

Aula 7

COENZIMAS E VITAMINAS

META

Apresentar ao aluno as coenzimas e vitaminas, suas estruturas e sua atividade catalítica no organismo.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:
saber o que são vitaminas, quais vitaminas originam coenzimas e quais as suas funções no organismo vivo, assim como o seu mecanismo de ação.

PRÉ-REQUISITOS

Aula 06 de enzimas, química orgânica II.

André Luís Bacelar Silva Barreiros
Marizeth Libório Barreiros

INTRODUÇÃO

Olá aluno, na aula anterior você foi apresentado às enzimas e viu que elas catalisam as reações de nosso metabolismo. Entretanto, o número e tipo de reações que as enzimas podem efetuar estão limitados pela estrutura das cadeias laterais de aminoácidos, que permitem catálise ácida, catálise básica e catálise nucleofílica. Quando acompanhadas de um íon metálico como cofator podemos acrescentar a catálise por coordenação. Para efetuar reações diferentes destas, as enzimas necessitam de uma molécula orgânica denominada de coenzima. Essa coenzima, em conjunto com a enzima pode efetuar reações mais diversificadas, como oxidações e reduções, descarboxilação, transferência de grupos com um, dois ou mais carbonos e isomerizações. São portanto uma classe fundamental de biomoléculas que devemos estudar para compreender as reações que ocorrem nos organismos vivos.

Vamos começar então? Mãos a obra!

DESENVOLVIMENTO

As vitaminas podem ser divididas em duas classes com base na sua solubilidade. As vitaminas A, D, E e K são lipossolúveis, enquanto que as vitaminas B e C são hidrossolúveis. Todas as coenzimas provêm de vitaminas, mas nem todas as vitaminas originam coenzimas. Das vitaminas lipossolúveis, apenas a vitamina K origina coenzima. Já nas hidrossolúveis apenas a vitamina C não origina coenzima. Na Tabela 1 temos um resumo das vitaminas, suas coenzimas e a reação que estas catalisam.

Tabela 1 – Vitaminas, coenzimas e suas reações.

Vitaminas	Coenzimas	Reações Catalisadas
Vitamina A – Retinol	-	-
Vitamina B1 – Tiamina	Tiamina Pirofosfato (TPP)	Transferências de 2C
Vitamina B2 – Riboflavina	FAD, FMN	Oxidação
	FADH ₂ , FMNH ₂	Redução
Vitamina B3 – Niacina	NAD ⁺ , NADP ⁺	Oxidação
	NADH, NADPH	Redução
Ácido Lipóico	Lipoato	Oxidação
	Diidrolipoato	Redução
Vitamina B5 – Ácido Pantotênico	Coenzima A (CoASH)	Transferências de acila
Vitamina B6 – Piridoxina	Fosfato de Piridoxal (PLP)	Descarboxilação
		Transaminação
		Racemização
		Ruptura da lig. C _α -C _β
		α,β-Eliminação
		α,β-Substituição
Vitamina B7 – Biotina (Vitamina H)	Biotina	Carboxilação
Vitamina B9 – Ácido Fólico	Tetrahydrofolato (THF)	Transferências de 1C
Vitamina B12 – Cobalamina	Coenzima B12	Isomerização
Vitamina C – Ácido Ascórbico	-	-
Vitamina D - Colecalciferol	-	-
Vitamina E – Tocoferol e Tocotrienol	-	-
Vitamina K – Filoquinona e Menaquinona	Vitamina KH ₂	Carboxilação

VITAMINA A - RETINOL

A vitamina A (Figura 1) é lipossolúvel e na prática poderia ser classificada como um lipídio. Sua biossíntese segue a regra do isopreno que vocês irão estudar no capítulo 9, sendo que ela se origina da quebra de alguns carotenóides (tetraterpenos), como por exemplo, o β -caroteno e o licopeno (Figura 2). Dos cerca de 600 carotenóides conhecidos existentes na natureza, apenas 50 originam vitamina A, sendo denominados de pró-vitamina A.

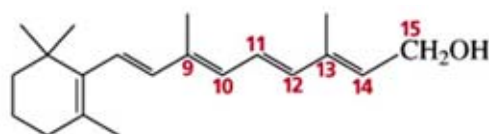


Figura 01 - Vitamina A - Retinol.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 26, pg. 503 (modificada pelo autor).

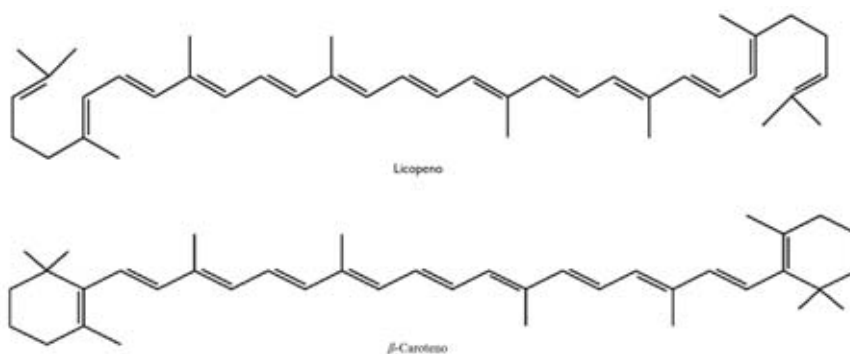


Figura 02 - Alguns carotenóides.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 26, pg. 502 (modificada pelo autor).

Os carotenóides podem ser encontrados em frutas e verduras, principalmente os amarelos, vermelhos ou alaranjados como tomate, cenoura, pimentão, abóbora, manga entre outros. Já o retinol é encontrado na forma de ésteres graxos em vísceras (fígado, coração, etc), peixes, leite e derivados (queijo, manteiga, iogurte) e ovos. Apesar de não gerar coenzima, a vitamina A é importantíssima na química da visão. No fundo do olho, na retina, existem as células cônicas e as células bastonetes. Enquanto as cônicas são responsáveis pela visão das cores, os bastonetes são responsáveis pela visão sob condições de luz fraca. Nas células bastonetes o retinol é oxidado à 11Z-retinal e em seguida forma uma ligação imina com a proteína opsina, através de um resíduo de Lys formando assim a rodopsina. Ao receber luz a rodopsina isomeriza a ligação 11Z (*cis*) para 11E (*trans*), enviando um impulso elétrico para o cérebro, onde é interpretado como uma imagem. A rodopsina então se desestabiliza liberando o 11E-retinal e restaurando

a opsina (Figura 3). Portanto, a deficiência de vitamina A na alimentação causa a chamada cegueira noturna, que é a dificuldade de enxergar em ambientes de baixa iluminação.

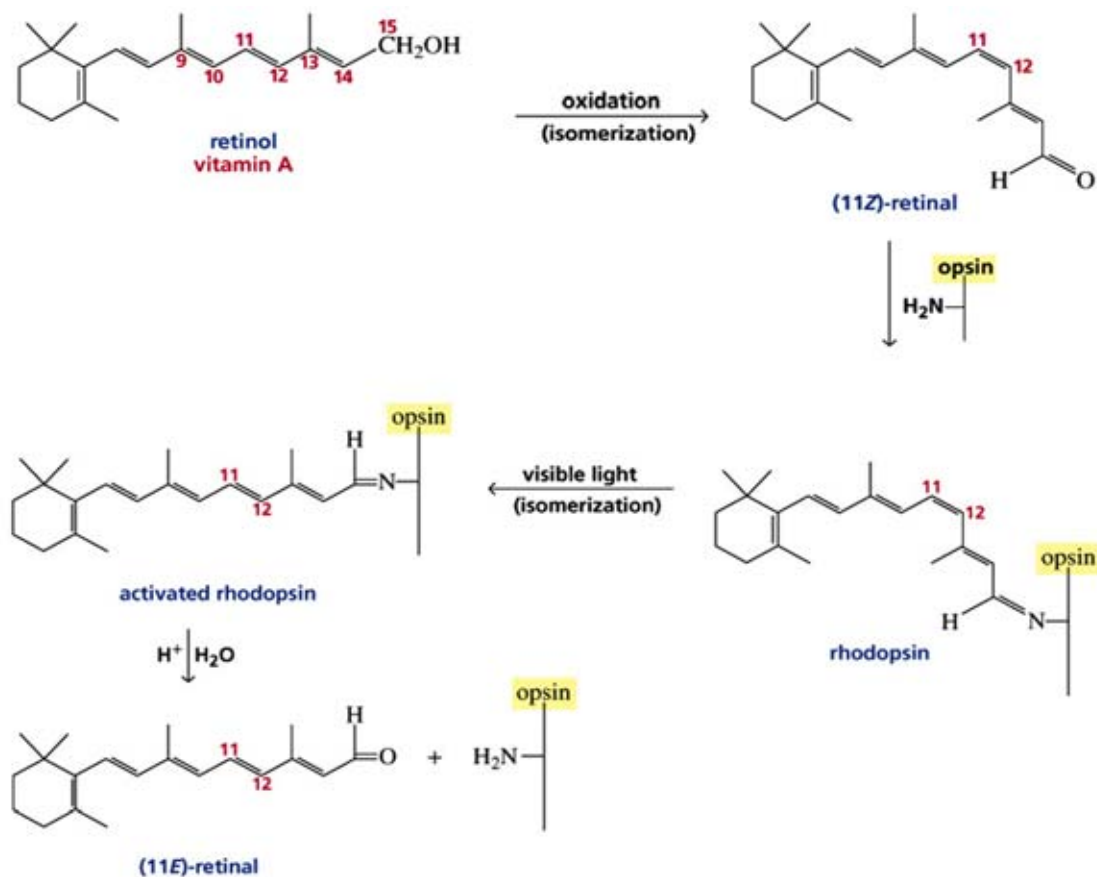


Figura 03 - Mecanismo da química da visão.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 26, pg. 503.

VITAMINA B1 – TIAMINA

A vitamina B1 foi a primeira vitamina a ser descoberta por dois médicos Christiaan Eijkman e Frederick Hopkins. Eles estavam nas Índias Orientais em 1886 para investigar as causas de uma doença chamada beribéri e perceberam que os frangos alimentados apenas com arroz branco desenvolviam a mesma doença que os humanos, mas quando alimentados com ração ou arroz integral os sintomas desapareciam. Perceberam então que a doença estava relacionada a deficiência de uma substância presente no arroz integral. Mais tarde essa substância foi isolada, e por seu caráter de amina foi denominada vitamina, uma amina vital para a saúde. Nem todas as vitaminas possuem o grupamento amina, mas o nome pegou e é utilizado até hoje (Figura 4).

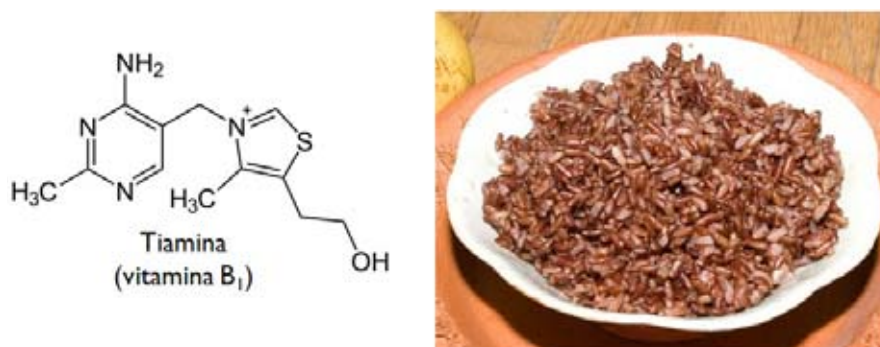


Figura 04 - Tiamina e sua principal fonte, a casca de arroz.
 Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Tiamina>

A forma ativa da tiamina é a coenzima denominada de pirofosfato de tiamina ou TPP (Figura 5). A TPP catalisa reações de transferência de fragmentos de dois carbonos de uma molécula para outra. A TPP contém em sua estrutura um anel tiazólico, cujo hidrogênio ligado ao carbono imínico possui $pK_a = 12,7$, sendo relativamente ácido. Essa acidez se deve a estabilização do carbânion formado pela carga positiva do nitrogênio adjacente (Figura 6).

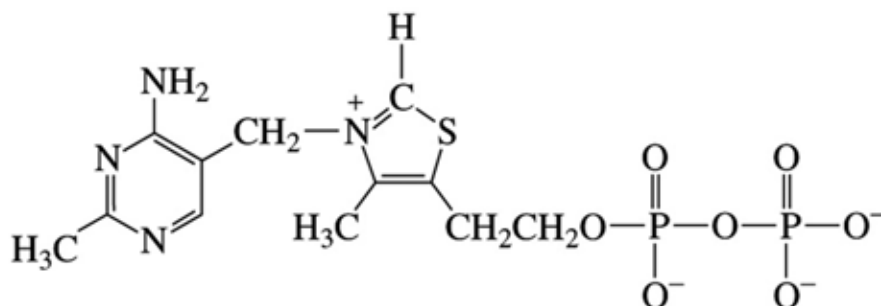


Figura 05 - Pirofosfato de Tiamina (TPP).
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 460.

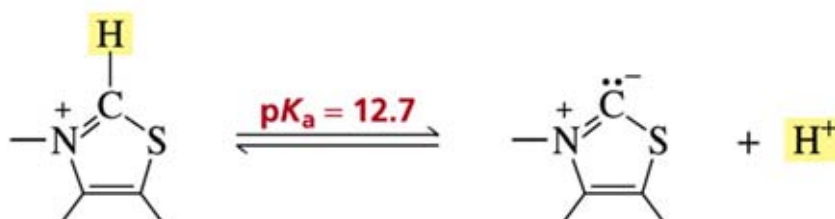


Figura 06 - Acidez do anel tiazólico.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 461.

Uma enzima que utiliza a TPP é a piruvato-descarboxilase. Na reação catalisada por esta enzima o carbânion da TPP é o nucleófilo que ataca o grupamento cetona do α -cetoácido. Em seguida ocorre uma descarboxilação e o fragmento de dois carbonos permanece ligado à TPP e é estabilizado por ressonância. A transferência desse grupo de dois carbonos para um hidrogênio ácido forma o acetaldeído e regenera o carbânion da TPP (Figura 7).

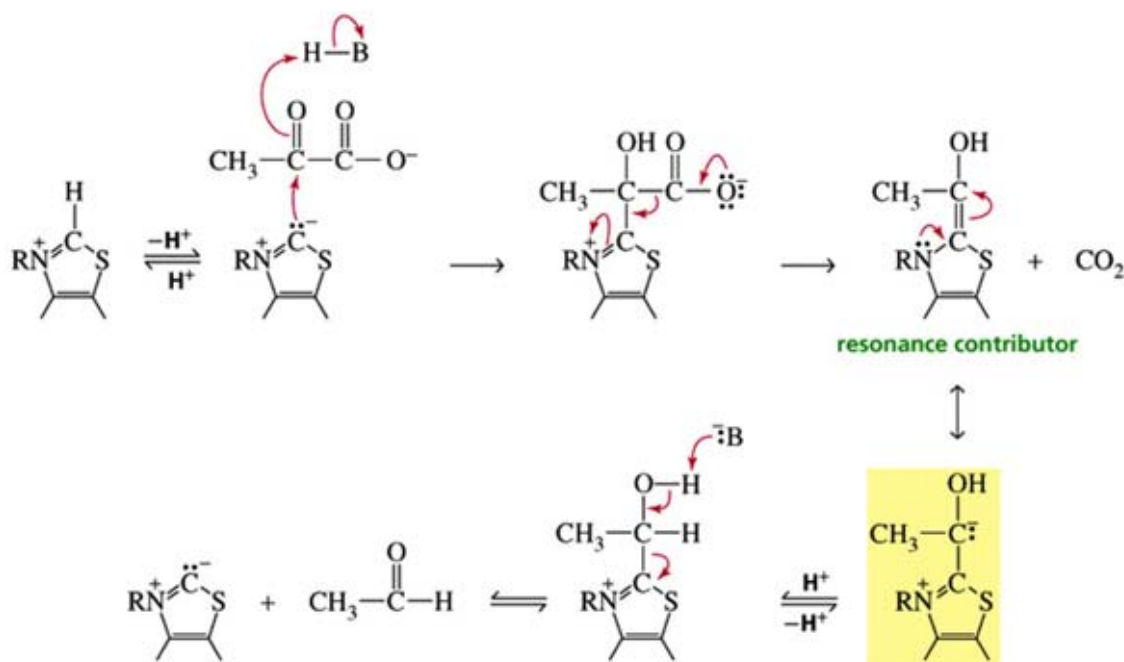


Figura 07 - Mecanismo da TPP.

Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 461.



ATIVIDADES

Mecanismo da TPP

Proponha um mecanismo de ação da enzima acetolactato-sintase que utiliza a TPP para ligar duas moléculas de piruvato.

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

O início do mecanismo é exatamente igual à piruvato-descarboxilase, com a TPP agindo como nucleófilo, adicionando na carbonila de cetona do piruvato, e ocorrendo então a descarboxilação. O fragmento de dois carbonos permanece ligado à TPP e é estabilizado por ressonância. Entretanto, o acceptor desse fragmento não será o hidrogênio ácido e sim uma outra molécula de piruvato. O carbânion adiciona à carbonila cetônica do α -cetoácido, e esta captura um hidrogênio ácido da enzima se convertendo em álcool, que é nosso produto o acetolactato, e regenerando a TPP.

VITAMINA B2 – RIBOFLAVINA

A flavina é uma substância heterocíclica aromática de coloração amarela-brilhante. Ao se ligar a uma molécula de ribitol (ribose reduzida) ela é denominada de riboflavina ou vitamina B2. A vitamina B2 pode ser encontrada no leite e seus derivados, folhas verde-escuras e vísceras (Figura 8). A deficiência de riboflavina causa inflamação na pele.

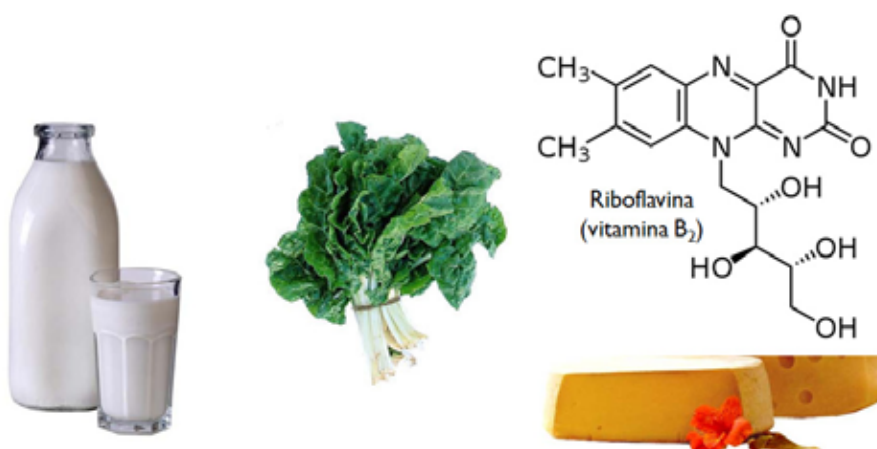


Figura 08 - Riboflavina e suas fontes.
Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Riboflavina>

A riboflavina dá origem a duas coenzimas: o dinucleotídeo de flavina e adenina (FAD) e o mononucleotídeo de flavina (FMN) (Figura 9). Ambas estão envolvidas no mecanismo de reações de oxidação e de redução quando nas formas $FADH_2$ e $FMNH_2$. Mas existem outras coenzimas como o NAD^+ e $NADP^+$ e seus respectivos $NADH$ e $NADPH$ que também participam de reações de oxidação e redução, então com saber quando utilizar

o NAD^+ e quando utilizar o FAD? O NAD^+ está sempre envolvido em oxidações e reduções de alcoóis e compostos carbonílicos como aldeídos, cetonas, ésteres e ácidos carboxílicos. Todas as outras classes de reações de oxidação e redução utilizam o FAD ou FMN.

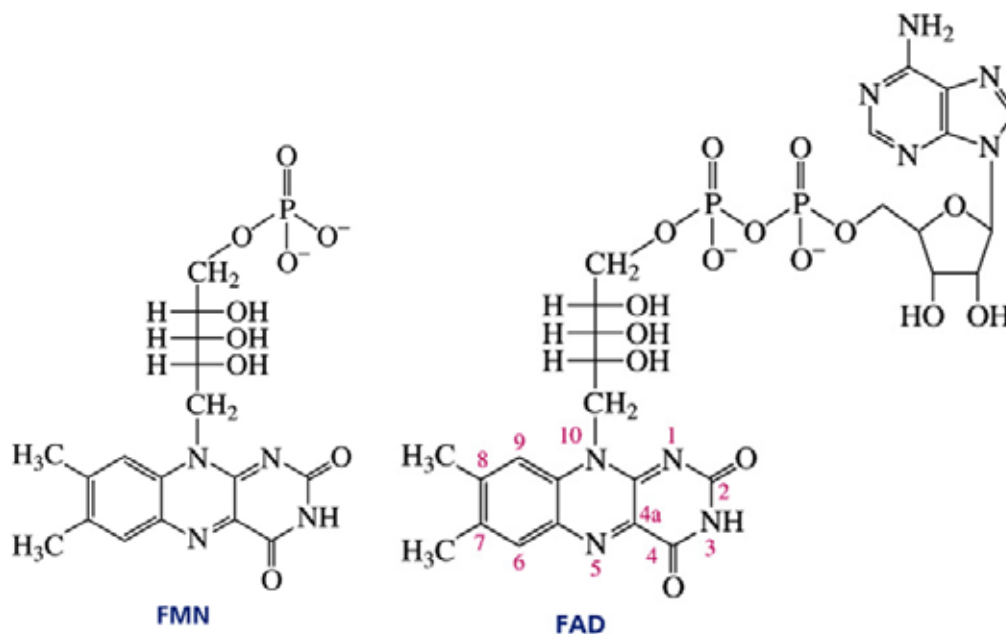


Figura 09 - FAD e FMN.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 457.

Todo o mecanismo de oxidação/redução ocorre no anel flavina, sendo que sua forma oxidada apresenta a coloração amarela devido à conjugação, enquanto que a forma reduzida é menos colorida (Figura 10). O mecanismo pode variar um pouco, envolvendo um ataque inicial de um nucleófilo à posição C-4 do anel flavínico, como é o caso na oxidação do diidrolipoato (Figura 11), ou atacando o N-5 como no caso da enzima aminoácido-oxidase (Figura 12). Entretanto sempre envolve a captura de hidrogênio pelo anel flavina na oxidação, e a doação de hidreto pelo anel flavina na redução.

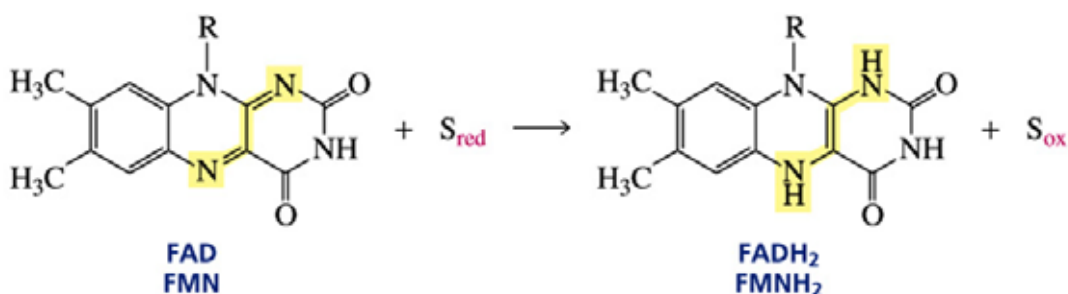
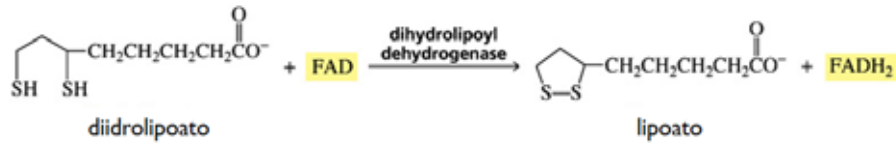


Figura 10 - Anel flavina oxidado e reduzido.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 458.

▶ Diidrolipoil-desidrogenase



▶ Mecanismo

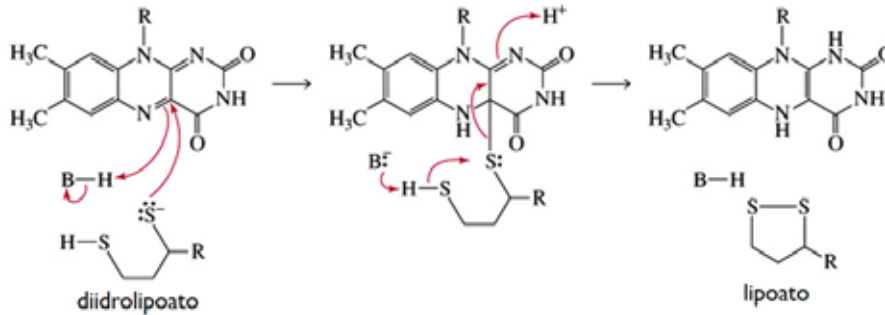
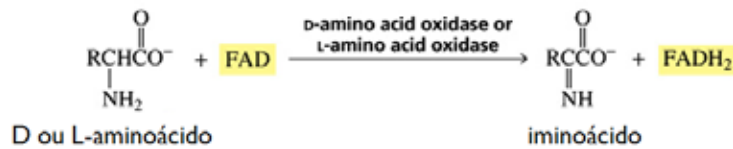


Figura 11 - Mecanismo da diidrolipoil-desidrogenase.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 458.

▶ D ou L-aminoácido oxidase



▶ D ou L-aminoácido oxidase - Mecanismo

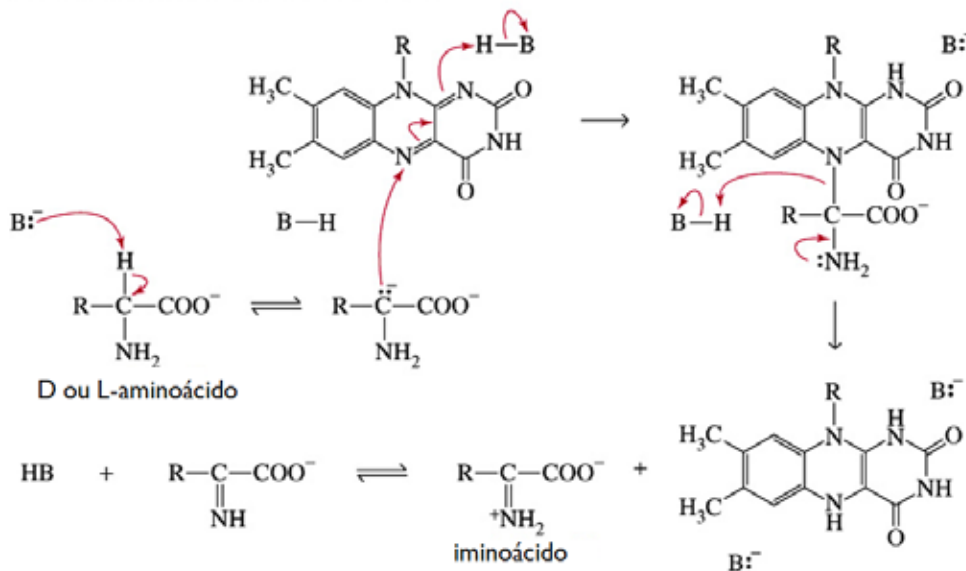


Figura 12 - Mecanismo da L-aminoácido-oxidase.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 459.

VITAMINA B3 – NIACINA

A niacina ou vitamina B3 é sintetizada pelo nosso organismo em pequena quantidade a partir do triptofano (Trp), entretanto não em quantidade suficiente para atender às nossas necessidades. É necessário portanto ingerir niacina ou niacinamida em nossa dieta. Ela está presente principalmente em produtos de origem animal com fígado, frango, carne, leite e ovos (Figura 13). A sua deficiência causa uma doença chamada pelagra, que inicia como uma dermatite, evoluindo para insanidade e podendo levar a óbito.



Figura 13 - Niacina e suas fontes.
Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Niacina>

As suas coenzimas são o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD⁺) e o fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADP⁺), cuja única diferença é o fosfato na posição 2' da ribose (Figura 14).

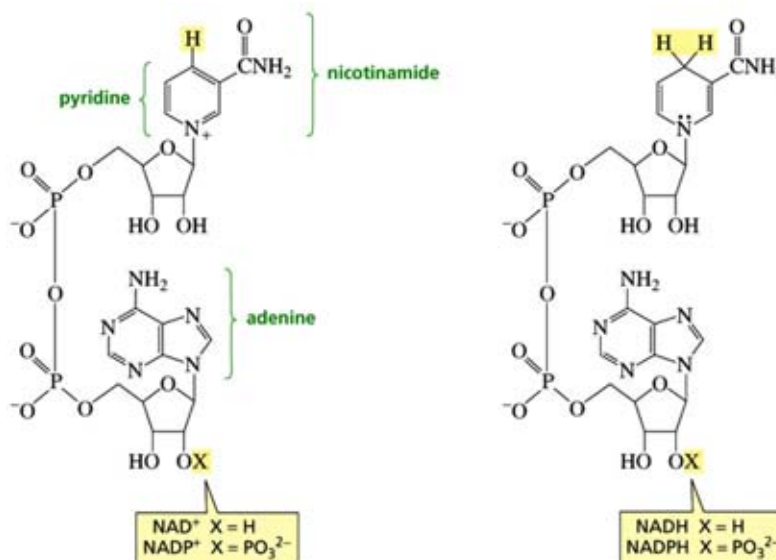


Figura 14 - NAD⁺, NADP⁺, NADH e NADPH.
Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 452.

O NAD^+ e o NADP^+ são agentes oxidantes, eles capturam um íon hidreto (H^-) do substrato, que é adicionado à posição C-4 do anel piridínico (Figura 15). O restante da molécula serve apenas para ligar a coenzima na posição apropriada da enzima. Já o NADH e o NADPH são agentes redutores, funcionando com doadores de hidreto para o substrato (Figura 16). Eles atuam em reações de oxidação e redução que envolvam alcoóis ou compostos carbonílicos.

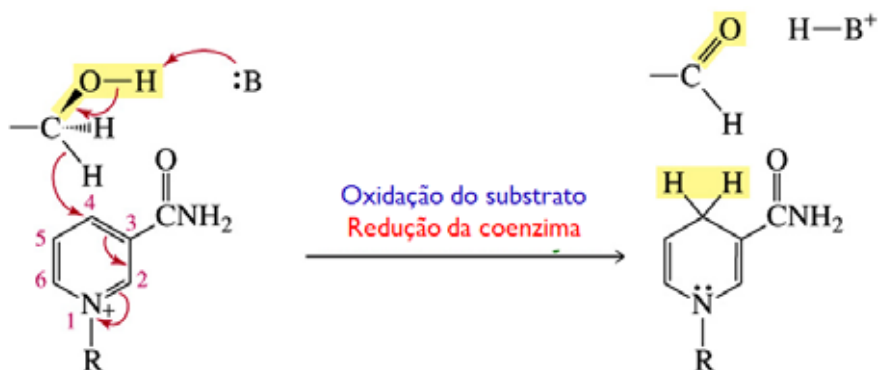


Figura 15 - Mecanismo da oxidação promovida pelo NAD^+ ou NADP^+ .

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 454.



Figura 16 - Mecanismo da redução promovida pelo NADH e NADPH .

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 455.



ATIVIDADES

Álcool desidrogenase

A enzima álcool desidrogenase atua na última etapa da fermentação alcoólica, convertendo o acetaldeído em etanol. Sabendo que essa enzima utiliza o NADH como coenzima, proponha um mecanismo para esta reação.

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

O acetaldeído precisa ser reduzido para ser convertido em etanol, logo o NADH funcionará como um doador de hidreto para o substrato. No momento que o NADH doa o hidreto, este é um nucleófilo que se adiciona à carbonila do acetaldeído. A ligação π carbono-oxigênio é rompida e o oxigênio captura um hidrogênio ácido (H^+) de um resíduo de aminoácido no sítio ativo da enzima.

VITAMINA B5 – ÁCIDO PANTOTÊNICO

O ácido pantotênico ou vitamina B5 é encontrado principalmente na carne vermelha e em grãos integrais (Figura 17). Sua estrutura é precursora da coenzima A (CoASH), cuja principal função no organismo é transportar e ativar grupos acila. A CoASH é composta e adenosina monofosfato (AMP), pantotenato e um resíduo de cisteína (Cys) descarboxilado (Figura 18).

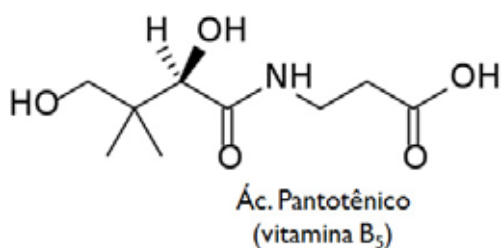


Figura 17 - Ácido pantotênico e suas fontes.

Fonte: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/69/Pantothenic_acid_structure.svg/249px-Pantothenic_acid_structure.svg.png

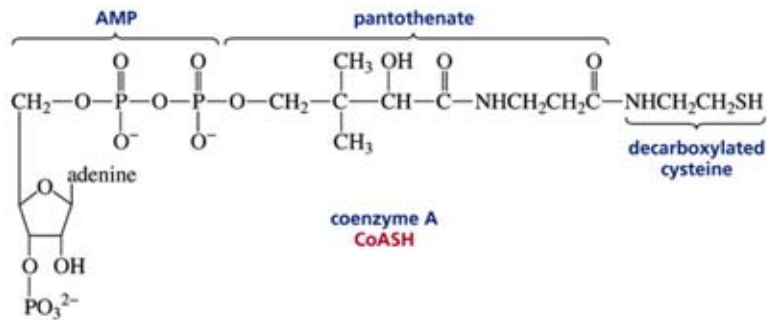


Figura 18 - Coenzima A (CoASH).
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 463.

Em meio fisiológico os ácidos carboxílicos encontram-se ionizados na forma de carboxilato. Essa forma é carregada negativamente, o que inibe a aproximação dos nucleófilos. A coenzima A resolve este problema convertendo o carboxilato em um tioéster, que são muito mais reativos. Um exemplo é a enzima piruvato-desidrogenase, ela converte o piruvato em acetil-CoA utilizando como coenzimas a TPP, o lipoato e a CoASH (Figura 19). A TPP atua da mesma forma que na piruvato-descarboxilase, entretanto, não transfere o acetato para o H⁺ e sim para o lipoato. O lipoato por sua vez transfere o acetato para a CoaSH numa reação de transesterificação, formando a acetil-CoA. O lipoato é regenerado pelo FAD e o FADH₂ é regenerado pelo NAD⁺.

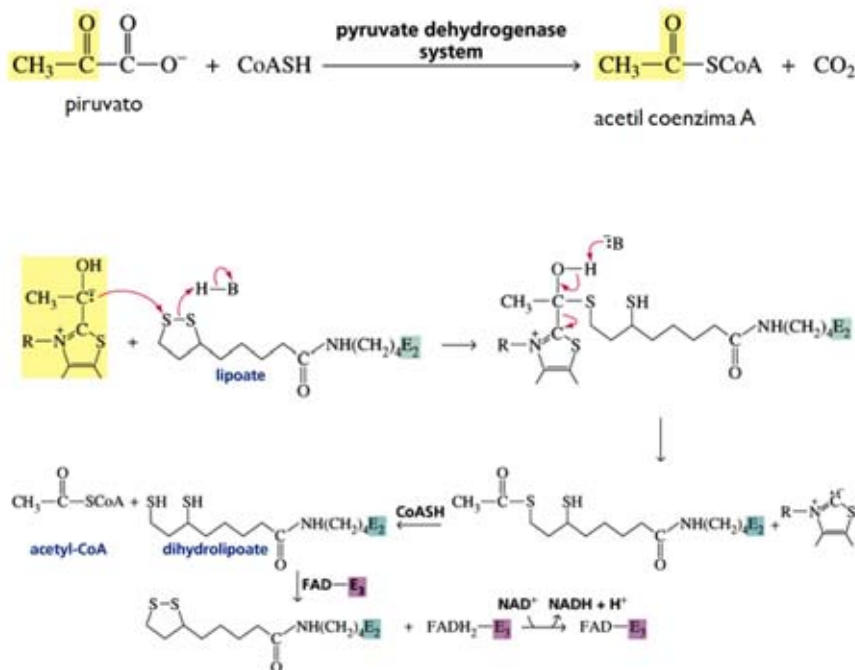


Figura 19 - Mecanismo da piruvato-desidrogenase.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 463.

VITAMINA B6 – PIRIDOXINA

A piridoxina ou vitamina B6 é encontrada em maiores quantidades na carne, grãos integrais, nozes, castanhas e banana (Figura 20). A sua deficiência causa anemia, sendo que em casos mais graves pode causar ataques de epilepsia e morte.

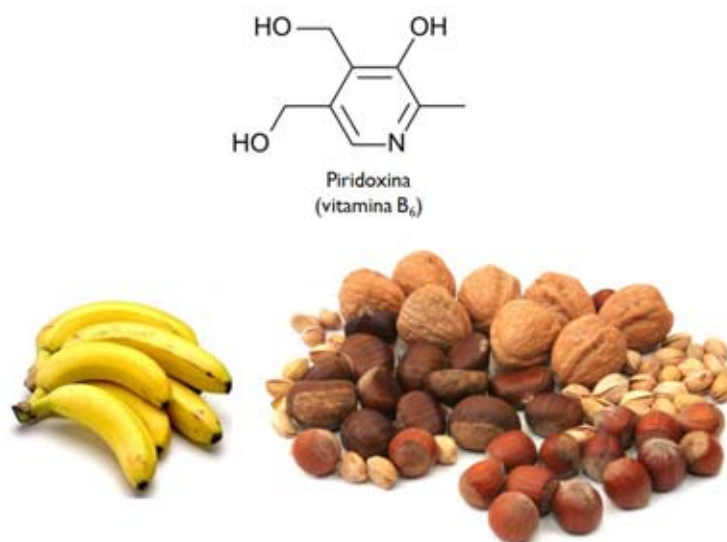


Figura 20 - Legenda: Piridoxina e suas fontes.

Fonte: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/ff/Pyridoxine_structure_ver2.svg/750px-Pyridoxine_structure_ver2.svg.png

A sua coenzima é o fosfato de piridoxal (PLP), um aldeído da piridina que encontra-se sempre ligado a um resíduo de Lys da enzima, por meio de uma ligação imina (Figura 21).

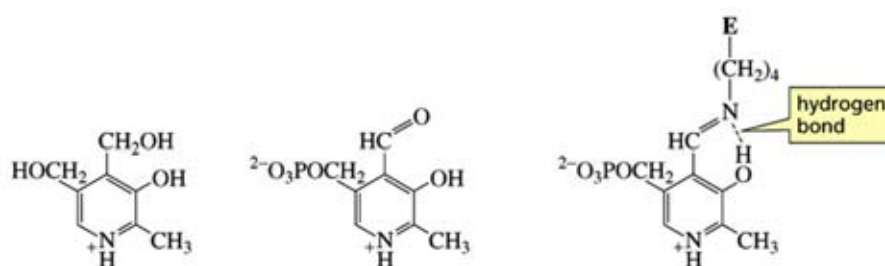


Figura 21 - Piridoxina, fosfato de piridoxal e PLP ligada à enzima.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 467.

A PLP é uma enzima muito utilizada em reações que envolvem aminoácidos. Ela catalisa reações de descarboxilação, transaminação, racemização, quebra da ligação $C_{\alpha}-C_{\beta}$, e α,β -eliminação. Como ela pode catalisar tantas reações diferentes num mesmo substrato que é o aminoácido? Isto irá de-

pendar da conformação assumida pelo aminoácido quando ligado à PLP. Inicialmente o aminoácido se liga à PLP por uma reação de transaminação, onde a imina inicial da PLP com o resíduo de Lys é rompida e se forma uma nova imina com o aminoácido (Figura 22). A nova imina formada possui giro livre na ligação C_α-N, o que permite três conformações nas quais os orbitais da ligação a ser rompida encontrem-se paralelos aos orbitais p do sistema conjugado. Assim, quando a ligação é rompida o orbital p vazio resultante é estabilizado pela sobreposição com os orbitais p do sistema conjugado da PLP, estabilizando assim o intermediário. Desta maneira as ligações que podem ser rompidas são: C_α-H, C_α-COO⁻ e C_α-R (Figura 23).

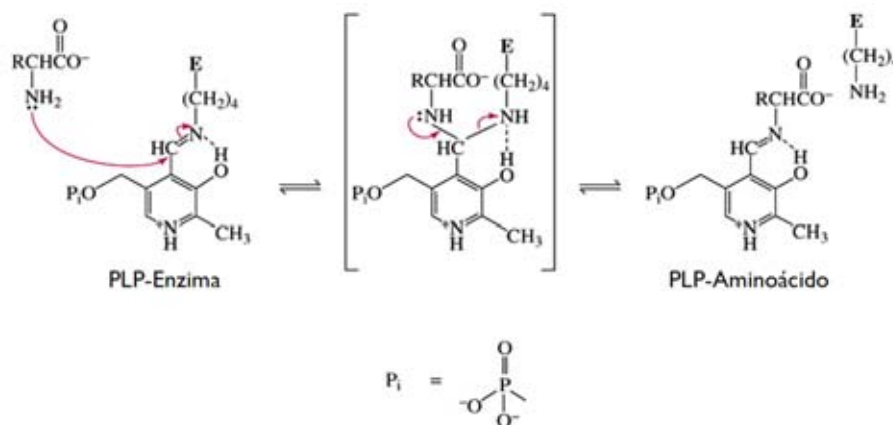


Figura 22 - Reação de transaminação.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 468.

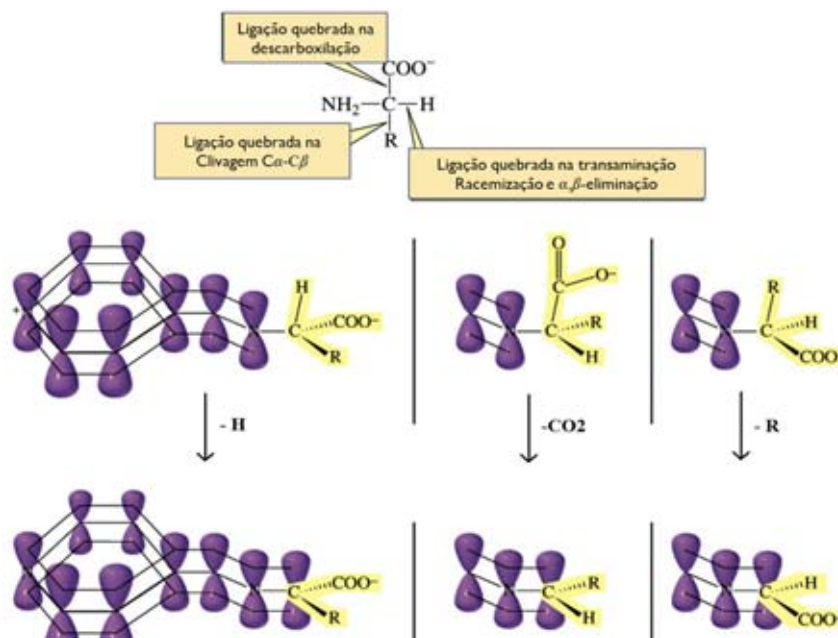


Figura 23 - Sítios de quebra e conformações da PLP ligada ao aminoácido.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 473 (modificada).

Na reação de descarboxilação é a ligação $C_{\alpha}-COO^{-}$ que é rompida, logo o carboxilato encontra-se paralelo ao sistema p conjugado. O par de elétrons do oxigênio forma nova ligação π com o carbono, liberando CO_2 , sendo que isso só é possível porque os elétrons da ligação $C_{\alpha}-COO^{-}$ são deslocalizados no sistema conjugado, quebrando a aromaticidade do anel piridínico. A captura de um hidrogênio ácido de outro resíduo de aminoácido no sítio ativo retoma a aromaticidade do anel, e uma reação de transaminação regenera a PLP-enzima e libera o aminoácido descarboxilado (Figura 24).

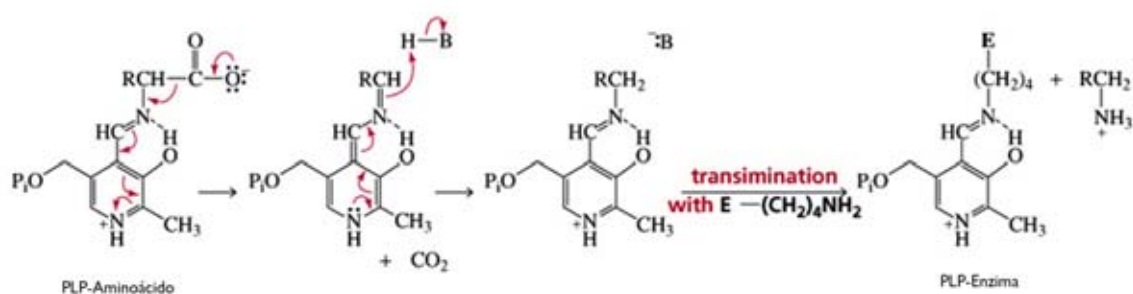


Figura 24 - Mecanismo da descarboxilação de aminoácidos pela PLP.
 Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 469.

Na reação de transaminação, etapa comum ao metabolismo de todos os aminoácidos, é a ligação $C_{\alpha}-H$ que é rompida pela captura do H_{α} por um resíduo de aminoácido de caráter básico no sítio ativo. Novamente o par de elétrons de ligação rompida é deslocalizado através do sistema p conjugado, rompendo a aromaticidade do anel piridínico. Ao retomar a aromaticidade pela captura de um hidrogênio ácido da enzima, é formada nova imina entre $C_{\alpha}=N$, que ao ser hidrolizada converte o aminoácido em α -cetoácido e conserva o grupo funcional NH_2 ligado na PLP formando a piridoxamina. A reação pode ser revertida transferindo o grupo NH_2 para outro α -cetoácido, realizando desta forma a transaminação. A PLP faz o papel de transportador do grupo amino (Figura 25).

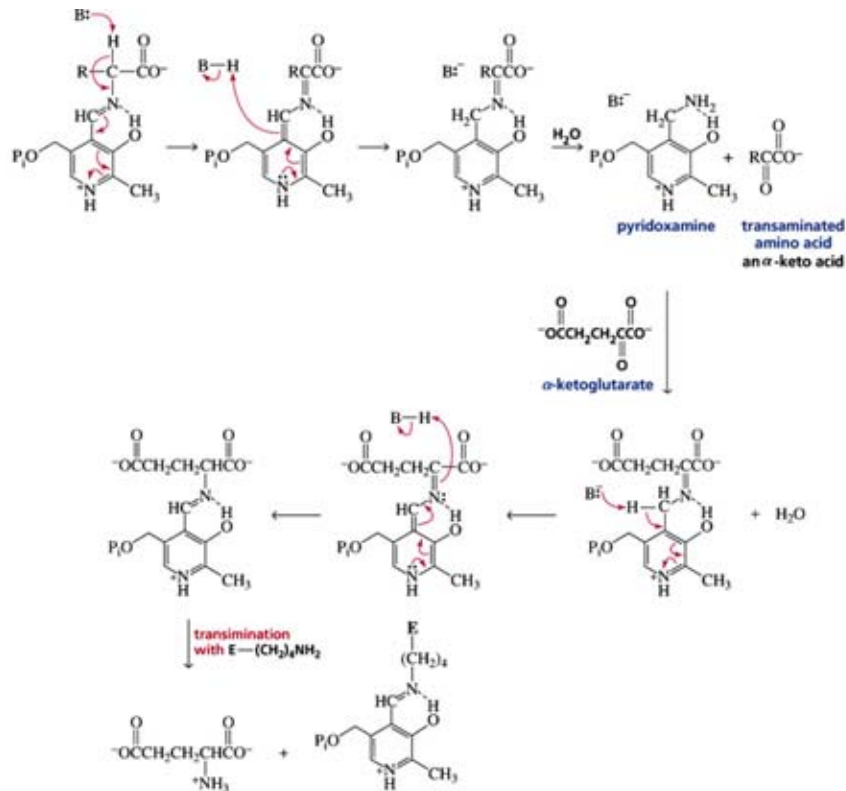


Figura 25 - Mecanismo da transaminação catalisado pela PLP.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 469-470.

Outra reação que ocorre com a quebra da ligação $C_{\alpha}-H$ é a racemização. Nela o hidrogênio é capturado por um resíduo básico de aminoácido no sítio ativo da enzima e o par de elétrons é deslocalizado pelo sistema p conjugado da PLP. O C_{α} que era sp^3 e apresentava estereoquímica S é convertido em sp^2 , perdendo sua estereoquímica. Ao recapturar o hidrogênio ácido, sua entrada pode se dar por ambos os lados do plano da ligação sp^2 , o que gera uma mistura em igual quantidade dos isômeros R e S, ocorrendo portanto uma racemização (Figura 26).

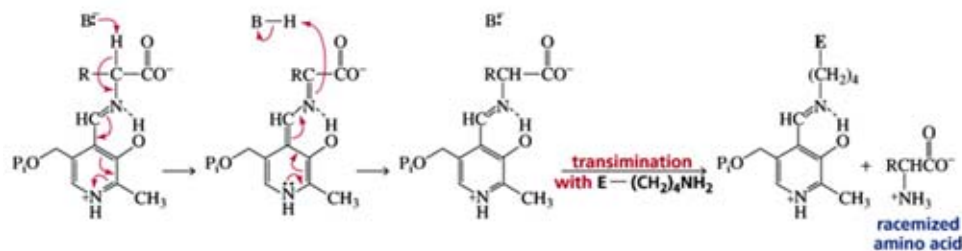


Figura 26 - Mecanismo da racemização catalisado pela PLP.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 472.

Um exemplo de quebra da ligação $C_{\alpha}-C_{\beta}$ ocorre com os aminoácidos Ser e Thr. Nesta reação um resíduo de aminoácido básico da enzima captura o hidrogênio da hidroxila, formando o aldeído e quebrando a ligação $C_{\alpha}-C_{\beta}$. O par de elétrons da ligação é estabilizado através da deslocalização pelo sistema p conjugado da PLP. Em seguida é capturado um hidrogênio de um resíduo ácido. A transiminação libera como produto o aminoácido glicina. Quando o substrato é a Ser, o aldeído liberado é o formaldeído, que é logo capturado pelo tetraidrofolato (THF) (Figura 27).

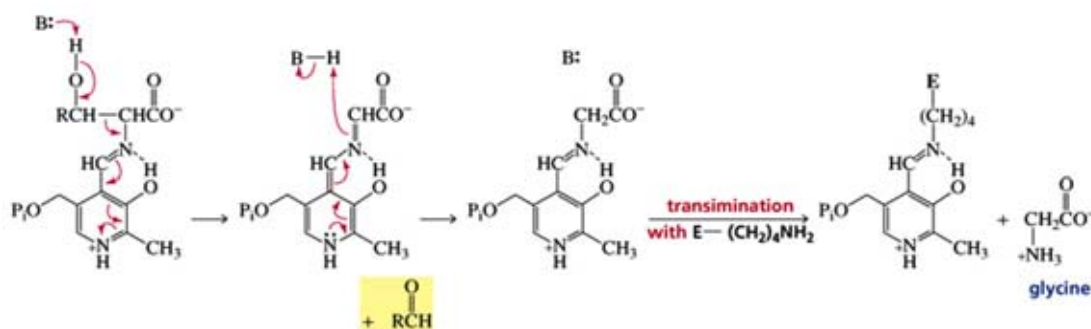


Figura 27 - Mecanismo da quebra da ligação $C_{\alpha}-C_{\beta}$ catalisado pela PLP.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 472.

VITAMINA B7 – BIOTINA

A biotina, também chamada de vitamina B7 ou vitamina H, é a única que não necessitamos ingerir, pois é normalmente produzida pelas bactérias da flora intestinal. Entretanto ocorrem casos raros de deficiência de biotina em pessoas que ingerem grande quantidade de ovo cru, pois a proteína avidina se liga na biotina, impedindo que ela exerça a sua função como vitamina. Fontes abundantes de biotina são ovo (frito ou cozido) e fígado (Figura 28).

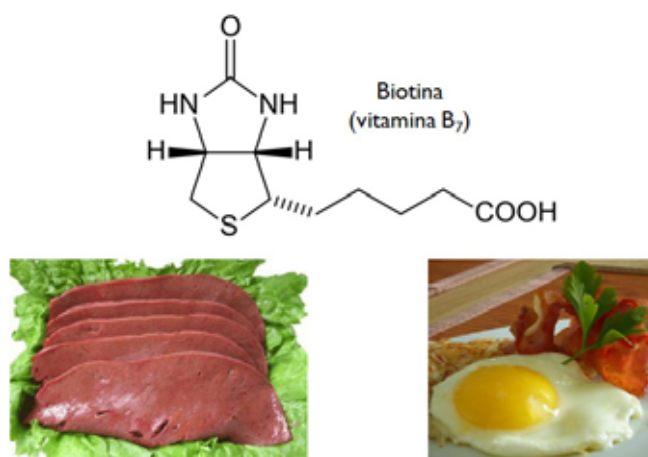


Figura 28 - Biotina e suas principais fontes.

Fonte: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f9/Biotin_structure_JA.png/800px-Biotin_structure_JA.png

A biotina age como coenzima quando ligada à enzima por uma ligação amida com um resíduo de Lys (Figura 29).

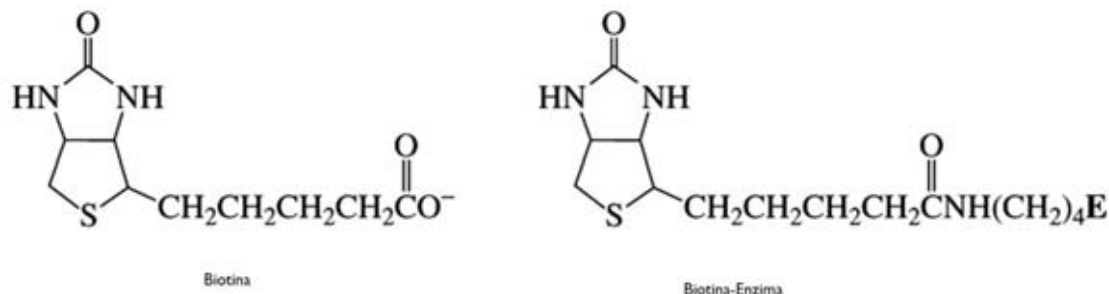


Figura 29 - Biotina ligada à enzima.

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4^a. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 465.

A biotina catalisa reações de carboxilação em carbono adjacente a uma carbonila. A enzima piruvato-carboxilase utiliza a biotina para converter o piruvato em oxaloacetato, enquanto que a enzima acetil-CoA-carboxilase utiliza a biotina para converter a acetil-CoA em malonil-Coa. Além da biotina, essas enzimas necessitam de bicarbonato, Mg^{2+} e ATP. A função do Mg^{+2} é reduzir as cargas negativas do ATP para que este possa ser atacado pelo bicarbonato como nucleófilo, formando um bicarbonato ativado e ADP. Em seguida o bicarbonato ativado, ligado ao Mg^{+2} é atacado pela biotina que age como nucleófilo, o fosfato é um bom grupo abandonador, sendo eliminado numa substituição acílica nucleofílica. A carboxibiotina formada sofre então um ataque nucleofílico do enol do substrato, no exemplo acetil-CoA, formando malonil-CoA e a biotina sai como grupo abandonador (Figura 30).

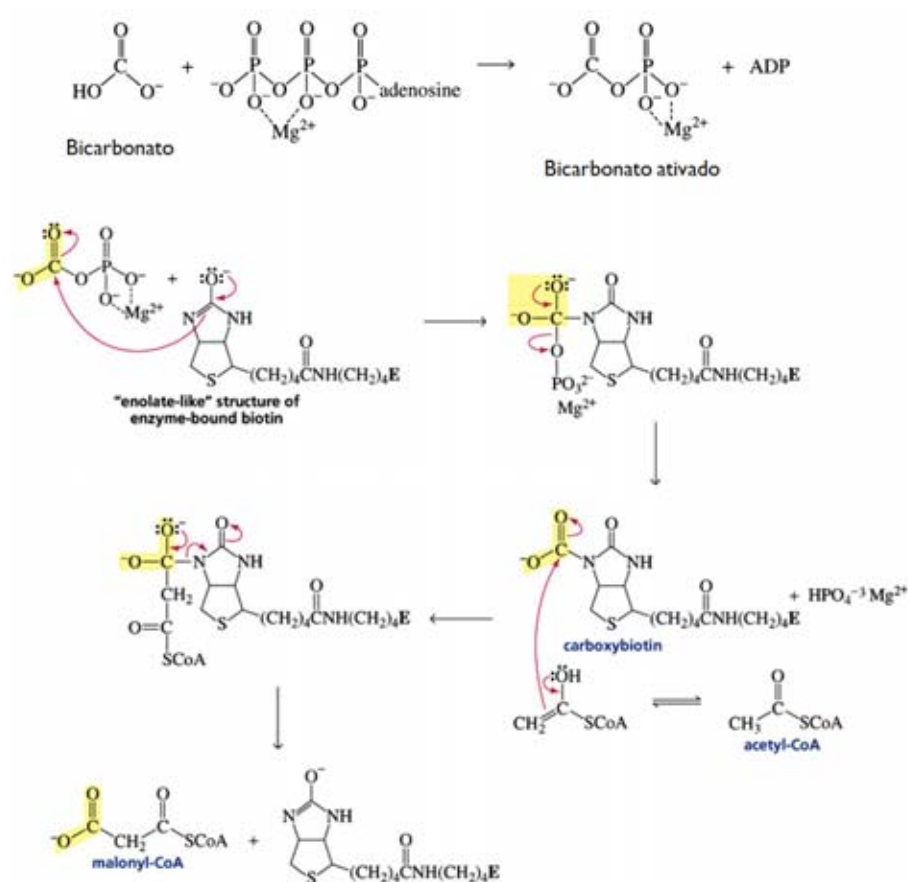


Figura 30 - Mecanismo da carboxilação catalisada pela biotina.
 Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 466.

VITAMINA B9 – ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico é sintetizado pelas bactérias, mas não pelos mamíferos, por isto necessitamos ingeri-lo em nossa dieta. Suas principais fontes são espinafre, aspargo, feijão, ervilha, lentilha e fígado (Figura 31).

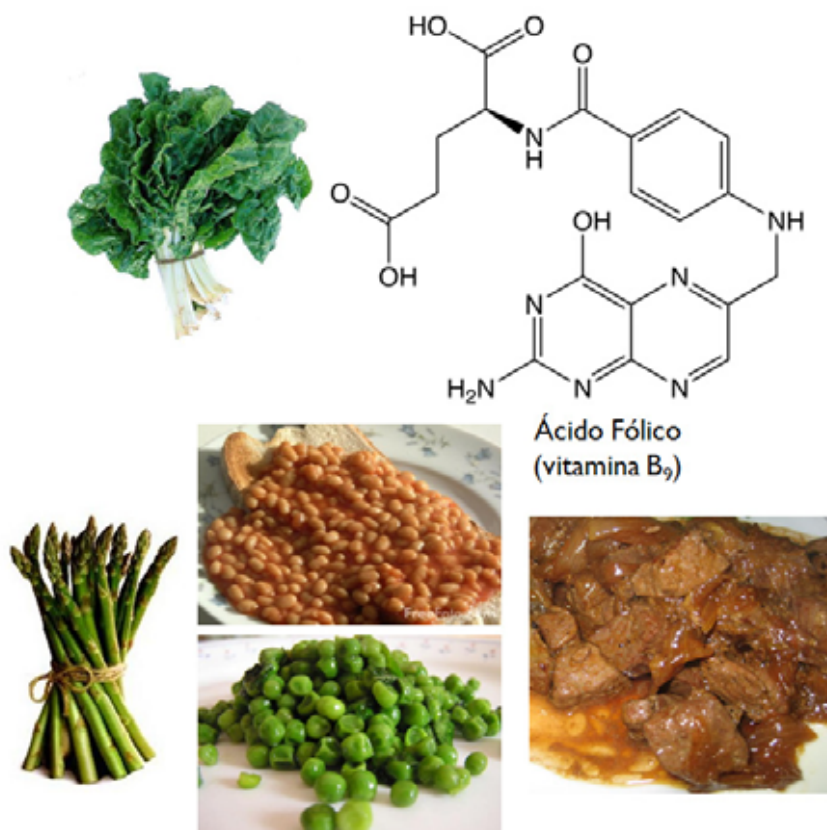


Figura 31 - Ácido fólico e suas principais fontes.

Fonte: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/85/Folicacid2.png/729px-Folicacid2.png>

A coenzima do ácido fólico é o tetraidrofolato (THF), que catalisa as reações de transferência de grupos com apenas um átomo de carbono. Os grupos que podem ser transferidos são metila (CH₃), metilêno (CH₂) e formila (HC=O). O THF resulta da redução de duas ligações duplas do ácido fólico (Figura 32).

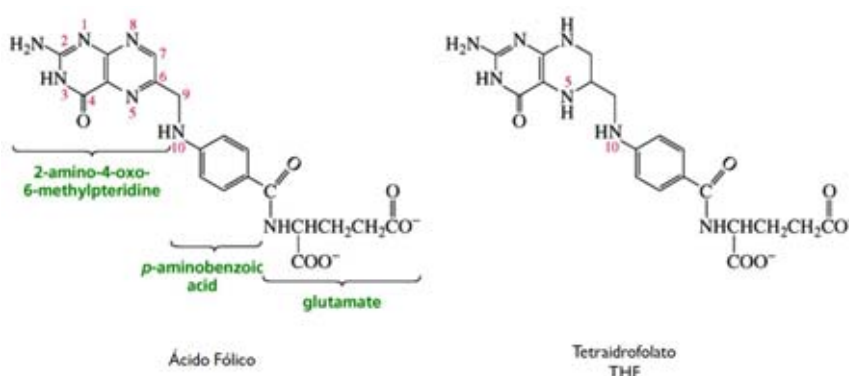


Figura 32 - Tetraidrofolato (THF).

Fonte: BRUICE, P.Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 476.

Na verdade, a ligação do THF com os grupos a serem transferidos resulta em seis coenzimas diferentes. A N^5 -metil-THF transfere o grupo metila, a N^5, N^{10} -metileno-THF transfere o grupo metileno, as outras quatro transferem o grupo formila (Figura 33).



Figura 33 - Seis coenzimas derivadas do tetraidrofolato (THF).

Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 476 e 477.

Um exemplo de reação catalisada pelo THF é a da enzima timidilato-sintase que converte a uridina em timidina. Inicialmente um grupo Cys da enzima age como nucleófilo atacando o carbono β da uridina. Em seguida o íon enolato formado na uridina ataca o N^5, N^{10} -metileno-THF via C_α formando uma ligação covalente. O hidrogênio do C_α da uridina é removido por um resíduo de aminoácido básico no sítio ativo da enzima, quebrando a ligação uridina-THF. Por fim a transferência de um íon hidreto para a uridina forma a timidina e diidrofolato (DHF). Posteriormente o DHF é regenerado a THF (Figura 34).

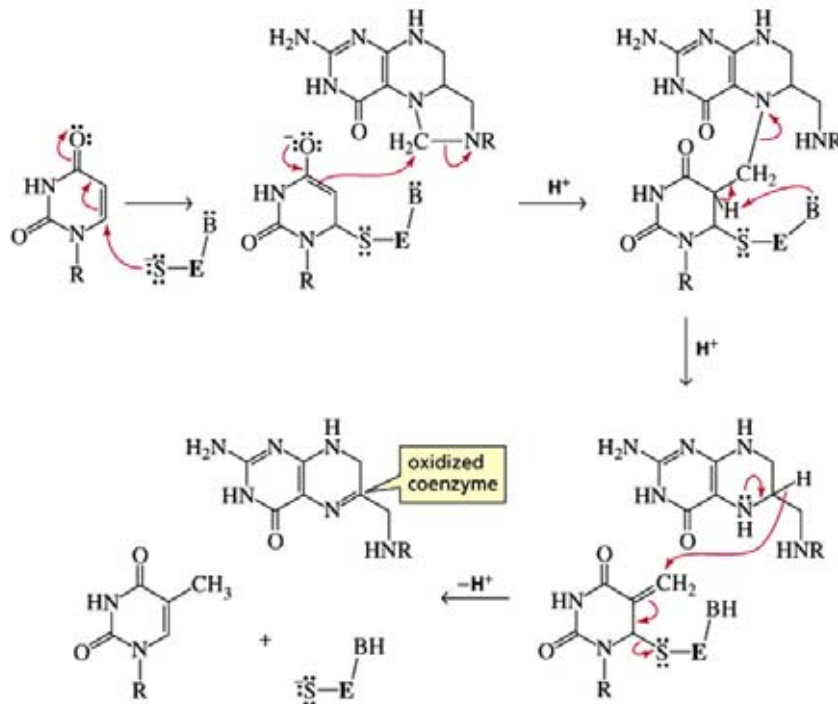
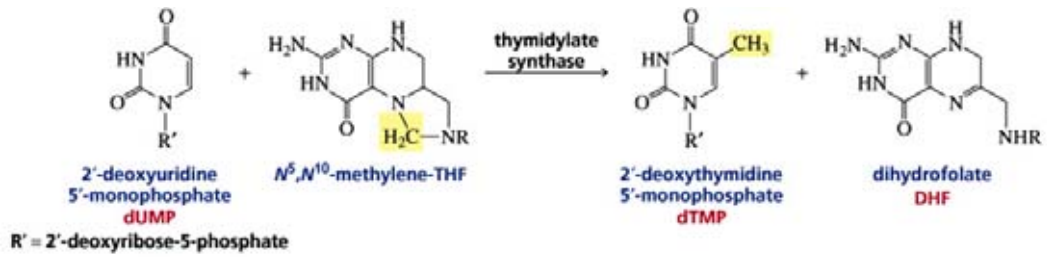


Figura 34 - Mecanismo da transferência de metila pelo THF.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 478.

VITAMINA B12 – COBALAMINA

A cobalamina ou vitamina B12 não é sintetizada por animais ou plantas, sendo apenas sintetizada por alguns microorganismos. Nós precisamos ingeri-la em quantidade bem pequena, mas as melhores fontes conhecidas são todas de origem animal. É raro alguém apresentar quadro de deficiência em vitamina B12, sendo alguns casos registrados apenas em vegans, que não ingerem nenhum produto de origem animal. Para esse tipo de dieta vegetariana radical é necessário a ingestão de suplementos de vitamina B12. A deficiência em vitamina B12 causa anemia perniciosa. As fontes da maior concentração de vitamina B12 são crustáceos, moluscos, carne e ovos (Figura 35).

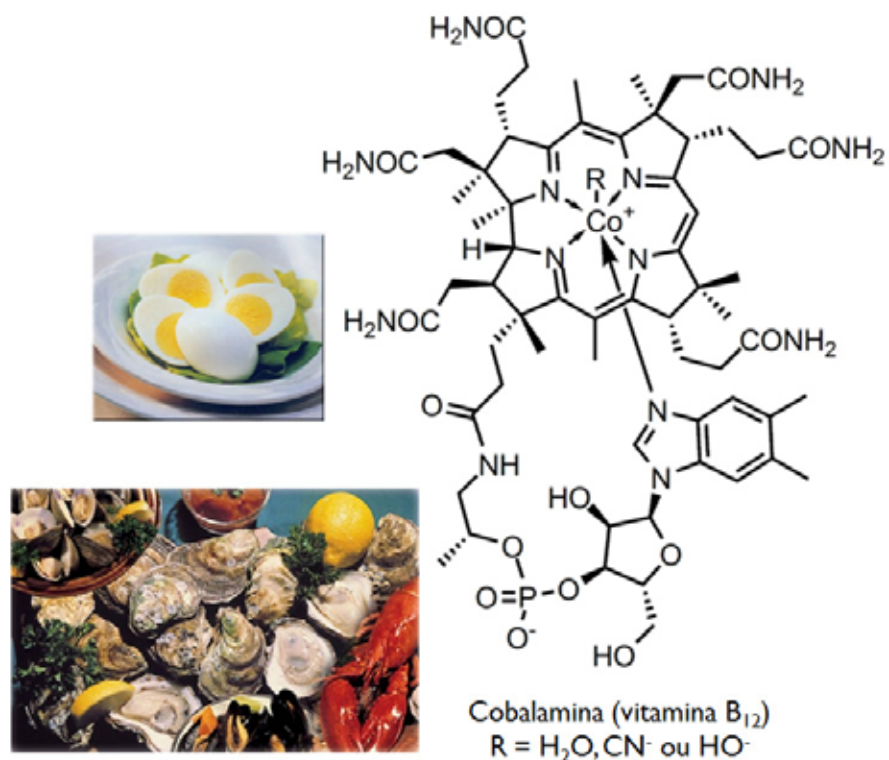


Figura 35 - Cobalamina e suas principais fontes.

Fonte: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/ec/Cobalamin.png/479px-Cobalamin.png>

A estrutura da cobalamina possui um anel porfirínico semelhante ao heme da hemoglobina ou ao anel da clorofila, só que ao invés do Fe (III) ou do Mg (II), o átomo no centro do anel é o Co (III). Na estrutura da cobalamina temos coordenado ao cobalto um grupo ciano (C≡N⁻), hidróxi (HO⁻) ou aquo (H₂O). Na coenzima B12 esse grupo é substituído por um 5^º-desoxiadenosil (Figura 36).

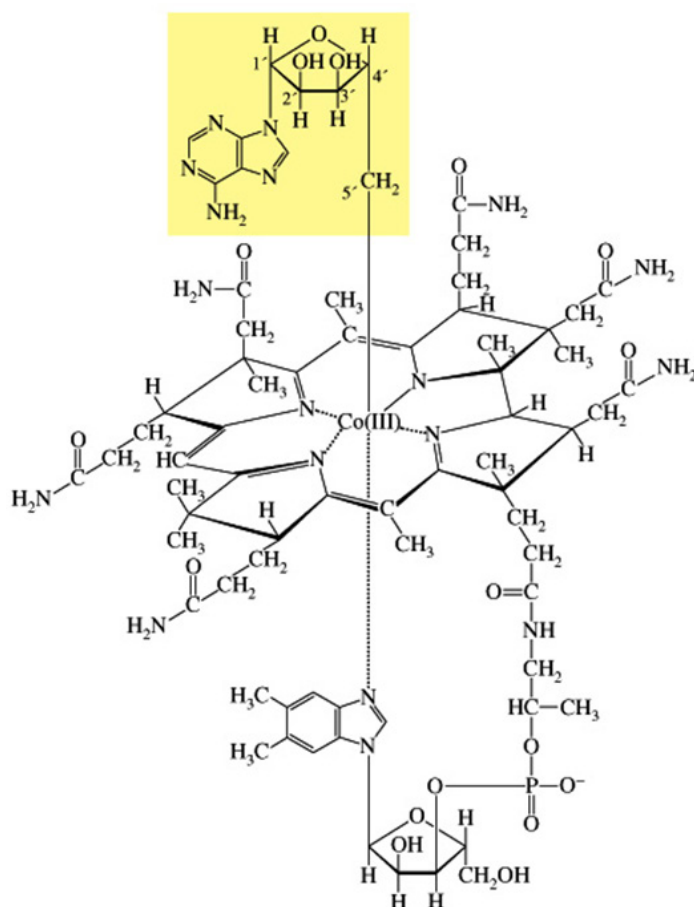


Figura 36 - Coenzima B12.

Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 474.

A coenzima B12 é a única que catalisa reações de rearranjo. Enzimas como a metil-malonil-CoA mutase que catalisa o rearranjo do grupo carboxilato da metil-malonil-CoA em succinil-CoA, ou a diol-desidrase que catalisa o rearranjo da hidroxila do 1,2-propanodiol formando o hidrato que depois perde água formando propanal utilizam a coenzima B12 (Figura 37). O mecanismo do rearranjo é extremamente simples, envolvendo radicais livres. A ligação cobalto-CH₂ se rompe formando um radical livre, este radical por sua vez captura um hidrogênio radicalar do substrato, que rearranja para o radical mais estável e finaliza capturando o hidrogênio radicalar e regenerando a coenzima (Figura 38).

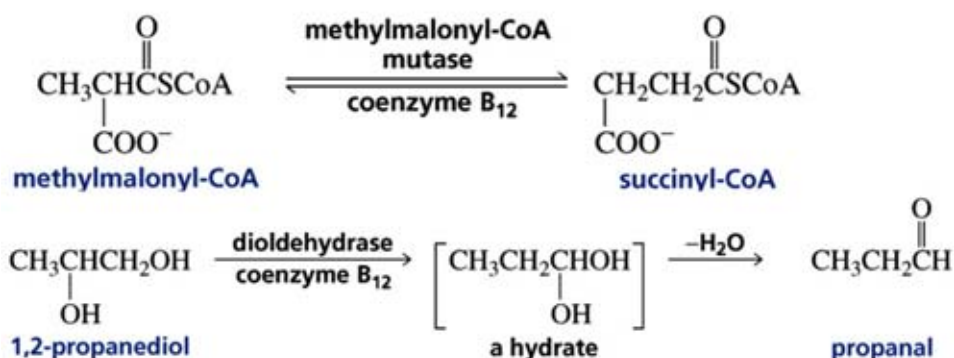


Figura 37 - Reações de rearranjo catalisadas pela coenzima B12.

Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 474.

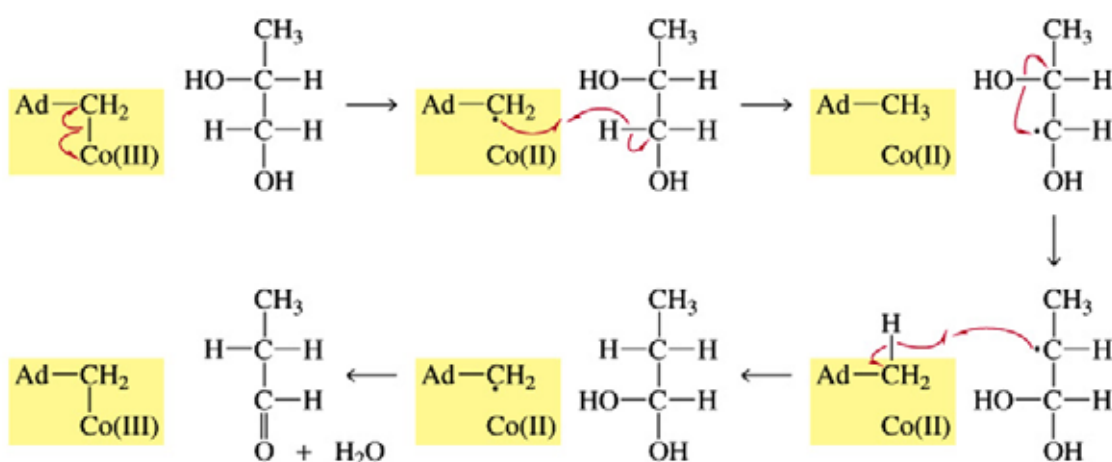


Figura 38 - Mecanismo de ação da coenzima B12 na diol-desidrase.

Fonte: BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 474.

VITAMINA C – L-ASCORBATO

A vitamina C ou ácido ascórbico é sintetizada nas plantas e no fígado dos vertebrados, com exceção dos primatas (macacos e seres humanos) e dos porquinhos-da-índia. Por esse motivo necessitamos obtê-la em nossa dieta. As fontes mais ricas em vitamina C são a ameixa kakadu, o camu-camu, a rose hips, a acerola, seguidos da pimenta vermelha, brócolis, kiwi, laranja, limão, alho, tangerina, lima e tomate cru (Figura 39). A vitamina C participa da síntese do colágeno, além de ter atividade antioxidante no nosso organismo. Sua deficiência causa lesão de pele, sangramento da gengiva, perda de dentes, e cura mais lenta das feridas, numa doença denominada escorbuto.

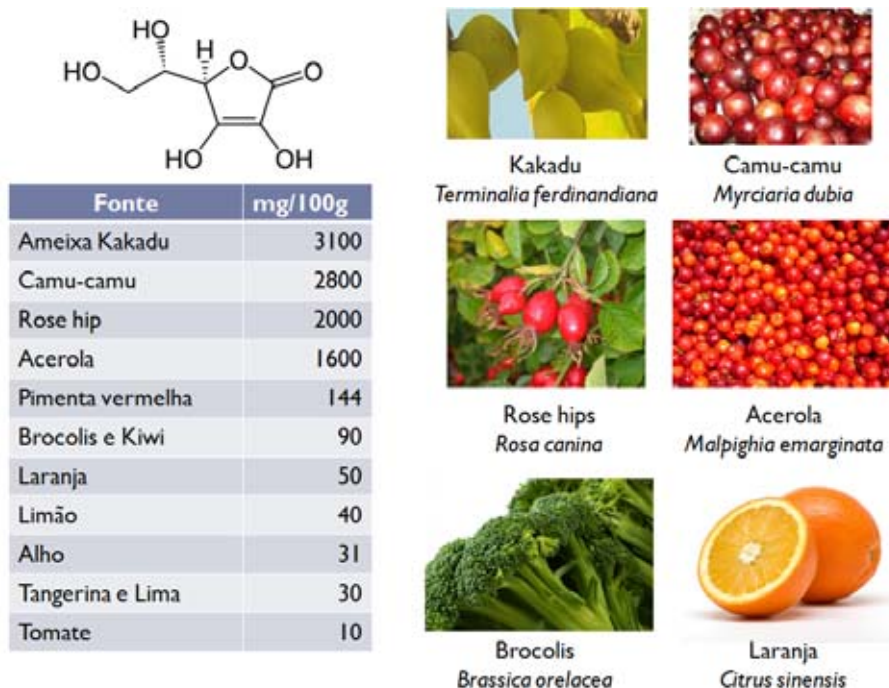


Figura 39 - Ascorbato e suas principais fontes.
Fonte: Fotomontagem do autor.

A biossíntese do ácido L-ascórbico inicia com a oxidação da D-glicose à ácido glicorônico, seguida da redução à ácido L-gulônico, que forma uma γ -lactona e oxida para Ácido L-ascórbico (Figura 40).

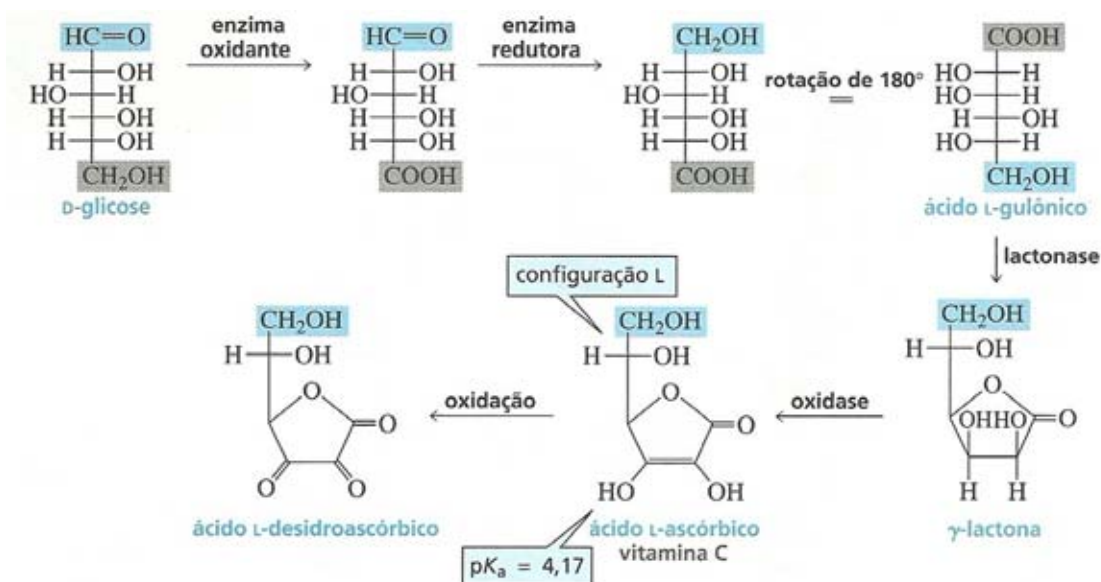


Figura 40 - Biossíntese da vitamina C.
Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 22, pg. 364.

A vitamina C não atua como coenzima. Entretanto ela é um importante antioxidante no meio aquoso, seqüestrando radicais livres e se convertendo em semidehidroascorbato, que desproporciona em ascorbato e dehidroascorbato, que pode ser regenerado pela glutatona ou oxidado a oxalato e treonato (Figura 41).

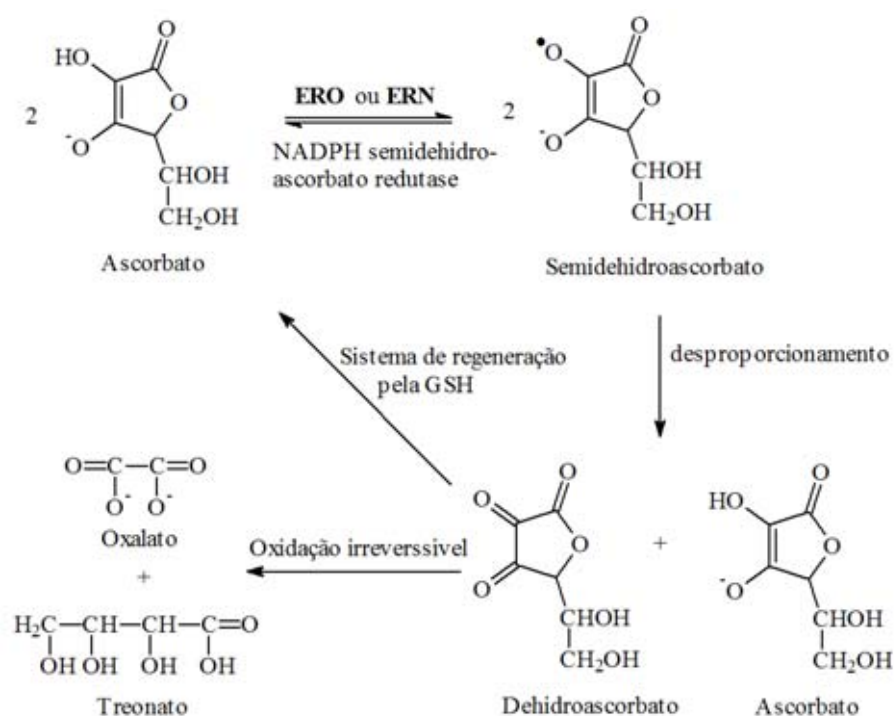


Figura 41 - Atividade antioxidante da vitamina C.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

VITAMINA D – COLECALCIFEROL

A vitamina D também não é precursora de coenzimas. Entretanto ela é fundamental para a absorção de cálcio pelos ossos. Ela é sintetizada a partir de um derivado do colesterol, bastando para isso a exposição ao sol. A falta de vitamina D causa uma doença denominada raquitismo, caracterizada pelo crescimento atrofiado e deformação dos ossos. Uma boa fonte de vitamina D são peixes de águas frias, por terem teor maior de gordura como sardinha, atum, salmão, além de ovos, fígado, óleo de fígado de bacalhau e cogumelos (Figura 42).

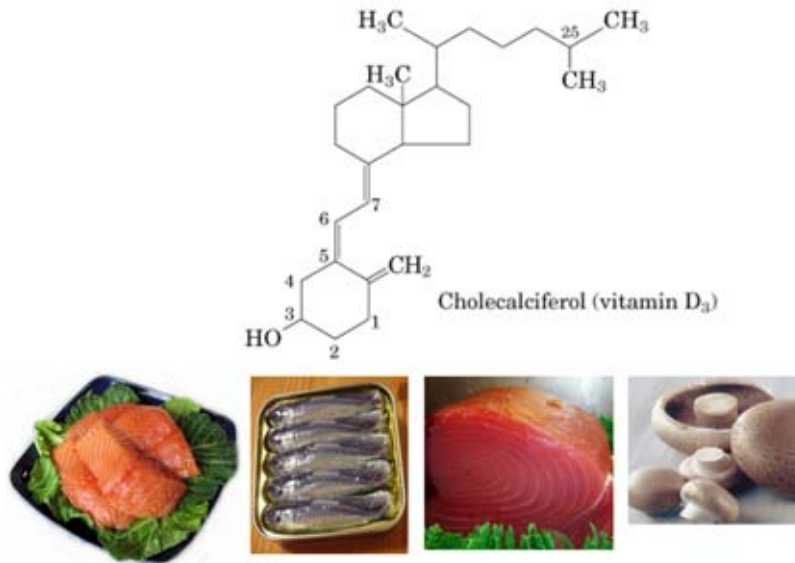


Figura 42 - Vitamina D e suas principais fontes.
Fonte: Fotomontagem do autor.

A vitamina D₃ coleciferol é sintetizada em nossa pele a partir do 7-desidrocolesterol, através de duas reações pericíclicas. A primeira delas é uma reação eletrocíclica que promove a abertura do segundo anel de seis membros, e ocorre em condições fotoquímicas, sendo catalisada pela luz UV do sol. A pró-vitamina D₃ sofre então um rearranjo sigmatrópico para formar a vitamina D₃ (Figura 43). A vitamina D₃ ainda não é a forma ativa, sendo necessárias ainda duas hidroxilações sucessivas, que ocorrem a primeira no fígado e a segunda nos rins (Figura 44).

► Síntese da vitamina D

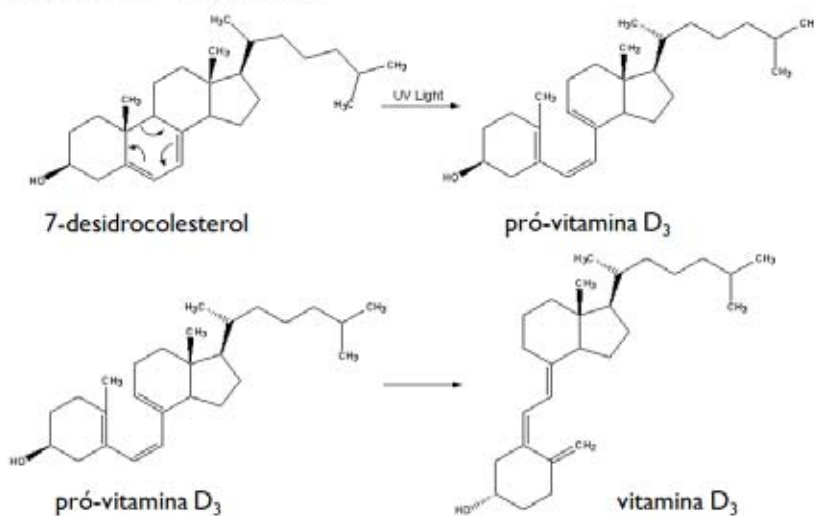


Figura 43 - Biossíntese da vitamina D₃.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Lehninger's Principles of Biochemistry. 4th Ed. Pg. 360 (adaptada).

► Conversão na forma ativa

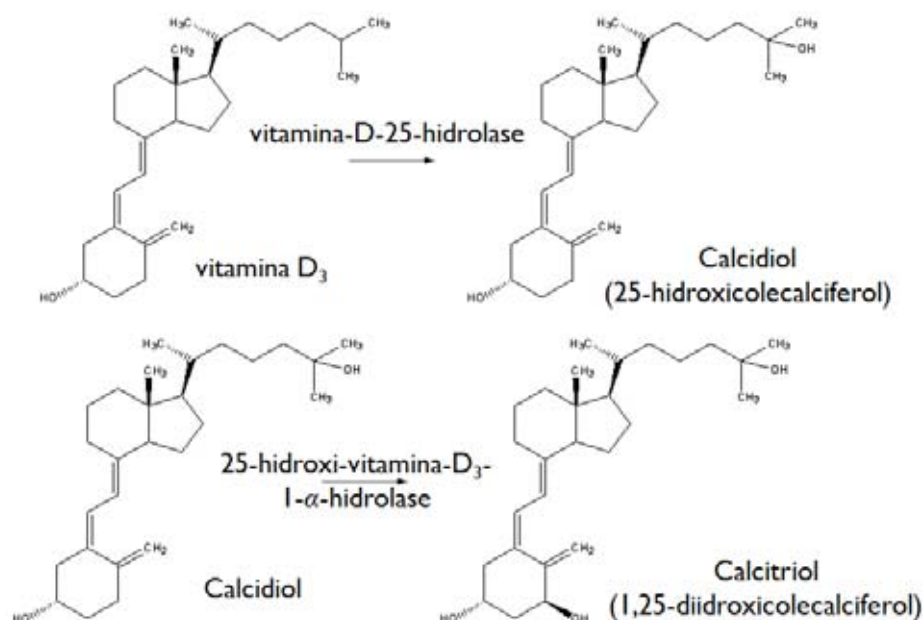


Figura 44 - Conversão da vitamina D₃ na sua forma ativa.

Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. Lehninger's Principles of Biochemistry, 4th Ed. Pg. 360 (adaptada).

A vitamina D pode ser sintetizada de fontes vegetais a partir do sitosterol que é o principal esteróide das plantas, dando o sitocalciferol ou vitamina D₅, ou a partir de fungos cujo principal esteróide é o ergosterol, formando o ergocalciferol ou vitamina D₂ e o 22-diidro-ergocalciferol ou vitamina D₄. Todas essas formas de vitamina D possuem a mesma função metabólica (Figura 45).

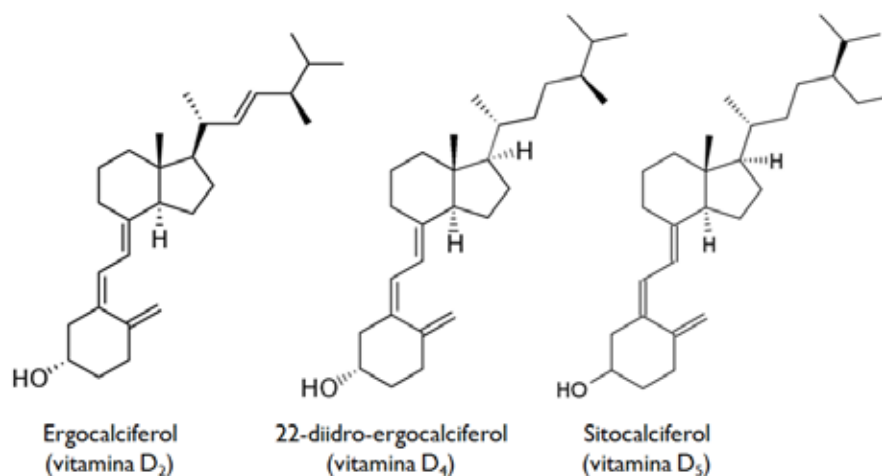


Figura 45 - Vitaminas D₂, D₄ e D₅.

Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

VITAMINA E – TOCOFEROL E TOCOTRIENOL

A vitamina E é na verdade um conjunto de quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis, cuja diferença estrutural está na quantidade e posição das metilas do anel aromático (Figura 46).

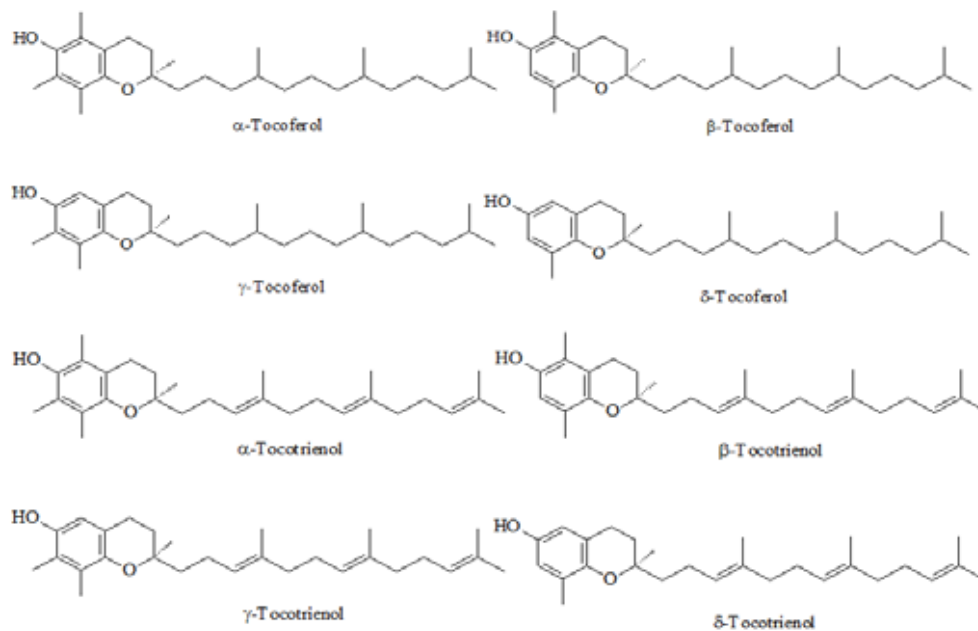


Figura 46 - Tocoferóis e tocotrienóis.

Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

As principais fontes de tocoferóis são nozes, amêndoas, óleos vegetais e gérmen de trigo (Figura 47), já os tocotrienóis são encontrados em grande quantidade nos cereais, azeite de dendê e na casca do arroz (Figura 48).



Figura 47 - Principais fontes de tocoferóis.

Fonte: Fotomontagem do autor

http://4.bp.blogspot.com/_joB4nwAabZ0/TSI6tivoHSI/AAAAAAAAAHA/aUMCLBnT8aE/s1600/nozes.jpg, <http://embalagensustentavel.com.br/wp-content/uploads/2010/01/liza03.jpg>, http://oglobo.globo.com/fotos/2009/11/10/10_MHG_saude_linhaca91.jpg



Figura 48 - Principais fontes de tocotrienóis.
Fonte: Fotomontagem do autor
<http://4.bp.blogspot.com/-fMxzKAYmwc4/TZojIGWwoI/AAAAAAAAA1g/IXLOQ-3ch3M/s1600/adende2.jpg>, <http://cristianaarcangeli.com.br/media/imagens/cereaisint.jpg>
<http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Morango/MorangoSemiHidroponico/Imagens/sp12fig5.jpg>

A vitamina E não atua como coenzima. Sua principal função é como antioxidante nos meios lipofílicos como as membranas celulares, pois sua estrutura com um anel fenólico polar e uma cauda apolar permite que ele se posicione na interface da membrana celular, regenerando os lipídios que forem oxidados. Em seguida ela própria é regenerada pela vitamina C (Figura 49).

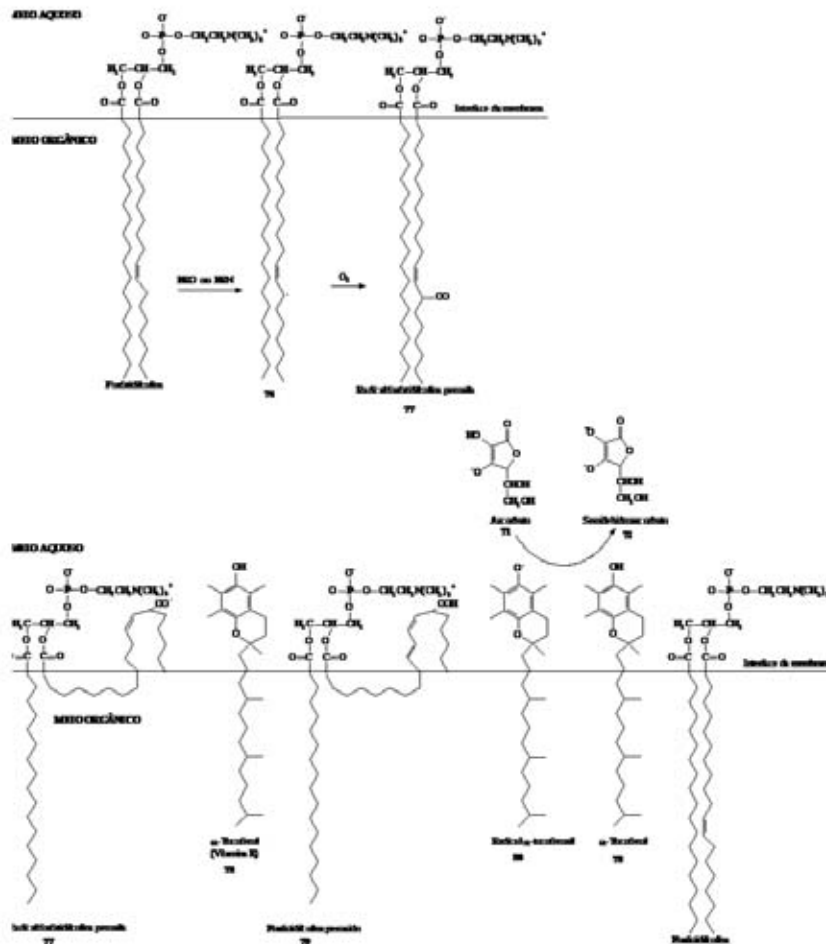
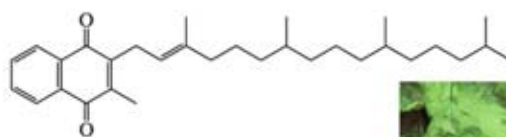


Figura 49 - Atividade antioxidante da vitamina E.
 Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

VITAMINA K – FILOQUINONA E MENAQUINONA

A vitamina K₁ filoquinona e K₂ menaquinona são as únicas vitaminas lipossolúveis que originam coenzimas. Elas são fundamentais para a coagulação do sangue, sendo que sua deficiência causa distúrbios de coagulação. Entretanto a sua deficiência é rara, pois ela é sintetizada por uma bactéria intestinal, além de ser encontrada em vegetais verdes com brócolis, espinafre e couve-de-bruxelas (Figura 50). Excesso de vitamina K também é prejudicial ao organismo, podendo causar coagulação anormal do sangue, já tendo sido registrado casos em pessoas que ingeriam mais de meio quilo de brócolis por dia.

▶ Vitamina K₁ – Filoquinona



▶ Vitamina K₂ - Menaquinona

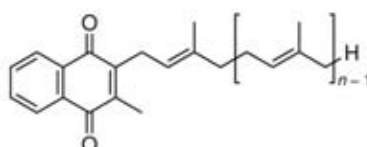


Figura 50 - Vitaminas K1 e K2 e suas principais fontes.

Fonte: Estruturas desenhados pelo autor com o programa ChemWindows.

Fotomontagem do autor: http://www.loja.jardicentro.pt/images/horticolos/jardicentro_sementes_espinafre_gigante_inverno.jpg, <http://www.fontedigital.com/wp-content/uploads/2011/01/brocolis.jpg>, http://1.bp.blogspot.com/-EhYnWhZqSn8/Tfs6BNpG1II/AAAAAAAAAF5E/ESz-_wDI57U/s1600/couve%2Bde%2Bbruxelas.jpg

A forma ativa da vitamina K é a coenzima KH_2 , que age catalisando as reações de carboxilação no carbono- γ dos resíduos de glutamato das proteínas responsáveis pela coagulação do sangue, prototrombinas. O mecanismo envolve a perda do hidrogênio ácido fenólico para um resíduo básico de aminoácido, seguida do ataque ao oxigênio formando anel dióxetano, que colapsa gerando uma base forte o suficiente para capturar o hidrogênio γ do glutamato. O carbânion formado ataca o CO_2 formando o γ -carboxiglutamato e a vitamina K protonada perde água formando o epóxido da vitamina K. Com duas carboxilas o glutamato pode se ligar mais efetivamente no cálcio, coagulando o sangue (Figura 51).

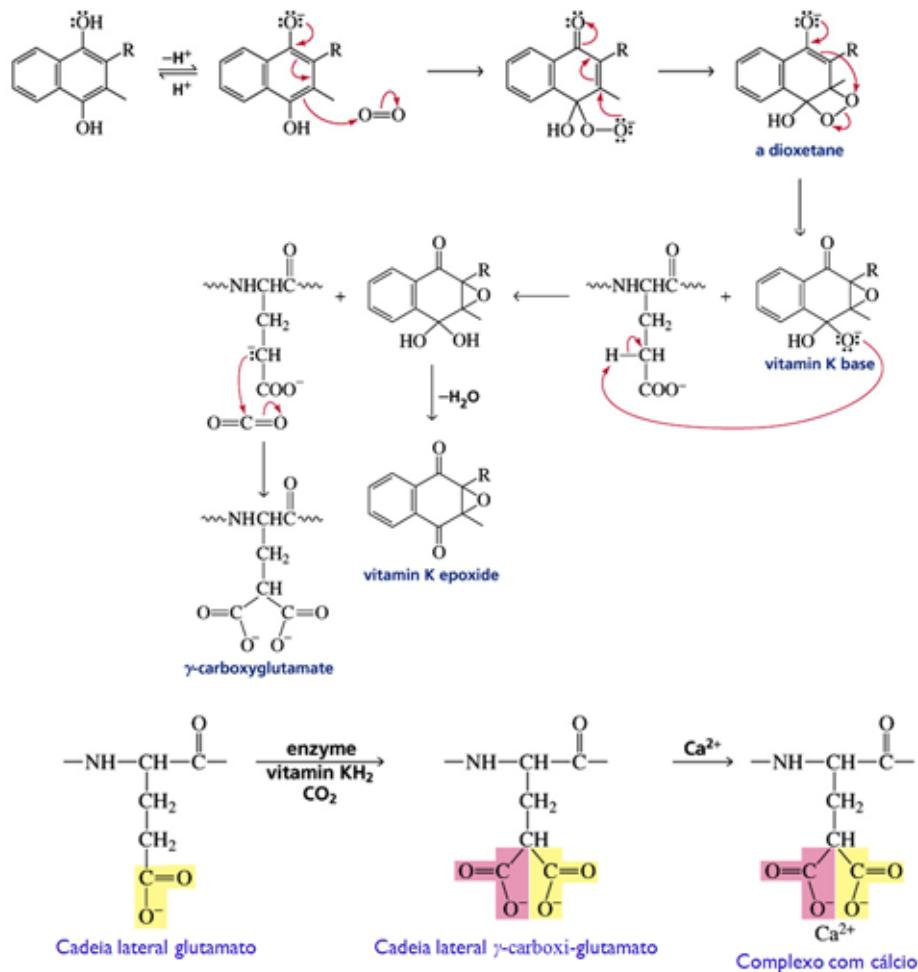


Figura 51 - Mecanismo da carboxilação catalisada pela vitamina KH₂.
 Fonte: BRUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 481.

CONCLUSÃO

Como vimos, as vitaminas são fundamentais para o bom funcionamento de nosso organismo. Embora nem todas produzam coenzimas, todas participam ativamente dos processos bioquímicos. Dentre as vitaminas hidrossolúveis, apenas a vitamina C não gera coenzima, isso se justifica já que a maioria das reações enzimáticas ocorre em meio aquoso. Já entre as lipossolúveis, apenas a vitamina K gera coenzima.



RESUMO

Na aula de hoje aprendemos sobre as vitaminas e as coenzimas. Vimos que todas as vitaminas são fundamentais para o bom funcionamento de nosso organismo, mas que nem todas as vitaminas produzem coenzimas. As coenzimas funcionam em conjunto com as enzimas, aumentando os tipos de reações orgânicas que podem ser catalisadas, com isomerizações, carboxilações, descarboxilações, oxidações, reduções e transferência de grupos de uma molécula para a outra.



AUTO-AVALIAÇÃO

- 1- A enzima acetolactato-sintase catalisa também a reação do piruvato com o α -cetobutirato, produzindo α -aceto- α -hidroxibutirato. Para isso a enzima utiliza a TPP como coenzima. Proponha um mecanismo para essa reação:
- 2- A enzima transcetolase utiliza a TPP para catalisar a reação da xilulose-5-fosfato com a ribose-5-fosfato dando gliceraldeído-3-fosfato e sedoheptulose-fosfato. Proponha um mecanismo para esta reação:
- 3- A enzima diidrolipoato-desidrogenase utiliza o FAD para converter o diidrolipoato em lipoato. Proponha o mecanismo desta reação:
- 4- A enzima succinato-desidrogenase utiliza o FAD para converter o succinato em fumarato. Proponha o mecanismo desta reação:
- 5- A enzima NADH desidrogenase utiliza o FMN para converter o NADH em NAD^+ . Proponha o mecanismo desta reação:
- 6- Proponha um mecanismo para a redução do lipoato pelo FADH_2 :
- 7- A enzima malato-desidrogenase utiliza o NAD^+ para converter o malato em oxaloacetato. Proponha o mecanismo desta reação:
- 8- A enzima homosserina-desidrogenase utiliza o NADPH para converter o β -aspartato-semialdeído em homosserina. Proponha o mecanismo desta reação:
- 9- A enzima piruvato-carboxilase utiliza a biotina para promover a carboxilação do piruvato em oxaloacetato. Proponha o mecanismo desta reação:
- 10- A enzima acetil-CoA-carboxilase utiliza a biotina para promover a carboxilação da acetil-CoA em malonil-CoA. Proponha o mecanismo desta reação:
- 11- A enzima tirosina-aminotransferase utiliza a PLP para transferir o grupo amino da tirosina para o α -cetogluturato. Proponha o mecanismo desta reação:

12- A enzima glutamato-mutase utiliza a coenzima B12 para converter o β -metil-aspartato em glutamato. Proponha o mecanismo desta reação:

13- A enzima metil-malonil-CoA mutase utiliza a coenzima B12 para converter a metil-malonil-CoA em succinil-CoA. Proponha o mecanismo desta reação:

14- A enzima diol-desidrasedruse utiliza a coenzima B12 para converter o 1,2-propanodiol em propanal. Proponha o mecanismo desta reação:

15- A enzima homocisteína-metil-transferase utiliza a coenzima N⁵-metil-THF para converter a homocisteína em metionina. Proponha o mecanismo desta reação:



PRÓXIMA AULA

Na próxima aula vamos aprender na prática sobre as enzimas e vitaminas.

REFERÊNCIAS

BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. 4^a. Ed. Pearson Prentice e Hall, São Paulo – SP, 2006. Vol. 2.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**, 4^a. Edição, Editora Sarvier, 2006, capítulo 7.

MASTROENI, M. F., GERN, R. M. M. **Bioquímica: Práticas Adaptadas**. Atheneu, São Paulo – SP, 2008.

PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., ENGEL, R. G. **Química Orgânica Experimental: Técnicas de escala pequena**. 2^a. Ed., Bookman, Porto Alegre - RS, 2009.

PETKOWICZ et. al. **Bioquímica: Aulas Práticas**. 7^a. Ed. Editora UFPR, Curitiba – PR, 2007.

dos SANTOS, P. C., BOCK, P. M. **Manual Prático de Bioquímica**. Ed. Universitária Metodista IPA, Porto Alegre – RS, 2008.

VOGUEL, A.I. **Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa**, Ed. Ao Livro Técnico S.A., Vol. 1, 2 e 3, 1971.