao pulmões. Para as partículas de diâmetro menor o processo de precipitação gravitacional nos bronquíolos trata do assunto, apenas pelo facto destas partículas assentarem normalmente sobre as paredes destes canais de menor calibre.

CIRCULAÇÃO PULMONAR

ANATOMIA DO SISTEMA CIRCULATÓRIO PULMONAR

VASOS PULMONARES

A artéria pulmonar parte do ventrículo direito e divide-se em dois ramos cada um para alimentar um pulmão. Esta artéria é bastante fina com cerca de um terço do calibre da artéria aorta. Todas as arteríolas e artérias que resultam da divisão da artéria pulmonar no entanto têm um diâmetro bastante maior que as suas homólogas responsáveis pela circulação para outros locais do corpo. Este facto combinado com a grande distensibilidade das mesmas dá à árvore arterial dos pulmões uma grande compliance que permite às artérias pulmonares acomodar todo o volume libertado pelo ventrículo direito. As veias pulmonares são muito idênticas no comprimento curto e nas restantes características com as veias pulmonares, desaguando o sangue na aurícula esquerda.

VASOS BRONQUIAIS

O sangue também flui para os pulmões por pequenas artérias bronquiais que se originam na circulação sistémica e carregando sangue oxigenado em contraste com o sangue parcialmente desoxigenado carregado pela artéria pulmonar. Estas artérias são responsáveis por fornecer nutrientes aos tecidos dos pulmões. Depois de executar o seu papel o sangue das artérias bronquiais é esvaziado nas veias pulmonares e desagua na aurícula esquerda.

VASOS LINFÁTICOS

Os vasos linfáticos estão presentes em todos os tecidos do pulmão desde o término dos bronquíolos cobrindo toda a superfície do pulmão. Todas as partículas que por acaso atingam os alveolos são removidas pela linfa tal como todas as proteínas citoplasmáticas que sejam excretadas pelos capilares pulmonares. Desta forma os vasos linfáticos ajudam a prevenir o edema pulmonar.

VOLUME DE SANGUE NOS PULMÕES

O volume de sangue nos pulmões é de aproximadamente 450mL (70mL nos capilares), cerca de 9% de todo o sangue em circulação. Sobre várias condições fisiológicas a quantidade de sangue pode variar de forma nada uniforme. Por exemplo quando uma pessoa spora tanto ar que uma pressão enorme é executada sobre os pulmões, algo como 250mL de sangue pode ser expelido da circulação pulmonar para a circulação sistémica. Outros motivos como a hemorragia podem levar à necessidade de utilização do sangue pulmonar na circulação sistémica.

FLUXO SANGUÍNEO NOS PULMÕES

O fluxo de sangue nos pulmões é essencialmente igual ao processo de débito cardíaco. Sob condições normais os tubos pulmonares actuam como tubos passivos e distensíveis que se distendem com o

aumento da pressão e que se estreitam com a diminuição da mesma. Para que o transporte de oxigénio para o sangue se dê de forma apropriada é importante que o sangue seja distribuído para os segmentos dos pulmões onde os alveolos estão mais extensamente oxigenados.

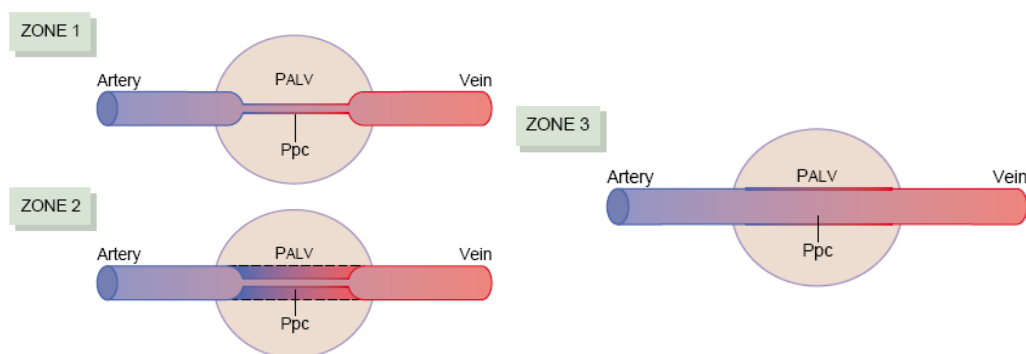
Quando a concentração num alveolo não é alta o suficiente dá-se uma diminuição da pressão parcial de O₂ que causa uma constrição dos vasos sanguíneos adjacentes e um aumento de 5 vezes da resistência dos tubos nessa zona. A teoria mais aceite para este processo é que a baixa concentração de O₂ active a libertação de um factor que promove a constrição dos vasos. Este efeito das baixas concentrações de O₂ leva a que o sangue seja distribuído da forma mais efectiva possível, ou seja, para as áreas onde o oxigénio é mais abundante, visto os vasos estarem bloqueados nas zonas menos oxigenadas.

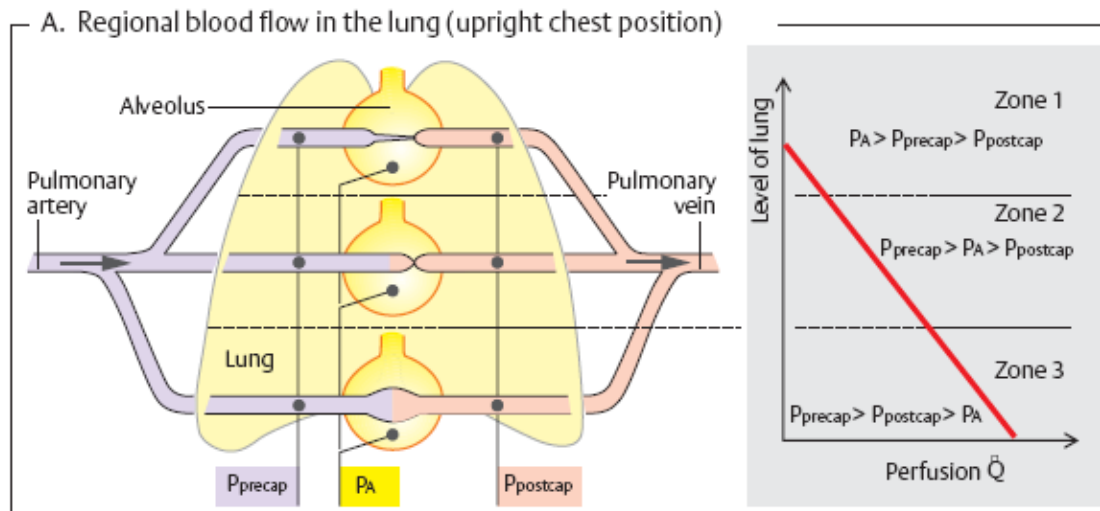
GRADIENTES DE PRESSÃO HIDROSTÁTICA

A pressão sanguínea de uma pessoa em pé pode ser bastante superior ao nível do coração, devido a uma pressão hidrostática causada pelo peso do sangue nos próprios vasos sanguíneos. O mesmo efeito mas em menor extensão pode ser observado nos pulmões, onde geralmente o ponto mais alto e mais baixo são separados por aproximadamente 30cm, ou 23 mmHg (15 acima do coração e 8 abaixo). Estas diferenças de pressão afectam a forma como o sangue circula nos pulmões: numa pessoa em pé e em descanso é observável que a maioridade do fluxo sanguíneo se dá na parte inferior do pulmão. Para ajudar a explicar estes factos é comum dividir o pulmão em 3 zonas.

ZONAS DE FLUXO SANGUÍNEO PULMONAR

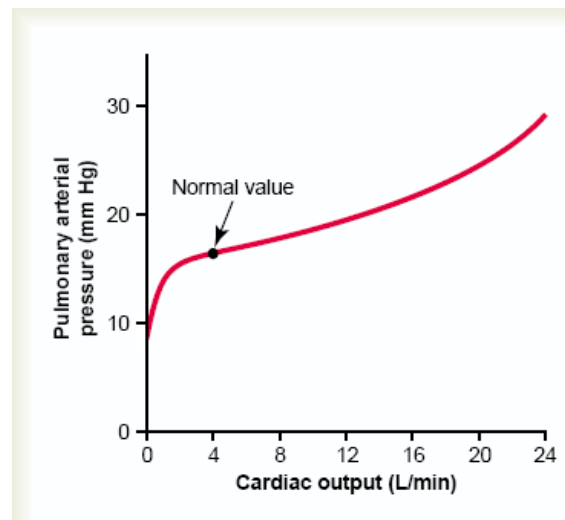
Os capilares que se encontram nas paredes alveolares são distendidos pela pressão sanguínea no seu interior, mas simultaneamente comprimidos pela pressão do ar nos alveolos. Desta forma sempre que a pressão de ar nos alveolos exceder a pressão sanguínea nos capilares não existe fluxo. Em condições anormais é possível definir a existência de três zonas no fluxo sanguíneo: Zona 1: não existe circulação durante todo o ciclo cardíaco, a pressão sanguínea nos capilares nunca ultrapassa a pressão do ar nos alveolos; Zona 2: Fluxo intermitente, apenas durante os picos de pressão alveolar visto que a pressão sistólica é superior à pressão do ar mas a pressão diastólica já não; Zona 3: Fluxo contínuo, a pressão sanguínea é sempre superior à pressão de ar nos alveolos durante todo o ciclo cardíaco. Em condições normais os pulmões têm apenas zonas 2 e 3 de fluxo cardíaco, com as zonas 2 a centrarem-se nos ápices (parte superior) do pulmão e a zona 3 nas partes mais inferiores.





AUMENTO DO DÉBITO CARDIACO DURANTE O EXERCÍCIO

Durante exercício intenso o fluxo sanguíneo através dos pulmões aumenta entre 4 a 7 vezes. Este aumento é acomodado nos pulmões de três maneiras: aumentando o número de capilares desobstruídos, distendendo todos os capilares e aumentando o fluxo sanguíneo através de cada um deles, aumentando a pressão arterial pulmonar. Numa pessoa normal as primeiras duas mudanças diminuem a resistência vascular tanto que a pressão arterial aumenta apenas um pouco, mesmo em exercício muito intenso. Esta habilidade dos pulmões poderem acomodar grandes aumentos no fluxo sanguíneo sem aumentar grandemente a pressão arterial conserva a pressão capilar pulmonar em valores aceitáveis e ajuda a prevenir o edema pulmonar.



DINÂMICA DOS CAPILARES PULMONARES

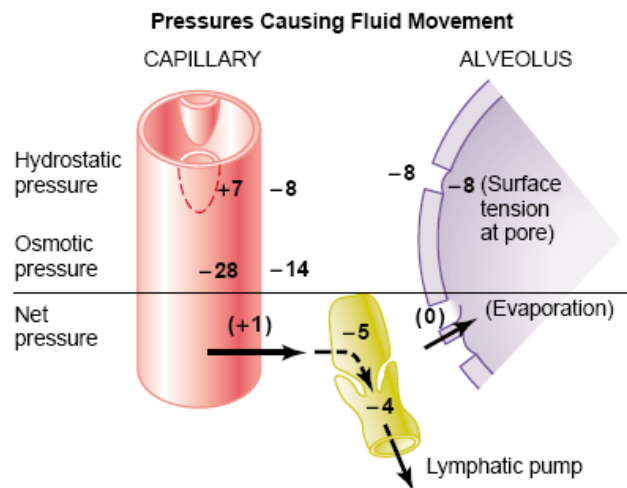
A troca de gases entre o ar alveolar e os capilares pulmonares é o processo mais importante para a sobrevivência de um organismo. Para melhor compreender e dominar o assunto é preciso compreender a estrutura geral do complexo alveolo-capilar. Cada alveolo é geralmente coberto por enormes quantidades de capilares, que por muitas vezes estão tão juntos que para efeitos práticos se considera a existência de uma folha de capilares e não de um conjunto de capilares separados. A pressão normal

nos capilares pulmonares é de 7mmHg, mantendo-se o sangue nestes vaos por apenas 0.8 segundos, podendo este valor diminuir para caudais mais elevados.

TROCA DE FLUIDOS NOS CAPILARES PULMONARES

A dinâmica da troca de fluidos ao longo de um capilar pulmonar é qualitativamente igual à dos tecidos perfiéricos. No entanto quantitativamente existem algumas diferenças importantes: a pressão dos capilares é baixa (7 mmHg) quando comparada com os capilares dos tecidos perfiéricos (17 mmHg); o fluido intersticial encontra-se a uma pressão ligeiramente mais negativa que no tecido periférico subcutâneo; os capilares pulmonares são relativamente permeáveis a proteínas pelo que a pressão osmótica do fluido intersticial pulmonar é de cerca de 14mmHg em comparação com um valor de menos de metade para os tecidos perifericos; as paredes alveolares são extremamente finas e o epitélio que cobre a sua superfície é tão fraco que pode ser rompido porq qualquer pressão positiva superior à pressão do ar nos alveolos de 0 mmHg. O balanço de todas estas forças pode ser resumido:

| | mm Hg |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Forces tending to cause movement of fluid outward from the capillaries and into the pulmonary interstitium:</i> | |
| Capillary pressure | 7 |
| Interstitial fluid colloid osmotic pressure | 14 |
| Negative interstitial fluid pressure | 8 |
| TOTAL OUTWARD FORCE | 29 |
| <i>Forces tending to cause absorption of fluid into the capillaries:</i> | |
| Plasma colloid osmotic pressure | 28 |
| TOTAL INWARD FORCE | 28 |



Desta forma as forças que impulsionam o movimento de fluidos para fora dos capilares são ligeiramente superiores às forças que provocam a sua entrada gerando uma pressão média de filtração. Desta forma dá-se continuamente uma leve entrada de fluido dos capilares pulmonares para o espaço intersticial do qual uma pequena porção é evaporada para os alvéolos e grande parte é devolvido à circulação pelo sistema linfático.

Um dos problemas mais importantes é perceber porque é que este processo contínuo de evaporação de fluido para os alveolos não leva a um enchimento dos mesmos. Como o sistema linfático e os capilares

levam a cabo um processo de sucção de fluido intersticial em excesso gera-se sempre uma pressão negativa nos espaços intersticiais. Logo é fácil perceber que qualquer excesso de fluido nos alveolos é prontamente sugado pelo vacuo criado para o espaço intersticial onde pode ser absorvido pela linfa ou pelo sangue e voltar à circulação. Desta forma os alvéolos são mantidos secos excepto para uma pequena quantidade de fluido que serve para manter a sua superfície húmida.

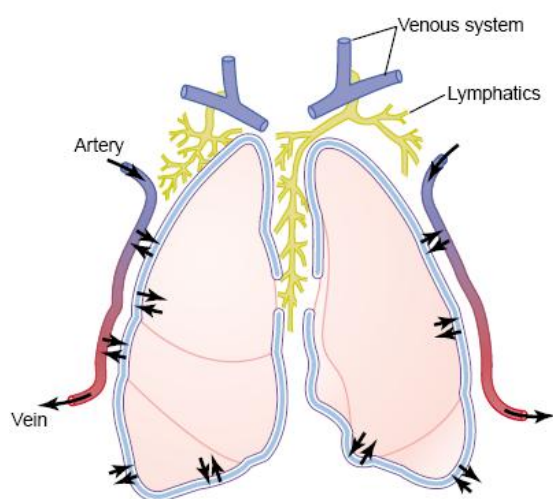
EDEMA PULMONAR

O edema pulmonar ocorre quando qualquer factor faz com que a pressão intersticial nos pulmões passe de negativa a positiva, levando à libertação de grandes quantidades de fluido neste espaço intersticial e também nos alveolos. As causas mais comuns para o edema são uma falha no lado esquerdo do coração que leva a um grande aumento da pressão na pressão capilar e a um consequente aumento da transferencia de fluidos para o espaço intersticial dos pulmões ou então qualquer tipos de danos causados por infecções sobre as paredes dos capilares (levando à saída de proteínas e água para contrabalançar a pressão osmótica).

FACTORES DE SEGURANÇA DO EDEMA PULMONAR

Experiências provaram que a pressão capilar tem de ser aumentada pelo menos até ao nível da pressão osmótica do plasma dentro dos capilares antes que se dê o edema. No caso do ser humano para que se dê edema a pressão capilar tem de aumentar até 28mmHg. Considera-se como 21 mmHg o valor do factor de segurança agudo contra o edema pulmonar. Quando a pressão capilar permanece elevada por longos períodos de tempo os pulmões começam a desenvolver uma resistência ao edema pela multiplicação até 10 vezes do numero de vasos linfáticos. O seu papel na absorção de fluidos em excesso já foi discutido e é fácil entender o porque da sua multiplicação no combate ao edema.

FLUIDO NA CAVIDADE PLEURAL



Quando os pulmões expandem e contraem durante a respiração normal estes executam movimentos na cavidade pleural. Para facilitar estes movimentos uma fina camada de um fluido mucoso encontra-se entre a pleura parietal e a pleura visceral. A membrana pleural é porosa através da qual pequenas quantidades de fluido intersticial passam para o espaço pleural. O fluido intersticial carrega algumas proteínas que conferem ao fluido pleural a sua característica mucosa, que permite também facilitar o movimento dos pulmões na cavidade torácica. A quantidade de fluido presente na cavidade pleural é estritamente o necessário para levar a cabo este

processo: o excesso é bombeado pelos vasos linfáticos para longe do espaço pleural. O espaço pleural é muitas vezes denominado de espaço potencial pois é tão estreito que quase não constitui um espaço físico.

TROCA DE GASES

INTRODUÇÃO

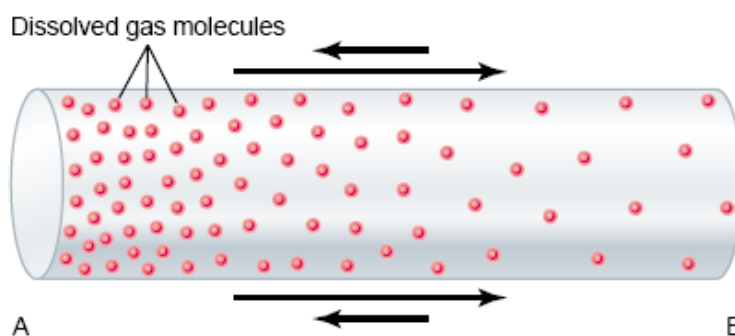
Depois do processo de ventilação dos alvéolos com ar fresco o passo seguinte do processo respiratório é a difusão de oxigénio para o sangue pulmonar e a difusão do dióxido de carbono na direcção oposta. O processo de difusão é simplesmente o movimento aleatório de moléculas por todas as direcções através da membrana respiratória. No entanto no estudo do mecanismo respiratório não estamos interessados apenas na base do movimento das moléculas por difusão mas também na velocidade a que este processo se dá, o que representa um problema muito mais complexo.

FÍSICA DA DIFUSÃO

BASE MOLECULAR DA DIFUSÃO

Todos os gases envolvidos nos processos respiratórios são livre de se moverem de um lado para o outro em trajectórias aleatórias num processo denominado de difusão. Para que este processo ocorra é necessário que exista uma fonte de energia, que geralmente provém da própria energia cinética da moléculas, pelo que tirando à temperatura de 0K existe sempre uma fonte energética a permitir o processo de difusão. Como já foi descrito anteriormente o movimento de uma molécula dá-se livremente até que esta embata noutra molécula transferindo algum do seu momento de inércia e alterando a direcção num movimento rápido e aleatório.

Se uma câmara de gás tem uma alta concentração de um certo gás numa das extremidades e uma concentração menor na outra extremidade a difusão de gás global dar-se-á da zona de maior concentração para a zona de menor concentração, visto que a probabilidade de uma molécula alterar a sua direcção para a zona menos concentrada é maior que a probabilidade de mudar de direcção para a zona mais concentrada.



PRESSÕES PARCIAIS DE GASES INDIVIDUAIS

Uma pressão é causada quando se dão impactos múltiplos de moléculas em movimento contra uma superfície. Desta forma a pressão de um gás sobre as superfícies das passagens respiratórias é proporcional à força somada dos impactos de todas as moléculas desse gás: a pressão é directamente proporcional à concentração de moléculas de gás.

No estudo dos processos respiratórios as misturas gasosas são essencialmente compostas de oxigénio, azoto e dióxido de carbono. A velocidade de difusão de cada um deles vai ser determinada pela pressão que cada gás exerce só por si nas superfícies, denominada pressão parcial do gás (directamente proporcional à concentração molar do gás em solução). Os gases dissolvidos em água e tecidos corporais também exercem uma certa pressão quando embatem na superfície como uma membrana de uma

célula, tal como os gases em fases gasosa pura. A pressão parcial de um gás em solução aquosa é determinado não só pela sua concentração mas também pela sua solubilidade, determinada pelo coeficiente de solubilidade do gás. A explicação das diferenças neste parâmetro podem ser compreendidas se se pensar que algumas moléculas como o CO₂ têm uma ligação físico-química muito forte com a água, permitindo muito maior extensão do processo de dissolução sem que haja um aumento da pressão de vapor da solução mesmo com grandes quantidades de CO₂. Da mesma forma moléculas com pouco afinidade pela água são repelidas e contribuem para um aumento muito mais significativo da pressão de vapor da solução. A relação da pressão de vapor em solução com a concentração e o coeficiente de solubilidade é dado pela lei de Henry (directamente proporcional à concentração, inversamente proporcional ao coeficiente de solubilidade). Utilizando esta lei observa-se que o dióxido de carbono é 20 vezes mais solúvel em água que o oxigénio, sendo a pressão de CO₂ em solução 20 vezes menor que a do oxigénio em igual concentração.

DIFUSÃO ENTRE A FASE GASOSA DOS ALVÉOLOS E A FASE DISSOLVIDA DO SANGUE

A pressão parcial de cada gás na mistura gasosa dos alveolos tende a forçar as moléculas do gás para a solução que representa o sangue dos capilares pulmonares. Da mesma forma as moléculas de gás no sangue são também impelidas pela pressão de vapor a passar para os pulmões. Ambos os movimentos são aleatórios pelo que o movimento global de cada gás entre os dois locais será regido pela diferença entre as duas pressões parciais alveolar e capilar. Se a pressão é maior na fase gasosa, como no caso do O₂, então mais moléculas vão difundir para o sangue do que na direcção contrária. No caso contrário como no CO₂ mais moléculas entram nos alvéolos do que no sangue.

PRESSÃO DE VAPOR DA ÁGUA

Quando ar não humidificado é inspirado para as passagens respiratórias a água evapora imediatamente da superfície destas passagens e humidifica o ar, num processo resultante do facto das moléculas de água, ao contrário das outras moléculas dissolvidas no gás, estarem continuamente a escapar da superfície da água para a fase gasosa. A pressão parcial exercida pelas moléculas de água para escaparem à sua superfície é denominada de pressão de vapor da água. À temperatura corporal normal esta pressão é de 47mmHg, que representa a pressão de vapor de água na mistura gasosa após terminado o processo de humidificação. Este valor é muito dependente da temperatura, sendo que quanto maior esta maior a energia cinética das moléculas e maior a tendência de se escaparem à superfície. A 100°C a pressão de vapor da água é de 760mmHg.

FACTORES QUE AFECTAM A VELOCIDADE GLOBAL DE DIFUSÃO

Para além do gradiente de pressões vários factores mais influenciam a difusão de gases num fluido: a solubilidade do gás no fluido, a área superficial que o gás atravessa, a distância percorrida pelo gás, o seu peso molecular e a temperatura do fluido. No corpo humano o último factor permanece relativamente estável e não é geralmente considerado. O aumento da solubilidade aumenta o número de moléculas disponíveis no fluido para difundirem e o aumento da área superficial também aumenta o número de moléculas que podem difundir. Por outro lado quanto maior a distância a percorrer pelas moléculas mais lento será o processo de difusão e quanto maior for a energia cinética (inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular) mais rápida será a difusão do gás. Resumindo tudo numa fórmula:

$$D \propto \frac{\Delta P * A * S}{d * \sqrt{M_w}}$$

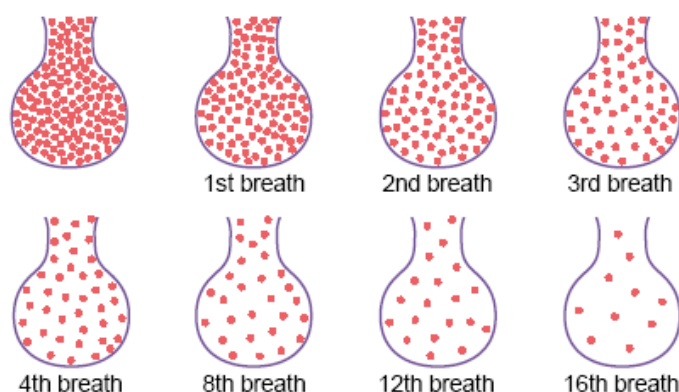
Onde D é a velocidade de difusão, ΔP é a diferença de pressão parcial do gás no fluido e na fases gasosa, A é a área transversal à direcção de difusão, S é a solubilidade, d a distância a percorrer e M_w o peso molecular do gás. Utilizando esta forma observa-se que a difusão de CO_2 é 20 vezes mais rápida que a de O_2 .

COMPOSIÇÃO DO AR ALVEOLAR

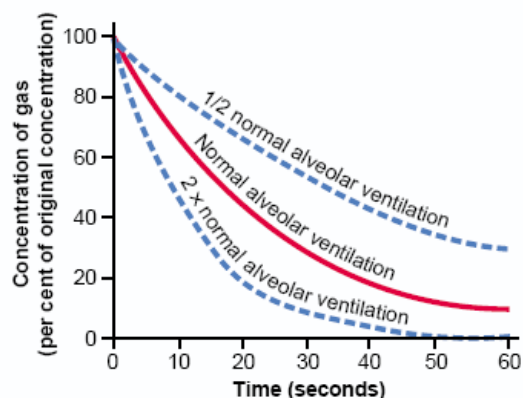
O ar alveolar não tem a mesma concentração que o ar atmosférico. Em primeiro lugar o ar alveolar é apenas parcialmente substituído pelo ar atmosférico com cada inspiração. Em segundo lugar o oxigénio está constantemente a ser absorvido pelo sangue pulmonar. Em terceiro lugar o dióxido de carbono está constantemente a difundir do sangue para os alveolos. Finalmente, como já foi referido, o ar inspirado da atmosfera é humedecido durante o seu caminho até aos alveolos.

A pressão parcial do vapor de água nos alveolos é como já foi referido de 47mmHg. Como a pressão total nos alveolos não pode exceder a pressão atmosférica de 760 mmHg o vapor de água funciona simplesmente diluindo os outros gases do ar inspirado.

RENOVAÇÃO DO AR ALVEOLAR



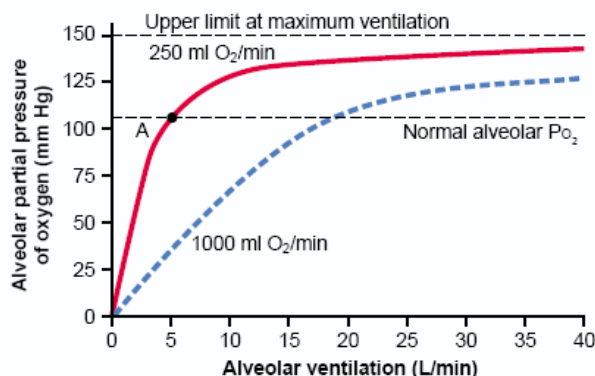
Como foi já referido a capacidade residual funcional dos pulmões (volume de ar que permanece nos pulmões no final de uma expiração normal) é de cerca de 2300 mL. No entanto apenas 350mL de ar novo é inserido nos alveolos a cada inspiração com a mesma quantidade de ar alveolar antigo a ser expirado. Assim o total de ar alveolar substituído por ar atmosférico novo por inspiração é apenas um sétimo do total pelo que múltiplas inspirações são necessárias para trocar todo o ar alveolar. Esta troca



lenta de ar tem especial importância na prevenção de subitas mudanças de concentração gasosa no sangue que poderiam levar a aumentos e diminuições excessivas nas concentrações de O_2 e CO_2 nos tecidos.

A velocidade a que o gás em excesso nos alveolos é normalmente removido é aproximadamente de metade do gás em 17 segundos para ventilação alveolar normal. Quando uma pessoa tem uma ventilação alveolar a metade do normal esse tempo sobe para 34 segundos, tal como para o dobro da ventilação onde o tempo desce para 8 segundos.

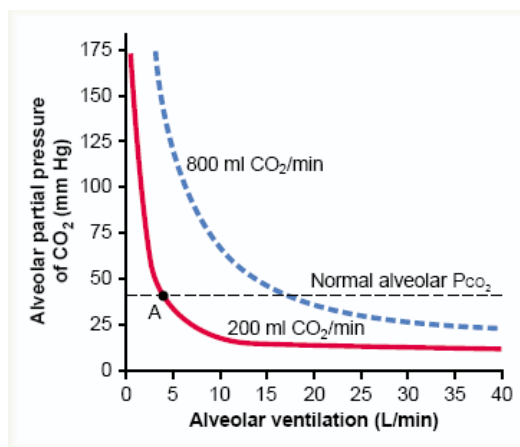
PRESSÃO PARCIAL ALVEOLAR DE O₂



O oxigénio encontra-se continuamente a ser absorvido dos alveolos pelo sangue e novo oxigénio encontra-se sempre a entrar nos alveolos como resultado da inspiração. Quanto mais rapidamente o oxigénio for absorvido mais baixa a concentração nos alveolos será, da mesma forma que quanto mais rápida for a respiração mais oxigénio se acumula nos alveolos aumentando a sua concentração. É fácil perceber portanto que a concentração e consequentemente a pressão parcial de oxigénio nos alveolos é controlada pela taxa de absorção para o sangue e para taxa de entrada de novo oxigénio nos pulmões como resultado do processo ventilatório. O gráfico seguinte mostra as relações entre vários valores de taxa de ventilação e pressão de vapor para dois valores distintos de taxa de absorção.

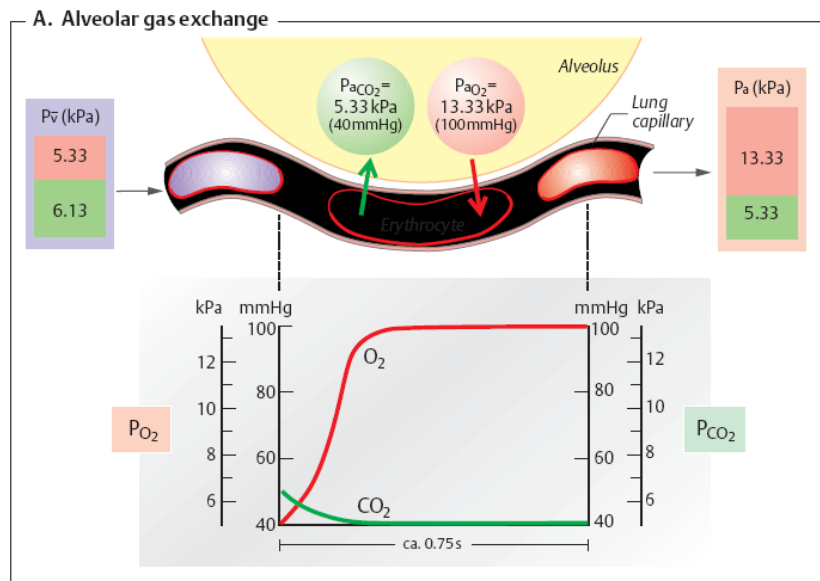
A uma taxa de ventilação normal de 4.2L/min e com um consumo de oxigénio de 250ml/min o ponto de operação normal está representado no gráfico por A. O gráfico mostra também que para uma absorção por minuto de 1000mL de O₂ (p.e. exercício moderado) a ventilação alveolar deve aumentar para manter a pressão alveolar no valor normal de 104mmHg. Outro efeito observável no gráfico anterior prende-se com o facto de a pressão alveolar nunca ultrapassar os 149mmHg: por muito que a ventilação aumente não é possível atingir este valor.

PRESSÃO PARCIAL ALVEOLAR DE CO₂

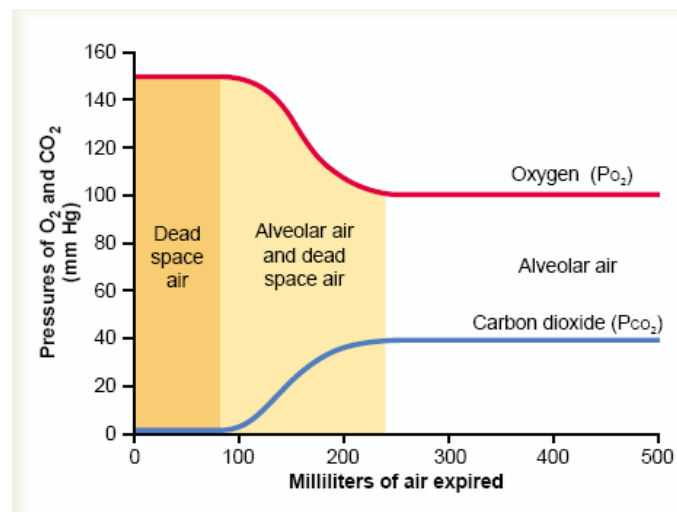


Por analogia com o gráfico do oxigénio, o gráfico do dióxido de carbono apresenta duas rectas para valores de absorção de CO₂ pelos alvéolos de 200mL/min (normal) e 800mL/min e as diferentes pressões alveolares para cada taxa de ventilação. Pode-se concluir por observação que a pressão alveolar de CO₂ é directamente proporcional à taxa de excreção de CO₂ e que a pressão alveolar

diminui numa relação inversamente proporcional à ventilação alveolar. Desta forma as concentrações e pressões parciais de CO_2 e O_2 no alveolo são determinadas pelas taxas de absorção e excreção dos dois gases e pela taxa de ventilação alveolar.



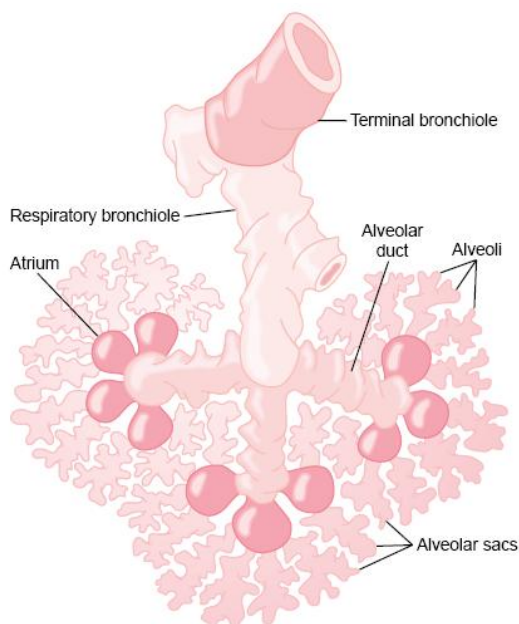
AR EXPIRADO



O ar expirado é uma combinação de ar no espaço morto e de ar alveolar. A primeira porção de ar expirado provém do espaço morto e é tipicamente humedecido. Daí em diante o ar vai ficando progressivamente mais rico em ar alveolar até que todo o ar do espaço morto tenha sido expirado e apenas ar alveolar permaneça no final da expiração. A concentração média do ar expirado e as pressões parciais dos diferentes gases encontram-se entre os valores do ar alveolar e do ar do espaço morto.

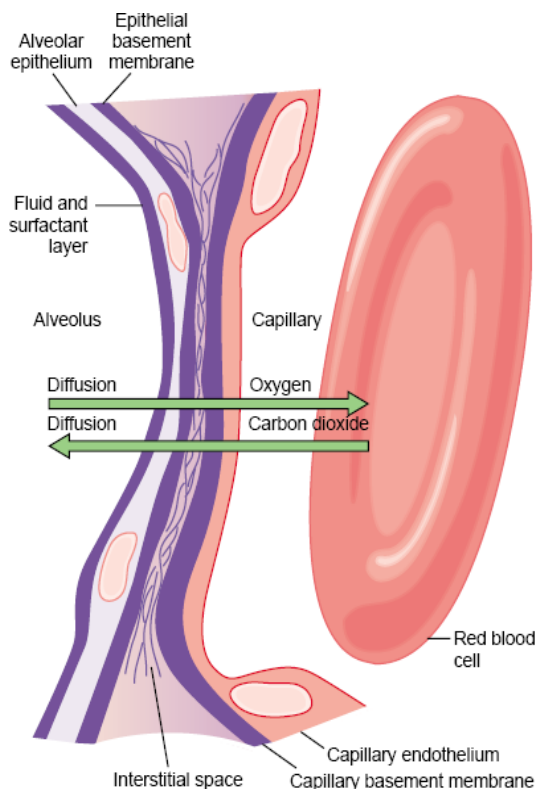
DIFUSÃO DE GASES ATRAVÉS DA MEMBRANA RESPIRATÓRIA

A unidade base do processo respiratório é denominada de lóbulo respiratório e é composto pelos



bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares, os átrios e os alveolos. Existem milhões de alveolos em cada pulmão e as suas paredes são extremamente finas. Os alveolos são separados por uma rede de capilares quase sólida que pode ser considerado como uma simples folha por onde o sangue circula. Esta distribuição permite um contacto muito extenso entre os alveolos e o sangue que permite que a difusão ocorra grandemente. A troca de gases dá-se não só ao nível dos alveolos mas também ao nível de várias das porções terminais dos pulmões, que juntamente com os alveolos formam a membrana respiratória ou pulmonar.

ESTRUTURA DA MEMBRANA RESPIRATÓRIA



A membrana respiratória é constituída de várias camadas: uma camada de fluido que envolve os alveolos contendo surfactante que diminui a tensão superficial do fluido alveolar, o epitélio alveolar composto de finas células epiteliais, a membrana do epitélio, um curto espaço intersticial entre o epitélio alveolar e a membrana dos capilares, a membrana capilar que em muitas zonas se funde com a membrana do epitélio alveolar e a membrana do endotélio capilar. Apesar deste numero elevado de camadas a espessura nao ultrapassa em muito os 0.6 micrómetros. Como o diâmetro dos capilares é apenas de 5 micrometros, os eritrócitos necessitam de se “apertar” para conseguirem atravessar os capilares de tal forma que é usual que os eritrócitos toquem na parede capilar, diminuindo o espaço a percorrer pelos gases envolvidos na difusão. Como já foi visto anteriormente a diminuição desta distância aumenta a velocidade de difusão.

FACTORES QUE AFECTAM A TAXA DE DIFUSÃO PELA MEMBRANA RESPIRATÓRIA

Como já foi visto anteriormente a velocidade de difusão está dependente de vários factores. Se aplicarmos os factores referidos nessa altura e os aplicarmos à difusão através da membrana respiratória podemos dizer que este parametro depende de: espessura da membrana, área superficial da membrana, coeficiente de difusão do gás na substância da membrana, diferença de pressão parcial do gás no epitélio alveolar e nos capilares.

A espessura da membrana aumenta ocasionalmente por exemplo como resultados de fluido resultante de um edema no espaço intersticial ou nos alveolos, aumentando a resistência ao processo de difusão. Algumas doenças pulmonares causam fibrose nos pulmões o que pode aumentar a espessura de algumas porções da membrana respiratória.

A área superficial da membrana pode ser altamente diminuída por uma série de factores. Por exemplo a remoção de um pulmão diminui a área superficial a metade. Na condição denominada de enfisema muitos dos alveolos coalescem com a dissolução de muitas das paredes alveolares, aumentando o volume das câmaras alveolares mas diminuindo a área superficial das mesmas.

O coeficiente de difusão para a transferência de um gás através da membrana respiratória depende da solubilidade e é inversamente proporcional ao quadrado do peso molecular. A taxa de difusão na membrana respiratória é quase a mesma que na água, para uma determinada diferença de pressão, com a difusão de CO₂ a ser 20 vezes mais rápida que a difusão de O₂, que por sua vez é 2 vezes mais rápida que o azoto.

Por fim o gradiente de pressão através da membrana respiratória representa a diferença entre a pressão no gás alveolar e a pressão parcial do gás nos capilares. O tema já foi largamente discutido pelo que apenas convém lembrar que quando a pressão de um gás é superior nos alveolos do que no sangue a difusão global dá-se dos alvéolos para os capilares (p.e O₂) enquanto que no caso da pressão ser maior no sangue a difusão dá-se no sentido contrário (CO₂).

CAPACIDADE DE DIFUSÃO

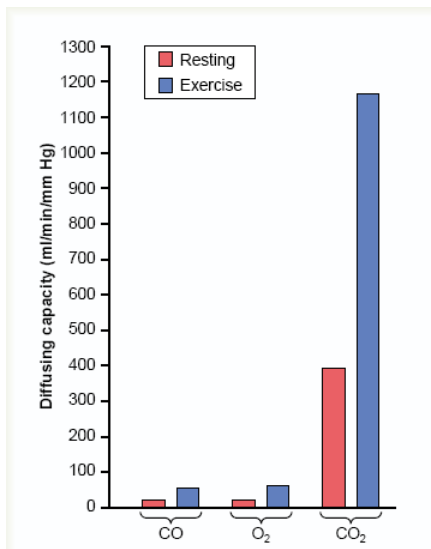
INTRODUÇÃO

A habilidade da membrana respiratória para trocar gás entre os alveolos e o sangue é expressa em termos quantitativos como a capacidade de difusão da membrana respiratória, definida como o volume de gás que difunde através da membrana por minuto para uma diferença de pressão de 1 mmHg. Todos os factores anteriormente referidos afectam como é lógico a capacidade de difusão.

OXIGÉNIO

Num homem jovem a capacidade de difusão normal de oxigénio é de 21 ml/min/mmHg. Funcionalmente isto significa que, sendo a pressão média de oxigénio entre as membranas em respiração calma de 11 mmHg, por minuto um volume de aproximadamente 230 (21*11) mL de O₂ atravessa a membrana respiratória, sendo este valor idêntico ao valor normal de utilização de O₂ pelo corpo. Durante o exercício intenso a capacidade de difusão aumenta como resultado do aumento da ventilação alveolar até valores muito superiores. Este facto explica-se pela abertura de muitos capilares pulmonares até então fechados ou pela dilatação de capilares já abertos e por um aperfeiçoamento da relação entre a ventilação alveolar e a perfusão dos capilares com sangue. Desta forma durante o exercício para além do aumento da ventilação alveolar também o aumento da capacidade de difusão do oxigénio aumenta o índice de oxigenação do sangue.

DIÓXIDO DE CARBONO

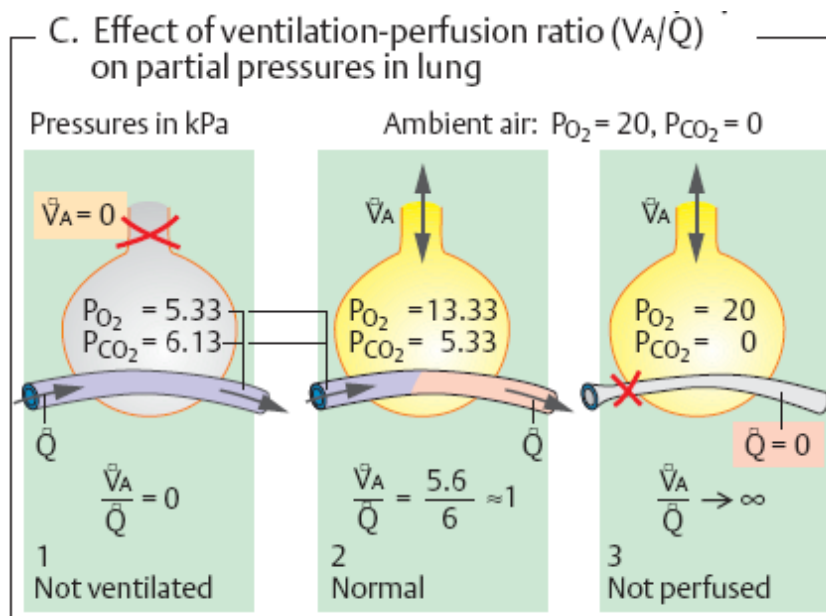


A capacidade de difusão do dióxido de carbono nunca foi medida devido a um problema de índole prática: o dióxido de carbono difunde tão rapidamente que a diferença média de pressão entre os alveolos e o sangue é menor que 1 mmHg, valor demasiado pequeno para ser mensurável.

Desta forma utilizando os factores que afectam a taxa de difusão podemos conjecturar que o valor da capacidade de difusão do dióxido de carbono seja aproximadamente 20 vezes superior à do oxigénio aproximando-se assim dos 400/450 ml/min/mmHg em repouso e 1200/1300 mL/min/mmHg em exercício intenso.

TAXA VENTILAÇÃO/PERFUSÃO

Como já foi referido anteriormente existem dois factores que afectam e determinam as pressões de O₂ e CO₂ nos alveolos: a taxa de ventilação alveolar e a taxa de transferência de oxigénio e dióxido de carbono através da membrana respiratória. Nestas discussões foi feita a suposição que todos os alveolos são igualmente ventilados e que o fluxo sanguíneo é o mesmo em todos os alvéolos. No entanto normalmente algumas áreas dos pulmões são mais bem ventiladas mas com menor fluxo sanguíneo enquanto que outras são muito irrigadas mas pouco ventiladas. Em qualquer um destes casos a troca de gases pela membrana respiratória é muito alterada podendo levar a desordens respiratórias apesar de uma ventilação e fluxo sanguíneo normais na globalidade. Para avaliar quantitativamente este desequilíbrio foi criada a definição de taxa ventilação-perfusão, que corresponde ao quociente da ventilação alveolar pelo caudal sanguíneo. Quando a ventilação alveolar é zero dá-se o caso extremo da taxa de ventilação-perfusão ser também 0 enquanto que o outro extremo se dá no caso do fluxo sanguíneo ser 0, valor para o qual a taxa ventilação-perfusão é infinita.

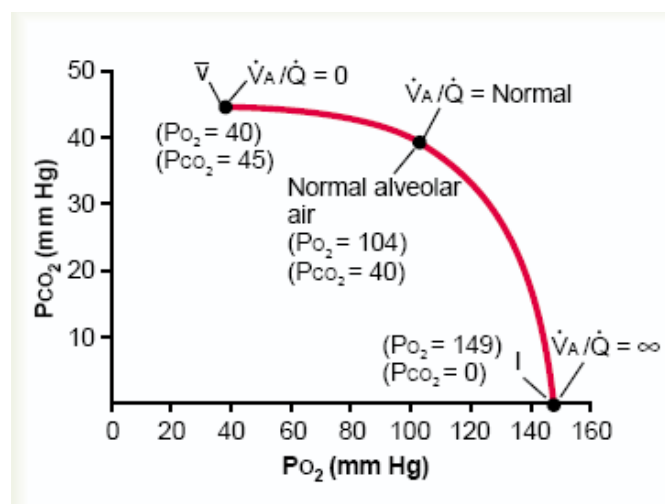


Para qualquer um destes valores extremos cessa a troca de gases através da membrana respiratória dos alvéolos afectados. No caso do valor ser 0 como não há renovação do ar alveolar atinge-se

eventualmente um estado de equilíbrio entre o sangue e o ar alveolar. Como o sangue que corre nesses capilares é venoso vindo da circulação sistémica para os pulmões é com os gases neste sangue que os alveolos vão estabelecer equilíbrio. As pressões normais no sangue venoso são 40mmHg para O₂ e 45 mmHg para CO₂. Assim estas serão também as concentrações dos gases nos alveolos onde existe corrente sanguínea mas não ventilação.

No caso extremo da taxa ventilação-perfusão ser infinita, não existe fluxo sanguíneo pelos capilares que transporte oxigénio para longe dos alveolos e que traga CO₂ para os mesmos. Desta forma em vez dos gases alveolares atingirem equilíbrio com o sangue venoso o ar alveolar torna-se simplesmente igual em composição ao ar inspirado humedecido (pressão de O₂ 149 mmHg e pressão de CO₂ 0mmHg).

Num caso normal em que se dá tanto ventilação como fluxo sanguíneo dentro de valores aceitáveis, a troca de oxigénio e dióxido de carbono através da membrana respiratória dá-se perto dos valores óptimos com a pressão de O₂ alveolar a marcar 104mmHg (maior que 40 mmHg no sangue venoso e menor que 149 mmHg no ar inspirado) tal como a pressão de CO₂ geralmente por volta dos 40mmHg (maior que 0mmHg no ar inspirado e menor que 45mmHg no sangue venoso).



SHUNT FISIOLÓGICO

Sempre que o valor da taxa de ventilação-perfusão se encontra abaixo do normal então o valor da ventilação alveolar é inadequado para satisfazer as necessidades de oxigénio do sangue venoso. Assim uma certa parte do sangue venoso que chega aos pulmões proveniente da circulação sistémica não é oxigenado (sangue desviado). Outra parcela de sangue flui pelos tubos bronquiais em vez dos capilares alveolares, sendo também este não oxigenado. Ao conjunto total de sangue desviado por minuto dá-se o nome de shunt fisiológico e é medido em clínicas pela análise da concentração de oxigénio tanto no sangue venoso como no sangue arterial. A partir destes dois valores é possível calcular o shunt fisiológico. Quanto maior este parâmetro maior a quantidade de sangue que falhou em ser oxigenado como resultado de uma taxa de ventilação-perfusão abaixo do normal.

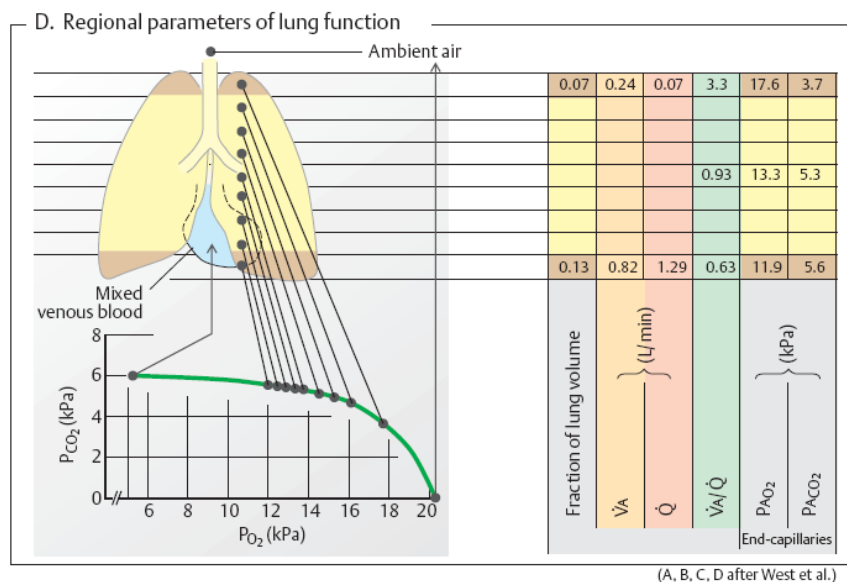
ESPAÇO MORTO FISIOLÓGICO PARA TAXA >0

Quando a ventilação de alguns alvéolos é superior ao normal mas a irrigação sanguínea é baixa existe mais oxigénio disponível nos alveolos do que aquele que pode ser difundido para o sangue. Desta forma a ventilação dos alveolos é desperdiçada tal como a ventilação das áreas do espaço morto anatómico.

Ao conjunto do espaço ocupado por toda esta ventilação desperdiçada dá-se o nome de espaço morto fisiológico.

ANORMALIDADES NA TAXA VENTILAÇÃO-PERFUSÃO

Numa pessoa normal em pé tanto o fluxo sanguíneo com a ventilação alveolar são consideravelmente menores na parte superior do pulmão do que na parte inferior. No entanto o fluxo sanguíneo é muito mais diminuído do que a ventilação pelo que a taxa ventilação-perfusão no topo dos pulmões é cerca de 2.5 vezes superior ao valor ideal o que causa um grau moderado de espaço morto fisiológico nesta área. No outro extremo do órgão existe pouca ventilação quando em comparação com o fluxo sanguíneo que rodeia essa zona. A taxa ventilação-perfusão pode descer até 0.6 vezes o valor ideal dando-se portanto a possibilidade de uma parte do sangue não ser oxigenado num processo que como já foi visto é denominado de shunt fisiológico. Em ambos os extremos as desigualdades da ventilação e perfusão fazem com que a eficiência das trocas gasosas diminua. No entanto no caso de exercício intenso o fluxo sanguíneo na parte superior do pulmão aumenta significativamente, levando a uma diminuição do espaço morto fisiológico e aumentando a velocidade de troca gasosa nessa área.



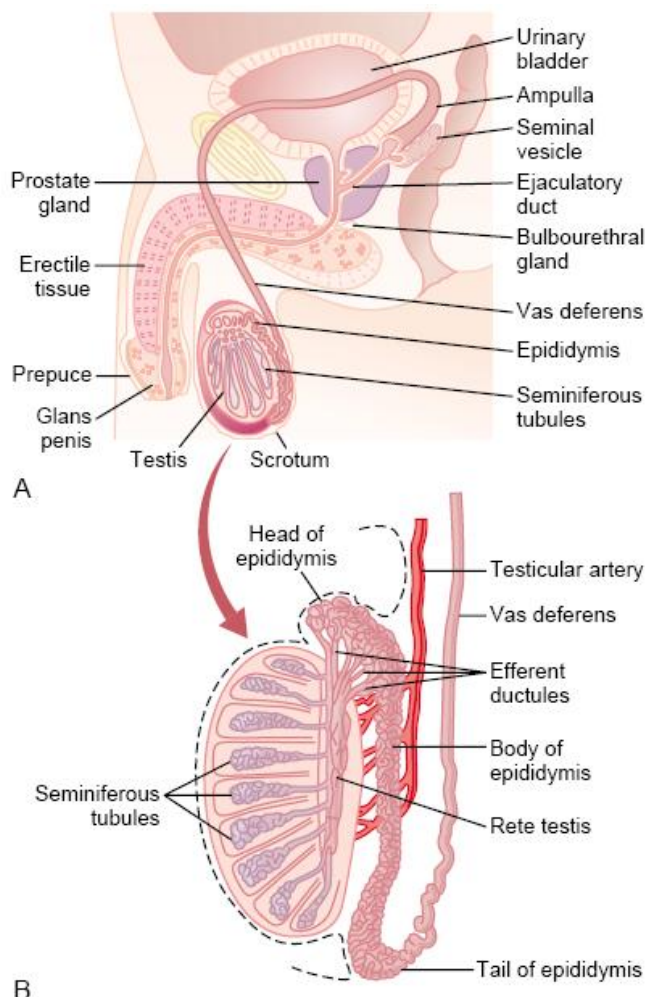
DOENÇAS CRÓNICAS OBSTRUTIVAS

Grande parte dos fumadores que já fumem à muitos anos desenvolvem vários graus de obstrução bronquial. Em grande parte destas pessoas esta condição torna-se tão grave que se tornam propensas a desenvolver casos sérios do bloqueamento de ar alveolar e enfisemas daí resultantes. O enfisema leva à destruição de muitas paredes alveolares levando a que existam dois tipos de anormalidades nos indivíduos fumadores: como muitos dos bronquíolos mais pequenas estão obstruídos os alveolos perto destes não são ventilados levando a taxa ventilação-perfusão a valores próximos de 0; nas áreas do pulmão onde as paredes alveolares foram destruídas mas ainda existe ventilação, grande parte desta é desperdiçada por causa do fluxo sanguíneo inadequado para transportar os gases no sangue. Desta forma em doentes crónicos obstrutivos algumas áreas do pulmão apresentam um caso sério de shunt fisiológico enquanto que outras zonas apresentam espaço morto fisiológico, duas condições que diminuem grandemente a taxa de difusão de gases para o sangue.

9 -FUNÇÃO REPRODUTORA

APARELHO REPRODUTOR MASCULINO

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DO APARELHO REPRODUTOR MASCULINO



O sistema reprodutor masculino é constituído por órgãos que asseguram globalmente a produção de espermatozoides. Podem considerar-se diversas funções básicas, tais como, a génese de espermatozoides e seu armazenamento, respectivamente, nos testículos e nos epidídimos; a produção de secreções, nas vesículas seminais e na próstata, que envolvem os espermatozoides, constituindo, no conjunto, o esperma; o transporte e a libertação do esperma, domínio dos canais deferentes e da uretra; a copulação realizada pelo pénis após erecção.

Como gónadas, são apresentados os testículos, que são pequenos órgãos ovóides (4-5 cm de comprimento) constituídos por túbulos seminíferos enovelados. Produzem espermatozoides e hormonas masculinas. Localizam-se no exterior da cavidade abdominal, no escroto.

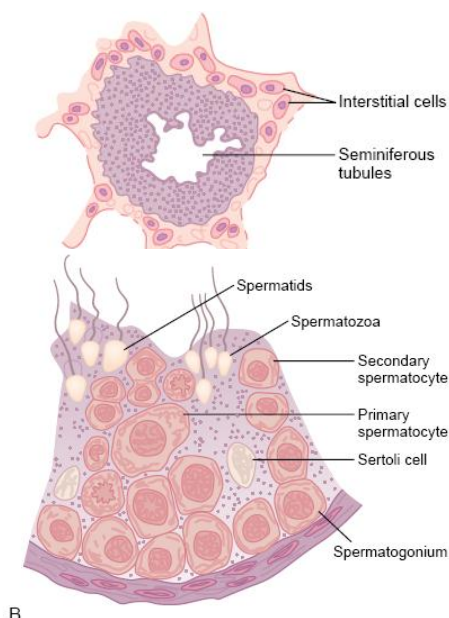
Dentro da classificação das vias genitais, existem os epidídimos que são túbulos enovelados (6 cm) localizados na parte posterior dos testículos e onde se verifica a maturação e o armazenamento dos espermatozoides; os canais deferentes, que são tubos (40 cm) que ascendem dos epidídimos e penetram na cavidade abdominal e onde são armazenados e conduzidos os espermatozoides; a uretra,

que se trata de um canal (20 cm) comum aos sistemas reprodutor e urinário e tem início na bexiga, recebendo o esperma através dos canais deferentes. Prolonga-se pelo pênis e conduz o esperma até ao exterior, na ejaculação.

As glândulas anexas são as vesículas seminais (par de glândulas em forma de saco que produzem o líquido seminal, alcalino e rico em açúcares; é lançado nos canais deferentes, onde se junta aos espermatozoides), a próstata (localizada no início da uretra; produz o líquido prostático, alcalino, que é lançado na uretra), as glândulas de Cowper ou bulbouretrais (par de pequenas glândulas que se localizam lateralmente à uretra; segregam uma substância mucosa e alcalina que é expulsa antes da ejaculação e neutraliza a acidez da uretra).

Os órgãos externos são o escroto (bolsa de pele que contém os testículos fora da cavidade abdominal a uma temperatura favorável à produção de espermatozoides) e o pênis (órgão cilíndrico que transfere os espermatozoides para o sistema reprodutor feminino; é composto por 3 cilindros de tecido esponjoso e erétil e é atravessado pela uretra).

ESPERMATOGÉNESE



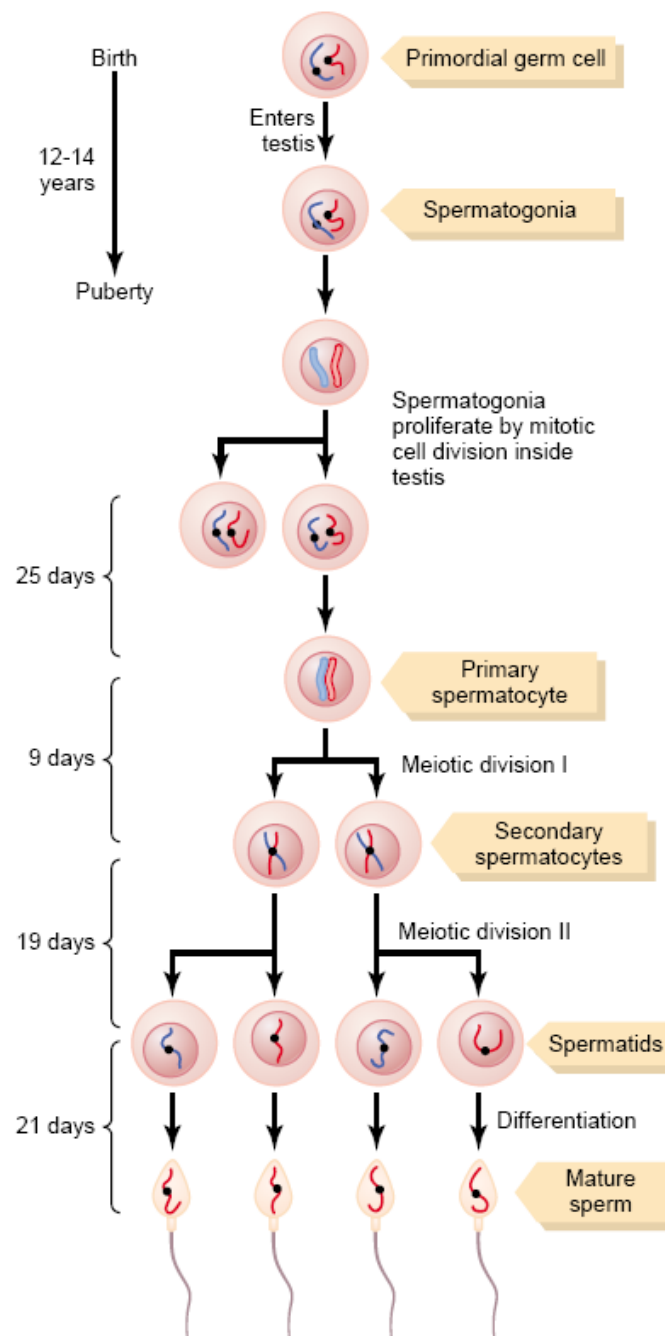
Durante o desenvolvimento embrionário, as células germinativas primordiais masculinas migram para os testículos em formação e originam células espermatogénicas básicas - as espermatogónias - que estão localizadas na periferia da parede dos túbulos seminíferos. Desde a puberdade, e, em regra, durante toda a vida adulta, ocorre, de modo contínuo, a produção de espermatozoides a partir de espermatogónias.

A espermatogénese ocorre, então, nos túbulos seminíferos como resultado do estímulo das hormonas gonadotrópicas pituitárias anteriores.

Na primeira fase da espermatogénese, as espermatogónias migram por entre as células de Sertoli (muito volumosas, ocupam o espaço entre a periferia e o lúmen, sustentando as células germinais e intervindo na sua nutrição) até ao lúmen dos túbulos seminíferos.

- **Fase de multiplicação:** as espermatogónias (diplóides) dividem-se mitoticamente, originando outras células idênticas. De cada duas células formadas, uma mantém-se na fase de multiplicação e a outra prossegue o desenvolvimento;
- **Fase de crescimento:** ocorre um aumento de volume quase imperceptível em cada célula, formando-se um espermátócito I;
- **Fase de maturação:** cada espermátócito I (diplóide) experimenta uma divisão nuclear meiótica e são originadas duas células haplóides - os espermátócitos II (cada cromossoma com 2 cromátídeos) e, seguidamente, os espermátídeos (cada cromossoma com 1 cromátídeo);
- **Fase de diferenciação:** ocorre a transformação dos espermátídeos esféricos em células altamente especializadas, os espermatozoides (alongamento e achatamento do núcleo, diferenciação de um flagelo, eliminação de grande parte do citoplasma e reorganização de organelos citoplasmáticos: complexo de Golgi forma o acrossoma, que armazena enzimas digestivas, os centríolos dispõem-se no pólo oposto ao acrossoma e originam os microtúbulos

que constituem o flagelo, as mitocôndrias dispõem-se em torno da base do flagelo e funcionam como fornecedoras de energia).



REGULAÇÃO ENDÓCRINA DA FUNÇÃO TESTICULAR

Várias hormonas desempenham papéis essenciais na espermatogénese:

- Testosterona: secretada pelas células de Leydig, localizadas nos interstícios dos túbulos seminíferos; essencial para o crescimento e divisão das células germinais;
- Luteoestimulina (LH): secretada pela glândula pituitária anterior, estimula as células de Leydig a libertar testosterona;

- Foliculosestimulina (FSH): secretada, também, pela glândula pituitária anterior, estimula as células de Sertoli na produção de uma proteína com grande afinidade para a testosterona. A fixação da testosterona permite obter nos túbulos seminíferos uma certa concentração dessa hormona, o que estimula a espermatogénese;
- GnRH: libertada pelo hipotálamo, estimula a produção das gonadoestimulinas FSH e LH;
- Estronógenios: formados a partir da testosterona pelas células de Sertoli, quando estimuladas pelo FSH;
- Inibina: hormona produzida pelas células de Sertoli cuja principal função é a retro-inibição do FSH.

Portanto, a secreção de GnRH e de gonadoestimulinas é controlada pela taxa sanguínea de testosterona. O valor do teor de testosterona detectado por receptores do hipotálamo, e no caso de se afastar do valor de referência ocorre uma retroacção negativa, regressando ao teor normal.

CÉLULAS PRODUTORAS DE TESTOSTERONA

Os testículos secretam várias hormonas, denominadas geralmente por androgéneos, incluindo a testosterona, a dihidrotestosterona e a androstenediona (estas últimas muito menos abundantes). São compostos esteróides e são sintetizados a partir do colesterol ou directamente a partir da acetil-coA.

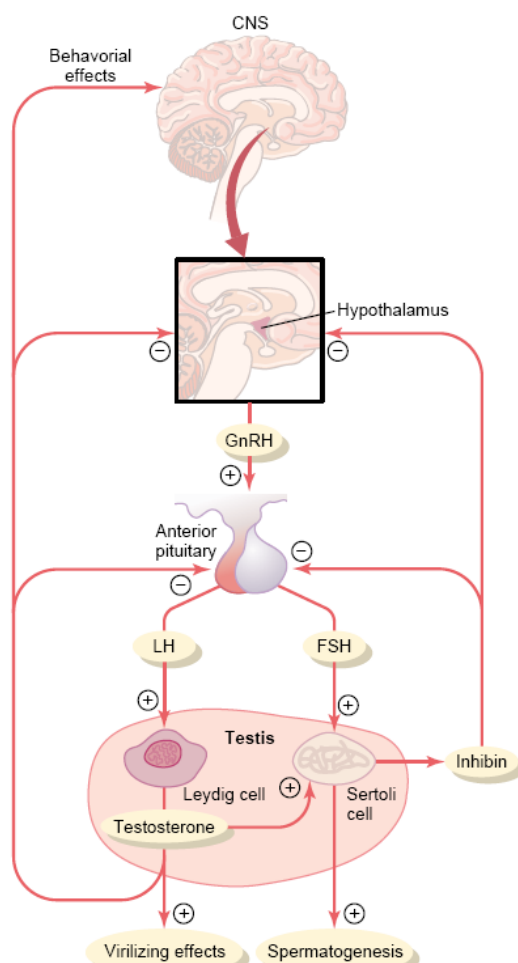
Como supracitado, a testosterona é formada pelas células intersticiais de Leydig (abundantes no recém-nascido e após a puberdade, mas escassas durante a infância do indivíduo) e a maioria, ou fica fracamente ligada à albumina plasmática ou mais fortemente ligada a uma beta-globulina. Seguidamente, esta é transferida para os tecidos ou é rapidamente convertida em produtos inactivos, principalmente pelo fígado, e excretada na urina (através dos rins) ou para o intestino (através da bÍlis).

ÓRGÃO ALVO DA TESTOSTERONA

Muita da testosterona que se fixa nos tecidos é convertida em dihidrotestosterona, especialmente em certos órgãos-alvo, como a glândula prostática no adulto e os genitais externos no feto masculino.

No geral, esta hormona é responsável pelas características do corpo masculino, incluindo o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (pêlos corporais, desenvolvimento da voz, aparecimento de acne, aumento da musculatura...), aumento do número de hemácias, aumento do metabolismo basal, retenção de cálcio, etc.

MECANISMOS CELULARES DE ACÇÃO DA TESTOSTERONA



EREÇÃO E RESPOSTA EJACULATÓRIA

A ereção é a primeira resposta à estimulação sexual (acção reflexa uni ou multi-estimulada) e é causada por impulsos parassimpáticos que vão desde a medula espinal até aos nervos pélvicos e, finalmente, o pénis. Estas fibras nervosas parassimpáticas libertam óxido nítrico e/ou um péptido intestinal vasoactivo, em adição à acetilcolina. O óxido nítrico relaxa as artérias do pénis e dá-se a dilatação simultânea das arteríolas e constrição das veias. Há activação do cGMP e da prostaglandina E1 (vasodilatadores).

Durante a estimulação sexual, os impulsos parassimpáticos fazem com que as glândulas uretais e bulbouretais produzam muco, que navega por entre a uretra e serve como lubrificante. Quando o estímulo se torna muito intenso, sob controlo parassimpático, o sémen move-se em direcção à uretra, dando-se a contracção do músculo liso dos vasos deferentes e da vesícula seminal, em resposta ao estímulo dos nervos hipogástricos. Acontece, então, a ejaculação, na qual o sémen é projectado da uretra: há contracção do músculo bulbocavernoso.

CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS DE UMA SOBRE E SOB EXCREÇÃO DE TESTOSTERONA

HIPOGONADISMO

Quando os testículos de um feto não estão funcionais, nenhuma das características sexuais masculinas se desenvolvem. Em oposição, são formados órgãos femininos, dado que não existe testosterona para suprimir o seu desenvolvimento.

Quando o rapaz deixa de produzir testosterona antes da puberdade, começa a formar-se um eunuco: os caracteres sexuais formados até então permanecem, o indivíduo atinge uma altura ligeiramente superior à normal, possui uma estrutura óssea e muscular mais frágil, a voz não se desenvolve como deveria e o aparecimento de pêlos é muito menos significativo.

Quando o homem é castrado após a puberdade, alguns dos seus caracteres sexuais secundários são revertidos à etapa da infância. Os órgãos sexuais diminuem ligeiramente de tamanho, a voz aligeira, há perda de produção de pêlos, fragilização dos ossos e perda de massa muscular. A ereção é ainda possível (embora mais dificilmente) e a ejaculação torna-se quase impossível de ocorrer.

O hipogonadismo é causado por uma incapacidade genética do hipotálamo secretar quantidades normais de GnRH. É, normalmente, associado a obesidade.

HIPERGONADISMO

Tumores nas células de Leydig intericiais podem formar-se e provocar um aumento exacerbado da produção de testosterona. Quando tal acontece em crianças, dá-se um crescimento rápido da musculatura e da estrutura óssea (embora se atinjam alturas menores do que se atingiriam com níveis regulares da hormona), crescimento excessivo dos órgãos sexuais e características masculinas em geral.

Quando tal acontece num adulto, as características presentes não se alteram, sendo particularmente difícil de detectar anomalias.

DESENVOLVIMENTO DO APARELHO REPRODUTOR DO MACHO E DA FÊMEA

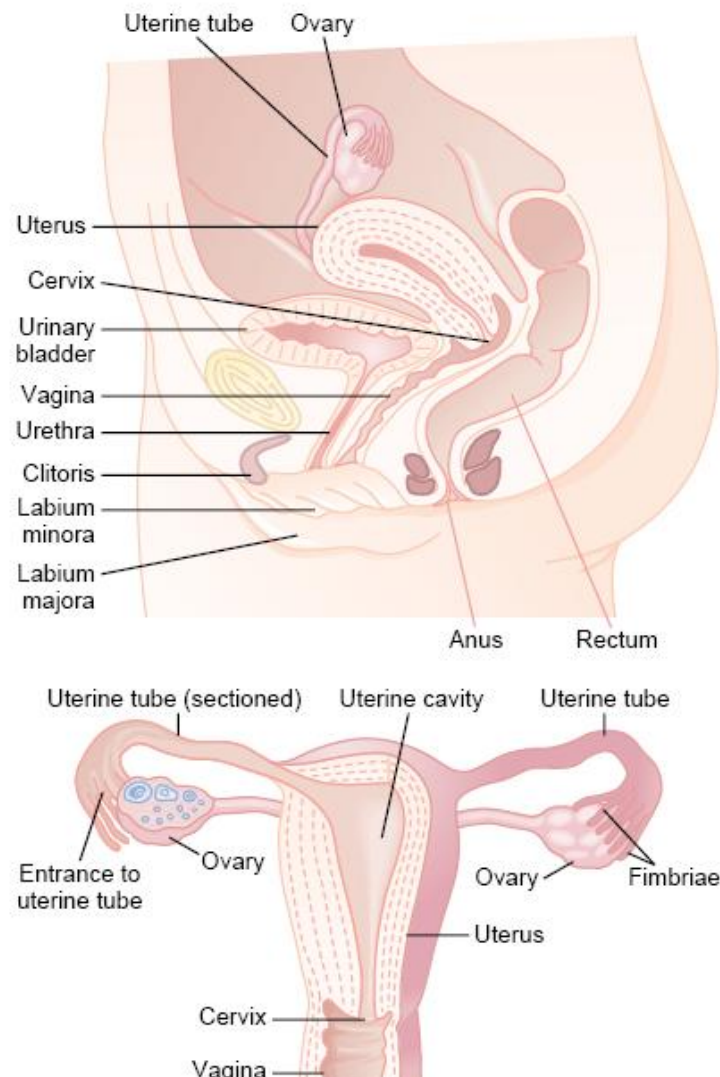
Durante a gestação, se houver uma diferenciação das gónadas do macho (testículos), as células de Sertoli produzem factor inibitório de Mullerian – MIF- (glicoproteína), o que provoca o atrofio dos Ductos de Mullerian. Seguidamente, as células de Leydig fetais são induzidas a produzir testosterona, que leva à evolução dos Ductos de Wolffian (precursores dos órgãos sexuais internos masculinos) e a sua transformação em dihidrotestosterona provoca a virilização da crista urogenital e da genitália externa.

Caso esta hormona não esteja presente (MIF), os Ductos desenvolvem-se e os Ductos de Wolffian atrofiam, dando-se o prosseguimento da diferenciação de acordo com um padrão feminino (os Ductos de Mullerian transformam-se na vagina, útero e Trompas de Falópio).

O estradiol é produzido nos indivíduos de ambos os sexos, sendo na fêmea fabricado pelos tecidos ováricos e, no macho, pelas células de Sertoli. No homem, tem como principal função a impedimento da apoptose das células germinativas e na mulher, tende a estimular o desenvolvimento dos caracteres sexuais primários e secundários.

APARELHO REPRODUTOR FEMININO

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS



O sistema reprodutor feminino é um conjunto de órgãos que asseguram a produção de óvulos e o desenvolvimento de embriões. Como funções deste sistema evidenciam-se a génese de gâmetas nos ovários (oogénese), o transporte dos gâmetas e local de possível fecundação (Trompas de Falópio ou ovidutos), desenvolvimento de novos seres no útero e recepção de esperma aquando de uma relação sexual, canal de comunicação com o exterior (vagina).

Como gónadas, são-nos apresentados os ovários (forma de amêndoa) situados na cavidade abdominal que contêm numerosos folículos, que encerram os oócitos e produzem hormonas femininas.

As vias genitais são as Trompas de Falópio (canais que abrem junto aos ovários; é aqui que o oócito é conduzido ao útero e que ocorre a fecundação e o início do desenvolvimento do embrião), o útero (órgão musculoso revestido interiormente pelo endométrio; é aqui que se desenvolve o embrião, depois o feto na gravidez; comunica com a vagina pelo cérvix ou colo do útero) e a vagina (canal musculoso e elástico que se prolonga do colo do útero até ao exterior do corpo; é o local de deposição de esperma durante a cópula e de passagem para o exterior do fluxo menstrual e do feto no nascimento).

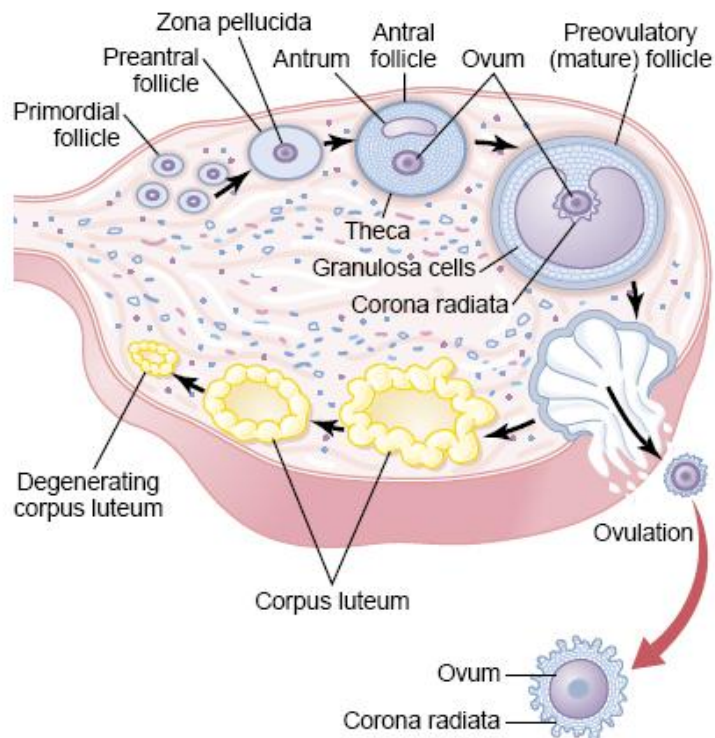
Os órgãos externos associados (vulva) contemplam o vestíbulo, os lábios e o clítoris.

OOGÉNESE E MATURAÇÃO FOLICULAR

O sistema hormonal feminino consiste, basicamente, em 3 hierarquias de hormonas:

- GnRH (proveniente do hipotálamo)
- Gonadotropinas (FSH e LH)
- Hormonas ováricas (estrogénio e progesterona)

No momento do nascimento, os ovários contêm cerca de 4 milhões de oócitos primários (diplóides), produzidos durante o desenvolvimento fetal a partir da multiplicação e desenvolvimento de oogónias. A primeira divisão meiótica destes oócitos primários começa ainda durante o desenvolvimento fetal, mas encontra-se parada no momento do nascimento (em profase I). Este estado de paragem meiótica continuará até à puberdade. Eventualmente, alguns destes oócitos primários continuarão a sua divisão meiótica, mas a enorme maioria sofrerá um processo degenerativo denominado atresia. Os oócitos encontram-se em estruturas denominadas folículos. Inicialmente, estes contêm apenas o oócito, rodeado de uma camada de células denominada granulosa. Este folículo primordial desenvolve-se: o oócito aumenta de tamanho, a granulosa prolifera, e eventualmente a camada de granulosa em contacto com o oócito diferencia-se, formando a zona pelúcida. A granulosa secreta estrogénio, pequenas quantidades de progesterona (imediatamente antes da ovulação) e inibina. Também secretam factores químicos que mantêm o oócito em paragem meiótica.



À medida que o folículo cresce, o tecido circundante forma a teca, que rodeia o folículo e estimula a secreção de estrogéneo pela granulosa. Posteriormente, forma-se uma cavidade (o antro) repleta de líquido dentro do folículo e rodeando o ócito. O desenvolvimento adicional dos folículos depende da estimulação pela FSH. Antes da puberdade, a concentração desta hormona é demasiado baixa para que isso aconteça. Cada ciclo menstrual é iniciado pelo aumento da libertação de FSH pela hipófise. Este estímulo faz com que cerca de 10 a 25 folículos se comecem a desenvolver. A FSH actua na granulosa, estimulando a sua multiplicação e a secreção de estrogéneo. Este estimula as células da granulosa, e é produzido a partir de androgéneos secretados pela teca em resposta à LH. Dentro de 7 dias ocorre uma selecção: um deles continua a desenvolver-se, ao passo que os outros entram em atresia. Isto ocorre porque nesta altura os níveis de FSH começam a baixar: esta é necessária para impedir a atresia, e por isso só o folículo com maior sensibilidade à FSH consegue sobreviver na presença de baixos níveis desta hormona. À medida que o desenvolvimento prossegue, também a granulosa se torna sensível à LH. Nesta altura, o folículo dominante começa a produzir estrogéneo suficiente para aumentar a sua concentração plasmática. Estes níveis moderadamente elevados de estrogéneo são os responsáveis pela diminuição de secreção de GnRH por parte do hipotálamo e de FSH e LH por parte da hipófise (feedback negativo). Os níveis de FSH diminuem mais do que os de LH, porque a secreção de FSH é também inibida pela inibina libertada pela granulosa.

OVULAÇÃO E A FORMAÇÃO E DECLÍNIO DO CORPO LÚTEO

Quando os níveis de estrogéneo aumentam bastante, ocorre o seguinte: um efeito estimulante do estrogéneo sobre a libertação de LH (feedback positivo). Esta grande libertação de LH (que se verifica a meio do ciclo) induz a ovulação: o ócito primário completa a primeira divisão meiótica, o antro aumenta de tamanho, as células da granulosa começam a secretar progesterona e a diminuir a libertação de estrogéneo, e começa a ruptura da membrana folicular, que provoca a libertação do ócito. O folículo rompido transforma-se posteriormente numa estrutura denominada corpo lúteo, que liberta progesterona e estrogéneo. Na presença de estrogéneo, as elevadas concentrações de progesterona provocam a diminuição de secreção de GnRh, e consequentemente de gonadotropinas. Na ausência de gonadotropinas, o corpo lúteo degenera ao fim de 14 dias, o que provoca a diminuição das concentrações de progesterona e estrogéneo. Quando os níveis destas hormonas baixam muito, o hipotálamo liberta GnRh, e o ciclo recomeça. O revestimento do útero (endométrio) prolifera na primeira fase do ciclo sob influência do estrogéneo, que também estimula o crescimento do músculo liso subjacente. Após a ovulação, a progesterona actua sobre o endométrio, e converte-o num tecido secretor, as suas glândulas enchem-se de glicogénio, aumenta a quantidade de vasos sanguíneos e acumula-se enzimas nos tecidos conjuntivos. Estas mudanças são essenciais para a nidação de um eventual embrião. A progesterona também inibe as contrações uterinas, impedindo que o embrião seja eliminado antes de ocorrer a nidação. Na ausência de progesterona, o endométrio define e ocorre a menstruação. A implantação de um embrião elimina a menstruação, porque este secreta a gonadotropina coriónica (hCG). Esta hormona impede o corpo lúteo de degenerar, e por isso este continua a secretar progesterona e estrogéneo, mesmo na ausência de LH.

ESTROGÉNIO E PROGESTERONA

Os estrogénios promovem a proliferação e crescimento de células específicas que são responsáveis pelo desenvolvimento da maioria dos caracteres sexuais secundários femininos.

Numa fêmea não grávida, estes são produzidos principalmente pelos ovários (minoritariamente pelos adreno-corticóides). Durante a gravidez, este passa a ser maioritariamente produzido pela placenta.

A principal forma de estrogénio secretado pelos ovários é o b-estradiol.

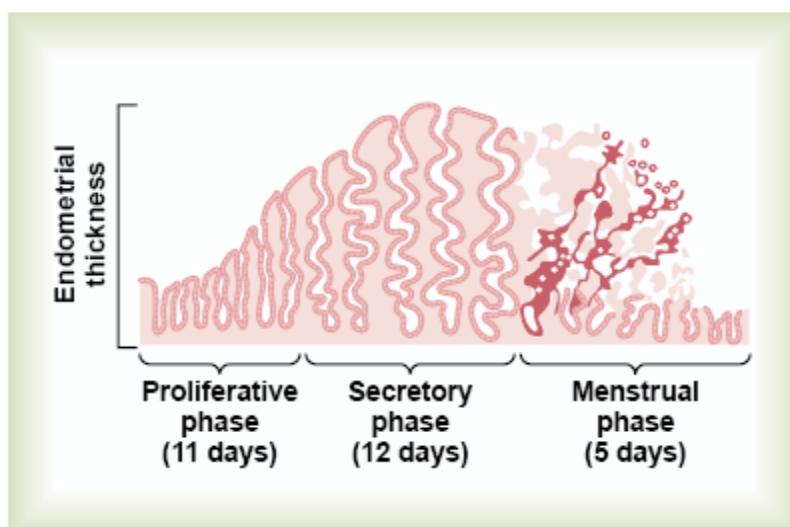
Dado que se tratam de esteróides, são sintetizados principalmente a partir do colesterol, mas também a partir da acetil-coenzima A. Durante a síntese, são produzidos testosterona e progesterona primeiro e, durante a fase folicular do ciclo ovárico, estas duas hormonas deixam o ovário e são convertidas em estrogénio pelas células da granulosa. São depois transportados pelo sangue ligados a proteínas plasmáticas (albumina e globulinas específicas).

O fígado conjuga os estrogénios para formar sulfatos e glucuronídeos e cerca de 1/5 destes produtos são excretados na bilis. Este converte, também, estradiol e estrona em estriol. Portanto, diminuir a função do fígado aumenta a actividade dos estrogéneos no corpo, causando por vezes hiperestrinismo.

Durante a fase lútea do ciclo, é formada demasiada progesterona (pelo corpo lúteo) para toda ela ser convertida em estrogénio, o que provoca uma aumento da sua concentração no sangue. Depois de alguns minutos após secreção, quase toda a progesterona foi degradada em outros esteróides e é depois excretada na urina.

Resumindo, o estrogénio tem como células-alvo o endométrio (responsável pelo seu crescimento e manutenção) e o hipotálamo/hipófise (estimula a produção de LH e inibe a produção de GnRH). A progesterona é também responsável pelo crescimento e manutenção do endométrio, tem um papel no miométrio (inibe as contracções uterinas) e está envolvido no complexo hipotálamo-hipófise (inibe a produção de GnRH).

CICLO MENSTRUAL



A evolução das concentrações das hormonas ováricas induz o funcionamento cíclico da endométrio uterino:

- Fase menstrual: ocorre a destruição parcial do endométrio, visto que as células, devido à contracção dos vasos sanguíneos dessa estrutura, deixam de receber os nutrientes necessários e morrem. Essa destruição é consequência da baixa concentração de hormonas ováricas. Sangue e fragmentos de tecidos são expulsos, constituindo a menstruação.
- Fase proliferativa: verifica-se o crescimento em espessura do endométrio, com o desenvolvimento de glândulas e de vasos sanguíneos, devido ao aumento da taxa de estrogénios que ocorre durante a fase folicular.

- Fase secretora: prossegue o aumento de espessura do endométrio, bem como a actividade secretora das glândulas nele existentes, devido à acção conjunta dos estrogénios e da progesterona produzidos durante a fase luteínica.

Durante a maior parte da fase folicular, o crescimento dos folículos e a secreção de estrogénios são estimulados pela gonadotrofina FSH. No entanto, durante este processo não ocorrem grandes oscilações na taxa de estrogénios. A detecção de uma elevação da concentração de estrogénios é seguida por uma diminuição na taxa de FSH e, consequentemente, baixa também a produção de estrogénios, cujo valor é restabelecido (Retroacção NEGATIVA).

A existência de picos na concentração de FSH e LH, observados na parte final da fase folicular, evidencia, no entanto, que a retroacção negativa nem sempre se verifica.

Algum tempo antes da ovulação, com o aumento das células foliculares, os estrogénios são produzidos em maiores quantidades, ultrapassando o valor limite, que desencadeia um retrocontrolo negativo, invertendo-se o efeito dos estrogénios sobre o complexo hipotálamo-hipófise. Neste caso, por acção de uma concentração de estrogénios mais elevada, a produção de gonadotrofinas é estimulada em vez de ser inibida (Retroacção POSITIVA). É este processo de retroacção, com o aumento do teor de LH, que desencadeia a ruptura do folículo maduro e, consequentemente, a ovulação.

Após a ovulação, os estrogénios e a progesterona, em conjunto, exercem uma retroacção negativa sobre o complexo hipotálamo-hipófise, o que explica a queda da taxa de FSH e LH. Esta diminuição desencadeia, por sua vez, a regressão do corpo amarelo e, consequentemente, a diminuição da taxa de hormonas ováricas e o aparecimento da menstruação.

Na maioria das mulheres, os ciclos sexuais deixam de ocorrer entre os 45/52 anos, correspondendo a menopausa ao último período menstrual – com o esgotamento dos folículos, deixa de ocorrer a retroacção negativa das hormonas ováricas sobre o complexo hipotálamo-hipófise, pelo que os níveis de gonadotrofinas aumentam.

FECUNDAÇÃO E NIDAÇÃO

No decurso de uma ejaculação, centenas de milhão de espermatozóides são transferidos para a vagina. Antes de atingirem o útero, entram em contacto com o muco cervical produzido por glândulas do colo uterino, o qual apresenta uma evolução durante o ciclo sexual. É no terço superior da trompa de Falópio que, se tiver ocorrido ovulação, se pode efectuar o encontro entre o ócito II e espermatozóides, que são atraídos por uma substância libertada pelas células foliculares. A interacção do espermatozóide com receptores específicos desencadeia uma reacção acrossómica, isto é, a libertação do conteúdo do acrossoma, essencial à fecundação. O ócito II é, então activado, ocorrendo uma série de acontecimentos até à formação do ovo (diplóide). Depois deste fenómeno, dá-se início a um processo de multiplicação celular em que ocorrem sucessivas divisões mitóticas e, simultaneamente, o embrião vai migrando ao longo do oviduto em direcção ao útero, devido à contracção dos músculos da parede dessa cavidade e ao movimento dos cílios das células que a tapetam. A mórula formada vai depois diferenciar-se em 2 grupos celulares: o botão embrionário e o trofoblasto (conjunto denomina-se blastocisto).

A implantação do embrião no endométrio uterino é designada por nidação e é do endométrio que o embrião, nesta fase, recebe directamente os nutrientes.

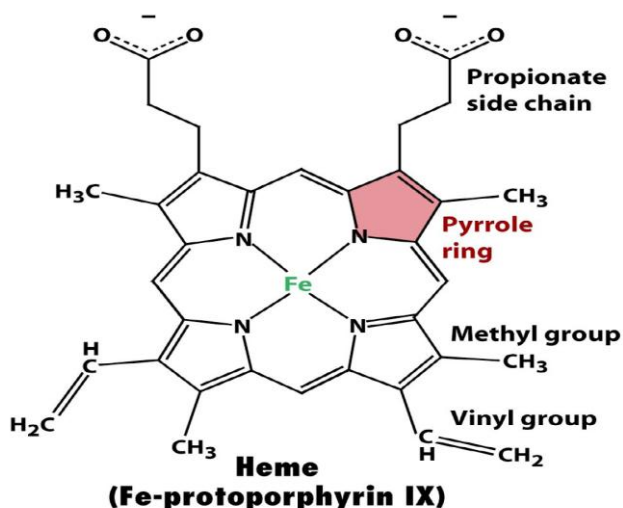
10 - PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO DO OXIGÉNIO

INTRODUÇÃO

O oxigénio é pouco solúvel em soluções aquosas, não sendo, portanto, possível transportá-lo até aos tecidos em quantidades suficientes recorrendo apenas à dissolução no plasma. A difusão do oxigénio através dos tecidos é igualmente ineficiente quando se consideram distâncias com mais de alguns milímetros. A evolução de grandes animais multicelulares encontra-se intimamente relacionada com a evolução de proteínas capazes de transportar e armazenar oxigénio.

GRUPO HEME

Contudo, nenhuma cadeia lateral de aminoácidos se encontra preparada para a ligação reversível de moléculas de oxigénio. Este papel é desempenhado por certos metais de transição (como por exemplo Cobre ou Ferro, sendo este último o utilizado por organismos multicelulares) que possuem uma grande tendência para ligar reagir com o oxigénio. Todavia, estes metais livres promovem a formação de radicais hidroxilos capazes de danificar DNA e outras macromoléculas. Por esse motivo, o Ferro é normalmente incorporado em grupos proteicos, denominados grupos heme.



O grupo heme consiste numa estrutura em anel complexa, a protoporfirina, à qual se liga um único átomo de ferro, no seu estado de Fe^{2+} . Os átomos de Azoto coordenados, presentes no grupo heme, previnem a transformação do Fe^{2+} para Fe^{3+} , uma vez que este ião é incapaz de se ligar ao oxigénio. O Fe possui 6 posições de coordenação: 4 estão ocupadas pelos átomos de azoto do grupo heme já mencionados e outra está ocupada pela ligação do Fe à Histidina F8, ficando assim uma posição livre para a ligação ao O_2 . Este grupo encontra-se frequentemente nas proteínas transportadoras de oxigénio, cujas estruturas envolvem o grupo heme, protegendo-o do meio aquoso e evitando que vários grupos heme se liguem à mesma molécula de oxigénio simultaneamente, o que poderia resultar na conversão irreversível de Fe^{2+} para Fe^{3+} .

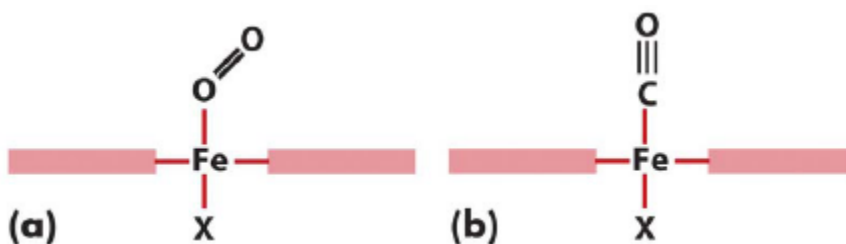
Quando o oxigénio se liga ao átomo de ferro, as propriedades electrónicas do ferro alteram-se, o que explica a variação de cor entre o sangue arterial e o sangue venoso.

MIOGLOBINA

A Mioglobina (Mb) é uma proteína de ligação do oxigénio relativamente simples encontrada em praticamente todos os mamíferos, primariamente nos tecidos musculares. Enquanto proteína transportadora, facilita a difusão de oxigénio nos músculos. A mioglobina é monomérica, com cerca de 153 aminoácidos e com uma molécula heme. É característica da família de proteínas denominadas globinas, possuindo estruturas primárias e terciárias semelhantes. O polipeptido é constituído por 8 segmentos em alfa-hélice, nos quais se encontram cerca de 78% de todos os aminoácidos da proteína.

LIGAÇÃO DE LIGANDOS

A interação entre um ligando e uma proteína é afectada pela estrutura da proteína e é frequentemente acompanhada por alterações conformacionais. Por exemplo, monóxido de carbono liga-se 20 000 vezes melhor a grupos heme livres do que o oxigénio. Contudo, este liga-se apenas 200 vezes melhor quando o grupo heme se encontra inserido na mioglobina. Esta diferença pode ser parcialmente explicada por impedimento estéricos. Quando o O_2 se liga ao grupo heme livre, o eixo da molécula de O_2 forma um ângulo em relação à ligação Fe-O. Em contraste, quando o CO se liga a hemes livres, o eixo da molécula e a ligação encontram-se sobre a mesma linha recta. Em ambos os casos, a ligação reflecte a geometria de orbitais híbridas em cada ligando. Na mioglobina, a histidina distal (His E7) interage com o ligando ligado com o grupo heme, formando uma ponte de hidrogénio com o O_2 (condicionando a geometria de ligação desta substância ao átomo de Fe) mas destabilizando a ligação do CO.



A ligação de O_2 ao grupo heme da mioglobina depende igualmente dos movimentos moleculares na estrutura proteica. Na maior parte do tempo, o grupo heme encontra-se profundamente enterrado na proteína, não havendo qualquer percurso que permita a aproximação do oxigénio. Contudo, flexões moleculares rápidas das cadeias de aminoácidos criam cavidades transientes na estrutura proteica, tornando-se o O_2 capaz de penetrar na proteína até ao grupo heme e, depois, de abandonar a proteína através destas cavidades.

HEMOGLOBINA

INTRODUÇÃO

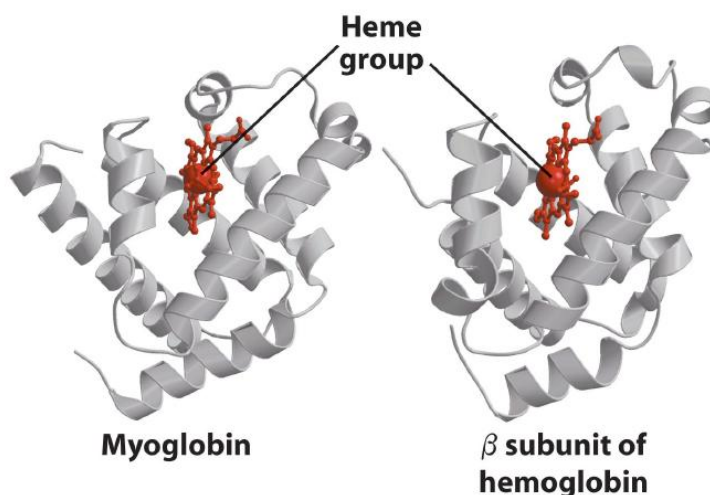
Praticamente todo o oxigénio transportado pelo sangue nos animais encontra-se ligado à hemoglobina presente nos eritrócitos.

No sangue arterial, a hemoglobina apresenta uma saturação em oxigénio de 96% enquanto que no sangue venoso este valor desce para 64%. Assim, cada 100mL de sangue que passa pelos tecidos, liberta 1/3 do oxigénio que transporta, ou seja, 6,5mL de O_2 gasoso (à pressão atmosférica e à temperatura corporal).

A mioglobina é relativamente insensível a pequenas mudanças na concentração de oxigênio dissolvido, funcionando bem como uma proteína de armazenamento de O₂. A hemoglobina, com as suas múltiplas subunidades locais de ligação de oxigênio, está especialmente bem adaptada para o transporte deste gás.

SUBUNIDADES DA HEMOGLOBINA VS. MIOGLOBINA

A Hemoglobina (Hb) é aproximadamente esférica, com um diâmetro de cerca de 5,5nm. É uma proteína tetramérica contendo 4 grupos heme prostéticos, cada um associado a uma das 4 cadeias polipeptídicas. Destas 4 cadeias, duas são alfa – 141 aminoácidos cada – e duas são beta – 146 aminoácidos, apresentando ambas as subunidades uma estrutura tridimensional muito semelhante, apesar das sequências de aminoácidos ser bastante diferente. Para além disso, as suas estruturas são semelhantes à da mioglobina, muito embora a sequência de aminoácidos nos três polipéptidos seja idêntica em apenas 27 posições.



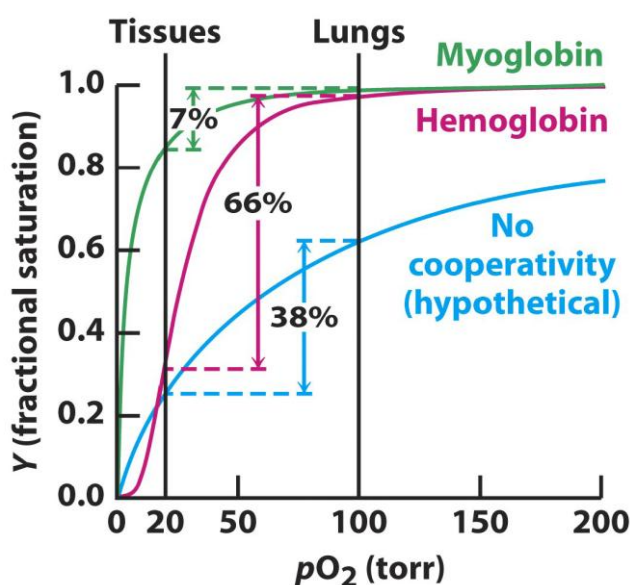
A estrutura quaternária da hemoglobina apresenta fortes interações entre subunidades diferentes. O interface $\alpha_1\beta_1$ (assim como o $\alpha_2\beta_2$) envolve mais de 30 resíduos de aminoácidos e a sua interação é suficientemente forte para que, embora um tratamento com ureia tenda a desagregar o tetramero em dímeros $\alpha\beta$, estes dímeros mantêm-se intactos. O Interface $\alpha_1\beta_2$ (e da mesma forma o $\alpha_2\beta_1$) envolve 19 resíduos de aminoácidos. As interações predominantes nos interfaces são de carácter hidrofóbico, mas também existem muitas pontes de hidrogénio e alguns pares iónicos (ou pontes salinas) sendo estas particularmente fortes na forma desoxigenada da hemoglobina.

LIGAÇÃO AO OXIGÉNIO

Análises de raio-X revelaram duas principais conformações da hemoglobina: o estado R e o estado T. Apesar do O₂ se ligar em ambas os estados, este apresenta maior afinidade para com a hemoglobina no estado R, estabilizando-o. Em condições experimentais, num ambiente sem oxigénio, é o estado T o mais estável e é por isso esta a principal conformação da desoxihemoglobina. A nomenclatura T e R tem origem na expressão Tenso e Relaxado, respectivamente, visto que o estado T é estabilizado por um número superior de pontes salinas, muitos dos quais se encontram nos interfaces $\alpha_1\beta_2$ e $\alpha_2\beta_1$. A ligação de O₂ à hemoglobina no estado T desencadeia uma mudança conformacional que origina o estado R. Quando toda a proteína sofre esta transição, os pares iónicos das subunidades $\alpha\beta$ deslizam e sofrem uma rotação, quebrando-se algumas das pontes salinas e formando-se outras novas.

Mais especificamente, as alterações de conformação que ocorrem são as seguintes: uma vez que quando o oxigénio não está ligado o Fe não se encontra no plano heme, quando a ligação se dá o O₂ puxa o Fe para este plano, deslocando-o 0,29Å. O Fe arrasta consigo a histidina F8, o que causa a movimentação de toda a hélice F. Embora para a mioglobina isto não represente apenas uma pequena alteração estrutural, para a hemoglobina provoca grandes modificações na estrutura global.

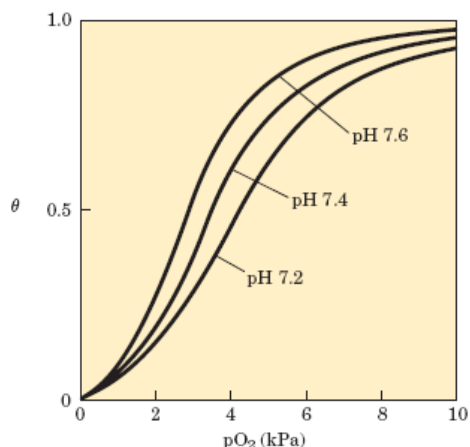
A hemoglobina deve ser capaz de se ligar eficientemente ao O₂ nos pulmões, onde a pressão parcial deste gás é 13.3 kPa e libertar O₂ nos tecidos onde a pressão parcial é de cerca de 4 kPa. A Mioglobina, ou qualquer outra proteína que se ligue ao oxigénio na forma de uma curva hiperbólica, não está preparada para realizar esta função. Uma proteína com grande afinidade liga-se com elevada eficiência nos pulmões mas não liberta muito oxigénio nos tecidos. Por outro lado, se a proteína possuir afinidade suficientemente baixa para libertar nos tecidos, então não absorverá o suficiente nos pulmões.



A hemoglobina resolve este problema ao sofrer uma transição entre um estado de baixa afinidade (estado T) e outro de elevada afinidade (estado R), à medida que mais moléculas se vão ligando. Em resultado disto, a hemoglobina apresenta uma curva de ligação ao hidrogénio em forma de S ou sigmoide.

TRANSPORTE DE H⁺ E CO₂

A hemoglobina também transporta H⁺ e CO₂ para os pulmões e rins onde estes são excretados. O CO₂ é hidratado na forma de bicarbonato HCO₃⁻. A esta reacção é catalisada pela anidrase carbónica. Esta reacção é muito importante uma vez que o dióxido de carbono não é muito solúvel em soluções aquosas e se não se desse a reacção formar-se-iam bolhas de dióxido nos tecidos e sangue. No entanto, com esta reacção dá-se uma diminuição do pH (libertação de H⁺) nos tecidos. Uma vez que a ligação do oxigénio à hemoglobina tem uma grande influência do pH e concentração de dióxido de carbono a interconversão de CO₂ e HCO₃⁻ tem uma grande importância na ligação e libertação de oxigénio no sangue.

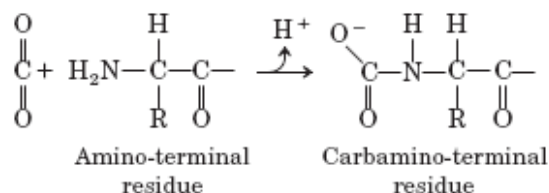


A ligação de H^+ e CO_2 é inversamente proporcional à ligação de oxigênio. A um pH relativamente baixo e com alta concentração de dióxido de carbono a afinidade para com o oxigênio diminui à medida que os iões H^+ e CO_2 se ligam e oxigênio é libertado para os tecidos. Nos capilares dos pulmões ocorre o efeito inverso: o dióxido de carbono é libertado, o pH do sangue sobe e afinidade por oxigênio aumenta. A este efeito do pH e dióxido de carbono na ligação do oxigênio chama-se efeito de Bohr. Como é possível observar no gráfico acima, a curva de saturação do oxigênio é influenciada pelo pH. Tanto o oxigênio como H^+ estão ligados à hemoglobina no entanto com afinidades inversas.

Oxigênio e H^+ não estão ligados nos mesmo locais da hemoglobina. O oxigênio liga-se aos átomos de ferro no hemes. Por sua vez iões H^+ ligam-se a diversos aminoácidos. A maior contribuição para o efeito de Bohr dá-se na subunidade β pela His₁₄₆ (His HC3). Quando protonada forma um dos pares iónicos Asp94 que ajuda a estabilizar a desoxihemoglobina no estado T. Os pares iónicos estabilizam a forma protonada His aumentando o pKa no estado T. O pKa volta ao normal na forma R porque o par iónico não se forma sendo o aminoácido não protonado na oxihemoglobina. À medida que o pH diminui a protonação da histidina promove a libertação de oxigênio favorecendo a transição para a forma T. A protonação do terminal amino das subunidades α tem um efeito similar.

Desta forma todas as cadeias comunicam umas com as outras, não só através do grupo heme, mas também pela ligação de H^+ que se liga apenas a certos aminoácidos.

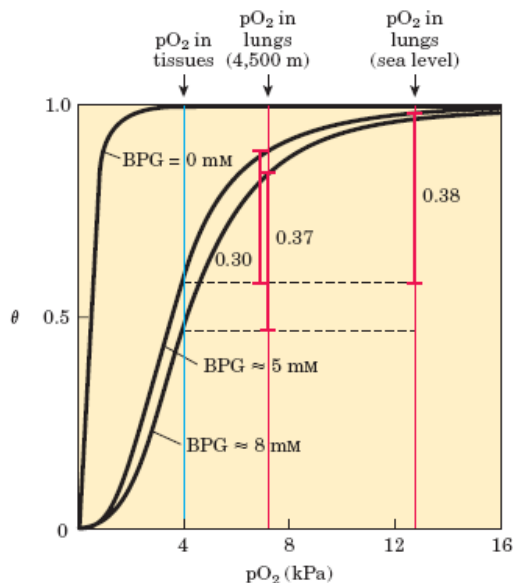
A hemoglobina também transporta dióxido de carbono, na forma de carbamato, no grupo amina $-\alpha$ no terminal amina de cada cadeia de globina formando a carboaminohemoglobina.



Esta reacção produz H^+ , havendo assim uma contribuição para o efeito de Bohr. As ligações de carbamatos que ajudam a estabilizar a forma T e a libertar oxigênio. Quando a concentração de dióxido de carbono a afinidade por oxigênio diminuir causando a sua libertação. O inverso acontece nos pulmões onde se dá a libertação de dióxido de carbono.

REGULAÇÃO DA LIGAÇÃO DE O_2 PELO DPG

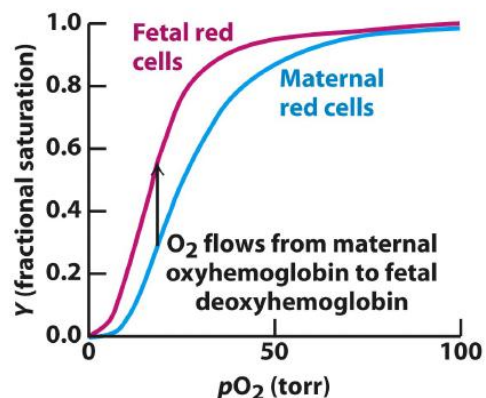
A DPG (2-3 difosfoglicerato) está presente a concentrações relativamente altas nos eritrócitos. A ligação de DPG na hemoglobina é inversamente proporcional à ligação de oxigênio. A DPG está situada distante do local de ligação do oxigênio, no entanto regula a afinidade da ligação de oxigênio em relação à pressão deste nos pulmões. Esta tem um papel muito importante na adaptação a grande altitudes onde existe uma menor pressão de oxigênio.



No corpo humano a ligação de hemoglobina é tal que a quantidade de oxigênio que é libertada nos tecidos é equivalente a 40% do que pode ser carregado no sangue. Quando uma pessoa está a uma grande altitude a pressão de oxigênio é consideravelmente reduzida. A libertação de oxigênio nos tecidos é reduzida. No entanto, passado algum tempo a concentração de DPG no sangue aumenta levando a uma diminuição da afinidade do oxigênio pela hemoglobina. Nos pulmões este efeito praticamente não é sentido, no entanto torna-se muito visível nos tecidos onde a libertação de oxigênio é restaurada para os seus valores habituais. A concentração de DPG também aumenta em pessoas que sofrem de hipoxia (baixa oxigenação dos tecidos nos tecidos devido ao funcionamento inadequado dos

pulmões). O local de ligação do DPG na hemoglobina é na cavidade localizada entre as subunidades β na forma T. Esta cavidade está positivamente carregada o que provoca uma interação com os grupos negativamente carregados do DPG. Apenas uma molécula de DPG está ligada no tetramero. A DPG estabiliza a forma T pelo que é mais difícil passar para a forma R. Na ausência desta a hemoglobina é muito mais rapidamente convertida para o estado R.

A regulação do oxigênio pelo DPG tem um efeito muito importante no desenvolvimento fetal: o feto sintetiza menos subunidades β e mais subunidades γ . Estas últimas têm menor afinidade com o DPG levando a uma melhor captação do oxigênio.



ANEMIA DAS CÉLULAS FALCIFORMES

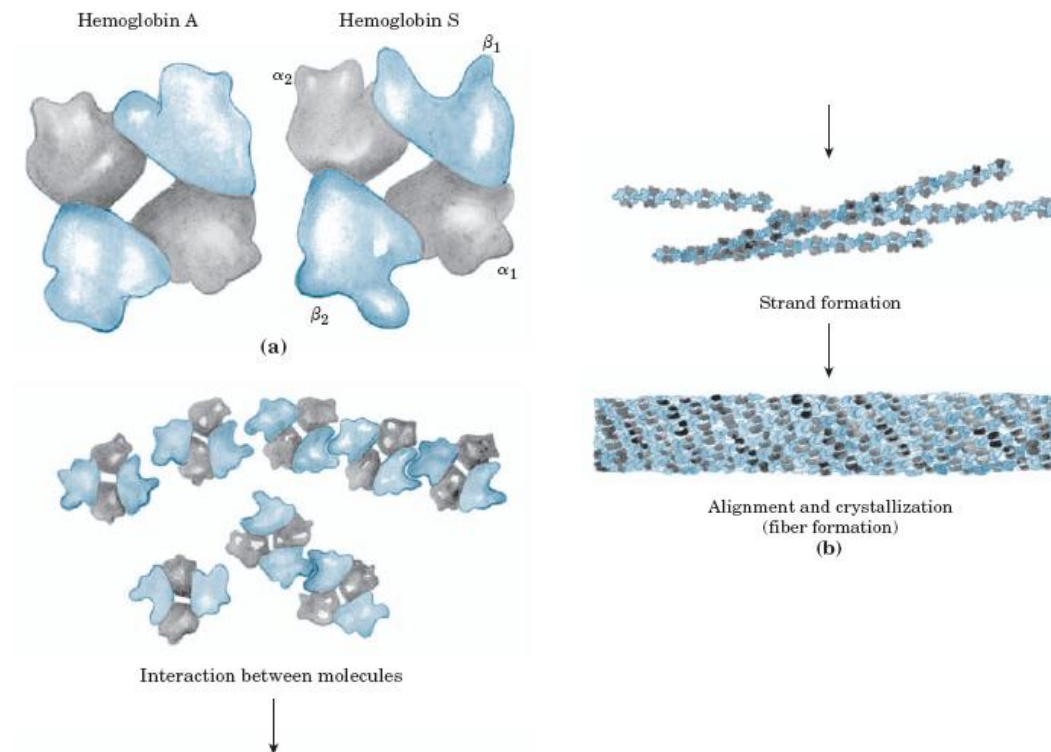
A sequência de aminoácidos determina a estrutura secundária, terciária e quaternária da estrutura de proteínas globulares, assim como das suas funções. Existem muitas variações genéticas da hemoglobina. Algumas destas consistem em diferenças de apenas um aminoácido. Estas alterações podem ter efeitos enormes nas funções de cada proteína. Cada variação da hemoglobina é determinada por um gene. Ao gene que varia é determinado alelo. A anemia das células falciformes dá-se quando o indivíduo herda o alelo de ambos os pais. Os indivíduos com anemia falciforme têm poucos e anormais eritrócitos. As células são imaturas, sendo que os eritrócitos têm forma de S, são estreitos e compridos como uma foice. A hemoglobina destes indivíduos é denominada hemoglobina S e quando desoxigenada torna-se insolúvel formando polímeros que se agregam em fibras tubulares. A hemoglobina normal (hemoglobina A) mantém-se solúvel na desoxigenação.

As fibras insolúveis são responsáveis pela forma de foice do eritrócito e há medida que o sangue vai ficando desoxigenado aumenta a proporção de células em forma de foice.

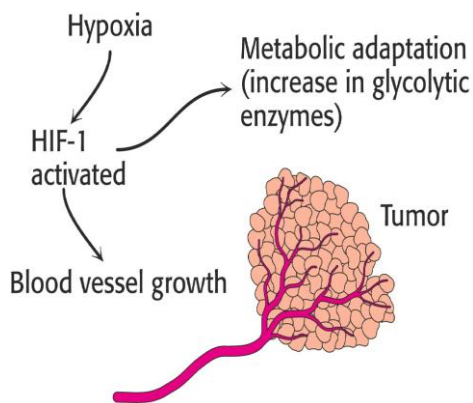
As propriedades da hemoglobina S resultam da substituição de um aminoácido, a valina em vez de um glutamato na posição 6 de duas cadeias β . A cadeia lateral da valina não tem carga elétrica enquanto que o glutamato tem uma carga negativa a pH 7,4. A hemoglobina S tem, então, duas cargas negativas a

menos - uma para cada cadeia β . Cria-se assim uma zona hidrofóbica na posição 6 da cadeia β a qual está na superfície da molécula. Estas zonas causam a agregação da desoxihemoglobina S formando agregados fibrosos.

Quando os indivíduos apenas recebem o alelo de um dos pais a doença praticamente não se manifesta. Os eritrócitos que contêm hemoglobina S são muito mais frágeis atingindo a ruptura muito facilmente.



TUMORES



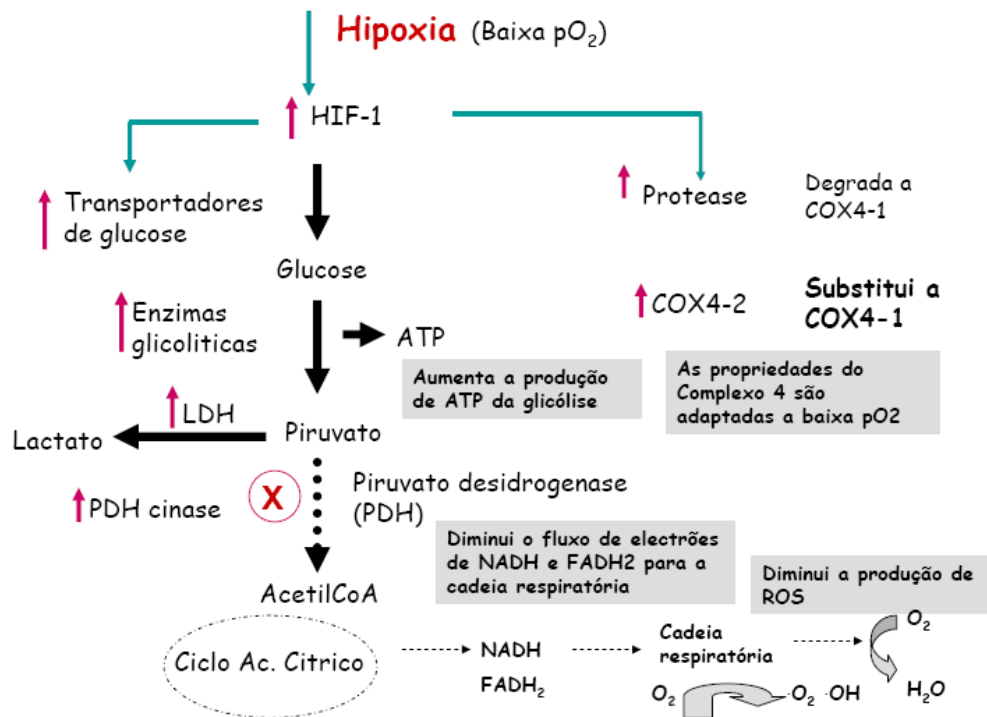
A glicólise dá-se muito mais rapidamente em tumores do que em tecido não cancerígenos. OS tumores inicialmente sofrem hipoxia (recebem pouco oxigénio), visto que inicialmente eles não tem uma grande rede de capilares para manter o tumor bem oxigenado. Desta forma muitas células necessitam de realizar glicólise anaeróbica para produzirem ATP. Sendo assim, utilizam uma maior quantidade de glucose que a maioria das células, convertendo-o em piruvato e depois em lactato reciclando o NADH. Para além disso existe um pequeno número de mitocôndrias o que leva a uma maior necessidade de

glucose uma vez que menos ATP é formado por fosforilação. Assim, muitos tumores produzem várias enzimas glucolíticas. Existe ainda uma proteína denominada hypoxia-inducible transcription factor (HIF-1) que actua ao nível do m-RNA estimulando a síntese de pelo menos oito enzimas glicolíticas. Desta forma, o tumor é capaz de subsistir anaerobicamente até que os capilares cheguem ao tumor.

O HIF-1 é capaz de activar genes que codificam proteínas envolvidas: no aumento da distribuição de O_2 (eritropoietina e VEGF que estimulam a eritropoiese e a angiogenese, que dão uma resposta a longo prazo -hipoxia crónica) ou na adaptação metabólica a condições de disponibilidade reduzida de O_2

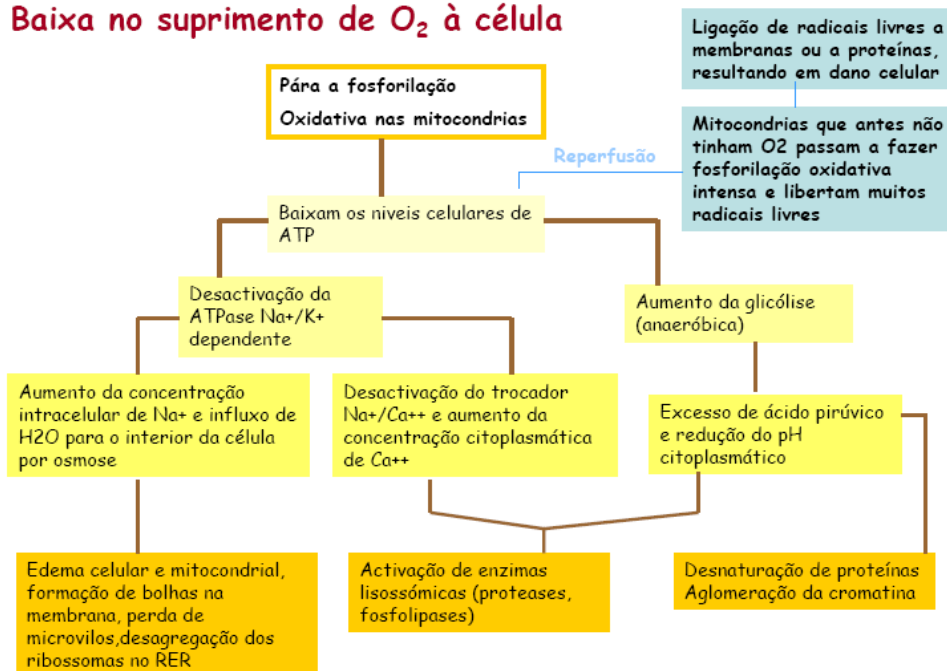
(transportadores de glucose e enzimas glicolíticas, que dão uma resposta a curto prazo – hipoxia crónica).

O HIF -1 é um factor dimérico quando a concentração oxigénio está baixo dimeriza activando os genes, no entanto quando a concentração está normal é degradado.



Quando existe uma baixa no suprimento de oxigénio à célula dão-se uma série de reacções:

Baixa no suprimento de O_2 à célula



O baixo suprimento de oxigénio às células pode dever-se a:

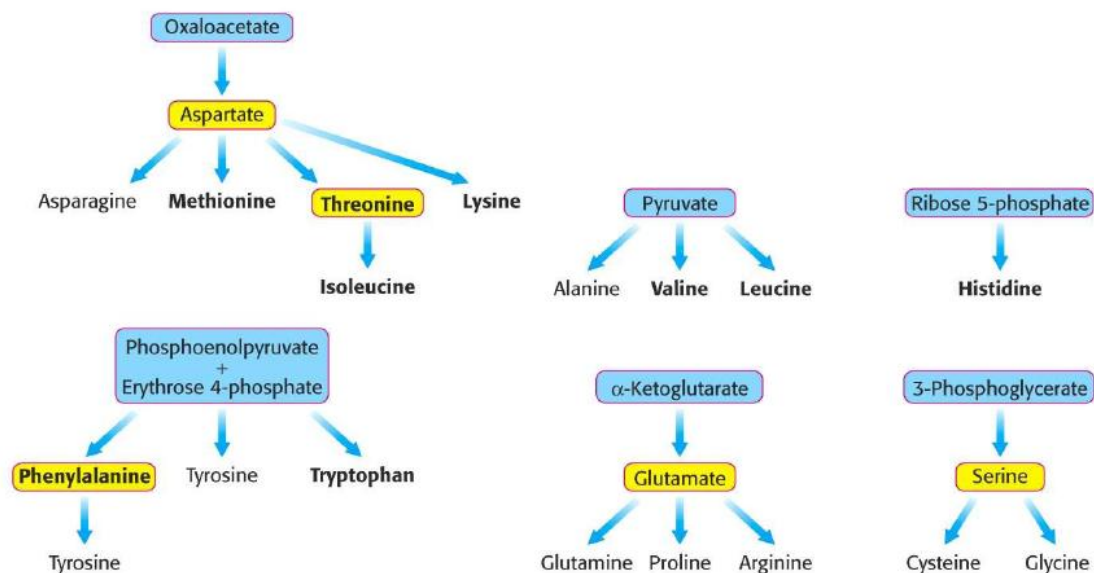
- Exercício físico intenso (existe um aumento da taxa metabólica que leva a um maior gasto de oxigénio;
- Impedimento à passagem de sangue-existência de um coágulo;
- Tecidos tumorais;
- Menor pressão de oxigénio;

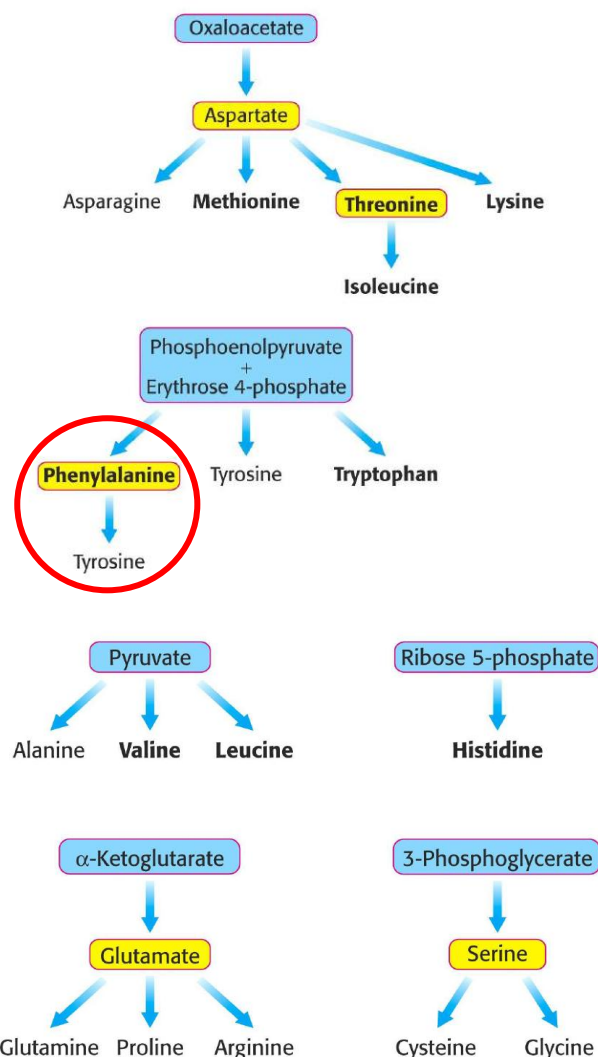
11 – METABOLISMO DO AZOTO

BIOSSÍNTESE DE AMINOÁCIDOS

Todos os aminoácidos são derivados de intermediários da glicólise, da via pentose fosfato ou do ciclo de Krebs. A entrada do azoto nestes processos é feita sob a forma de glutamato ou glutamina. O organismo é capaz de sintetizar apenas alguns aminoácidos, denominados de não essenciais, enquanto que os outros devem ser ingeridos na dieta. Desta forma a biossíntese de aminoácidos prende-se apenas com os não essenciais.

Diferentes aminoácidos provêm de diferentes intermediários metabólicos. Nos esquemas a seguir apresentados está resumido todo o processo de síntese dos vários aminoácidos. Um aminoácido em particular, a tirosina, é produzido no corpo humano por hidroxilação do carbono 4 do grupo fenil da fenilalanina por acção da fenilalanina hidroxilase. A tirosina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial, pelo facto de que pode ser sintetizado a partir de uma alteração num aminoácido essencial, nomeadamente a fenilalanina.





Quando se dá uma deficiência na enzima responsável pela passagem da fenilalanina a tirosina, a fenilalanina começa a acumular-se e por acção da transaminase pode ser convertido com gsato de piruvato e libertação de alanina a fenil-lactato ou fenil-acetato (via fenil-piruvato). A acumulação de fenilalanina no plasma leva a uma inibição do desenvolvimento e a um atraso mental, factos ainda agravados pelas consequências da falta de tirosina. A tirosina é um aminoácido essencial na síntese de dopamina, catecolaminas, hormonas da tiróide e melanina. Desta forma todos estes produtos serão encontrados em menor quantidade. A escassez de melanina resulta numa hipopigmentação da pele do individuo com esta maleita denominada de fenilketonúria. A cura para esta doença é um bocado óbvia depois da informação fornecida: cortar na ingestão de fenilalanina e ingerir grandes doses de tirosina.

SÍNTESE DE OUTRAS MOLÉCULAS A PARTIR DE AMINOÁCIDOS

MELANINA

A melanina é um pigmento que dá a cor à pele. Esta classe de pgimentos é sintetizada a partir do aminoácido tirosina por acção da enzima tirosinase. Deficiências funcionais nesta enzima fazem com que as reservas de melanina do ser humano se esgotem resultando numa hipopigmentação da pele. O resultado da hipopigmentação é um aumento da sensibilidade da mesma aos raios solares aumentando

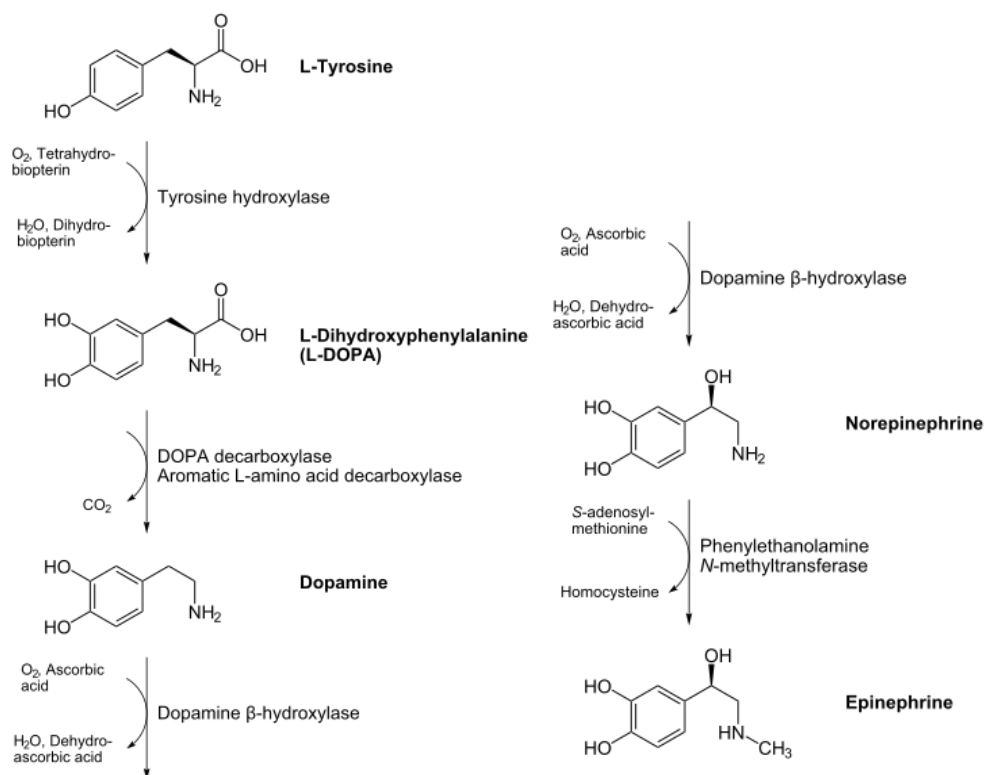
a possibilidade de cânceros de pele e queimaduras solares. A deficiência na tirosinase é também conhecida como albinismo.

CATECOLAMINAS

As catecolaminas são hormonas libertadas pelas glândulas adrenais em resposta ao stress e têm como função preparar o corpo para contrariar o stress que iniciou a sua libertação, sendo desta forma parte do sistema nervoso simpático. O seu nome deriva do grupo catecol que faz parte da sua composição e todas elas são sintetizadas a partir do aminoácido tirosina. As mais conhecidas catecolaminas são a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina.

A síntese de catecolaminas dá-se por passos e inicia-se com a conversão de tirosina em DOP por acção da enzima tirosina hidroxilase e da tetrahidrobiopterina (BH4). A dopamina resulta de descarboxilação do DOP num processo de equilíbrio. Por seu lado a norepinefrina resulta da acção da dopamina hidroxilase e do ácido ascórbico sobre a dopamina e a epinefrina resulta da reacção da norepinefrina com a S-adenosil-metionina com libertação de S-adenosil-cisteína.

A dopamina é secretada por células nervosas numa pequena área central do cérebro denominada de substância nigra. A destruição das células desta zona do cérebro levam a uma diminuição nos níveis de dopamina causando uma doença conhecida como Parkinson.



OUTRAS MOLÉCULAS

Outras moléculas podem ser obtidas a partir de certos aminoácidos: o g-aminobutirato (GABA), cujos níveis são reduzidos em indivíduos epilepticos, é sintetizado a partir do glutamato; a serotonina, um neurotransmissor, provém do triptofano; as hormonas da tiróide são sintetizadas a partir da tirosina; a histamina, responsável pelo início da resposta inflamatória, é sintetizada com base na histidina; a

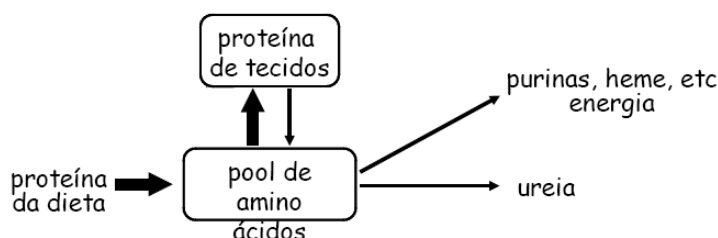
citrulina é sintetizada com base na arginina com libertação de óxido nítrico que funciona como vasodilatador.

BALANÇO DE AZOTO

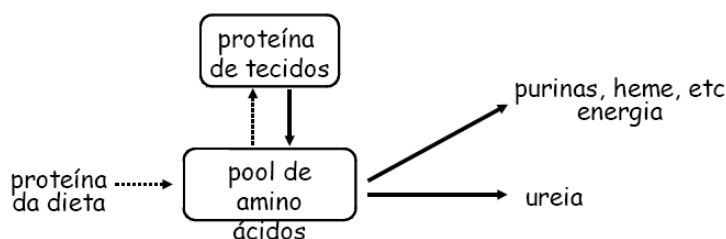
A quantidade total de azoto sobre a forma de aminoácidos no organismo tem de ser controlada conforme as necessidades do organismo em diferentes condições. Assim o balanço pode ser positivo se a quantidade de proteínas ingerida for superior às perdas de nitrogénio pelo corpo, resultando num aumento da pool total de aminoácidos no organismo, ou negativo se a quantidade de azoto excretado for superior ao ingerido.

O balanço positivo é encontrado geralmente em fases de crescimento, reparação de tecidos ou gravidez. Por seu lado o balanço negativo pode estar associado a queimaduras, febres, dietas inadequadas (pobres em proteínas) ou falta de aminoácidos essenciais.

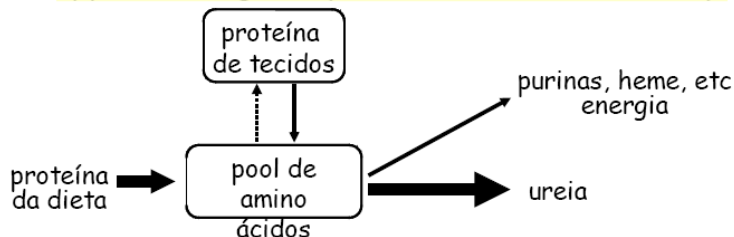
(a) balanço positivo (crescimento, gravidez, lactação, convalescência)



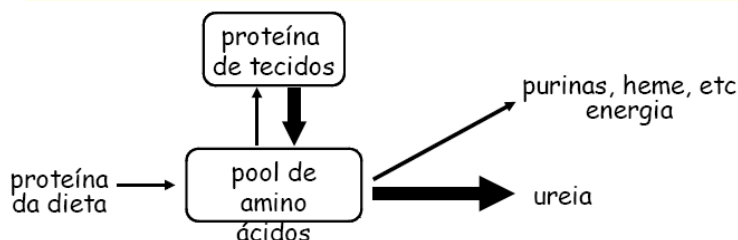
(b) balanço negativo (proteína da dieta inadequada)



(c) balanço negativo (falta de amino ácido essencial)



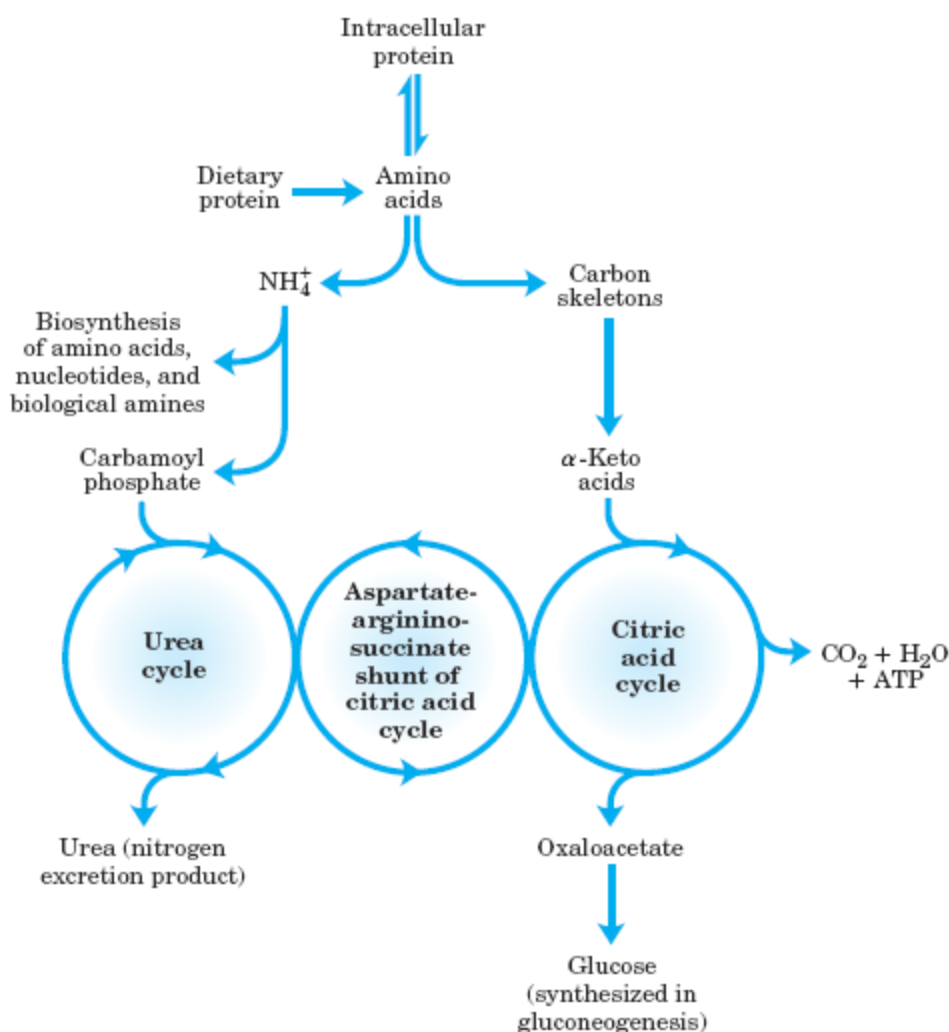
(d) balanço negativo (post-trauma: cirurgia, queimadura)



CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

INTRODUÇÃO

Um ponto importante que distingue a degradação de aminoácidos de todos os outros processos catabólicos é o facto de todos os aminoácidos possuírem um grupo amina sendo portanto um passo comum a todas as vias a remoção deste grupo e o seu desvio para diferentes vias. O destino deste grupo amina é um dos primeiros pontos que deve ser estudado sendo visível à medida que se for avançando que o destino do grupo amina e do ácido carboxílico se encontram conectados de várias formas.



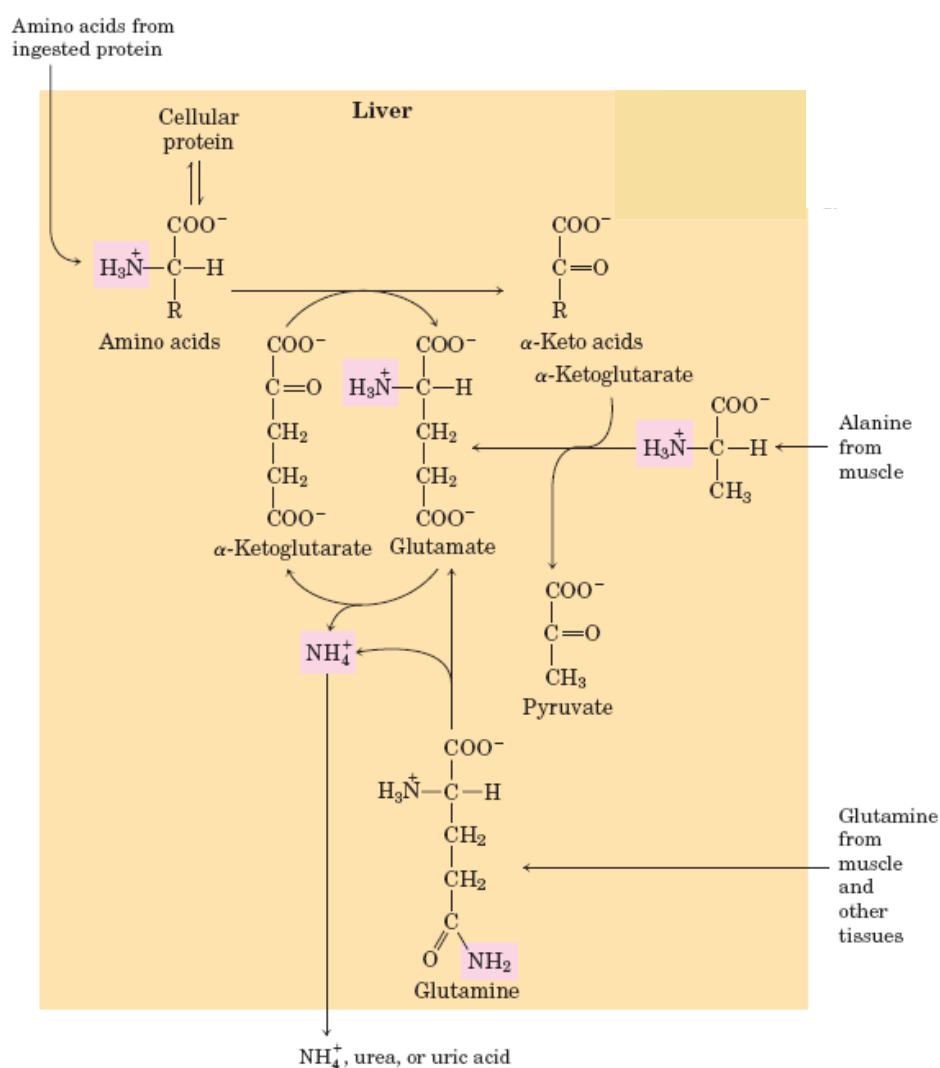
DESTINOS METABÓLICOS DO GRUPO AMINA

Grande parte dos aminoácidos são metabolizados no fígado com a formação de amónia. Grande parte desta amónia é excretada directamente ou então convertida em ureia para a mesma finalidade. Amónia formada noutros tecidos que não o fígado (extrahepática) é transportada sob a forma de grupos amina para o fígado onde o seu destino é controlado da mesma forma.

O glutamato e a glutamina têm um papel especialmente importante no metabolismo do azoto. No citosol dos hepatócitos grande parte os grupos amina reage com o α-cetoglutarato para formar

glutamato, que por sua vez entra na mitocôndria libertando o grupo amina sob a forma de amónia. Nos outros tecidos a amónia formada é convertida em glutamina que é então enviada para o fígado onde penetra directamente na mitocôndria libertando amónia. Para que este processo seja rentável a glutamina e o glutamato são geralmente os dois aminoácidos mais abundantes em grande parte dos tecidos. No musculo esquelético os grupos amina em excesso são geralmente transferidos para o piruvato para formar alanina, outra molécula importante no transporte de aminoácidos para o fígado.

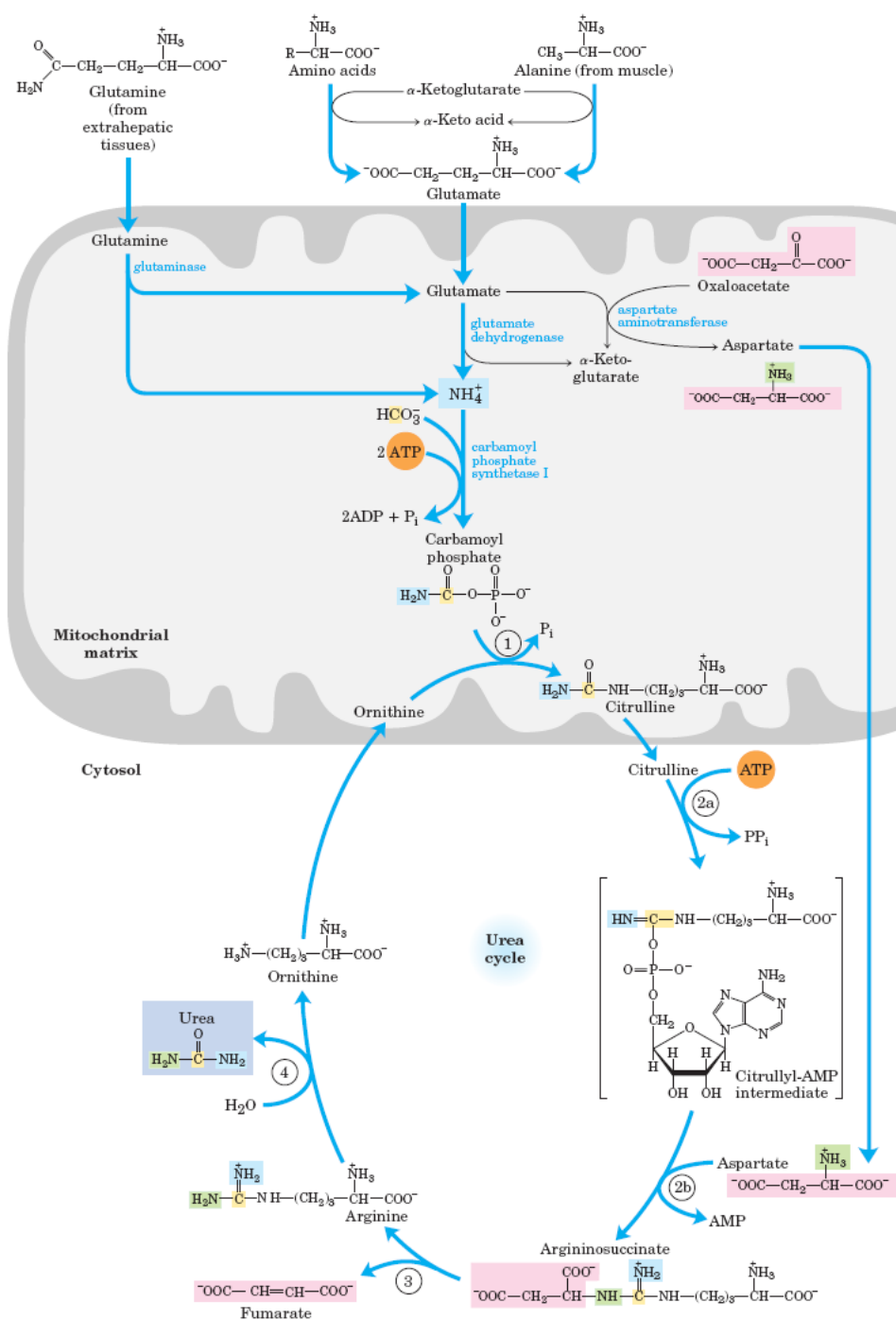
A excreção de cortisol promove a mobilização de aminoácidos dos musculos através da promoção da degradação de proteínas. No processo de mobilização sob a forma de alanina e glutamina dos musculos para o fígado, alguns destes aminoácidos são captados pelo rim resultando numa excreção excessiva de amónia. Quando um individuo sofre de acidose metabólica a glutamina é imediatamente enviada para os rins com fins excretórios de modo a poupar bicarbonato (formado no ciclo de Krebs e que funciona como tampão do sangue) e tentar desta forma contrariar a acidose.



Quando os aminoácidos atingem o fígado o primeiro passo do seu catabolismo é a remoção dos grupos amina por acção das enzimas transaminases onde o grupo amina de um aminoácido é transferido para o α-cetoglutarato libertando o seu respectivo cetó-ácido e glutamato como produtos. O efeito global da transaminação é recolher vários grupos amina de diferentes aminoácidos sob a forma de glutamato.

No fígado o glutamato entra na mitocôndria onde sofre desaminação oxidativa numa reacção catalizada pela glutamato-desidrogenase com libertação do grupo amina sob a forma de amónia preparada para a excreção. À actividade global da transaminase e da glutamato desidrogenase dá-se o nome de transdesaminação. Outro destino do glutamato é a reacção com o oxaloacetato proveniente do ciclo de Krebs com a formação de aspartato e α -cetoglutarato numa via denominada de transaminação. Assim no final da degradação dos aminoácidos o α -cetoglutarato foi regenerado e forma-se aspartato e amónia.

O aspartato e a amónia são utilizados posteriormente na síntese de ureia num processo em 5 passos (2 na mitocôndria e 3 no citosol dos hepatócitos) denominado de ciclo da ureia.



fosfato a ácido orótico) se dê em maior extensão levando a uma acumulação de orotato no sangue. Esta acumulação pode provocar uma maleita denominada de acidúria orótica, que é detectável pelo excesso de orotato na urina. O orotato é um precursor da síntese de pirimidinas.

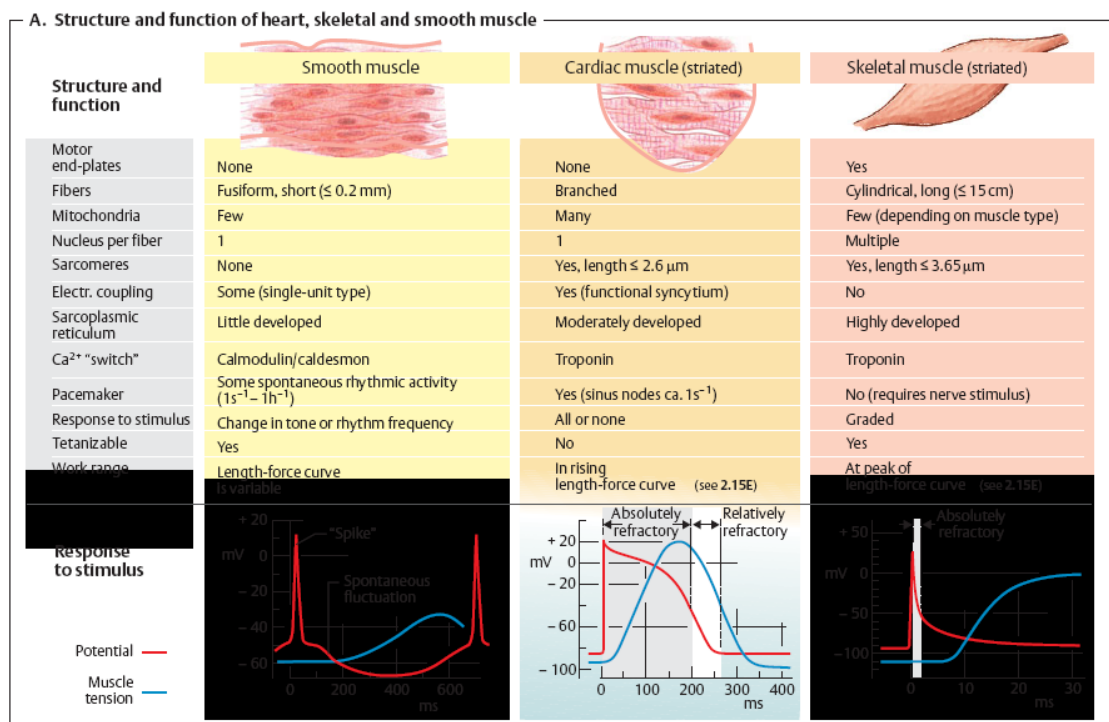
MECANISMO DA TOXICIDADE DA AMÔNIA

A ação da amônia sobre o cérebro faz-se sentir sobre a reação de passagem de α -cetoglutarato a glutamato promovendo não só este passo como também a passagem de glutamato a glutamina. O efeito global é portanto uma diminuição do nível de α -cetoglutarato (que leva a uma inibição do ciclo de Krebs e portanto a uma diminuição do nível de ATP nas células cerebrais) e de glutamato (que funciona como neurotransmissor) e a um aumento de glutamina que causa danos no tecido cerebral por um processo ainda desconhecido.

12 – MÚSCULO E MOVIMENTO

INTRODUÇÃO

Cerca de 40% do corpo humano é músculo esquelético e talvez outros 10% são músculo liso e músculo cardíaco. Alguns dos princípios básicos de contração aplicam-se a todos estes tipos diferentes de músculo.



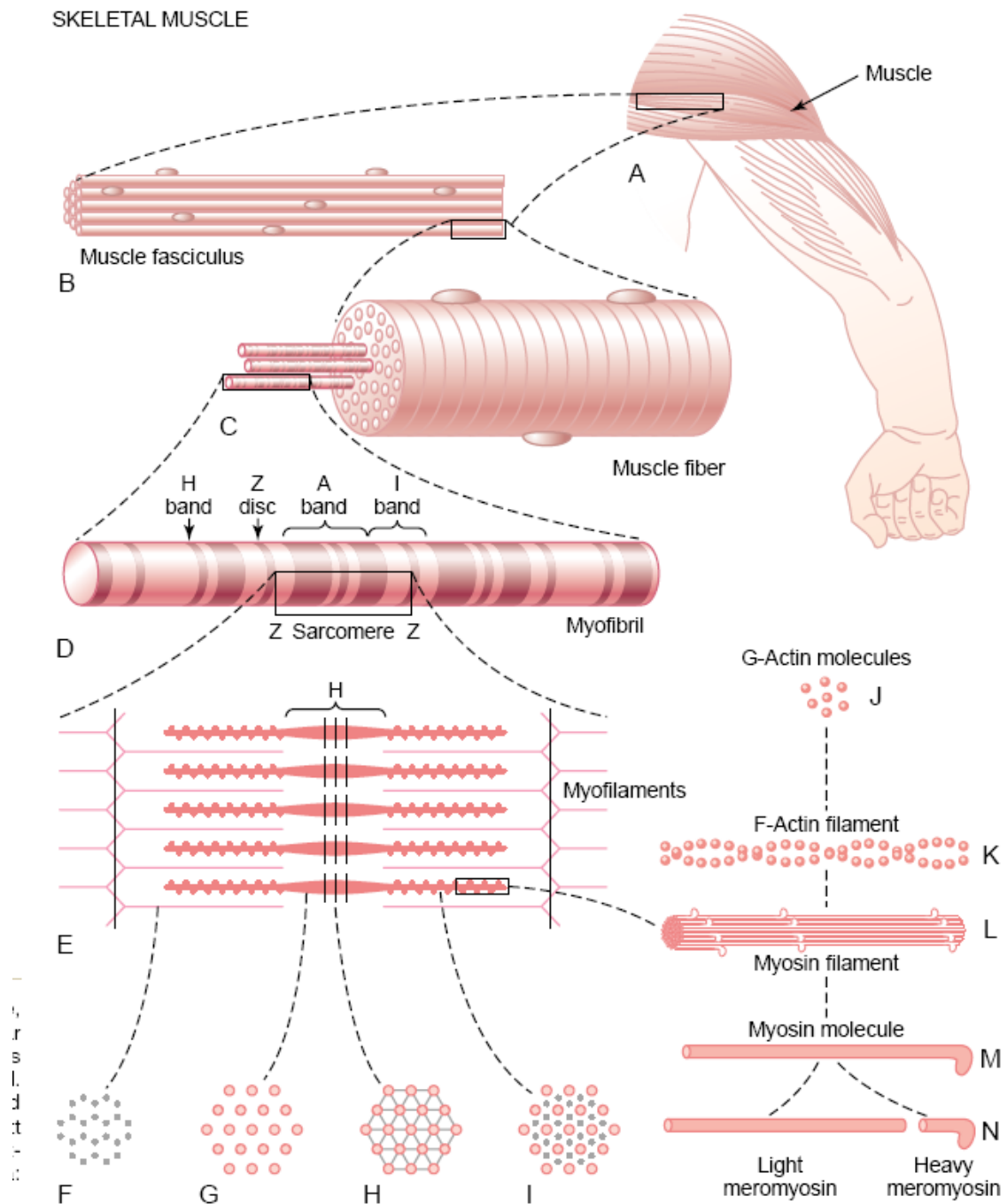
TIPOS DE MÚSCULO

MÚSCULO ESQUELÉTICO

Todos os músculos esqueléticos são compostos por numerosas fibras (unidade muscular) que podem ter um diâmetro entre 10 e 80 micrometros. Cada uma destas fibras é constituída por subunidades sucessivamente mais pequenas. Na maioria destes músculos, cada fibra estende-se por todo o

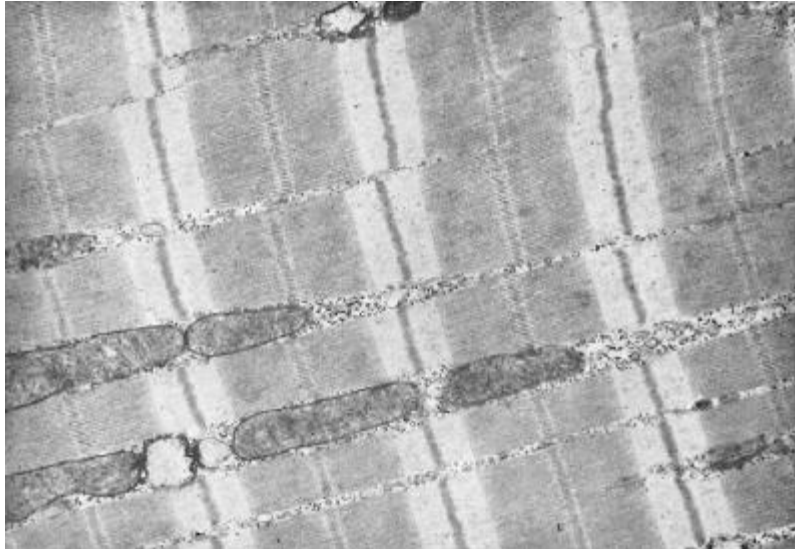
comprimento do músculo e, com a exceção de cerca 2% das fibras, cada fibra é estimulada por apenas um terminal nervoso, localizado a meio da fibra.

A envolver cada fibra existe uma membrana celular, o sarcolema, que consiste numa membrana plasmática e um revestimento exterior feito de uma camada fina de polissacarídeos que contem numerosas fibrilas de colagénio. Na extremidade da fibra muscular esta camada do sarcolema funde-se com uma fibra de tendão, que por sua vez unem-se em feixes para formar os tendões musculares, que se inserem depois nos ossos.

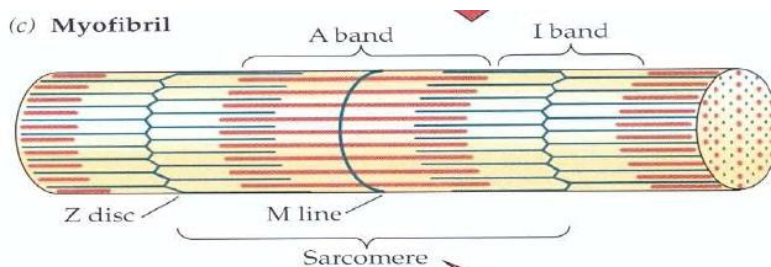


MIOFIBRILA, FILAMENTOS DE ACTINA E MIOSINA

Cada fibra muscular contém centenas de milhares de miofibrilas; cada uma destas é formada por cerca de 1 500 filamentos de **miosina** e 3 000 filamentos de **actina**, que são proteínas muito polimerizadas responsáveis pela contração do músculo (*ver figura acima*). A miosina e a actina são filamentos parcialmente interdigitados (intercalados horizontalmente) e provocam as zonas escuras e claras, conforme estão emparelhados ou não.

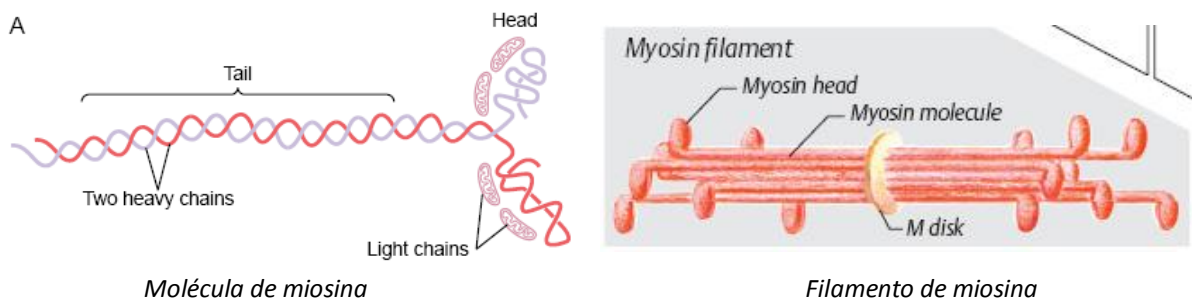


As bandas claras contêm apenas filamentos de actina e são chamadas **bandas I**, porque são isotrópicas à luz polarizada. As bandas escuras contêm tanto filamentos de miosina como as zonas terminais dos filamentos de actina, que se sobrepõem à miosina, e são chamadas **bandas A**, porque são anisotrópicas à luz polarizada. As zonas terminais da actina estão ligadas ao **disco Z** de onde se estendem em ambas as direcções para se intersectarem com a miosina. O disco Z é composto por proteínas filamentosas diferentes da actina e da miosina, atravessa toda a miofibrila longitudinalmente e liga as miofibrilas umas às outras ao longo da fibra muscular. Assim, todo o músculo apresenta bandas claras e escuras o que confere ao músculo esquelético e cardíaco a sua aparência estriada.

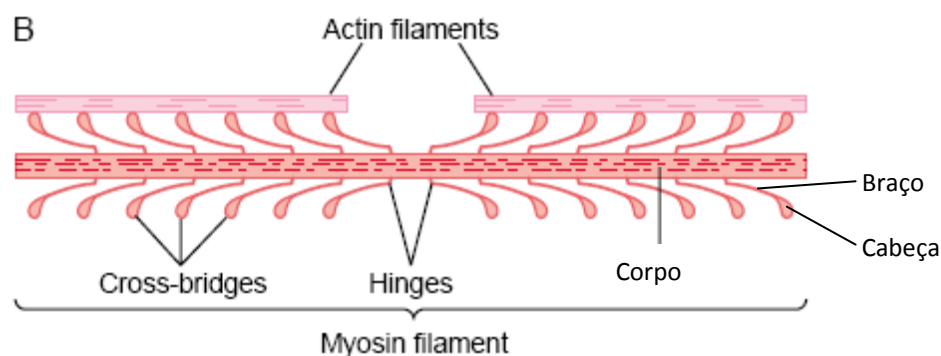


A porção de miofibrila que está entre dois discos Z sucessivos é chamada **sarcómero**. Quando o músculo está contraído, o comprimento do sarcómero é de cerca 2 micrometros. Nesta altura, os filamentos de actina estão completamente sobrepostos sobre a miosina e as pontas da actina quase se sobrepõem.

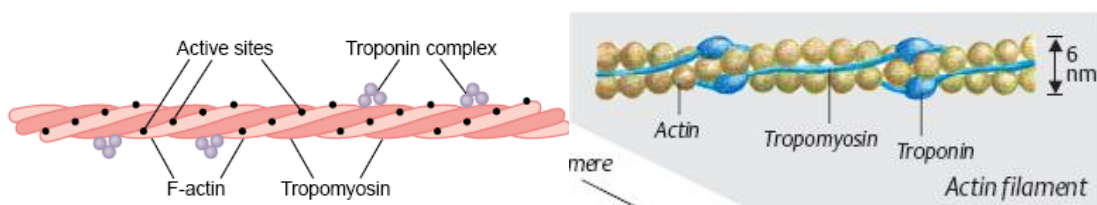
FALTA EXPLICAR A BANDA H E A LINHA M!!!



O **filamento de miosina (filamento espesso)** é composto por múltiplas moléculas de miosina, cada uma tendo um peso molecular de 480 000. A **molécula de miosina** é composta por seis cadeias polipéptidicas (**duas cadeias pesadas e quatro leves**). As duas cadeias pesadas enrolam-se em espiral e formam uma dupla-hélice que é chamada a **cauda da molécula de miosina**. Uma das pontas destas cadeias é dobrada bilateralmente numa estrutura polipeptídica globular, chamada a **cabeça da miosina**. Assim, há duas cabeças livres numa das extremidades da cadeia de dupla-hélice da molécula de miosina e há duas cadeias leves em cada uma das cabeças, que ajudam a controlar a função da cabeça durante a contracção muscular. O filamento de miosina é contituído por 200 ou mais moléculas individuais de miosina.



No corpo do filamento estão as caudas das moléculas de miosina agrupadas e viradas para fora ficam as cabeças dessas moléculas; parte do corpo sai com a cabeça, formando o **braço** da molécula. O conjunto dos braços e cabeças são os **"cross-bridges"**. O comprimento total do filamento da miosina é uniforme e quase exactamente 1,6 micrometros.



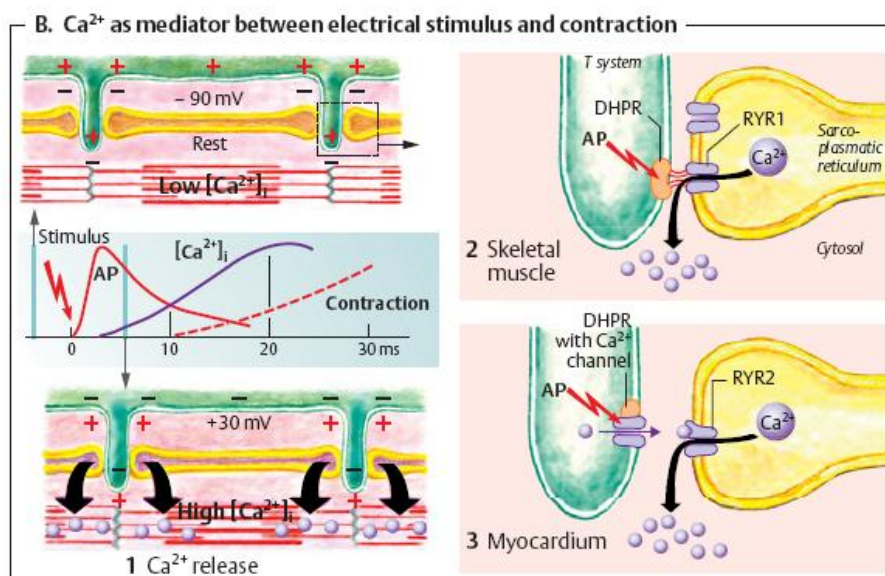
O **filamento de actina (filamento fino)** é composto por três componentes proteicos: actina, tromiosina e troponina. A "espinha dorsal" do filamento são duas moléculas da proteína actina-F enroladas da mesma forma que a cadeias pesadas da molécula de miosina. Cada cadeia da actina-F é composta por moléculas de actina G polimerizadas, que têm a si ligadas uma molécula de ADP, que se crêem ser os centros activos nos filamentos de actina com os quais as "cross-bridges" dos filamentos de miosina interagem para causar a contracção muscular. Estes centro activos estão intercalados, existindo um a cada 1,7 nanometros. Cada filamento de actina tem cerca de 1 micrometro de comprimento. As bases dos filamentos de actina estão inseridos fortemente nos discos Z; as extremidades dos filamentos projectam-se em ambas as direcções para se inserirem nos espaços entre as moléculas de miosina.

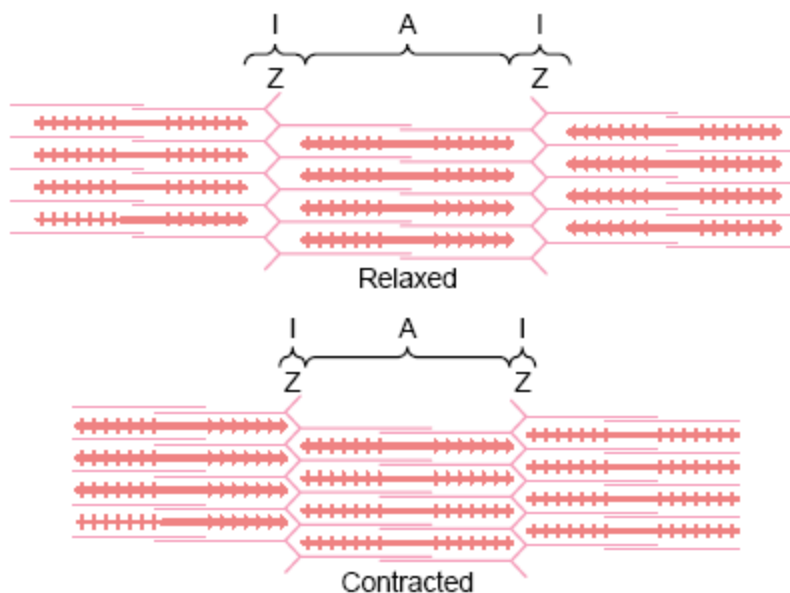
Os filamentos de actina também contêm outra proteína, a **tropomiosina**. Cada molécula destas tem um comprimento de 40 nanómetros e são enroladas em espiral à volta dos lados da hélice de actina F. No estado de repouso, as moléculas de tropomiosina estão no topo dos centros activos da actina, de modo a que não haja atracção entre os filamentos de actina e miosina para causar contracção.

Ligadas intermitentemente ao longo da tropomiosina encontra-se uma outra proteína, a **troponina**, que são complexos de três subunidades de proteínas fracamente ligadas, cada uma desempenhando um papel diferente na contracção. Uma das subunidades, a troponina I, tem uma forte afinidade com a actina, outra, a troponina T, pela tropomiosina, e uma terceira, a troponina C, por iões de cálcio. Este complexo é responsável por ligar a tropomiosina à actina e a forte afinidade com iões de cálcio inicia o processo de contracção.

CONTRACÇÃO – TEORIA DOS FILAMENTOS DESLIZANTES

1. Um potencial de acção viaja através do nervo motor para as suas extremidades nas fibras musculares;
2. Em casa extremidade, o nervo secreta uma pequena quantidade do neurotransmissor acetilcolina;
3. A acetilcolina actua numa área da membrana da fibra muscular para abrir os múltiplos canais “acetilcoligenados” por onde passam as proteínas que flutuam na membrana;
4. A abertura destes canais permite que grandes quantidades de iões sódio se difundam para o interior da membrana da fibra muscular, o que inicia um potencial de acção na membrana;
5. O potencial de acção viaja através da membrana da fibra da mesma forma que os potenciais de acção viajam através da membrana da fibra nervosa;
6. O potencial de acção depolariza a membrana muscular e muito do potencial eléctrico flui pelo centro da fibra muscular, que causa a libertação de grandes quantidades de iões de cálcio pelo retículo sarcoplasmático que estavam armazenados;
7. Os iões de cálcio iniciam forças atractivas entre os filamentos de actina e miosina, provocando o seu deslizamento, um sobre o outro, que é o processo de contracção;
8. Depois de uma fracção de segundo, os iões de cálcio são bombeados de volta para o retículo por uma membrana bombeador de iões cálcio, que permanecem armazenados no retículo até novo potencial de acção muscular; a remoção dos iões de cálcio das miofibrilas levam ao fim da contracção.



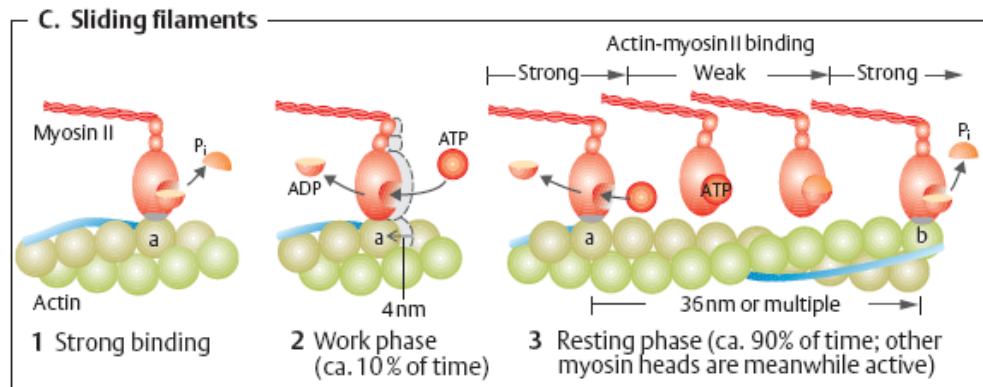


No estado relaxado (figura em cima), as extremidades dos filamentos de actina que se estendem de dois discos Z sucessivos, quase não se sobrepõem; inversamente, no estado contraído, estes filamentos são empurrados para dentro, em direcção à miosina, de modo a que se sobrepõem na sua capacidade máxima. Os discos Z estão o mais próximo possível das extremidades dos filamentos de miosina. Assim, a contracção muscular ocorre num mecanismo de deslizamento de filamentos. Mas o que causa este deslizamento? É causado por forças geradas por interacções das “cross-bridges” da miosina com a actina. Sob condições de repouso, estas forças estão inactivas, mas quando ocorre um potencial de acção, causa a libertação de iões cálcio que rapidamente envolvem as miofibrilas. Este iões activam as forças entre os filamentos de miosina e actina e a contracção começa. No entanto, é necessária energia para o processo de contracção proceder. Esta energia vem das ligações energéticas do **ATP**, que é degradado em adenosina difosfato (ADP) para libertar essa energia.

Um filamento puro de actina sem a presença do complexo troponina-tropomiosina (mas na presença de iões magnésio e ATP) liga-se imediata e fortemente com as cabeças das moléculas de miosina. Se o complexo referido é adicionado ao filamento de actina, a ligação entre a miosina e a actina não ocorre. Assim, crê-se que os centros activos do filamento de actina normal do músculo relaxado são inactivados ou fisicamente cobertos pelo complexo. Consequentemente, os centros não se podem ligar às cabeças dos filamentos de miosina para causar contracção. Antes de a contracção acontecer, o efeito inibidor do complexo troponina-tropomiosina deve ser ele próprio inactivado. Este mecanismo não é conhecido, mas uma teoria impõe-se: quando os **iões de cálcio** se combinam com a troponina C, cada uma destas pode ligar-se fortemente com quatro iões, o complexo da troponina sofre, supostamente, uma transformação conformacional que pode empurrar a molécula de tropomiosina e move-a para o espaço entre as duas moléculas de actina. Isto “destapa” os centros activos da actina, permitindo que estes atraiam as cabeças da miosina e que a contracção prossiga. Mesmo sendo um mecanismo hipotético, este processo enfatiza que a relação normal entre o complexo troponina-tropomiosina e a actina é alterada pelos iões de cálcio, que permitem a contracção.

Assim que o filamento de actina fica activo pelos iões de cálcio, as cabeças da miosina são atraídas para os centros activos da actina, e isto, de alguma forma, leva à contracção. Embora o mecanismo preciso

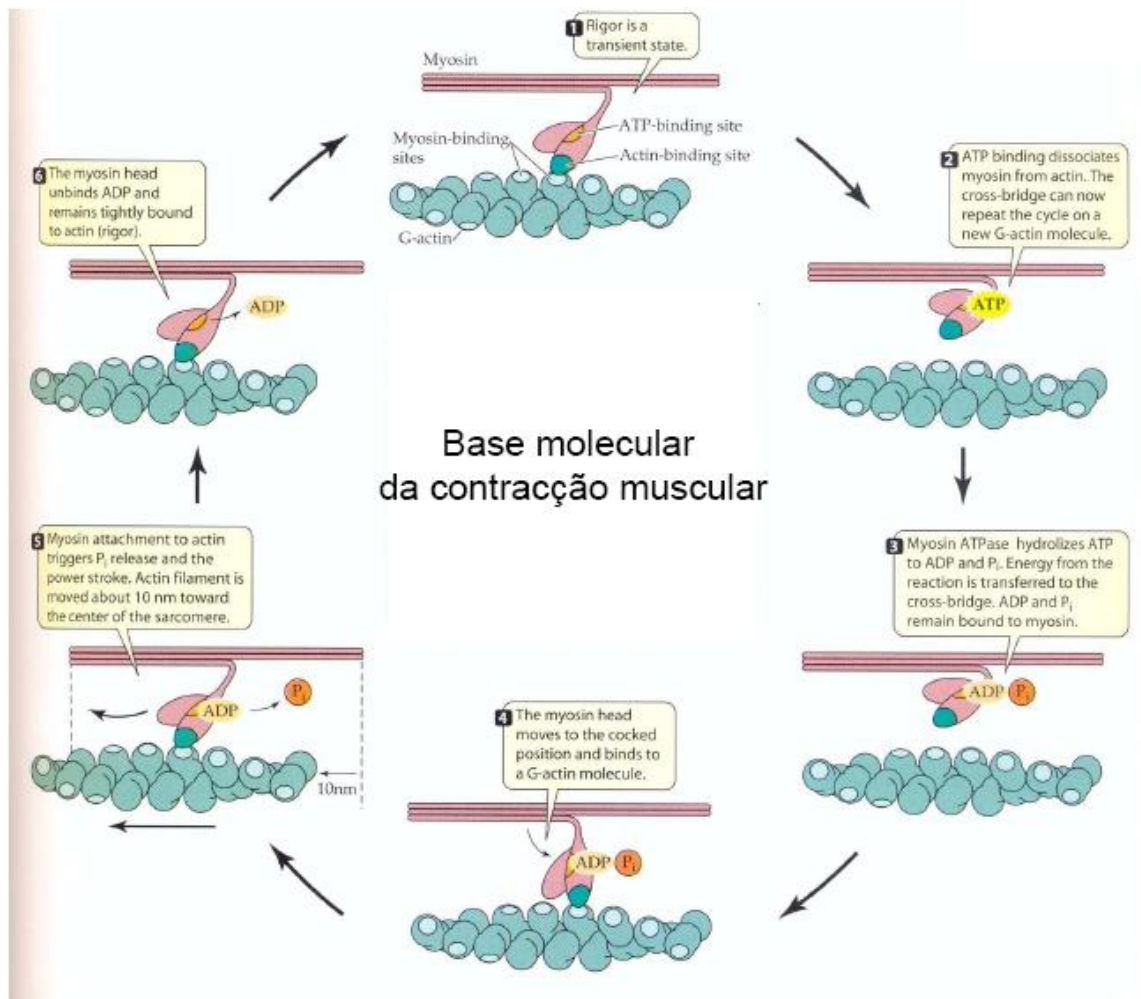
pelo qual esta interacção causa a contracção é parcialmente teórico, uma hipótese para a qual existe provas é a teoria “walk-along” (deslizamento).



Nesta teoria, as cabeças da miosina ligam-se e desligam-se do filamento de actina. A miosina puxa a actina. Depois, imediatamente a seguir a esse deslizamento, a miosina separa-se da actina.

O mecanismo tem como fonte de energia a molécula de ATP, e opera da seguinte forma:

- Antes da contracção, as cabeças da miosina ligam-se com o ATP. A actividade da ATPase na miosina hidroliza imediatamente o ATP, deixando os seus produtos, ADP e ião fosfato, ligados à cabeça. Neste momento, a conformação da cabeça é tal que se estende perpendicularmente em direcção da actina, embora ainda não se ligue.
- Quando ao complexo troponina-tropomiosina se ligam iões de cálcio, os centros activos do filamento de actina são descobertos e, então, as cabeças de miosina ligam-se à actina.
- A ligação entre a cabeça da miosina e o centro activo da actina provoca alterações profundas nas forças intermoleculares entre a cabeça e o braço da miosina, e este novo alinhamento de forças leva a que a cabeça se aproxime mais do braço e leve consigo a actina (arrastamento).
- Quando a cabeça da miosina se inclina, o ADP e o P_i libertam-se, que estavam ligados. No sítio da ligação do ADP liga-se uma nova molécula de ATP, o que causa a libertação da cabeça à actina.
- Assim que a cabeça se liberta da actina, a nova molécula de ATP é hidrolizada para começar um novo ciclo, a cabeça volta a sua posição perpendicular, pronta para dar mais um “passo”.
- O processo continua até que os filamentos de actina puxem o disco Z para as extremidades da miosina ou até a carga no músculo se torne demasiado alta para ser suportada.



ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO

O fenómeno de acoplamento excitação-contração está intimamente relacionado com a unidade motora, estrutura constituída pela fibra nervosa invaginada sobre a superfície da fibra muscular, mas sem entrar em contacto com a membrana plasmática da fibra. A este distanciamento de cerca de 20, 30 nm dá-se o nome de espaço sináptico. A unidade motora encontra-se coberta por uma ou mais células de Schwann que a isolam dos fluidos circundantes.

Na terminação do axónio da célula nervosa, encontram-se muitas mitocôndrias fornecedoras de ATP para a síntese de um neurotransmissor, a acetilcolina, responsável pela excitação da membrana da fibra muscular. Este composto é produzido no citoplasma e é rapidamente absorvido em pequenas vesículas sinápticas, localizadas no final da terminação. No espaço sináptico encontram-se grandes quantidades da enzima acetilcolinesterase, capaz de destruir a acetilcolina poucos milissegundos depois de ela ter sido libertada das vesículas sinápticas.

Quando um potencial de acção atinge a terminação do axónio, abrem-se canais de sódio presentes na membrana, permitindo a difusão de iões cálcio para o interior do axónio, cuja presença parece provocar a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana neuronal, libertando o seu conteúdo para o espaço sináptico, através de um processo de exocitose.

À superfície da fibra muscular existem uma série de receptores da acetilcolina, localizados precisamente nas regiões próximas das terminações dos axónios. Estes receptores são nada mais nada menos que canais com diâmetro suficiente para permitir a passagem de importantes iões positivos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Iões negativos não passam através deste canal devido à sua natureza fortemente electronegativa que os repele. O principal objectivo da entrada de iões positivos é provocar um potencial de acção que se espalhará ao longo de toda a membrana muscular, causando a contracção muscular. Agora é possível compreender a necessidade de remover rapidamente a acetilcolina do espaço sináptico, uma vez que enquanto ela permanecer lá vai continuamente mantendo os canais abertos, podendo provocar a re-excitação do músculo.

A fibra muscular esquelética é tão larga que os potenciais de acção que percorrem a superfície não afectam o seu interior, o que impede que se atinja o máximo de contracção. Para resolver este problema existem os tubos T, tubos transversais que atravessam a fibra de um lado ao outro, a partir da membrana celular, transportando o potencial de acção. Estes tubos T ramificam-se, formando planos e são, eles mesmos, extensões da membrana celular, possuindo no seu lúmen fluido extracelular. Graças a estes tubos, é possível ocorrer o acoplamento excitação-contracção já que o potencial pode chegar à vizinhança imediata das miofibrilas, libertando iões de cálcio que provocarão a contracção.

O retículo sarcoplasmático desempenha também um papel muito importante neste acoplamento. O retículo é um sistema especializado endomembranoso excitável, constituído por duas partes principais: as cisternas terminais, que estão em contacto com os Tubos T, e os tubulos longitudinais que rodeiam todas as superfícies das miofibrilas contrácteis. Uma das principais características do retículo sarcoplasmático é o excesso de iões cálcio que possuem no interior das suas vesículas tubulares, os quais são libertados aquando da passagem de um potencial de acção. A ligação entre o Tubo T e o retículo sarcoplasmático é realizado por duas estruturas, o DHPR e o RyR. A alteração conformacional que o DHPR sofre na presença de uma corrente eléctrica permite a abertura dos canais de cálcio RyR, permitindo a libertação destes iões para o exterior do retículo.

MUSCULO ESQUELÉTICO INTEIRO

Quando um músculo se contrai à sempre um músculo antagónico que se distende. Para além disso, não é só a parte contráctil que contribui para a contracção do músculo; a zona dos tendões e o tecido conjuntivo também participam na contracção.

A resposta mecânica de uma fibra muscular, de uma unidade motora ou mesmo da totalidade do músculo a um impulso nervoso é designada de resposta espasmódica ou contracção espasmódica.

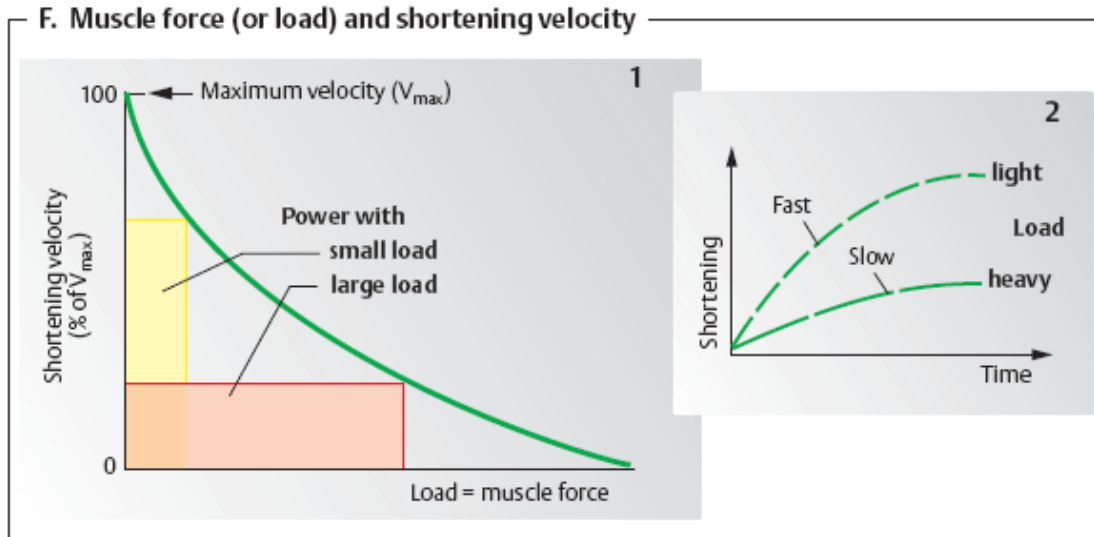
As contracções musculares podem ser divididas em dois tipos principais: isométrica, isotónica e tónica.

Na contracção isométrica, não há variação do comprimento do músculo (por exemplo, segurar um objecto sem o mover); na contracção isotónica a tensão do músculo mantém-se constante apesar da variação de comprimento; a contracção tónica subdivide-se em concêntrica (há estiramento dos elementos elásticos e a parte contráctil encurta) e excêntrica (há distensão da parte contráctil e dos elementos elásticos). Estas são as contracções ideais, mas, na prática, a maioria das contracções são misturas destes tipos.

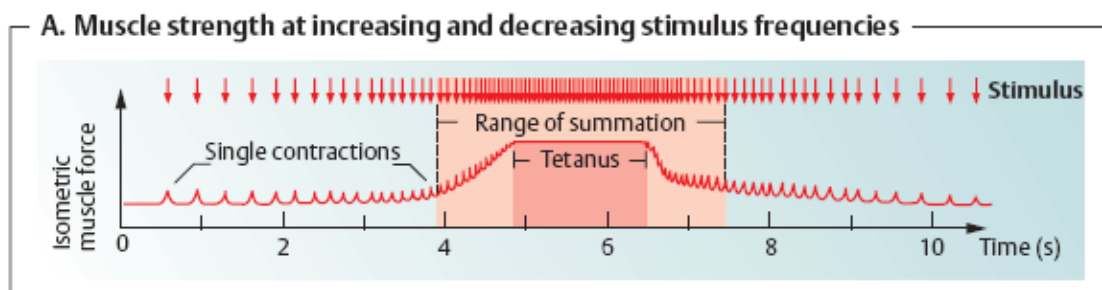
O período de latência consiste no atraso registado entre a chegada do potencial de acção à unidade motora e o momento em que tem início o registo de tensão. Este intervalo dura poucos milissegundos e corresponde o tempo necessário para que ocorram os processos de acoplamento excitação/contracção

e para que a tensão seja transmitida desde os elementos contrácteis até ao exterior. Este período é superior na contração isotónica do que na contração isométrica.

RELAÇÃO CARGA-VELOCIDADE

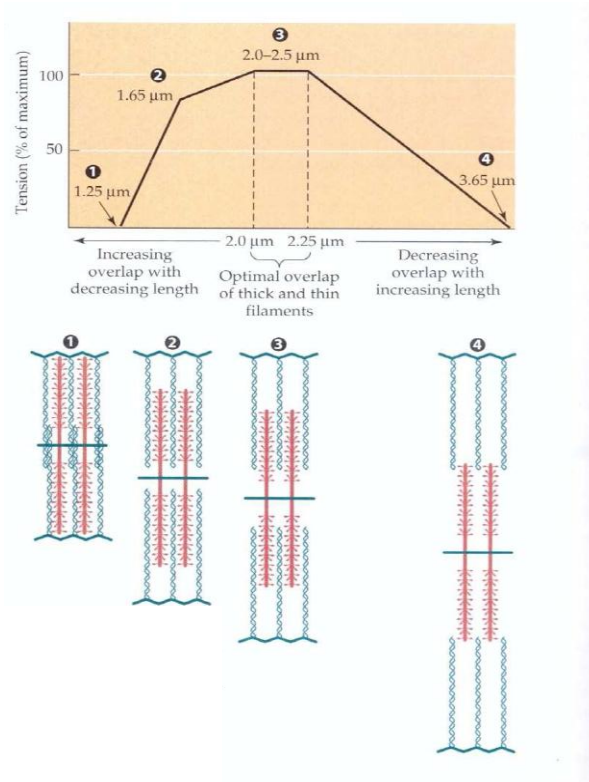


A força desenvolvida pelo músculo diminui com o aumento da velocidade de encurtamento. Esta característica do músculo implica que o valor máximo de força desenvolvida pela contração muscular dá-se quando não ocorre deslocamento, ou seja, em contrações isométricas. Igualmente se deduz que a velocidade máxima de encurtamento do músculo é realizada quando este se contrai sem resistência externa. Pensa-se que a diminuição da velocidade se deve ao facto de a reacção de “desligamento” das cabeças de actina e de miosina se tornar mais lenta com o aumento da carga.



A contração dos músculos esqueléticos dá-se em consequência da chegada à junção neuromuscular de uma sequência de impulsos, fazendo da contração fisiológica das unidades motoras uma contração dita tetânica. Quando a frequência de impulsos é muito elevada, a tensão realizada pelo músculo é superior, comparativamente com quando os impulsos são isolados (dá-se uma soma da resposta). Quando a frequência de impulsos é tão grande que o músculo não tem tempo para regressar ao estado de relaxamento, ele fica constantemente contraído (tétano).

Relação Força-Comprimento



Esta relação descreve a variação da quantidade de força que é produzida por um músculo ou por uma fibra muscular isolada em função do seu estado de comprimento. O gráfico apresenta claramente uma região de produção máxima de força, que se estende entre um comprimento dos sarcómeros entre os 2,0 e os 2,2 μm . Para comprimentos superiores a 2,2 μm , a tensão produzida decresce progressivamente, vindo a anular-se quando o sarcómero ultrapassa os 3,65 μm . Quando a fibra muscular sofre um encurtamento para valores abaixo dos 2,0 μm , a força decresce igualmente, tornando-se a perda mais acentuada a partir dos 1,67 μm . A interpretação e justificação da relação entre comprimento do sarcómero e tensão produzida têm sido feitas com base no modelo do miofilamento deslizante. Deste modo, a variação da tensão à medida que se altera o comprimento do sarcómero reflecte a sobreposição entre os miofilamentos contrácteis, da qual se deduz que o número de pontes cruzadas que é possível estabelecer e a quantidade de força que é possível gerar.

A tensão desenvolvida pela contracção é proporcional à área transversal do músculo. Por sua vez, o trabalho do músculo é proporcional ao comprimento do músculo e ao encurtamento ocorrido. Daqui se deduz que, para a mesma área transversal e o mesmo estímulo, o trabalho do músculo maior é superior, se bem que a força realizada é igual para um músculo maior ou mais pequeno.