

# I Simpósio Evidências e Atualizações em Ciências Médicas - UNITRI

**Área Temática:** Ciências Médicas

## **Influência de patologias e da prática de exercícios físicos na constituição e estrutura de membranas plasmáticas**

(Pedro– Universidade Federal de Uberlândia)<sup>1</sup>  
(Lucas Cunha -Universidade Federal de Uberlândia)<sup>2</sup>

### **RESUMO**

A membrana plasmática da célula é uma estrutura importante e determinante na sua funcionalidade. Alterações físico-químicas nestas membranas podem promover disfunções celulares e causar impactos na fisiologia do organismo. Diversos são os fatores que podem promover alterações na membrana plasmática relacionados a condições patológicas ou não patológicas. Os eritrócitos são células utilizadas geralmente como modelo de estudo em estudos de análise da membrana plasmática, isto porque são células mais susceptíveis as modificações na estrutura físico-química por se localizarem na circulação sanguínea e ter seu conteúdo de colesterol na membrana relacionado com os níveis séricos deste lipídeo. Diversos estudos demonstram alterações na estabilidade das membranas de eritrócitos relacionados a patologias como câncer, diabetes, obesidade e até mesmo em condições de quebra da homeostase corporal como por efeito do exercício físico. Dessa forma nosso estudo se trata de uma revisão da literatura sobre a relação entre os exercícios físico e quadros patológicos sobre alterações na estrutura e estabilidade da membrana de eritrócitos.

**Palavras-chave:** Membrana plasmática. Hemoglobinopatias. Câncer. Obesidade. Exercícios físicos.

### **1. INTRODUÇÃO**

---

<sup>1</sup> Pedro (Estudante de graduação do curso de Biotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia e aluno de iniciação científica do Laboratório Biofísicoquímica da Universidade Federal de Uberlândia)

<sup>2</sup> Lucas (Mestre e Doutor em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia, membro pesquisador do Laboratório Biofísicoquímica da Universidade Federal de Uberlândia e Docente do Centro Universitário do Triângulo - UNITRI )

A membrana plasmática é uma estrutura fundamental para a sobrevivência celular, sendo composta por diversas moléculas, como os fosfolipídeos, os quais estão organizados em uma bicamada. Os glicolipídeos, as proteínas e o colesterol são as outras moléculas que se encontram inseridas nesta bicamada lipídica (COOPER, 2000). Os glicolipídeos, por exemplo, atuam principalmente na sinalização e interação celular, por outro lado, os constituintes proteicos são essenciais para a formação de transportadores, os quais permitem a comunicação entre a parte extracelular e a intracelular, possibilitando a passagem de íons e solutos (COOPER, 2000). Além disso, elas também são essenciais para a comunicação entre as células e o ambiente onde elas estão localizadas (COURNIA et al., 2015). De modo geral, a funcionalidade da membrana plasmática está relacionada com o seu nível fluidez, determinada, sobretudo, pelo colesterol da membrana, que está relacionado não só com a sua compressibilidade, mas também à entrada de água e a curvatura da bicamada (HARAYAMA; RIEZMAN, 2018).

Além de separar os espaços extra e intracelulares, a membrana plasmática também auxilia em outros mecanismos, como por exemplo em processos inflamatórios, uma vez que fornece moléculas de ácido araquidônico, através da ação de fosfolipases (PLAs), que resultam na formação de prostaglandinas, moléculas essenciais para a formação de processos inflamatórios (RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011). Ademais, as membranas também exercem efeitos imunológicos, já que a sua tensão mecânica, à qual é controlada pelo citoesqueleto, permite, por sua vez, a regulação da adesão, migração e ativação de células T imunológicas (ZHANG; HU; CHEN, 2021).

Dessa forma, é possível compreender que a manutenção da integridade da membrana é essencial não só para a viabilidade celular, mas também para a função celular, já que a membrana plasmática proporciona funções que vão além da simples delimitação dos espaços intra e extracelulares. Diante deste fator, existem diversas patologias que alteram a sua estrutura, o que provoca diferentes efeitos adversos.

## **2. DOENÇAS QUE AFETAM A ESTRUTURA DA MEMBRANA PLASMÁTICA**

### **2.1 HEMOGLOBINOPATIAS**

Em hemácias, a membrana é constituída por uma estrutura bidimensional onde se tem não apenas o citoesqueleto, mas também a bicamada lipídica. Dentre uma das suas principais peculiaridades, está sua alta flexibilidade, isto porque estas células não apresentam organelas ou filamentos em seu interior (KUYPERS; CAPPELLINI; VICHINSKY, [s.d.]). Essa formação estrutural permite, portanto, que este conjunto celular realize o transporte gases, como o oxigênio, para diferentes partes do corpo, fenômeno este, que é facilitado para grande capacidade de deformidade de sua membrana que permite que as hemácias circulem até mesmo em pequenos capilares (HUISJES et al., 2018).

Um dos possíveis eventos que alteram a conformação da membrana do eritrócito é a doença conhecida como anemia falciforme, à qual é caracterizada, primordialmente, pelo desenvolvimento de hemácias em forma de foice, as quais perdem a capacidade de circular adequadamente e, portanto, são precocemente destruídas (LIU et al., 1996; V. P. DI NUZZO; F. FONSECA, 2004). Acredita-se que a constante lise dos eritrócitos pode resultar em uma liberação excessiva do grupo heme que, por sua vez, promove uma regulação aumentada das moléculas de adesão como ICAM-1, selectinas e fibronectinas, as quais apresentam um

importante papel não só no recrutamento de neutrófilos, mas também na ampliação dos processos de oclusão dos vasos (WILLIAMS; THEIN, [s.d.]).

Nessa patologia, há uma substituição de uma timina por uma adenina no códon de número 6 do éxon 1 do cromossomo 11. Esse processo leva à expressão de valina ao invés de ácido glutâmico, fenômeno, este, que promove a formação de uma hemoglobina defectiva que, como consequência, altera a estrutura normal de disco bicôncavo das hemácias (CAMPOS, [s.d.]). Devido a este fenômeno, os lipídeos e as proteínas constituintes das membranas dos eritrócitos sofrem alterações como, por exemplo, a perda da função de diversos canais iônicos (KATO et al., 2018)

## **2.2 OBESIDADE**

O acúmulo excessivo de gordura corporal pode configurar quadros conhecidos como obesidade. Considerada uma doença, a obesidade está associada a alterações não só em processos metabólicos, mas também nos respiratórios e locomotores, o que compromete não só a vida do doente, mas também das pessoas de seu convívio (TAVARES; NUNES; SANTOS, 2010). Comum em mais de dois bilhões de adultos, essa doença é considerada de caráter epidêmico e, apesar dos esforços para diminuir a sua incidência, ela continua aumentando a nível mundial (DE CARVALHO MELO et al., 2020).

Por ser uma doença multifatorial, a obesidade pode se desenvolver a partir de vários processos, dentre eles temos a interação de fatores alimentares, predisposições genéticas, bem como o próprio comportamento humano (de Carvalho Melo et al., 2020). Em relação aos fatores genéticos, o fenômeno da obesidade pode ser compreendido através de duas classificações: a obesidade monogênica e a poligênica, onde a principal diferença está no fato de que a obesidade monogênica está associada a mutações gênicas específicas e a poligênica a herança multifatorial (LOOS; YEO, 2022; PORTELA PAZ et al., 2017).

Assim como nas patologias que alteram o funcionamento dos eritrócitos, o aumento do consumo de ácidos graxos saturados advindos do desenvolvimento do quadro de obesidade pode gerar alterações na membrana plasmática das células. Essa alteração advém da redução da atividade das desaturases que ocorre devido aos processos adaptativos gerados pela ingestão excessiva dos ácidos graxos saturados (PEREIRA; DE FRANCISCHI; LANCHI, 2003). Este cenário, promove o aumento da quantidade destes compostos nas membranas plasmáticas o que, por sua vez, influencia em processos como alterações nas bombas de sódio e potássio, no transporte de elétrons em mitocôndrias e na permeabilidade e transporte celular (PEREIRA; DE FRANCISCHI; LANCHI, 2003).

## **2.3 DIABETES**

A diabetes mellitus é uma das principais doenças metabólicas que existem no mundo, esse distúrbio ocorre em cerca de 7,6% da população dentre 30 e 69 anos, sendo, também, muito comum em idosos, devido, principalmente, às alterações fisiológicas do envelhecimento, o que aumenta, por sua vez, a predisposição do desenvolvimento do quadro por essa parcela da

população (GROSS et al., 2002; RIBEIRO et al., [s.d.]). A diabetes é uma doença caracterizada pela ausência/falta de insulina e ou a perda da capacidade da mesma de garantir o correto funcionamento do metabolismo da glicose e, portanto, provoca um aumento da glicemia devido às elevadas concentrações de glicose no sangue.

Esse distúrbio metabólico pode ser dividido em dois tipos: a diabetes melitus tipo 1 e a diabetes melitus tipo 2. A primeira está relacionada a alterações genéticas que impactam na ação do sistema autoimune que, por sua vez, age destruindo as células pancreáticas que são responsáveis pela produção de insulina e, dessa forma, indivíduos que apresentam essa patologia devem fazer a utilização diária de insulina exógena (SCOPEL CARNEIRO et al., [s.d.]). Por outro lado, a diabetes melitus tipo 2 é caracterizada por dois principais fatores: a secreção de insulina defectiva pelas células  $\beta$ -pancreáticas e a incapacidade dos tecidos sensitivos à insulina de responder à este hormônio (GALICIA-GARCIA et al., 2020). Diferentemente da diabetes do tipo 1, a segunda está mais relacionada com estilo de vida e, dessa forma, pode ser desencadeada, por exemplo, por casos de obesidade.

Em adição, assim como nas hemoglobinopatias, a diabetes também promove alterações nas membranas plasmáticas das células. Em indivíduos diabéticos, observa-se não só um aumento da rigidez da membrana plasmática, mas também uma diminuição de sua fluidez. Parte desse fenômeno está associado ao fato de que as membranas plasmáticas das células de pacientes diabéticos apresentam grandes quantidades de lipídeos que promovem um aumento da rigidez. Dentre eles temos o colesterol e os ácidos graxos saturados que, quando juntos diminuem a fluidez da membrana (PILON, 2016).

## 2.4 CÂNCER

Responsável por um dos maiores índices de morte causados por doenças, o câncer é um dos principais problemas de saúde que afetam o homem (HASSANPOUR; DEGHANI, 2017). Esse quadro patológico é causado, em suma, pelo aumento da proliferação descontrolada de células que, por sua vez, estão presentes em diversos tecidos e órgãos (RASTOGI, 2006), o que pode, dependendo da gravidade, gerar inicialmente dores e posteriormente, quando em estágios mais avançados, a perda da função dos órgãos (KOO et al., 2020). Em adição, o câncer pode ser dividido em dois tipos, os malignos e os benignos, os primeiros são caracterizados por sua capacidade metastática, ou seja, tem a habilidade de migrar para tecidos adjacentes através dos sistemas vasculares. Por outro lado, os tumores benignos são aqueles que estão confinados em seu local de origem e, portanto, desenvolvem casos onde o seu controle e tratamento apresentam maiores taxas de sucesso (RASTOGI, 2006).

As causas para a formação dos tumores são diversas, porém, em sua maioria, os processos neoplásicos são causados devido à um acúmulo de mutações sucessivas em genes importantes que, por sua vez, geram uma proliferação celular descontrolada (HASSANPOUR; DEGHANI, 2017). Dessa forma, o contato com substâncias ou condições que favorecem tal processo podem precipitar a aparecimento do câncer como, por exemplo, a exposição à radiação ultravioleta que pode causar danos diretos a célula e, conseqüentemente ao seu DNA, causando mutações (NARAYANAN; SALADI; FOX, [s.d.]).

Além de promover uma alta proliferação celular, o desenvolvimento de quadros neoplásicos pode levar a alterações celulares de caráter estrutural, principalmente em relação a membrana plasmática. Como uma das principais características de células tumorais é o

desenvolvimento de processos metastáticos, fica evidente que a movimentação dessas células para outros tecidos depende de uma maior fluidez da membrana. Portanto, em células cancerígenas as membranas plasmáticas sofrem certas alterações para aumentar sua fluidez (SOK et al., 2002). Tal processo ocorre devido a diminuição da quantidade de colesterol presente na membrana plasmática que decorre não só pela alta taxa de consumo de colesterol sérico, o qual é promovido pelo alto gasto energético resultante do processo de divisão constante das células, mas também ao desprendimento de vesículas que contém uma alta proporção de colesteróis e fosfolipídeos (SOK; Ĩ ENTJURC; SCHARA, [s.d.]).

## 2.5 EXERCÍCIOS FÍSICOS

A manutenção de uma boa qualidade de vida é um fator de extrema importância para o desenvolvimento saudável e equilibrado do corpo humano e a realização de exercícios físicos representa uma ótima alternativa para garantir esse estado de homeostase corporal. Além de representar uma ótima forma de lazer, a prática regular de exercícios físicos promove benefícios que vão desde a melhora da autoestima à fatores clínicos, como a melhora do perfil lipídico corporal. Tais fenômenos, quando juntos promovem, não só o aumento da produtividade, mas também do desempenho, fatores que têm um grande impacto sobre o cotidiano (SILVA et al., 2010). Em adição, a prática de exercícios físicos também promove alterações a nível celular, as quais influenciam diversas estruturas celulares e, dentre elas, a membrana plasmática. Uma das grandes responsáveis por estes processos são as espécies reativas de oxigênio (ROS) que são produzidas durante o exercício. Essas espécies são capazes de passar através da membrana plasmática, o que resulta em danos em sua estrutura (DE LA HABA et al., 2013).

Em eritrócitos, por exemplo, as ações dos ROS promovem não só uma diminuição na fluidez de membrana, mas também alterações nos estados conformacionais das proteínas que a compõe, este último processo pode estar associado à oxidação de grupos tióis presentes na superfície da proteína que, por sua vez, promovem um fenômeno de agregação proteica que resulta na alteração de suas atividades. Apesar da perda de fluidez, esses processos são considerados vantajosos, já que promovem um aumento do “turn over” dessas células, o que gera eritrócitos jovens. As quais são mais eficientes no transporte de oxigênio (BRZESZCZYNSKA et al., 2008).

Em adição, a influência dos exercícios em indivíduos com diabetes também é notável. Conforme mencionado anteriormente, a ação da insulina se encontra comprometida, seja por processos genéticos, seja pela produção de insulina defectiva. Esses fenômenos promovem uma diminuição da captação da glicose, já que a translocação mediada pela insulina dos transportadores GLUT 4, os quais são os principais captadores de glicose, é afetada (MACHADO; SCHAAN; SERAPHIM, [s.d.]). Com a prática de exercícios, tem-se uma pequena alteração na estrutura das membranas, uma vez que a taxa de translocação dos GLUT 4 para estes locais e, conseqüentemente, a obtenção de glicose por parte das células musculares aumentam (FLORES-OPAZO; MCGEE; HARGREAVES, 2020). Tal fator pode ser explicado devido ao fato de que processos contínuos e repetitivos de contração muscular, obtidos durante o exercício, promovem um quadro de estresse que, por sua vez, leva à fosforilação de AMPK que resulta, ao final do processo, na translocação do GLUT 4 novamente para a membrana, alterando, portanto, a sua estrutura (PEREIRA et al., 2017).

### 3. CONCLUSÃO

Deste modo é possível perceber que a membrana plasmática é uma estrutura de grande importância para as células, pois elas desempenham inúmeros processos que permitem não só a comunicação entre a região extracelular e intracelular, mas também a manutenção das funções celulares. Apesar deste fator essencial, elas são passíveis de várias modificações negativas que podem ser causadas por diversos processos como, por exemplo, a alteração da composição lipídica que resulta na diminuição da fluidez, influência de espécies reativas de oxigênio que podem causar a ruptura da membrana e até mesmo alterações em transportadores, como em diabéticos, onde o transporte do GLUT 4 para a membrana é afetado.

Entretanto, apesar de existirem diversos procedimentos que afetam negativamente a bicamada lipídica celular, é importante mencionar que algumas situações podem gerar um aumento da estabilidade e integridade da membrana, como a simples prática de exercícios. Portanto, manter uma rotina saudável e regular pode promover alterações positivas em membranas de diversos tipos celulares. Ademais, a influência da prática de exercícios em estruturas celulares pode ser ainda maior e, dessa maneira, ela representa uma área de estudo muito importante que pode afetar diferentes condições e doenças.

### 4. REFERÊNCIAS

BRZESZCZYNSKA, Joanna et al. Structural alterations of erythrocyte membrane components induced by exhaustive exercise. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 33, n. 6, p. 1223-1231, 2008.

CAMPOS, P. A. C. et al. Anemia falciforme: aspectos moleculares e fisiopatológicos. **Cadernos UniFOA**, v. 7, n. 1 Esp, p. 81-81, 2012.

COOPER, Geoffrey M.; ADAMS, Kenneth W. **The cell: a molecular approach**. Oxford University Press, 2023.

COURNIA, Zoe et al. Membrane protein structure, function, and dynamics: a perspective from experiments and theory. **The Journal of membrane biology**, v. 248, p. 611-640, 2015.

MELO, Silvia Pereira da Silva de Carvalho et al. Overweight and obesity and associated factors in adults in a poor urban area of Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

DE LA HABA, Carlos et al. Effect of oxidative stress on plasma membrane fluidity of THP-1 induced macrophages. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1828, n. 2, p. 357-364, 2013.

FLORES-OPAZO, Marcelo; MCGEE, Sean L.; HARGREAVES, Mark. Exercise and GLUT4. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 48, n. 3, p. 110-118, 2020.

GALICIA-GARCIA, Unai et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GROSS, Jorge L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 16-26, 2002.

HARAYAMA, Takeshi; RIEZMAN, Howard. Understanding the diversity of membrane lipid composition. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 19, n. 5, p. 281-296, 2018.

HASSANPOUR, Seyed Hossein; DEHGHANI, Mohammadamin. Review of cancer from perspective of molecular. **Journal of cancer research and practice**, v. 4, n. 4, p. 127-129, 2017.

HUISJES, Rick et al. Squeezing for life—properties of red blood cell deformability. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 656, 2018.

KATO, Gregory J. et al. Sick cell disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-22, 2018.

KOO, Minjoung Monica et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 1, p. 73-79, 2020.

KUYPERS, Frans A. Membrane lipid alterations in hemoglobinopathies. **ASH Education Program Book**, v. 2007, n. 1, p. 68-73, 2007.

LIU, Shih-Chun et al. Red cell membrane remodeling in sickle cell anemia. Sequestration of membrane lipids and proteins in Heinz bodies. **The Journal of clinical investigation**, v. 97, n. 1, p. 29-36, 1996.

LOOS, Ruth JF; YEO, Giles SH. The genetics of obesity: from discovery to biology. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 2, p. 120-133, 2022.

MACHADO, Ubiratan Fabres; SCHAAN, Beatriz D.; SERAPHIM, Patrícia M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 177-189, 2006.

NARAYANAN, Deevya L.; SALADI, Rao N.; FOX, Joshua L. Ultraviolet radiation and skin cancer. **International journal of dermatology**, v. 49, n. 9, p. 978-986, 2010.

PEREIRA, Luciana O.; FRANCISCHI, Rachel P. de; LANCHETA JR, Antonio H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 111-127, 2003.

PEREIRA, Rodrigo Martins et al. Molecular mechanisms of glucose uptake in skeletal muscle at rest and in response to exercise. **Motriz: revista de educação física**, v. 23, p. e101609, 2017.

PILON, Marc. Revisiting the membrane-centric view of diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 167, 2016.

PAZ, Carolina Portela et al. Obesidade: considerações sobre os fatores genéticos. **REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE-RICS**, v. 4, n. 2, 2017.

RIBEIRO, Diego Rislei et al. Prevalência de diabetes mellitus e hipertensão em idosos. **Revista artigos.com**, v. 14, p. e2132-e2132, 2020.

RICCIOTTI, Emanuela; FITZGERALD, Garret A. Prostaglandins and inflammation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 31, n. 5, p. 986-1000, 2011.

CARNEIRO, Adriane Scopel et al. Diabetes Mellitus tipo 1: classificação, diagnóstico e metas de tratamento. 2022.

SILVA, Rodrigo Sinnott et al. Atividade física e qualidade de vida. **Ciência & saúde coletiva**, v. 15, p. 115-120, 2010.

SOK, Miha et al. Cell membrane fluidity and prognosis of lung cancer. **The Annals of thoracic surgery**, v. 73, n. 5, p. 1567-1571, 2002.

SOK, Miha; ŠENTJURC, Marjeta; SCHARA, Milan. Membrane fluidity characteristics of human lung cancer. **Cancer letters**, v. 139, n. 2, p. 215-220, 1999.

TAVARES, Telma Braga et al. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 3, p. 359-66, 2010.

DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p. 347-354, 2004.

WILLIAMS, Thomas N.; THEIN, Swee Lay. Sickle cell anemia and its phenotypes. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 19, p. 113-147, 2018.

ZHANG, Tongtong; HU, Wei; CHEN, Wei. Plasma membrane integrates biophysical and biochemical regulation to trigger immune receptor functions. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 613185, 2021.