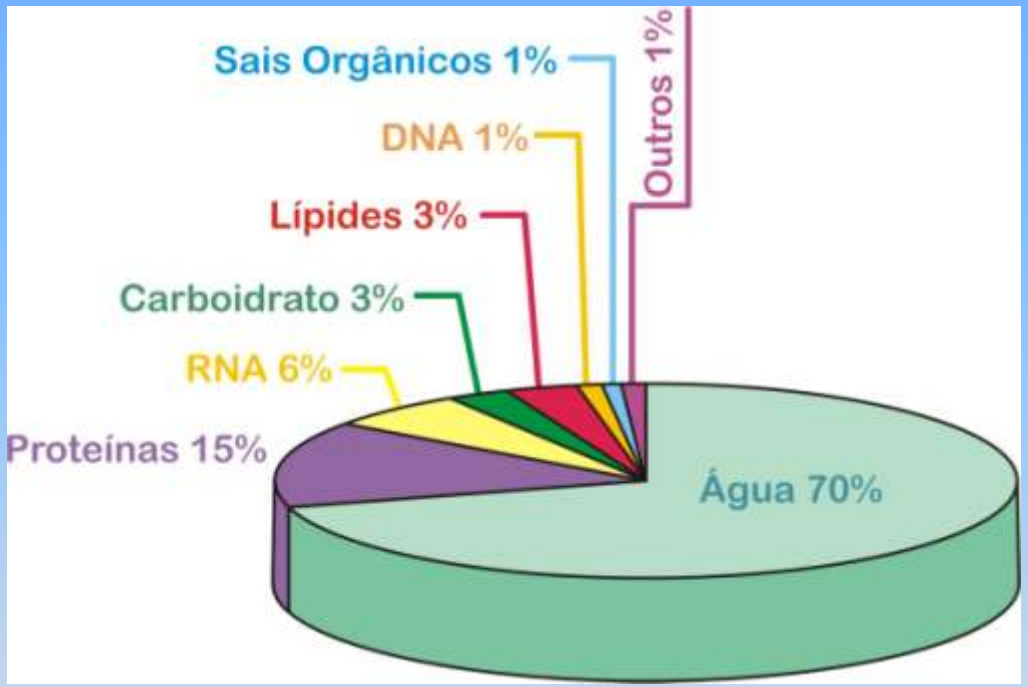
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN
Faculdade de Ciências da Saúde – FACS
Disciplina de Citologia e Organização Biomolecular

ESTRUTURA E PAPEL BIOLÓGICO DAS PROTEÍNAS

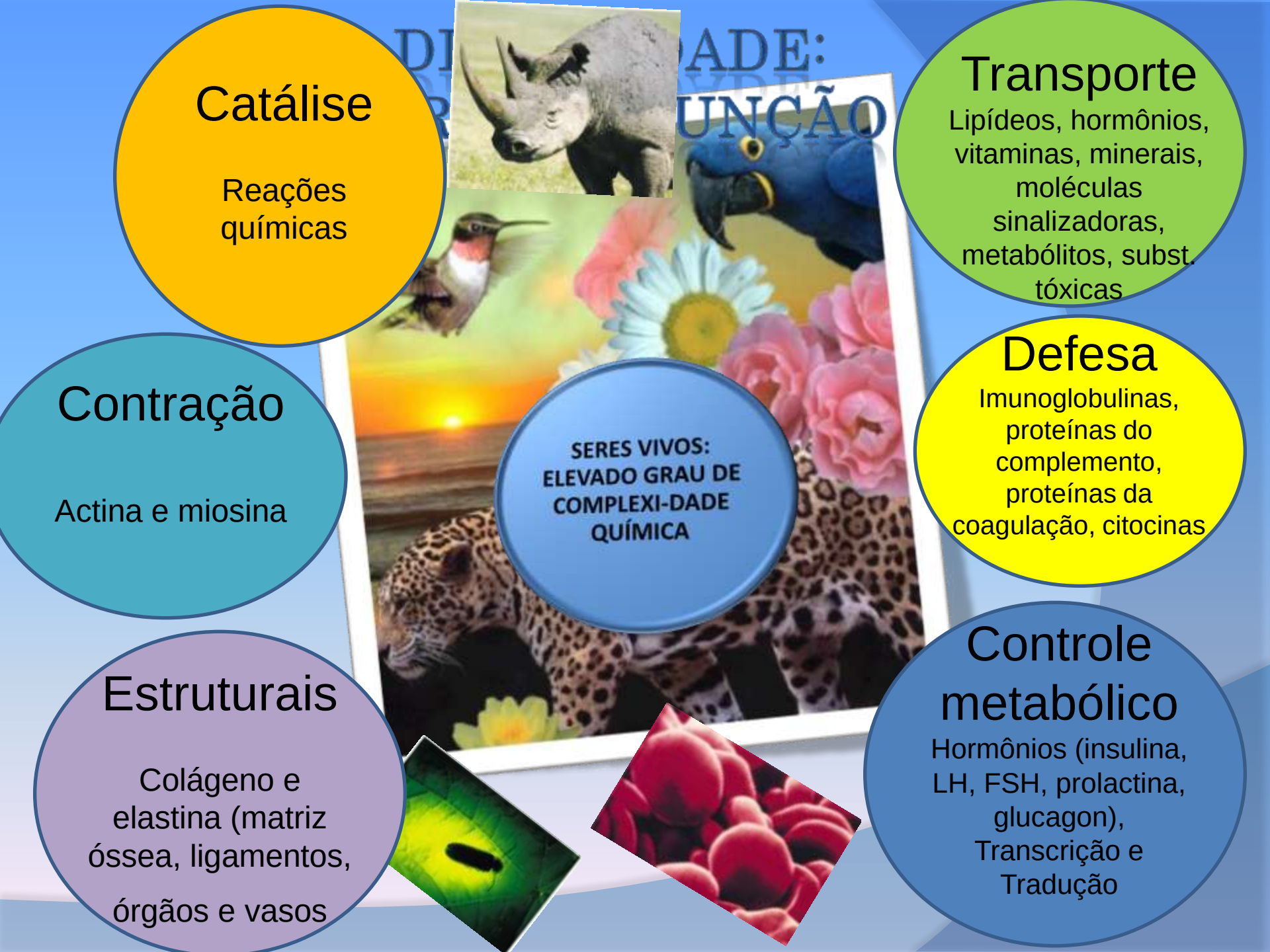
Paula Moreira

MACROMOLÉCULAS MAIS ABUNDANTES

COMPOSIÇÃO DE UMA CÉLULA HUMANA



- Estima-se que os aproximadamente 25000 genes humanos produzam 1 milhão de proteínas individualizadas
- O número de proteínas expressas simultaneamente numa única célula humana varia de 20000 a 50000.
- Aproximadamente 1/3 codificam proteínas c/ função enzimática

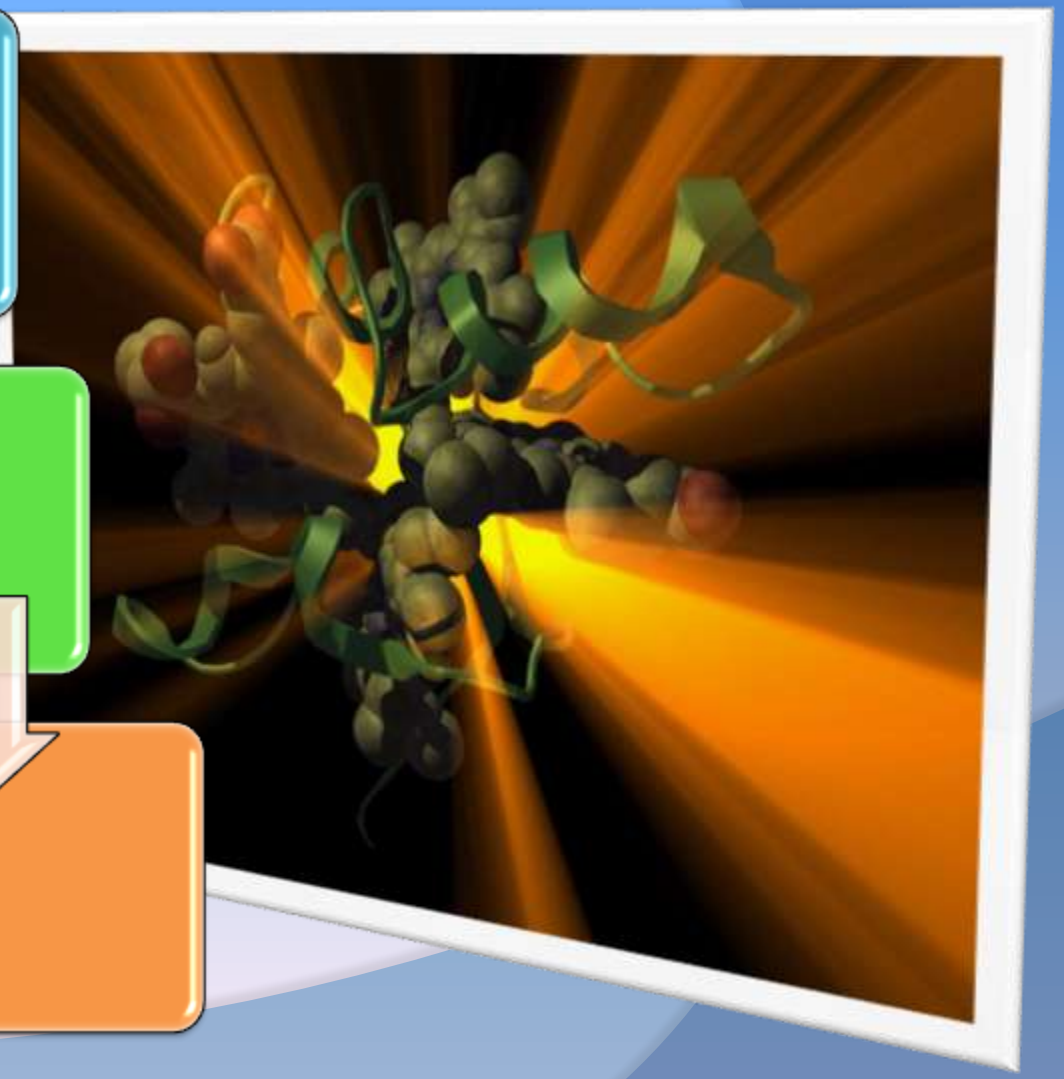

Catálise
Reações químicas
Transporte
Lipídeos, hormônios, vitaminas, minerais, moléculas sinalizadoras, metabólitos, subst. tóxicas
Contração
Actina e miosina
Defesa
Imunoglobulinas, proteínas do complemento, proteínas da coagulação, citocinas
SERES VIVOS: ELEVADO GRAU DE COMPLEXI-DADE QUÍMICA
Estruturais
Colágeno e elastina (matriz óssea, ligamentos, órgãos e vasos
Controle metabólico
Hormônios (insulina, LH, FSH, prolactina, glucagon), Transcrição e Tradução

PROTEÍNAS

MAIOR ABUNDÂNCIA E VARIEDADE

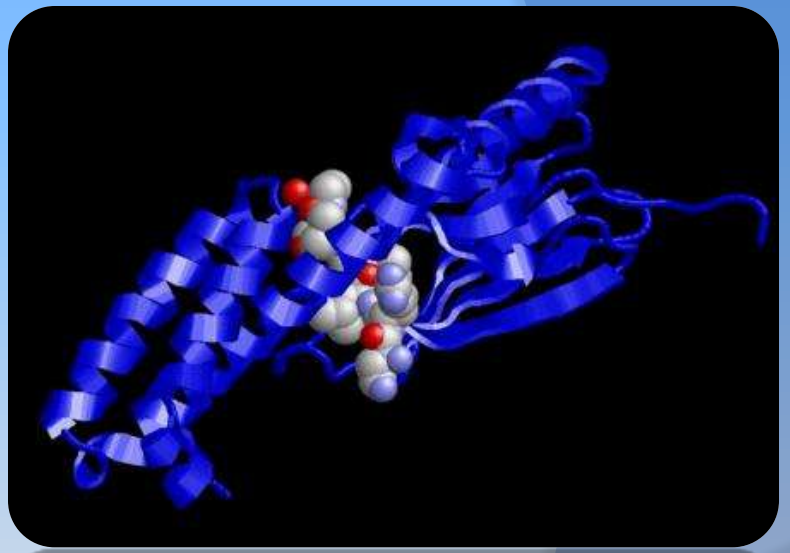
MAIOR DIVERSIDADE DE FUNÇÕES

ENVOLVIDAS EM, PRATICAMENTE,TODOS OS PROCESSOS BIOLÓGICOS

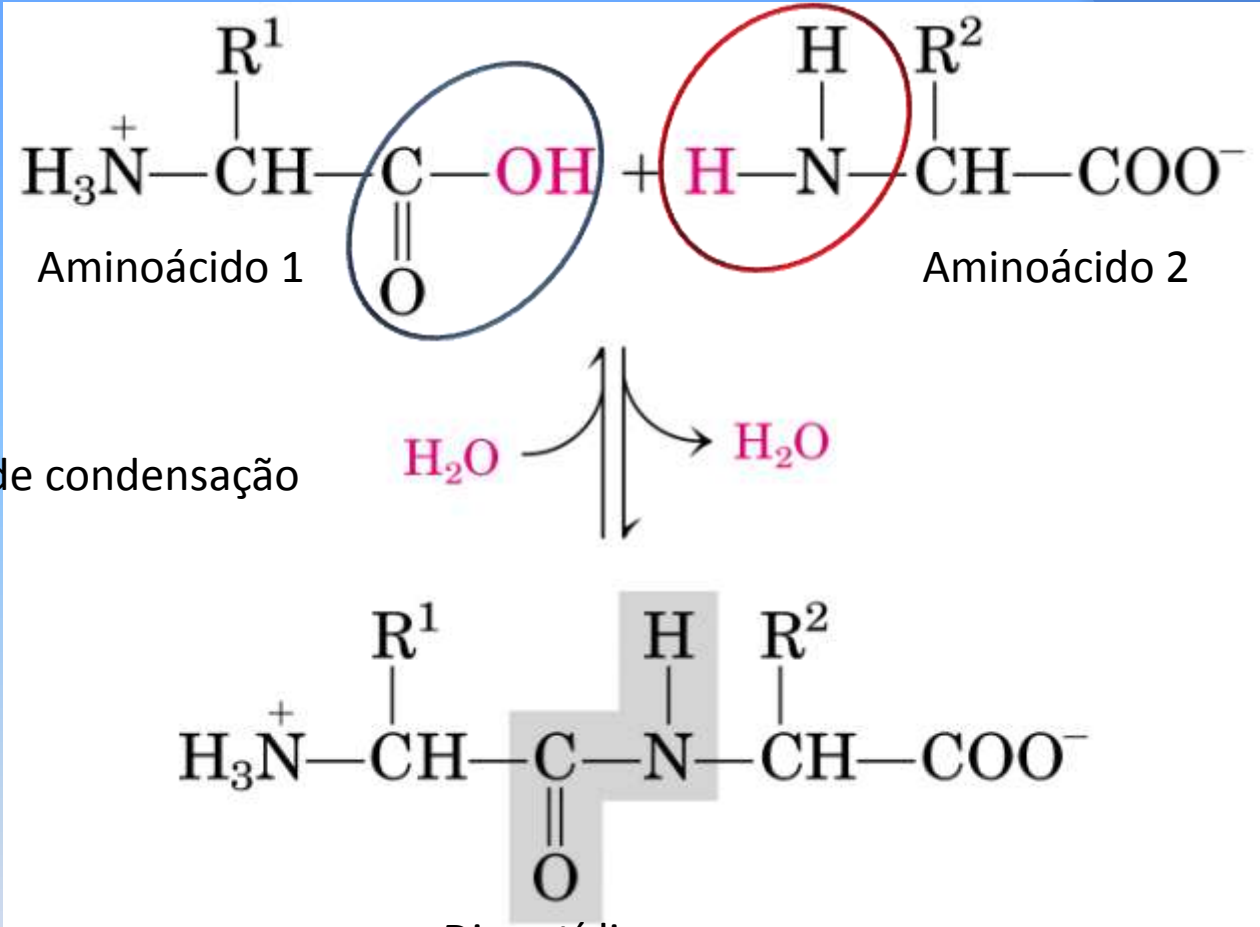


CONSTITUIÇÃO DAS PROTEÍNAS

- *Protos* = “primeiro” ou “mais importante”.
- Definição – Macromoléculas constituídas por unidades chamadas de aminoácidos.



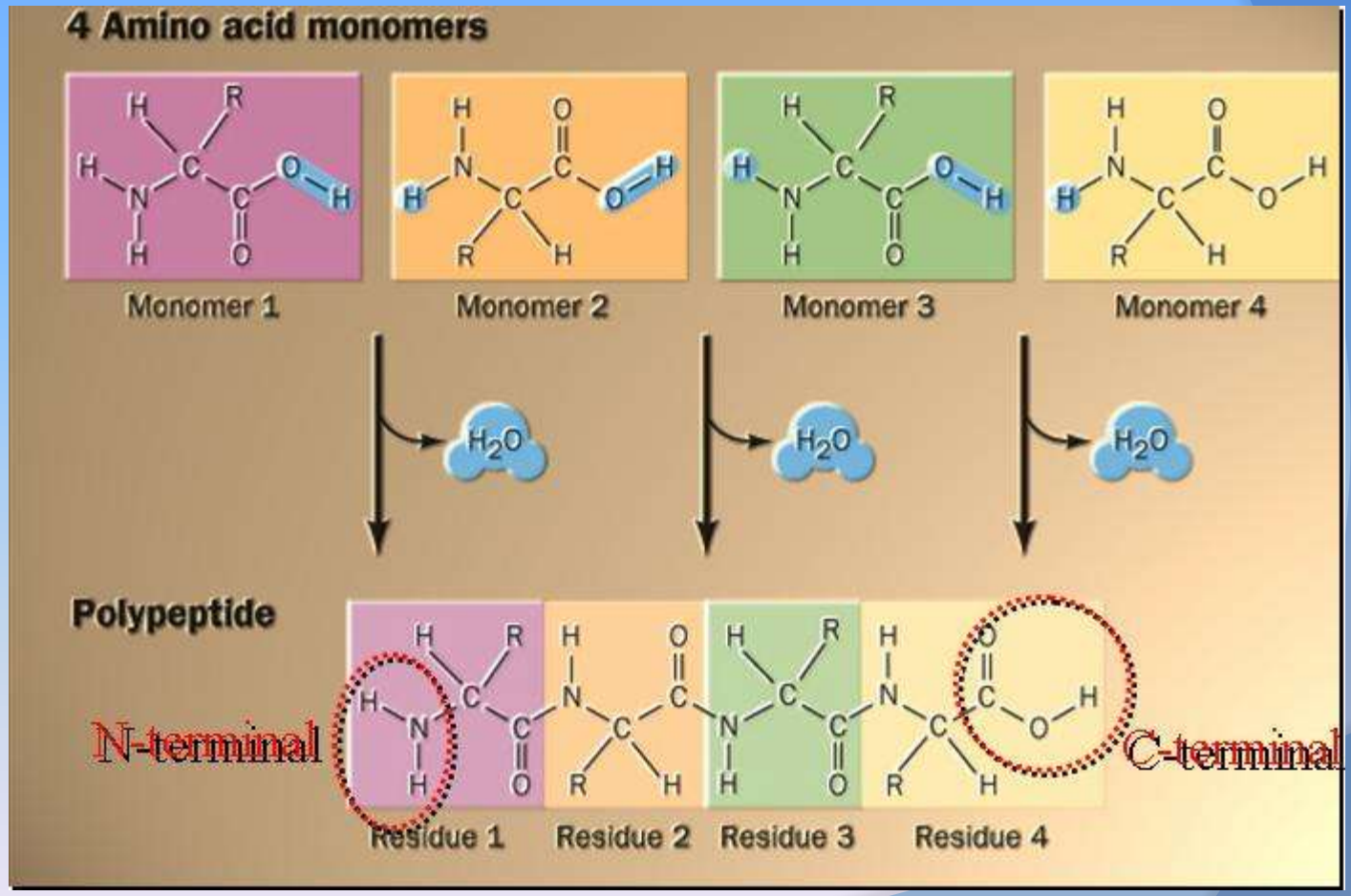
FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO PEPTÍDICA

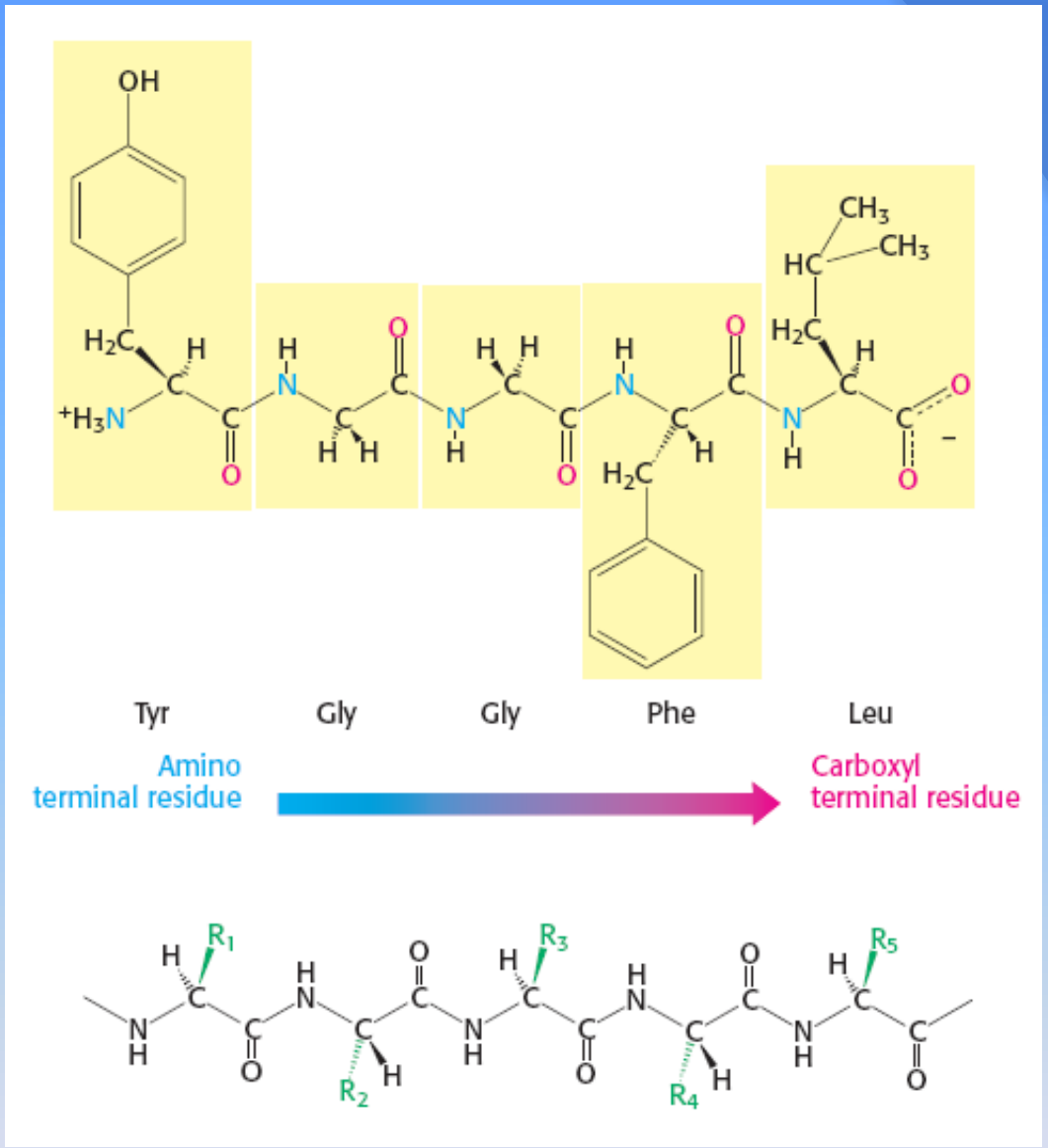


Grupos aminos atuam como nucleófilos (desloca o grupo hidroxil do outro aminoácido)

Para tornar a reação mais favorável termodinamicamente, o grupo hidroxil é eliminado ativando o grupo carboxil (equilíbrio da reação)

FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO PEPTÍDICA



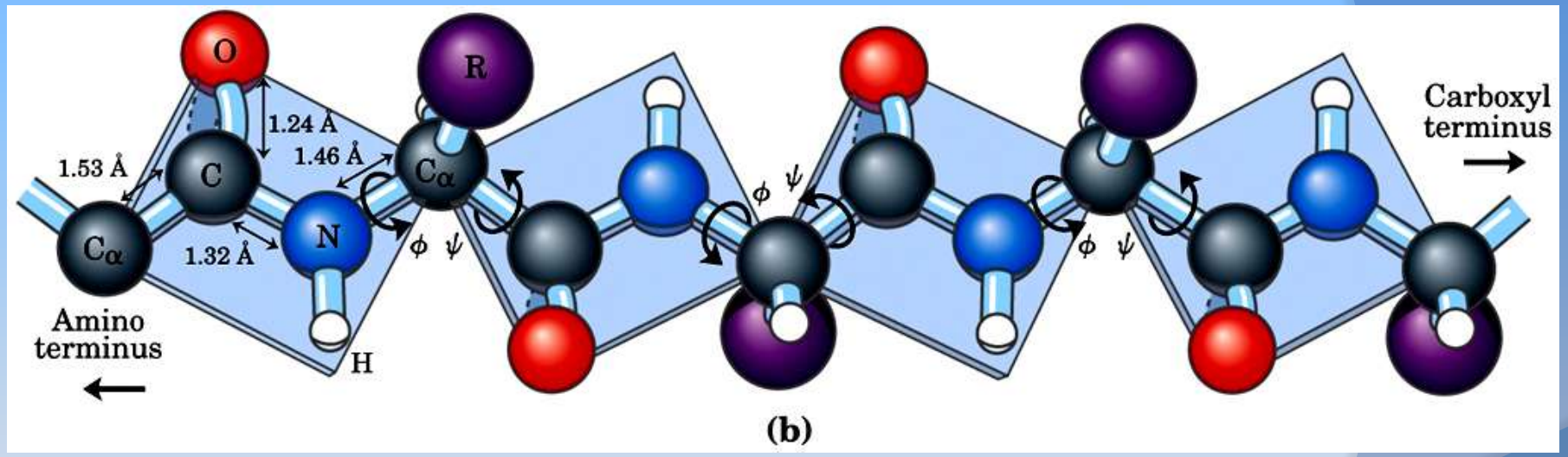


Convenção: o nome do peptídeo inicia-se a partir do resíduo aminoterminal à esquerda

As ligações peptídicas são estáveis na maioria das condições celulares, embora seja uma reação exergônica, devido a sua elevada energia de ativação

Característica da ligação peptídica

- caráter parcial de dupla ligação, rígida e planar

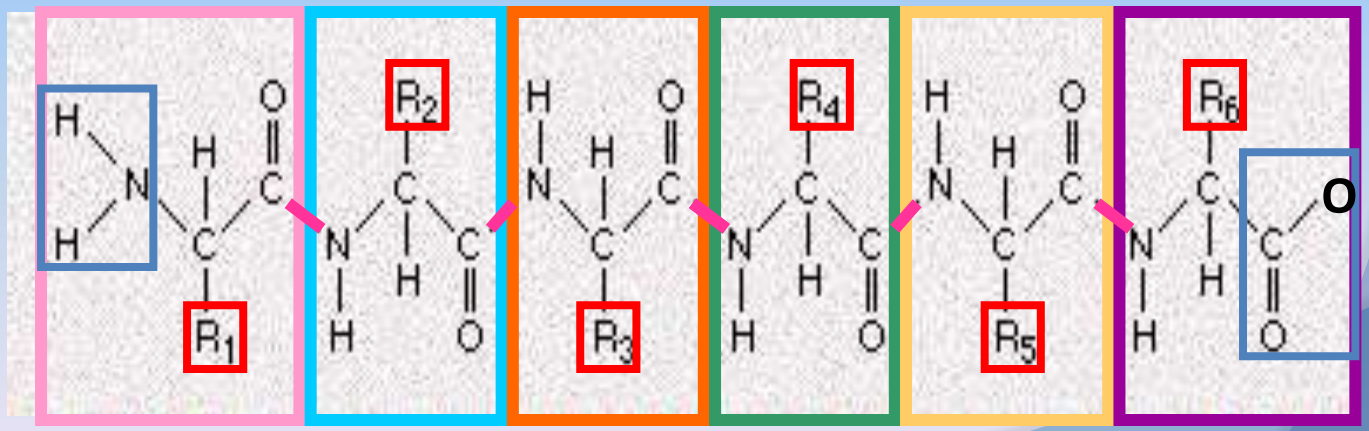


Componentes das cadeias peptídicas

- GRUPAMENTO N-terminal (NH_3^+ livre)
  C- terminal (COO^- livre)

- RADICAIS DOS AMINOÁCIDOS

- ligados a espinha dorsal
- radicais são responsáveis pelas propriedades dos peptídios



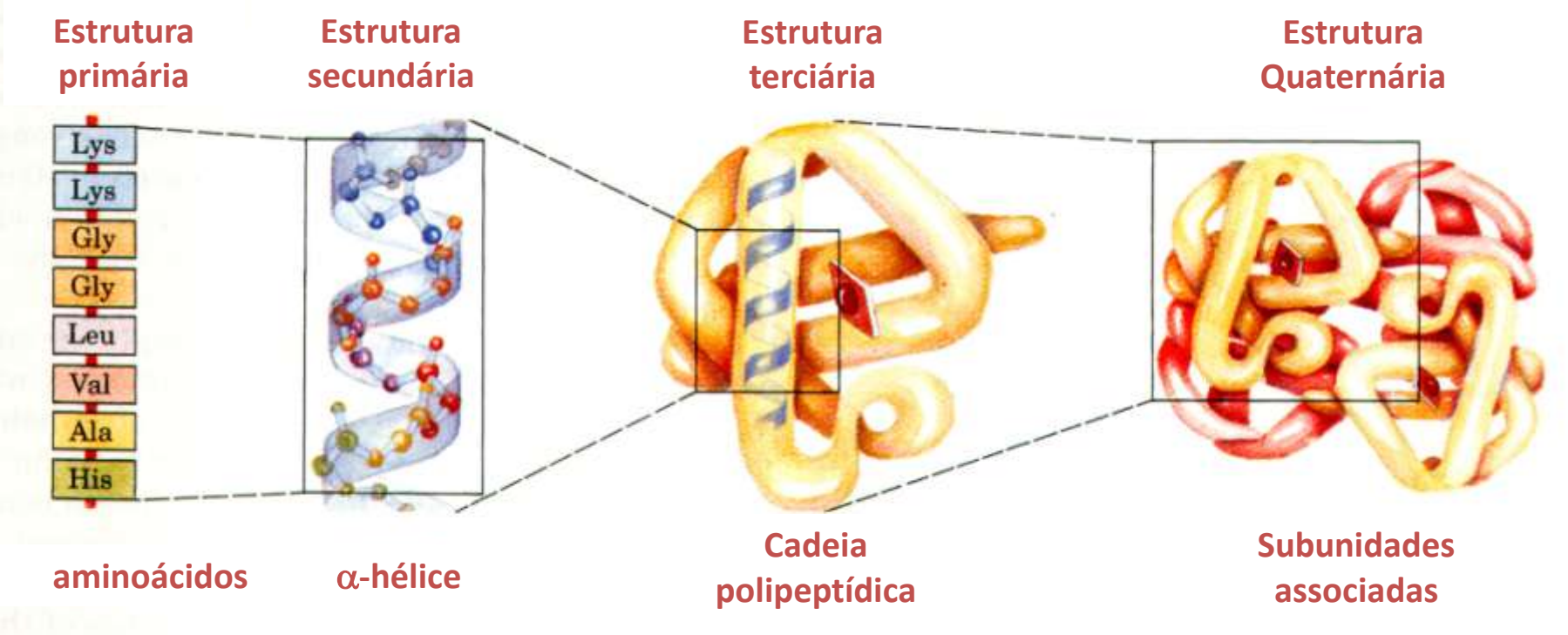
Peptídeos e Proteínas

- Peptídeos e proteínas de ocorrência biológica variam em tamanho, de pequenos (2-3aa) a muito grandes (milhares de resíduos de aa)

  - PEPTÍDEOS (menos de 50 aminoácidos)
    - Oligopeptídeos
    - Polipeptídeos (massa molecular >10.000)

  - PROTEÍNAS (mais de 50 aminoácidos)

Níveis de organização estrutural



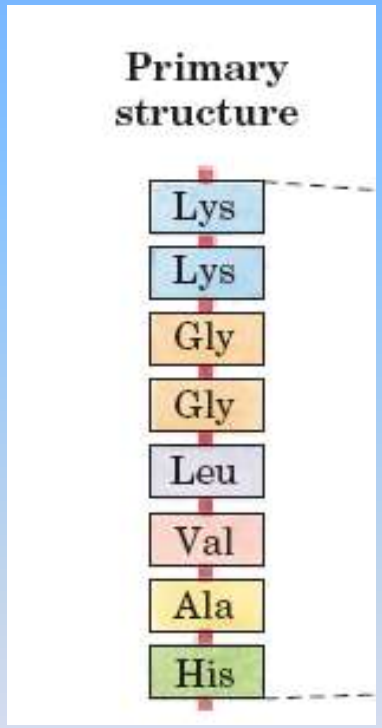
ESTRUTURA DINÂMICA: A função das proteínas geralmente requer uma interconversão entre duas ou mais formas estruturais

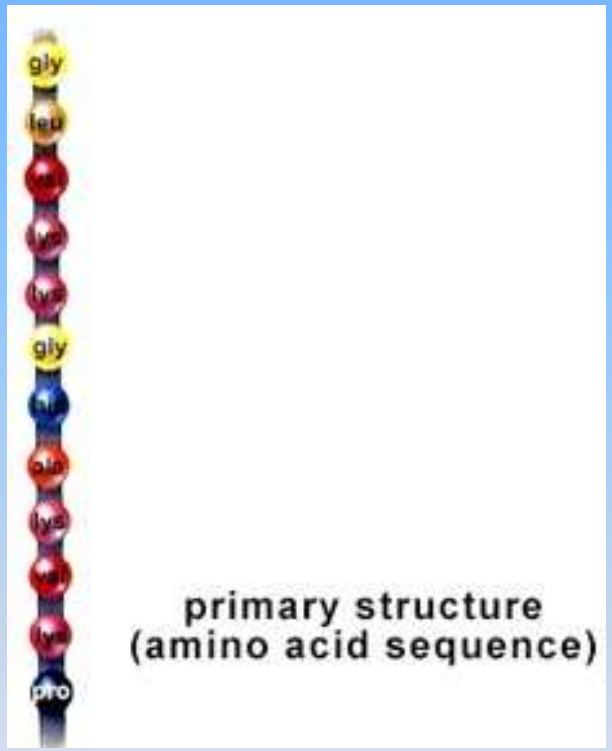
ESTRUTURA PRIMÁRIA: refere-se à estrutura covalente da sequência de resíduos de aminoácidos

NÍVEIS SUPERIORES: referem-se a conformações geradas não covalentemente na cadeia polipeptídica

ESTRUTURA PRIMÁRIA

- **Sequência de resíduos de aminoácidos**
- **Determina a estrutura tridimensional e mecanismo de ação (função)**

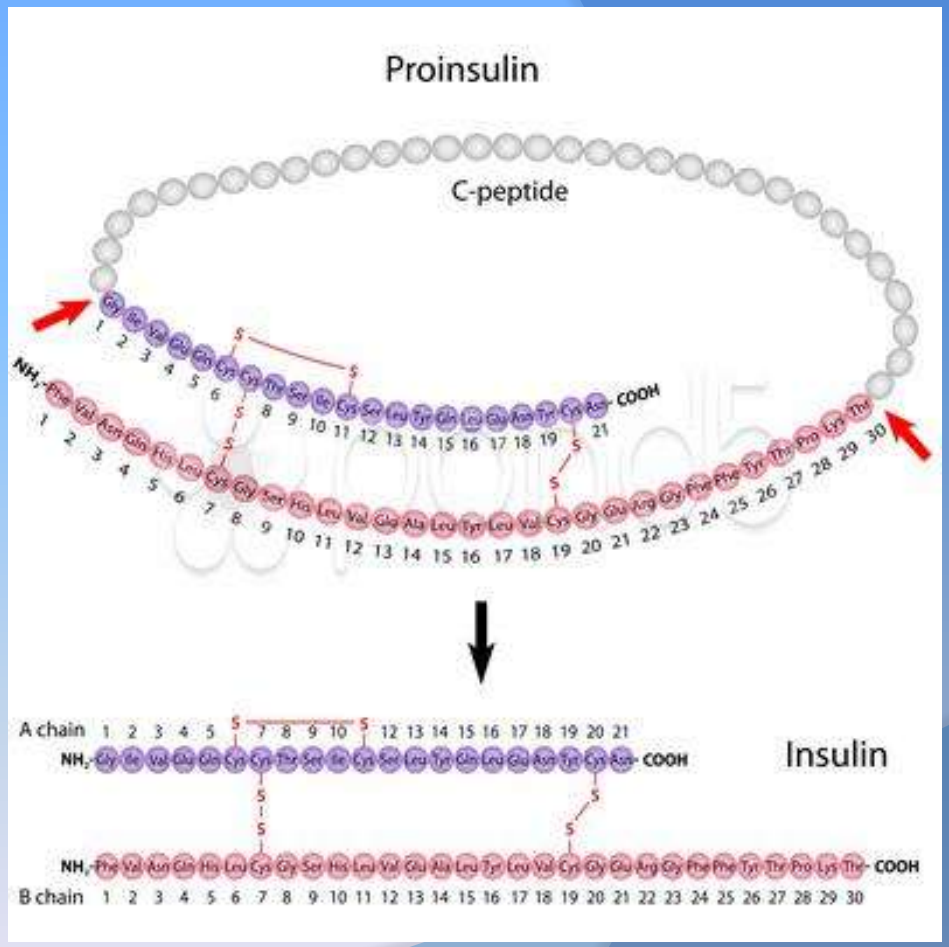




- Comparações de sequências são comumente usadas p/ prever similaridade de estrutura e função entre proteínas

TABELA 3.8 Variação nas Posições A8, A9, A10 e B30 da Insulina

Espécies	A8	A9	A10	B30
Humana	Thr	Ser	Ile	Thr
Boi	Ala	Ser	Val	Ala
Porco	Thr	Ser	Ile	Ala
Carneiro	Ala	Gly	Val	Ala
Cavalo	Thr	Gly	Ile	Ala
Cachorro	Thr	Ser	Ile	Ala
Galinha[a]	His	Asn	Thr	Ala
Pato[a]	Glu	Asn	Pro	Thr



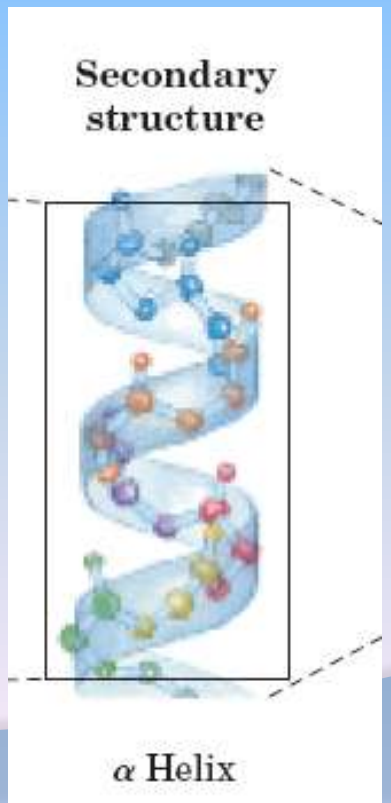
- Proinsulina produzida nas ilhotas pancreáticas
- Cadeia única de 86aa e 3 ligações dissulfeto cistina intracadeias
- Clivagem proteolítica intracelular produz forma biologicamente ativa
  - Insulina
    - cadeia A (21aa) e cadeia B (30aa)
  - Peptídeo C (35 resíduos aa)

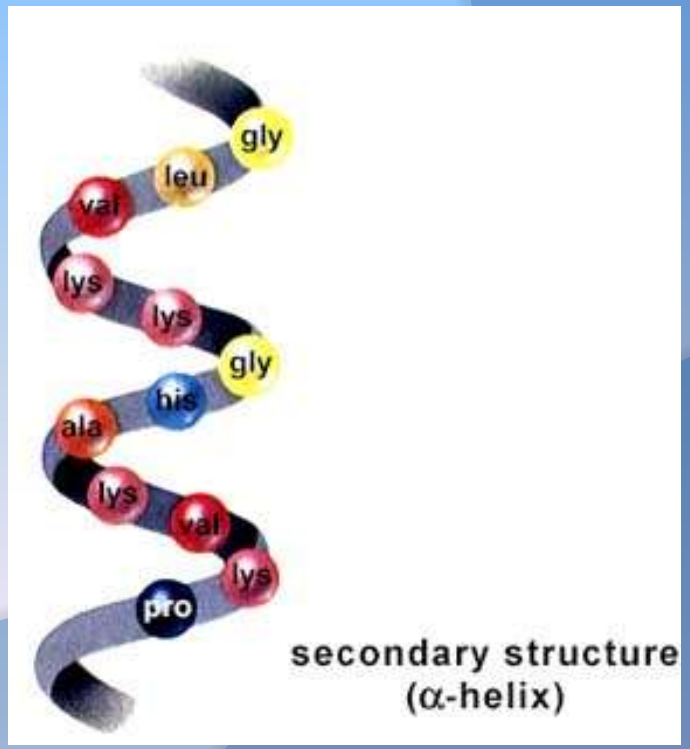
ESTRUTURA SECUNDÁRIA

- **Arranjo espacial dos aminoácidos próximos entre si na seqüência primaria**

- **Ocorre graças à possibilidade de rotação das ligações entre os carbonos e seus grupamentos amina e carboxila**

- **É o último nível de organização das proteínas fibrosas**



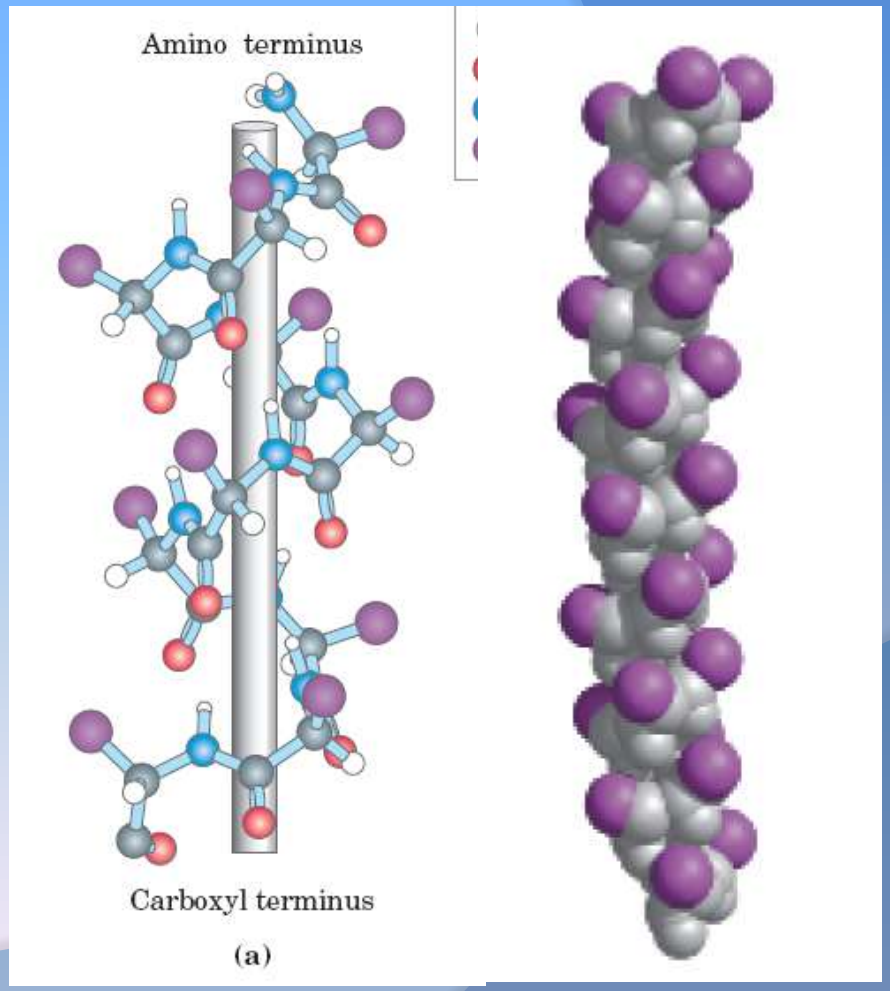


ESTRUTURA SECUNDARIA

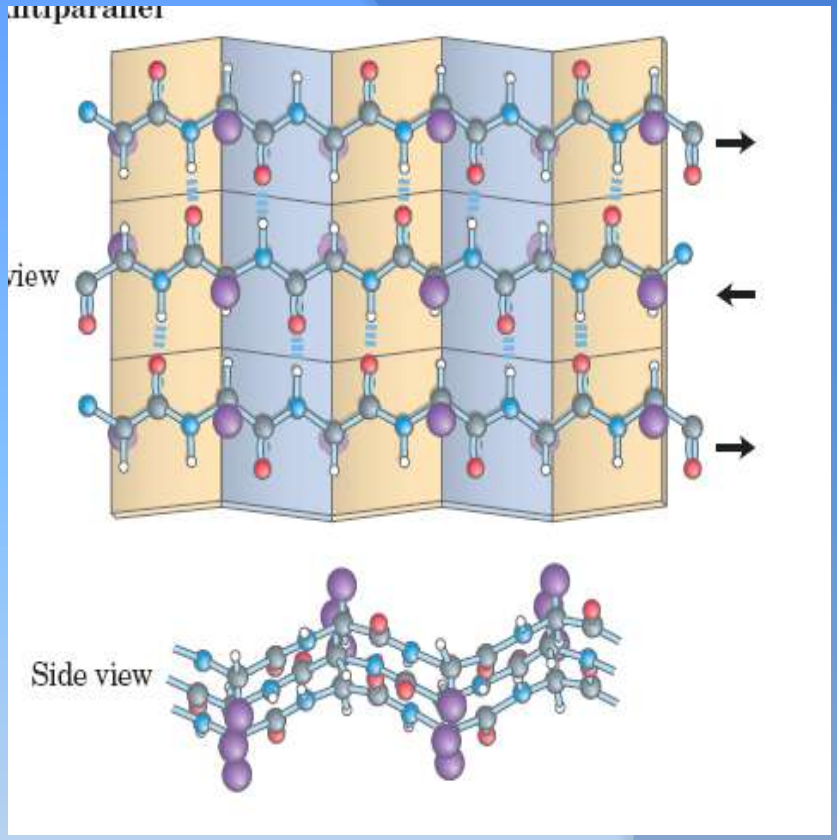
- **1) α-hélice**

- Hélice em espiral – 3,6 resíduos de aminoácidos
- Conformação estável
- Pontes de hidrogênio – estabilidade
- Grupos R voltados para face externa da hélice

Estrutura predominante na queratina



ESTRUTURA SECUNDARIA



2) β-CONFORMAÇÃO

- Cadeia disposta em zigue-zague

- Pontes de hidrogênio entre cadeias adjacentes - estabilidade

FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DA ESTRUTURA SECUNDARIA

- Repulsão eletrostática entre aminoácidos

- Volume e a forma dos grupos R (quando próximos da cadeia)

- Interação entre cadeias laterais (especialmente entre os espaçados a cada 3 ou 4 aminoácidos)

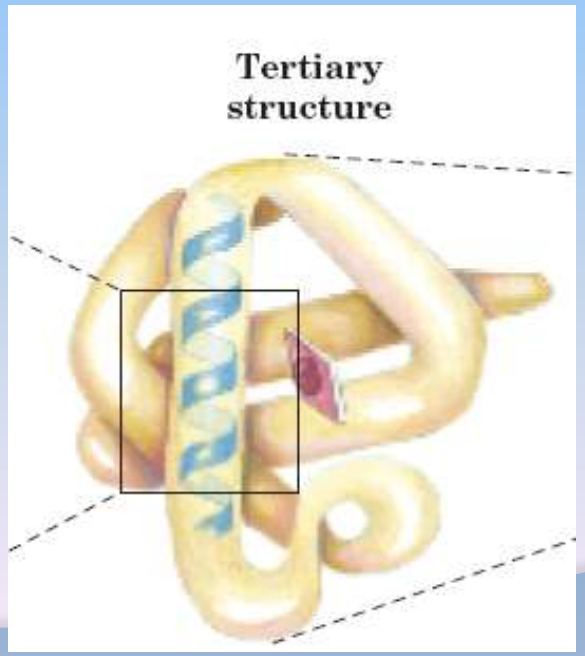
ESTRUTURA TERCIARIA

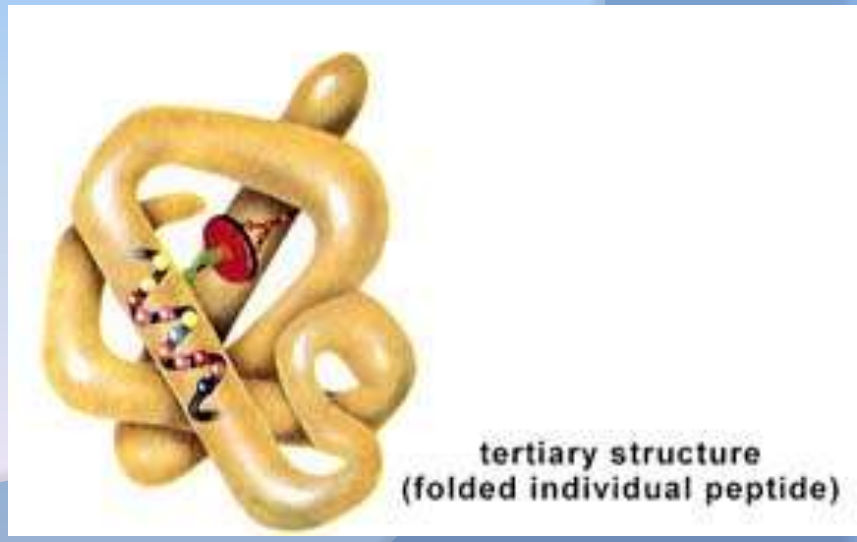
- **Arranjo espacial (tridimensional) dos aminoácidos distantes entre si na sequência primaria**

- **Resulta do dobramento da αα-hélice sobre si mesma**
- **Conformação tridimensional determina a função da proteína**

- **Ocorre nas proteínas globulares (transporte, hormonais e enzimas)**

- **Pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e iônicas e forças de van der Waals (mantem a estabilidade)**

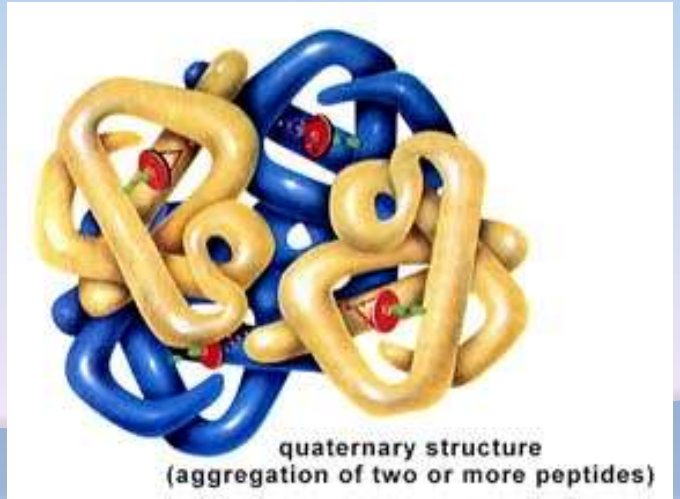


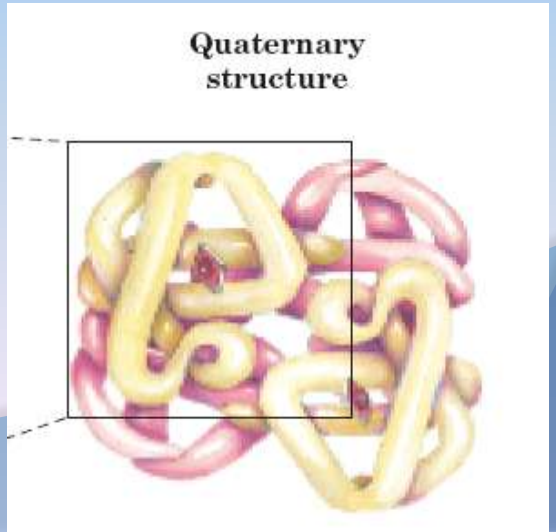


ESTRUTURA QUATERNÁRIA

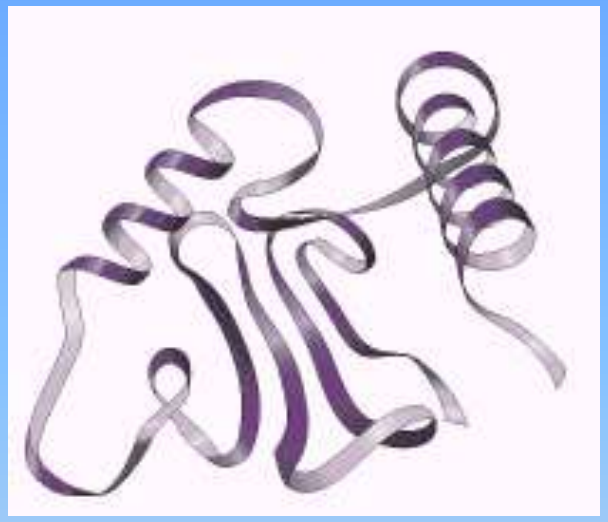
- **Ocorre quando a proteína tem mais de uma cadeia polipeptídica (subunidade), chamadas de proteínas oligoméricas (distribuição espacial das cadeias)**

- **As subunidades se mantém unidas por forças covalentes (pontes dissulfeto) e não covalentes (pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas)**
  - **podem atuar de forma independente ou cooperativamente no desempenho da função bioquímica da proteína.**



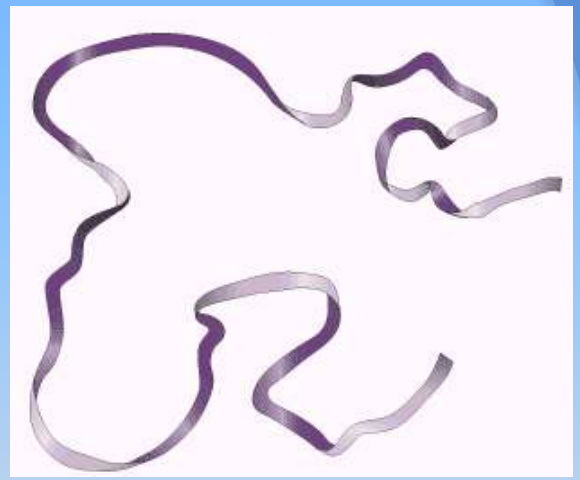


Desnaturação Proteica



conformação
Nativa após síntese

alteração da estrutura
da proteína sem ruptura das
ligações peptídicas



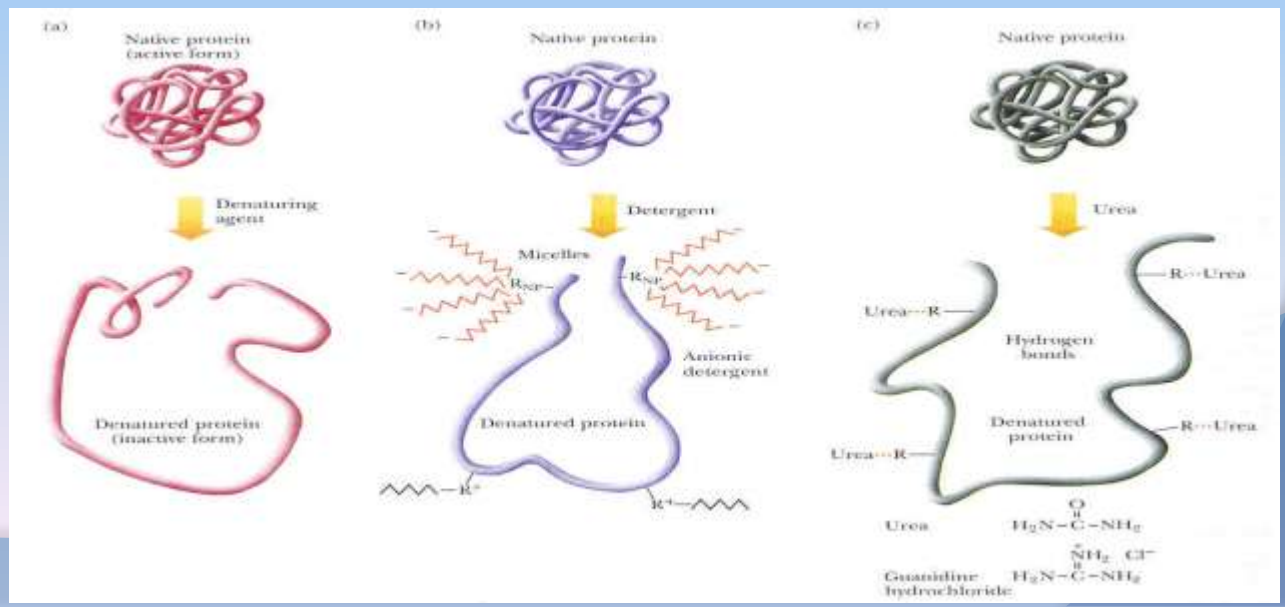
Proteína desnaturada

- A perda de estrutura da proteína resulta na perda de função
- O estado desnaturado não necessariamente corresponde ao desdobramento completo

Agentes desnaturantes

Rompem as pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas, etc

- Físicos
  - Alterações de temperatura
  - Raio X
  - Ultra-som
- Químicos
  - Variações bruscas de pH (ácidos e bases fortes)
  - Detergentes
  - Solventes (álcool, acetona, uréia, guanidina, mercaptoetanol)



Renaturação de proteínas

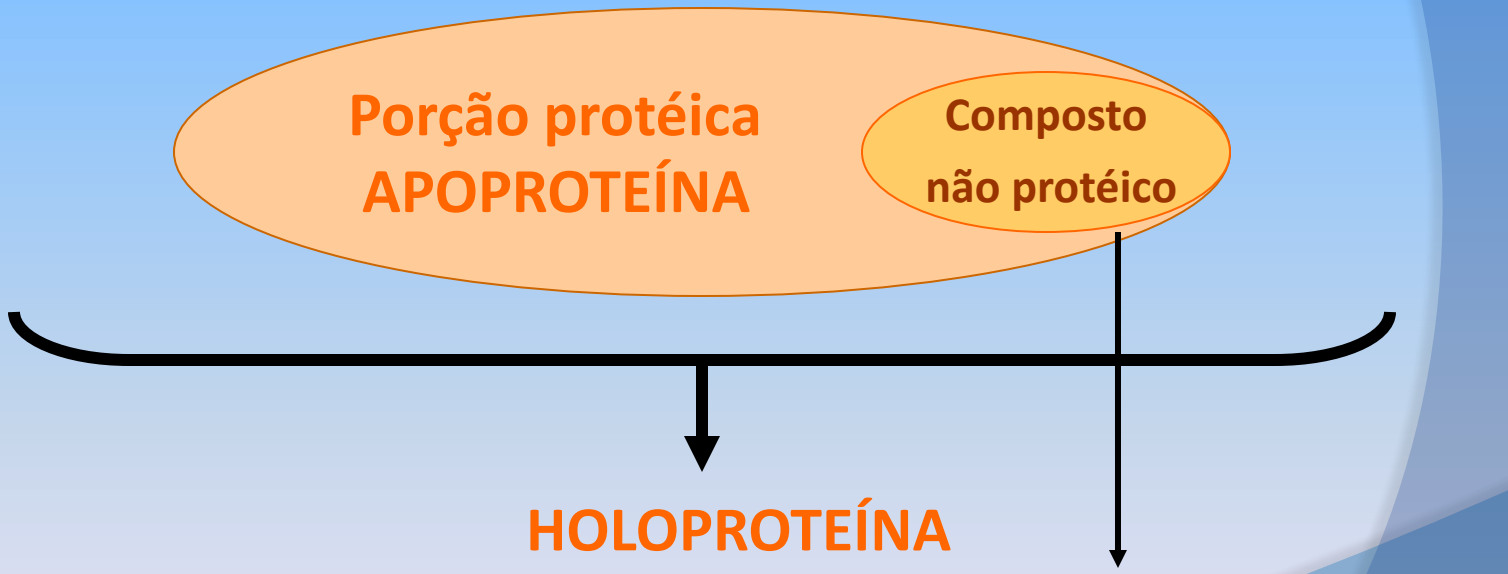
- O retorno às condições padrão permite que as proteínas reassumam suas estruturas nativas e suas atividades biológicas (conferem estabilidade)

Classificação das proteínas

- De acordo com os produtos de hidrólise
  - simples
  - conjugadas
- De acordo com a conformação
  - fibrosas
  - globulares
- De acordo com as funções
  - estruturais
  - dinâmicas

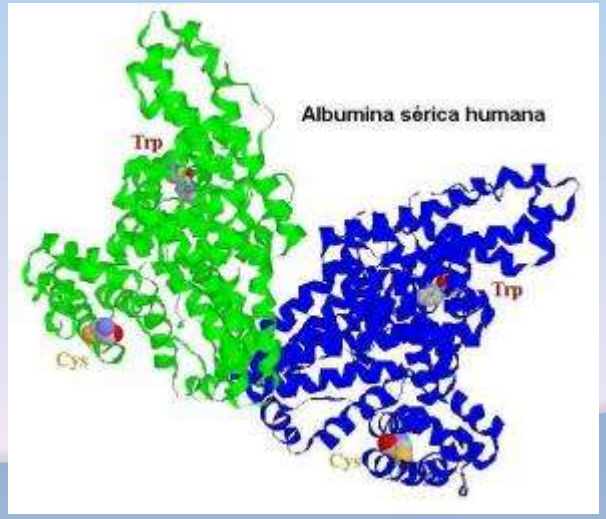
Quanto aos produtos de hidrólise:

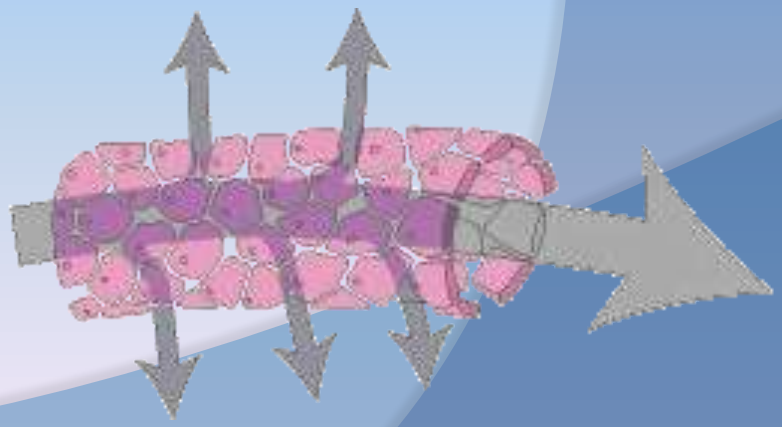
Proteínas Simples e Conjugadas



Proteínas Simples

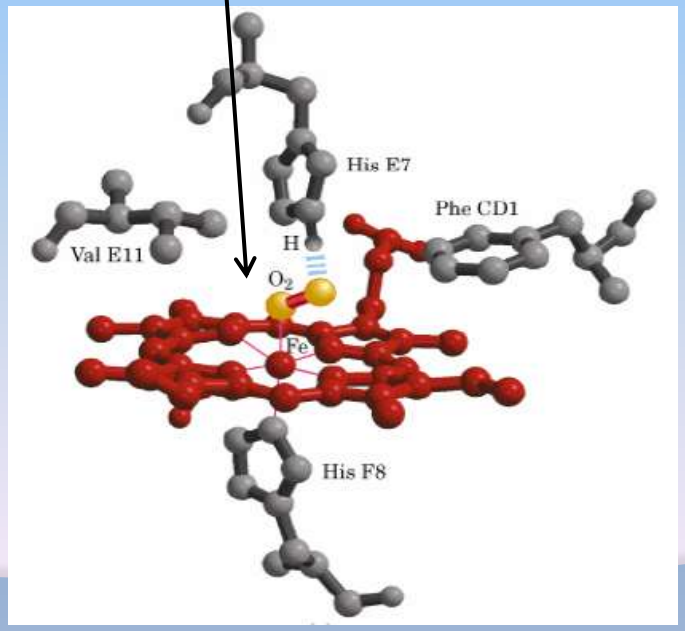
- Albumina sérica (585-609 resíduos de aminoácidos)
- secretada pelo fígado
- maior proteína do plasma humano
- corresponde a 60 % das proteínas plasmáticas
- função transportar compostos hidrofóbicos no sangue como ácidos graxos, esteróides e manter a pressão coloidosmótica

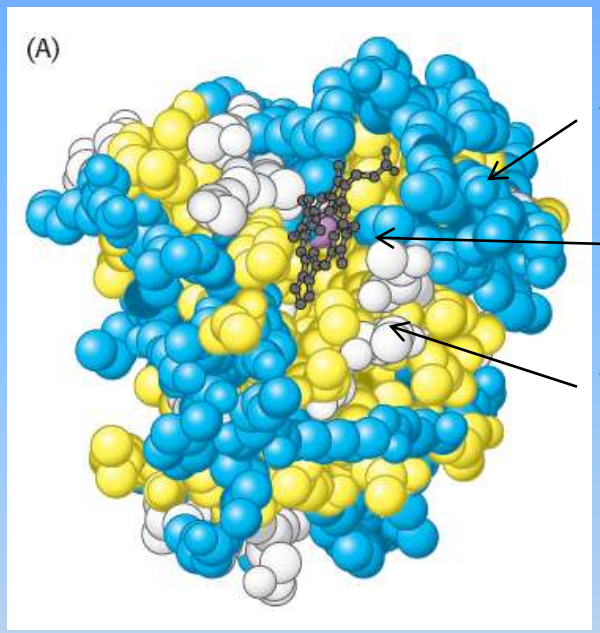




Proteínas Conjugadas

Mioglobina





Aminoácidos hidrofílicos

Heme

Aminoácidos hidrofóbicos

TABELA 3-4 Proteínas conjugadas

Classe	Grupo prostético	Exemplo
Lipoproteínas	Lipídeos	β_1-Lipoproteína sanguínea
Glicoproteínas	Carboidratos	Imunoglobulina G
Fosfoproteínas	Grupos fosfato	Caseína do leite
Hemeproteínas	Heme (porfirina férrica)	Hemoglobina
Flavoproteínas	Nucleotídeos de flavina	Succinato-desidrogenase
Metaloproteínas	Ferro	Ferritina
	Zinco	Álcool-desidrogenase
	Cálcio	Calmodulina
	Molibdênio	*Dinitrogenase*
	Cobre	*Plastocianina*

Os grupos prostéticos exercem papéis importantes na função biológica das proteínas

Algumas proteínas contêm mais de 1 grupo prostético

Quanto a conformação:

Fibrosa

- Comprimento maior que a largura
- Cadeias polipeptídicas arranjadas em longos filamentos ou folhas
- Exercem funções estruturais (suporte, forma, força, flexibilidade e proteção externa)

- Colágeno
- Queratina

Globulares

- Proporção entre as duas dimensões
- Cadeias polipeptídicas dobradas de forma esférica ou globular
- Exercem funções reguladoras, motoras, transportadoras , catalizadoras, de defesa, etc

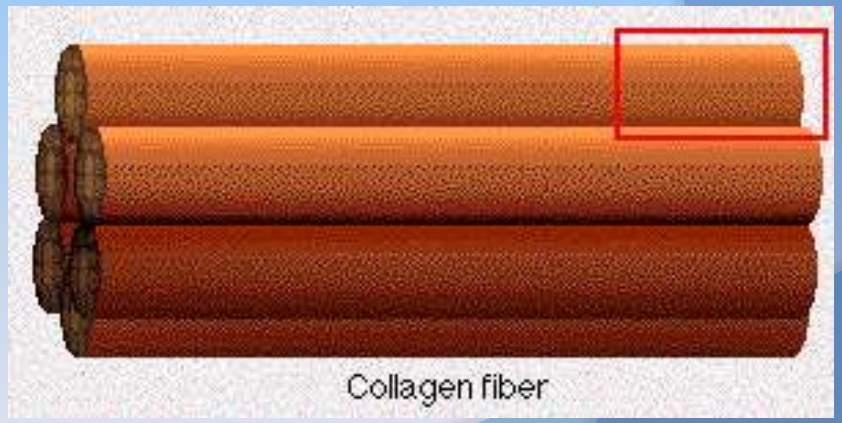
- Hemoglobina
- Mioglobina

Proteínas Fibrosas

- Forma de fibra (cilíndrica)
- Baixa solubilidade em água
- Funções principalmente estruturais

- colágeno

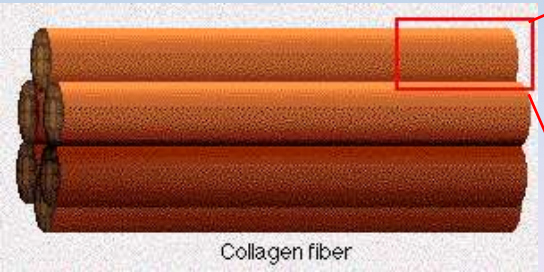
- queratinas

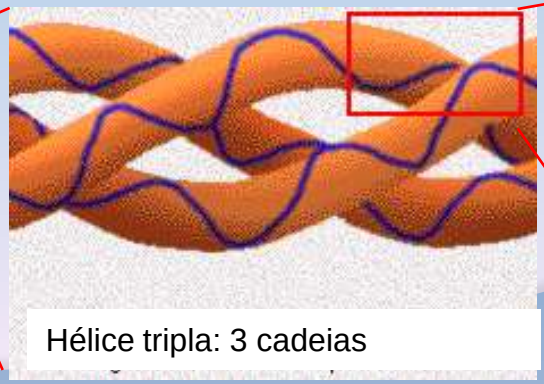


Proteínas Fibrosas

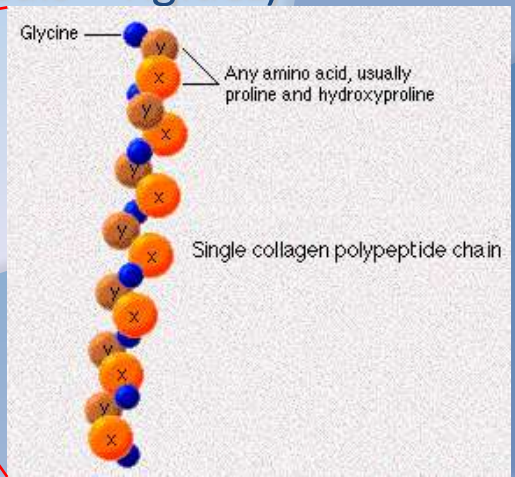
Colágeno

- Confere resistência aos tecidos conectivos (tendões, cartilagens, matriz óssea e córnea dos olhos), mantem a forma e impede deformação dos tecidos
  - O peso seco dos tendões contém 80% de colágeno
- Classe mais abundante de proteínas do organismo
- Constituído por 3 cadeias α superenoveladas e apresentam:
  - 35% de glicina
  - 21% de prolina e hidroxiprolina (permite supertorção e compactação acentuada dos 3 polipeptídeos)
  - Resíduos de hidroxilisina (ligações covalentes transversais – rigidez)



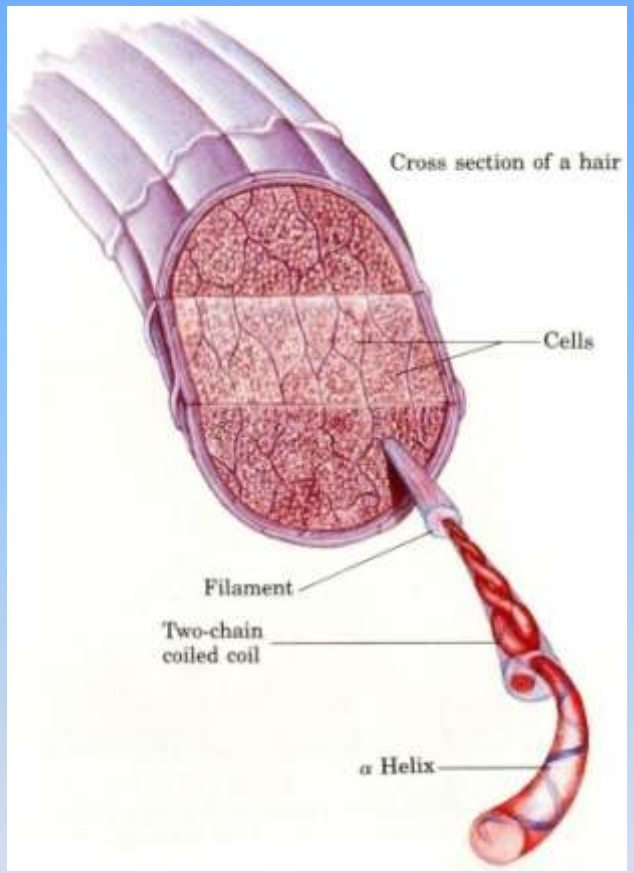


Hélice tripla: 3 cadeias



Proteínas Fibrosas

Queratina



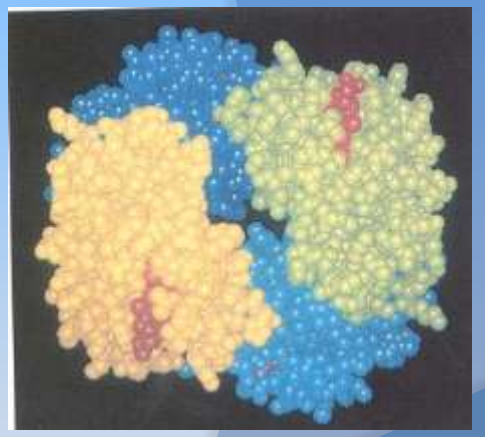
- Constituem praticamente todo peso seco de unhas, cabelos, pêlos, garras, penas, chifres, cascos e grande parte da camada mais externa da pele

- Formada por 2 fitas de α-queratina enoveladas formando um espiral super-retorcido, amplificando a resistência da estrutura.

Proteínas Globulares

- Forma de esfera
- Relativamente solúveis em água
- Vários papéis funcionais:

  - catalisadores (enzimas)
  - proteínas de transporte
  - reguladores da expressão gênica



Hemoglobina

Quanto às Funções:

Estruturais

- Estrutura e forma à Matriz (osso e tecido conjuntivo)

Dinâmicas

- Transporte
- Contração
- Catálise de transformações químicas

Proteínas Estruturais

- Proteínas de sustentação dos tecidos conjuntivo e muscular, da pele, dos cabelos e das unhas.

Colágeno,Elastina,Queratina

Proteínas dinâmicas

- Suas funções dependem de interações com outras moléculas, determinando mudanças na conformação proteica

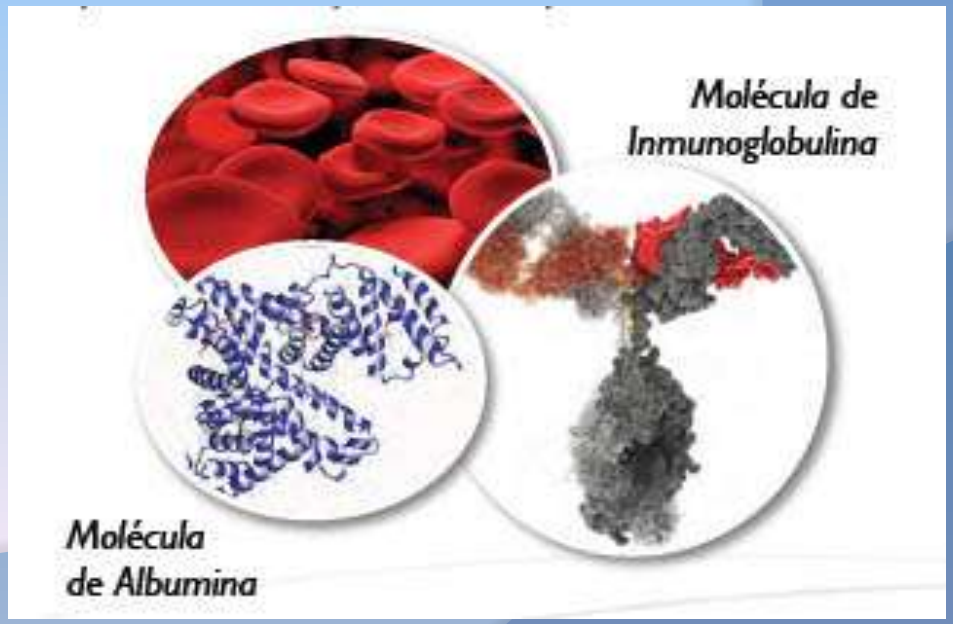
- Sítio de ligação permite a interação da proteína c/ ligante
  - Específica e complementar em tamanho, forma, carga e caráter hidrofílico ou hidrofóbico

Proteínas de Transporte

Albumina sérica

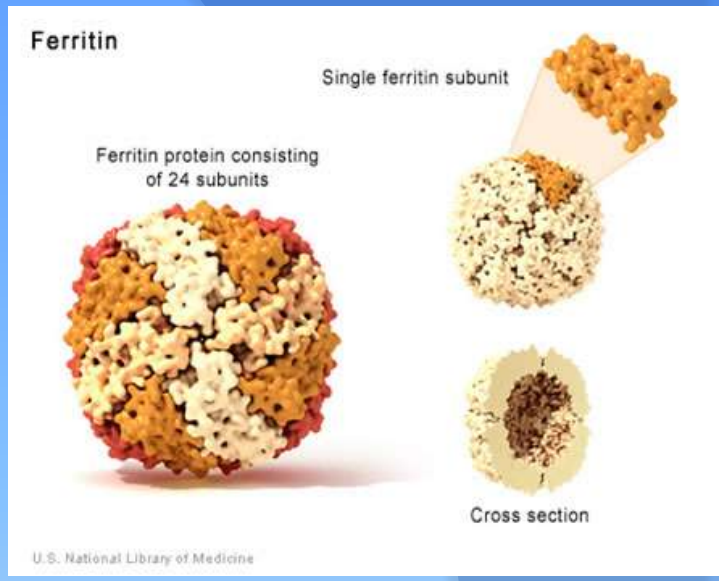
- Transporta compostos hidrofóbicos no sangue como ácidos graxos, hormônios tireoidianos, esteróides

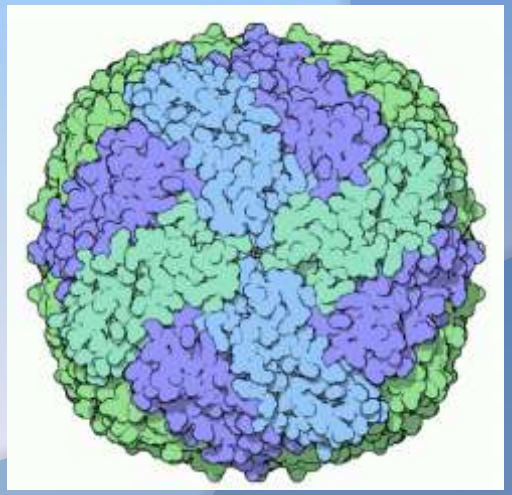
- Mantém a pressão osmótica intravascular (retendo plasma nos vasos sanguíneos)



Ferritina

- Acumula ferro intracelular protegendo a célula dos efeitos tóxicos do metal livre
- Constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável
- Encontra-se principalmente no fígado, baço, medula óssea e uma pequena quantidade no soro humano
- A ferritina circulante reflete diretamente o nível de ferro estocado no organismo
- Importante parâmetro p/diagnóstico diferencial de anemia ferropriva e detecção do excesso de ferro



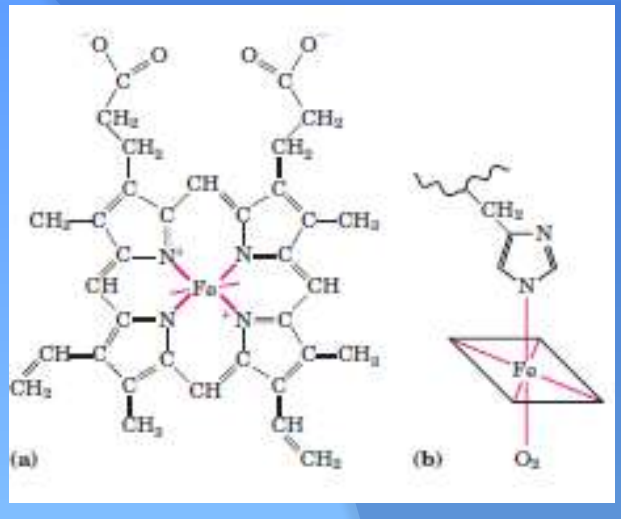


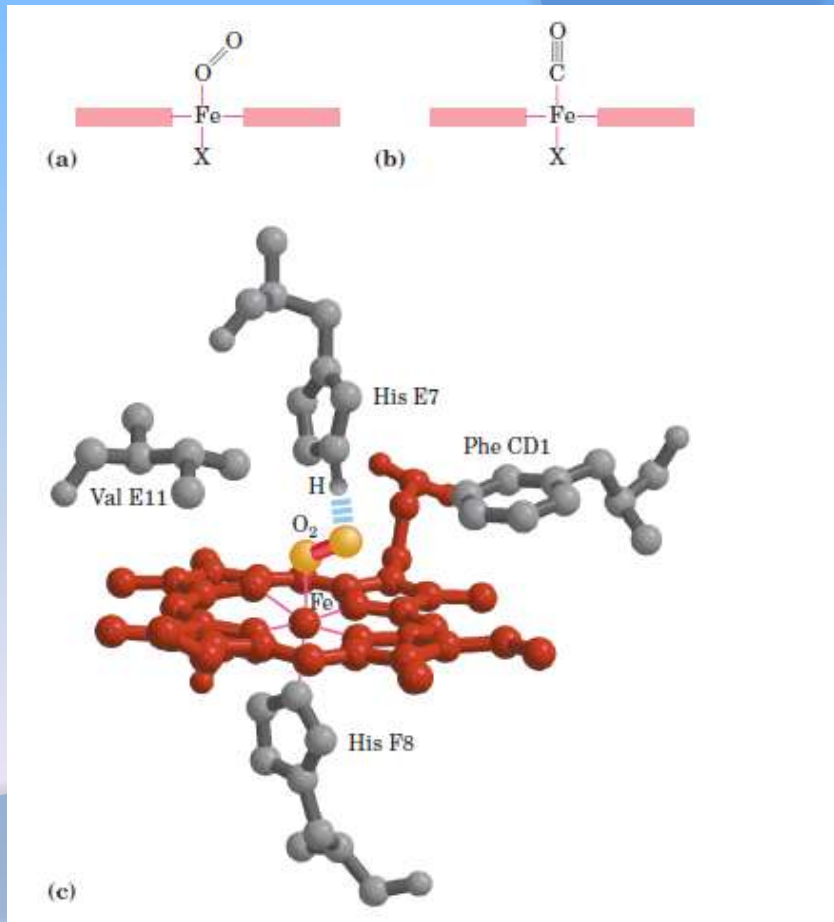
MIOGLOBINA

(153 resíduos de aminoácidos)

- Proteína ligadora de oxigênio de células musculares
- Contém cadeia polipeptídica única (estrut. Terciária) e um grupo heme (ferro-protoporfirina)
- Realiza o transporte e o armazenamento de oxigênio nos músculos

O_2 liga-se ao heme formando ângulo (conformação ajustada pela histidina)

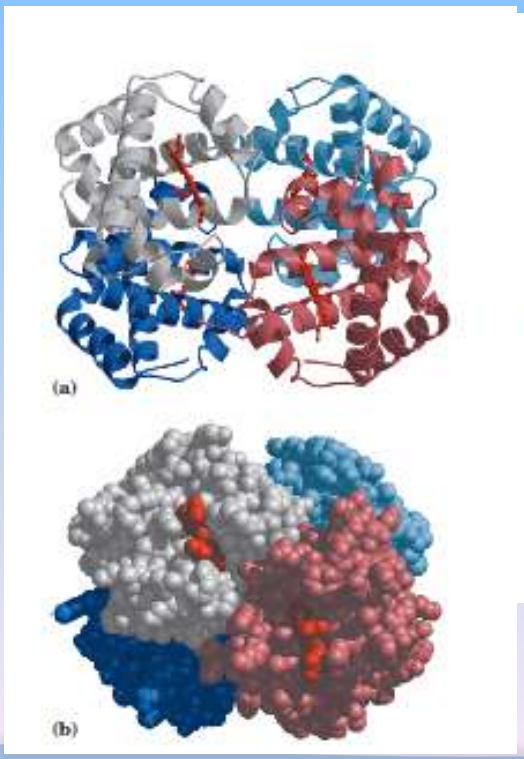


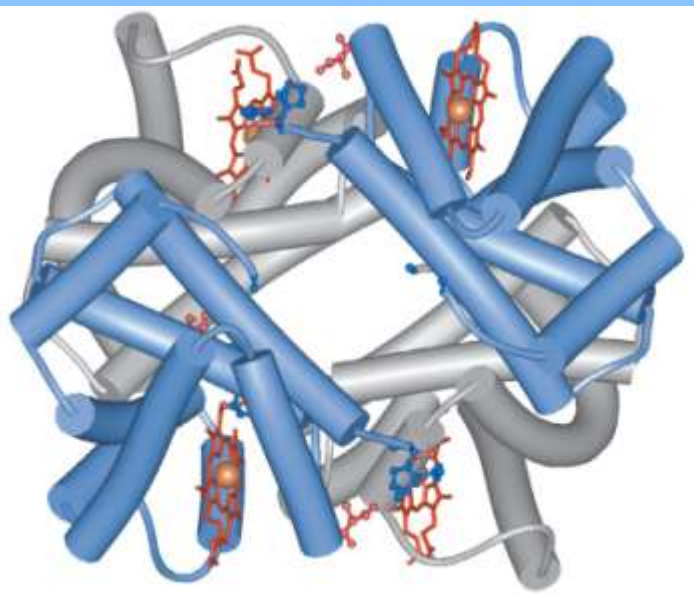


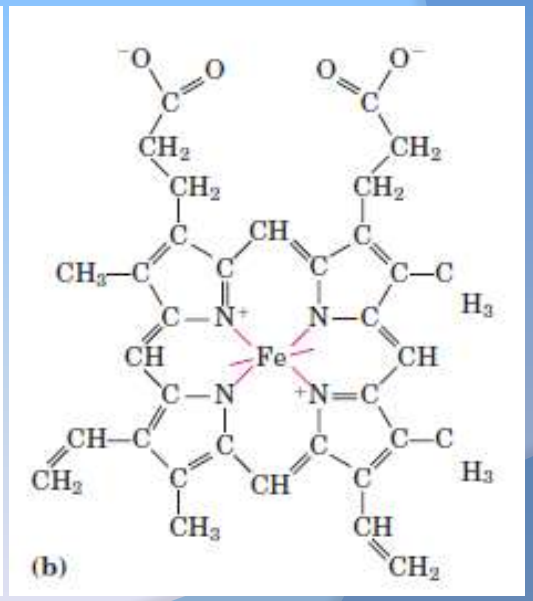
HEMOGLOBINA

2 cadeias α (141 aa cada) e 2 cadeias β (146 aa cada)

- Constitui-se de 4 cadeias polipeptídicas e 4 grupos heme
- Proteína de <u>transporte</u> de oxigênio no sangue
  - Pouca solubilidade do O_2 impede transporte isolado no plasma

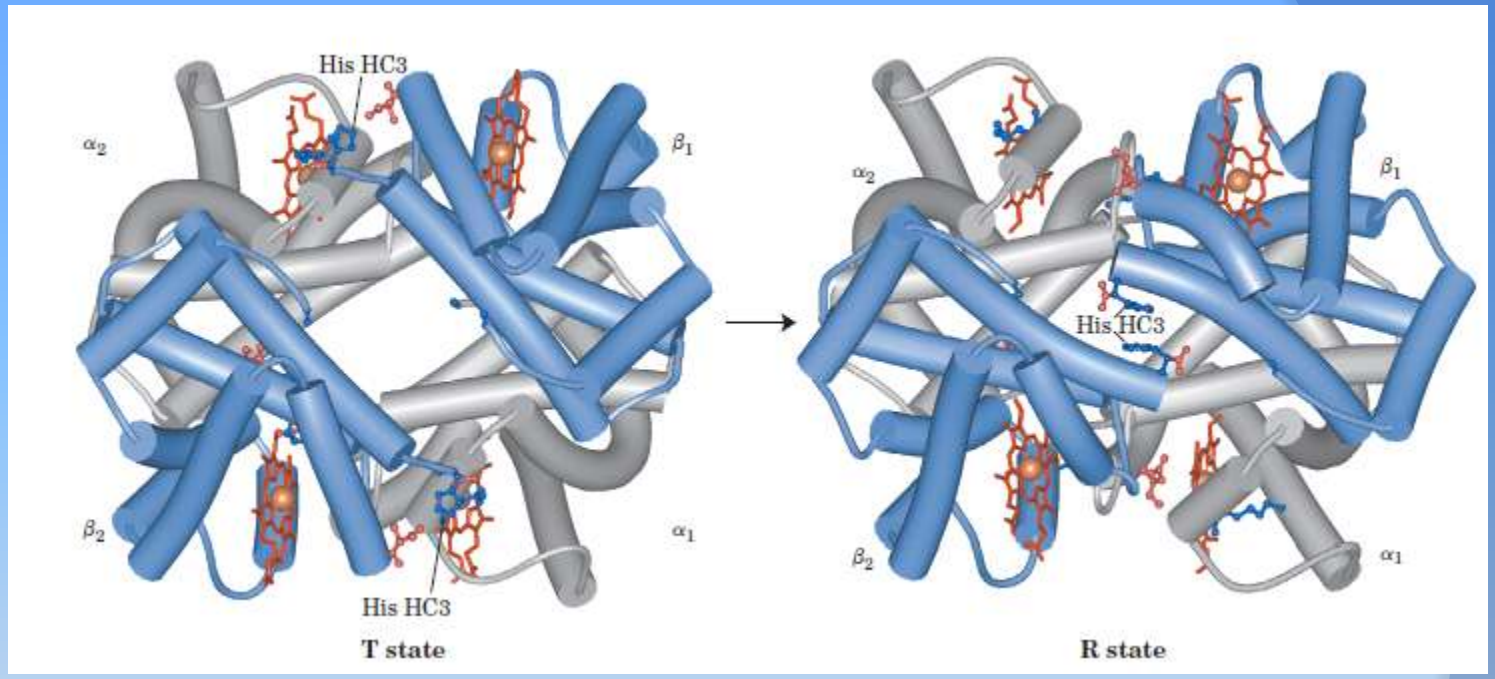






Heme: estrutura em anel (protoporfirina) c/ átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}) que liga oxigênio reversivelmente

Hemoglobina sofre mudança estrutural quando liga o O_2



- Sensível as concentrações de O_2
- Passa do **estado de baixa afinidade (T)** nos tecidos (liberação de O_2 onde pO_2 é baixa) **p/ estado de alta afinidade (R)** nos pulmões (captação de O_2 onde pO_2 é alta)
- Proteína alostérica: mudanças conformacionais cooperativas

Hemoglobina transporta hidrogênio e dióxido de carbono

- CO_2 e H^+ (produtos finais da respiração celular) são convertidos a bicarbonato e hidrogênio (mais solúveis) pela anidrase carbônica nos eritrócitos

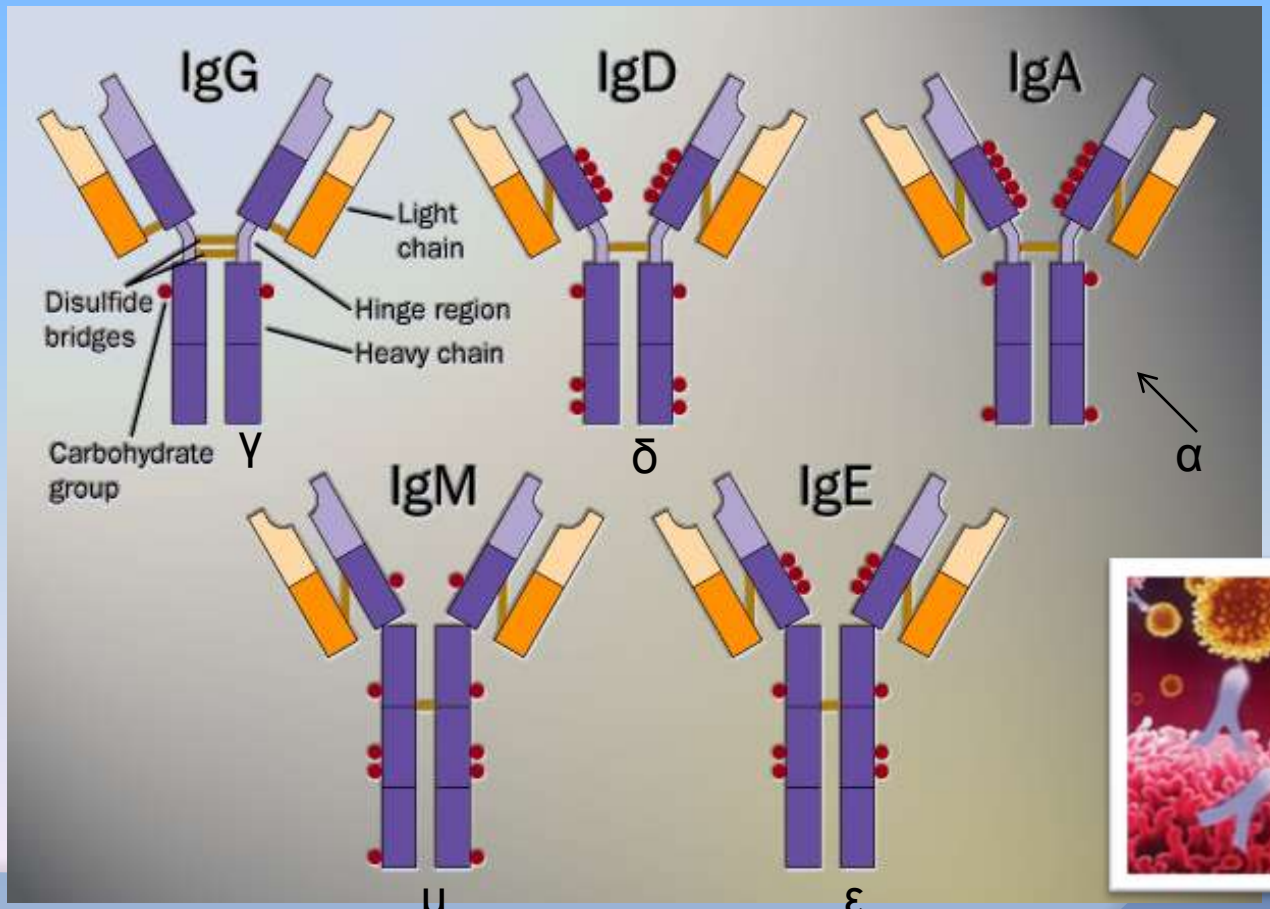
$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

  - 20% do CO_2 (g) é transportados pela hemoglobina para os pulmões
  - 80% do CO_2 é transportado como HCO^{-3} (dissolvido)
  - 40% do H^+ é transportado pela hemoglobina p/ os rins e pulmões
  - 60% do H^+ é absorvido pelo tampão bicarbonato do plasma

- A ligação do H^+ e CO_2 tem relação inversa c/ a ligação ao O_2
  - H^+ e CO_2 ↑ nos tecidos: pH ↓: afinidade Hb pelo O_2 ↓ = Hb libera O_2 e liga H^+ e CO_2
  - H^+ e CO_2 ↓ nos pulmões: pH ↑: afinidade Hb pelo O_2 ↑ = Hb liga-se ao O_2
- Esse efeito do pH e da concentração de CO_2 sobre a ligação e liberação do oxigênio pela hemoglobina = **Efeito Bohr**

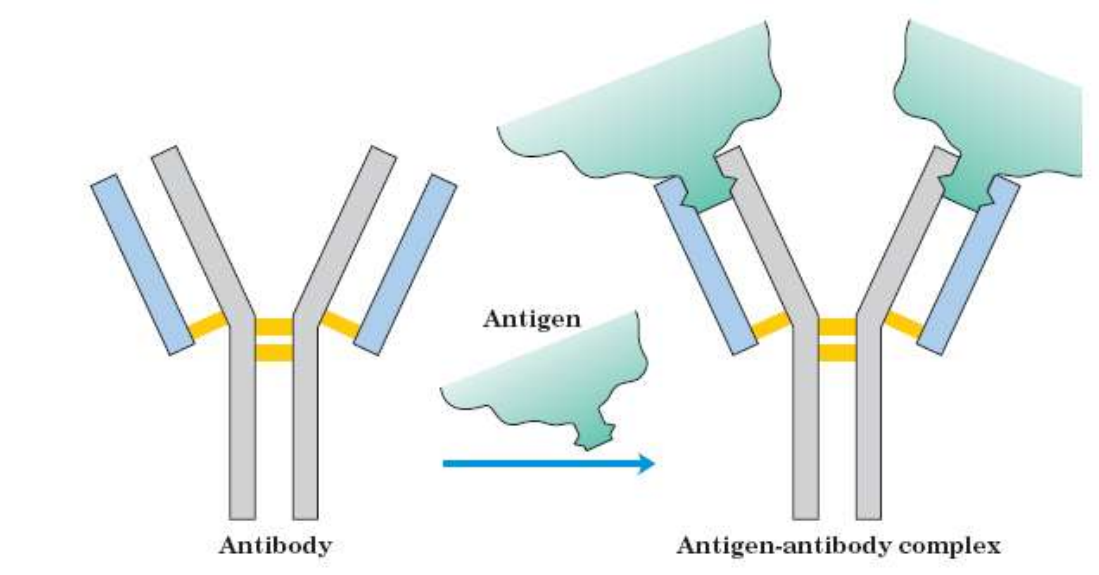
Proteínas de proteção Anticorpos – Imunoglobulinas

- Os anticorpos são proteínas de defesa, produzidas pelos linfócitos B
- Representam 20% do total de proteínas sanguíneas
- Humanos produzem 10^8 anticorpos diferentes e específicos
- Se ligam a bactérias, vírus extracelulares ou moléculas grandes
- Possuem 2 sítios idênticos de ligação ao antígeno



Proteínas de proteção

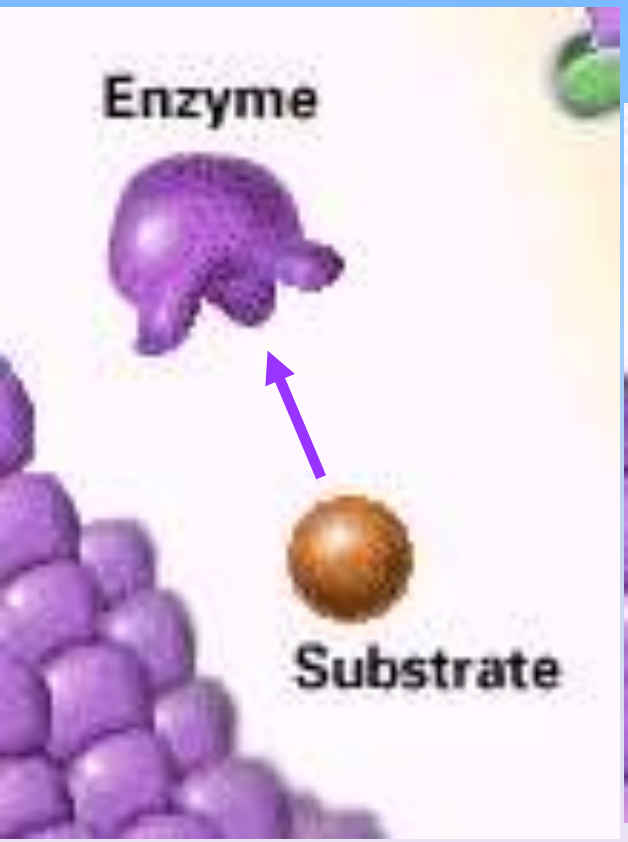
Anticorpos – Imunoglobulinas

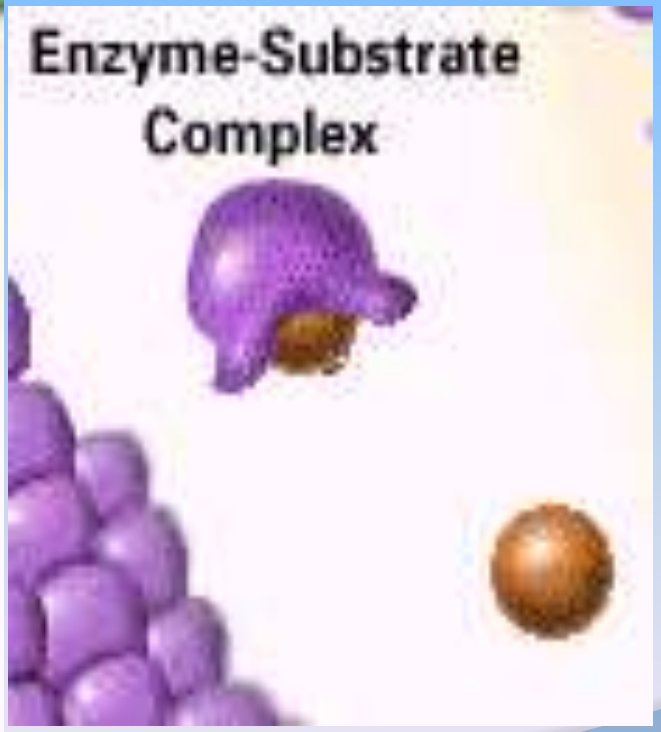


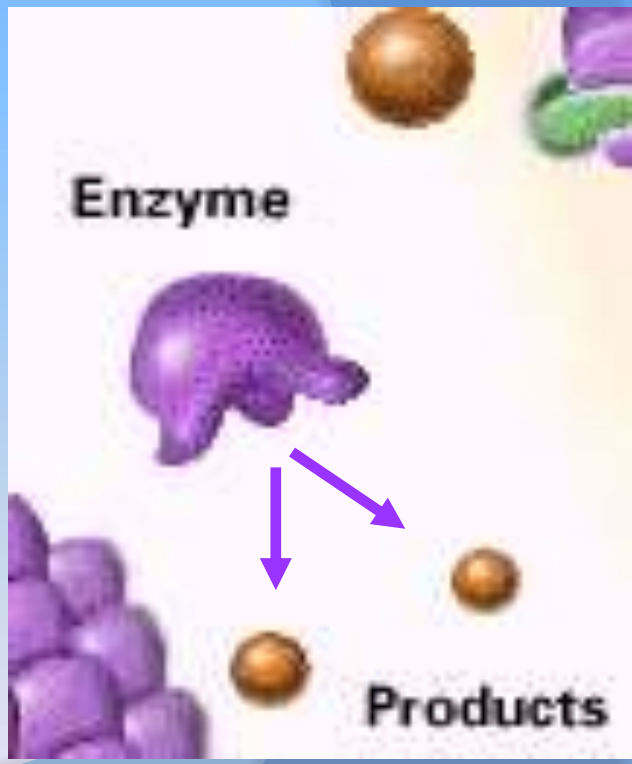
- A especificidade da ligação é determinada pelos resíduos de aminoácidos que conferem complementaridade entre o sítio ativo do anticorpo e o antígeno
- Mudanças conformacionais permitem interação completa

Proteínas catalisadoras

- Ex.: enzimas (Tripsina, Pepsina, Amilase, Lactase)



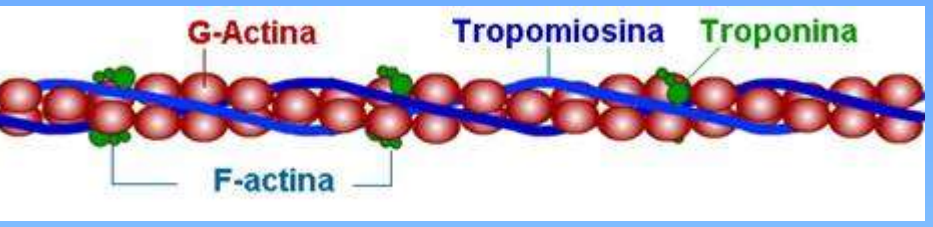




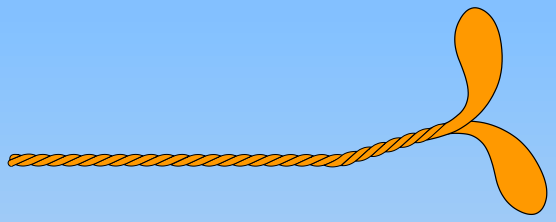
PROTEÍNAS MOTORAS

- Se constituem a base da:
  - Contração muscular **(actina e miosina)**
  - Migração das organelas **(cinesinas e dineínas)**
  - Movimentação de cílios e flagelos **(dineína)**
  - Movimentação de proteínas ao longo do DNA **(helicases, polimerases, etc)**

Actina e Miosina

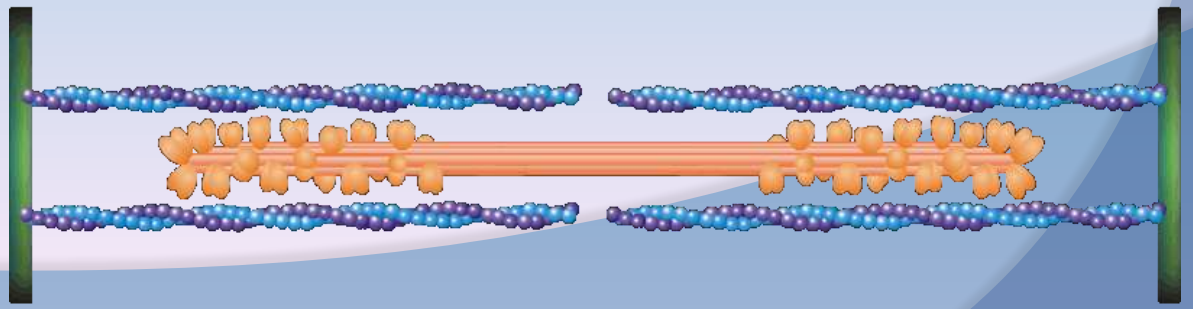


Cada molécula de actina contém: monômeros de actina polimerizados formando 2 filamentos enrolados (à direita)



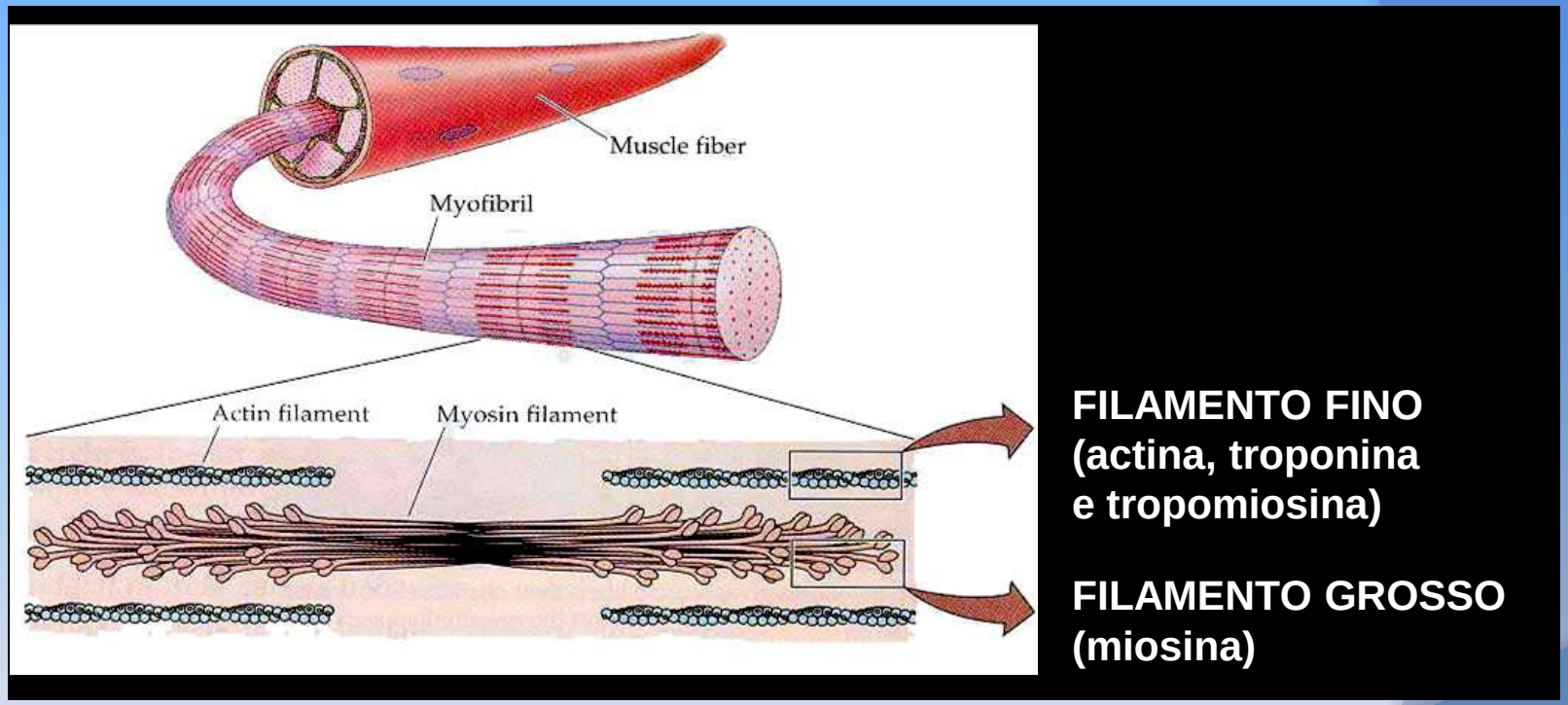
Cada molécula de miosina contém: 2 cadeias pesadas e 4 cadeias leves

Domínio contendo sítio de ligação p/ ATP

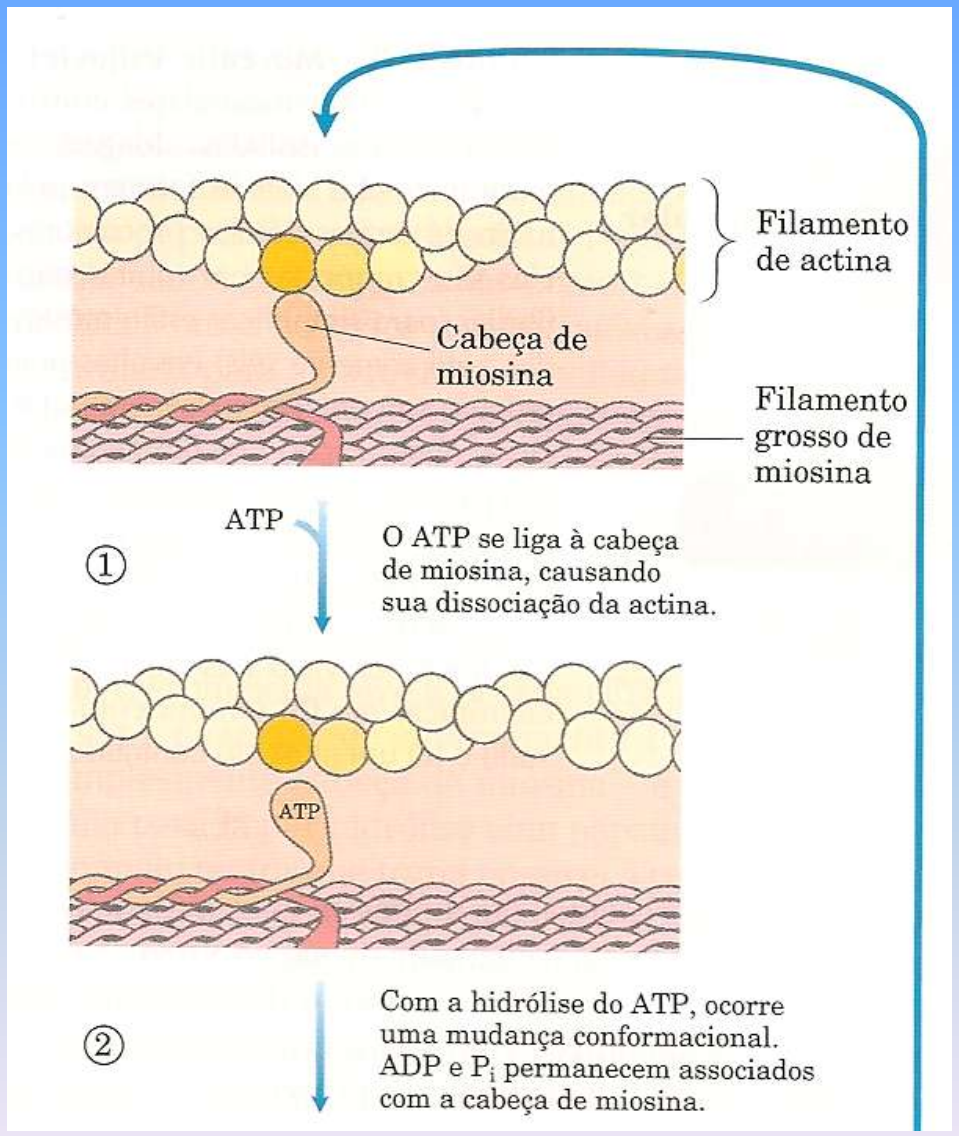


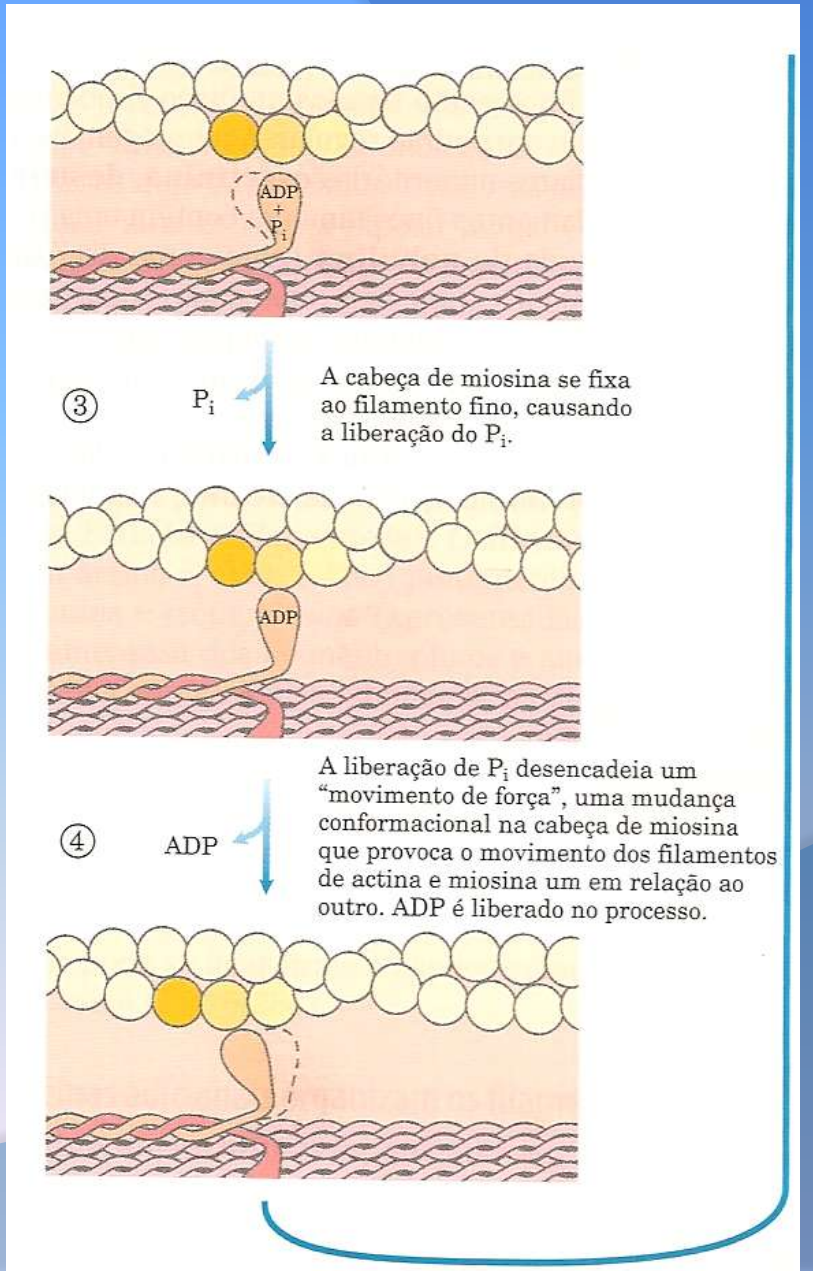
ACTINA E MIOSINA

- Interação gera a força contrátil do músculo
- Compõem mais de 80% da massa proteica do músculo

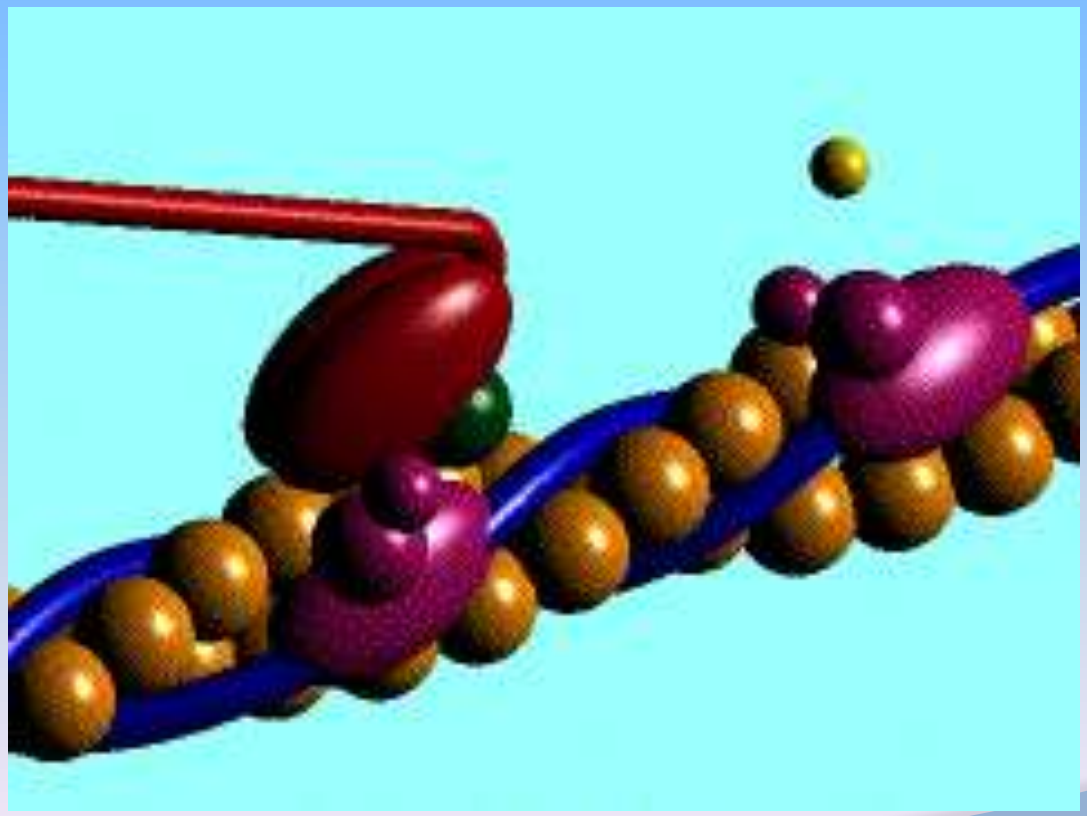


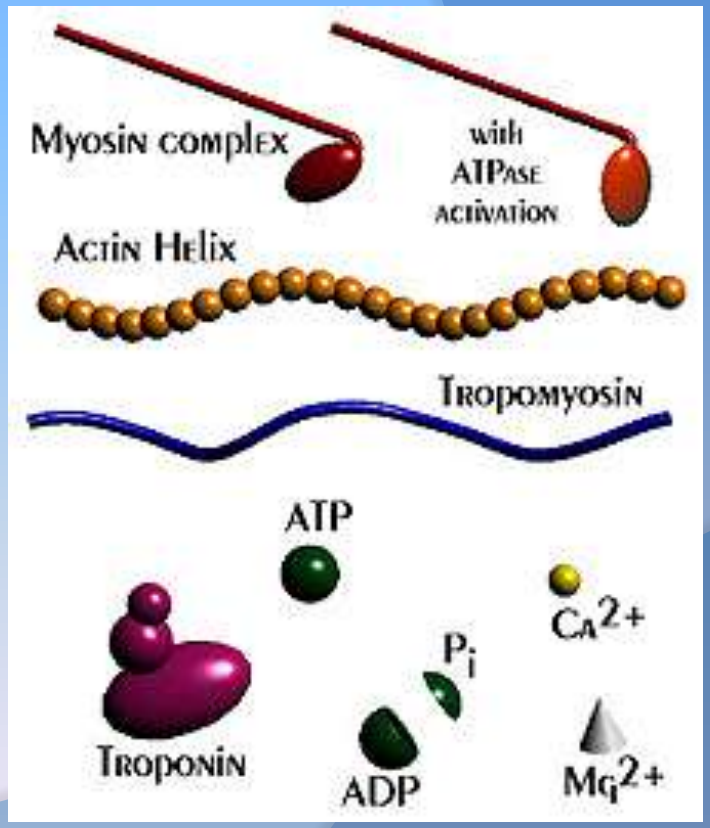
Proteínas motoras



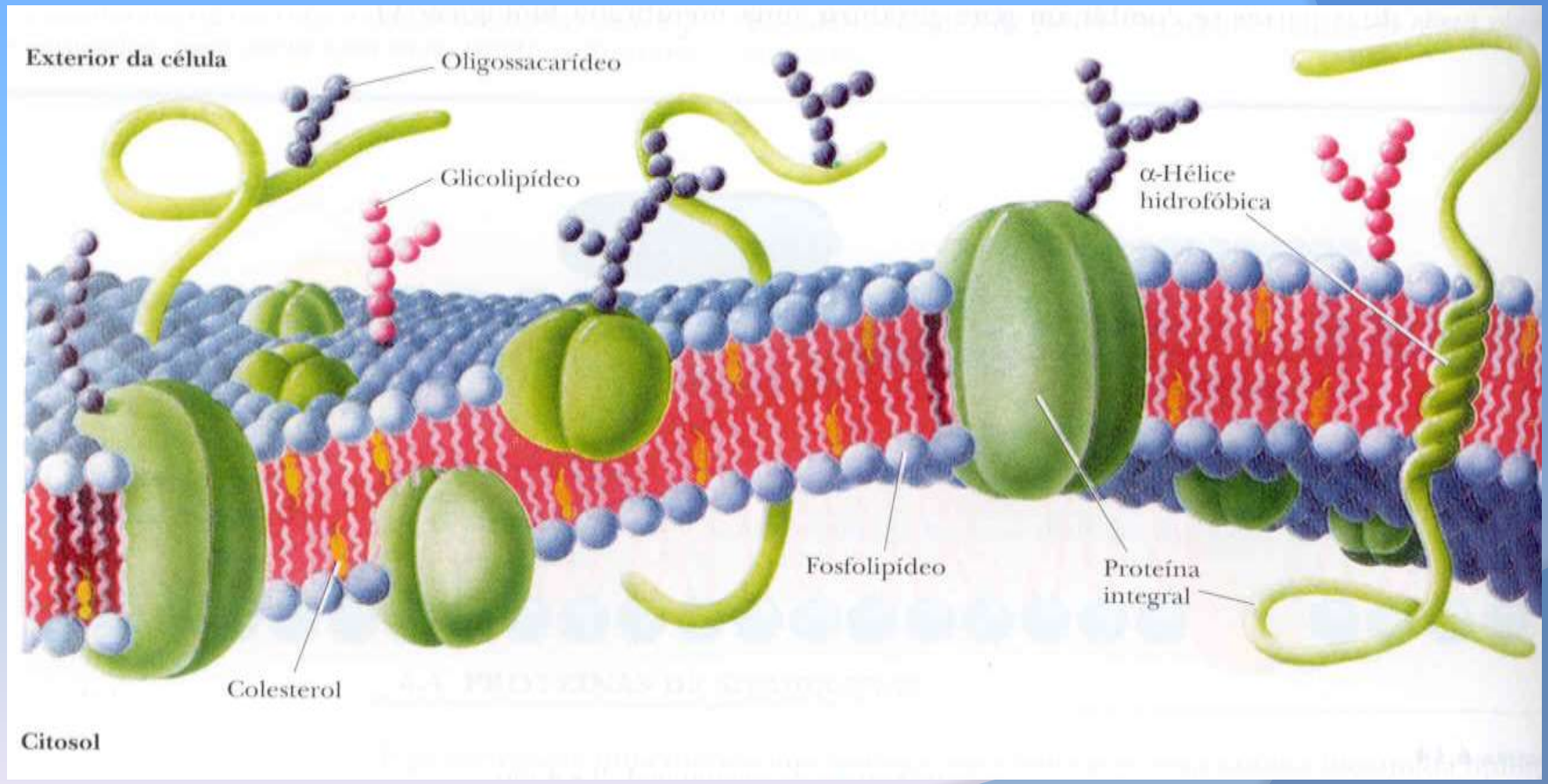


Mecanismo de contração muscular



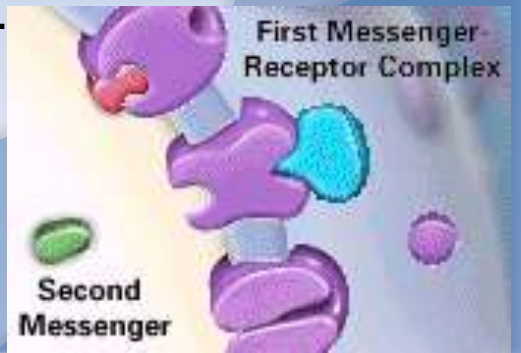


Proteínas de membrana



Proteínas de membrana

- **Proteínas de adesão:** promovem adesão entre as células adjacentes.
- Proteínas que facilitam o **transporte de substâncias** entre células.
- **Proteínas de reconhecimento:** glicoproteínas que atuam na membrana sendo identificadas especificamente por outras células.
- **Proteínas receptoras de membrana**
- **Proteínas de transporte:** formam um canal por onde passam algumas substâncias (difusão facilitada, transporte ativo)
- **Proteínas de ação enzimática:** uma ou mais proteínas podem atuar isoladamente como enzima na membrana ou em conjunto, dentro de uma determinada via metabólica.
- **Proteínas com função de ancoragem** para o citoesqueleto.

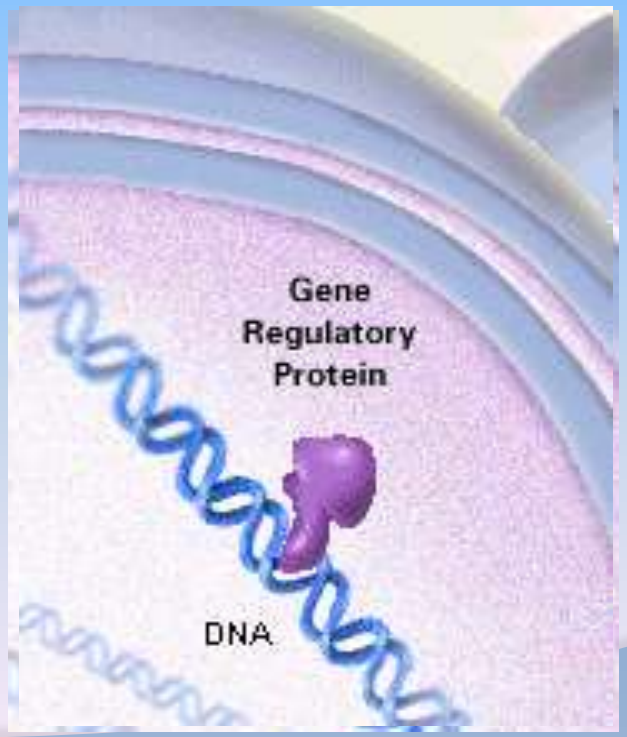


Proteínas Hormonais

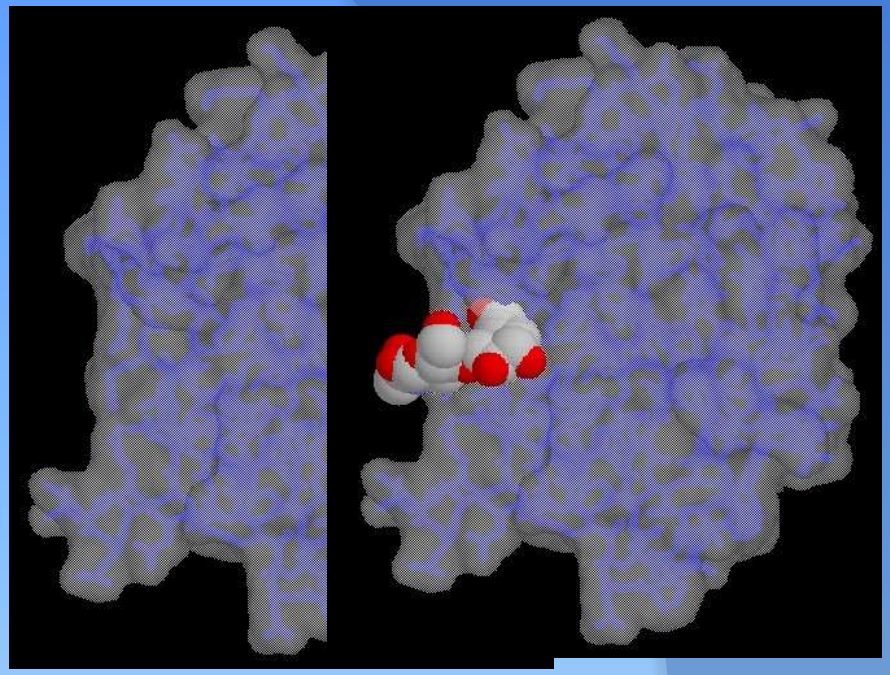
- Muitos hormônios são proteínas ou peptídeos
  - Hormônios proteicos: (sintetizados na hipófise anterior)
    - Insulina
    - Tirotropina (hormônio estimulante da tireóide – TSH)
    - Somatotropina (hormônio do crescimento - GH)
    - Prolactina
    - Hormônio luteinizante e folículo estimulante (regulam a atividade dos ovários e testículos)
  - Hormônios peptídicos:
    - Adrenocorticotrópico (ACTH; atua na glândula adrenal)
    - Hormônio antidiurético (ADH; atua nos néfrons)
    - Glucagon (secretado no pâncreas p/ elevar a glicemia)
    - Calcitonina (secretado na tireóide p/ regular os níveis de cálcio)

Nucleoproteínas

- Proteínas associadas ao DNA (histonas, polimerases, helicases)
- Auxiliam processamento do DNA e exercem função de controle da expressão gênica



LECTINAS



- Proteínas ligantes de carboidratos
- Funções:
  - Reconhecimento de células
  - Adesão celular
  - Interação entre células e com a matriz extracelular

CORRELAÇÃO CLÍNICA 3.7

Uso de Análise de Aminoácidos no Diagnóstico de Doenças

Concentrações elevadas de aminoácidos são encontradas no plasma ou na urina em várias doenças clínicas. Uma concentração anormalmente elevada de aminoácidos na urina é chamada aminoacidúria.

Aminoacidúrias no homem

Aminoácido(s) Elevado(s)	Aminoacidúria	Correlação Clínica
Phe	Fenilcetonúria	19.7, p. 790
Cys, Lys, Arg, ornitina	Cistinúria	19.11, p. 795
Lys, Arg, ornitina	Intolerância lisinúrica a proteínas	19.15, p. 801
Aminoácidos neutros (monocarboxílicos monoamino) Deficiência de Trp	Doença de Hartnup	25.5, p. 1071
Pro, hidroxiprolina, Gly	Iminoglicinúria	19.5, p. 788
Asp, Glu	Aminoacidúria dicarboxílica	

Bröer, S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiology Rev.* 88:239, 2008; e Camargo, S. M., Bockenhauer, D. e Kleta, R. Aminoacidurias: Clinical and molecular aspects. *Kidney International* 73:918, 2008.

CORRELAÇÃO CLÍNICA 19.7

Fenilcetonúria

Fenilcetonúria (PKU) (OMIM 261600) é a doença mais comum causada pela deficiência de uma enzima do metabolismo de aminoácidos, e foi muito estudada. O nome vem da excreção do ácido fenilpirúvico, uma fenilcetona, na urina. Fenil-lactato (Figura 19.39), a forma reduzida do fenilpiruvato, e fenil-acetato são também excretados. O último dá à urina um odor "murino". Esses três metabólitos são encontrados apenas em quantidades muito pequenas na urina de uma pessoa saudável. A doença é autossômica recessiva, e mais de 200 variantes alélicos foram descritos. Os sintomas de retardo mental, possivelmente causados por inibição da piruvato carboxilase no cérebro pelos altos níveis de ácido fenilpirúvico, associados com essa doença, podem ser evitados por uma dieta pobre em fenilalanina. Outra abordagem de tratamento que foi tentada foi a inclusão da enzima de plantas fenilalanina amônia liase, na dieta. Esta é uma enzima excepcionalmente estável, que pode metabolizar a fenilalanina da dieta no trato digestivo. O teste de triagem de rotina é exigido pelos governos de muitas partes do mundo. A PKU clássica é uma deficiência autossômica recessiva da fenilalanina hidroxilase. A PKU não tratada quase sempre resulta em sintomas neurológicos graves e QI muito baixo. Bebês nascidos de mães com PKU não tratada também apresentam esses sintomas.

A cor clara característica da pele e dos olhos deve-se à baixa pigmentação, em decorrência da deficiência de tirosina. A hipotiresinemia também pode levar a uma queda na síntese de catecolaminas. O tratamento convencional é uma dieta sintética pobre em fenilalanina, mas incluindo tirosina, por cerca de quatro a cinco anos, seguida de restrição de proteínas na dieta por vários anos mais ou por toda a vida. Aspartame, um adoçante artificial, é geralmente evitado, embora tenha sido demonstrado que aumenta a fenilalanina do sangue apenas moderadamente. Cerca de 3% dos bebês com altos níveis de fenilalanina têm hidroxilase normal, mas são defectivos na síntese de biopterina ou na redução da forma oxidada da coenzima.

Platt, B. A. e Clarke, J. T. R. "Hypotyrosinemia" in phenylketonuria. *Molec. Genet. Metab.* 69:286, 2000; Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R. et al. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 25:333, 2002; e Hanley, W. B., Lee, A. W., Hanley, A. J. G. et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 96: 2339, 1999.

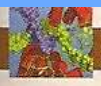
CORRELAÇÃO CLÍNICA 19.11

Doenças Envolvendo Cistina

Cistinúria (OMIM 220100), uma das mais comuns doenças genéticas, com uma prevalência de 1 em 7.000, é um defeito do transporte de membrana de cistina e de aminoácidos básicos (lisina, arginina e ornitina), que resulta em sua excreção renal aumentada. Compostos sulfidrila extracelulares são rapidamente oxidados a dissulfetos. A baixa solubilidade da cistina resulta em cristais e formação de cálculos renais, uma característica grave dessa doença. O tratamento é limitado à remoção dos cálculos, prevenção da precipitação por ingestão de grandes quantidades de água ou alcalinização da urina para solubilizar a cistina, ou a formação de derivados solúveis por conjugação com drogas. Se esses tratamentos não funcionarem, é usada a penicilamina.

Muito mais grave é a cistinose (OMIM 219800), na qual a cistina se acumula nos lisossomos. A cistina armazenada forma cristais em muitas células, com perda séria de função renal, geralmente causando insuficiência renal em 10 anos. Acredita-se que o defeito esteja no transportador de cistina das membranas lisossomais. A cistinose é frequentemente tratada por terapia com cisteamina e, quando suficientemente grave, por transplante renal.

Font-Llitjos, M., Jimenez-Vidal, M., Bisceglia, L., Di Perna, M. et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J. Med. Genet.* 42:58, 2005; Gahl, W. A., Thoene, J. G. e Schneider, J. A. Cystinosis. *N. Engl. J. Med.* 347:111, 2002; e Tsilou, E. T., Rubin, B. I., Reed, G., Caruso, R. C. et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology* 113:1002, 2006.



CORRELAÇÃO CLÍNICA 25.5

Enteropatia por Glúten

Enteropatia por glúten, ou doença celíaca, é devida à intolerância de uma fração de proteína, denominada glúten. O glúten está presente nos cereais trigo, cevada e centeio, mas não no arroz e no milho. A frequência dessa doença em caucasianos é estimada em 1 a cada 250, isto é, tão prevalente que dietas sem glúten podem ser frequentemente solicitadas e servidas. A doença parece ser causada por uma deficiência enzimática ainda a ser identificada de uma peptidase da borda em escova que resulta na digestão incompleta do glúten. Peptídeos remanescentes específicos, de 7 a 18 aminoácidos, foram identificados, nos quais peptídeos com os motivos PSQQ ou QQQP parecem ser tóxicos para a mucosa. Tais peptídeos tóxicos são produzidos em concentrações muito maiores durante a digestão do glúten em pacientes celíacos do que em indivíduos não afetados. A presença de peptídeos tóxicos resulta de permeabilidade da barreira mucosa aumentada e de respostas imune e inflamatória mediadas por célula T aos derivados do glúten e outros peptídeos que chegam às células imunes. A resposta inflamatória, em contrapartida, reduz a área de superfície digestiva da mucosa do intestino delgado e a capacidade de digestão da borda em escova. Os sintomas variam de queixas gatrointestinais menores (inchaço, diarreia) a desnutrição grave. Eles são geralmente uma consequência da redução da digestão da borda em escova do intestino delgado e da degradação bacteriana dos nutrientes remanescentes no cólon. O tratamento consiste em evitar dietas contendo glúten ou, ainda experimentalmente, a utilização de extratos intestinais animais para digerir completamente os peptídeos do glúten.

Cornell, H. J. e Stelmasiak, T. A unified hypothesis of coeliac disease with implications for management of patients. *Amino Acids* 33:43, 2007.

CORRELAÇÃO CLÍNICA 19.5

Deficiência de Prolina Desidrogenase

Uma deficiência de prolina desidrogenase (oxidase) (PRODH1), que converte prolina de volta em pirrolina-5-carboxilato, resulta em altas concentrações de prolina, glicina e ornitina no soro e é geralmente benigna, mas, às vezes, está associada a convulsões (OMIM 606810 e 237000). Existem muitas variantes alélicas. O gene é expresso mais fortemente no pulmão, no músculo esquelético e no cérebro humano, mas também no coração, no rim, no fígado, na placenta e no pâncreas. Estudos recentes demonstraram uma forte associação entre essa deficiência enzimática e a esquizofrenia. A deficiência de PRODH2 causa um aumento de hidroxiprolina, um metabólito da degradação do colágeno, n plasma e na urina (a última concentração pode ser at 100 vezes maior do que o normal).

Baron, M. Genetics of schizophrenia and the new mil lennium: progress and pitfalls. *Am. J. Hum. Genet.* 68:29 2001; Chakravarti, A. A compelling genetic hypothesis for complex disease: PRODH2/DGCR6 variation leads to schizo phrenia susceptibility. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 99:4755 2002; e Kamoun, P., Aral e Saudubray, J. A new inherited metabolic disease: δ-Pyrroline-5-carboxyl synthetase def ciency. *Bull. Natl. Acad. Med.* 182:131, 1998.