

Nomenclatura dos Inositóis

Os inositóis podem ser arranjados em nove estereoisómeros: *scilo*, *mio*, *neo*, *epi*, D e L *quiro*, *cis*, *muco* e *allo* ([Figura 1](#)).

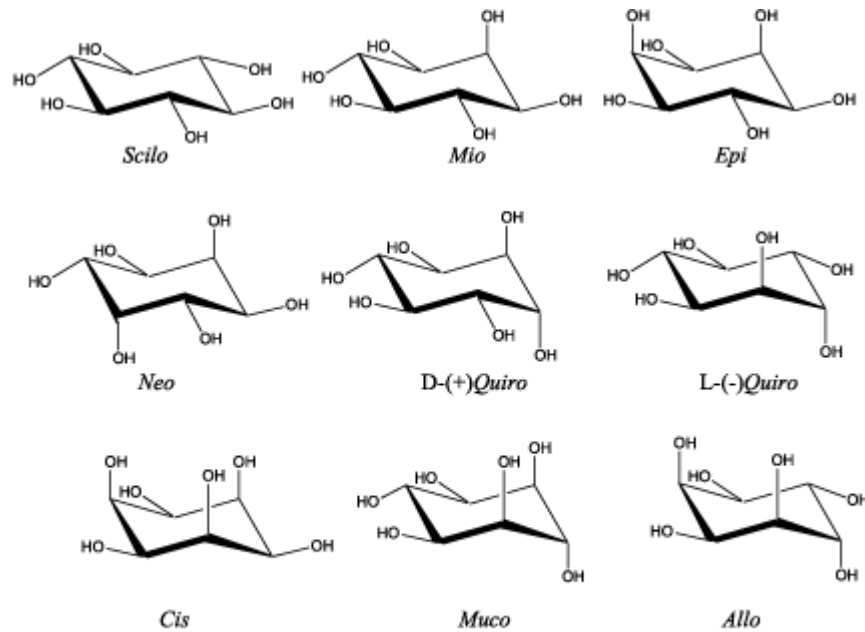


Figura 1. Estereoisômeros do inositol

Entre os isómeros mostrados na [Figura 1](#), o *mio*-inositol é o mais abundante na natureza, sendo produzido a partir da glicose. De acordo com a nomenclatura oficial, o único grupo hidroxila axial do *mio*-inositol (I) ocupa a posição C-2 na estrutura ([Figura 2](#)). A fosforilação em O-1 do *mio*-inositol leva ao 1L-*mio*-inositol 1-fosfato (II), no entanto, a fosforilação na posição O-3, altera a numeração dos átomos de carbono, invertendo C-1 com C-3, levando ao 1D-*mio*-inositol 1-fosfato (III).

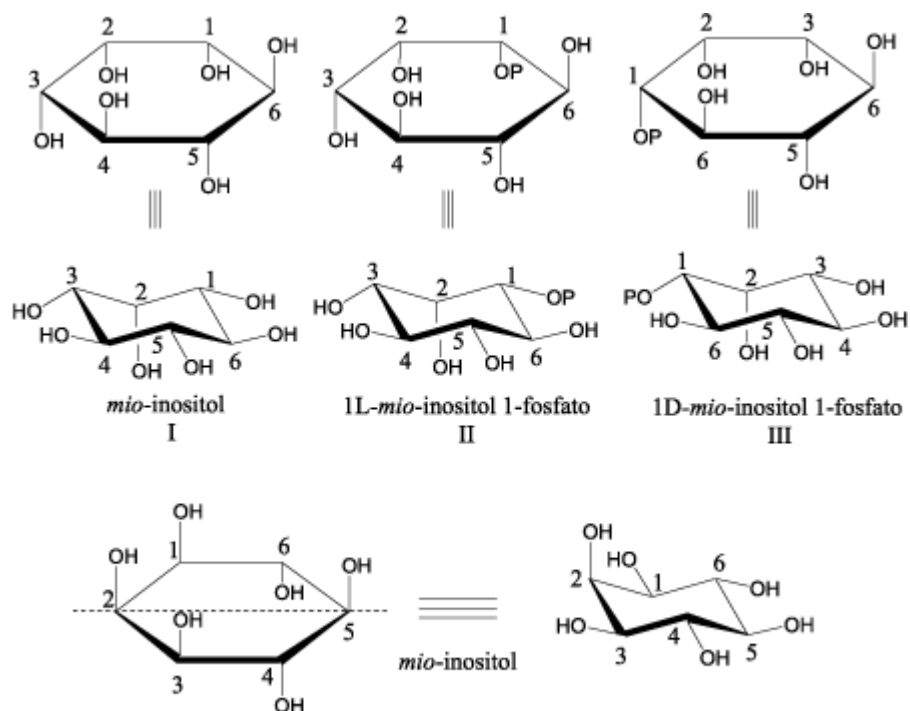


Figura 2. Nomenclatura e plano de simetria do *mio*-inositol

O *mio*-inositol é um composto *meso*, visto que apresenta um plano de simetria passando pelos átomos C-2 e C-5 ([Figura 2](#)). Toda mono-substituição nas posições 1, 3, 4 ou 6 gera, portanto, um racemato.

O símbolo Ins

O símbolo Ins é utilizado para o *mio*-inositol com configuração 1D. Caso seja de configuração L, esta deve ser previamente mencionada. A terminação P_x , em itálico, indica o número de fosforilações presentes no inositol.

Exemplo:

Ins (1,4,5) P_3 (1D-*mio*-inositol 1,4,5-trifosfato)

Ins (1,3,4,5) P_4 (1D-*mio*-inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato)

Ins (3,4) P_2 (1D-*mio*-inositol 3,4-difosfato)

A Cascata de Fosfoinosítídeos

As comunicações nos organismos superiores são necessárias para o controle do desenvolvimento das células, de suas organizações em tecidos e órgãos, de seus crescimentos e de suas multiplicações, necessárias também à coordenação de suas actividades. Num sistema de comunicação (Figura 3), um

primeiro sinal chamado "primeiro-mensageiro"¹ (hormona, factor de crescimento, etc.) é libertado e circula no meio extra-celular. O primeiro mensageiro (Ñ) é captado na superfície da célula por receptores (R) que lhe são específicos. A ocupação dos receptores, inseridos na membrana celular, dá início a eventos complexos na membrana plasmática e no interior da célula.

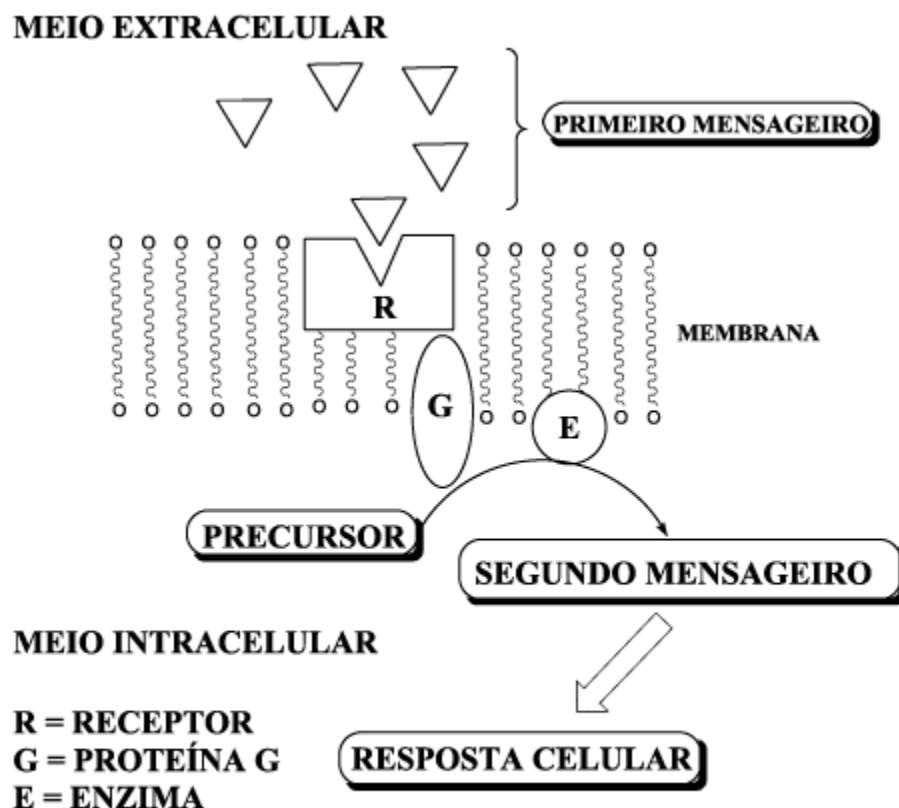


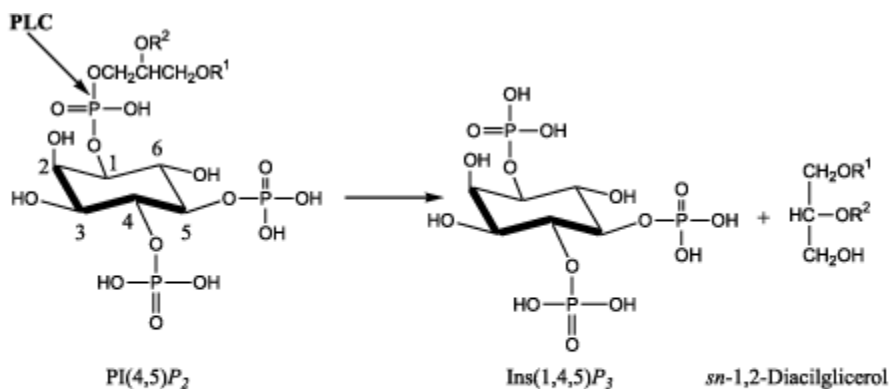
Figura 3. Mecanismo de transdução celular

Um tipo de receptor que apresenta grande importância utiliza uma classe de proteínas chamadas proteínas G. Estas estão ligadas às guaninas sendo acopladas aos canais iônicos, ou a outras enzimas, controlando a liberação de novos mensageiros intracelulares². Estas moléculas biológicas conhecidas com o nome de "segundo-mensageiro" (mensageiros

secundários) constituem a última ligação da cadeia de comunicação intracelular antes da resposta fisiológica sendo ponto de grande interesse para a compreensão dos mecanismos de transdução do sinal ([Figura 3](#)).

Em 1975, Michell³ propôs uma nova *via* de transdução de sinal, a qual foi demonstrada por Berridge e colaboradores⁴ em 1983. Porém, somente nos últimos anos surgiu uma ideia compatível com o desempenho fisiológico da cascata de fosfoinosítídeos^{5,6}.

A partir de uma estimulação induzida por um agonista, ao nível do receptor na membrana, uma proteína G ativa a fosfolipase C (PLC), a qual catalisa a hidrólise da ligação fosfodiéster do $PI(4,5)P_2$, liberando no meio intracelular dois novos segundos mensageiros: o *mio*-inositol 1,4,5-trifosfato [$Ins(1,4,5)P_3$] e o *sn*-1,2-diacilglicerol ([Figura 4](#)). Este evento dispara uma série de reacções sequenciais denominada cascata de fosfoinosítídeos ([Figura 5](#)).



R^1 e R^2 = Grupos acilas oriundos de ácidos graxos, como por exemplo ácido esteárico e araquidônico

Figura 4. Hidrólise da ligação do $PI(4,5)P_2$

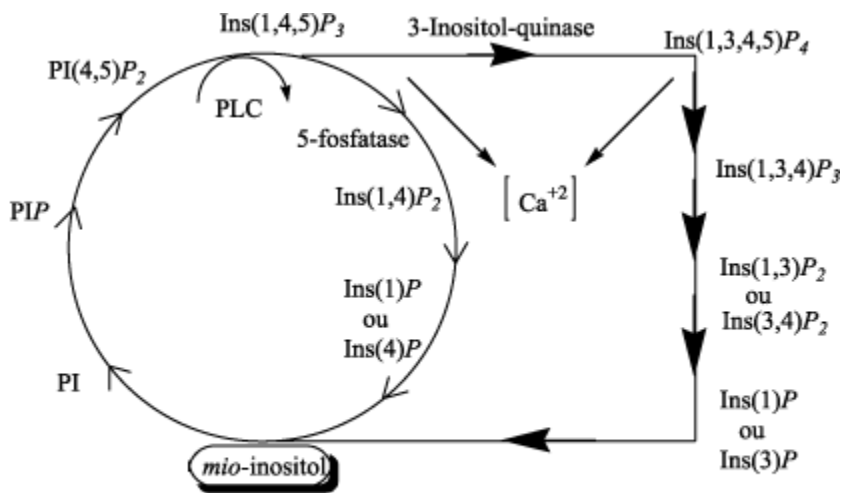


Figura 5. Cascata de fosfoinosítídeos

O controle da hidrólise do $PI(4,5)P_2$ é agora reconhecido por ser um dos mecanismos fundamentais na comunicação intercelular. Um grande número de neurotransmissores, hormonas, etc. utilizam este mecanismo de transdução/amplificação para provocar as respostas celulares.

O $Ins(1,4,5)P_3$, hidrossolúvel, liga-se a um receptor intracelular específico e mobiliza o Ca^{2+} presente no retículo endoplasmático de um grande número de sistemas celulares diferentes. Existe um certo número de substâncias que podem bloquear estes receptores e o mais poderoso já identificado é a heparina⁷. O $Ins(1,4,5)P_3$ é responsável pela regulação de numerosos processos celulares, como a secreção, o metabolismo, a contração e a proliferação.

O *sn*-1,2-diacilglicerol fica na membrana plasmática e age activando a proteína quinase C (PKC). Esta enzima estimula a fosforilação de numerosas proteínas intracelulares^{8,9}.

Metabolismo do $Ins(1,4,5)P_3$

A mobilização do Ca^{2+} pelo $Ins(1,4,5)P_3$ pode ser interrompida por duas vias metabólicas diferentes (Figura 5). Na primeira a 5-fosfatase corta o grupo fosfato em C-5 para conduzir ao *mio*-inositol 1,4-difosfato [$Ins(1,4)P_2$]. Duas outras desfosforilações sucessivas conduzem, *via* o *mio*-inositol 4-fosfato [$Ins(4)P$], ao *mio*-inositol que, por fosforilações sucessivas, é de novo transformado em $PI(4,5)P_2$.

A segunda alternativa de metabolismo é a fosforilação do $Ins(1,4,5)P_3$ em *mio*-inositol 1,3,4,5-tetrafosfato [$Ins(1,3,4,5)P_4$] pela inositol 3-quinase (Figura 5). Este último é rapidamente desfosforilado pela 5-fosfatase em *mio*-inositol 1,3,4-trifosfato [$Ins(1,3,4)P_3$], depois em *mio*-inositol 1,3 ou 3,4-difosfato e, finalmente, em *mio*-inositol, *via* diferentes monofosfatos. O $Ins(1,3,4,5)P_4$ pode ligar-se fracamente ao sítio de ligação do $Ins(1,4,5)P_3$,

mas pode ter ação na mobilização do Ca^{2+} extracelular através da membrana, quando em presença do $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$.

O $\text{Ins}(1,3,4)\text{P}_3$ ¹⁰ não estimula a captura do Ca^{2+} . Em 1987, Balla e colaboradores¹¹ mostraram a existência de uma quinase que fosforila este trifosfato em *mio*-inositol 1,3,4,6-tetrafosfato [$\text{Ins}(1,3,4,6)\text{P}_4$], depois em *mio*-inositol 1,3,4,5,6-pentafosfato [$\text{Ins}(1,3,4,5,6)\text{P}_5$]. A existência deste último e do inositol hexafosfato (ácido fítico) foi provada em diferentes tecidos de mamíferos¹².

Discussão sobre a Cascata de Fosfoinosítídeos

Apesar de numerosos estudos realizados sobre o papel do $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ e do *sn*-1,2-diacilglicerol como segundo-mensageiro no modo de transdução utilizado na cascata dos fosfoinosítídeos, nenhum mecanismo de acção ou uma relação estrutura-actividade pode ser proposto sem ambiguidade.

Sabe-se que o $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ é um mediador na liberação do Ca^{2+} intracelular, do retículo endoplasmático (RE) para o citoplasma. Ele ativa um receptor situado na membrana externa do RE e ligado a um canal de cálcio. Esta activação provoca a abertura deste último e, assim, a liberação do Ca^{2+} no citoplasma.

Sabemos também que a capacidade dos inosítóis fosfatos de provocar a liberação do cálcio depende do número e da posição destes grupos fosfatos na molécula. A presença de grupo fosfato na posição C-1 é indispensável para fazer a ligação com o receptor. Estudos feitos sobre a relação estrutura-actividade indicam que a presença de grupos fosfatos vicinais nas posições 4 e 5 do *mio*-inositol é essencial para a liberação do Ca^{2+} , como havia previsto Irvine em 1984¹³.

Tem-se igualmente evidenciado que a posição 2 no *mio*-inositol (hidroxila em axial) tem um papel particular, pois esta posição é importante para o reconhecimento dos inosítóis fosfatos por diferentes enzimas¹⁴.

A descoberta recente do fosfatidilinositol 3-fosfato e de um fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato indica que existem outros fosfoinosítídeos ainda desconhecidos.

Não se sabe qual é a importância fisiológica da transformação do $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ em diversos compostos fosforilados. Não se sabe se estes compostos têm uma actividade biológica própria ou se são somente metabólitos intermediários.

O *mio*-inositol 1,2,6-trifosfato $\text{Ins}(1,2,6)\text{P}_3$ é um produto obtido pela degradação enzimática do ácido fítico (*mio*-inositol 1,2,3,4,5,6-hexafosfato)¹⁵. Este trifosfato mostrou efeitos farmacológicos importantes em muitas patologias, como por exemplo nas complicações diabéticas secundárias, nas doenças cardiovasculares e nas inflamações crónicas tais como artrite¹⁵.