

Regulação da G. — O fluxo de metabolitos através da G. depende, como seria de esperar, das necessidades da célula para os produtos desta via, essencialmente ATP e esqueletos carbonados. Apenas três reacções da G., as catalisadas pela hexocinase, fosfofrutocinase e piruvato cinase, decorrem com uma variação de energia livre muito negativa sob condições fisiológicas, constituindo por isso os pontos ideais para o controle metabólico. As suas actividades são reguladas pela ligação reversível de moduladores alostéricos (a prazo de mili-segundos), por modificação covalente (i. é, fosforilação; a prazo de segundos) ou por controle da transcrição (a prazo de algumas horas). Todas as outras reacções da G. funcionam próximo do ponto de equilíbrio.

A fosfofrutocinase é o mais importante ponto de controle da G. A enzima é afectada pela carga energética da célula, aumentando a sua actividade quando a razão ATP/AMP decresce. Por outras palavras, a G. é estimulada quando a carga energética diminui. O ATP é um inibidor alostérico da fosfofrutocinase, reduzindo a afinidade da enzima para a frutose-6-fosfato. O efeito inibitório do ATP é revertido pelo AMP. A enzima é também controlada pela necessidade celular em esqueletos carbonados. Neste sentido, a fosfofrutocinase é inibida pelo ácido cítrico, um intermediário do ciclo do ácido cítrico. Uma concentração elevada deste ácido indica abundância de precursores biossintéticos. O ácido cítrico inibe a fosfofrutocinase por aumentar o efeito inibitório do ATP.

A frutose-2,6-bisfosfato (F2,6BP) é também um activador alostérico da fosfofrutocinase, por aumentar a sua afinidade para a frutose-6-fosfato e diminuir o efeito inibitório do ATP. A frutose-2,6-bisfosfato é sintetizada por fosforilação da frutose-6-fosfato, numa reacção catalisada pela fosfofrutocinase 2 (EC 2.7.1.105). Por sua vez, o éster bisfosfórico da frutose é hidrolisado a frutose-6-fosfato por uma fosfatase específica, a frutose bisfosfatase 2 (EC 3.1.3.46). Curiosamente, as actividades de fosfofrutocinase 2 e de frutose bisfosfatase 2 estão presentes numa única cadeia polipeptídica de 55 kDa. Esta enzima bifuncional contém um domínio com funções de regulação, um domínio com actividade de cinase e um domínio com actividade de fosfatase, tendo sido provavelmente originada por fusão de genes. O domínio com actividade de cinase é semelhante à fosfofrutocinase 1, ao passo que o domínio com actividade de fosfatase é parecido com a fosfoglicerato mutase. A frutose-6-fosfato acelera a síntese da frutose-2,6-bisfosfato e inibe a sua hidrólise. Por outro lado, as actividades de fosfofrutocinase 2 e frutose bisfosfatase 2 são controladas reciprocamente por fosforilação de um resíduo de serina. Quando o nível de glucose no sangue é baixo, a glucagina promove a síntese do cAMP, que conduz à fosforilação da enzima bifuncional, activando a fosfofrutocinase 2, inibindo a frutose bisfosfatase 2 e decrescendo o nível de frutose-2,6-bisfosfato. Quando a glucose é abundante, a enzima bifuncional perde o grupo fosfato, o que aumenta a concentração de frutose-2,6-bisfosfato e acelera a taxa da G.

As reacções catalisadas pela hexocinase e piruvato cinase são também pontos de regulação da G. A hexocinase é inibida pela glucose-6-fosfato. A inactivação da fosfofrutocinase 1 aumenta a concentração de frutose-6-fosfato que, por sua vez, aumenta a de glucose-6-fosfato. Pode, pois, dizer-se que é a inactivação da fosfofrutocinase 1 que conduz à inibição da hexocinase. O papel mais importante desempenhado pela fosfofrutocinase na regulação da G. é facilmente entendido se considerarmos que a glucose-6-fosfato é também um precursor da biossíntese do glicogénio e um metabolito da via dos fosfatos de pentose. Por outro lado, as células do fígado possuem a glucocinase, que não é inibida pela glucose-6-fosfato. A piruvato cinase é activada pela frutose-1,6-bisfosfato e inibida pelo ATP e pela alanina (sintetizada directamente a partir do ácido pirúvico). A enzima é também regulada por modificação covalente (fosforilação), induzida pela glucagina (via cAMP) ou pela vasopressina.

R. BOAVIDA FERREIRA

BIBL.: J. D. Rawl, *Biochemistry*, Nova Iorque, 1983; D. Voet e J. G. Voet, *Biochemistry*, 1990; L. Stryer, *Biochemistry*, Nova Iorque, 1995.

gliconeogénese — MED. Os hidratos de carbono alimentares não são as únicas fontes do glicogénio e da glucose de que o organismo dispõe. Este processo é adjuvado pela G., que consiste na conversão, essencialmente hepática, de outras substâncias, que não são hidratos de carbono, em glicogénio. Os precursores deste incluem, então: *a*) ácidos aminados glicogénicos; *b*) certos compostos intermediários da decomposição catabólica da glucose, dado que muitas reacções originadoras destes metabolitos são reversíveis; *c*) álcoois tais como o glicerol, obtido por hidrólise das gorduras neutras. A G. é inibida pela insulina e estimulada por hormonas ante-hipofisárias, mas o seu principal estímulo parece ser o abaixamento da concentração dos hidratos de carbono no sangue e nas células.

J. AFONSO GUIMARÃES

glicónio (métrica) — LITER. Verso eólico fundamental, constituído por um núcleo coriâmico, precedido de dois elementos ancípites (*base eólica*) e seguido de um elemento breve e de um elemento longo. O esquema métrico correspondente é o seguinte:

OO-UU-U-.

A importância deste verso na poesia grega não se limita aos poetas de Lesbos, que o utilizam inteiro, acéfalo (base reduzida a um elemento) ou cataléctico (com supressão do último elemento); ele é, p. ex., largamente empregado pelos tragediógrafos nas partes líricas das suas peças, em associação com metros de natureza diferente, como os dáctilos ou os iambos.

M. OLIVEIRA PULQUÉRIO

glicoproteínas — BIOQ. São proteínas que possuem uma ou mais porções de hidrato de carbono (ou glicana) ligadas covalentemente à cadeia polipeptídica através dos grupos laterais de resíduos de aminoácidos. Portanto, as G.

são proteínas glicosiladas que adquiriram essa forma através do processo de glicosilação, que é um dos conhecidos mecanismos de modificação pós-traducional das proteínas. Há, assim, uma distinção marcante entre G. e peptidoglicanas (que se consideram um grupo distinto), pois que nestas as estruturas de hidrato de carbono são os componentes dominantes, que se encontram interligados (*cross-linked*) por cadeias relativamente curtas de polipéptidos sintetizados por processos independentes dos ribossomas e do mRNA.

As G. são glicosídeos e, tal como estes, podem ser do tipo N- ou do tipo O- (N-glicoproteínas e O-glicoproteínas, portanto portadores de N- ou O-glicanas), dependendo do átomo do resíduo de aminoácido a que as glicanas estão ligadas. Embora usualmente uma dada G. possua glicanas apenas de um dos tipos, conhecem-se algumas que são simultaneamente do tipo N- e O- (p. ex., a fetuína bovina e a imunoglobina humana A). Existem várias diferenças marcantes entre G., nomeadamente se são de células procarionóticas ou eucarióticas e, por outro lado, se são do tipo N- ou O-. Considerando as G. de eucariotas, as N-glicoproteínas e as O-glicoproteínas começam logo por diferir no tipo de ligação e na natureza do resíduo de aminoácido, da cadeia polipeptídica, a que a glicana se liga. Isso encontra-se exemplificado na fig. 1, onde se mostra a ligação entre o hidrato de carbono nas G. dos dois tipos, N- e O-.

toplasma, manose, em G. das leveduras, e arabinose, em G. de plantas (nas proteoglicanas é xilose). Para além disto, nas N-glicoproteínas é necessário verificar-se uma adequada sequência de aminoácidos (sequência de ligação) para que o hidrato de carbono se possa ligar à cadeia polipeptídica; é ela N-X-T ou N-X-S, em que N = asparagina; T = treonina, S = serina e X um qualquer aminoácido. Na O-glicoproteínas não é conhecida uma tal sequência, excepto no colagénio. Também quanto à glicosilação, nas N-glicoproteínas ela inicia-se logo no retículo endoplasmático rugoso, concomitantemente com a tradução, e sofre subsequente processamento, enquanto que, nas O-glicoproteínas dá-se no aparelho de Golgi e não sofre processamento. O dador de hidrato de carbono nas N-glicoproteínas é um complexo de lípido-oligossacárido, mas nas O-glicoproteínas é um açúcar-nucleótido. Uma outra variante detectada é a de O-glicoproteínas, localizadas no citoplasma ou no núcleo, que adquirem a glicosilação no próprio citoplasma, não sendo claro qual é o significado celular de um tal processo, considerado não ortodoxo. São exemplos destas G., proteínas associadas com o citoesqueleto, certos factores de transcrição, proteínas dos poros nucleares e proteínas não histónicas associadas aos cromossomas.

São conhecidas centenas de diferentes estruturas para as glicanas das G. dos eucariotas. Esta grande diversidade resulta de combinação de um número relativamente pequeno de ele-

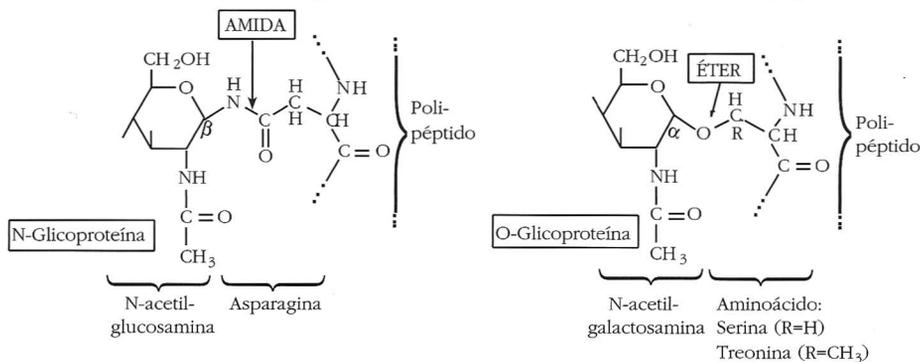
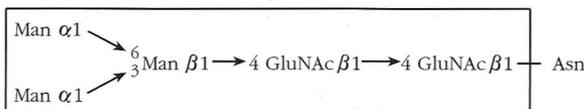


Fig. 1 - Representação da ligação entre o hidrato de carbono e o aminoácido nas glicoproteínas dos tipos N-glicana e O-glicana, das células eucarióticas

Vejamos, então, as principais diferenças. Nas N-glicoproteínas o aminoácido é sempre asparagina e o monossacárido que a ela se liga, a N-acetilglucosamina (GluNac), em ligação amida de configuração β. Nas O-glicoproteínas o aminoácido é frequentemente a serina ou a treonina (mas pode ser a hidroxilisina, no

mentos estruturais. No que respeita às N-glicoproteínas, verifica-se que a sua quase totalidade possui um pentassacárido comum (constituindo um núcleo central) formado por duas GluNac, incluindo a de ligação à asparagina (Asn), e três manoses (Man), sempre com a seguinte estrutura:



colagénio, ou a hidroxiprolina, nas G. das plantas) e o monossacárido é frequentemente a N-acetilgalactosamina, em ligação éter, de configuração α, mas pode ser galactose, no colagénio, N-acetilglucosamina, em G. do núcleo e do ci-

A complexidade expressa-se na diversidade de estruturas ligadas a este núcleo central, que pode ser conseguida com outros tipos de resíduos de monossacáridos, p. ex. xilose (Xil) e fucose (Fuc). Estas cadeias laterais (designadas

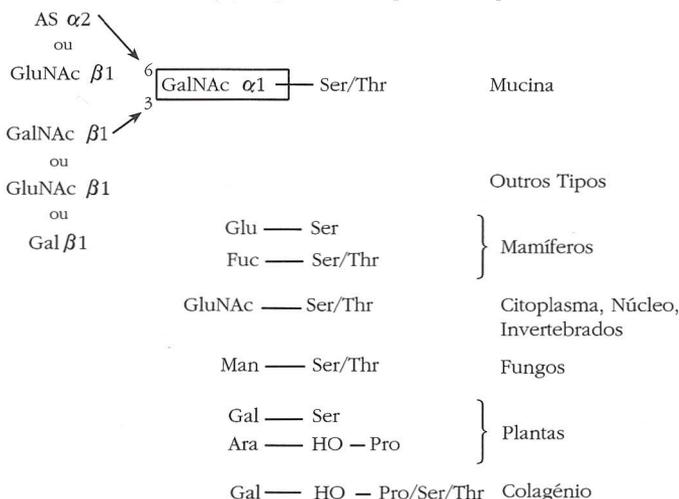
adicionais às do núcleo central. G. deste tipo de protozoários poderão conter menos do que três unidades. Também são conhecidas enzimas lisossomais que são G. deste tipo, mas que contêm fucose adicionalmente. No tipo «híbrido» as cadeias laterais contêm vários outros tipos de monossacáridos, para além de manose. O tipo «xilose» é um caso especial do tipo «híbrido», caracterizado por conter sempre xilose. Um caso extremo poderá conter nas cadeias laterais apenas xilose. Nas G. do tipo «complexo» as cadeias laterais não contêm manose, mas estão aí presentes uma elevada diversidade de monossacáridos, inclusive ácido siálico, como se verifica em G. animais.

No que respeita às O-glicoproteínas dos eucariotas, com excepção das do tipo «mucina» (ver fig. 3), que contêm um núcleo de N-acetilgalactosamina (GalNAc), ligado à serina ou treonina, não é possível estabelecer tipos bem definidos, como se verifica nas N-glicoproteínas. Todavia, há certas características mais frequentemente encontradas em G. de certos grupos de organismos, como se exemplifica na fig.3.

Considerando agora o que sucede nas bactérias, verifica-se que pelo facto de elas não possuírem orgânitos, (como p. ex., retículo endoplasmático e aparelho de Golgi) a glicosilação se dá à superfície da membrana plasmática, sendo a maioria das G. das bactérias, componentes quer da cápsula bacteriana quer de complexos enzimáticos extracelulares. Há marcas diferenças entre G. de células eucarióticas e de bactérias. Nas N-glicoproteínas destas últimas são a N-acetilgalactosamina, a glucose ou a ramnose que se ligam à asparagina. Por outro lado, as O-glicoproteínas nunca são do tipo «mucina», pois que o monossacárido de ligação ao aminoácido serina (ou treonina) é a galactose, analogamente ao que se verifica em algumas O-glicoproteínas de plantas, p. ex. (ver fig. 3).

Uma questão muito debatida é a da importância e função da porção glicana das G. No que respeita às propriedades físicas, a desglucosilação leva frequentemente, mas não sempre, à alteração das propriedades das G. Em muitos casos observa-se uma maior susceptibilidade à degradação pelas proteases ou à desnaturação pelo calor, podendo suceder que a ausência da glicana impeça a G. de adquirir a estrutura terciária correcta e conduza à sua destruição pela célula. No caso particular das mucinas e de certas G. da membrana plasmática, o elevado grau de O-glicosilação força a cadeia polipeptídica a adquirir uma conformação distendida em forma de fita. Isto tem marcadas implicações na distribuição das cargas eléctricas, na hidrofobicidade e na viscosidade das mucinas, cuja importante função é a de funcionarem como lubrificantes e agentes protectores. Também nas G. com propriedades anticongelantes, dos peixes árticos, são as porções glicana que conferem as propriedades físicas próprias dessas G. No que respeita à actividade biológica das G. parece evidente, em muitos casos, que a presença das porções de glicana é indispensável para a manutenção das suas características enzimáticas, de ligação a outros componentes celulares, etc. Todavia, noutros casos em que se interferiu com a quantidade de glicana presente (p. ex. usando inibidores de glicosilação) a G. manteve a maior parte das suas propriedades biológicas. Assim, não se pode dizer, de forma convincente, haver uma forte evidência para a indispensabilidade biológica das porções de glicana na maioria das G. Contudo, há muitos casos em que é notória a importância das glicanas das G., como nas interacções que se exercem entre diversos componentes celulares, no encaminhamento de certas proteínas para os locais celulares correctos e nas interacções célula a célula, inclusive na ligação de agentes patogénicos humanos (bactérias, vírus,

Fig. 3 – Exemplos de tipos de O-glicoproteínas de células eucarióticas. O único tipo com um núcleo central constante é o de «mucina». Representam-se outros tipos de O-glicoproteínas frequentemente encontrados em certos grupos de organismos, compartimentos celulares ou glicoproteínas Ara – arabinose; AS – ácido siálico; Fuc – fucose; Gal – galactose; Gal-NA – N-acetilgalactosamina; Glu – glucose; GluNAc – N-acetilglucosamina; HO-PRO – hidroxiprolina; Man – manose; Ser – serina; Thr – treonina; α , β – formas anoméricas do carbono 1 ou 2 (no ácido siálico); os algarismos representam os átomos de carbono entre os quais se formam as ligações glicosídicas, representadas por setas



micoplasmas) às células que infectam. Referem-se a seguir apenas alguns exemplos. No aparelho de Golgi, receptores de manose-6-fosfato ligam proteínas com porções que contêm manose-6-fosfato e encaminham-nos para os lisossomas. No sangue dos mamíferos, as G. que têm resíduos de galactose ou GluNAc na extremidade são retiradas pelos hepatócitos. No rato, as interações espermatozóide/óvulo resultam da ligação de um receptor do espermatozóide a O-glicanas do óvulo. No ser humano, o vírus da gripe liga-se a resíduos do ácido siálico da superfície das células que infecta. Deve, porém, notar-se que, sendo os tipos de glicanas presentes nas G. e nos glicolípídeos semelhantes em muitos casos, não é neste momento claro se G. e glicolípídeos têm funções específicas e diversificadas nas interações que podem ocorrer nas células, e entre células, com o envolvimento nas suas porções de glicana.

A importância das G. no funcionamento celular e a alteração das suas glicanas em condições patológicas, justificam a intensa investigação que está sendo desenvolvida no seu estudo e na elucidação do seu papel celular

C. PINTO RICARDO

BIBL.: C. B. Hirschberg e M. D. Snider, «Topography of glycosylation in the rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus», em *Annual Review of Biochemistry*, vol. 56, pp. 63-87, 1987; T. W. Rademacher, R. B. Parekh e R. A. Dwek, «Glycobiology», em *Annual Review of Biochemistry*, vol. 57, pp. 785-838, 1988; G. W. Hart, R. S. Haltiwanger, G. D. Holt e W. G. Kelly, «Glycosylation in the nucleus and cytoplasm», em *Annual Review of Biochemistry*, vol. 58, pp. 841-874, 1989; L. A. Staehelin e I. Moore, «The plant Golgi apparatus: structure, functional organization, and trafficking mechanisms», em *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, vol. 46, pp. 261-288, 1995.

glicorraquia — MED. Quantidade de açúcar presente no líquido céfalo-raquidiano em percentagens variáveis entre os 50-80 mg por 100 cc. Em determinadas situações patológicas esses valores podem estar aumentados — *hiperglicorraquia* —, como se observa em certos casos de encefalite, nomeadamente na encefalite letárgica, ou diminuídos — *hipoglicorraquia* —, como acontece na fase aguda da maioria das meningites bacterianas.

M.^a LEONOR ARSÊNIO NUNES

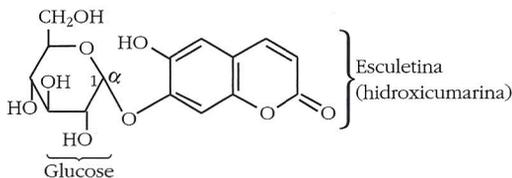


Fig. 1 - Cichorina (O-glicósido)

glicosaminoglicanas — \nearrow Mucopolissacáridos.

glicosidasas — BIOQ. São assim genericamente denominadas as enzimas que catalisam a hidrólise de ligações glicosídicas, i. é de \nearrow glicósidos, como é o caso, p. ex., das *N*-glicosilaminas ou *N*-glicósidos e dos O-glicósidos. São, por isso, hidrólases. Exibem geralmente

um baixo grau de especificidade mas um nível elevado de estereoespecificidade, distinguindo normalmente apenas o tipo de ligação (ligação glicosídica O ou N) e a sua configuração (α ou β). Deste modo, as G. diferem na sua especificidade em função do tipo de ligação glicosídica (α ou β), da estrutura do hidrato de carbono e da estrutura da aglicona. Podem assim considerar-se α - e β -glicosidasas, específicas para, respectivamente, α - e β -glicósidos. As \nearrow glicosidasas são, pois, um caso particular do grupo muito mais geral formado pelas G.

O grau elevado de estereoespecificidade exibido pelas G. leva por vezes à utilização destas enzimas na determinação da configuração (α ou β) de ligações glicosídicas. A maltase, p. ex., uma α -glicosidase, hidrolisa apenas α -glicósidos; a emulsina, uma β -glicosidase, hidrolisa apenas β -glicósidos. O facto de a maltase ser hidrolisada a glucose pela maltase, mas não pela emulsina, indica que a configuração da ligação glicosídica da maltose é do tipo α .

R. BOAVIDA FERREIRA

glicósidos — BIOQ. 1. Constituem um vasto e diversificado conjunto de compostos que se caracterizam por as suas moléculas possuírem unidades de mono ou oligossacáridos ligadas por ligações acetal, quer a grupos oxidrilo de álcoois ou fenóis (O-glicósidos) quer a grupos amina (N-glicósidos). Portanto, por hidrólise os G. são desdobrados nos seus dois tipos de constituintes, hidratos de carbono (porção designada por \nearrow glicana) e compostos de natureza distinta (porção designada por aglicona ou genina); deve, porém, notar-se que os oligo e polissacáridos têm, eles próprios, estrutura de O-glicósido, mas cuja aglicona tem a particularidade de ser ela, também, um hidrato de carbono.

Um grupo importante de O-glicósidos têm aglicanas de natureza fenólica, pois que a maioria dos compostos fenólicos ocorrem nas plantas na forma glicosídica. Assim, encontramos como O-glicósidos, p. ex., fenóis simples, ácidos fenólicos, cetonas fenólicas, fenilpropanóides, quinonas fenólicas, antocianinas, flavonas, flavanas, isoflavonas, flavanonas, flavanóis, cumarinas (p. ex., na fig. 1), cromonas, di-hidrochalconas, xantonas, lenhanas (ou lignanas), estilbenos e taninos.

Outro numeroso grupo de O-glicósidos das plantas têm compostos isoprénicos como agliconas, sendo exemplos iridóides, diterpenos, saponinas triterpénicas, saponinas esteróidicas, cardenólidos (ou G. cardíacos), cucurbitacinas e raros carotenóides (p. ex., a crocina). São ainda O-glicósidos das plantas os G. cianogénicos, os glucosinolatos, os glicocalcólides e certos G. de purinas. O-glicósidos com impor-