

Introdução à Fisiologia: A Célula e Fisiologia Geral

1. Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do “Meio Interno”
2. A Célula e Suas Funções
3. Controle Genético da Síntese de Proteínas, Função Celular e Reprodução Celular

Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do “Meio Interno”



O objetivo da fisiologia é explicar os fatores físicos e químicos que são responsáveis pela origem, desenvolvimento e progressão da vida. Cada tipo de vida, desde um simples vírus até a maior árvore ou o complicado ser humano, possui suas próprias características funcionais. Portanto, o vasto campo da fisiologia pode ser dividido em *fisiologia viral*, *fisiologia bacteriana*, *fisiologia celular*, *fisiologia vegetal*, *fisiologia humana* e

diversas outras subdivisões.

Fisiologia Humana. Na *fisiologia humana*, buscamos explicar as características e os mecanismos específicos do corpo humano que fazem dele um ser vivo. O próprio fato de nos mantermos vivos está quase além de nosso controle, porque a fome nos faz procurar por alimento e porque o medo nos faz buscar refúgio. Sensações de frio nos fazem procurar calor. Outras forças nos levam a buscar o companheirismo e a reprodução. Assim, o ser humano é realmente um autômato, e o fato de sermos seres com sensações, sentimentos e culturas é parte desta seqüência automática de vida; estes atributos especiais nos permitem existir sob condições amplamente variáveis.

As Células como Unidades Vivas do Corpo

A unidade viva básica do organismo é a célula. Cada órgão é um agregado de muitas células diferentes, mantidas juntas por estruturas de suporte intercelular.

Cada tipo de célula está especialmente adaptado para realizar uma ou algumas funções determinadas. Por exemplo, as hemácias, que totalizam 25 trilhões em cada ser humano, transportam oxigênio dos pulmões para os tecidos. Embora as hemácias sejam as células mais abundantes do que qualquer outro tipo de célula no corpo, há cerca de 75 trilhões de células de outros tipos que realizam funções diferentes das hemácias. O corpo inteiro, portanto, contém cerca de 100 trilhões de células.

Embora as diversas células do corpo sejam acentuadamente diferentes umas das outras, todas elas possuem certas características básicas comuns. Por exemplo, em todas as células, o oxigênio reage com carboidratos, gorduras e proteínas para liberar a energia necessária para a função da célula. Os mecanismos químicos gerais de transformação de nutrientes em energia são basicamente os mesmos em todas as células, e todas as células liberam produtos finais de suas reações químicas nos fluidos circundantes.

Quase todas as células também têm a capacidade de reproduzir células adicionais de seu próprio tipo. Felizmente, quando células de um determinado tipo são destruídas por uma ou outra causa, as células restantes do mesmo tipo normalmente geram novas células para a reposição.

Fluido Extracelular — O “Meio Interno”

Cerca de 60% do corpo humano adulto é fluido, principalmente de uma solução aquosa de íons e outras substâncias. Embora a maior parte deste fluido esteja dentro das células e seja chamado de *fluido intracelular*, cerca de um terço se encontra nos

espaços fora das células e é chamado de *fluido extracelular*. Este fluido extracelular está em movimento constante por todo o corpo. Ele é rapidamente transportado no sangue circulante, e trocas por difusão, através das paredes dos capilares, se dão entre o sangue e os fluidos teciduais.

No fluido extracelular estão os íons e nutrientes necessários para que as células se mantenham vivas. Dessa forma, todas as células vivem essencialmente no mesmo ambiente — o fluido extracelular. Por este motivo, o fluido extracelular é também chamado de *meio interno* do corpo, ou *milieu intérieur*, um termo introduzido há mais de 100 anos pelo grande fisiologista francês do século XIX, Claude Bernard.

As células podem viver, crescer e realizar suas funções especiais enquanto as concentrações adequadas de oxigênio, glicose, íons, aminoácidos, lipídios e outros constituintes estiverem disponíveis neste ambiente interno.

Diferenças entre os Fluidos Extracelular e Intracelular. O fluido extracelular contém grandes quantidades de *sódio*, *cloro* e *íons bicarbonato* mais os nutrientes para as células, como *oxigênio*, *glicose*, *ácidos graxos* e *aminoácidos*. Também contém *dióxido de carbono*, que é transportado das células para os pulmões para ser excretado, além de outros produtos de excreção celulares, que são transportados para os rins para eliminação.

O fluido intracelular difere significativamente do fluido extracelular; especificamente, ele contém grandes quantidades de *potássio*, *magnésio* e *íons fosfato*, em vez do sódio e íons cloro que são encontrados no fluido extracelular. Mecanismos especiais para o transporte de íons através das membranas celulares mantêm as diferenças de concentração iônica entre os fluidos extracelulares e intracelulares. Estes processos de transporte serão discutidos no Capítulo 4.

Mecanismos “Homeostáticos” dos Principais Sistemas Funcionais

Homeostasia

O termo *homeostasia* é usado pelos fisiologistas para definir a *manutenção de condições quase constantes no meio interno*. Todos os órgãos e tecidos do corpo humano realizam funções que contribuem para manter estas condições constantes. Por exemplo, os pulmões provêm oxigênio ao fluido extracelular para repor o oxigênio utilizado pelas células, os rins mantêm as concentrações de íons constantes, e o sistema gastrointestinal fornece nutrientes.

Uma grande parte deste texto trata da maneira pela qual cada órgão ou tecido contribui para a homeostasia. Para começar esta discussão, os diferentes sistemas funcionais do corpo e suas contribuições para a homeostasia são esboçados neste capítulo; depois, delinearemos brevemente a teoria básica dos sistemas de controle do organismo que permitem que os sistemas funcionais operem em suporte um do outro.

Sistema de Transporte e Mistura de Fluido Extracelular — O Sistema Circulatório do Sangue

O fluido extracelular é transportado através de todas as partes do corpo em dois estágios. O primeiro estágio é a movimentação de sangue pelo corpo nos vasos sanguíneos, e o segundo é a movimentação de fluido entre os capilares sanguíneos e os *espaços intercelulares* entre as células dos tecidos.

A Figura 1-1 mostra a circulação sanguínea esquematicamente. Todo o sangue na circulação atravessa o circuito circulatório inteiro em média uma vez a cada minuto quando o corpo está em repouso e até seis vezes por minuto quando a pessoa está extremamente ativa.

Quando o sangue passa pelos capilares sanguíneos, também ocorre troca contínua de fluido extracelular entre a parte plasmática do sangue e o fluido intersticial que

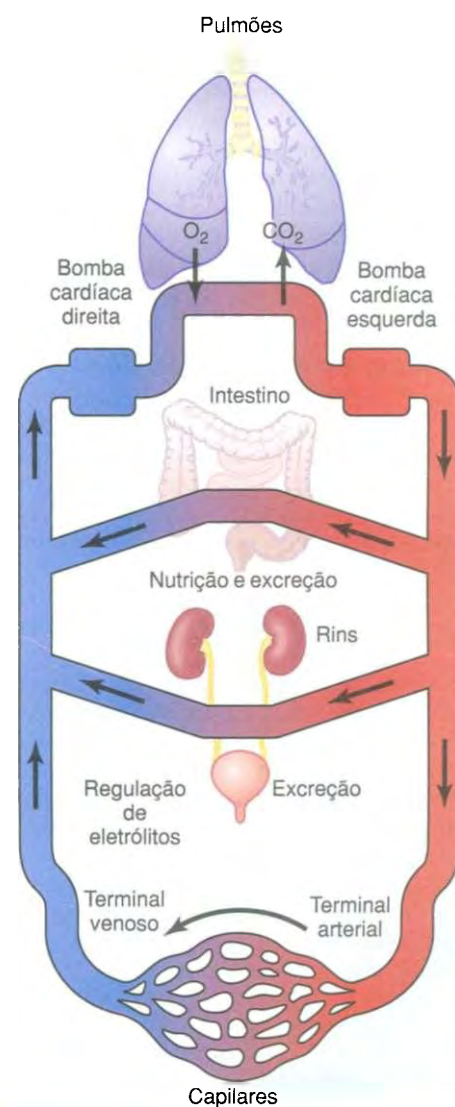


Figura 1-1

Organização geral do sistema circulatório.

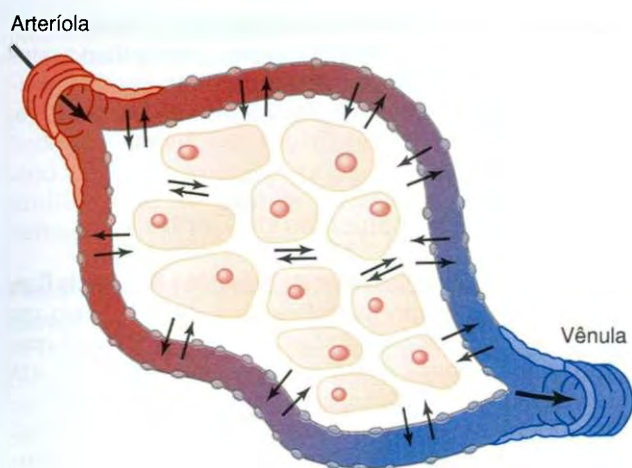


Figura 1-2

Difusão de fluido e de constituintes dissolvidos através das paredes dos capilares e através dos espaços intersticiais.

preenche os espaços intercelulares. Este processo é mostrado na Figura 1-2. As paredes dos capilares são permeáveis à maioria das moléculas no plasma do sangue, com exceção das grandes moléculas de proteína plasmática. Portanto, grandes quantidades de fluido e de seus constituintes dissolvidos *difundem-se* em ambas as direções entre o sangue e os espaços dos tecidos, como mostrado pelas setas. Este processo de difusão é causado pelo movimento cinético das moléculas no plasma e no fluido intersticial. Isto é, o fluido e as moléculas dissolvidas estão em movimento contínuo em todas as direções dentro do plasma e do fluido nos espaços intercelulares, e também através dos poros dos capilares. Poucas células estão localizadas a mais de 50 micrômetros de um capilar, o que assegura a difusão de qualquer substância dos capilares para as células em poucos segundos. Assim, o fluido extracelular em toda parte do corpo — tanto no plasma quanto no fluido intersticial — está continuamente sendo misturado, mantendo quase completa homogeneidade do fluido extracelular no corpo.

Origem dos Nutrientes no Fluido Extracelular

Sistema Respiratório. A Figura 1-1 mostra que a cada vez que o sangue passa pelo corpo, ele também flui através dos pulmões. O sangue captura nos alvéolos o *oxigênio* necessário para as células. A membrana entre os alvéolos e o lúmen dos capilares pulmonares, a *membrana alveolar*, tem apenas 0,4 a 2,0 micrômetros de espessura, e o oxigênio se difunde por movimento molecular através dos poros desta membrana para o sangue da mesma maneira que a água e os íons se difundem através das paredes dos capilares dos tecidos.

Trato Gastrointestinal. Uma grande parte do sangue bombeado pelo coração também flui através das paredes do

trato gastrointestinal. Aqui, diferentes nutrientes dissolvidos, incluindo *carboidratos*, *ácidos graxos* e *aminoácidos*, são absorvidos do alimento ingerido para o fluido extracelular no sangue.

Fígado e Outros Órgãos que Realizam Funções Primordialmente Metabólicas. Nem todas as substâncias absorvidas pelo trato gastrointestinal podem ser usadas na forma absorvida pelas células. O fígado altera quimicamente muitas dessas substâncias para formas mais utilizáveis, e outros tecidos do corpo — células adiposas, mucosa gastrointestinal, rins e glândulas endócrinas — contribuem para modificar as substâncias absorvidas ou as armazenam até que sejam necessárias.

Sistema Músculo-esquelético. Às vezes, nos perguntamos: Como o sistema músculo-esquelético se enquadra nas funções homeostáticas do corpo? A resposta é óbvia e simples: Se não existissem os músculos, o corpo não poderia se mover para o local adequado no devido tempo para obter os alimentos necessários para a nutrição. O sistema músculo-esquelético também proporciona mobilidade para proteção contra ambientes adversos, sem a qual todo o organismo, com seus mecanismos homeostáticos, poderia ser destruído instantaneamente.

Remoção dos Produtos Finais do Metabolismo

Remoção do Dióxido de Carbono pelos Pulmões. Ao mesmo tempo em que o sangue capta o oxigênio nos pulmões, o *dióxido de carbono* é liberado do sangue para os alvéolos pulmonares; o movimento respiratório do ar para dentro e para fora dos pulmões carrega o dióxido de carbono para a atmosfera. O dióxido de carbono é o mais abundante de todos os produtos finais do metabolismo.

Rins. A passagem do sangue pelos rins remove do plasma a maior parte das outras substâncias, além do dióxido de carbono, que não são necessárias para as células. Estas substâncias incluem diferentes produtos finais do metabolismo celular, tais como a uréia e o ácido úrico; também incluem excessos de íons e água dos alimentos que podem ter se acumulado no fluido extracelular.

Os rins realizam sua função primeiramente por filtrar grandes quantidades de plasma através dos glomérulos para os túbulos e depois reabsorve para o sangue aquelas substâncias necessárias ao corpo, tais como glicose, aminoácidos, quantidades adequadas de água e muitos dos íons. A maioria das outras substâncias que não são necessárias para o organismo, principalmente os produtos metabólicos finais como a uréia, é pouco reabsorvida e passa pelos túbulos renais para a urina.

Regulação das Funções Corporais

Sistema Nervoso. O sistema nervoso é composto de três partes principais: a *parte de aferência sensorial*, o *sistema nervoso central* (ou *parte integrativa*) e a *parte de eferência motora*. Os receptores sensoriais detectam o estado do corpo ou o estado do meio ambiente. Por exemplo, os

receptores na pele informam o organismo quando um objeto toca a pele em qualquer ponto. Os olhos são órgãos sensoriais que dão a imagem visual do ambiente. Os ouvidos também são órgãos sensoriais. O sistema nervoso central é composto do cérebro e da medula espinhal. O cérebro pode armazenar informações, gerar pensamentos, criar ambição e determinar as reações do organismo em resposta às sensações. Os sinais apropriados são então transmitidos através da eferência motora do sistema nervoso para executar os desígnios da pessoa.

Um grande segmento do sistema nervoso é chamado de *sistema autônomo*. Ele opera em um nível subconsciente e controla muitas funções dos órgãos internos, incluindo o nível de atividade de bombeamento pelo coração, movimentos do trato gastrointestinal e secreção de muitas das glândulas do corpo.

Sistema Hormonal de Regulação. Há no corpo oito principais *glândulas endócrinas* que secretam substâncias químicas chamadas *hormônios*. Os hormônios são transportados no fluido extracelular para todas as partes do corpo para participar da regulação da função celular. Por exemplo, o hormônio da tireóide aumenta as taxas da maioria das reações químicas em todas as células, assim contribuindo para estabelecer o ritmo da atividade corporal. A insulina controla o metabolismo da glicose; hormônios adrenocorticóides controlam o metabolismo dos íons sódio, íons potássio e de proteínas; e o hormônio paratireóide controla o cálcio e o fosfato dos ossos. Assim, os hormônios são um sistema de regulação que complementa o sistema nervoso. O sistema nervoso regula principalmente as atividades musculares e secretórias do organismo, enquanto o sistema hormonal regula muitas funções metabólicas.

Reprodução

Às vezes a reprodução não é considerada uma função homeostática. Entretanto, ela realmente contribui para a homeostasia através da geração de novos seres em substituição dos que estão morrendo. Isto pode parecer um uso pouco rigoroso do termo *homeostasia*, mas ilustra, em última análise, que essencialmente todas as estruturas do corpo são organizadas para manter a automaticidade e a continuidade da vida.

Sistemas de Controle do Corpo

O corpo humano possui milhares de sistemas de controle. O mais intrincado deles é o sistema de controle genético que opera em todas as células para o controle da função intracelular, bem como da função extracelular. Este assunto é discutido no Capítulo 3.

Muitos outros sistemas de controle operam *dentro dos órgãos* para controlar funções de partes individuais destes; outros ainda operam por todo o corpo *para controlar as inter-relações entre os órgãos*. Por exemplo, o sistema respiratório, operando em associação com o sistema ner-

voso, regula a concentração de dióxido de carbono no fluido extracelular. O fígado e o pâncreas regulam a concentração de glicose no fluido extracelular, e os rins regulam as concentrações de hidrogênio, sódio, potássio, fosfato e de outros íons no fluido extracelular.

Exemplos de Mecanismos de Controle

Regulação das Concentrações de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Fluido Extracelular. Pelo fato de o oxigênio ser uma das principais substâncias necessárias para as reações químicas nas células, o organismo dispõe de um mecanismo de controle especial para manter a concentração de oxigênio quase constante no fluido extracelular. Esse mecanismo depende principalmente das características químicas da *hemoglobina*, que está presente em todas as hemácias. A hemoglobina combina-se com o oxigênio na passagem do sangue pelos pulmões. Quando o sangue passa pelos capilares dos tecidos, a hemoglobina, devido à sua alta afinidade química pelo oxigênio, não o libera ao fluido tecidual se já houver oxigênio demais no local. Mas se a concentração de oxigênio estiver baixa demais, uma quantidade suficiente é liberada para restabelecer uma concentração adequada. Portanto, a regulação da concentração de oxigênio nos tecidos depende principalmente das características químicas da própria hemoglobina. Esta regulação é chamada de *função de tamponamento do oxigênio pela hemoglobina*.

A concentração de dióxido de carbono no fluido extracelular é regulada de forma muito diferente. O dióxido de carbono é o principal produto final das reações oxidativas nas células. Se todo o dióxido de carbono formado nas células se acumulasse continuamente nos fluidos teciduais, a ação de massa do próprio dióxido de carbono rapidamente deturparia todas as reações de conversão de energia nas células. Porém, uma concentração mais alta que o normal de dióxido de carbono no sangue *excita o centro respiratório*, fazendo com que a pessoa respire rápida e profundamente. Isto aumenta a expiração de dióxido de carbono e, portanto, remove o excesso do gás do sangue e dos fluidos teciduais. Este processo continua até que a concentração volte ao normal.

Regulação da Pressão Sangüínea Arterial. Vários sistemas contribuem para a regulação da pressão sangüínea arterial. Um deles, o *sistema barorreceptor*, é um simples e excelente exemplo de um mecanismo de controle de ação rápida. Nas paredes da região de bifurcação das artérias carótidas, no pescoço, e também no arco da aorta, no tórax, encontram-se vários receptores nervosos, chamados *barorreceptores*, que são estimulados pelo estiramento da parede arterial. Quando a pressão arterial sobe demais, os barorreceptores enviam salvas de impulsos nervosos para o tronco cerebral. Aqui, estes impulsos inibem o *centro vasomotor*, o qual, por sua vez, diminui o número de impulsos transmitidos deste centro, através do sistema nervoso simpático, para o coração e vasos sangüíneos. A redução desses impulsos ocasiona a diminuição da atividade de bombeamento do coração e também a dilatação dos vasos sangüíneos periféricos, permitindo aumento do fluxo sangüíneo nos vasos.

Ambos os efeitos diminuem a pressão arterial, trazendo-a de volta ao valor normal.

Inversamente, uma pressão arterial abaixo do normal reduz o estímulo dos receptores de estiramento, permitindo ao centro vasomotor uma atividade mais alta, causando assim vasoconstrição e aumento do bombeamento cardíaco, com elevação da pressão arterial de volta ao normal.

Faixas Normais e Características Físicas de Importantes Constituintes do Fluido Extracelular

A Tabela 1-1 relaciona os constituintes e características físicas mais importantes do fluido extracelular e seus valores normais, faixas normais e limites máximos tolerados sem causar óbito. Observe a estreiteza da faixa normal de cada um. Valores fora dessas faixas são geralmente causados por doenças.

Mais importantes são os limites além dos quais as anormalidades podem causar a morte. Por exemplo, um aumento da temperatura corpórea de apenas 11° F (7° C) acima da normal pode levar a um ciclo vicioso de aumento do metabolismo celular que destrói as células. Observe também a estreita faixa de equilíbrio acidobásico no corpo, com um valor normal de pH de 7,4 e valores letais com apenas 0,5 unidade de pH acima ou abaixo do normal. Outro importante fator é a concentração de íons potássio, pois quando esta cai para menos de um terço da normal, o indivíduo provavelmente sofre paralisia em consequência da incapacidade dos nervos de conduzir impulsos. Alternativamente, se a concentração de íons potássio aumentar para duas ou mais vezes em relação à normal, o músculo cardíaco provavelmente será gravemente deprimido. Também, quando a concentração de íons cálcio cai abaixo da metade da normal, o indivíduo provavelmente tem uma contração tetânica dos músculos do corpo por causa da geração espontânea de um excesso de impulsos nervosos nos nervos periféricos. Quando a concentração de glicose cai abaixo da metade da normal, o indivíduo geralmente desenvolve uma irritabilidade mental extrema e, às vezes, até mesmo convulsões.

Esses exemplos devem dar uma idéia da necessidade e da extrema importância do grande número de sistemas de controle que mantêm o corpo funcionando na saúde; a

ausência de qualquer um desses controles pode resultar em sério mau funcionamento do corpo ou em morte.

Características dos Sistemas de Controle

Os exemplos mencionados anteriormente de mecanismos de controle homeostáticos são apenas alguns dos milhares que existem no corpo, todos os quais com certas características em comum. Estas características são explicadas nesta seção.

Natureza de Feedback Negativo da Maioria dos Sistemas de Controle

A maioria dos sistemas de controle do organismo age por *feedback negativo*, o que pode ser bem explicado pela revisão de alguns dos sistemas de controle homeostáticos mencionados anteriormente. Na regulação da concentração de dióxido de carbono, uma alta concentração do gás no fluido extracelular aumenta a ventilação pulmonar. Isto, por sua vez, diminui a concentração de dióxido de carbono no fluido extracelular, pois os pulmões eliminam maiores quantidades de dióxido de carbono do organismo. Em outras palavras, a alta concentração de dióxido de carbono inicia eventos que diminuem a concentração até a normal, o que é *negativo* ao estímulo inicial. Inversamente, a queda na concentração de dióxido de carbono causa um *feedback* para aumentar a concentração. Esta resposta também é negativa em relação ao estímulo inicial.

Nos mecanismos de regulação da pressão arterial, a pressão alta causa uma série de reações que promovem a redução da pressão, ou uma pressão baixa faz com que uma série de reações promova a elevação da pressão. Em ambos os casos, estes efeitos são negativos em relação ao estímulo inicial.

Portanto, em geral, se algum fator se torna excessivo ou deficiente, um sistema de controle inicia um *feedback negativo*, que consiste em uma série de alterações que recuperam o valor médio do fator, mantendo, assim, a homeostasia.

“Ganho” de um Sistema de Controle. O grau de eficiência com o qual um sistema de controle mantém constantes

Tabela 1-1

Constituintes Importantes e Características Físicas do Fluido Extracelular

	Valor Normal	Faixa Normal	Limite Aproximado Não-letal em Curto Prazo	Unidade
Oxigênio	40	35-45	10-1.000	mmHg
Dióxido de carbono	40	35-45	5-80	mmHg
Íon sódio	142	138-146	115-175	mmol/L
Íon potássio	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/L
Íon cálcio	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/L
Íon cloreto	108	103-112	70-130	mmol/L
Íon bicarbonato	28	24-32	8-45	mmol/L
Glicose	85	75-95	20-1.500	mg/dL
Temperatura corpórea	98,4 (37,0)	98-98,8 (37,0)	65-110 (18,3-43,3)	°F (°C)
Ácido-base	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

as condições é determinado pelo *ganho* do *feedback* negativo. Por exemplo, vamos assumir que um grande volume de sangue seja transfundido em uma pessoa cujo sistema de controle de pressão pelo barorreceptor não esteja funcionando, e a pressão arterial sobe do nível normal, de 100 mmHg, para 175 mmHg. Então, suponhamos que o mesmo volume de sangue seja injetado na mesma pessoa quando o sistema barorreceptor estiver funcionando, e, desta vez, a pressão sobe apenas 25 mmHg. Assim, o sistema de controle por *feedback* causou uma “correção” de -50 mmHg — ou seja, de 175 mmHg para 125 mmHg. Permanece um aumento de pressão de +25 mmHg, chamado de “erro”, o que significa que o sistema de controle não é 100% eficaz na prevenção da alteração. O ganho do sistema é, então, calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Ganho} = \frac{\text{Correção}}{\text{Erro}}$$

Portanto, no exemplo do sistema barorreceptor, a correção é de -50 mmHg e o erro remanescente é de +25 mmHg. Assim, o ganho do sistema barorreceptor de uma pessoa para o controle da pressão arterial é -50 divididos por +25, ou -2. Ou seja, um distúrbio que aumenta ou diminui a pressão arterial o faz em apenas um terço do que ocorreria se este sistema de controle não estivesse presente.

Os ganhos de alguns outros sistemas de controle fisiológicos são muito maiores do que o do sistema barorreceptor. Por exemplo, o ganho do sistema que controla a temperatura interna do corpo quando uma pessoa é exposta a um clima moderadamente frio é de aproximadamente -33. Portanto, o sistema de controle de temperatura é muito mais eficiente do que o sistema barorreceptor de controle da pressão.

O Feedback Positivo Pode, Às Vezes, Causar Ciclos Viciosos e Morte

Podemos perguntar: por que essencialmente todos os sistemas de controle do organismo operam por *feedback* negativo ao invés de por *feedback* positivo? Se considerarmos a natureza do *feedback* positivo, imediatamente percebemos que o *feedback* positivo não leva à estabilidade, e sim à instabilidade e, geralmente, à morte.

A Figura 1-3 mostra um exemplo no qual pode ocorrer a morte por *feedback* positivo. Esta figura representa a eficácia do bombeamento cardíaco, mostrando que o coração de um ser humano saudável bombeia cerca de 5 litros de sangue por minuto. Se a pessoa subitamente perde 2 litros de sangue, a quantidade de sangue no corpo cai para um nível muito baixo, insuficiente para que o coração bombeie eficientemente. Em consequência, a pressão arterial cai, e o fluxo de sangue para o músculo cardíaco através dos vasos coronários diminui. Isto resulta em enfraquecimento do coração, diminuindo ainda mais o bombeamento, com mais diminuição do fluxo sanguíneo coronário, e ainda mais enfraquecimento do coração; o ciclo se repete várias vezes até que ocorre a morte. Observe que cada ciclo no *feedback* resulta em mais enfraquecimento do coração. Em outras palavras, o estímulo inicial causa mais do mesmo, que é o *feedback* positivo.

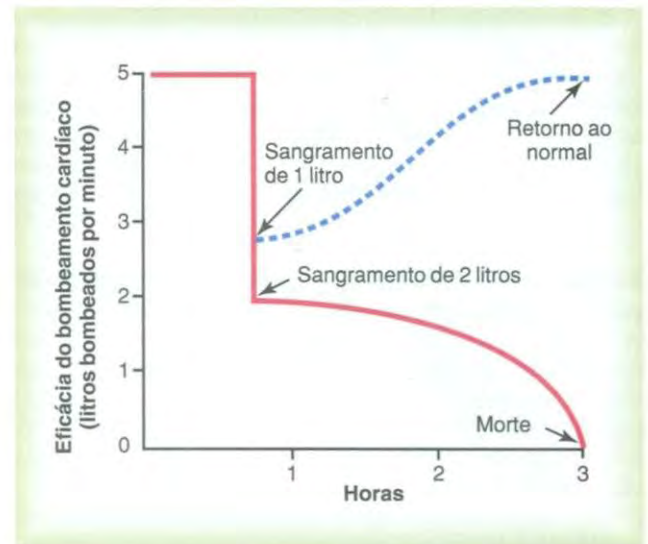


Figura 1-3

Recuperação do bombeamento cardíaco causado por *feedback* negativo, após a remoção de um litro de sangue da circulação. A morte é causada por *feedback* positivo quando dois litros de sangue são removidos.

O *feedback* positivo é mais conhecido como “ciclo vicioso”, mas um *feedback* positivo moderado pode ser superado pelos mecanismos de controle de *feedback* negativo do corpo, e o ciclo vicioso não se desenvolve. Por exemplo, se a pessoa do exemplo mencionado anteriormente tivesse sangrado apenas um litro em vez de dois litros, os mecanismos normais de *feedback* negativo para controle do débito cardíaco e da pressão arterial superariam o *feedback* positivo e a pessoa se recuperaria, conforme mostra a curva pontilhada da Figura 1-3.

O Feedback Positivo Pode, Às Vezes, Ser Útil. Em alguns casos, o corpo usa o *feedback* positivo em seu favor. A coagulação sanguínea é um exemplo de uso valioso do *feedback* positivo. Quando um vaso sanguíneo se rompe e um coágulo começa a se formar, múltiplas enzimas chamadas de *fatores de coagulação* são ativadas dentro do próprio coágulo. Algumas dessas enzimas agem sobre outras enzimas inativas no sangue imediatamente adjacente, causando, assim, mais coagulação sanguínea. Este processo continua até que o orifício no vaso seja fechado e o sangramento cesse. Ocasionalmente, este mecanismo pode sair do controle e causar a formação de coágulos indesejados. Na verdade, é isto que inicia a maioria dos ataques cardíacos agudos, que são causados por um coágulo que começa na superfície interna de uma placa aterosclerótica em uma artéria coronária e cresce até a obstrução da artéria.

O parto é outro caso em que o *feedback* positivo desempenha um papel valioso. Quando as contrações uterinas se tornam suficientemente fortes para que a cabeça do bebê comece a empurrar o colo uterino, o alongamento do colo envia sinais através do músculo uterino para o corpo do útero, causando contrações ainda mais fortes.

Assim, as contrações uterinas alongam o colo, e este alongamento causa contrações mais intensas. Quando este processo se torna suficientemente poderoso, o bebê nasce. Se não forem suficientemente poderosas, as contrações cessam, e somente após alguns dias elas recomeçam.

Outro uso importante do *feedback* positivo é para a geração de sinais nervosos. Quando a membrana de uma fibra nervosa é estimulada, ocorre um ligeiro vazamento de íons sódio através dos canais de sódio, na membrana do nervo, para o interior da fibra. Os íons sódio que entram na fibra mudam, então, o potencial da membrana, o que, por sua vez, causa maior abertura dos canais, mais alteração de potencial e maior abertura ainda dos canais, e assim por diante. Assim, um leve vazamento se torna uma explosão de sódio que entra na fibra nervosa, criando o potencial de ação do nervo. Este potencial de ação, por sua vez, faz com que a corrente elétrica flua ao longo da fibra, tanto no exterior quanto no interior dela, dando início a outros potenciais de ação. Este processo continua ininterruptamente até que o sinal nervoso chegue ao final da fibra.

Nos casos em que o *feedback* positivo é útil, o próprio *feedback* positivo é parte de um processo geral de *feedback* negativo. Por exemplo, no caso de coagulação sanguínea, o processo de coagulação por *feedback* positivo é um processo de *feedback* negativo para a manutenção do volume normal de sangue. Também, o *feedback* positivo que causa sinais nervosos permite que os nervos participem de milhares de sistemas de controle nervosos de *feedback* negativo.

Tipos Mais Complexos de Sistemas de Controle — Controle Adaptativo

Mais adiante neste livro, quando estivermos estudando o sistema nervoso, veremos que este sistema contém grande número de mecanismos de controle interconectados. Alguns são simples sistemas de *feedback*, parecidos com aqueles que já foram discutidos. Muitos não o são. Por exemplo, alguns movimentos do corpo ocorrem tão rapidamente que não há tempo suficiente para que os sinais nervosos percorram todo o caminho da periferia do corpo até o cérebro e então novamente voltem à periferia para controlar o movimento. Portanto, o cérebro usa um princípio chamado de *controle por feed-forward* para provocar as necessárias contrações musculares. Isto é, os sinais nervosos sensoriais das partes que se movem informam o cérebro se o movimento é realizado corretamente. Se não, o cérebro corrige os *sinais de feed-forward* que envia aos músculos na próxima vez que o movimento for necessário. Se maiores correções forem ainda necessárias, elas serão feitas nos movimentos subsequentes. Isto é chamado de *controle adaptativo*. O controle adaptativo, de certa forma, é um *feedback* negativo retardado.

Dessa forma, pode-se perceber o quanto podem ser complexos os sistemas corporais de controle de *feedback*. A vida de uma pessoa depende de todos eles. Portanto, uma grande parte deste livro é dedicada à discussão destes mecanismos vitais.

Resumo — Automaticidade do Corpo

A finalidade deste capítulo foi a de destacar, em primeiro lugar, a organização geral do corpo e, em segundo lugar, os meios pelos quais as diferentes partes do corpo operam em harmonia. Em suma, o corpo é, na verdade, *uma sociedade de cerca de 100 trilhões de células* organizadas em estruturas funcionais distintas, algumas das quais são chamadas de *órgãos*. Cada estrutura funcional contribui com sua parcela para a manutenção das condições homeostáticas no fluido extracelular, que é chamado de *meio interno*. Enquanto as condições normais forem mantidas neste meio interno, as células do corpo continuam vivendo e funcionando adequadamente. Cada célula se beneficia da homeostasia e contribui com sua parcela para a manutenção da homeostasia. Esta interação recíproca proporciona a automaticidade contínua do corpo até que um ou mais sistemas funcionais percam sua capacidade de contribuir com sua parcela de função. Quando isso acontece, todas as células do corpo sofrem. Uma disfunção extrema leva à morte; uma disfunção moderada leva a uma doença.

Referências

- Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. *Am Sci* 60:608, 1972.
- Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.
- Cabanac M: Regulation and the ponderostat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(Suppl 5):S7, 2001.
- Cannon WB: The Wisdom of the Body. New York: WW Norton, 1932.
- Conn PM, Goodman HM: Handbook of Physiology: Cellular Endocrinology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. *Science* 295:1664, 2002.
- Danzler WH (ed): Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. *Science* 288:100, 2000.
- Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology. *Annu Rev Physiol* 56:579, 1994.
- Gelehrter TD, Collins FS: Principles of Medical Genetics. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.
- Hoffman JF, Jamieson JD: Handbook of Physiology: Cell Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. *Nat Rev Neurosci* 5:13, 2004.
- Lewin B: Genes VII. New York: Oxford University Press, 2000.
- Masoro EJ (ed): Handbook of Physiology, Sec 11: Aging. Bethesda: American Physiological Society, 1995.

Milhorn HT: The Application of Control Theory to Physiological Systems. Philadelphia: WB Saunders, 1966.
Orgel LE: The origin of life on the earth. Sci Am 271:76, 1994.
Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.

Thomson RC: Biomaterials Regulating Cell Function and Tissue Development. Warrendale, PA: Materials Research Society, 1998.
Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.

A Célula e Suas Funções



Cada uma das 100 trilhões de células de um ser humano é uma estrutura viva que pode sobreviver por meses ou vários anos, *desde que os fluidos que as circundam contêm os nutrientes adequados*. Para compreender a função dos órgãos e outras estruturas do corpo, é essencial que primeiro entendamos a organização básica da célula e as funções das partes que a compõem.

Organização da Célula

Uma célula típica, observada na microscopia óptica, é mostrada na Fig. 2-1. Suas duas principais partes são o *núcleo* e o *citoplasma*. O núcleo é separado do citoplasma por uma *membrana nuclear*, e o citoplasma é separado dos fluidos circundantes por uma *membrana celular*, também chamada de *membrana plasmática*.

As diferentes substâncias que formam a célula são coletivamente chamadas de *protoplasma*. O protoplasma é composto preponderantemente de cinco substâncias básicas: água, eletrólitos, proteínas, lipídios e carboidratos.

Água. O principal meio fluido da célula é a água, que está presente na maioria das células, exceto nas células de gordura, em uma concentração de 70% a 85%. Muitas das espécies químicas celulares são dissolvidas na água. Outras ficam suspensas nela, como partículas sólidas. Ocorrem reações químicas entre os produtos químicos dissolvidos ou nas superfícies das partículas suspensas ou das membranas.

Íons. Os íons mais importantes na célula são *potássio*, *magnésio*, *fosfato*, *sulfato*, *bicarbonato*, e, em menores quantidades, *sódio*, *cloro* e *cálcio*. Estes serão discutidos mais detalhadamente no Capítulo 4, que considera as inter-relações entre os fluidos intracelular e extracelular.

Os íons são os componentes inorgânicos para as reações celulares. Eles são necessários também para a operação de alguns dos mecanismos de controle celular. Por exemplo, íons que agem na membrana celular são necessários para a transmissão de impulsos eletroquímicos em nervos e fibras musculares.

Proteínas. Depois da água, as substâncias mais abundantes na maioria das células são as proteínas, que normalmente constituem de 10% a 20% da massa celular. Estas podem ser divididas em dois tipos: *proteínas estruturais* e *proteínas funcionais*.

As *proteínas estruturais* estão presentes na célula principalmente na forma de longos filamentos que, em si, são polímeros de muitas moléculas individuais de proteínas. Tais filamentos intracelulares formam *microtúbulos* e estes formam os “citoesqueletos” de organelas celulares, como cílios, axônios de neurônios, fusos mitóticos de células em mitose, e uma rede de finos tubos filamentosos que mantêm as partes do citoplasma e do nucleoplasma em seus respectivos espaços. Extracelularmente, as proteínas fibrilares são encontradas principalmente nas fibras de colágeno e elastina do tecido conjuntivo e nas paredes dos vasos sanguíneos, nos tendões, nos ligamentos, e em outras estruturas.

As *proteínas funcionais* são um tipo de proteína totalmente diferente, normalmente compostas de combinações de umas poucas moléculas na forma tubular-glo-

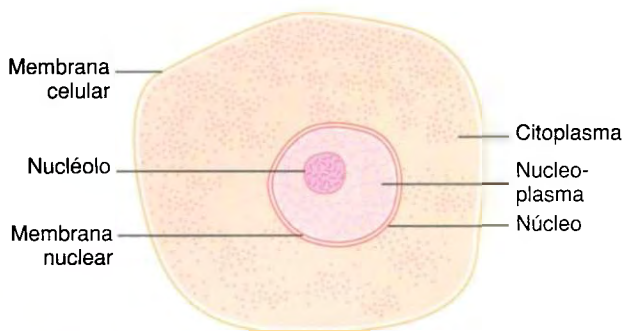


Figura 2-1

Estrutura da célula vista por microscopia óptica.

bular. Estas proteínas são principalmente as *enzimas* da célula e, ao contrário das proteínas fibrilares, geralmente são móveis no fluido celular. Muitas delas aderem às estruturas membranosas dentro da célula. As enzimas entram em contato direto com outras substâncias no fluido celular e dessa forma catalisam reações químicas específicas intracelulares. Por exemplo, as reações químicas que clivam a glicose em compostos e depois os combinam com oxigênio para formar dióxido de carbono e água, provendo simultaneamente energia para a função celular, são todas catalisadas por uma série de enzimas protéicas.

Lipídios. Lipídios são vários tipos de substâncias agrupadas por suas propriedades comuns de solubilidade em solventes de gordura. Os lipídios especialmente importantes são os *fosfolipídios* e o *colesterol*, que, juntos, constituem cerca de 2% do total da massa celular. A significância dos fosfolipídios e do colesterol é que eles são solúveis principalmente em água e, portanto, são usados para formar a membrana celular e as membranas intracelulares que separam os diferentes compartimentos da célula.

Além dos fosfolipídios e do colesterol, algumas células contêm grandes quantidades de *triglicerídios*, também chamados de *gordura neutra*. Nos *adipócitos*, os triglicerídios geralmente são responsáveis por até 95% da massa celular. A gordura armazenada nessas células representa a principal reserva de nutrientes energéticos do corpo, que posteriormente pode ser usada para fornecer energia em qualquer parte do corpo conforme necessário.

Carboidratos. Os carboidratos possuem pouca função estrutural na célula, exceto como partes das moléculas de glicoproteínas, mas desempenham o papel principal na nutrição da célula. A maioria das células humanas não mantém grandes reservas de carboidratos; a quantidade geralmente fica em torno de 1% de sua massa total, mas aumenta para até 3% nas células musculares e, eventualmente, até 6% nas células hepáticas. Entretanto, o carboidrato, na forma de glicose dissolvida, está sempre presente no fluido extracelular, prontamente disponível para as células. Também, uma pequena quantidade de carboidrato é sempre armazenada nas células na forma de *glicogênio*, que é um polímero insolúvel da glicose e que

pode ser despolimerizado e rapidamente utilizado para suprir as necessidades energéticas das células.

Estrutura Física da Célula

A célula não é simplesmente um saco de fluido, enzimas e substâncias químicas; ela também contém estruturas físicas altamente organizadas, chamadas de *organelas intracelulares*. A natureza física de cada organela é tão importante quanto os constituintes químicos da célula para a função celular. Por exemplo, sem uma das organelas, a *mitocôndria*, mais de 95% da liberação de energia dos nutrientes na célula cessaria imediatamente. As organelas mais importantes e outras estruturas da célula são mostradas na Figura 2-2.

Estruturas Membranosas da Célula

A maioria das organelas da célula é delimitada por membranas compostas primariamente de lipídios e de proteínas. Essas membranas incluem a *membrana celular*, a *membrana nuclear*, a *membrana do retículo endoplasmático*, e as *membranas da mitocôndria*, dos *lisossomos* e do *complexo de Golgi*.

Os lipídios das membranas constituem uma barreira que impede o movimento de água e substâncias hidrossolúveis de um compartimento da célula para outro, pois a água não é solúvel em lipídios. Entretanto, moléculas de proteína na membrana geralmente penetram completamente a membrana, formando vias especializadas, geralmente organizadas em *poros* para a passagem de substâncias específicas através da membrana. Também, muitas outras proteínas de membrana são *enzimas* que catalisam uma série de diferentes reações químicas, que são discutidas aqui e nos capítulos subsequentes.

Membrana Celular

A membrana celular (também chamada de membrana plasmática), que envolve a célula, é uma estrutura fina, flexível e elástica, de 7,5 a 10 nanômetros de espessura. É composta quase totalmente de proteínas e lipídios. A composição aproximada é a seguinte: proteínas: 55%; fosfolipídios, 25%; colesterol, 13%; outros lipídios, 4%; e carboidratos, 3%.

A Barreira Lipídica da Membrana Celular Impede a Penetração de Água. A Figura 2-3 mostra a estrutura da membrana celular. Sua estrutura básica é uma *bicamada lipídica*, que é um filme fino, formado por uma dupla camada de lipídios — cada camada com espessura de apenas uma molécula — que é contínua sobre toda a superfície da célula. Dispersas neste filme lipídico estão grandes moléculas de proteína globulares.

A dupla camada lipídica básica é composta de moléculas de fosfolipídios. Uma extremidade da molécula de fosfolipídio é solúvel em água; isto é, é *hidrofílica*. A outra extremidade é solúvel apenas em lipídios; isto é, é *hidrofó-*

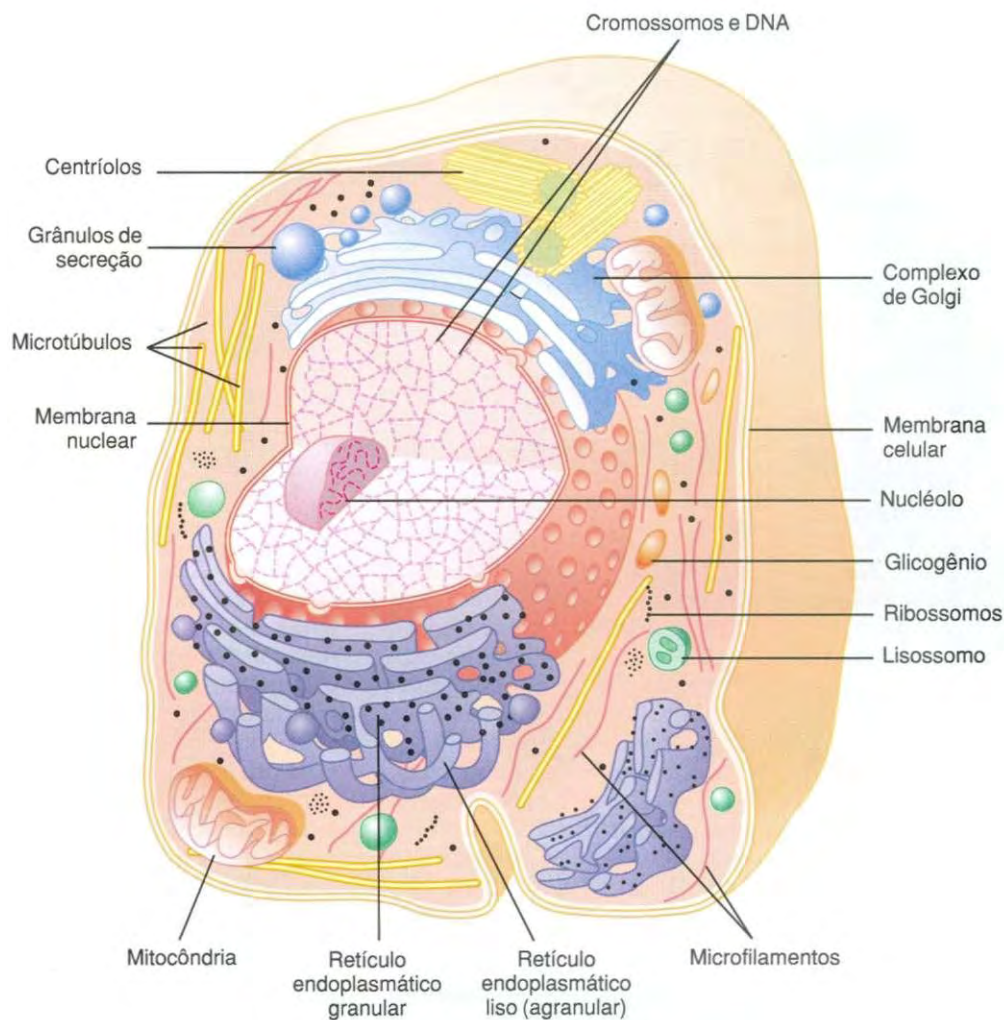


Figura 2-2

Reconstrução de uma célula típica, mostrando as organelas internas no citoplasma e no núcleo.

bica. A extremidade do fosfolípido com fosfato é hidrofílica, e a extremidade com ácido graxo é hidrofóbica.

Pelo fato de as partes hidrofóbicas das moléculas de fosfolípido serem repelidas pela água, mas se atraírem mutuamente, elas espontaneamente se arranjam no centro da membrana, conforme mostra a Figura 2-3. As partes hidrofílicas com fosfato constituem as duas superfícies da membrana celular completa, em contato com a água *intracelular*, na superfície interna da membrana, e com a água *extracelular*, na superfície externa.

A camada lipídica no meio da membrana é impermeável às substâncias hidrossolúveis comuns, como íons, glicose e uréia. Inversamente, as substâncias lipossolúveis, como oxigênio, dióxido de carbono e álcool, podem penetrar nesta parte da membrana com facilidade.

As moléculas de colesterol na membrana também possuem natureza lipídica, pois seu núcleo esteróide é altamente lipossolúvel. Essas moléculas, em certo sentido, estão dissolvidas na bicamada da membrana. Elas contribuem principalmente para a determinação do grau de permeabilidade (ou impermeabilidade) da dupla camada a constituintes hidrossolúveis dos fluidos

corpóreos. O colesterol controla muito a fluidez da membrana.

Proteínas da Membrana Celular. A Figura 2-3 também mostra massas globulares flutuando na bicamada lipídica. Estas são proteínas de membrana, muitas das quais são *glicoproteínas*. Dois tipos de proteínas ocorrem: as *proteínas integrais*, que se estendem por toda a membrana, e as *proteínas periféricas*, que estão ancoradas à superfície da membrana e não a penetram.

Muitas das proteínas integrais formam *canais* (ou *poros*) através dos quais as moléculas de água e substâncias hidrossolúveis, principalmente os íons, podem se difundir entre os fluidos extracelular e intracelular. Esses canais formados por proteínas também apresentam propriedades seletivas, permitindo a difusão preferencial de algumas substâncias com relação a outras.

Outras proteínas integrais agem como *proteínas carregadoras* para o transporte de substâncias que, do contrário, não poderiam penetrar a dupla camada lipídica. As vezes, estas podem até transportar substâncias na direção

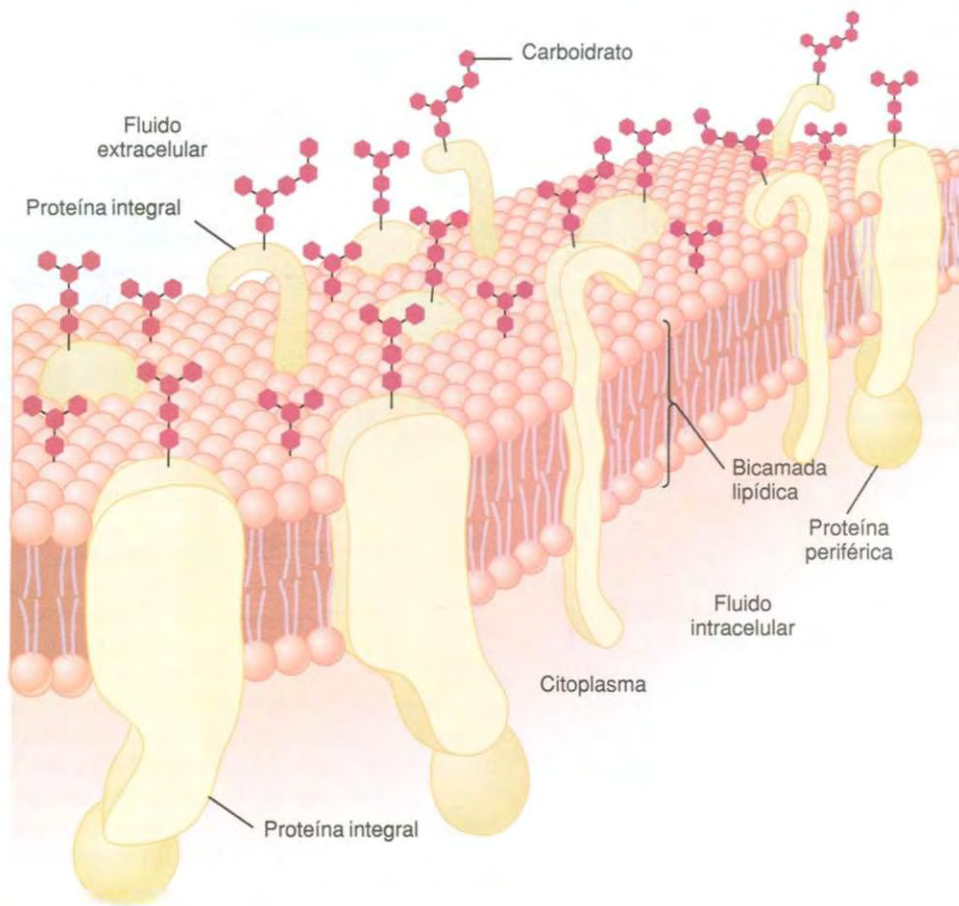


Figura 2-3

Estrutura da membrana celular, mostrando que ela é composta principalmente de uma bicamada lipídica de moléculas de fosfolípido, mas com grandes números de moléculas de proteína projetando-se na membrana. Também, carboidratos estão ligados às moléculas de proteína no exterior da membrana, e moléculas de proteína adicionais encontram-se no interior. (Redesenhada de Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin.)

oposta à sua direção natural de difusão, o que é chamado de “transporte ativo”. Outras, ainda, agem como *enzimas*.

Proteínas integrais da membrana também podem servir como *receptores* para substâncias químicas hidrossolúveis, tais como hormônios peptídicos, que não penetram facilmente a membrana celular. A interação dos receptores de membrana celular com *ligantes* específicos, que se ligam ao receptor, causa alterações estruturais na proteína receptora. Isto, por sua vez, estimula a atividade enzimática da parte intracelular da proteína ou induz interações entre o receptor e proteínas do citoplasma que agem como *segundos mensageiros*, transmitindo, assim, o sinal da parte extracelular do receptor para o interior da célula. Desta maneira, as proteínas integrais atravessando a membrana celular constituem um modo de transmitir informações sobre o ambiente para o interior da célula.

As moléculas de proteínas periféricas são frequentemente ligadas às proteínas integrais. Estas proteínas periféricas funcionam quase sempre como enzimas ou como controladores do transporte de substâncias através dos “poros” da membrana celular.

Carboidratos da Membrana — O “Glicocálice” Celular. Os carboidratos na membrana ocorrem quase invariavelmente em combinação com proteínas ou lipídios na forma de *glicoproteínas* ou *glicolipídios*. Na verdade, muitas das proteínas integrais são glicoproteínas, e cerca de um décimo das moléculas de lipídio da membrana é de glicolipí-

dios. As porções “glico” dessas moléculas quase invariavelmente se estendem para fora da célula, na superfície externa da membrana celular. Muitos outros compostos de carboidrato, chamados de *proteoglicanos* — que são principalmente carboidratos ligados a cernes pequenos de proteínas — estão frouxamente ligados também à superfície externa da célula. Dessa forma, toda a superfície externa da célula geralmente possui um revestimento frouxo de carboidrato, chamado de *glicocálice*.

Os domínios de carboidratos, ligados à superfície externa da célula, exercem várias importantes funções: (1) Muitos deles têm carga elétrica negativa, o que dá à maioria das células uma superfície negativamente carregada que repele ânions. (2) O glicocálice de algumas células se une ao glicocálice de outras, assim prendendo as células umas às outras. (3) Muitos dos carboidratos agem como *receptores* para ligação de hormônios, tais como a insulina; quando a ligação se dá, a combinação ativa as proteínas internas acopladas que, por sua vez, ativam uma cascata de enzimas intracelulares. (4) Alguns domínios de carboidratos se envolvem em reações imunes, conforme discutido no Capítulo 34.

O Citoplasma e Suas Organelas

O citoplasma contém partículas dispersas, minúsculas e grandes, e organelas. A parte fluida e transparente do citoplasma, na qual as partículas são dispersas, é chamada

de *citossol*; este contém principalmente proteínas dissolvidas, eletrólitos e glicose.

Dispersos no citoplasma encontram-se os glóbulos de gordura neutra, grânulos de glicogênio, ribossomos, vesículas secretórias, e cinco organelas especialmente importantes: o *retículo endoplasmático*, o *complexo de Golgi*, a *mitocôndria*, os *lisossomos* e os *peroxissomos*.

Retículo Endoplasmático

A Figura 2-2 mostra uma rede de estruturas vesiculares, tubulares e achatadas, no citoplasma; é o *retículo endoplasmático*. Os túbulos e vesículas se interconectam. Suas paredes também são constituídas de membranas com dupla camada lipídica, com grandes quantidades de proteínas, similares às da membrana celular. A área total dessas estruturas em algumas células — por exemplo, nas células hepáticas — pode ser até 30 ou 40 vezes a área da membrana celular.

A estrutura detalhada de uma pequena porção do retículo endoplasmático é mostrada na Figura 2-4. O espaço interno dos túbulos e vesículas é preenchido com *matriz endoplasmática*, um meio aquoso que é diferente do fluido do citossol externo ao retículo endoplasmático. Micrografias eletrônicas mostram que o espaço interno do retículo endoplasmático é conectado com o espaço entre as duas superfícies da membrana nuclear.

As substâncias formadas em algumas partes da célula entram no espaço do retículo endoplasmático e são então conduzidas para outras partes da célula. Também, a vasta área de superfície desse retículo e os múltiplos sistemas de enzima anexados às suas membranas fornecem a maquinaria para uma grande parte das funções metabólicas da célula.

Ribossomos e Retículo Endoplasmático Granular. Ancorados na superfície externa de muitas partes do retículo en-

doplasmático estão numerosas partículas granulares e minúsculas, chamadas de *ribossomos*. Onde os ribossomos estão presentes, o retículo é chamado de *retículo endoplasmático granular*. Os ribossomos são compostos de uma mistura de RNA e de proteínas, e funcionam na síntese de novas moléculas de proteínas na célula, conforme discutido mais adiante neste capítulo e no Capítulo 3.

Retículo Endoplasmático Agranular. Parte do retículo endoplasmático não contém ribossomos. Esta parte é chamada de *retículo endoplasmático agranular*, ou *liso*. O retículo agranular serve para a síntese de substâncias lipídicas e para outros processos das células, promovidos pelas enzimas intra-reticulares.

Complexo de Golgi

O complexo de Golgi, mostrado na Figura 2-5, está intimamente relacionado com o retículo endoplasmático. Ele possui membranas parecidas com as do retículo endoplasmático agranular. Normalmente é composto de quatro ou mais camadas de vesículas fechadas, finas e achatadas, empilhadas e dispostas na vizinhança e em um dos lados do núcleo. Esse complexo ocorre destacadamente em células secretórias, localizado no pólo da célula por onde se dá a secreção.

O complexo de Golgi funciona em associação ao retículo endoplasmático. Conforme mostra a Figura 2-5, pequenas “vesículas de transporte” (também chamadas de vesículas do retículo endoplasmático, ou *vesículas RE*) destacam-se do retículo endoplasmático e logo depois se fundem com o complexo de Golgi. As substâncias contidas nas vesículas RE são transportadas do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi. As substâncias transportadas são então processadas no complexo de Golgi para formar lisossomos, vesículas secretórias e outros componentes citoplasmáticos que serão discutidos mais adiante neste capítulo.

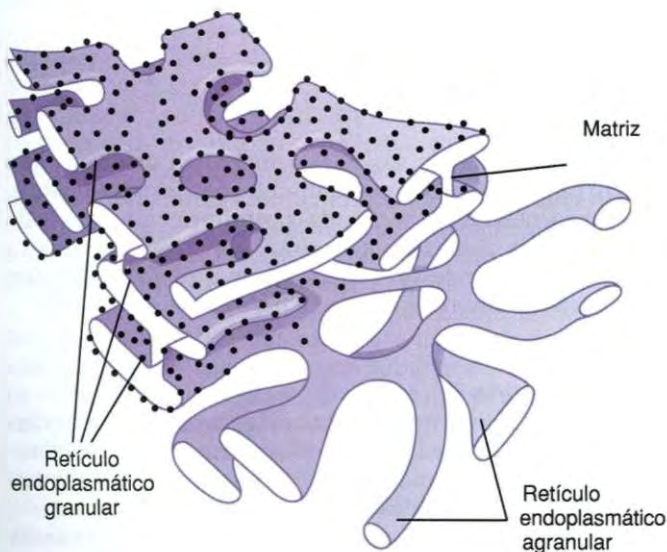


Figura 2-4

Estrutura do retículo endoplasmático. (Modificada de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

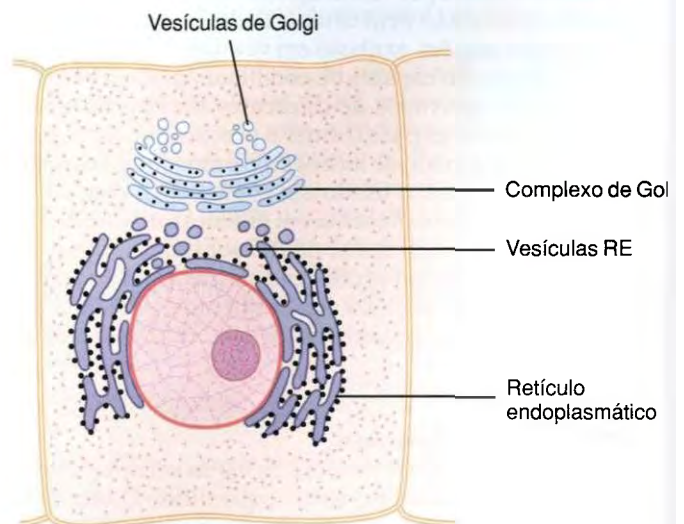


Figura 2-5

Complexo de Golgi típico e sua relação com o retículo endoplasmático (RE) e com o núcleo.

Lisossomos

Os lisossomos, mostrados na Figura 2-2, são organelas vesiculares que se formam separando-se do complexo de Golgi e depois se dispersando pelo citoplasma. Os lisossomos constituem um *sistema digestivo intracelular* que permite que a célula digira (1) estruturas celulares danificadas, (2) partículas de alimentos que foram ingeridos pela célula, e (3) materiais indesejados, tais como bactérias. O lisossomo é muito diferente nos diversos tipos de células, mas geralmente possui um diâmetro entre 250 e 750 nanômetros. É cercado por uma membrana com dupla camada lipídica e contém grande número de pequenos grânulos, de 5 a 8 nanômetros de diâmetro, que são agregados protéicos com até 40 diferentes *enzimas da classe das hidrolases (digestivas)*. Uma enzima hidrolítica é capaz de quebrar um composto orgânico em duas ou mais partes, combinando o hidrogênio de uma molécula de água com uma parte do composto hidroxila da molécula de água, com a outra parte do composto. Assim, a proteína é hidrolisada para formar aminoácidos, o glicogênio é hidrolisado para formar a glicose, e os lipídios são hidrolisados para formar ácidos graxos e glicerol.

Comumente, a membrana que circunda o lisossomo evita que as enzimas hidrolíticas contidas nele entrem em contato com outras substâncias na célula e, portanto, previne as suas ações digestivas. Entretanto, algumas condições da célula rompem as membranas de alguns dos lisossomos, permitindo a liberação das enzimas digestivas. Estas enzimas, então, clivam as substâncias orgânicas com as quais elas entram em contato em moléculas pequenas, altamente difundíveis, tais como aminoácidos e glicose. Algumas das funções mais específicas dos lisossomos serão discutidas mais adiante, no capítulo.

Peroxisossomos

Os peroxissomos são fisicamente parecidos com os lisossomos, mas diferentes em dois aspectos importantes. Primeiro, acredita-se que eles sejam formados por auto-replicação (ou talvez por “brotamento” do retículo endoplasmático liso) e não pelo complexo de Golgi. Em segundo lugar, eles contêm oxidases em vez de hidrolases. Diversas oxidases são capazes de combinar oxigênio com íons hidrogênio derivados de diferentes substâncias químicas intracelulares para formar o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O peróxido de hidrogênio é uma substância altamente oxidante e é usado em combinação com a *catalase*, outra oxidase presente em grandes quantidades nos peroxissomos, para oxidar muitas substâncias que poderiam de outra forma ser tóxicas para a célula. Por exemplo, cerca de metade do álcool que uma pessoa bebe é eliminada pelos peroxissomos das células hepáticas desta maneira.

Vesículas Secretórias

Uma das importantes funções de várias células é a secreção de substâncias químicas específicas. Quase todas essas substâncias secretadas são formadas pelo sistema retículo endoplasmático — complexo de Golgi e são então liberadas pelo complexo de Golgi no citoplasma, na forma de vesículas de armazenamento, chamadas de *vesículas secretórias* ou *grânulos secretórios*. A Figura 2-6 mostra vesículas secretórias típicas nas células acinares

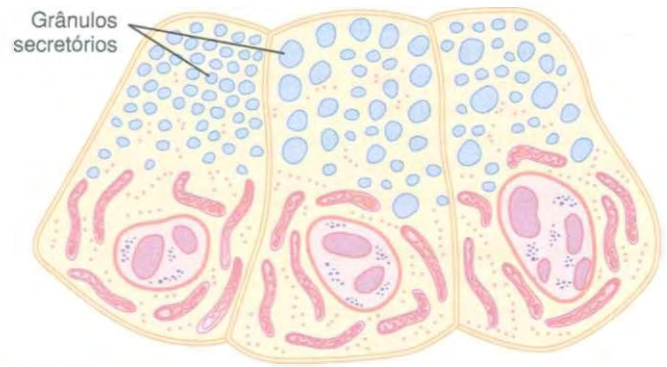


Figura 2-6

Grânulos secretórios (vesículas secretórias) em células acinares do pâncreas.

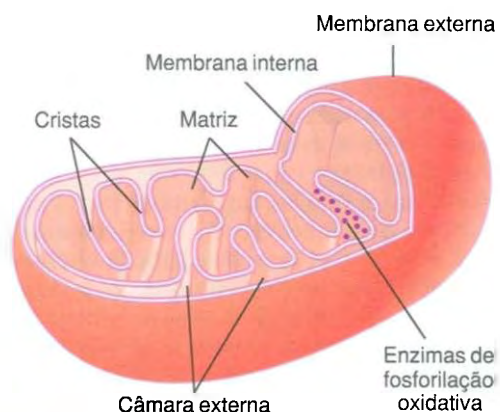


Figura 2-7

Estrutura da mitocôndria. (Modificada de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

pancreáticas; estas vesículas armazenam proteínas que são proenzimas (enzimas que ainda não foram ativadas). As proenzimas são secretadas posteriormente através da membrana celular apical no ducto pancreático e daí para o duodeno, onde se tornam ativas e realizam funções digestivas sobre o alimento no trato intestinal.

Mitocôndria

As mitocôndrias, mostradas nas Figuras 2-2 e 2-7, são chamadas de “casa de força” da célula. Sem elas, as células seriam incapazes de extrair energia suficiente dos nutrientes, e essencialmente todas as funções celulares cessariam.

As mitocôndrias estão presentes em todas as áreas citoplasmáticas de cada célula, mas o número total por célula varia de menos de cem até vários milhares, dependendo da quantidade de energia necessária para a célula. Além disso, as mitocôndrias estão concentradas nas porções da célula que utilizam a maior parte do seu metabolismo energético. Também variam em tamanho e forma.

Algumas têm apenas algumas centenas de nanômetros de diâmetro e forma globular, enquanto outras são alongadas — e chegam a 1 micrômetro de diâmetro e 7 micrômetros de comprimento; outras, ainda, são ramificadas e filamentosas.

A estrutura básica da mitocôndria, mostrada na Figura 2-7, é composta principalmente de duas membranas, cada uma formada por bicamada lipídica e proteínas: uma *membrana externa* e uma *membrana interna*. Diversas dobras da membrana interna formam as *cristas* nas quais estão as enzimas oxidativas. Além disso, a cavidade interna da mitocôndria é preenchida por uma *matriz* que contém grandes quantidades de enzimas dissolvidas, necessárias para a extração de energia dos nutrientes. Essas enzimas operam em associação às enzimas oxidativas nas membranas, oxidando os nutrientes, formando dióxido de carbono e água e, ao mesmo tempo, liberando energia. A energia liberada é usada para sintetizar a substância de “alta energia”, chamada de *trifosfato de adenosina* (ATP). O ATP é então transportado para fora da mitocôndria e se difunde pela célula para liberar sua própria energia onde ela for necessária para realizar as funções celulares. Os detalhes químicos da formação de ATP pela mitocôndria são fornecidos no Capítulo 67, mas algumas das funções básicas do ATP na célula são apresentadas mais adiante neste capítulo.

As mitocôndrias são auto-replicas, o que significa que uma mitocôndria pode formar uma segunda, uma terceira, e assim por diante, onde, na célula, houver necessidade de maiores quantidades de ATP. De fato, a mitocôndria contém DNA similar ao encontrado no núcleo da célula. No Capítulo 3 veremos que o DNA é a substância química básica do núcleo que controla a replicação da célula. O DNA da mitocôndria desempenha um papel similar, controlando a replicação da própria mitocôndria.

Filamentos e Estruturas Tubulares da Célula

As proteínas fibrilares da célula estão geralmente organizadas em filamentos ou túbulos. As moléculas precursoras de proteína são sintetizadas pelos ribossomos no citoplasma. As moléculas precursoras então se polimerizam para formar *filamentos*. Como um exemplo, grandes quantidades de filamentos de actina geralmente ocorrem na zona mais externa do citoplasma, chamada de *ectoplasma*, e formam um suporte elástico para a membrana celular. Também, em células musculares, os filamentos de actina e miosina são organizados em uma máquina contrátil especial que é a base da contração muscular, como discutiremos detalhadamente no Capítulo 6.

Um tipo especial de filamento rígido, composto de moléculas de *tubulina* polimerizadas, é usado em todas as células para construir estruturas tubulares muito fortes, os *microtúbulos*. A Figura 2-8 mostra microtúbulos típicos que foram isolados do flagelo de um espermatozóide.

Outro exemplo de microtúbulo é a estrutura esquelética tubular no centro de cada cílio que se projeta do citoplasma da célula para a ponta do cílio. Essa estrutura será discutida posteriormente neste capítulo e é ilustrada na Figura 2-17. Também, tanto os *centríolos* quanto o *fuso mitótico* da célula em mitose são compostos de microtúbulos rígidos.

A função primária dos microtúbulos, portanto, é formar um *citoesqueleto*, proporcionando estruturas rígidas para certas partes de células.

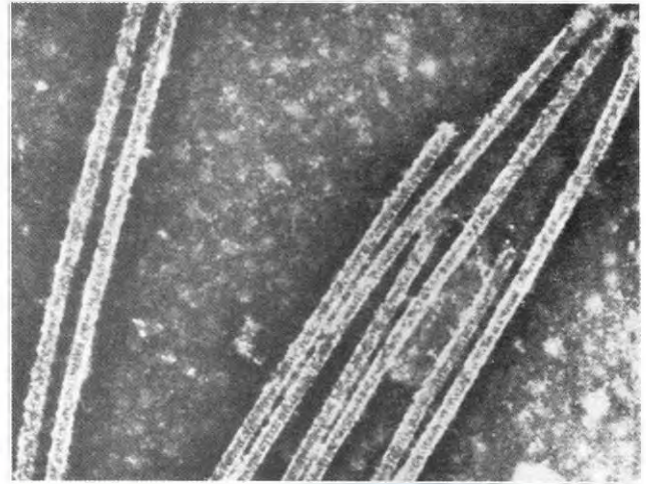


Figura 2-8

Microtúbulos separados do flagelo de um espermatozóide. (De Wolstenholme GEW, O'Connor M, e The publisher, JA Churchill, 1967. Figura 4, página 314. Copyright Novartis Foundation, antiga Ciba Foundation.)

Núcleo

O núcleo é o centro de controle da célula. Resumidamente, o núcleo contém grandes quantidades de DNA, que são os *genes*. Os genes determinam as características das proteínas da célula, incluindo as proteínas estruturais, como também as enzimas intracelulares, que controlam as atividades citoplasmáticas e nucleares.

Os genes também controlam e promovem a reprodução da própria célula. Os genes primeiro se replicam para formar dois conjuntos idênticos de genes; depois, a célula se divide por um processo especial, chamado de *mitose*, para formar duas células-filhas, e cada uma das quais recebe um dos dois conjuntos de genes. Todas essas atividades do núcleo serão detalhadamente consideradas no próximo capítulo.

Infelizmente, a aparência do núcleo sob microscópio não fornece muitas pistas sobre os mecanismos pelos quais o núcleo realiza suas atividades de controle. A Figura 2-9 mostra a aparência do núcleo na *interfase* (o período entre as mitoses) ao microscópio óptico, revelando a coloração escura da *cromatina* dispersa pelo nucleoplasma. Durante a mitose, a cromatina se organiza na forma de *cromossomos* altamente estruturados, que podem então ser identificados pelo microscópio óptico, conforme ilustrado no próximo capítulo.

Membrana Nuclear

A *membrana nuclear*, também chamada de *envelope nuclear*, é na verdade constituída por duas membranas, cada uma com a bicamada lipídica delimitando um espaço entre elas. A membrana externa é contínua com o retículo endoplasmático do citoplasma celular, e o espaço entre as duas membranas nucleares é contínuo com o espaço interno do retículo endoplasmático, como mostrado na Figura 2-9.

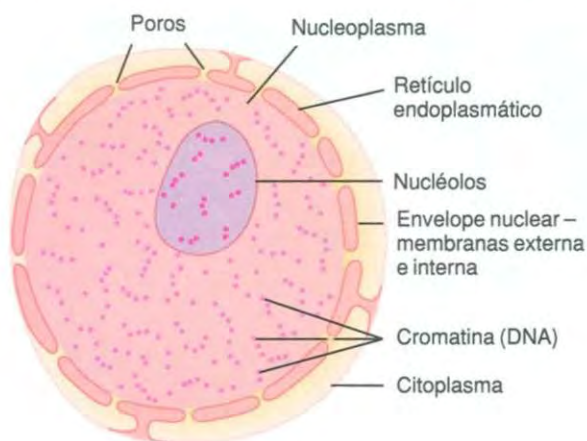


Figura 2-9

Estrutura do núcleo.

A membrana nuclear é vazada por vários milhares de *poros nucleares*. Grandes complexos de moléculas de proteínas estão ancorados às bordas dos poros, de forma que a área central de cada poro tem apenas cerca de 9 nanômetros de diâmetro. Este tamanho é suficientemente grande para permitir que moléculas de peso molecular de até 44.000 passem através deles com razoável facilidade.

Nucléolos e Formação de Ribossomos

Os núcleos da maioria das células contêm uma ou mais estruturas com afinidade pelos corantes usados na microscopia, chamadas de *nucléolos*. O nucléolo, diferentemente da maioria das outras organelas discutidas aqui, não tem uma membrana delimitadora. Ele é simplesmente um acúmulo de grandes quantidades de RNA e proteínas dos tipos encontrados nos ribossomos. O nucléolo fica consideravelmente maior quando a célula está ativamente sintetizando proteínas.

A formação dos nucléolos (e dos ribossomos no citoplasma fora do núcleo) começa no núcleo. Primeiro, genes específicos de DNA nos cromossomos causam a síntese de RNA. Um pouco deste é armazenado nos nucléolos, mas a maior parte é transportada para o citoplasma através dos poros nucleares. No citoplasma, o RNA, em conjunto com proteínas específicas, constitui ribossomos “maduros” que desempenham um papel essencial na formação de proteínas citoplasmáticas, como discutiremos mais profundamente no Capítulo 3.

Comparação da Célula Animal com Formas Pré-celulares de Vida

Muitos pensam que a célula é o nível mais inferior de vida. Porém, a célula é um organismo muito complicado, que se desenvolveu por centenas de milhões de anos, depois que a primeira forma de vida, um organismo similar aos *vírus* atuais, apareceu na Terra. A Figura 2-10 mostra os tama-

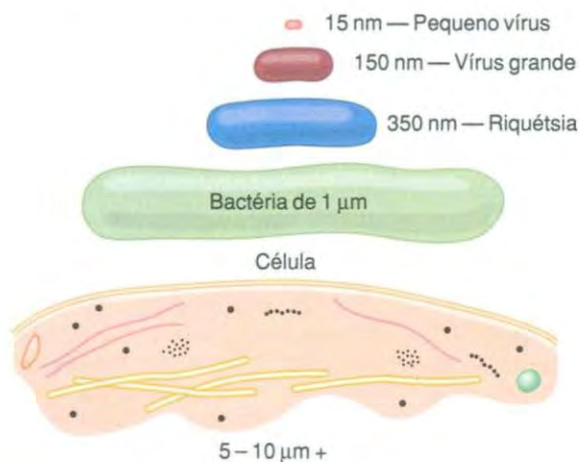


Figura 2-10

Comparação dos tamanhos de organismos pré-celulares com o de uma célula média do corpo humano.

nhos relativos de (1) o menor vírus conhecido, (2) um vírus grande, (3) uma *riquetsia*, (4) uma *bactéria*, e (5) uma *célula nucleada*, indicando que a célula possui um diâmetro de aproximadamente 1.000 vezes o do menor vírus e, portanto, um volume de cerca de um bilhão de vezes o do menor vírus. Correspondentemente, as funções e a organização anatômica da célula são também muito mais complexas do que as do vírus.

O constituinte essencial que confere vida ao pequeno vírus é um *ácido nucléico* embebido em uma capa de proteína. Este ácido nucléico é composto dos mesmos constituintes do ácido nucléico básico (DNA ou RNA) encontrados nas células de mamíferos, e ele é capaz de se auto-reproduzir sob condições adequadas. Assim, o vírus propaga sua linhagem de geração para geração, e é, portanto, uma estrutura viva da mesma forma que a célula e o ser humano são estruturas vivas.

Com a evolução da vida, outras substâncias químicas, além do ácido nucléico e das proteínas, se tornaram partes integrantes do organismo, e funções especializadas começaram a se desenvolver em diferentes partes do vírus. Formou-se uma membrana ao redor do vírus e, dentro da membrana, apareceu uma matriz de fluido. Substâncias químicas especializadas se desenvolveram no fluido para realizar funções especiais; muitas enzimas protéicas pareciam ser capazes de catalisar reações químicas e, portanto, determinar as atividades do organismo.

Em estágios ainda mais recentes da vida, especialmente nos estágios riquetsiais e bacterianos, desenvolveram-se *organelas* dentro do organismo, representando estruturas físicas com agregados químicos que realizam funções mais eficientemente do que as mesmas substâncias químicas dispersas na matriz fluida.

Finalmente, na célula nucleada, desenvolveram-se organelas ainda mais complexas, sendo a mais importante delas o próprio *núcleo*. O núcleo distingue esse tipo de célula de todas as formas inferiores de vida; o núcleo proporciona um centro de controle para todas as atividades celulares e assegura reprodução exata de novas células, geração após geração, cada nova célula com exatamente a mesma estrutura de sua progenitora.

Sistemas Funcionais da Célula

No restante deste capítulo, discutiremos diversos sistemas funcionais representativos da célula, que fazem dela um organismo vivo.

Ingestão pela Célula — Endocitose

Para uma célula viver, crescer e se reproduzir, ela tem de obter nutrientes e outras substâncias dos fluidos ao seu redor. A maioria das substâncias passa através da membrana celular por *difusão* e *transporte ativo*.

A difusão envolve o transporte através da membrana causado pelo movimento aleatório das moléculas da substância; as substâncias se movem através dos poros da membrana celular ou, no caso de substâncias lipossolúveis, através da matriz lipídica da membrana.

O transporte ativo envolve o carregamento de uma substância através da membrana por uma estrutura protéica física que transpassa a membrana. Esses mecanismos de transporte ativo, tão importantes para a função celular, serão apresentados detalhadamente no Capítulo 4.

Partículas muito grandes entram na célula por meio de uma função especializada da membrana celular, chamada de *endocitose*. As principais formas de endocitose são a *pinocitose* e a *fagocitose*. Pinocitose significa a ingestão de minúsculas partículas que formam vesículas de fluido e de partículas extracelulares no interior do citoplasma celular. Fagocitose significa a ingestão de grandes partículas, tais como bactérias, células totais, ou partes de tecido degenerado.

Pinocitose. A pinocitose ocorre continuamente nas membranas celulares da maioria das células, mas é especialmente rápida em algumas delas. Por exemplo, ela ocorre tão rapidamente em macrófagos que cerca de 3% da membrana total do macrófago é engolfada, na forma de vesículas, a cada minuto. Mesmo assim, as vesículas pinocitóticas são tão pequenas — normalmente de apenas 100 a 200 nanômetros de diâmetro — que a maioria delas pode ser vista apenas ao microscópio eletrônico.

A pinocitose é o único meio pelo qual a maioria das grandes macromoléculas, tal como a maior parte das moléculas de proteína, pode entrar nas células. A taxa de formação de vesículas pinocitóticas é normalmente aumentada quando essas macromoléculas aderem à membrana celular.

A Figura 2-11 demonstra os passos sucessivos da pinocitose de três moléculas de proteína que aderem à membrana. Essas moléculas normalmente se ligam a *receptores* de proteínas, na superfície da membrana, que são específicos para o tipo de proteína que será adquirido. Os receptores geralmente estão concentrados em pequenas concavidades na superfície externa da membrana celular, chamadas de *cavidades revestidas*. Na face interna da membrana celular, abaixo dessas cavidades, há uma malha de proteína fibrilar, chamada de *clatrina*, bem como outras proteínas, talvez incluindo filamentos contráteis de *actina* e *miosina*. Se moléculas de proteína se unem aos receptores, as propriedades de superfície da membrana local se alteram de tal forma que ocorre invaginação, e as

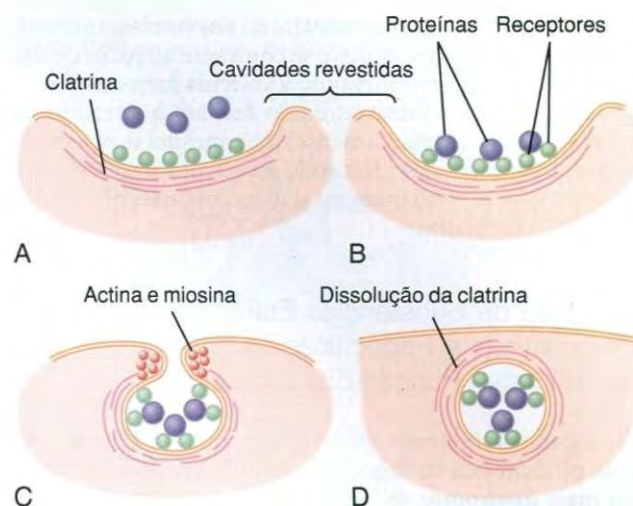


Figura 2-11

Mecanismo da pinocitose.

proteínas fibrilares ao redor da abertura da cavidade em invaginação fazem com que suas bordas se fechem sobre as proteínas ligadas aos receptores engolfando também uma pequena quantidade de fluido extracelular. Imediatamente, a parte invaginada da membrana se destaca da superfície da célula, formando uma *vesícula pinocitótica* dentro do citoplasma da célula.

O que faz com que a membrana celular passe pelas deformações necessárias para formar as vesículas pinocitóticas permanece essencialmente um mistério. Este processo requer energia da célula, que é suprida pelo ATP. Também requer a presença de íons cálcio no fluido extracelular, os quais provavelmente reagem com filamentos de proteína contráteis abaixo das cavidades revestidas para fornecer a força para destacar as vesículas da membrana celular.

Fagocitose. A fagocitose ocorre de forma muito parecida com a pinocitose, mas envolve partículas grandes, em vez de moléculas. Apenas certas células têm a capacidade da fagocitose, mais notavelmente os macrófagos dos tecidos e alguns leucócitos.

A fagocitose se inicia quando uma partícula tal como uma bactéria, uma célula morta, ou um resto de tecido se une aos receptores na superfície do fagócito. No caso das bactérias, cada uma geralmente já está ligada a um anticorpo específico, e é o anticorpo que se liga aos receptores do fagócito, arrastando a bactéria com ele. Essa intermediação de anticorpos é chamada de *opsonização*, e é discutida nos Capítulos 33 e 34.

A fagocitose ocorre segundo os seguintes passos:

1. Os receptores da membrana celular se unem aos ligantes da superfície da partícula.
2. As bordas da membrana ao redor dos pontos de ligação evaginam em uma fração de segundos para envolver a partícula inteira; então, progressivamente, mais e mais receptores da membrana se unem aos ligantes da partícula. Tudo isso ocorre repentinamente, como um zíper, para formar uma *vesícula fagocítica* fechada.

3. Actina e outras fibrilas contráteis no citoplasma envolvem a vesícula fagocítica e se contraem ao redor de sua borda externa, empurrando a vesícula para dentro.
4. As proteínas contráteis então fecham a abertura da vesícula tão completamente que a mesma se separa da membrana celular, deixando a vesícula no interior da célula, da mesma maneira que as vesículas pinocitóticas são formadas.

Digestão de Substâncias Estranhas, Pinocitóticas e Fagocíticas dentro da Célula — Função dos Lisossomos

Quase imediatamente após o aparecimento de uma vesícula pinocitótica ou fagocítica dentro de uma célula, um ou mais *lisossomos* se ligam à vesícula e esvaziam suas *hidrolases ácidas* no interior da vesícula, conforme mostra a Figura 2-12. Assim, uma *vesícula digestiva* é formada no citoplasma da célula, na qual as hidrolases vesiculares começam a hidrolisar as proteínas, carboidratos, lipídios e outras substâncias da vesícula. Os produtos da digestão são pequenas moléculas de aminoácidos, glicose, fosfatos, e outros, que podem se difundir através da membrana da vesícula para o citoplasma. O que sobra da vesícula digestiva, chamado de *corpo residual*, representa substâncias indigeríveis. Na maior parte dos casos, esse corpo residual é finalmente excretado pela membrana celular através de um processo chamado de *exocitose*, que é essencialmente o oposto da endocitose.

Dessa forma, as vesículas pinocitóticas e fagocíticas contendo lisossomos podem ser chamadas de *órgãos digestivos* das células.

Regressão dos Tecidos e Autólise das Células. Certos tecidos corporais podem regredir, em certas condições, a um tamanho menor. Por exemplo, isto ocorre com o útero

depois da gravidez, nos músculos durante longos períodos de inatividade, e nas glândulas mamárias ao final da lactação. Os lisossomos são responsáveis por grande parte dessa regressão. O mecanismo pelo qual a falta de atividade em um tecido faz com que os lisossomos aumentem sua atividade é desconhecido.

Outro papel especial dos lisossomos é a remoção das células danificadas ou partes danificadas das células dos tecidos. Danos celulares — causados por calor, frio, trauma, produtos químicos ou qualquer outro fator — induzem os lisossomos à ruptura. As hidrolases liberadas imediatamente começam a digerir as substâncias orgânicas adjacentes. Se o dano é leve, apenas uma parte da célula é removida, seguida de seu reparo. Se o dano for grave, toda a célula é digerida, um processo chamado de *autólise*. Desta maneira, a célula é completamente removida, e uma nova célula, do mesmo tipo, é normalmente formada por reprodução mitótica de uma célula adjacente, em substituição à antiga.

Os lisossomos também contêm agentes bactericidas que podem matar bactérias fagocitadas antes que elas possam causar danos celulares. Esses agentes incluem: (1) *lisozima*, que dissolve a membrana celular da bactéria; (2) *lisoferrina*, que liga o ferro e outras substâncias antes que possam promover o crescimento bacteriano; e (3) ácido a um pH de aproximadamente 5,0, que ativa as hidrolases e inativa os sistemas metabólicos das bactérias.

Síntese e Formação de Estruturas Celulares pelo Retículo Endoplasmático e Complexo de Golgi

Funções Específicas do Retículo Endoplasmático

A extensão do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi nas células secretórias já foi destacada. Estas estruturas são formadas principalmente por membranas com dupla camada de lipídios similar à membrana celular, e suas paredes são revestidas por enzimas protéicas que catalisam a síntese de muitas substâncias necessárias para a célula.

A maioria das sínteses começa no retículo endoplasmático. Os produtos formados nele são então transferidos para o complexo de Golgi, onde são novamente processados antes de serem liberados no citoplasma. Mas, primeiramente, discutamos os produtos específicos que são sintetizados nas partes específicas do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi.

As Proteínas São Formadas pelo Retículo Endoplasmático Granular. A porção granular do retículo endoplasmático é caracterizada por grandes números de ribossomos ancorados às superfícies externas da membrana do retículo endoplasmático. Conforme discutido no Capítulo 3, as moléculas de proteína são sintetizadas dentro das estruturas dos ribossomos. Os ribossomos lançam algumas das moléculas de proteína sintetizadas diretamente no citosol, mas também transferem muitas mais através da parede do retículo endoplasmático para o interior das vesículas e túbulos endoplasmáticos, isto é, para a *matriz endoplasmática*.

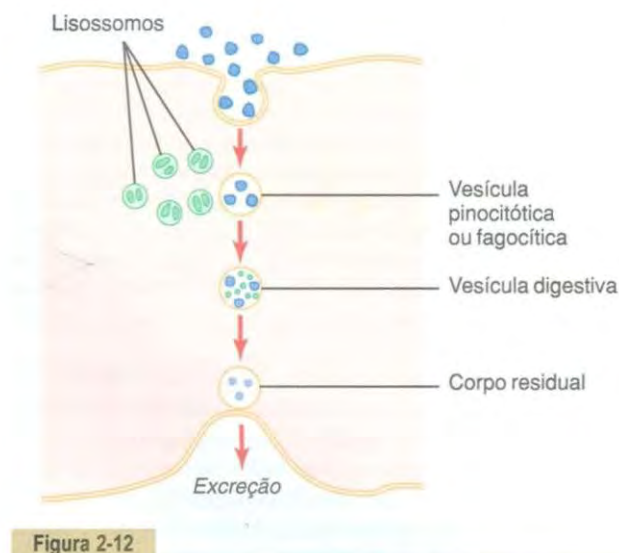


Figura 2-12

Digestão de substâncias nas vesículas pinocitóticas ou fagocíticas por enzimas derivadas dos lisossomos.

Síntese de Lipídios pelo Retículo Endoplasmático Liso. O retículo endoplasmático também sintetiza lipídios, especialmente os fosfolipídios e o colesterol. Estes são rapidamente incorporados à dupla camada lipídica do próprio retículo endoplasmático, fazendo com que ele cresça. Isto ocorre principalmente na parte lisa do retículo endoplasmático.

Para que o retículo endoplasmático não cresça desmedidamente, pequenas vesículas, chamadas de *vesículas RE* ou *vesículas de transporte*, continuamente se destacam do retículo liso; a maioria dessas vesículas migra rapidamente para o complexo de Golgi.

Outras Funções do Retículo Endoplasmático. Outras funções significativas do retículo endoplasmático, especialmente do retículo liso, incluem as seguintes:

1. Ele fornece as enzimas que controlam a quebra do glicogênio quando há demanda de energia.
2. Ele fornece um grande número de enzimas que são capazes de desintoxicar o organismo de substâncias, tais como drogas, que poderiam danificar as células. A desintoxicação se dá através de coagulação, oxidação, hidrólise, conjugação com ácido glicurônico, e de outras maneiras.

Funções Específicas do Complexo de Golgi

Funções Sintéticas do Complexo de Golgi. Embora a principal função do complexo de Golgi seja o processamento adicional de substâncias já formadas no retículo endoplasmático, ele também tem a capacidade de sintetizar certos carboidratos que não são formados no retículo endoplasmático. Isto é particularmente verdadeiro na formação de grandes polímeros de sacarídeos ligados a pequenas quantidades de proteína; os mais importantes deles são o *ácido hialurônico* e o *sulfato de condroitina*.

Algumas das diversas funções do ácido hialurônico e do sulfato de condroitina no corpo são as seguintes: (1) eles são os principais componentes dos proteoglicanos secretados no muco e em outras secreções glandulares; (2) eles são os principais *componentes da matriz* no exterior das células, nos espaços intersticiais, agindo como um preenchimento entre as fibras de colágeno e as células; e (3) eles são os principais componentes da matriz orgânica tanto das cartilagens quanto dos ossos.

Processamento de Secreções Endoplasmáticas pelo Complexo de Golgi — Formação de Vesículas. A Figura 2-13 resume as principais funções do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi. A medida que as substâncias são formadas no retículo endoplasmático, especialmente as proteínas, elas são transportadas nos túbulos para as partes do retículo endoplasmático liso mais próximas do complexo de Golgi. Neste ponto, pequenas *vesículas de transporte*, compostas de pequenos envelopes de retículo endoplasmático liso, continuamente se destacam e se difundem para a *camada mais profunda* do complexo de Golgi. Nas vesículas estão as proteínas sintetizadas e outros produtos do retículo endoplasmático.

As vesículas de transporte rapidamente se fundem com o complexo de Golgi e esvaziam as substâncias contidas nelas nos espaços vesiculares do complexo de Golgi. Aqui, porções adicionais de carboidratos são acrescentadas às secreções. Uma outra importante função do com-

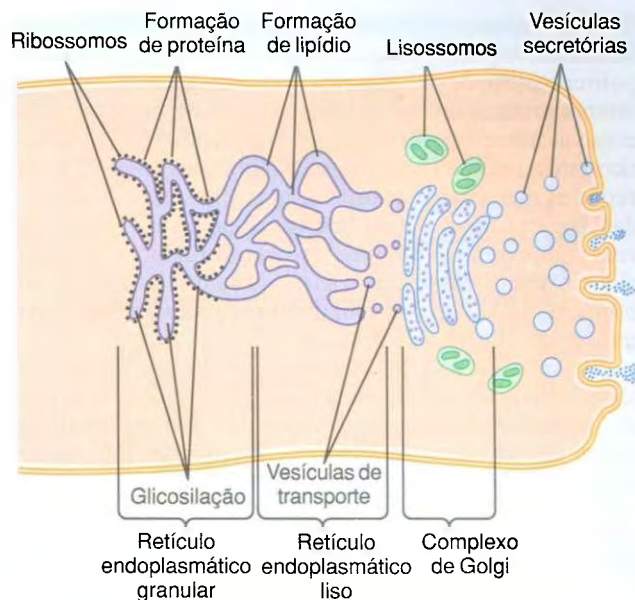


Figura 2-13

Formação de proteínas, lipídios e vesículas celulares pelo retículo endoplasmático e pelo complexo de Golgi.

plexo de Golgi é compactar as secreções do retículo endoplasmático em pacotes altamente concentrados. A medida que as secreções passam para as camadas mais externas do complexo de Golgi, a compactação e o processamento continuam. Por fim, tanto vesículas grandes quanto pequenas continuam se destacando do complexo de Golgi, carregando com elas as substâncias secretórias compactadas, e, por sua vez, as vesículas se difundem por toda a célula.

Para dar uma idéia da velocidade desses processos: quando uma célula glandular é exposta a aminoácidos radioativos, moléculas de proteína radioativas recém-formadas podem ser detectadas no retículo endoplasmático granular dentro de 3 a 5 minutos. Em 20 minutos, proteínas recém-formadas já estão presentes no complexo de Golgi, e, no prazo de uma ou duas horas, as proteínas radioativas são secretadas pela célula.

Tipos de Vesículas Formadas pelo Complexo de Golgi — Vesículas Secretórias e Lisossomos.

Em uma célula intensamente secretora, as vesículas formadas pelo complexo de Golgi são principalmente *vesículas secretórias* contendo substâncias protéicas para serem secretadas através da superfície da membrana celular. Essas vesículas secretórias primeiramente se difundem para a membrana celular, depois se fundem com a mesma e esvaziam suas substâncias para o exterior pelo mecanismo chamado de *exocitose*. A exocitose, na maior parte dos casos, é estimulada pela entrada de íons cálcio na célula; os íons cálcio interagem com a membrana vesicular, de forma ainda não bem compreendida, e causam sua fusão com a membrana celular, seguida da exocitose — isto é, a abertura da vesícula no exterior e extrusão dos conteúdos.

Algumas vesículas, entretanto, são destinadas ao uso intracelular.

Uso das Vesículas Intracelulares para Repor as Membranas Celulares. Algumas das vesículas intracelulares formadas pelo complexo de Golgi se fundem com a membrana celular ou com as membranas de estruturas intracelulares, tais como as mitocôndrias ou mesmo o retículo endoplasmático. Isto aumenta a área dessas membranas e dessa forma repõe as membranas conforme elas vão sendo consumidas. Por exemplo, a membrana celular perde muito de seus componentes cada vez que ela forma uma vesícula pinocitótica ou fagocítica, e as membranas vesiculares do complexo de Golgi continuamente repõem a membrana celular.

Em suma, o sistema membranoso do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi representa um órgão altamente metabólico, capaz de formar novas estruturas intracelulares, bem como substâncias a serem secretadas pela célula.

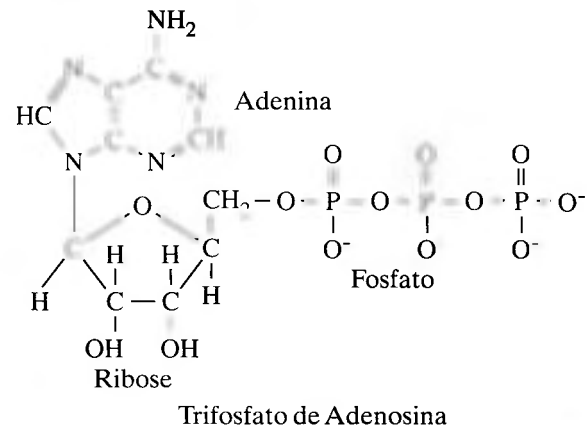
Extração de Energia dos Nutrientes — Função da Mitocôndria

As principais substâncias das quais a célula extrai energia são os nutrientes que reagem quimicamente com o oxigênio — carboidratos, gorduras e proteínas. No corpo humano, essencialmente todos os carboidratos são convertidos a *glicose* pelo trato digestivo e pelo fígado antes de alcançarem outras células do corpo. Da mesma forma, as proteínas são convertidas em *aminoácidos*, e as gorduras em *ácidos graxos*. A Figura 2-14 mostra o oxigênio e os alimentos — glicose, ácidos graxos e aminoácidos — todos eles entrando na célula. Na célula, os alimentos reagem quimicamente com o oxigênio, sob a influência de enzimas que controlam as reações e canalizam a energia liberada para a direção apropriada. Os detalhes de todas

essas funções digestivas e metabólicas são fornecidos nos Capítulos 62 a 72.

Resumidamente, quase todas essas reações oxidativas ocorrem na mitocôndria, e a energia que é liberada é usada para formar o composto de alta energia, o *ATP*. O *ATP*, e não os nutrientes originais, é usado pela célula para energizar quase todas as reações metabólicas intracelulares subsequentes.

Características Funcionais do ATP



O *ATP* é um nucleotídeo composto de (1) base nitrogenada, *adenina*, (2) açúcar pentose, *ribose* e (3) três radicais *fosfato*. Os últimos dois radicais fosfato são conectados com o restante da molécula pelas chamadas *ligações fosfato de alta energia*, que são representadas na fórmula acima pelo símbolo ~. *Sob as condições físicas e químicas do corpo*, cada uma dessas ligações de alta energia contém cerca de 12.000 calorias de energia por mol de *ATP*, o que é muitas vezes maior do que a energia armazenada em uma ligação química média; daí a origem do termo *ligação de alta energia*. A ligação fosfato de alta energia é bastante lábil, de forma que pode ser cindida sempre que a energia for necessária para promover outras reações intracelulares.

Quando o *ATP* libera sua energia, um radical de ácido fosfórico se separa, formando o *difosfato de adenosina (ADP)*. Essa energia liberada é usada para energizar praticamente todas as outras funções da célula, como, por exemplo, a síntese de substâncias e a contração muscular.

Para reconstituir o *ATP* celular que foi consumido, a energia derivada dos nutrientes celulares é usada para recombinar o *ADP* e o ácido fosfórico, formando de novo o *ATP*, e todo o processo se repete indefinidamente. Por essas características, o *ATP* é chamado de *moeda de energia* da célula, pois ele pode ser gasto e se refazer continuamente, em períodos de apenas alguns minutos.

Processos Químicos na Formação de ATP — O Papel da Mitocôndria. A medida que entra na célula, a glicose é submetida a enzimas no *citoplasma* que a convertem a *ácido pirúvico* (um processo chamado de *glicólise*). Uma pequena quantidade de *ADP* é transformada em *ATP* pela energia liberada durante essa conversão, mas essa quantidade é responsável por menos de 5% do metabolismo energético total da célula.

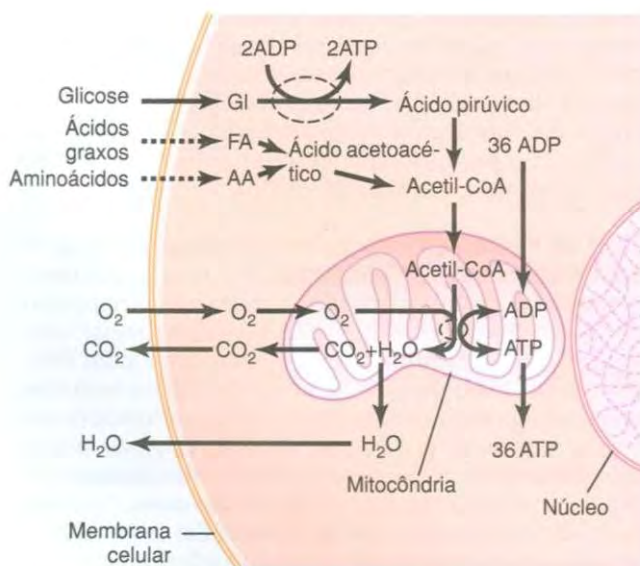


Figura 2-14

Formação de trifosfato de adenosina (*ATP*) na célula, mostrando que a maior parte do *ATP* é formada nas mitocôndrias. *ADP*, difosfato de adenosina.

De longe, a principal fração do ATP formado na célula, cerca de 95%, o é pela mitocôndria. O ácido pirúvico derivado dos carboidratos, ácidos graxos dos lipídios, e aminoácidos das proteínas são convertidos no composto *acetil-CoA* na matriz da mitocôndria. Esse composto, por sua vez, é processado (para fins de extração de sua energia) por outra série de enzimas na matriz da mitocôndria; essa sequência de reações químicas é chamada de *ciclo do ácido cítrico* ou *ciclo de Krebs*. Essas reações químicas são tão importantes que serão explicadas detalhadamente no Capítulo 67.

No ciclo de ácido cítrico, a *acetil-CoA* é clivada em suas partes componentes, *átomos de hidrogênio* e *dióxido de carbono*. O dióxido de carbono se difunde para fora da mitocôndria e eventualmente para fora da célula; por fim, é excretado do corpo através dos pulmões.

Os átomos de hidrogênio, inversamente, são altamente reativos e se combinam instantaneamente com o oxigênio que se difundiu para a mitocôndria. Esta libera uma enorme quantidade de energia, que é usada pela mitocôndria para converter grandes quantidades de ADP em ATP. Essas reações são complexas, requerendo a participação de grandes números de enzimas protéicas que estão nas *dobras da membrana* interna da mitocôndria, e se projetam para a matriz mitocondrial. O evento inicial é a remoção de um elétron do átomo de hidrogênio, o que o converte a íon hidrogênio. O evento final é a combinação dos íons hidrogênio com o oxigênio para formar água, com liberação de enormes quantidades de energia para grandes proteínas globulares, chamadas de *ATP-sintetase*, que se projetam das dobras das membranas mitocondriais. Por fim, a enzima ATP-sintetase usa a energia dos íons hidrogênio para converter ADP a ATP. O ATP recém-formado é transportado para fora da mitocôndria, para todas as partes do citoplasma e do nucleoplasma da célula, onde sua energia é usada para múltiplas funções celulares.

Esse processo geral de formação de ATP é chamado de *mecanismo quimiosmótico*. Os detalhes químicos e físicos desse mecanismo são apresentados no Capítulo 67, e muitas das funções metabólicas do ATP no corpo são apresentadas em detalhes nos Capítulos 67 a 71.

Usos do ATP na Função Celular. A energia do ATP é usada para promover três grandes categorias de funções celulares: (1) *transporte* de substâncias através das membranas da célula, (2) *síntese de componentes químicos* pela célula, e (3) *função mecânica*. Esses usos do ATP são ilustrados pelos exemplos da Figura 2-15: (1) para fornecer energia para o transporte de sódio através da membrana celular, (2) para promover a síntese de proteínas pelos ribossomos, e (3) para suprir a energia necessária para a contração muscular.

Além do transporte de sódio pela membrana, a energia do ATP é necessária para o transporte de íons potássio, íons cálcio, íons magnésio, íons fosfato, íons cloreto, íons urato, íons hidrogênio e de muitos outros íons e de diversas substâncias orgânicas pela membrana. O transporte pela membrana é tão importante para a função celular que algumas células — as células tubulares renais, por exemplo — usam até 80% do ATP que formam somente para essa finalidade.

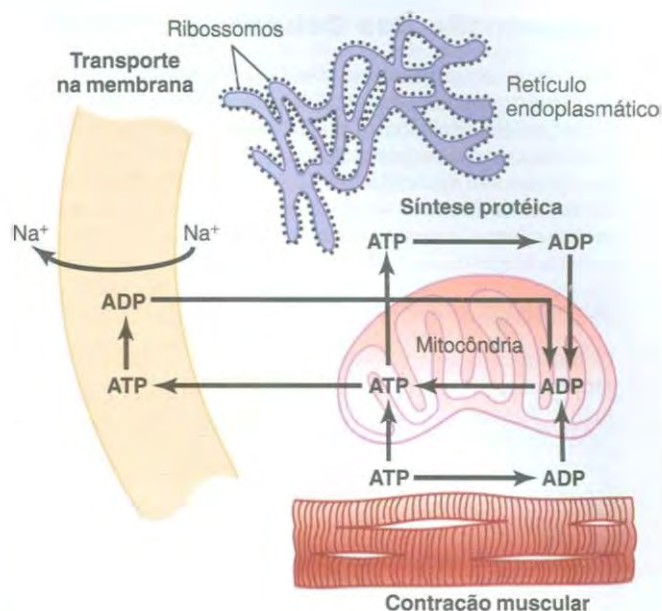


Figura 2-15

Uso de trifosfato de adenosina (ATP) (formado na mitocôndria) para fornecer energia para três principais funções celulares: transporte na membrana, síntese protéica e contração muscular. ADP, difosfato de adenosina.

Além de sintetizar proteínas, as células sintetizam fosfolipídios, colesterol, purinas, pirimidinas e uma série de outras substâncias. A síntese de quase todos os compostos químicos requer energia. Por exemplo, uma única molécula de proteína pode ser composta de vários milhares de aminoácidos, unidos uns aos outros por ligações peptídicas; a formação de cada uma dessas ligações requer a energia derivada do rompimento de quatro ligações de alta energia; assim, diversos milhares de moléculas de ATP têm de liberar energia para cada molécula de proteína formada. De fato, algumas células usam até 75% de todo o ATP formado nelas simplesmente para sintetizar novos compostos químicos, especialmente moléculas de proteína; isto é especialmente verdadeiro durante a fase de crescimento das células.

O último dos principais usos do ATP é fornecer energia para células especiais realizarem trabalho mecânico. Veremos no Capítulo 6 que cada contração de uma fibra muscular requer um gasto de enormes quantidades de energia do ATP. Outras células realizam trabalho mecânico de outras formas, especialmente por *movimentos ciliares e amebóides*, que são descritos mais adiante neste capítulo. A fonte de energia para todos esses tipos de trabalhos mecânicos é o ATP.

Em suma, o ATP está sempre disponível para liberar sua energia rapidamente e quase explosivamente onde quer seja necessário na célula. Para repor o ATP usado pela célula, reações químicas muito mais lentas quebram carboidratos, gorduras e proteínas e usam a energia derivada desses para formar ATP novamente. Mais de 95% desse ATP é formado nas mitocôndrias; por isso as mitocôndrias são chamadas de “casas de força” da célula.

Locomoção das Células

De longe, o tipo mais importante de movimento que ocorre no corpo é o das células musculares nos músculos do esqueleto, cardíacos e lisos, que constituem quase 50% de toda a massa corpórea. As funções especializadas dessas células são discutidas nos Capítulos 6 a 9. Dois outros tipos de movimentos — a *locomoção amebóide* e o *movimento ciliar* — ocorrem em outras células.

Movimento Amebóide

O movimento amebóide é o movimento de uma célula inteira com relação às suas adjacências, tal como o movimento dos leucócitos nos tecidos. Ele recebe este nome pelo fato de as amebas se moverem desta maneira; as amebas constituíram um excelente modelo para o estudo deste fenômeno.

Tipicamente, a locomoção amebóide começa com a projeção de um *pseudópodo* por uma extremidade da célula. O pseudópodo se projeta para fora do corpo celular, e se adere ao tecido adjacente. O restante da célula é, então, puxado em direção ao pseudópodo. A Figura 2-16 demonstra esse processo, mostrando uma célula alongada em cuja extremidade direita há a projeção de um pseudópodo. A membrana dessa extremidade da célula está continuamente se movendo para diante, e a membrana na extremidade esquerda da segue, à medida que a célula se move.

Mecanismo da Locomoção Amebóide. A Figura 2-16 mostra o princípio geral do movimento amebóide. Basicamente, ele resulta da formação contínua de nova membrana celular na extremidade do pseudópodo e da absorção contínua da membrana nas partes médias e traseiras da célula. Também, dois outros efeitos são essenciais para o movimento de avanço da célula. O primeiro efeito é a adesão do pseudópodo aos tecidos circundantes, de forma a se fixar, enquanto o restante do corpo celular é puxado para frente, em direção ao ponto de adesão. Esta adesão é efetuada por *receptores protéicos* que se alinham no interior das vesículas exocitóticas. Quando as vesículas se tornam parte da membrana do pseudópodo, elas se abrem expondo o interior, e os receptores expostos aderem aos ligantes dos tecidos circundantes.

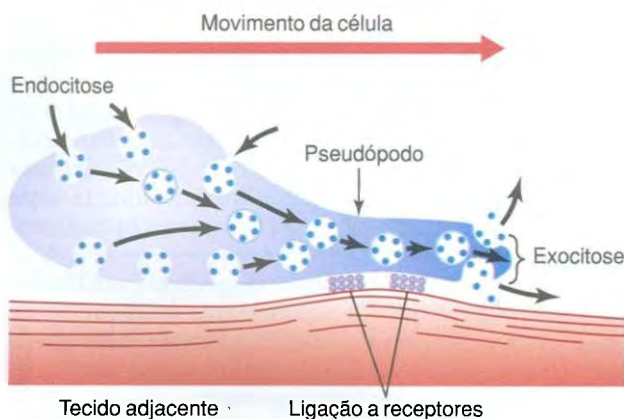


Figura 2-16

Movimento amebóide de uma célula.

Na extremidade oposta da célula, os receptores se soltam de seus ligantes e formam novas vesículas endocitóticas. Então, dentro da célula, essas vesículas se movem em direção à extremidade do pseudópodo, onde são usadas para formar membrana nova na região.

O segundo efeito essencial para a locomoção é o suprimento de energia necessária para puxar o corpo celular em direção ao pseudópodo. Experiências sugerem o seguinte como explicação: no citoplasma de todas as células encontra-se quantidade de moderada a grande da proteína *actina*. Muito da actina está na forma de moléculas isoladas que não servem ao movimento; entretanto, estas se polimerizam para formar uma rede de filamentos, e a malha se contrai quando as actinas interagem com a *miosina*, uma proteína que se liga à actina. Todo o processo é energizado pelo composto de alta energia, o ATP. Isto é o que acontece no pseudópodo de uma célula em movimento, na qual a malha de filamentos de actina se forma de novo no pseudópodo em expansão. Também ocorre contração no ectoplasma do corpo celular, onde uma malha preexistente de actina está presente sob a membrana celular.

Tipos de Células Que Apresentam Locomoção Amebóide. As células mais comuns com locomoção amebóide no corpo humano são os *leucócitos*, quando se movem do sangue em direção aos tecidos, na forma de *macrófagos de tecido*. Outros tipos de células também podem se mover por locomoção amebóide sob certas circunstâncias. Por exemplo, os fibroblastos se movem para uma área danificada para ajudar a reparar o dano, e mesmo as células germinativas da pele, embora em geral sejam completamente sésseis, movem-se em direção a uma área de corte para reparar a lesão. Finalmente, a locomoção celular é especialmente importante no desenvolvimento do embrião e do feto após a fertilização de um óvulo. Por exemplo, as células embrionárias geralmente migram para longe de seus locais de origem até novas áreas, durante o desenvolvimento de estruturas especiais.

Controle da Locomoção Amebóide — Quimiotaxia. O iniciador mais importante da locomoção amebóide é o processo chamado de *quimiotaxia*. Ele resulta do surgimento de certas substâncias químicas nos tecidos. Qualquer substância química que faz com que a quimiotaxia ocorra é chamada de *substância quimiotática*. A maioria das células com locomoção amebóide se move em direção à fonte de uma substância quimiotática — isto é, de uma área de menor concentração em direção a uma área de maior concentração — o que é chamado de *quimiotaxia positiva*. Algumas células se distanciam da fonte, o que é chamado de *quimiotaxia negativa*.

Mas como a quimiotaxia controla a direção da locomoção amebóide? Embora a resposta não seja completa, sabe-se que o lado da célula mais exposto à substância quimiotática desenvolve alterações na membrana que causam a projeção pseudopódica.

Cílios e Movimentos Ciliares

Um segundo tipo de movimento celular, o *movimento ciliar*, é um movimento tipo batimento dos cílios nas superfícies das células. Isto ocorre em apenas dois locais do corpo humano: nas superfícies das vias aéreas do sistema respiratório e na superfície interna das trompas uterinas (trompas de Falópio) do trato reprodutivo. Na cavidade nasal e nas vias aéreas inferiores, o movimento de batimento dos cílios faz com que a camada de muco se mova a uma velocidade de aproximadamente 1 cm/min

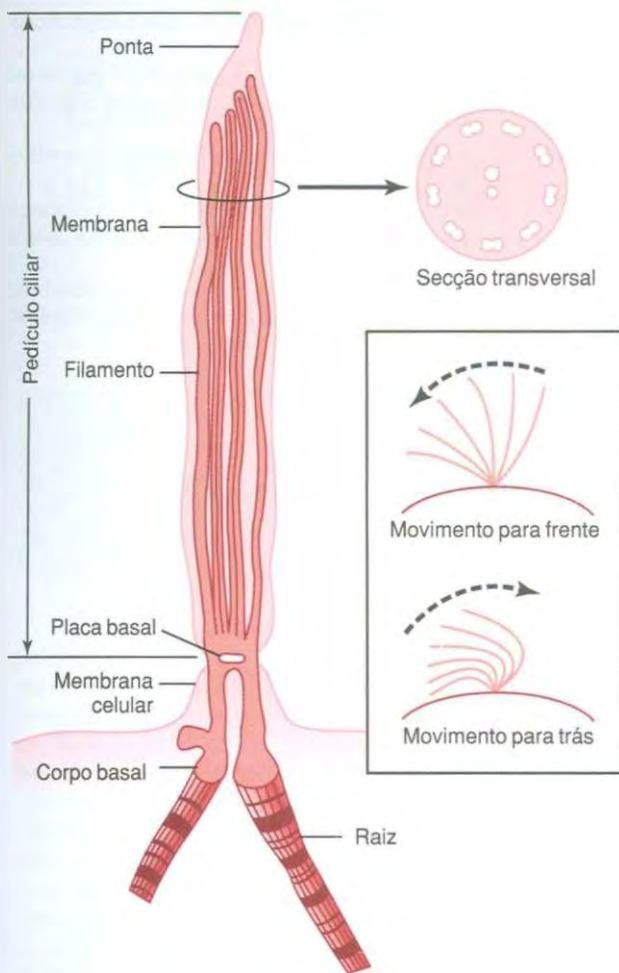


Figura 2-17

Estrutura e função dos cílios. (Modificada de Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor do estado de Bunji Tagawa.)

em direção à faringe, desta forma limpando continuamente essas vias do muco e de partículas a ela aderidas. Nas trompas uterinas, os cílios causam o movimento lento de fluido do óstio da trompa uterina para a cavidade uterina; este movimento de fluido transporta o óvulo do ovário para o útero.

Como mostra a Figura 2-17, um cílio tem a aparência de um pêlo com ponta afiada, reto ou curvo, que se projeta em 2 a 4 micrômetros da superfície da célula. Geralmente muitos cílios se projetam de uma única célula — por exemplo, há até 200 cílios na superfície de cada célula epitelial nas vias respiratórias. O cílio é recoberto por um prolongamento da membrana celular, e é sustentado por 11 microtúbulos — nove túbulos duplos localizados na periferia do cílio, e dois túbulos simples do centro — como é mostrado na seção transversal, na Figura 2-17. Cada cílio cresce de uma estrutura que se localiza imediatamente abaixo da membrana celular, chamada de *corpo basal* do cílio.

O *flagelo do espermatozoide* é parecido com um cílio; na verdade, ele tem praticamente o mesmo tipo de estrutura e mesmo tipo de mecanismo contrátil. O flagelo, entretanto, é mais longo e se move em ondas quase sinusoidais em vez de movimentos de batimento.

No inserto na Figura 2-17, mostra-se o movimento do cílio. O cílio se move para frente com batimentos súbitos e

rápidos, de 10 a 20 vezes por segundo, encurvando-se acentuadamente no ponto de inserção da superfície celular. Então, ele se move para trás lentamente, para a posição inicial. O movimento rápido de impulso para frente, de batimento, empurra o fluido adjacente à célula na direção em que o cílio se move; o movimento lento, de arrasto, para trás, não tem quase nenhum efeito no movimento do fluido. Consequentemente, o fluido é continuamente impulsionado na direção do batimento rápido para a frente. Como a maioria das células ciliadas possui grande número de cílios em suas superfícies e como todos os cílios são orientados na mesma direção, esta é uma maneira eficaz de mover os fluidos nas superfícies.

Mecanismo do Movimento Ciliar. Embora nem todos os aspectos do movimento ciliar estejam esclarecidos, o que sabemos de fato é o seguinte: primeiro, os nove túbulos duplos e os dois túbulos simples estão ligados uns aos outros por um complexo de ligamentos cruzados de proteínas; este complexo de túbulos e ligamentos cruzados é chamado de *axonema*. Segundo, mesmo após a remoção da membrana e da destruição de outros elementos do cílio preservando o axonema, o cílio pode ainda bater sob condições adequadas. Terceiro, há duas condições necessárias para o batimento contínuo do axonema após a remoção de outras estruturas do cílio: (1) a disponibilidade de ATP e (2) condições iônicas apropriadas, especialmente concentrações apropriadas de magnésio e cálcio. Quarto, durante o movimento do cílio para frente, os túbulos duplos na borda frontal do cílio deslizam para fora, em direção à ponta do cílio, enquanto os da borda traseira permanecem no lugar. Quinto, múltiplos braços da proteína *dineína*, que possui atividade enzimática de ATPase, se projetam de cada túbulo duplo em direção a um túbulo duplo adjacente.

Dadas essas informações básicas, determinou-se que a liberação de energia do ATP em contato com os braços de dineína faz com que as cabeças destes braços se “desloquem” rapidamente ao longo da superfície do túbulo duplo adjacente. Se nos túbulos frontais o movimento é de extensão enquanto os túbulos traseiros permanecem estacionários, ocorrerá inclinação do cílio.

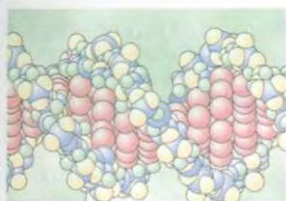
O modo pelo qual a contração dos cílios é controlada não é compreendido. Os cílios de algumas células geneticamente anormais não contêm os dois túbulos simples centrais, e estes cílios não batem. Portanto, supõe-se que algum sinal, talvez um sinal eletroquímico, seja transmitido ao longo desses dois túbulos centrais para ativar os braços de dineína.

Referências

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.
- Bonifacino JS, Glick BS: The mechanisms of vesicle budding and fusion. Cell 116:153, 2004.
- Calakos N, Scheller RH: Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. Physiol Rev 76:1, 1996.
- Daniel NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points. Cell 116:205, 2004.
- Deutsch C: The birth of a channel. Neuron 40:265, 2003.
- Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82:47, 2002.
- Duchen MR: Roles of mitochondria in health and disease. Diabetes 53(Suppl 1):S96, 2004.
- Edidin M: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. Nat Rev Mol Cell Biol 4:414, 2003.

- Gerbi SA, Borovjagin AV, Lange TS: The nucleolus: a site of ribonucleoprotein maturation. *Curr Opin Cell Biol* 15:318, 2003.
- Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev* 81:685, 2001.
- Lange K: Role of microvillar cell surfaces in the regulation of glucose uptake and organization of energy metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 282:C1, 2002.
- Mattaj JW: Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:65, 2004.
- Maxfield FR, McGraw TE: Endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:121, 2004.
- Mazzanti M, Bustamante JO, Oberleithner H: Electrical dimension of the nuclear envelope. *Physiol Rev* 81:1, 2001.
- Perrios M: Nuclear Structure and Function. San Diego: Academic Press, 1998.
- Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al: Cell migration: integrating signals from front to back. *Science* 302:1704, 2003.
- Scholey JM: Intraflagellar transport. *Annu Rev Cell Dev Biol* 19:423, 2003.
- Schwab A: Function and spatial distribution of ion channels and transporters in cell migration. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F739, 2001.
- Vereb G, Szollosi J, Matko J, et al: Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8053, 2003.

Controle Genético da Síntese de Proteínas, Função Celular e Reprodução Celular



Quase todos sabem que os genes, localizados nos núcleos de todas as células do corpo, controlam a hereditariedade dos pais para os filhos, mas a maioria das pessoas não percebe que estes mesmos genes também controlam a função de todas as células do corpo. Os genes controlam a função celular determinando quais substâncias são sintetizadas dentro da célula — quais estruturas, quais enzimas, quais substâncias químicas.

A Figura 3-1 mostra o esquema geral do controle genético. Cada gene, que é um ácido nucléico chamado *ácido desoxirribonucleico (DNA)*, controla automaticamente a formação de outro ácido nucléico, o *ácido ribonucleico (RNA)*; o RNA, disseminado na célula, controla a formação de uma proteína específica. Como há mais de 30.000 genes diferentes em cada célula, é teoricamente possível formar um número muito grande de diferentes proteínas celulares.

Algumas das proteínas celulares são *proteínas estruturais* que, em associação com vários lipídios e carboidratos, formam as estruturas das diversas organelas intracelulares, discutidas no Capítulo 2. A vasta maioria das proteínas, entretanto, são *enzimas* que catalisam as diferentes reações químicas nas células. Por exemplo, as enzimas promovem todas as reações oxidativas que fornecem energia para a célula e a síntese de todas as substâncias químicas da célula, tais como lipídios, glicogênio e trifosfato de adenosina (ATP).

Genes no Núcleo Celular

No núcleo celular, um grande número de genes está ligado, extremidade com extremidade, nas moléculas extremamente longas de DNA, com estrutura de dupla hélice e com pesos moleculares medidos em bilhões. Um segmento muito curto de tal molécula é mostrado na Figura 3-2. Esta molécula é constituída de vários compostos químicos ligados em um padrão regular; detalhes serão explicados nos próximos parágrafos.

Blocos Básicos de Construção do DNA. A Figura 3-3 mostra os componentes químicos básicos envolvidos na formação do DNA. Estes incluem: (1) *ácido fosfórico*, (2) um açúcar chamado *desoxirribose* e (3) quatro *bases nitrogenadas* (duas purinas, a *adenina* e a *guanina*, e duas pirimidinas, a *timina* e a *citossina*). O ácido fosfórico e a desoxirribose formam as duas fitas helicoidais que são o esqueleto da molécula de DNA; as bases nitrogenadas ficam entre as duas fitas, conectando-as, como ilustrado na Figura 3-6.

Nucleotídeos. O primeiro estágio na formação do DNA é a combinação de uma molécula de ácido fosfórico, uma molécula de desoxirribose e uma das quatro bases para formar um nucleotídeo ácido. Quatro nucleotídeos distintos são, portanto, formados, um para cada uma das quatro bases: os *ácidos desoxiadenílico, desoxitimidílico, desoxiguanílico e desoxicitidílico*. A Figura 3-4 mostra a estrutura química do ácido desoxiadenílico, e a Figura 3-5 mostra os símbolos para os quatro nucleotídeos que formam o DNA.

Organização dos Nucleotídeos para Formar Duas Fitas de DNA frouxamente Ligadas entre Si. A Figura 3-6 mostra a maneira pela qual múltiplos nucleotídeos se ligam para for-

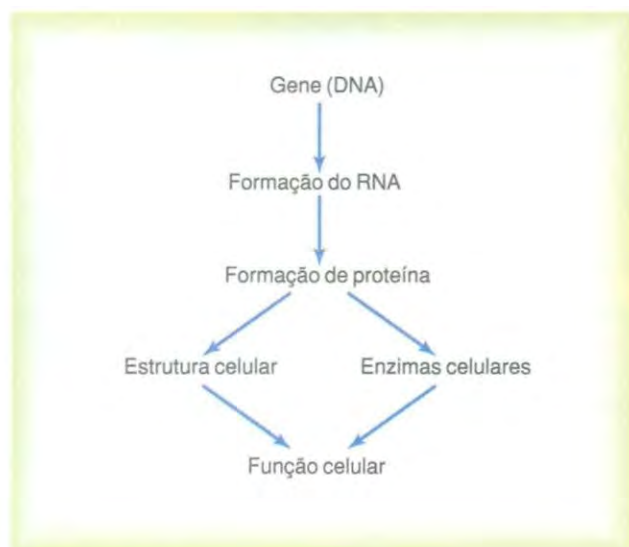


Figura 3-1

Esquema geral para o controle da função celular pelos genes.

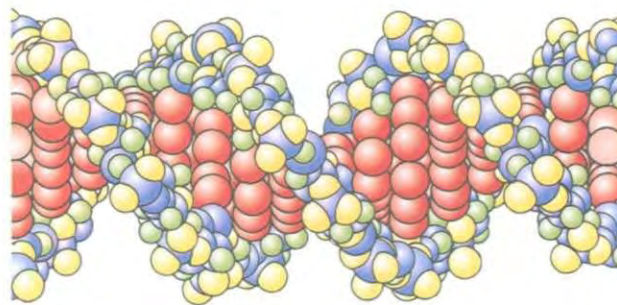


Figura 3-2

A estrutura em hélice de dupla fita do gene. As fitas externas são compostas de ácido fosfórico e do açúcar desoxirribose. As moléculas internas que conectam os dois filamentos da hélice são as bases purina e pirimidina; estas determinam o "código" do gene.

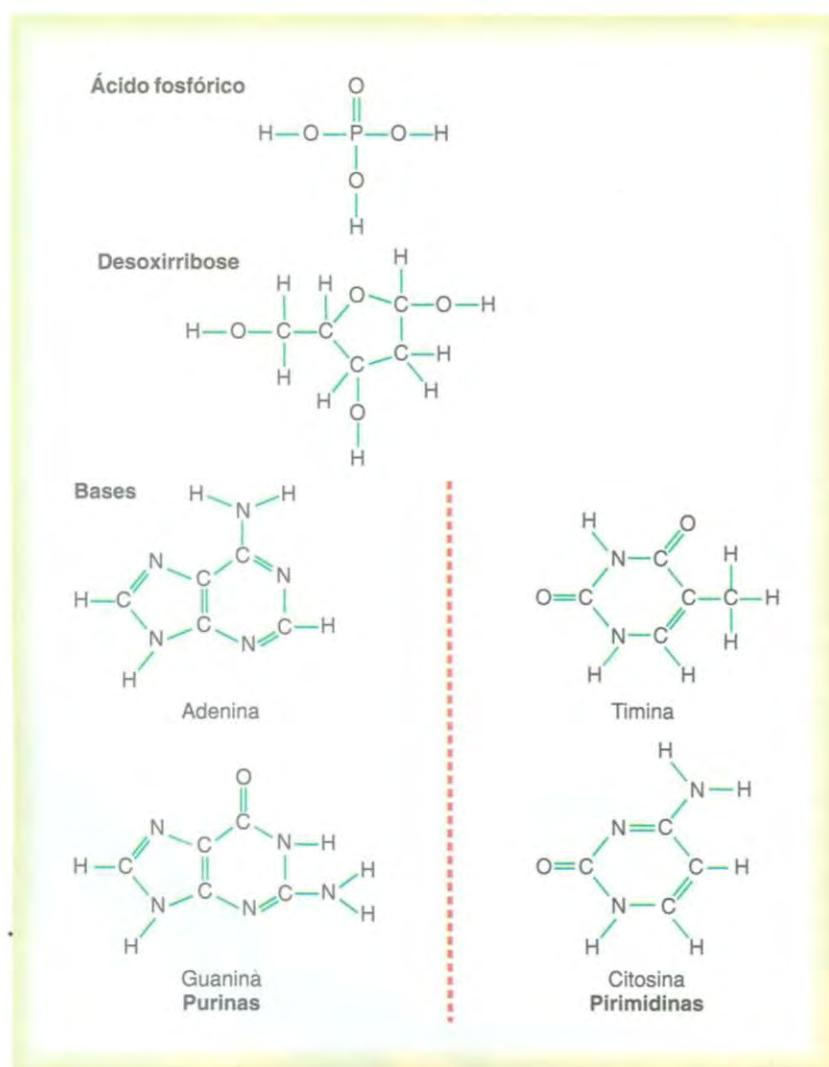


Figura 3-3

Os blocos básicos de construção do DNA.

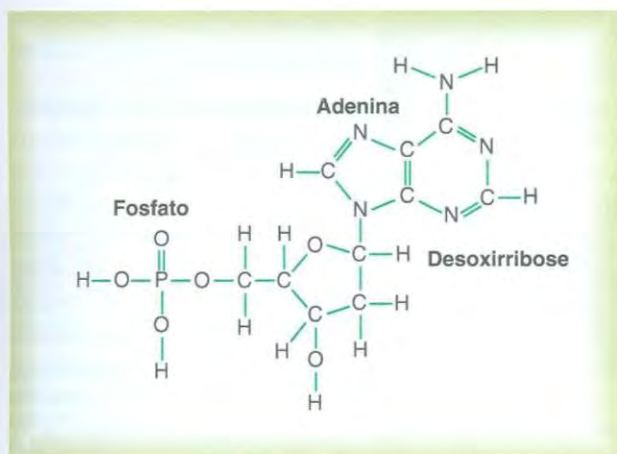


Figura 3-4

Ácido desoxiadenilico, um dos nucleotídeos que formam o DNA.

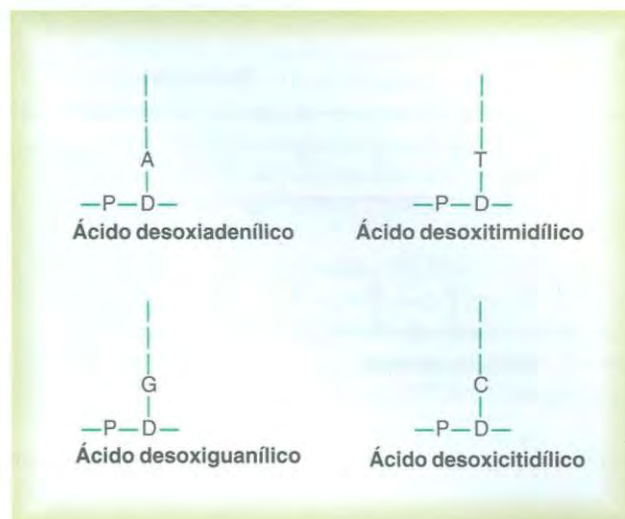


Figura 3-5

Símbolos dos quatro nucleotídeos que se combinam para formar o DNA. Cada nucleotídeo contém ácido fosfórico (P), desoxirribose (D) e uma das quatro bases de nucleotídeos: A, adenina; T, timina; G, guanina; ou C, citosina.

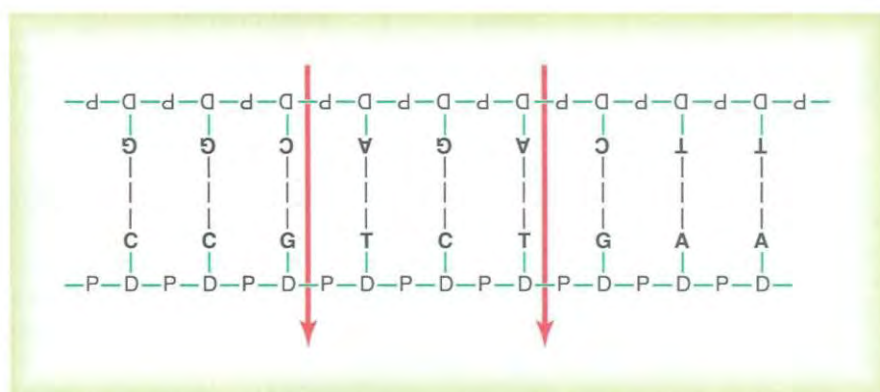


Figura 3-6

Organização dos nucleotídeos desoxirribose em uma dupla fita de DNA.

mar duas fitas de DNA. As duas fitas são, por sua vez, frouxamente ligadas entre si por ligações cruzadas fracas, ilustradas na Figura 3-6 pelas linhas pontilhadas centrais. Observe que o esqueleto de cada filamento de DNA é composto de moléculas de ácido fosfórico e de desoxirribose alternadas. As bases purínicas e pirimidínicas estão aderidas lateralmente às laterais das moléculas de desoxirribose. Por meio de *pontes de hidrogênio* (linhas tracejadas) entre as bases, as duas fitas de DNA são mantidas juntas. Mas observe o seguinte:

1. A base purínica *adenina* de um filamento sempre se une à base pirimidínica *timina* do outro filamento, e
2. A base purínica *guanina* sempre se une a uma base pirimidínica *citossina*.

Dessa forma, na Figura 3-6, a sequência de pares complementares de bases é CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT e AT. Como as pontes de hidrogênio são ligações relativamente fracas, as duas fitas podem separar-se facil-

mente, e o fazem muitas vezes no curso de suas funções na célula.

Para se ter a estrutura tridimensional do DNA da Figura 3-6, devem-se tomar as duas extremidades das cadeias e torcê-las em uma hélice. Dez pares de nucleotídeos compõem cada volta completa da hélice na molécula de DNA, como mostra a Figura 3-2.

Código Genético

A importância do DNA está em sua capacidade de controlar a formação de proteínas na célula. Ele o faz através do chamado *código genético*. Quando as duas fitas de moléculas de DNA são separadas, as bases purina e pirimidina se projetam de cada lado da fita de DNA, como mostrado no alto da Figura 3-7. São estas bases que formam o código genético.

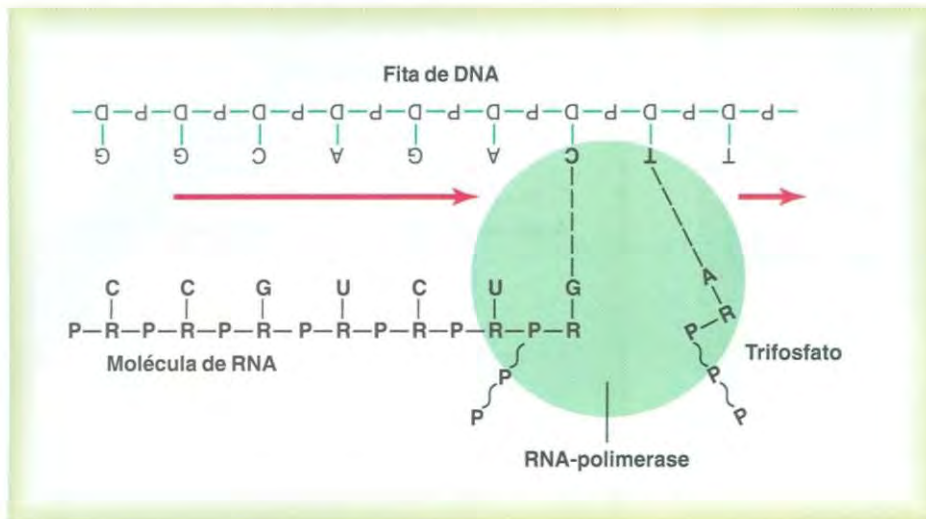


Figura 3-7

Combinação de nucleotídeos da ribose com uma fita de DNA para formar uma molécula de RNA que carrega o código genético do gene para o citoplasma. A enzima *RNA-polimerase* move-se ao longo da fita de DNA e forma a molécula de RNA.



Figura 3-8

Parte de uma molécula de RNA, mostrando três "códon" de RNA — CCG, UCU e GAA — que controlam a inserção dos aminoácidos *prolina*, *serina* e *ácido glutâmico*, respectivamente, à cadeia de RNA em formação.

O código genético consiste em sucessivos "trípletos" de bases — isto é, cada três bases sucessivas é uma *palavra do código*. Os trípletos sucessivos controlam a sequência de aminoácidos em uma molécula de proteína que é sintetizada na célula. Observe na Figura 3-6 a fita superior de DNA: lendo-se da esquerda para a direita, tem-se o código genético GGC, AGA, CTT; os trípletos são separados pelas setas. Seguindo-se este código genético nas Figuras 3-7 e 3-8, vê-se que estes três trípletos são respectivamente responsáveis pela inserção sucessiva dos três aminoácidos — *prolina*, *serina* e *ácido glutâmico* — em uma molécula de proteína em formação.

O Código do DNA no Núcleo Celular é Transferido para um Código de RNA no Citoplasma Celular — O Processo de Transcrição

Pelo fato de o DNA estar localizado no núcleo da célula, enquanto a maioria das funções da célula é realizada no citoplasma, deve haver alguma maneira pela qual os genes do núcleo controlem as reações químicas do citoplasma. Esta envolve a intermediação de outro tipo de ácido nucléico, o RNA, cuja formação é controlada pelo DNA do núcleo. Como mostra a Figura 3-7, o código é transferido para o RNA; este processo é chamado de *transcrição*. O RNA, por sua vez, se difunde do núcleo,

através dos poros nucleares, para o compartimento citoplasmático, onde controla a síntese de proteínas.

Síntese de RNA

Durante a síntese de RNA, as duas fitas da molécula de DNA se separam temporariamente; uma das fitas é usada como molde para a síntese de uma molécula de RNA. Os trípletos de código no DNA são transcritos para trípletos de código *complementar* (chamados *códons*) no RNA; estes códons, por sua vez, controlarão a sequência de aminoácidos em uma proteína a ser sintetizada no citoplasma celular.

Blocos Básicos de Construção de RNA. Os blocos básicos de construção do RNA são praticamente os mesmos dos de DNA, exceto por duas diferenças. A primeira é que o açúcar desoxirribose não é usado na formação do RNA. Em seu lugar, está outro açúcar, de composição ligeiramente diferente, a *ribose*, contendo um íon hidroxila extra ligado à estrutura do anel de ribose. A segunda é que a timina é substituída por outra pirimidina, a *uracila*.

Formação dos Nucleotídeos de RNA. Os blocos básicos de construção de RNA formam *nucleotídeos de RNA*, exatamente como descrito anteriormente para o DNA. Aqui, novamente, quatro nucleotídeos distintos são usados na formação do RNA. Estes nucleotídeos contêm as bases *adenina*, *guanina*, *citossina* e *uracila*. Observe que estas são

as mesmas bases do DNA, exceto pela uracila no RNA e timina no DNA.

“Ativação” dos Nucleotídeos de RNA. O próximo passo na síntese do RNA é a “ativação” dos nucleotídeos de RNA por uma enzima, a *RNA-polimerase*. Isto ocorre pela adição a cada nucleotídeo de dois radicais de fosfato extra, para formar trifosfatos (mostrados na Figura 3-7 pelos dois nucleotídeos de RNA na extremidade à direita durante a formação da cadeia de RNA). Estes últimos dois fosfatos combinam-se com o nucleotídeo por *ligações fosfato de alta energia*, derivadas do ATP da célula.

O resultado deste processo de ativação é que grandes quantidades de energia do ATP estão disponíveis em cada nucleotídeo, e esta energia é usada para promover as reações químicas que adicionam cada novo nucleotídeo ao final da cadeia de RNA.

Montagem da Cadeia de RNA com os Nucleotídeos Ativados Usando a Fita de DNA como Molde — O Processo de “Transcrição”

A montagem da molécula de RNA se dá da maneira mostrada na Figura 3-7, sob a influência de uma enzima, a *RNA-polimerase*. Esta é uma proteína grande que tem muitas das propriedades funcionais necessárias para a formação da molécula de RNA. São elas:

1. Na fita de DNA, no início de cada gene, há uma sequência de nucleotídeos chamada de *promotor*. A *RNA-polimerase* tem uma estrutura complementar apropriada, que reconhece este promotor e se liga a ele. Este é o passo essencial para se iniciar a formação da molécula de RNA.
2. Após ligar-se ao promotor, a *RNA-polimerase* causa o desenrolamento de cerca de duas voltas da hélice de DNA e a separação, na região desenrolada, das duas fitas.
3. Então, a polimerase se move ao longo da fita de DNA, desenrolando temporariamente e separando as duas fitas de DNA a cada estágio de seu movimento. Conforme cada estágio do movimento, a polimerase adiciona um novo nucleotídeo ativado ao final da cadeia de RNA em formação, segundo os seguintes passos:
 - a. Primeiramente, ela estabelece uma ponte de hidrogênio entre a base seguinte no filamento de DNA e a base de um nucleotídeo de RNA.
 - b. Então, um por vez, a polimerase cliva dois dos três fosfatos de cada um dos nucleotídeos de RNA, liberando grandes quantidades de energia das ligações de fosfato; esta energia é usada para formar a ligação covalente entre o fosfato restante, no nucleotídeo, e a ribose no final da cadeia de RNA em formação.

- c. Quando a *RNA-polimerase* atinge o fim de um gene de DNA, ela encontra uma nova sequência de nucleotídeos de DNA chamada de *seqüência de terminação de cadeia*; esta faz com que a polimerase e a recém-formada cadeia de RNA se separem da fita de DNA. A polimerase, então, pode ser reutilizada sucessivamente para formar outras cadeias de RNA.
- d. Conforme o novo filamento de RNA é formado, as fracas pontes de hidrogênio com a fita de DNA se rompem, pois o DNA tem uma grande afinidade para se religar à fita complementar de DNA. Assim, a cadeia de RNA se solta do DNA e é liberada no nucleoplasma.

Dessa forma, o código que está presente no filamento de DNA é transmitido de forma *complementar* para a cadeia de RNA. As bases de nucleotídeos de ribose sempre se combinam com as bases de desoxirribose como se segue:

Base no DNA		Base no RNA
guanina	_____	citocina
citocina	_____	guanina
adenina	_____	uracila
timina	_____	adenina

Três Tipos Diferentes de RNA. Existem três tipos diferentes de RNA, e cada um deles desempenha um papel independente e diferente na formação de proteínas:

1. *RNA mensageiro*, que leva o código genético para o citoplasma, para controlar o tipo de proteína formada.
2. *RNA de transferência*, que transporta os aminoácidos ativados para os ribossomos; os aminoácidos serão utilizados na montagem da molécula de proteína.
3. *RNA ribossômico*, que, com cerca de 75 proteínas diferentes, forma os *ribossomos*, as estruturas físicas e químicas nas quais as moléculas de proteína são formadas.

RNA Mensageiro — Os Códon

As moléculas de *RNA mensageiro* são fitas únicas de RNA longas, localizadas no citoplasma. Estas moléculas são compostas de várias centenas a vários milhares de nucleotídeos de RNA em fitas não pareadas, e contêm *códons* que são exatamente complementares aos trípletos de código dos genes de DNA. A Figura 3-8 mostra um pequeno segmento de uma molécula de RNA mensageiro. Seus códon são CCG, UCU e GAA. Estes são os códon para os aminoácidos prolina, serina e ácido glutâmico. A transcrição desses códon da molécula de DNA para a molécula de RNA é demonstrada na Figura 3-7.

Códons de RNA para os Diferentes Aminoácidos. A Tabela 3-1 lista os códon de RNA para os 20 aminoácidos que formam as moléculas de proteína. Observe que a maioria dos

aminoácidos é representada por mais de um códon; um dos códons corresponde ao sinal “comece a fabricar a molécula de proteína”, e três códons representam a mensagem “pare de fabricar a molécula de proteína”. Na Tabela 3-1, estes dois tipos de códons são chamados IC, que significa “códon de iniciação de cadeia”, e TC, que significa “códon de terminação de cadeia”.

RNA de Transferência — Os Anticódons

Outro tipo de RNA que desempenha um papel essencial na síntese de proteínas é o *RNA de transferência*, pois ele transfere as moléculas de aminoácidos para as moléculas de proteínas que estão em processo de síntese. Cada tipo de RNA de transferência combina-se especificamente com um dos 20 aminoácidos que serão incorporados às proteínas. O RNA de transferência, portanto, age como um *carregador* para transportar um tipo específico de aminoácido para os ribossomos, onde as moléculas de proteína estão se formando. Nos ribossomos, cada tipo específico de RNA de transferência reconhece um determinado códon no RNA mensageiro (descrito adiante) e entrega o aminoácido no local adequado da cadeia da molécula de proteína em formação.

O RNA de transferência, com apenas cerca de 80 nucleotídeos, é uma molécula relativamente pequena em comparação com o RNA mensageiro. Ele é uma cadeia de nucleotídeos com dobras que lhe dão uma aparência de folha de trevo, parecida com o mostrado na Figura 3-9. Em uma extremidade da molécula há sempre um ácido adenílico; o aminoácido transportado liga-se a um grupo hidroxila da ribose no ácido adenílico.

Como a função do RNA de transferência é trazer um aminoácido específico a uma cadeia de proteína em formação, é essencial que cada tipo de RNA de transferência tenha especificidade para um determinado códon no

Tabela 3-1

Códons de RNA para Aminoácidos e para Iniciar e Parar

Aminoácido	RNA	Códons				
Alanina	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginina	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagina	AAU	AAC				
Ácido aspártico	GAU	GAC				
Cisteína	UGU	UGC				
Ácido glutâmico	GAA	GAG				
Glutamina	CAA	CAG				
Glicina	GGU	GGC	GGA	GGG		
Histidina	CAU	CAC				
Isoleucina	AUU	AUC	AUA			
Leucina	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Fenilalanina	UUU	UUC				
Prolina	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serina	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Treonina	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofano	UGG					
Tirosina	UAU	UAC				
Valina	GUU	GUC	GUA	GUG		
Iniciar (IC)	AUG					
Parar (TC)	UAA	UAG	UGA			

IC, iniciação de cadeia; TC, terminação de cadeia.

RNA mensageiro. O código específico no RNA de transferência, que permite que ele reconheça um códon específico, é novamente um trípleto de bases de nucleotídeos, que é chamado de *anticódon*. Ele se localiza aproximadamente no meio da molécula de RNA de transferência (mostrado na parte inferior da configuração em forma de trevo, na Figura 3-9). Durante a formação da molécula de proteína, as bases de anticódon combinam-se frouxamente por pontes de hidrogênio com as bases do códon do

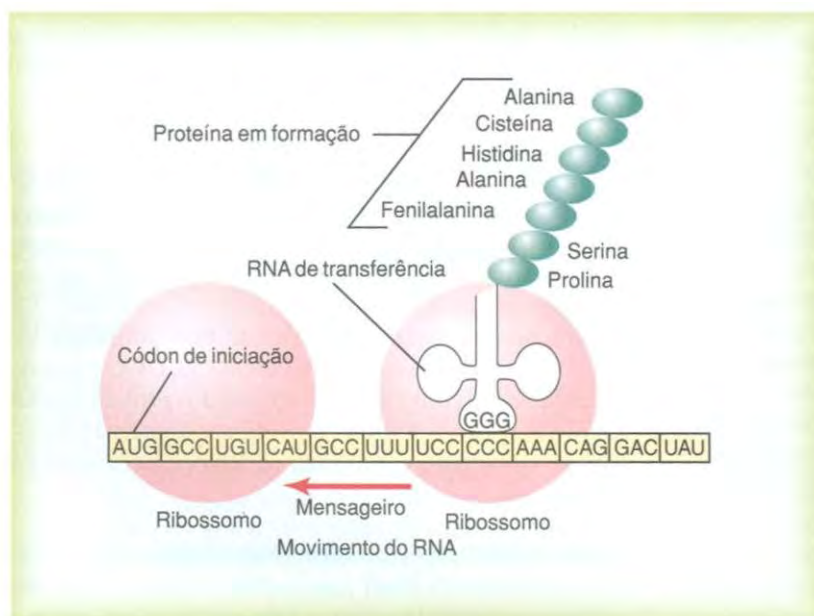


Figura 3-9

Uma fita de RNA mensageiro move-se através de dois ribossomos. Para cada “códon” que passa, um aminoácido é adicionado à crescente cadeia de proteína, que é mostrada no ribossomo à direita. A molécula de RNA de transferência transporta um aminoácido específico à proteína em formação.

RNA mensageiro. Desta forma, os respectivos aminoácidos são alinhados um após o outro ao longo da cadeia de RNA mensageiro, estabelecendo-se, assim, a seqüência adequada de aminoácidos na molécula de proteína em formação.

RNA Ribossômico

O terceiro tipo de RNA na célula é o RNA ribossômico; ele constitui cerca de 60% do *ribossomo*. O restante do ribossomo é formado de proteína; há cerca de 75 tipos de proteínas que são tanto proteínas estruturais quanto enzimas necessárias para a síntese de moléculas de proteína.

O ribossomo é a estrutura física no citoplasma na qual as moléculas de proteína são realmente sintetizadas. Porém, ele sempre funciona em associação com outros dois tipos de RNA: o *RNA de transferência*, que transporta aminoácidos para o ribossomo para serem incorporados na molécula de proteína em formação, e o *RNA mensageiro*, que fornece a informação necessária para o seqüenciamento dos aminoácidos na ordem correta para cada tipo específico de proteína.

Assim, o ribossomo age como uma fábrica na qual as moléculas de proteína são formadas.

Formação dos Ribossomos no Nucléolo. Os genes para a formação de RNA ribossômico estão localizados em cinco pares de cromossomos no núcleo, e cada um destes cromossomos contém muitas duplicações desses genes, pois grandes quantidades de RNA ribossômico são necessárias para a função celular.

À medida que o RNA ribossômico se forma, ele é reunido no *nucléolo*, uma estrutura especializada adjacente aos cromossomos. Quando grandes quantidades de RNA ribossômico estão sendo sintetizadas, como ocorre em células que fabricam grandes quantidades de proteína, o nucléolo é uma estrutura grande, enquanto nas células que sintetizam poucas proteínas o nucléolo eventualmente nem é visto. O RNA ribossômico é especialmente processado no nucléolo, onde se liga a “proteínas ribossômicas” para formar produtos de condensação granular que são subunidades primordiais dos ribossomos. Estas subunidades são então liberadas do nucléolo e transportadas através de grandes poros do envelope nuclear para quase todas as partes do citoplasma. No citoplasma, as subunidades são montadas para formar ribossomos maduros e funcionais. Portanto, as proteínas são formadas no citoplasma da célula, e não no núcleo celular, pois o núcleo não contém ribossomos maduros.

Formação de Proteínas nos Ribossomos — O Processo de “Tradução”

Quando uma molécula de RNA mensageiro entra em contato com um ribossomo, a fita de RNA passa através do ribossomo, começando por uma extremidade predefinida especificada por uma seqüência de bases chamada de códon de “iniciação de cadeia”. Então, como

mostra a Figura 3-9, enquanto o RNA mensageiro atravessa o ribossomo, a molécula de proteína é formada — um processo chamado de *tradução*. Assim, o ribossomo lê os códons do RNA mensageiro de forma parecida com a leitura de uma fita por meio da cabeça de reprodução de um gravador. Então, quando um códon de “parada” (ou de “terminação de cadeia”) passa pelo ribossomo, o fim da molécula de proteína é sinalizado e a molécula é liberada no citoplasma.

Polirribossomos. Uma única molécula de RNA mensageiro pode formar moléculas de proteína em vários ribossomos ao mesmo tempo, pois a extremidade inicial do filamento de RNA pode passar a ribossomos sucessivos depois de deixar o primeiro, como mostrado na parte inferior esquerda da Figura 3-9 e na Figura 3-10. As moléculas de proteína estão em diferentes estágios de desenvolvimento em cada ribossomo. Consequentemente, agrupamentos de ribossomos ocorrem com freqüência, com três a 10 ribossomos simultaneamente ligados a uma única molécula de RNA mensageiro. Estes agrupamentos são chamados de *polirribossomos*.

É especialmente importante observar que um RNA mensageiro pode originar uma molécula de proteína em qualquer ribossomo; isto é, não há especificidade dos ribossomos para determinados tipos de proteína. O ribossomo é simplesmente o local físico no qual as reações químicas ocorrem.

Muitos Ribossomos Aderem ao Retículo Endoplasmático. No Capítulo 2, foi observado que muitos ribossomos aderem ao retículo endoplasmático. Isto ocorre porque as extremidades iniciais de muitas moléculas de proteína em formação possuem seqüências de aminoácidos que se ligam imediatamente a locais receptores específicos no retículo endoplasmático; isto faz com que essas moléculas atravessem a parede e entrem na matriz do retículo endoplasmático. Isto dá uma aparência granular a estas partes do retículo onde as proteínas estão sendo formadas e introduzidas na matriz do retículo.

A Figura 3-10 mostra a relação funcional do RNA mensageiro com os ribossomos e a maneira pela qual os ribossomos se ancoram à membrana do retículo endoplasmático. Observe o processo de tradução de um mesmo filamento de RNA ocorrendo em vários ribossomos ao mesmo tempo. Observe também as recém-formadas cadeias de polipeptídeos (proteína) atravessando a membrana do retículo endoplasmático e entrando na matriz endoplasmática.

Deve-se ainda observar que exceto, nas células glandulares, nas quais são formadas grandes quantidades de vesículas secretórias contendo proteínas, a maioria das proteínas sintetizadas pelos ribossomos é liberada diretamente no citosol, em vez de no retículo endoplasmático. Estas proteínas são enzimas e proteínas estruturais internas da célula.

Passos Químicos na Síntese de Proteínas. Alguns dos eventos químicos que ocorrem na síntese de uma molécula de proteína são mostrados na Figura 3-11. Esta figura mostra reações representativas para três aminoácidos distintos, AA_1 , AA_2 e AA_{20} . Os estágios das reações são os seguintes: (1) Cada aminoácido é *ativado* por um processo químico no qual o ATP se combina com o aminoácido para

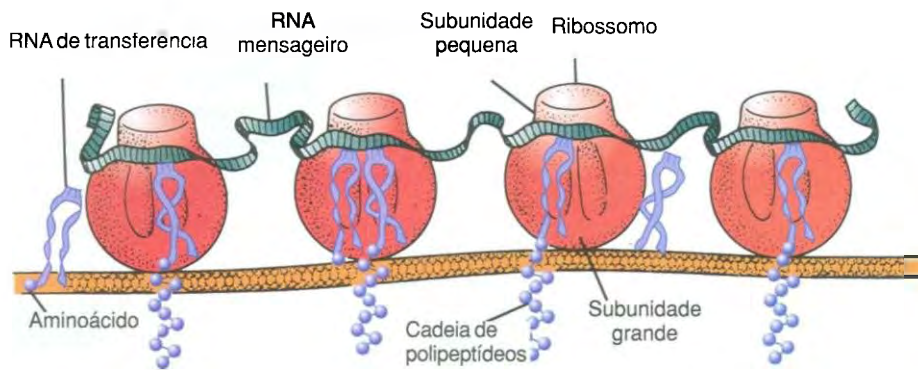


Figura 3-10

Estrutura física dos ribossomos e sua relação funcional com o RNA mensageiro, RNA de transferência e retículo endoplasmático, durante a formação de moléculas de proteína. (Cortesia do Dr. Don W. Fawcett, Montana).

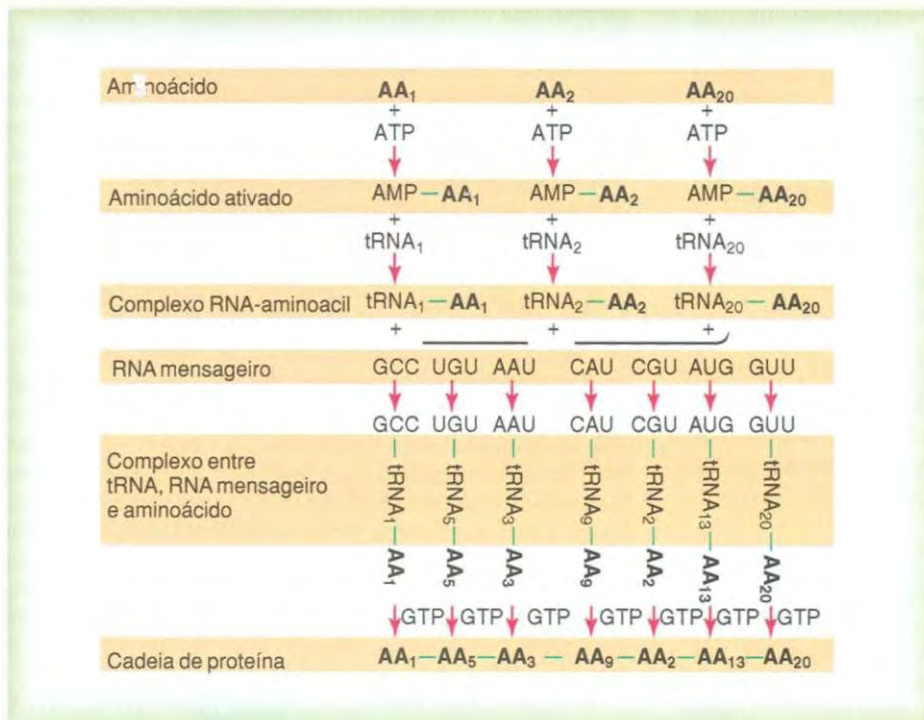


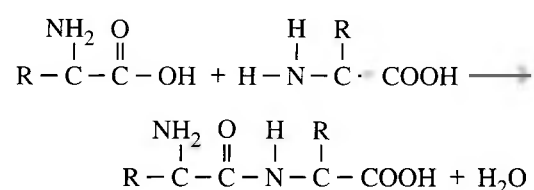
Figura 3-11

Eventos químicos na formação de uma molécula de proteína.

formar o *complexo monofosfato de adenosina com o aminoácido*, cedendo duas ligações de fosfato de alta energia no processo. (2) O aminoácido ativado, com excesso de energia, *combina-se com o RNA de transferência específico para formar o complexo aminoácido-tRNA* e, ao mesmo tempo, libera o monofosfato de adenosina. (3) O RNA de transferência, que carrega o complexo de aminoácido, então faz contato com a molécula de RNA mensageiro no ribossomo, onde o anticódon do RNA de transferência se une temporariamente ao códon específico do RNA mensageiro, assim alinhando o aminoácido na sequência apropriada para formar uma molécula de proteína. Então, sob a influência da enzima *peptidiltransferase* (uma das proteínas no ribossomo), são formadas *ligações peptídicas* entre os sucessivos aminoácidos, com crescimento progressivo da cadeia de proteína. Estes eventos químicos requerem a energia de duas ligações adicionais de fosfato de alta energia, totalizando quatro ligações de alta energia para cada aminoácido adicionado

à cadeia de proteínas. Assim, a síntese de proteínas é um dos processos que mais consomem energia na célula.

Ligação de Peptídeos. Os sucessivos aminoácidos, na cadeia de proteínas, combinam-se entre si segundo a reação típica:



Nesta reação química, um radical hidroxila (OH^-) é removido do radical COOH do primeiro aminoácido, e um hidrogênio (H^+) é removido do grupo NH_2 do outro aminoácido. Estes se combinam para formar água, e os dois locais reativos restantes, nos dois aminoácidos sucessivos, se ligam um ao outro, resultando em uma única molécula. Este processo é chamado de *ligação peptídica*. Para cada aminoácido acrescentado, uma nova ligação peptídica é formada.

Síntese de Outras Substâncias na Célula

Milhares de enzimas protéicas, formadas da maneira descrita anteriormente, controlam essencialmente todas as outras reações químicas que ocorrem nas células. Estas enzimas promovem a síntese de lipídios, glicogênio, purinas, pirimidinas, e de centenas de outras substâncias. Discutiremos muitos desses processos de síntese relacionados ao metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas nos Capítulos 67 a 69. E por meio de todas essas substâncias que as diversas funções das células são realizadas.

Controle da Função do Gene e da Atividade Bioquímica nas Células

Da nossa discussão até aqui, fica claro que os genes controlam tanto as funções físicas quanto químicas das células. Entretanto, o grau de ativação dos respectivos genes deve ser também controlado; caso contrário, algumas partes da célula poderiam crescer demasiadamente ou algumas reações químicas exageradas poderiam até matar a célula. Cada célula possui mecanismos poderosos de *feedback* interno para o controle que mantém as diversas operações funcionais da célula coordenadas. Para cada gene (mais de 30.000 genes no total), existe pelo menos um desses mecanismos de *feedback*.

Existem basicamente dois métodos pelos quais as atividades bioquímicas na célula são controladas. Um deles é a *regulação genética*, na qual o grau de ativação dos genes é controlado, e o outro é a *regulação enzimática*, na qual os níveis de atividade das enzimas já formadas na célula são controlados.

Regulação Genética

O “Opéron” da Célula e o Controle da Síntese Bioquímica — Função do Promotor.

A síntese de um produto bioquímico celular normalmente requer uma série de reações, e cada uma dessas reações é catalisada por uma enzima protéica especial. A formação de todas as enzimas necessárias para o processo de síntese é freqüentemente controlada por uma seqüência de genes localizados em fila no mesmo filamento de DNA cromossômico. Este trecho da fita de DNA é chamada de *opéron*, e os genes responsáveis pela formação das respectivas enzimas são chamados de *genes estruturais*. Na Figura 3-12, três genes estruturais são mostrados em um opéron, e demonstra-se que eles controlam a formação de três enzimas respectivas que, por sua vez, controlam a síntese de um produto intracelular específico.

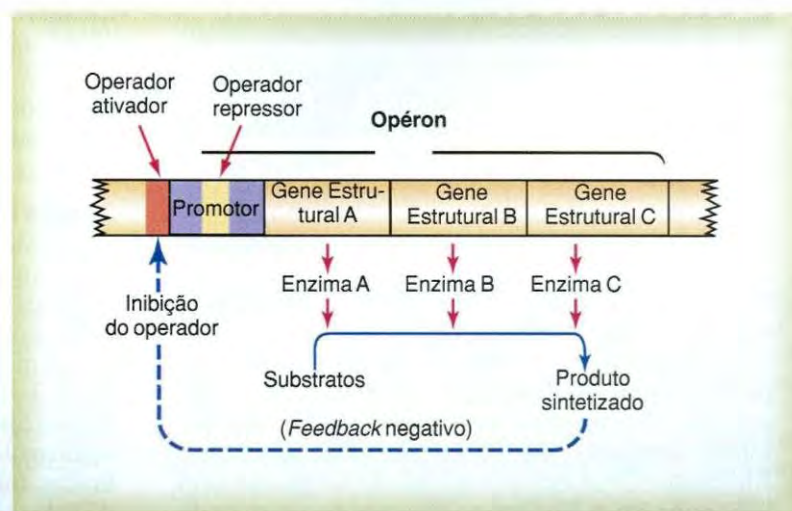
Observe na figura o segmento na fita de DNA chamado de *promotor*. Este é um grupo de nucleotídeos com afinidade pela RNA-polimerase, como já foi discutido. A polimerase deve se ligar a este promotor antes de percorrer o filamento de DNA para sintetizar o RNA. Portanto, o promotor é um elemento essencial para ativação do opéron.

Controle do Opéron por uma “Proteína Repressora” — O “Operador Repressor”.

Observe, também na Figura 3-12, uma seqüência adicional de nucleotídeos no meio do promotor. Esta área é chamada de *operador repressor*, pois uma proteína “reguladora” pode se unir neste local e impedir a adesão da RNA-polimerase ao promotor, bloqueando, dessa forma, a transcrição de genes deste opéron. Esta

Figura 3-12

Função de um *opéron* no controle da síntese de um produto intracelular, não-protéico, como um metabólito intracelular. Observe que o produto sintetizado por *feedback* negativo inibe a função do opéron e, desta forma, automaticamente controla a própria concentração do produto.



proteína que faz regulação negativa é chamada de *proteína repressora*.

Controle do Opéron por Uma “Proteína Ativadora” — O “Operador Ativador”. Observe na Figura 3-12, outro operador, chamado de *operador ativador*, que se encontra adjacente ao promotor, mas à frente dele. Quando uma proteína reguladora se une a este operador, ela contribui para a ligação da RNA-polimerase ao promotor, desta forma ativando o opéron. Portanto, uma proteína reguladora deste tipo é chamada de *proteína ativadora*.

Controle de Feedback Negativo do Opéron. Finalmente, observe na Figura 3-12 que a presença de uma quantidade crítica de produto sintetizado na célula pode causar a inibição, por *feedback* negativo, do opéron que é responsável por sua síntese. Isto pode se dar porque uma proteína reguladora repressora se une ao operador repressor ou porque uma proteína reguladora ativadora se desliga do operador ativador. Em ambos os casos, o opéron torna-se inibido. Portanto, uma vez que o produto sintetizado requerido o é em quantidade suficiente para a devida função celular, o opéron torna-se dormente. Inversamente, quando o produto sintetizado é degradado na célula e sua concentração diminui, o opéron torna-se ativo. Desta forma, a concentração necessária do produto é controlada automaticamente.

Outros Mecanismos de Controle de Transição pelo Opéron. Foram descobertas variações no mecanismo básico de controle do opéron nas últimas duas décadas. Sem entrarmos em detalhes, listamos algumas delas:

1. Um opéron frequentemente é controlado por um *gene regulador* localizado em outro lugar no complexo genético do núcleo. Isto é, o gene regulador codifica uma proteína reguladora que, por sua vez, age como substância ativadora ou repressora para controlar o opéron.
2. Ocasionalmente, muitos opérons diferentes são controlados ao mesmo tempo pela mesma proteína reguladora. Em alguns casos, a mesma proteína reguladora funciona como um ativador para um opéron e como um repressor para outro. Quando diversos opérons são controlados simultaneamente desta maneira, todos os opérons que funcionam juntos são chamados de *réglon*.
3. Alguns opérons são controlados não no ponto de início da transcrição na fita de DNA, mas mais adiante, ao longo da fita. Às vezes, o controle não se dá nem mesmo na fita de DNA em si, mas durante o processamento das moléculas de RNA no núcleo, antes de serem liberadas para o citoplasma; raramente, o controle pode ocorrer no processo de formação da proteína no citoplasma durante a tradução do RNA pelos ribossomos.
4. Em células nucleadas, o DNA nuclear está empacotado em unidades estruturais, os *cromossomos*. Em cada cromossomo, o DNA se enrola ao redor de pequenas proteínas, chamadas de *histonas*, que, por sua vez, são mantidas firmemente unidas, em um estado compacto, por outras proteínas diferentes. Enquanto o DNA estiver neste estado compactado, ele não forma RNA. Entretanto, diversos mecanismos de

controle, recentemente descobertos, podem fazer com que determinadas áreas de cromossomos se descompactem de forma que a transcrição parcial de RNA possa ocorrer. Mesmo então, algum “fator de transcrição” específico controla a efetiva taxa de transcrição pelo opéron distinto no cromossomo. Assim, hierarquias ainda mais altas de controle são empregadas para estabelecer a devida função celular. Adicionalmente, sinais no exterior da célula, tais como alguns dos hormônios do organismo, podem ativar áreas cromossômicas específicas e fatores específicos de transcrição, dessa forma controlando a maquinaria química de funcionamento da célula.

Como há mais de 30.000 diferentes genes em cada célula humana, o grande número de formas pelas quais a atividade genética pode ser controlada não é surpreendente. Os sistemas de controle de genes são especialmente importantes para o controle de concentrações intracelulares de aminoácidos, de derivados de aminoácidos e de substratos intermediários e produtos do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

Controle da Função Intracelular pela Regulação Enzimática

Além do controle da função celular pela regulação genética, algumas atividades celulares são controladas por inibidores ou ativadores intracelulares que agem diretamente sobre enzimas intracelulares específicas. Dessa forma, a regulação enzimática representa uma segunda categoria de mecanismos pelos quais as funções bioquímicas das células podem ser controladas.

Inibição Enzimática. Algumas substâncias químicas formadas na célula têm efeitos diretos de *feedback* inibindo os sistemas de enzimas que as sintetizam. Quase sempre o produto sintetizado age na primeira enzima da sequência, em vez de nas enzimas subsequentes; geralmente, o produto liga-se diretamente à enzima, causando alostericamente uma alteração conformacional que a inativa. Pode-se prontamente reconhecer a importância de desativar a primeira enzima: isto evita a formação de produtos intermediários que não seriam usados.

A inibição enzimática é outro exemplo de controle por *feedback* negativo; é responsável pelo controle das concentrações intracelulares de diversos aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas e outras substâncias.

Ativação Enzimática. Enzimas que são normalmente inativas podem ser ativadas quando necessárias. Um exemplo disto se verifica quando da depleção dos estoques celulares de ATP. Neste caso, uma quantidade considerável de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) começa a ser formada como um produto da quebra do ATP; a presença deste AMPc, por sua vez, imediatamente ativa a enzima fosforilase que cliva o glicogênio fosforilase, liberando moléculas de glicose que são rapidamente metabolizadas, fornecendo energia para repor os estoques de ATP. Assim, o AMPc age como um ativador para a enzima

fosforilase e, dessa forma, participa do controle da concentração intracelular de ATP.

Outro exemplo interessante de inibição e ativação enzimáticas ocorre na formação de purinas e pirimidinas. Compostos destes grupos são necessários para a célula, em quantidades aproximadamente iguais, para a formação de DNA e RNA. Quando as purinas são formadas, elas *inibem* as enzimas que são necessárias para a sua formação adicional. Entretanto, elas *ativam* as enzimas para a formação de pirimidinas. Inversamente, as pirimidinas inibem suas próprias enzimas, mas ativam as enzimas da purina. Desta maneira, há uma contínua interação dos sistemas de síntese dessas duas substâncias, e o resultado é a quantidade igual das duas substâncias nas células, em todos os momentos.

Resumo. Em suma, existem dois métodos principais pelos quais as células controlam as proporções e quantidades adequadas dos diferentes constituintes celulares: (1) o mecanismo de regulação genética e (2) o mecanismo de regulação enzimática. Os genes podem ser ativados ou inibidos, e, da mesma forma, os sistemas enzimáticos podem ser ativados ou inibidos. Estes mecanismos reguladores geralmente funcionam como sistemas de controle por *feedback* que monitoram continuamente a composição bioquímica da célula e fazem correções quando necessário. Mas, ocasionalmente, substâncias externas à célula (especialmente alguns dos hormônios discutidos ao longo deste texto) também controlam as reações bioquímicas intracelulares, ativando ou inibindo um ou mais sistemas de controle intracelulares.

O Sistema Genético-DNA também Controla a Reprodução Celular

A reprodução celular é outro exemplo do papel ubíquo que o sistema genético-DNA exerce em todos os processos da vida. Os genes e seus mecanismos reguladores determinam as características de crescimento das células e também quando ou se estas células se dividirão para formar novas células. Desta forma, o sistema genético controla cada estágio do desenvolvimento do ser humano, do ovo — uma única célula fertilizada — até o organismo completo. Assim, se existe algum tema central da vida, este é o sistema genético-DNA.

Ciclo de Vida da Célula. O ciclo de vida de uma célula é o período desde a reprodução celular até a próxima reprodução da célula. Quando células de mamíferos *não são inibidas e se reproduzem o mais rápido que podem*, este ciclo de vida pode ser de apenas 10 a 30 horas. É encerrado por uma série de eventos físicos distintos, denominados *mitose*, que causam a divisão da célula em duas novas células-filhas. Os eventos da mitose são mostrados na Figura 3-13 e são descritos mais adiante. O estágio de mitose, porém, dura cerca de 30 minutos, de forma que mais de 95% do ciclo de vida das células de reprodução rápida é representado pelo intervalo entre as mitoses, chamado de *interfase*.

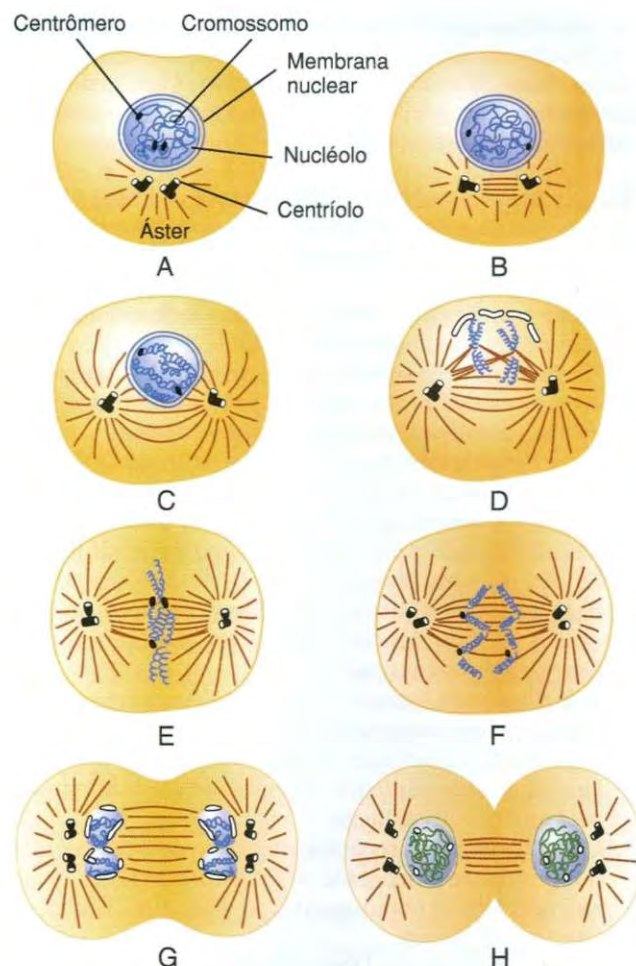


Figura 3-13

Estágios da reprodução celular. A, B e C, Prófase. D, Prometáfase. E, Metáfase. F, Anáfase. G e H, Telófase. (De Margaret C. Gladbach, Propriedade de Mary E. e Dan Todd, Kansas.)

Exceto em condições especiais de rápida reprodução celular, fatores inibitórios quase sempre tornam lento ou cessam o ciclo de vida da célula. Portanto, diferentes células do corpo têm períodos do ciclo de vida que variam de 10 horas, para células da medula óssea altamente estimuladas, até o período de duração da vida do corpo humano para a maioria das células nervosas.

A Reprodução Celular Começa com a Replicação do DNA

Assim como em quase todos os outros eventos importantes na célula, a reprodução começa no próprio núcleo. O primeiro passo é a *replicação (duplicação) de todo o DNA dos cromossomos*. Somente depois desta é que a mitose pode acontecer.

O DNA começa a se duplicar cerca de 5 a 10 horas antes da mitose, e se completa em 4 a 8 horas. O resultado da duplicação é a formação de duas *réplicas* idênticas de todo o DNA. Estas réplicas se tornam o DNA das duas

células-filhas que serão formadas pela mitose. Depois da replicação do DNA, há outro período, de uma a duas horas, antes do início abrupto da mitose. Mesmo durante este período, alterações preliminares que levarão ao processo mitótico começam a ocorrer.

Eventos Químicos e Físicos da Replicação de DNA. O DNA é replicado de maneira muito semelhante à forma que o RNA é transcrito do DNA, exceto por algumas importantes diferenças:

1. Ambas as fitas de DNA, em cada cromossomo, são replicadas, não apenas uma delas.
2. Ambas as fitas inteiras da hélice de DNA são replicadas de ponta a ponta, em vez de pequenas porções da mesma, como ocorre na transcrição do RNA.
3. As principais enzimas para a replicação do DNA formam um complexo de múltiplas enzimas chamado de *DNA-polimerase*, que é comparável à *RNA-polimerase*. Ela se adere e se move ao longo da fita molde de DNA, enquanto outra enzima, a *DNA-ligase*, catalisa a ligação dos sucessivos nucleotídeos de DNA uns aos outros, usando ligações fosfato de alta energia para energizarem estas ligações.
4. A formação de cada nova fita de DNA ocorre simultaneamente em centenas de segmentos ao longo de cada uma das fitas da hélice, até que toda ela seja replicada. Então, as extremidades das subunidades são unidas pela enzima *DNA-ligase*.
5. Cada fita de DNA recém-formada permanece aderida por pontes de hidrogênio ao filamento de DNA original, que serviu como molde. As duas fitas, então, se enrolam em hélice.
6. Como as hélices de DNA em cada cromossomo têm aproximadamente 6 centímetros de comprimento e milhões de voltas da hélice, seria impossível para as duas hélices de DNA recém-formadas se desenrolarem se não houvesse um mecanismo especial. Isto é conseguido por meio de enzimas que periodicamente cortam cada hélice ao longo de seu comprimento, giram cada segmento o suficiente para causar a separação e, depois, emendam a hélice. Assim, as duas novas hélices ficam desenroladas.

Reparo de DNA, “Leitura de Prova” de DNA e “Mutação. Durante mais ou menos uma hora, entre a replicação do DNA e o início da mitose, há um período de reparo bastante ativo e de “leitura de prova” das fitas de DNA. Onde nucleotídeos inapropriados foram pareados aos nucleotídeos da fita molde original, enzimas especiais cortam as áreas defeituosas e as substituem por nucleotídeos complementares adequados. Isto é feito pelas mesmas *DNA-polimerases* e *DNA-ligasas* que são usadas na replicação. O processo de reparação é chamado de *leitura de prova do DNA*.

Como consequência do reparo e da leitura de prova, o processo de transcrição raramente comete um erro. Quando o erro é cometido, tem-se uma *mutação*. A mutação causa a formação de proteína anormal na célula, substituindo a proteína necessária, geralmente levando ao funcionamento anormal da célula e, às vezes, até mesmo à morte celular. Contudo, devido ao fato de existirem 30.000 ou mais genes no genoma humano e de que o período de

uma geração humana é de cerca de 30 anos, esperar-se-ia até 10 ou mais mutações na passagem do genoma de pais para filho. Como proteção extra, entretanto, cada genoma humano contém dois conjuntos separados de cromossomos com genes quase idênticos. Portanto, um gene funcional de cada par está quase sempre disponível para o filho, a despeito das mutações.

Cromossomos e suas Replicações

As hélices de DNA no núcleo são empacotadas nos cromossomos. A célula humana contém 46 cromossomos, dispostos em 23 pares. No par, a maioria dos genes em um dos cromossomos é idêntica ou quase idêntica aos genes do outro cromossomo; portanto, geralmente se pode afirmar que genes existem em pares, embora nem sempre seja este o caso.

Além do DNA, há uma grande quantidade de proteínas no cromossomo, entre as quais predominam várias pequenas moléculas de *histonas*, com cargas elétricas positivas. As histonas são organizadas em grande número de estruturas em forma de carretel. Pequenos segmentos da hélice de DNA se enrolam sequencialmente nestas estruturas.

As estruturas de histona desempenham um papel importante na regulação da atividade do DNA, pois, enquanto o DNA estiver bem empacotado, ele não poderá funcionar como molde para a formação de RNA ou para a replicação de novo DNA. Algumas das proteínas reguladoras são capazes de *afrouxar* o empacotamento do DNA pelas histonas do DNA e, assim, permitir que pequenos segmentos formem RNA.

Várias outras proteínas que não as histonas também são componentes importantes dos cromossomos, funcionando como proteínas estruturais cromossômicas e, quando associadas à maquinaria de regulação genética, como ativadores, inibidores e enzimas.

A replicação completa dos cromossomos ocorre poucos minutos após a replicação das hélices de DNA ser concluída; as novas hélices de DNA reúnem novas moléculas de proteína necessárias. Os dois cromossomos recém-formados permanecem aderidos um ao outro (até o momento da mitose) por um ponto chamado *centrômero*, localizado próximo ao centro dos mesmos. Estes cromossomos duplicados, porém ainda aderidos, são chamados de *cromátides*.

Mitose Celular

O processo real pelo qual a célula se divide em duas novas células é chamado de *mitose*. Uma vez que cada cromossomo tenha sido duplicado para formar as duas cromátides, em muitas células, a mitose se segue automaticamente em questão de uma ou duas horas.

Aparelho Mitótico: Função dos Centríolos. Um dos primeiros eventos da mitose ocorre no citoplasma, durante a última parte da interfase, em pequenas estruturas denominadas *centríolos*. Como mostra a Figura 3-13, dois pares de centríolos ficam juntos, próximos a um dos pólos do

núcleo. (Estes centríolos, como o DNA e os cromossomos, também foram replicados durante a interfase, geralmente logo antes da replicação do DNA.) Cada centríolo é um pequeno corpo cilíndrico de cerca de 0,4 micrômetro de comprimento e de 0,15 micrômetro de diâmetro; consiste principalmente em nove estruturas tubulares paralelas, organizadas em forma de cilindro. Os dois centríolos de cada par formam ângulos retos entre si. Cada par de centríolos, juntamente com o material pericentriolar aderido, é chamado de *centrossomo*.

Pouco antes que a mitose ocorra, os dois pares de centríolos começam a se separar um do outro. Isto é causado pela polimerização de microtúbulos de proteína que crescem entre os respectivos pares de centríolos e por fim os separa. Ao mesmo tempo, outros microtúbulos crescem radialmente de cada par de centríolos, formando uma estrela espinhosa, denominada *áster*, em cada extremidade da célula. Alguns dos espinhos da áster penetram na membrana nuclear e ajudam a separar os dois conjuntos de cromátides durante a mitose. O complexo de microtúbulos, que se estende entre os dois novos pares de centríolos, é chamado de *fuso*, e o conjunto completo de microtúbulos mais os dois pares de centríolos é chamado de *aparelho mitótico*.

Prófase. O primeiro estágio da mitose, chamado de *prófase*, é mostrado na Figura 3-13A, B e C. Enquanto o fuso está se formando, os cromossomos do núcleo (que na interfase consistem em fitas frouxamente enroladas) se condensam em cromossomos bem definidos.

Prometáfase. Durante este estágio (Fig. 3-13D), os espinhos de microtúbulos, crescendo da áster, fragmentam o envelope nuclear. Ao mesmo tempo, múltiplos microtúbulos da áster aderem às cromátides nos centrômeros, região em que os pares de cromátides ainda estão ligados entre si; os túbulos então puxam uma cromátide de cada par em direção a um pólo celular e sua parceira para o pólo oposto.

Metáfase. Durante a metáfase (Fig. 3-13E), as duas ásteres do aparelho mitótico são empurradas, separando-se. Acredita-se que isto ocorre porque os espinhos microtubulares das duas ásteres, onde eles se interdigitam para formar o fuso mitótico, se empurram e se separam. Existem motivos para se acreditar que minúsculas moléculas de proteína contráteis, chamadas de “moléculas motoras”, talvez compostas da proteína *actina*, se estendam entre os respectivos fusos e, em uma ação de “passos” semelhante à que ocorre no músculo, fazem os espinhos deslizar um sobre o outro em direções opostas. Simultaneamente, as cromátides são firmemente puxadas pelos microtúbulos a elas aderidos para o próprio centro da célula, alinhando-se para formar a *placa equatorial* do fuso mitótico.

Anáfase. Durante esta fase (Fig. 3-13F), as duas cromátides de cada cromossomo são separadas no centrômero. Todos os 46 pares de cromátides são separados, formando dois conjuntos distintos de 46 *cromossomos-filhos*. Um desses conjuntos é puxado em direção a uma áster mitótica e o outro é puxado em direção à outra

áster, enquanto os dois pólos da célula em divisão são empurrados, separando-se.

Telófase. Na telófase (Fig. 3-13G e H), os dois conjuntos de cromossomos-filhos estão completamente separados. Então, o aparelho mitótico se dissolve, e nova membrana nuclear se desenvolve ao redor de cada conjunto de cromossomos. Esta membrana é formada de partes do retículo endoplasmático que já estão presentes no citoplasma. Logo após, a célula se acintura em duas metades entre os dois núcleos. Isto é causado pela formação de um anel contrátil de *microfilamentos*, compostos de *actina* e provavelmente de *miosina* (as duas proteínas contráteis dos músculos) na região em que a célula se dividirá, e que acaba por separá-las nas duas células-filhas.

Controle do Crescimento e da Reprodução Celular

Sabemos que certas células crescem e se reproduzem sempre, tais como as células da medula óssea que formam as células sanguíneas, as células das camadas germinativas da pele e as do epitélio do intestino. Muitas outras células, entretanto, tais como as células de músculo liso, podem não se reproduzir por muitos anos. Umas poucas células, tais como os neurônios e a maioria das células do músculo estriado, não se reproduzem durante a vida inteira de uma pessoa, exceto durante o período original de vida fetal.

Em certos tecidos, uma insuficiência de alguns tipos de células faz com que estas cresçam e se reproduzam rapidamente até que a quantidade delas seja apropriada novamente. Por exemplo, em alguns animais jovens, sete oitavos do fígado podem ser removidos cirurgicamente e as células remanescentes crescerão e se dividirão até que a massa hepática retorne ao normal. O mesmo ocorre em muitas células glandulares e na maioria das células da medula óssea, tecido subcutâneo, epitélio intestinal e quase em qualquer outro tecido, com exceção das células altamente diferenciadas, como as nervosas e musculares.

Sabemos pouco sobre os mecanismos que mantêm os números adequados dos diferentes tipos de células no corpo. Entretanto, experimentos demonstraram pelo menos três formas pelas quais o crescimento pode ser controlado. Primeiro, o crescimento geralmente é controlado por *fatores de crescimento* que advêm de outras partes do corpo. Alguns deles circulam no sangue, mas outros se originam nos tecidos adjacentes. Por exemplo, as células epiteliais de algumas glândulas, como o pâncreas, não conseguem crescer sem um fator de crescimento derivado do tecido conjuntivo da própria glândula. Segundo, a maioria das células normais pára de crescer quando não existe mais espaço para o crescimento. Isto ocorre quando as células crescem em culturas de tecidos; as células crescem até o contato com um objeto sólido, e então o crescimento pára. Terceiro, células em cultura geralmente param de crescer quando minúsculas quantidades de suas próprias secreções se acumulam no meio de cultura. Isto também poderia constituir um meio de controle de crescimento por *feedback* negativo.

Regulação do Tamanho da Célula. O tamanho da célula é determinado quase que totalmente pela quantidade de DNA que está funcionando no núcleo. Se a replicação do DNA não ocorre, a célula cresce até um determinado tamanho e nele permanece. Inversamente, é possível, pelo uso do composto *colchicina*, prevenir a formação do fuso mitótico e assim evitar a mitose, embora a replicação do DNA continue. Neste caso, o núcleo contém quantidades de DNA maiores que a normal, e a célula cresce proporcionalmente mais. Presume-se que isto resulte simplesmente do aumento de produção de RNA e de proteínas celulares, que, por sua vez, fazem com que a célula fique maior.

Diferenciação Celular

Uma característica especial do crescimento e da divisão celulares é a *diferenciação celular*, que significa alterações nas propriedades físicas e funcionais das células, à medida que elas proliferam no embrião, para formar diferentes estruturas e órgãos corpóreos. A descrição de um experimento especialmente interessante que ajuda a explicar esses processos é dada a seguir.

Quando o núcleo de uma célula da mucosa intestinal de sapo é cirurgicamente implantado em um óvulo de sapo do qual o núcleo original foi removido, o resultado é geralmente a formação de um sapo normal. Isto demonstra que mesmo a célula da mucosa intestinal, que é uma célula bem diferenciada, carrega toda a informação genética necessária para o desenvolvimento de todas as estruturas necessárias para o corpo do sapo.

Portanto, fica claro que a diferenciação resulta não da perda de genes, mas da repressão seletiva de diferentes opérons genéticos. Na verdade, micrografias eletrônicas sugerem que alguns segmentos das hélices de DNA enrolados ao redor de centros de histona se tornam tão condensados que não mais se desenrolam para formar moléculas de RNA. Uma explicação para isto é a seguinte: supõe-se que o genoma celular comece, em um determinado estágio da diferenciação celular, a produzir uma *proteína* reguladora que reprime para sempre um dado grupo de genes. Os genes reprimidos nunca mais funcionam. Independentemente do mecanismo, células humanas maduras produzem de 8.000 a 10.000 proteínas, em vez das possíveis 30.000 ou mais se todos os genes estivessem ativos.

Experimentos embriológicos mostram que certas células de um embrião controlam a diferenciação de células adjacentes. Por exemplo, a *corda-mesoderme primordial* é chamada de *organizador primário* do embrião porque forma um foco ao redor do qual o embrião se desenvolve. Ela se diferencia em *eixo mesodérmico*, que contém *somitos* segmentalmente organizados e, como resultado de *indicações* nos tecidos circundantes, causa a formação de, essencialmente, todos os órgãos do corpo.

Outro exemplo de indução ocorre quando as vesículas do olho em desenvolvimento entram em contato com o ectoderma da cabeça e fazem com que o ectoderma se espesse em uma placa de lente, que se dobra para dentro para formar o cristalino ocular. Portanto, uma grande parte do embrião se desenvolve em decorrência de tais induções, uma parte do corpo afetando a outra.

Assim, embora nosso entendimento da diferenciação de células ainda seja incompleto, conhecemos muitos dos mecanismos de controle pelos quais a diferenciação *pode* ocorrer.

Apoptose — Morte Programada das Células

Os 100 trilhões de células do corpo são membros de uma comunidade altamente organizada na qual o número total de células é regulado não apenas pelo controle da taxa de divisão celular, mas também pelo controle da taxa de morte celular. Quando as células não são mais necessárias ou se tornam uma ameaça para o organismo, elas cometem algo como um suicídio, que é a *morte celular programada* ou *apoptose*. Este processo envolve uma cascata proteolítica específica que faz com que a célula murche e condense, desmontando seu citoesqueleto e alterando sua superfície celular de forma que uma célula fagocítica ao seu redor, um macrófago, por exemplo, possa aderir à membrana celular e digerir a célula.

Em contraste com a morte programada, as células que morrem em consequência de uma lesão aguda geralmente incham e se rompem devido à perda de integridade da membrana celular, um processo chamado *necrose celular*. As células necróticas espalham seus conteúdos, causando inflamação e lesão das células ao seu redor. A apoptose, entretanto, é a morte ordenada da célula, que resulta da desmontagem e fagocitose da célula antes que qualquer vazamento de seus conteúdos ocorra, e as células ao redor normalmente permanecem saudáveis.

A apoptose é iniciada pela ativação de uma família de proteases chamada *caspases*. Estas enzimas são sintetizadas e armazenadas na célula como *pró-caspases* inativas. Os mecanismos de ativação das caspases são complexos, mas, uma vez ativadas, as enzimas clivam e ativam outras pró-caspases, deflagrando uma cascata que rapidamente quebra as proteínas da célula. A célula, então, se desmonta e seus restos são rapidamente digeridos pelas células fagocíticas na região.

Uma imensa quantidade de apoptose ocorre em tecidos que estão sendo remodelados durante o desenvolvimento. Mesmo em humanos adultos, bilhões de células morrem a cada hora em tecidos como o intestino e a medula óssea e são substituídas por novas células. A morte programada das células, entretanto, é precisamente equilibrada pela formação de células novas em adultos saudáveis. Do contrário, os tecidos do corpo encolheriam ou cresceriam excessivamente. Estudos recentes sugerem que anormalidades na apoptose podem desempenhar um papel-chave em doenças neurodegenerativas, tais como o mal de Alzheimer, bem como no câncer e em distúrbios auto-imunes. Alguns medicamentos que têm sido utilizados com sucesso na quimioterapia parecem induzir a apoptose das células cancerosas.

Câncer

O câncer é causado em todos, ou em quase todos os casos, por *mutação* ou por alguma outra *ativação anormal* de genes que controlam o crescimento e a mitose celulares.

Os genes anormais são chamados de *oncogenes*. Até 100 diferentes oncogenes já foram descobertos.

Também presentes em todas as células estão os *antioncogenes*, que suprimem a ativação de oncogenes específicos. Portanto, a perda ou a inativação de antioncogenes pode permitir a ativação de oncogenes que levam ao câncer.

Apenas uma reduzida fração das células que sofrem mutação no corpo leva ao câncer. Há várias razões para isto. Em primeiro lugar, a maioria das células alteradas possui uma capacidade menor de sobrevivência do que as células normais, e simplesmente morrem. Em segundo lugar, apenas poucas dessas células alteradas, que conseguem sobreviver, se tornam cancerosas, pois mesmo a maioria das células mutantes ainda possui controles de *feedback* normais que previnem o crescimento excessivo.

Em terceiro lugar, as células potencialmente cancerosas são freqüentemente destruídas pelo sistema imune do organismo antes que formem um tumor. Isto ocorre da seguinte maneira: a maioria das células mutantes forma proteínas anormais em consequência de seus genes alterados, e estas proteínas ativam o sistema imune do corpo, e este forma anticorpos ou linfócitos sensibilizados que reagem contra as células cancerosas, destruindo-as. A reação imune é evidenciada pelo fato de que as pessoas cujos sistemas imunes foram suprimidos por medicamentos imunossupressores após transplante de rins ou de coração têm a probabilidade de desenvolvimento de um câncer multiplicada por cinco.

Em quarto lugar, geralmente diversos oncogenes devem ser ativados simultaneamente para causar um câncer. Por exemplo, um desses genes poderia promover a rápida reprodução de uma linhagem de células, mas o câncer ocorre porque não há um gene mutante para formar os vasos sanguíneos necessários.

Mas o que causa a alteração dos genes? Considerando que vários trilhões de novas células são formadas a cada ano nos humanos, uma pergunta melhor seria “Por que nem todos nós desenvolvemos milhões ou bilhões de células mutantes cancerosas?” A resposta é a incrível precisão com que as moléculas de DNA cromossômico são replicadas em cada célula, antes que a mitose ocorra, e também o processo de leitura de prova que corta e repara filamentos de DNA anormais, antes que o processo mitótico prossiga. Contudo, a despeito de todos estes sistemas de segurança estabelecidos na evolução, provavelmente uma célula recém-formada em alguns milhões ainda tem características mutantes significativas.

Assim, como as mutações ocorrem ao acaso, pode-se supor que um grande número de cânceres é o resultado da má-sorte.

Entretanto, a probabilidade de mutações pode ser aumentada muitas vezes quando o organismo é exposto a fatores químicos, físicos ou biológicos, incluindo os seguintes:

1. É bem sabido que a *radiação ionizante*, como raios X, raios gama e radiação emitida por substâncias radioativas, e mesmo a luz ultravioleta, podem predispor um indivíduo ao câncer. Os íons formados nas células de tecidos sob a influência de tal radiação são altamente reativos e podem romper filamentos de DNA, causando diversas mutações.
2. Certas *substâncias químicas* aumentam a probabilidade de mutações. Descobriu-se há muito tempo que vários derivados do corante anilina podem causar câncer, de forma que trabalhadores da indústria química que produzem estas substâncias, se não estiverem protegidos, têm uma predisposição maior para o câncer. Substâncias químicas que podem causar mutação são chamadas de *carcinógenos*. Os carcinógenos que atualmente causam o maior número de mortes são os da fumaça do cigarro. Eles causam cerca de um quarto de todas as mortes por câncer.
3. *Irritantes físicos* também podem levar ao câncer, tais como a abrasão contínua dos revestimentos do trato intestinal por alguns tipos de alimentos. O dano aos tecidos leva à rápida substituição mitótica das células. Quanto mais freqüente a mitose, maior a probabilidade de mutação.
4. Em muitas famílias, existe uma forte *tendência hereditária* ao câncer. Isto resulta do fato de que a maioria dos cânceres requer não apenas uma mutação, mas duas ou mais para que surja o tumor. Nas famílias que são particularmente predispostas ao câncer, presume-se que um ou mais genes cancerosos já se encontrem alterados no genoma herdado. Portanto, muito menos mutações adicionais são necessárias para o crescimento do câncer.
5. Em animais de laboratório, certos tipos de vírus podem causar alguns tipos de câncer, incluindo a leucemia. Isto acontece por uma de duas maneiras. No caso de vírus de DNA, a fita de DNA do vírus pode se inserir diretamente em um dos cromossomos e dessa forma causar uma mutação que leva ao câncer. No caso de vírus de RNA, alguns deles carregam consigo uma enzima chamada *transcriptase reversa*, que faz com que o DNA seja transcrito do RNA. O DNA transcrito então se insere no genoma da célula do animal, levando ao câncer.

Características Invasivas da Célula Cancerosa. As principais diferenças entre a célula cancerosa e a célula normal são as seguintes: (1) A célula cancerosa não respeita os limites normais de crescimento celular; a razão é que estas células presumivelmente não requerem todos os fatores de crescimento que são necessários para o crescimento de células normais. (2) As células cancerosas geralmente aderem umas às outras muito menos do que as células normais. Portanto, elas têm a tendência de vagar pelos tecidos e entrar na corrente sanguínea, pela qual são transportadas para todo o corpo, onde formam focos de crescimento canceroso. (3) Alguns cânceres também produzem *fatores angiogênicos* que fazem com que novos vasos sanguíneos cresçam no tumor, suprimindo os nutrientes necessários para o crescimento do câncer.

Por que as Células Cancerosas Matam? A resposta desta pergunta normalmente é simples. O tecido canceroso compete com os tecidos normais pelos nutrientes. Pelo fato de as células cancerosas proliferarem continuamente, o número delas se multiplica dia após dia; as células cancerosas logo demandam praticamente todos os nutrientes disponíveis para o organismo ou para uma parte essencial do corpo. Conseqüentemente, os tecidos normais gradativamente sofrem morte por desnutrição.

Referências

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science, 2002.
- Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Balmain A, Gray J, Ponder B: The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet* 33(Suppl):238, 2003.
- Bowen ID, Bowen SM, Jones AH: *Mitosis and Apoptosis: Matters of Life and Death*. London: Chapman & Hall, 1998.
- Burke W: Genomics as a probe for disease biology. *N Engl J Med* 349:969, 2003.
- Caplen NJ, Mousses S: Short interfering RNA (siRNA)-mediated RNA interference (RNAi) in human cells. *Ann N Y Acad Sci* 1002:56, 2003.
- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 17:1195, 2003.
- Cullen BR: Nuclear RNA export. *J Cell Sci* 116:587, 2003.
- Fedier A, Fink D: Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensitivity. *Int J Oncol* 24:1039, 2004.
- Hahn S: Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. *Nat Struct Mol Biol* 11:394, 2004.
- Hall JG: Genomic imprinting: nature and clinical relevance. *Annu Rev Med* 48:35, 1997.
- Jockusch BM, Hüttelmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs. *News Physiol Sci* 18:7, 2003.
- Kazazian HH Jr: Mobile elements: drivers of genome evolution. *Science* 303:1626, 2004.
- Lewin B: *Genes IV*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- Nabel GJ: Genetic, cellular and immune approaches to disease therapy: past and future. *Nat Med* 10:135, 2004.
- Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*. Philadelphia: Elsevier Science, 2002.