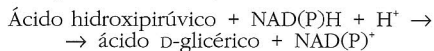


**hidroxipiruvato redutase** — BIOQ. É uma enzima importante da  $\gamma$ fotorrespiração, onde catalisa a redução do ácido hidroxipirúvico a ácido glicérico:



Possui o número de cód. EC 1.1.1.81. Trata-se de uma enzima muito activa, que se encontra localizada nos peroxissomas. Catalisa uma reacção reversível, podendo também utilizar o ácido glioxílico como substrato, embora apenas a concentrações muito elevadas. A sua fonte de potencial redutor mais frequente é o NADH, embora possa também usar o NADPH, para o qual exibe, no entanto, menor afinidade. A enzima foi já purificada de várias espécies vegetais, incluindo espinafre, pepino e *Chlamydomonas*, apresentando uma massa molecular nativa estimada em 90-95 kDa e sendo constituída por duas subunidades de 41-43 kDa. Foi recentemente purificada de espinafres uma forma da enzima, localizada no citoplasma, que utiliza preferencialmente o NADPH como cofactor. Esta enzima possui uma massa molecular de c. 70 kDa, sendo composta por duas subunidades de 38 kDa.

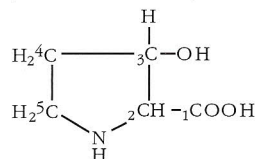
R. BOAVIDA FERREIRA

**hidroxiprolina** — BIOQ. A H. ou ácido hidroxipirrolidina-2-carboxílico é referida na forma abreviada por Hyp ou Pro (OH). É um  $\gamma$ aminoácido raro das proteínas, sendo, por isso, sintetizado por modificação covalente, pós-tradução, de resíduos de prolina numa cadeia polipeptídica. Por outras palavras, este hidroxiaminoácido não é incorporado directamente num polipéptido durante a síntese proteica. Por este motivo, se for fornecida, a um rato, H. marcada com  $^{14}\text{C}$ , o colagénio sintetizado não fica radioactivo. No entanto, esta proteína ficará radioactiva se for administrada ao animal  $^{14}\text{C}$ -prolina. A modificação covalente envolve uma reacção de hidroxilação na posição 3 (3-hidroxi-L-prolina ou 3-Hyp) ou 4 (*trans*-4-hidroxi-L-prolina ou 4-Hyp) do resíduo de prolina. A 4-Hyp é um componente muito importante do colagénio, ocorrendo raramente noutras proteínas, como é o caso, p. ex., da elastina e da proteína C1q do complemento. No entanto, o colagénio contém também pequenas quantidades de 3-Hyp. Um número elevado de resíduos de 4-H. é também encontrado nas glicoproteínas da parede celular das células vegetais, onde estão ligados a cadeias laterais curtas de oligossacáridos — é o caso, p. ex., da extensina, uma proteína semelhante ao colagénio, em que a H. pode constituir até 33% dos seus resíduos de aminoácidos. A proteína C1q do complemento é composta por 18 cadeias polipeptídicas, apresentando uma estrutura de nível quaternário do tipo  $\text{A}_6\text{B}_6\text{C}_6$ . Os c. 80 resíduos de aminoácidos da extremidade N de cada cadeia contém repetições da sequência Gly-X-Y característica do colagénio, em que o resíduo X é frequentemente a prolina e o Y a 4-H. ou a 5-hidroxilisina. As diatomáceas marinhas possuem uma proteína que contém vários aminoácidos de ocorrência pouco comum, como é o caso da 3-Hyp, 4-

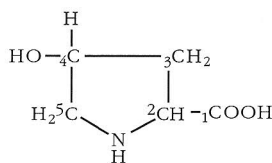
-Hyp e 3,4-di-H. Estes derivados hidroxilados da Pro têm também sido detectados, na forma livre, em plantas — é o caso, p. ex., da presença de 3-Hyp em *Delonix regia* e da 4-Hyp em *Azalia bella*. Mais rigorosamente, a H. é um hidroximinoácido, uma vez que o radical R forma um anel com o grupo amina ( $-\text{NH}_2$ ), deixando livre apenas um grupo imina



Possui um ponto isoeléctrico  $\text{pI} = 5,80$ .

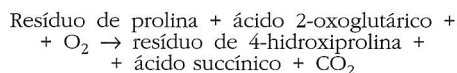


3-Hidroxi-L-prolina, 3-Hyp  
ou ácido 3-hidroxipirrolidina-  
-2-carboxílico



4-Hidroxi-L-prolina, 4-Hyp  
ou ácido 4-hidroxipirrolidina-  
-2-carboxílico

Os resíduos de 4-Hyp são sintetizados por hidroxilação do peptidilprolil-tRNA ligado ao ribossoma, numa reacção que requer ácido ascórbico (vitamina C), ferro, ácido 2-oxoglutarico e oxigénio molecular, catalisada pela enzima procolagénio-prolina, 2-oxoglutarato 4-dioxigenase, também denominada prolina hidroxilase (EC 1.14.11.2):



O dióxido de carbono libertado deriva do grupo carboxílico  $\alpha$  do ácido 2-oxoglutarico; um átomo de oxigénio do  $\text{O}_2$  é incorporado no resíduo de Hyp, ao passo que o outro participa na formação do ácido succínico. A prolina hidroxilase é uma oxigenase de função mista, ligada a membranas, que hidroxila resíduos de prolina nas cadeias polipeptídicas nascentes do colagénio, bem como em polímeros sintéticos com a sequência  $(\text{X-Pro-Gly})_m$ , em que X pode ser um qualquer de uma variedade de resíduos de aminoácidos possíveis. A 4-Hyp é também formada, na forma livre, por ciclização do ácido  $\gamma$ -hidroxil-L-glutâmico.

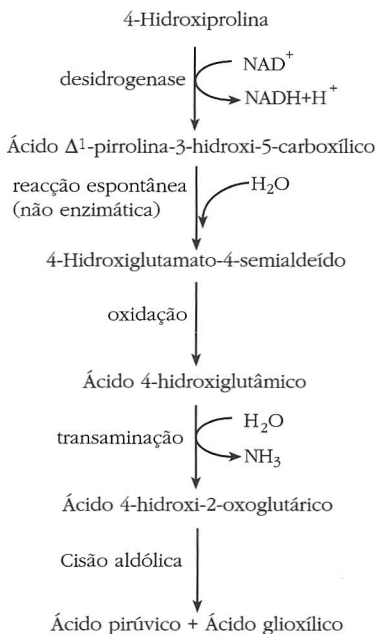
Os resíduos de 3-Hyp são sintetizados numa reacção idêntica à catalisada pela prolina hidroxilase, envolvendo a enzima procolagénio-prolina, 2-oxoglutarato 3-dioxigenase (EC 1.14.11.7). A actividade catalítica desta enzima depende também da sequência de resíduos de aminoácidos no polipéptido substrato: actua no resíduo X da sequência Gly-X-Y, apenas quando Y é a 4-H.

Durante a síntese do colagénio, alguns resíduos de prolina sofrem hidroxilação no retículo endoplasmático antes da associação das cadeias polipeptídicas  $\alpha$  para formarem as moléculas de cadeia tripla do procologénio. Os grupos oxidrílo dos resíduos de Hyp estão envolvidos no estabelecimento de ligações de hidrogénio que ajudam a estabilizar a hélice tripla do colagénio. Condições que impedem a hidroxilação dos resíduos de prolina, tais como deficiência de oxigénio, de ferro ou de ácido ascórbico, inibem a formação da hélice do procologénio. Nos indivíduos que sofrem de escorbuto, uma doença humana causada pela deficiência de vitamina C na dieta alimentar, as cadeias polipeptídicas  $\alpha$  não-hidroxiladas são degradadas nas células, tornando extremamente frágeis a pele e os vasos sanguíneos. O colagénio sintetizado sob condições que inactivam a prolina hidroxilase sofre desnaturação a 24°C, em contraste com o colagénio normal que perde a estrutura nativa a 39°C. Tipos distintos de colagénios contêm teores diferentes tanto de 3-Hyp como de 4-Hyp. No caso do colagénio de origens bovina, p. ex., o número de resíduos de 3-Hyp e de 4-Hyp por cada 1000 resíduos de aminoácidos é de, respectivamente, 1 e 85 para o colagénio do tipo  $\alpha 1$  (I), 0 e 85 para o colagénio do tipo  $\alpha 2$ , 2 e 91 para o colagénio do tipo  $\alpha 1$  (II), 0 e 127 para o colagénio do tipo  $\alpha 1$  (III) e 7 e 133 para o colagénio do tipo  $\alpha 1$  (IV).

A prolina hidroxilase encontra-se ligada ao ião  $Fe^{2+}$ , o qual é necessário para activar o  $O_2$ . No entanto, a enzima também converte o ácido 2-oxoglutárico em ácido succínico sem hidroxilar a prolina. Nesta reacção parcial forma-se o complexo  $Fe^{3+}-O^-$ , o qual inactiva a enzima. O ácido ascórbico (vitamina C) desempenha aqui um papel importante, na medida em que reduz o  $Fe^{3+}$  da enzima inactiva, sendo oxidado a ácido desidroascórbico — por outras palavras, o ácido ascórbico exerce um papel de antioxidante específico. Este ácido é uma vitamina para os primatas e cobaia, uma vez que estes animais são incapazes de o sintetizar, requerendo a sua presença na dieta alimentar. A falta de vitamina C na dieta conduz, por isso, a uma hidroxilação deficiente do colagénio, a qual é responsável pelo desenvolvimento do escorbuto.

Durante o catabolismo do colagénio, os resíduos de 4-Hyp são libertados e subsequentemente metabolizados. O passo inicial envolve a oxidação da H. a ácido  $\Delta^1$ -pirrolina-3-hidroxi-5-carboxílico, numa reacção catalisada por uma oxidase ligada a um citocromo no caso do fígado, ou pela L-aminoácido oxidase no caso dos rins. A posterior quebra redutiva do anel resulta na formação de ácido 4-hidroxi-2-oxoglutárico. Este ácido é seguidamente convertido em ácido pirúvico e ácido glicóxico de acordo com o diagrama.

Foi descrito o caso de uma criança atrasada mental, com 12 anos de idade, que apresentava teores de Hyp livre no plasma sanguíneo e na urina 20 a 40 vezes superiores ao normal, devido a uma deficiência na oxidase responsável pela formação do ácido  $\Delta^1$ -pirrolina-3-hidroxi-5-carboxílico. Níveis elevados de H.



excretados na urina são também detectados em condições de degradação intensa de colagénio, tal como acontece em fases de crescimento rápido dos ossos em crianças ou em consequência de perturbações no metabolismo do colagénio.

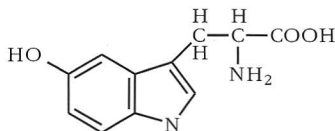
A 3-Hyp é também um constituinte das faloidinas e amanitinas, heptapéptidos e octapéptidos cíclicos, respectivamente, responsáveis pela toxicidade de certas espécies de cogumelos do género *Amanita*. A *cis*-4-hidroxi-L-prolina ocorre, na forma livre, em várias plantas, como é o caso de *Santalum album*. (↗Hidroxilisina.)

R. BOAVIDA FERREIRA

**hidroxitiramina** — ↗Dopamina.

**hidroxitriptamina** — ↗Serotonina.

**hidroxitriptofano** — BIOQ. O 5-hidroxi-L-triptofano é um aminoácido não-proteico com a seguinte fórmula de estrutura:



É um intermediário da síntese da melatonina e, consequentemente, da serotonina. É sintetizado por hidroxilação do triptofano, numa reacção envolvendo a hidropteridina catalisada pela triptofano 5-mono-oxigenase, também designada por triptofano 5-hidroxilase (EC 1.14.16.4). É o metabolito precursor do neurotransmissor serotonina: a L-aminoácido aromático descarboxilase, também denominada dopa descarboxilase, triptofano descarboxilase ou H. descarboxilase (EC 4.1.1.28), catalisa a descarboxilação, dependente da presença de piridoxal-fosfato, do grupo carboxílico  $\alpha$  do 5-hidroxitriptofano,