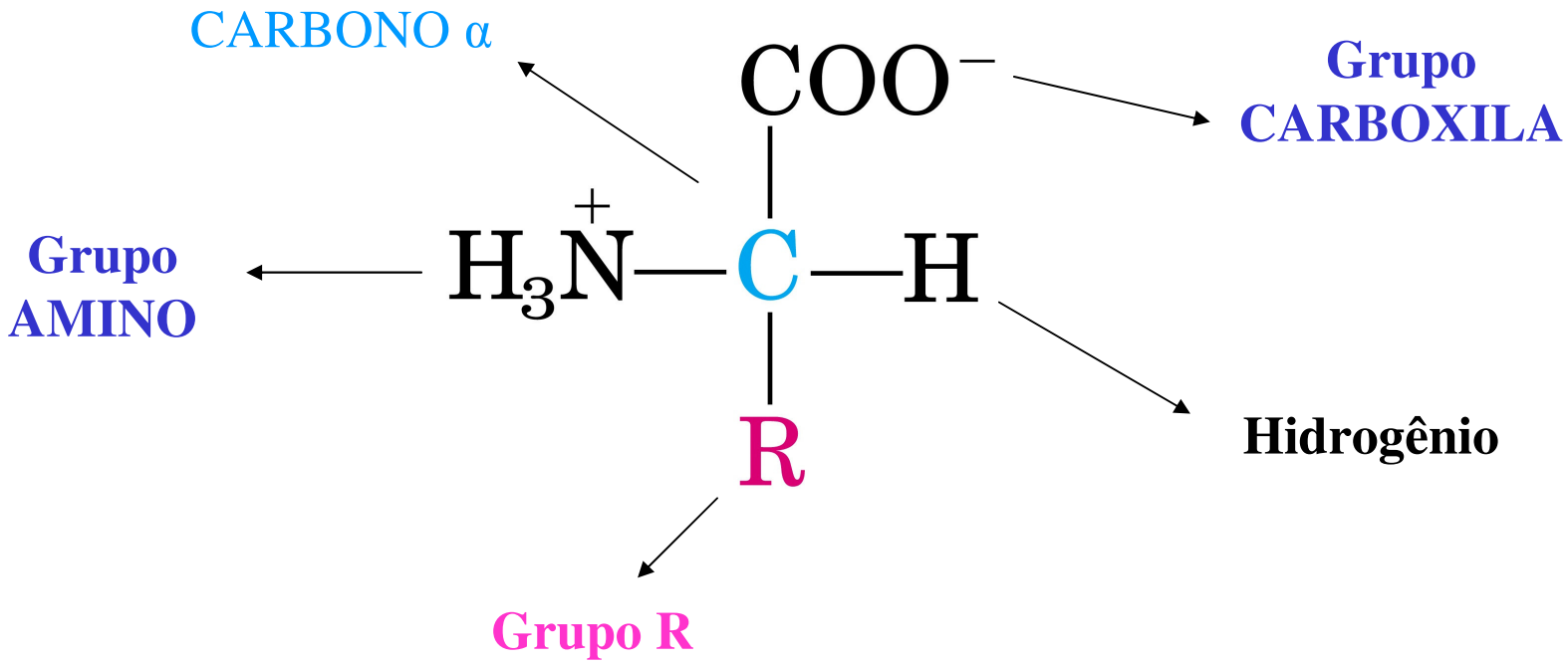
AMINOÁCIDOS

Todas as proteínas são compostas por aminoácidos

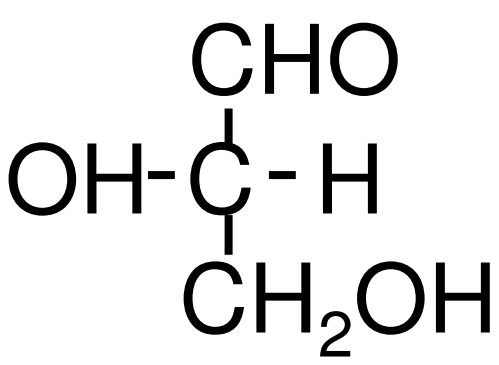
- 20 aminoácidos (padrão, primários ou normais)
- Todos apresentam um grupo AMINO e um grupo CARBOXILA ligados ao mesmo átomo de carbono – CARBONO α
- Exceto para a glicina, o carbono α é assimétrico, ligado a 4 grupos diferentes:



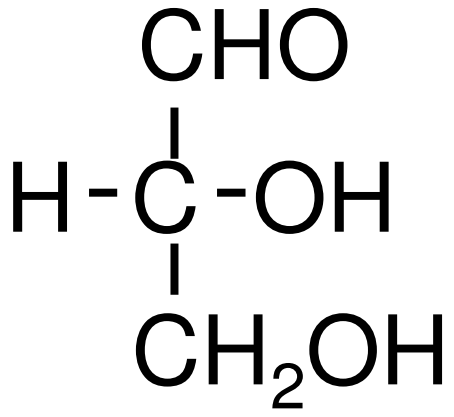
Isomeria

Estrutura dos Aminoácidos → Comparada → Estrutura do Gliceraldeído

Convenção de Fisher (1891)



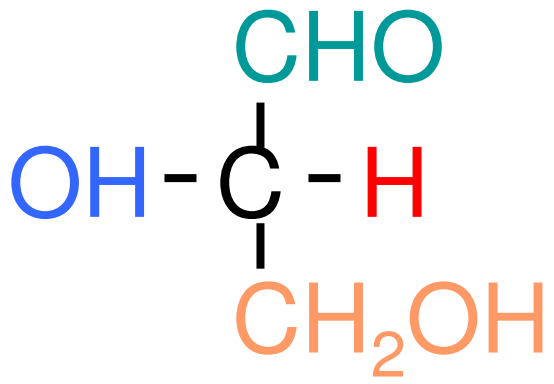
L-Gliceraldeído



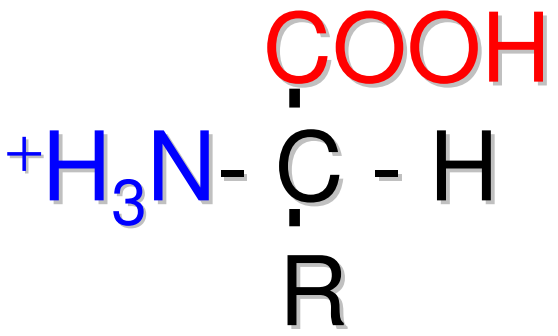
D-Gliceraldeído

Estereoisômeros ou Enantiômeros

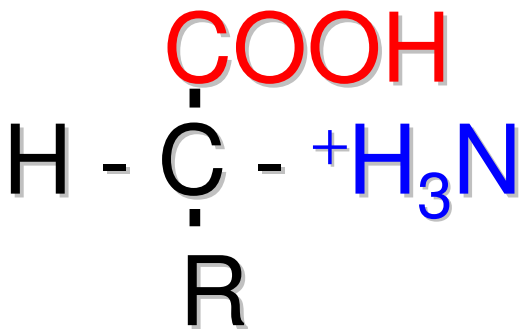
Isomeria



L- Gliceraldeído

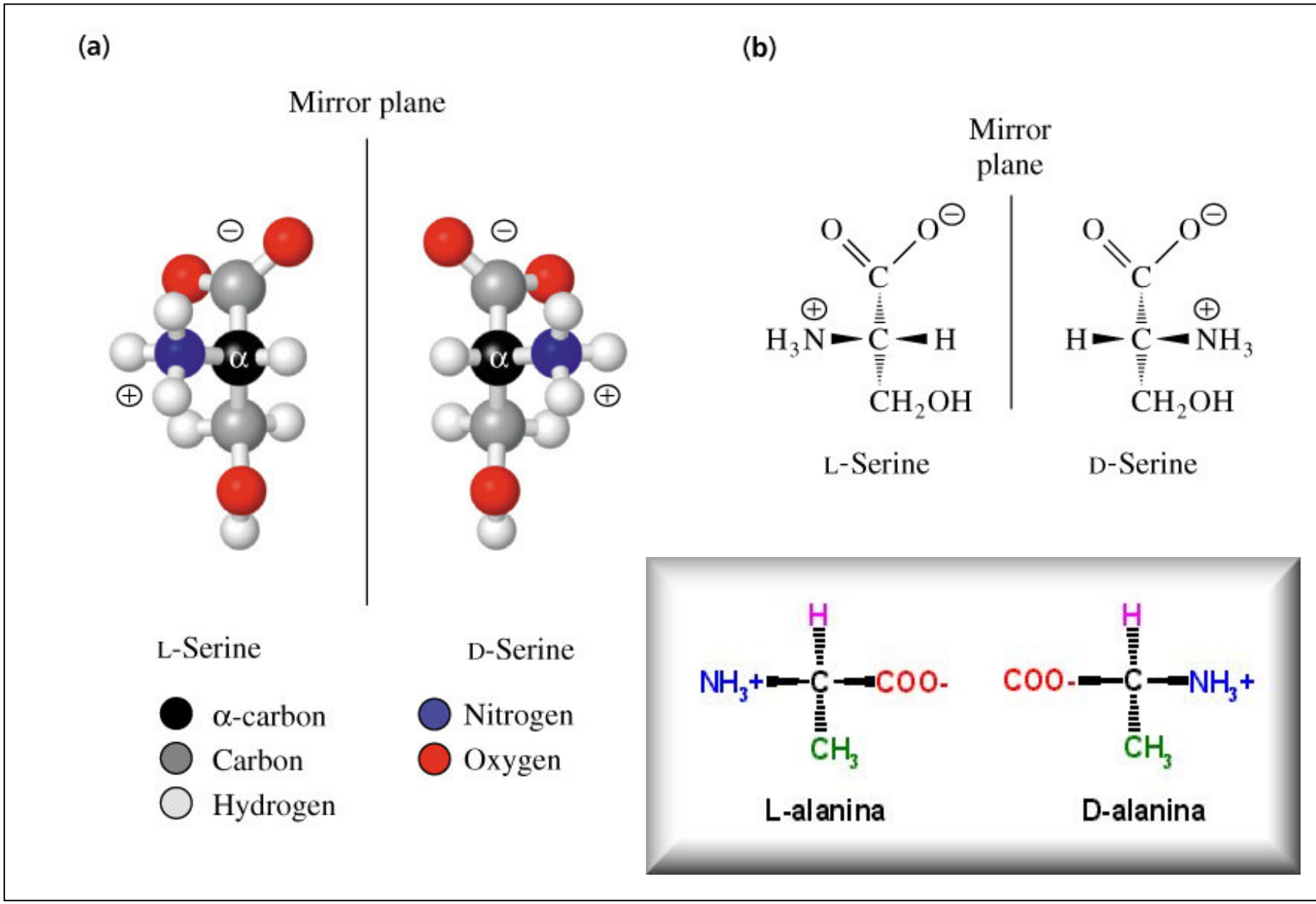


L-aminoácido

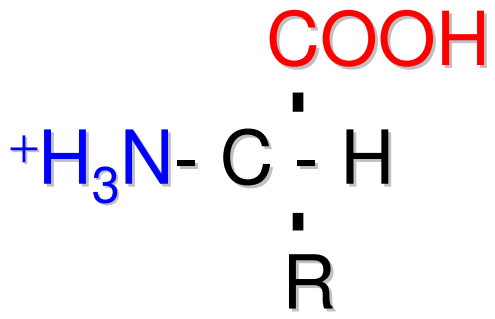


D-aminoácido

Isomeria

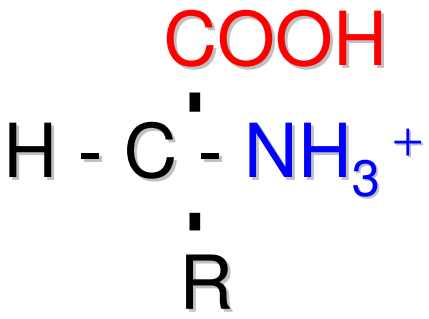

(a)
Mirror plane
L-Serine
D-Serine
α-carbon
Carbon
Hydrogen
Nitrogen
Oxygen
(b)
Mirror plane
L-Serine
D-Serine
L-alanina
D-alanina

Ocorrência dos isômeros



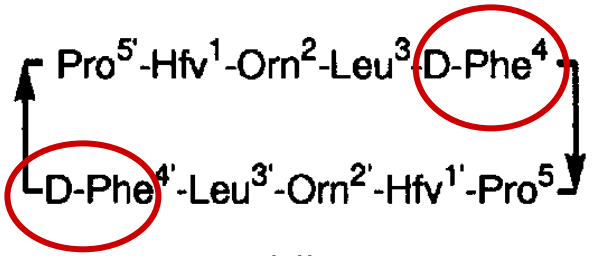
L-aminoácido

Maioria da proteínas



D-aminoácido

Alguns antibióticos e em peptídios presentes em bactérias

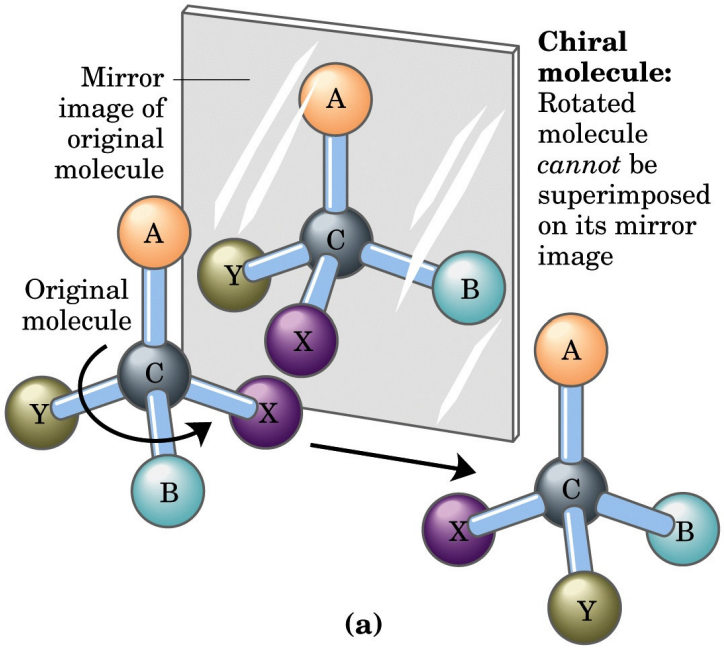


Gramicidina S
Antibiótico de *Bacillus brevis*

Isomeria

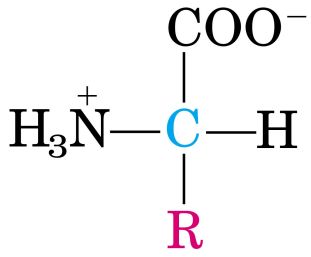
Aminoácidos → Moléculas assimétricas → Oticamente ativas

Moléculas não sobreponíveis = imagens especulares
Física e quimicamente indistinguíveis
Giram o plano de luz polarizada em direções opostas



CLASSIFICAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS

O papel que os aminoácidos desempenham nas proteínas está relacionado às propriedades químicas dos radicais



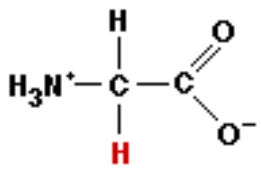
APOLARES (hidrofóbicos)

- Alifáticos — **GRUPO I**
- Aromáticos — **GRUPO I**
- Contém enxofre — **GRUPO I**

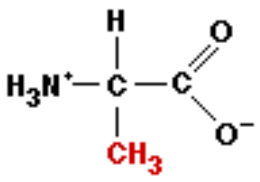
POLARES (hidrofílicos)

- Polares Não-Carregados — **GRUPO II**
- Polares com carga negativa (ácidos) — **GRUPO III**
- Polares com carga positiva (básicos) — **GRUPO III**

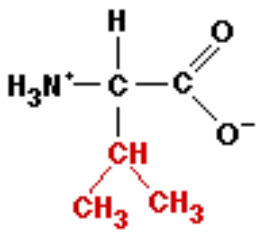
AMINOÁCIDOS APOLARES



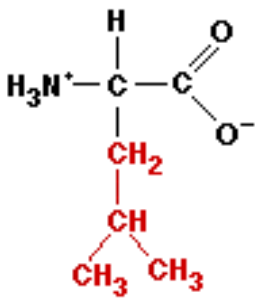
Glycine (Gly)



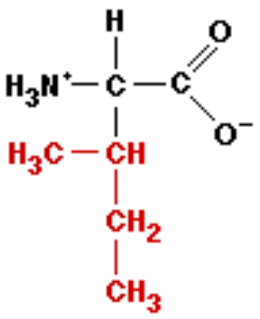
Alanine (Ala)



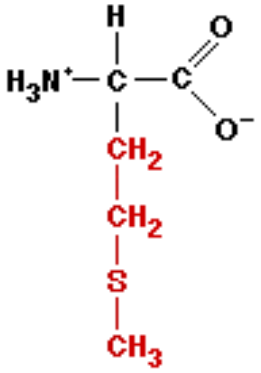
Valine (Val)



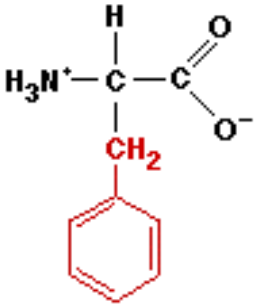
Leucine (Leu)



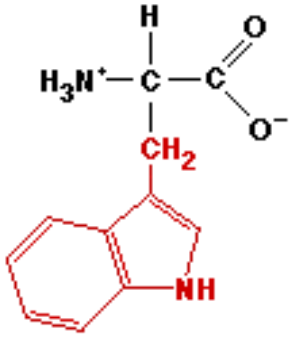
Isoleucine (Ile)



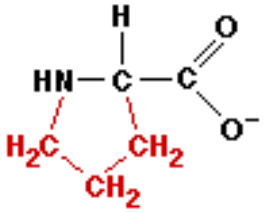
Methionine (Met)



Phenylalanine (Phe)

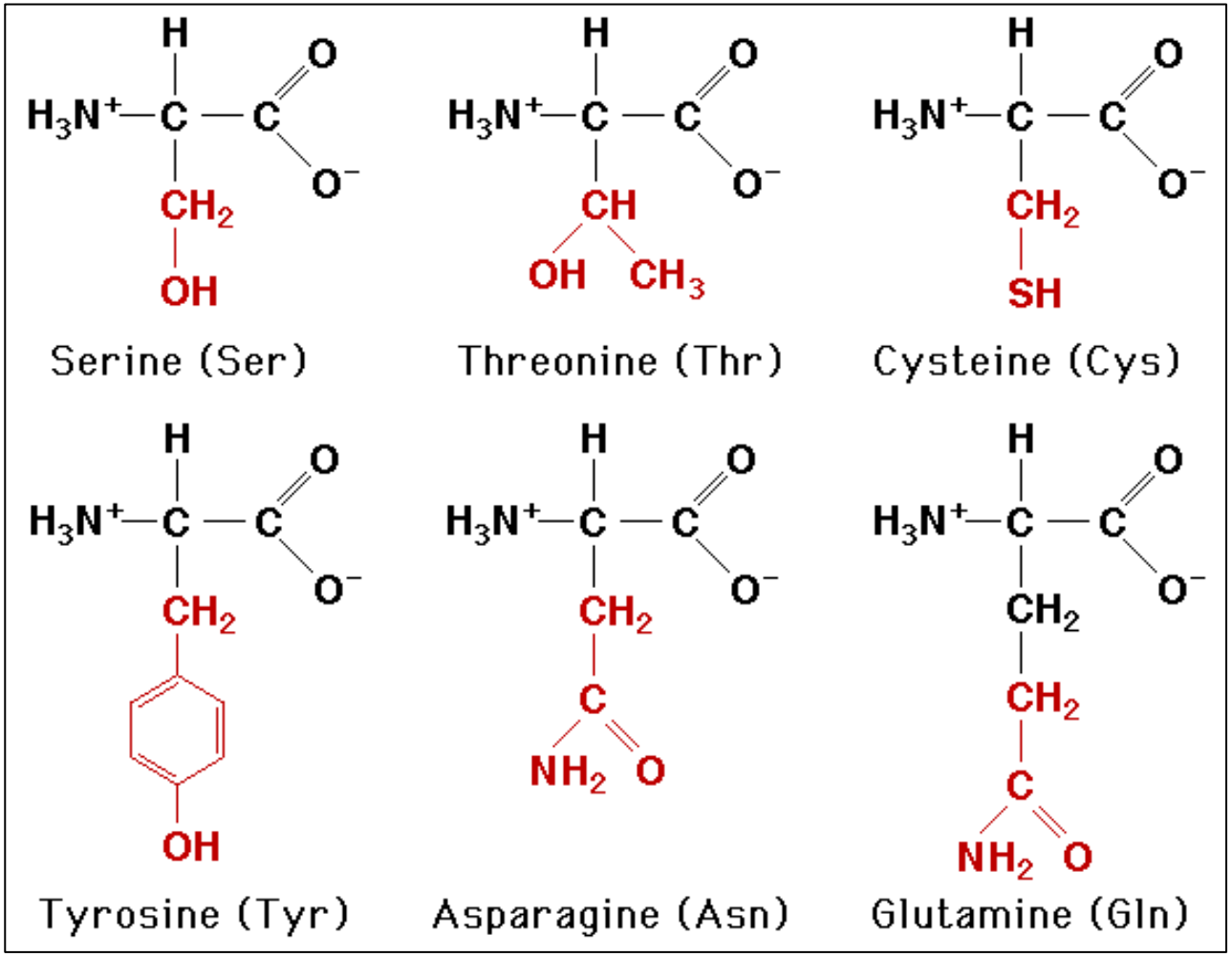


Tryptophan (Trp)

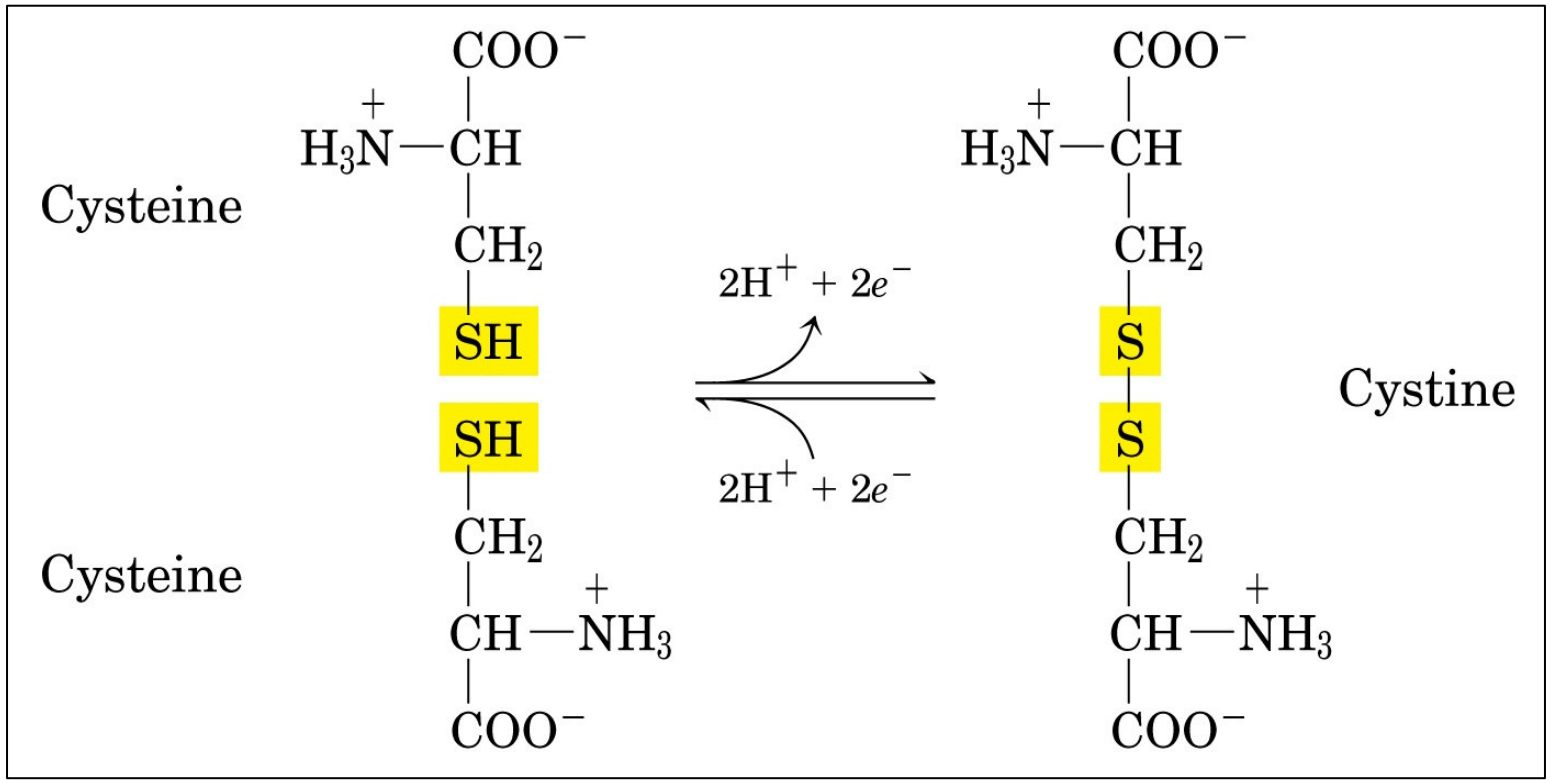


Proline (Pro)

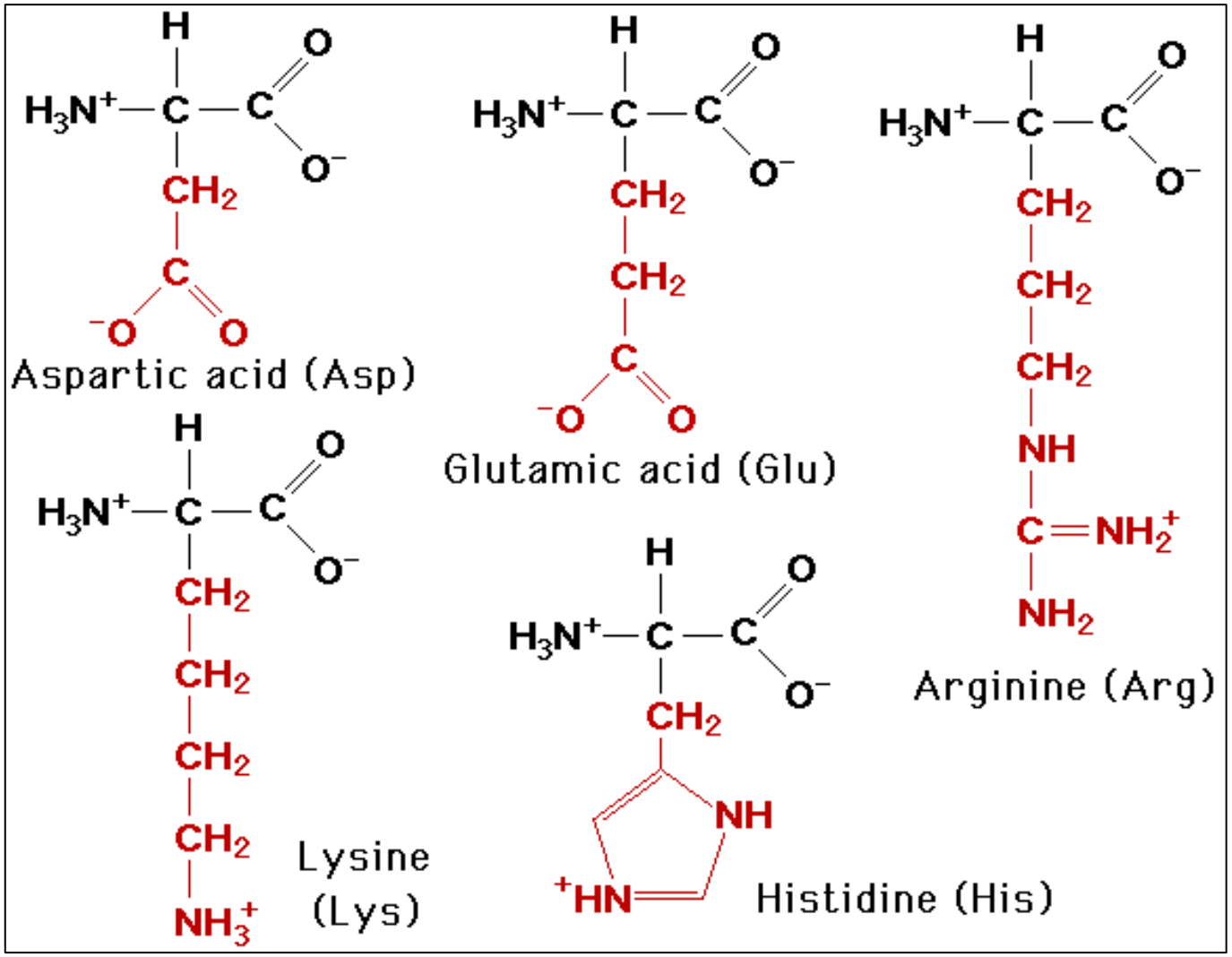
AMINOÁCIDOS POLARES NÃO-CARREGADOS



ESTRUTURA DA CISTINA



AMINOÁCIDOS POLARES CARREGADOS



AMINOÁCIDOS NÃO-PADRÃO

- Também denominados não-primários ou incomuns
- São derivados dos aminoácidos padrão, geralmente após a cadeia polipeptídica ter sido sintetizada.
- As modificações incluem adição de pequenos grupos químicos: OH, CH_3, COOH, entre outros.

- Exemplos:

  - 4-hidroxiprolina: derivado da prolina com uma hidroxila no carbono 4
  - 5-hidroxilisina: derivado da lisina com uma hidroxila no carbono 5

  } Colágeno

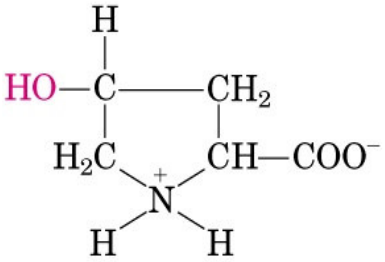
  - N-metilisina: derivado da lisina com um grupo metil ligado ao grupo amina: encontrdo ma miosina, proteína contrátil dos músculos

  - γ-carboxiglutamato: encontrado na protrombina, proteína impostante na coagulação sanguínea.

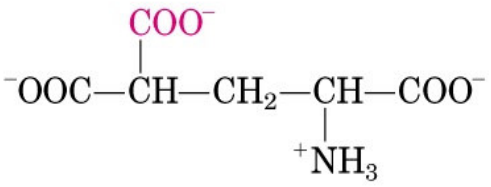
  - Desmosina: um derivado com quatro resíduos de lisina encontrado na elastina

  - Selenocisteína: um átomo de selênio encontrado no lugar da hidroxila da serina: encontrado em algumas enzimas

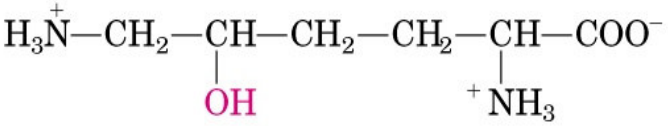
AMINOÁCIDOS NÃO-PADRÃO



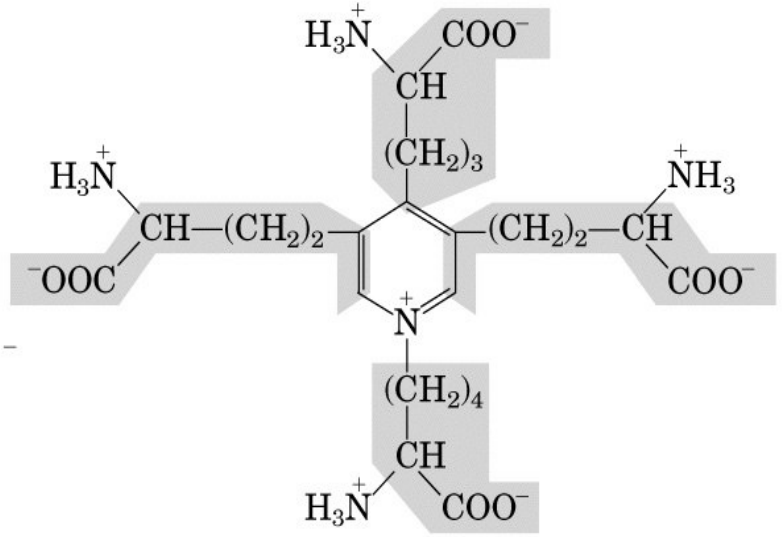
4-Hydroxyproline



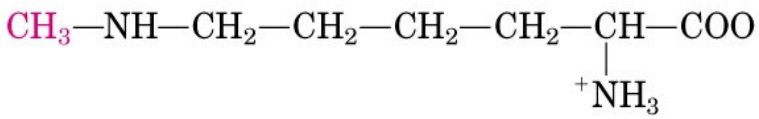
γ-Carboxyglutamate



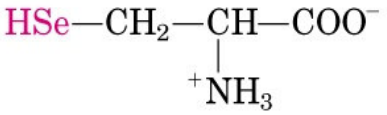
5-Hydroxylysine



Desmosine



6-*N*-Methyllysine



Selenocysteine

(a)

AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS

São aminoácidos que não são sintetizados pelo corpo e que precisam ser adquiridos na dieta. Para o homem os aminoácidos essenciais são 8:

Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Lisina (Lys), metionina (Met), Fenilalanina (Phe), Treonina (Thr), Triptofano (Trp) e Valina (Val)

AMINOÁCIDOS NÃO-PROTEÍCOS

São encontrados nas células desempenhando muitas funções, mas nunca são encontrados fazendo parte das proteínas. Exemplos:

Ornitina, Citrulina } Participam do ciclo da uréia

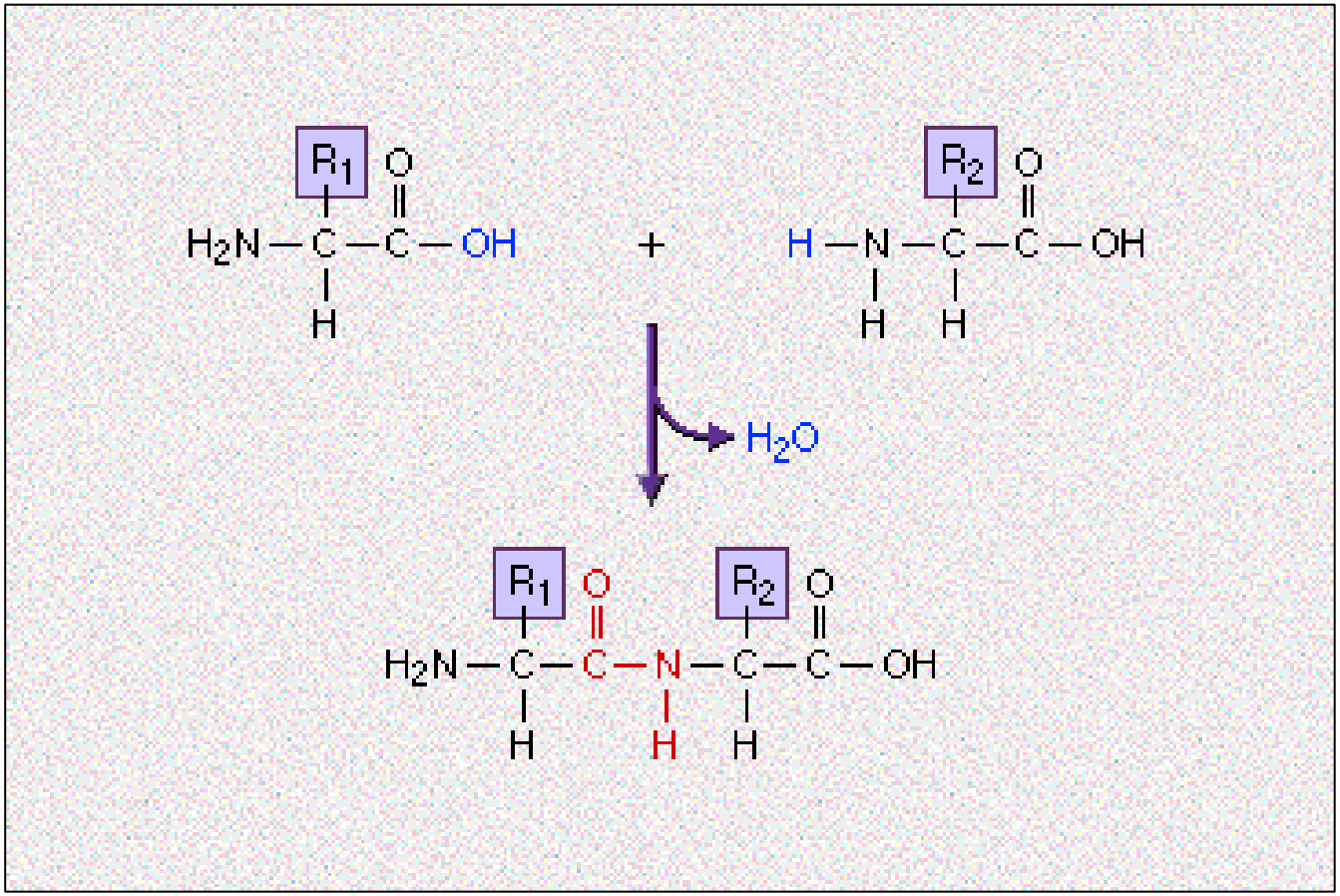
Homocisteína: intermediário no metabolismo dos aminoácidos

Abreviaturas dos Aminoácidos

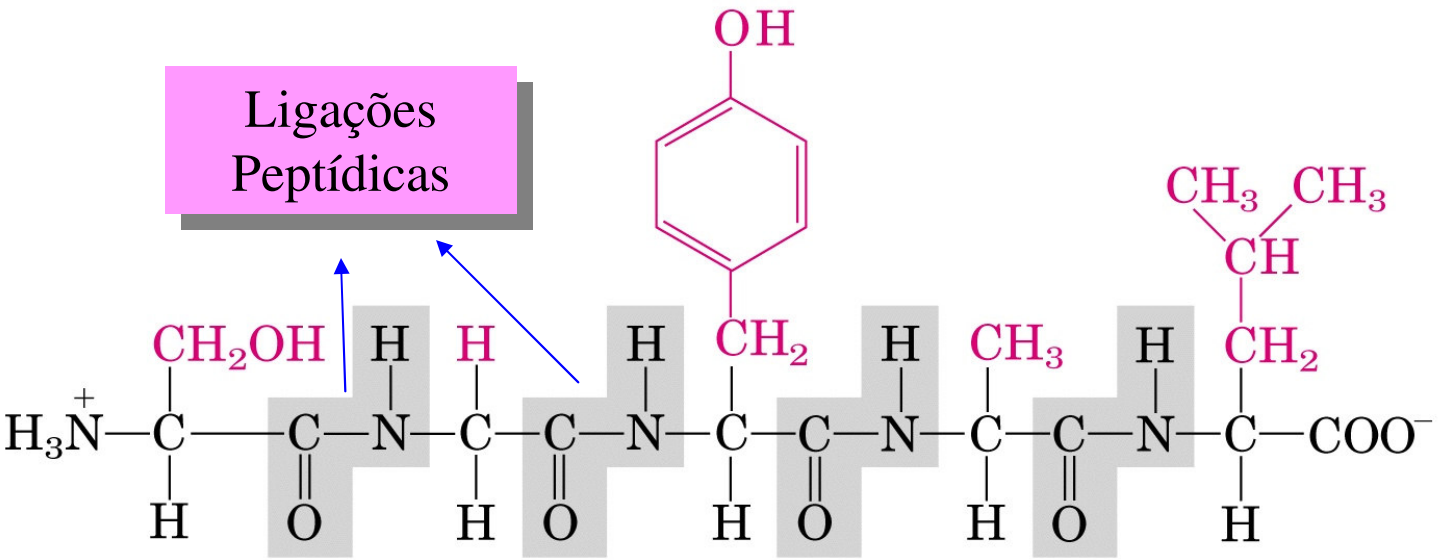
Aminoácido	Abreviaturas	
	Três letras	Uma letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Asparato	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Fenilalanina	Phe	F
Glutamato	Glu	E
Glutamina	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptofano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

PEPTÍDIOS E PROTEÍNAS

- Proteínas são polímeros compostos de **aminoácidos**
- **Ligação peptídica:** ligação covalente entre aminoácidos para formar os peptídios e proteínas



Estrutura de um pentapeptídio



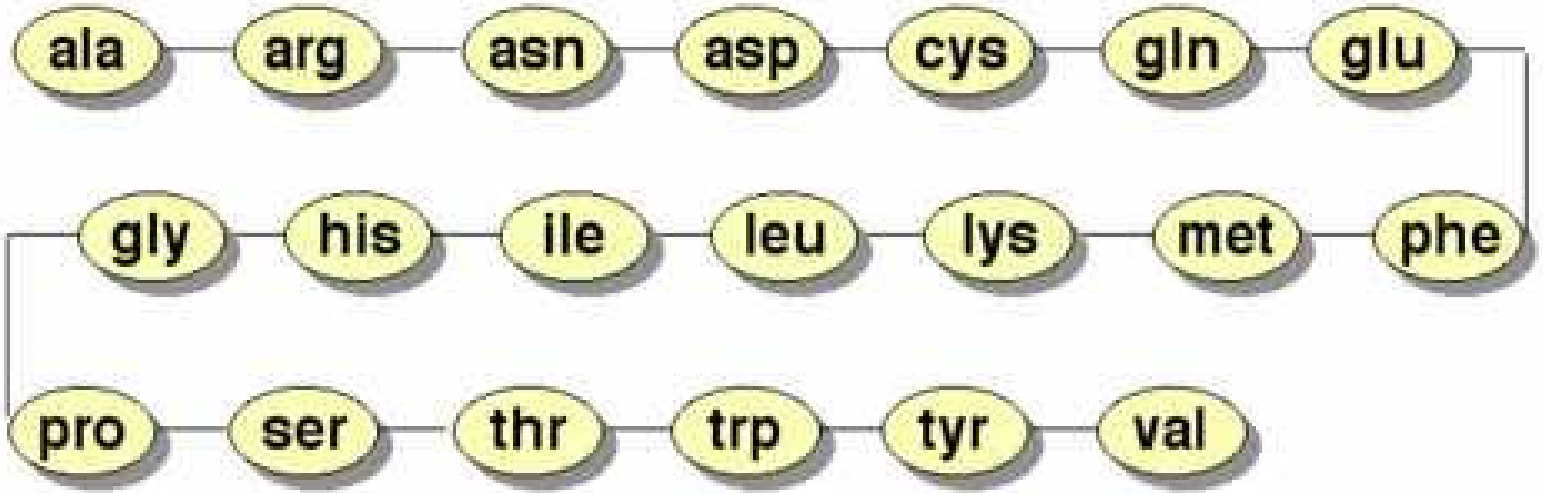
Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu

ou

SGYAL

PEPTÍDIOS

•Exemplo de uma seqüência de aminoácidos em um peptídio, mostrando as abreviações comumente utilizadas



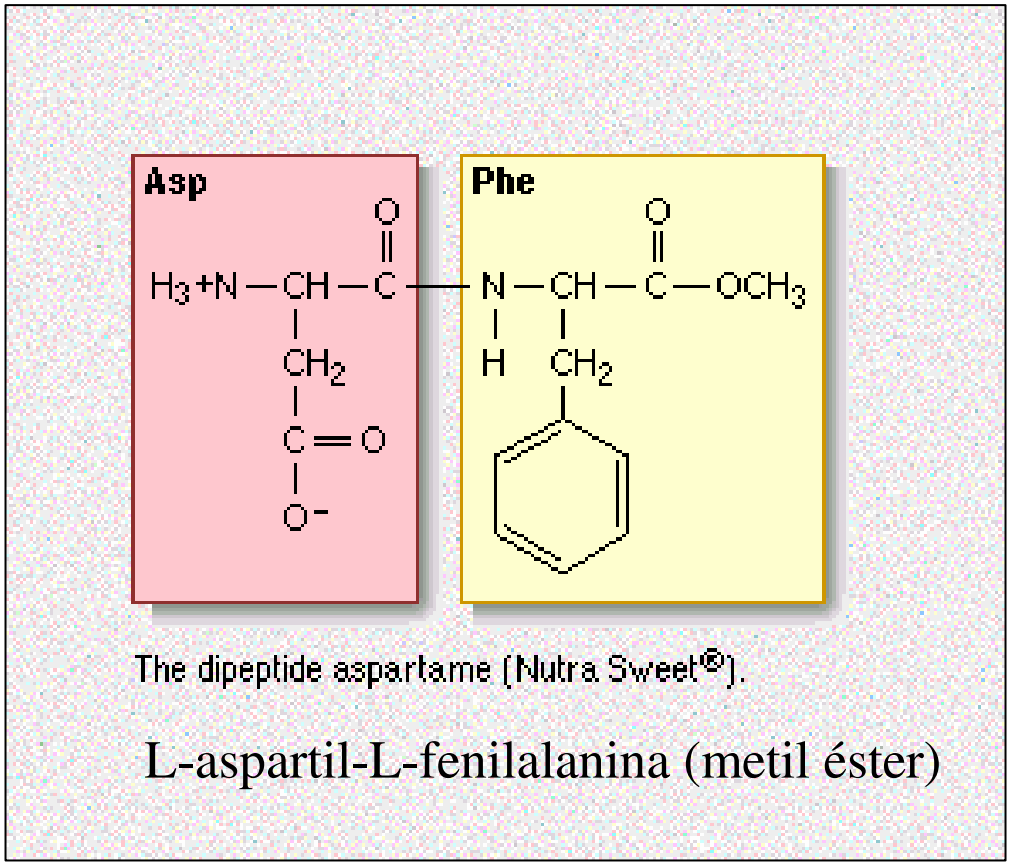
Peptídios de importância biológica

Aspartame é o nome comercial dado para o dipeptídeo formado por fenilalanina e aspartato ligado a um grupo metil na extremidade C-terminaL: L-aspartil-L-felilalanina.

Esse peptídeo é cerca de 200 vezes mais doce do que a sacarose.

A indústria de refrigerantes é um dos maiores mercados para o aspartame.

Aspartame



The dipeptide aspartame (Nutra Sweet®).

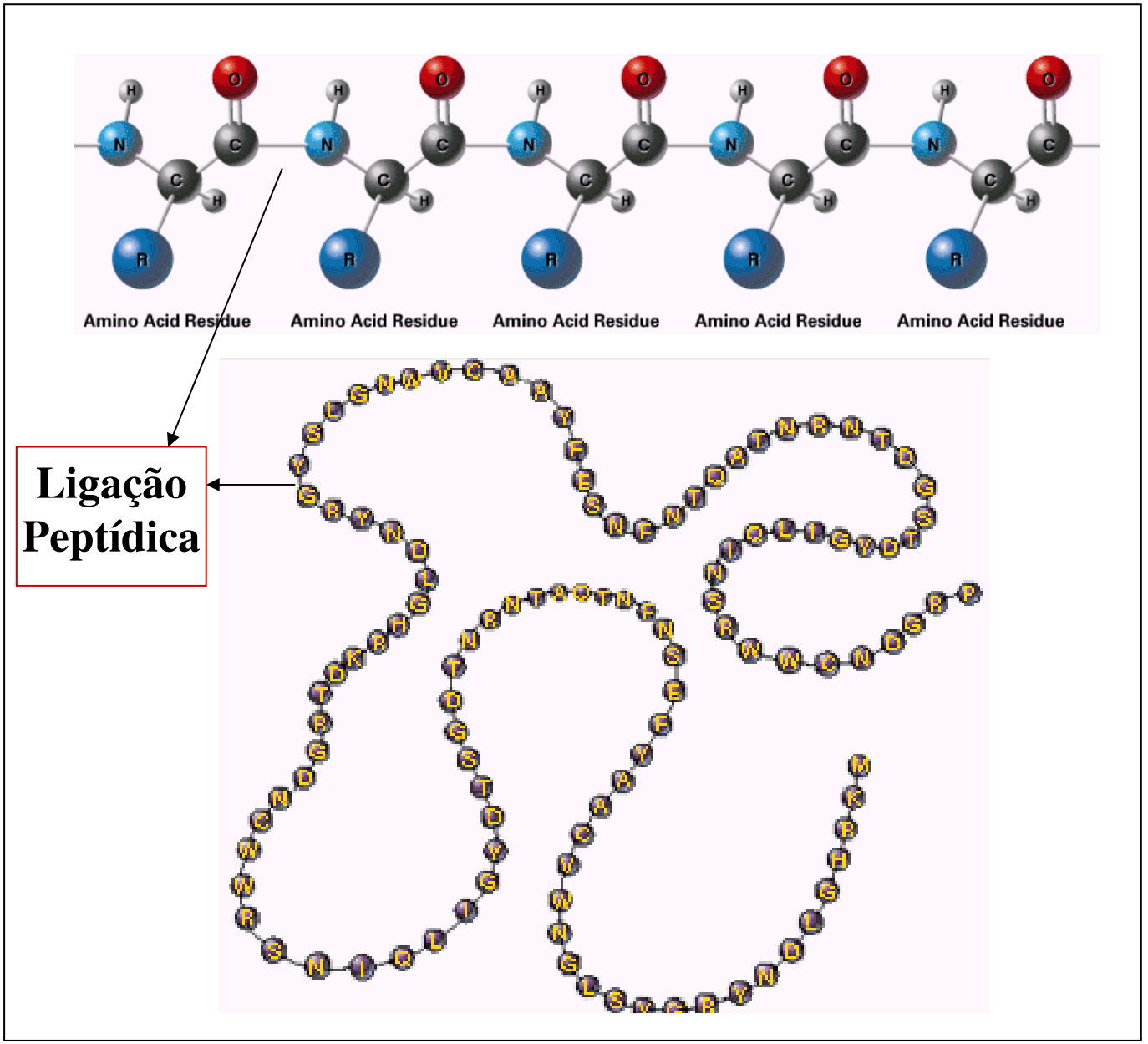
L-aspartil-L-fenilalanina (metil éster)

Peptídios de importância biológica

Quadro 2.2 Peptídios de importância biológica

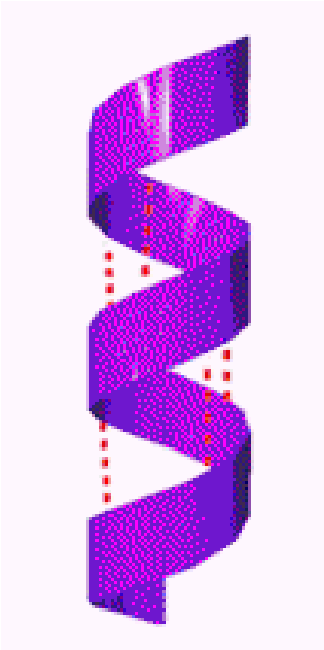
Peptídios	Número de aminoácidos	Glândulas/ células produtoras	Efeitos principais
Encefalinas	5	Hipófise anterior e medula adrenal	Analgesia
Oxitocina	9	Hipófise posterior	Contração da musculatura uterina no parto e de glândulas mamárias na lactação
Vasopressina	9	Hipófise posterior	Aumento da pressão sangüínea e da reabsorção de água pelo rim
Glucagon	29	Células α do pâncreas	Aumento da produção de glicose pelo fígado no jejum
Gramicidina	10	Cepas de *Bacillus brevis*	Antibiótico
Glutationa	3	Maioria das células	Proteção de radicais –SH de proteínas, manutenção do Fe^{2+} da hemoglobina e dissipação de H_2O_2

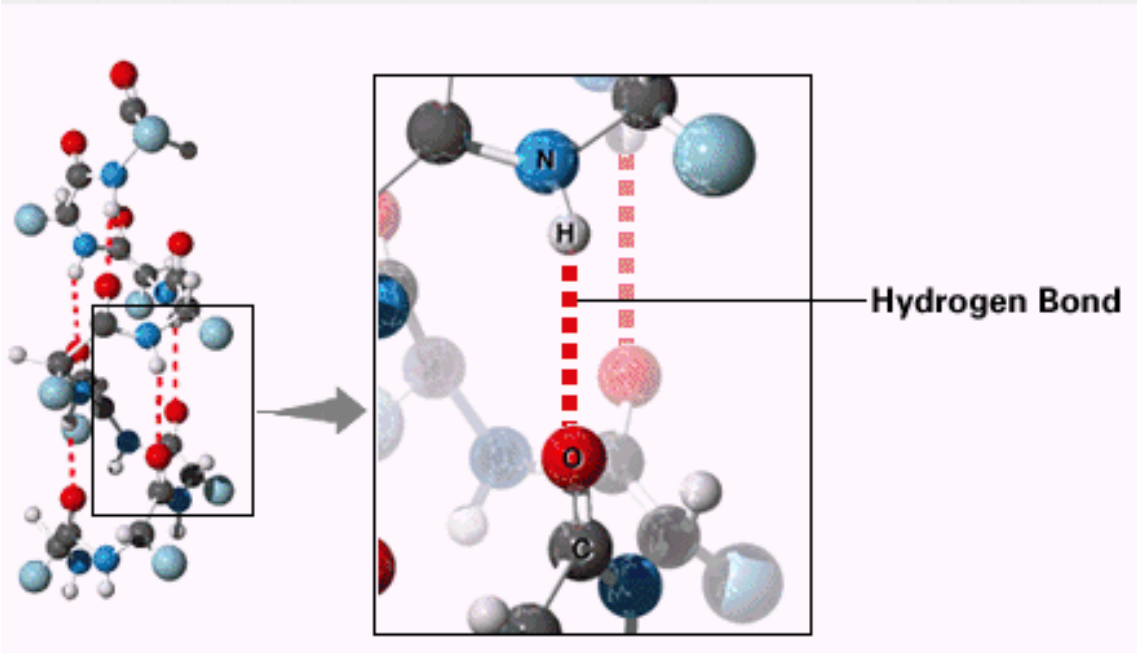
Estrutura Primária



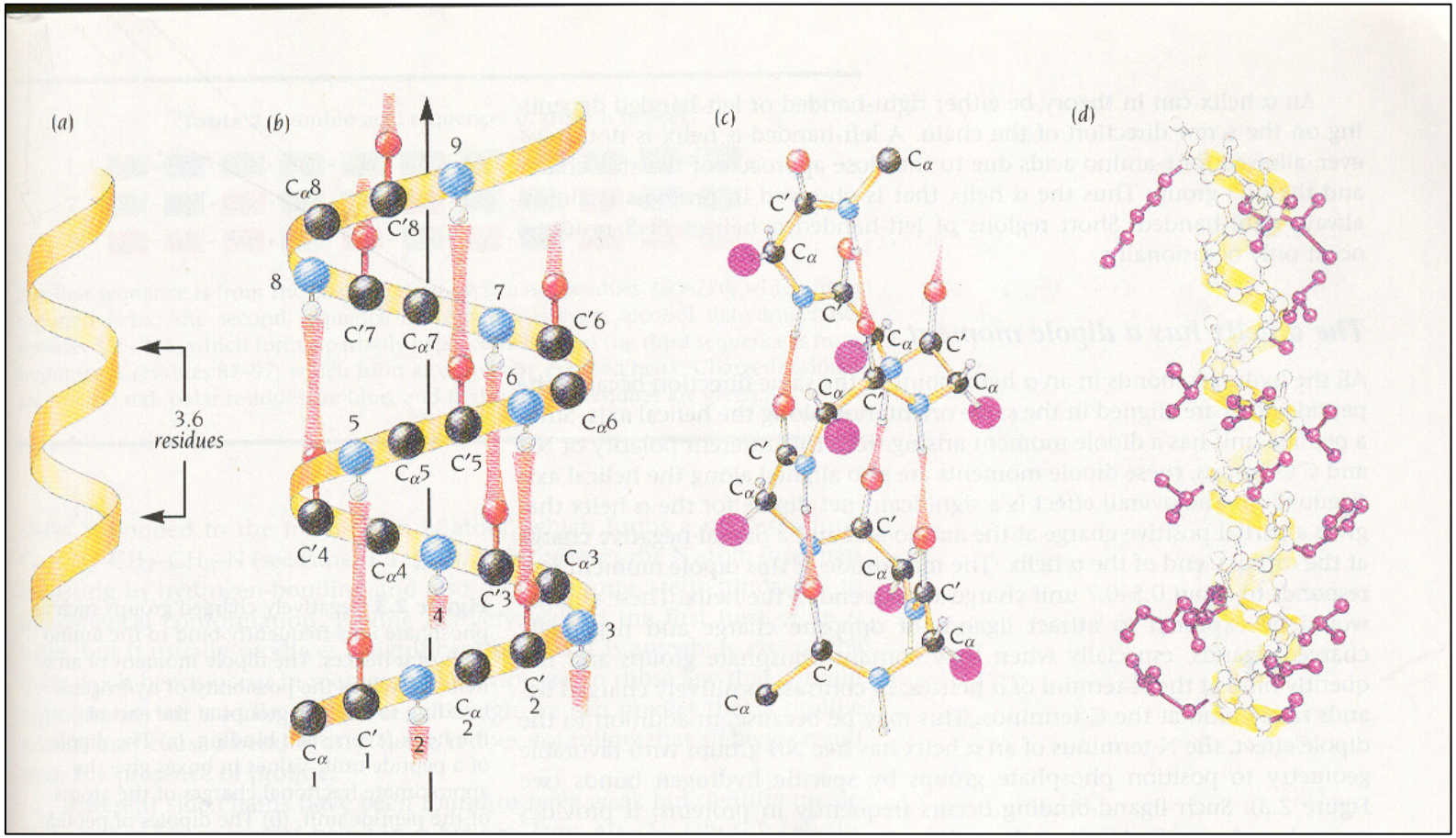
Estrutura Secundária

- A α-hélice é formada e estabilizada pelas PONTES DE HIDROGÊNIO que se formam entre átomos de duas ligações peptídicas próximas: ocorre entre o OXIGÊNIO do grupo carboxila de um aminoácido e o HIDROGÊNIO do grupo amina de outro aminoácido. Ocorrem entre uma unidade peptídica e a quarta unidade subseqüente.

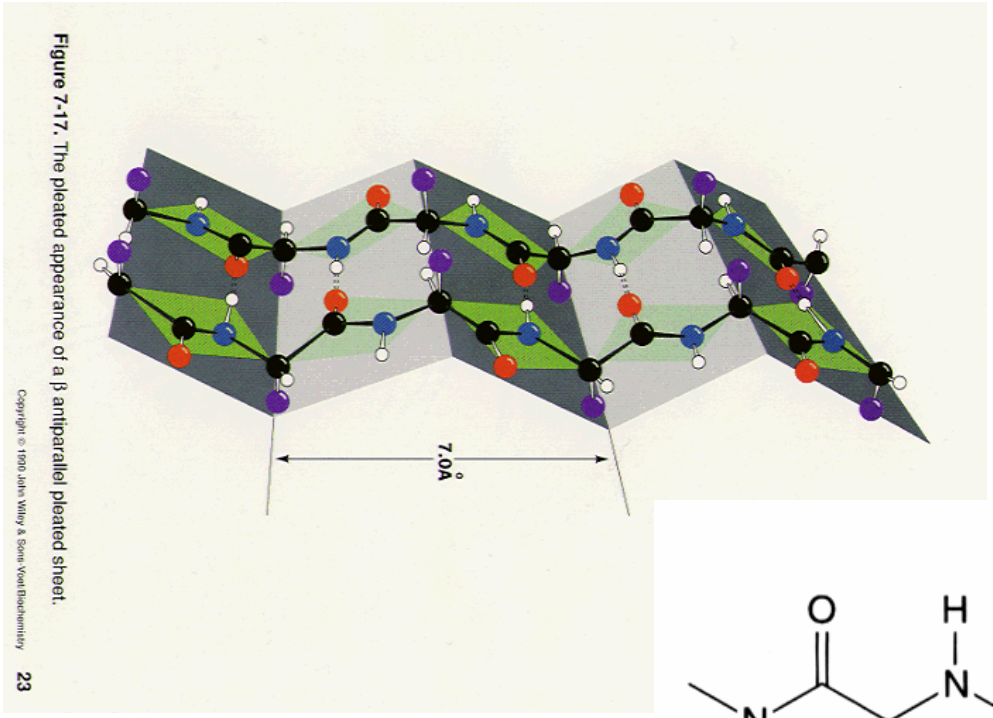




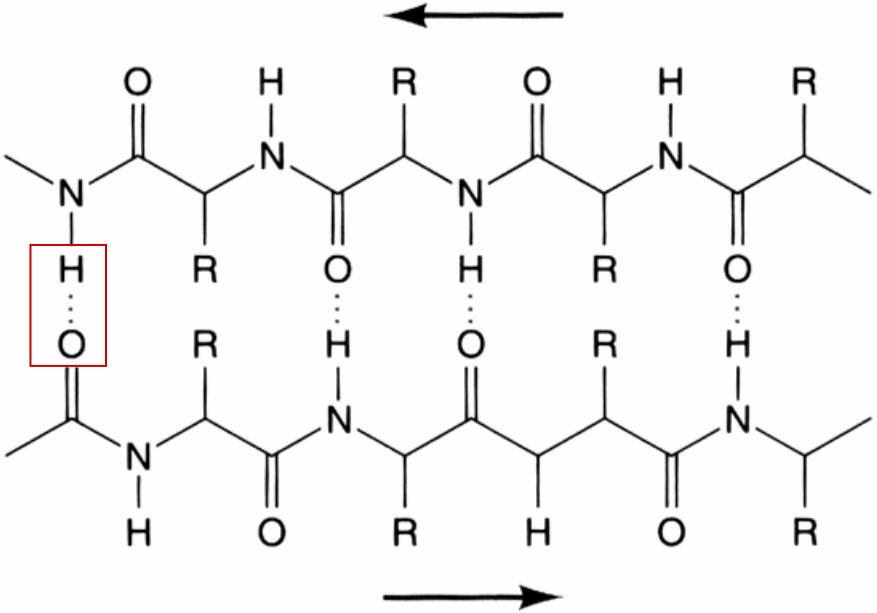
Estrutura Secundária - α Hélice



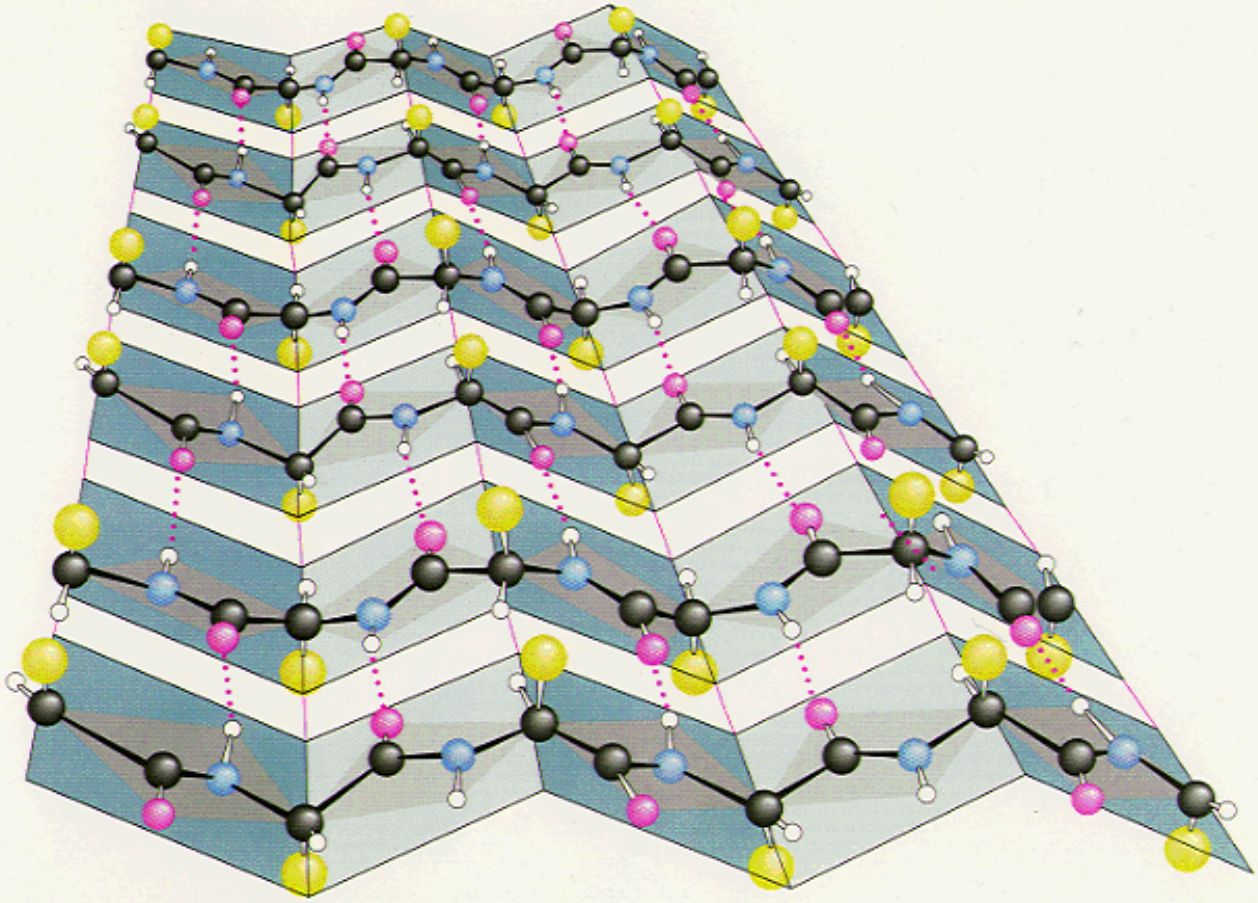
Estrutura Secundária – Folha β ou Folha β Pregueada



A folha β é formada por pontes de hidrogênio entre cadeias polipeptídicas (intercadeias)



Estrutura Secundária – Folha β



Overhead transparencies to accompany Garrett/Grisham: *Biochemistry*
Transparency 19 Figure 5.9

©1995 Saunders College Publishing

Estrutura Secundária – Folha β

- Nesta estrutura as pontes de hidrogênio são estabelecidas entre cadeias polipeptídicas diferentes ou entre resíduos de aminoácidos distantes da mesma cadeia.

- Apresentam uma estrutura mais estendida que a α-hélice, o que dá à estrutura formada o aspecto de uma folha pregueada.

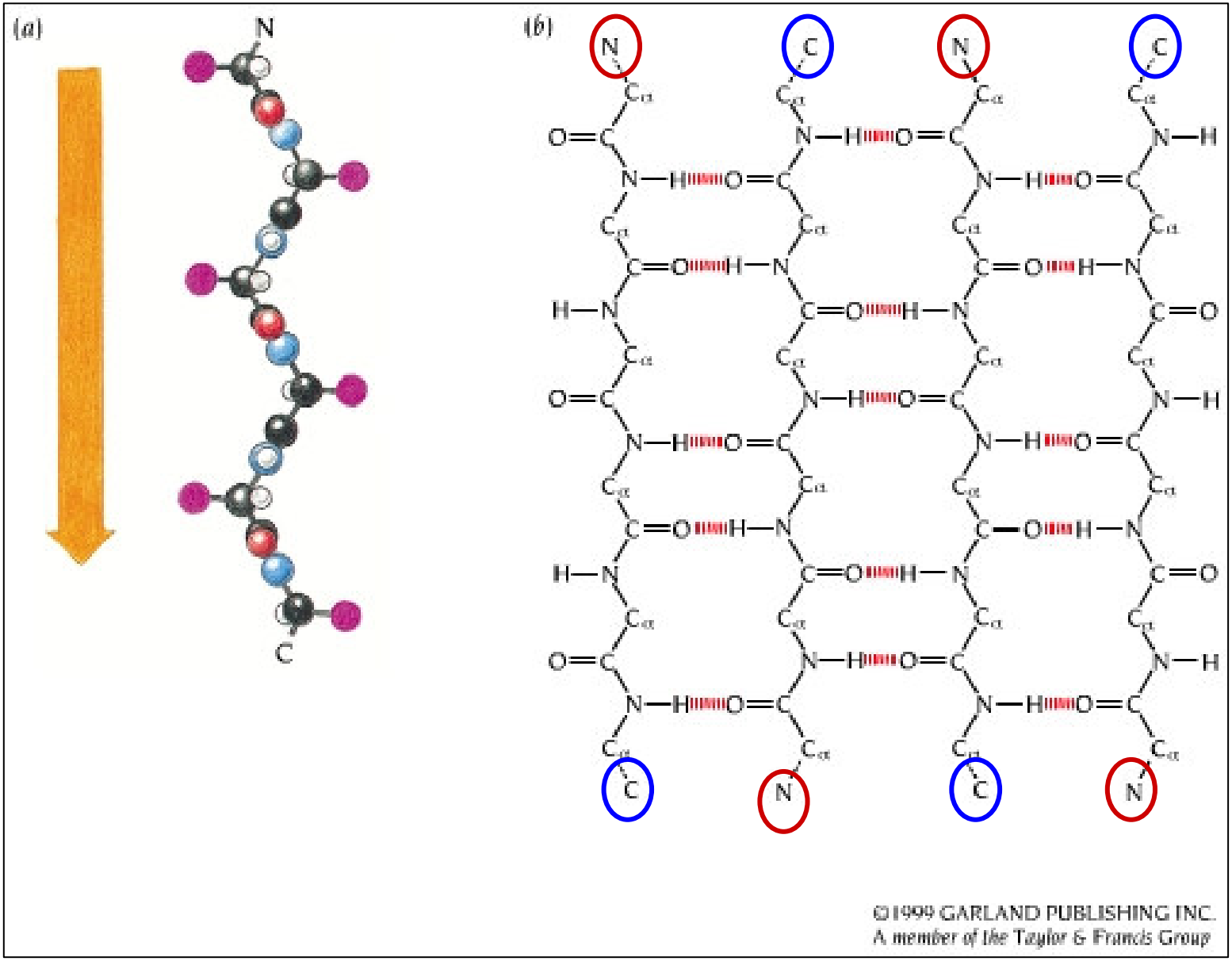
- Os grupos R dos aminoácidos projetam-se para cima e para baixo do plano da folha pregueada.

- As Folhas β apresentam 2 variações:

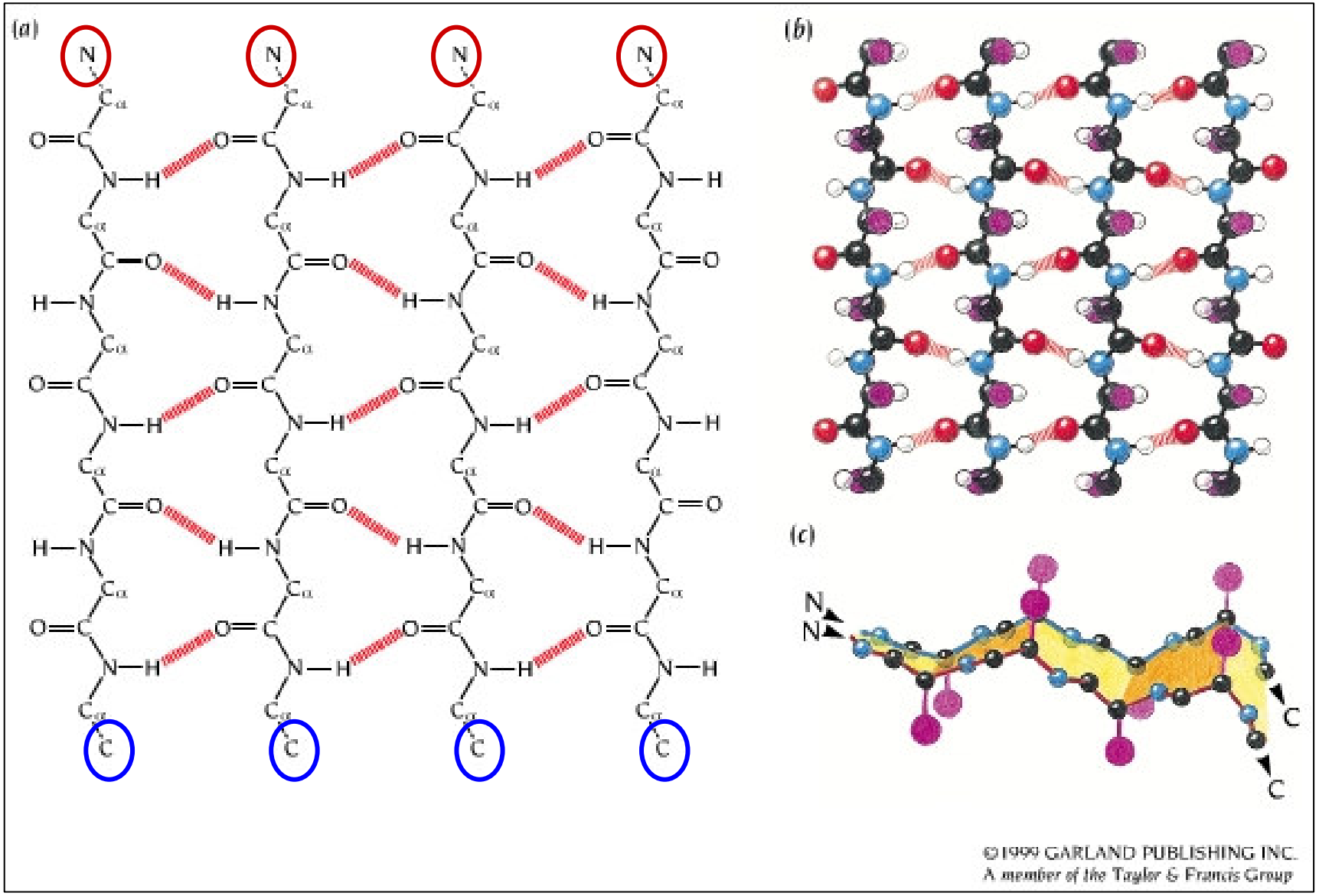
A) **Folhas β antiparalelas:** em que as cadeias polipeptídicas vizinhas ligadas por pontes de hidrogênio seguem direções opostas

B) **Folhas β paralelas:** em que as cadeias polipeptídicas vizinhas ligadas por pontes de hidrogênio seguem a mesma direção

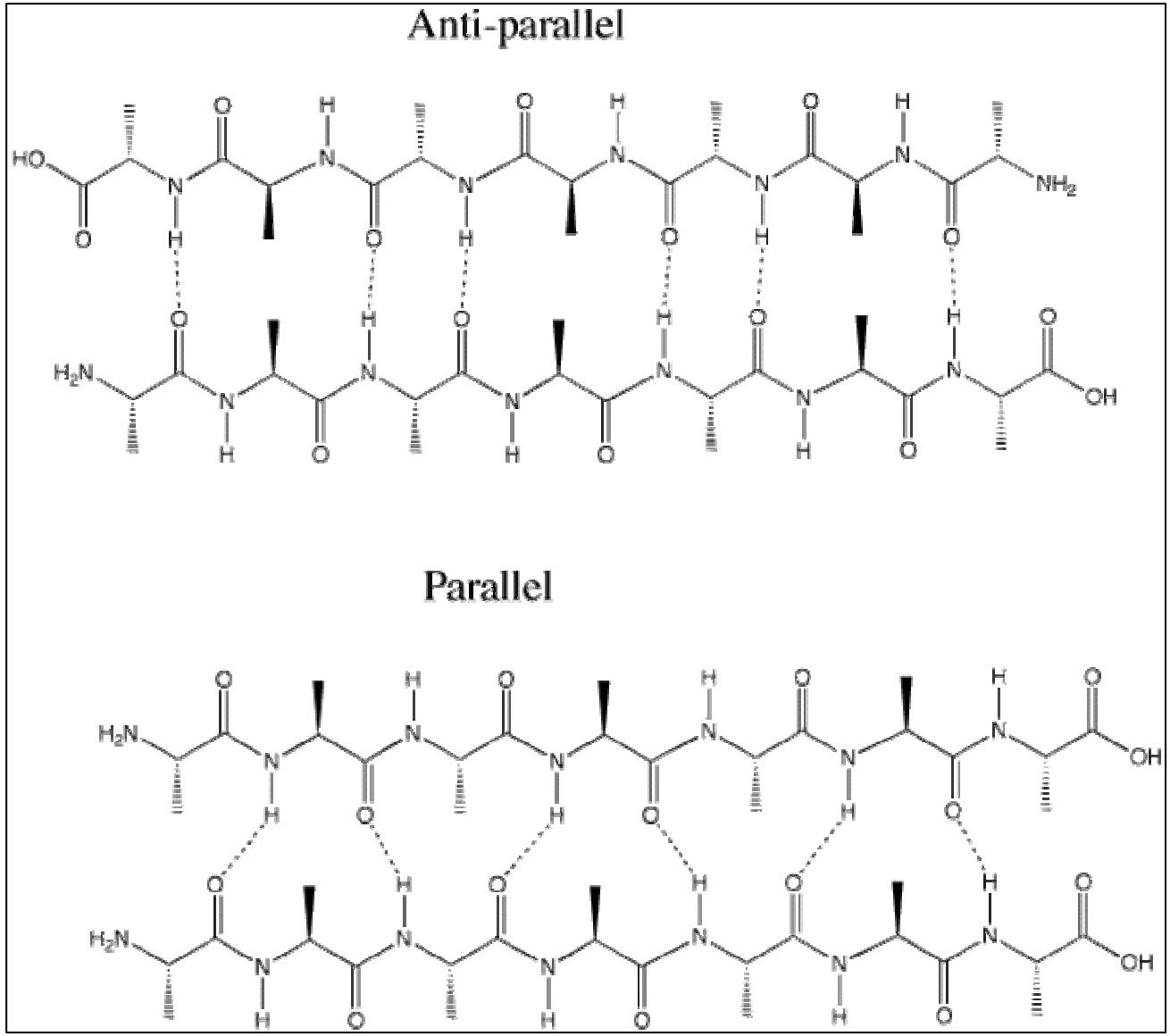
Estrutura Secundária – Folha β Antiparalela

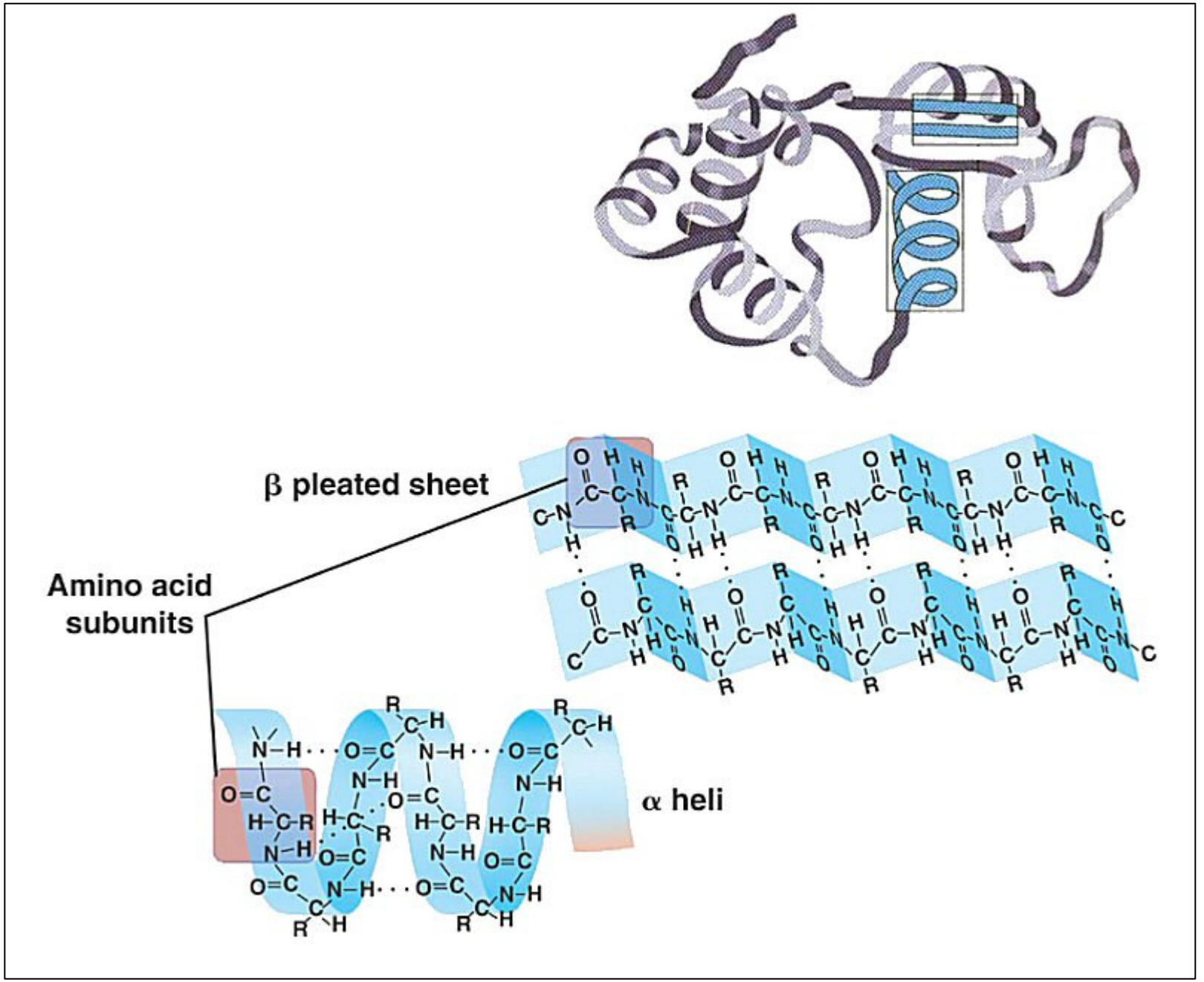


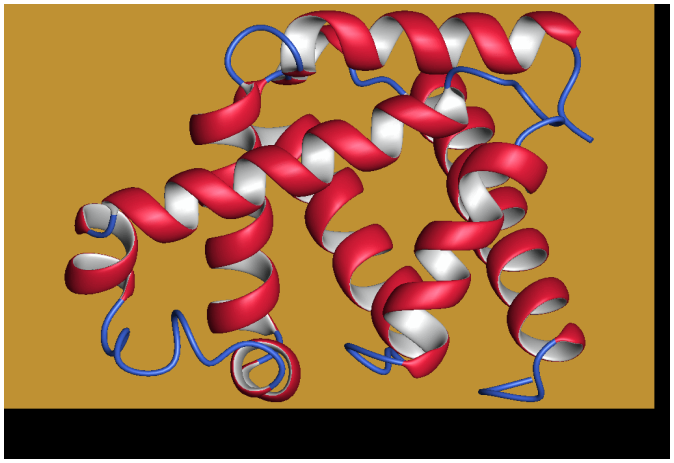
Estrutura Secundária – Folha β Paralela



Estrutura Secundária – Folha β

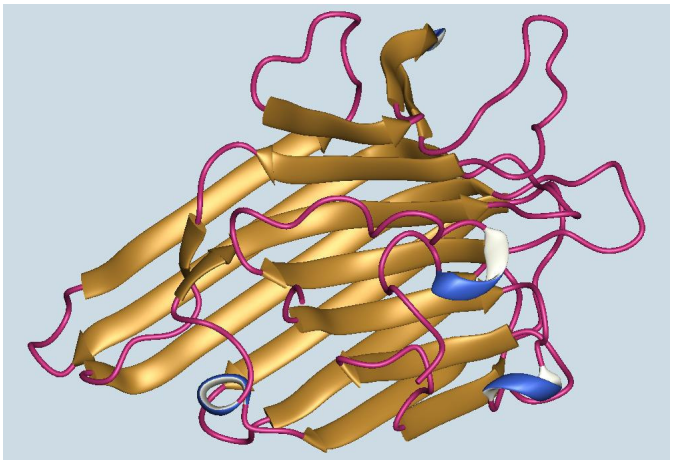



β pleated sheet
Amino acid subunits
α heli



Mioglobina

(80% α-hélice)



Concanavalina

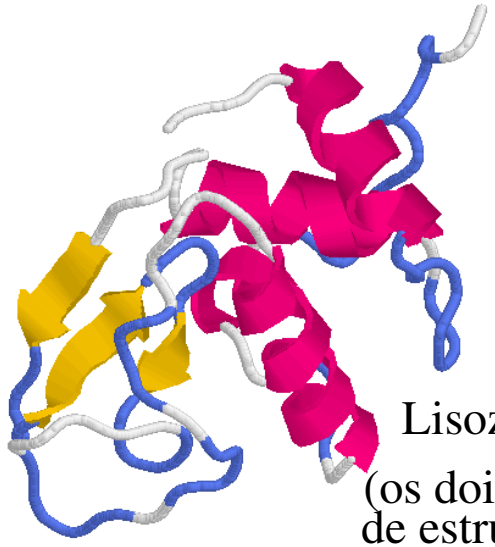
(somente folhas β)

Os tipos principais de estruturas secundárias regulares (α-hélice e folha β) ocorrem em proteínas em proporções variáveis:Ex.:

Mioglobina: proteína do músculo que transporta oxigênio – 80% de α-hélice

Concanavalina: uma proteína vegetal – composta quase totalmente por folhas β

Lisozima: como a grande maioria das proteínas, exibe os dois tipos de estrutura secundária.

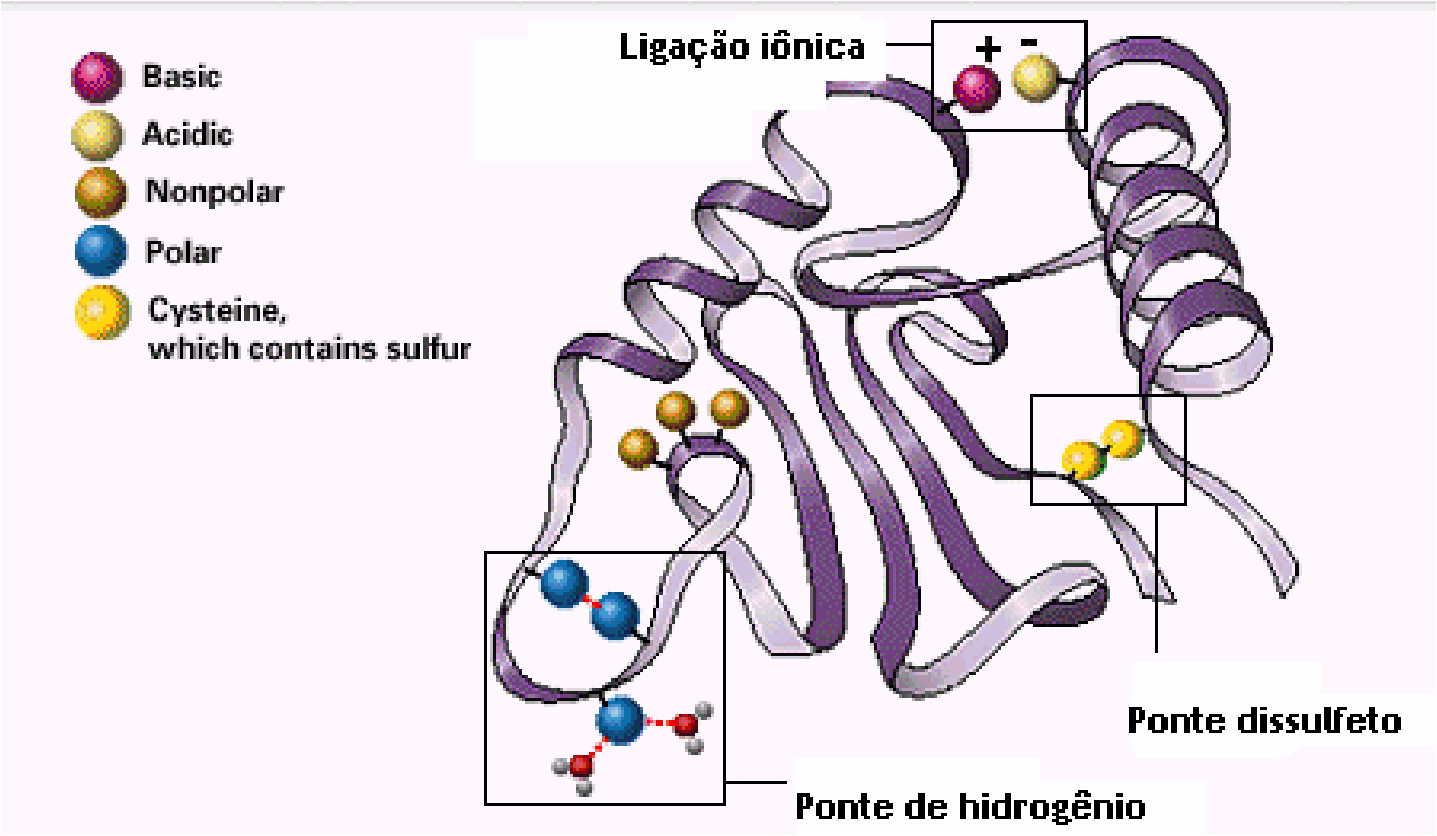


Lisozima

(os dois tipos de estruturas)

Estrutura Terciária

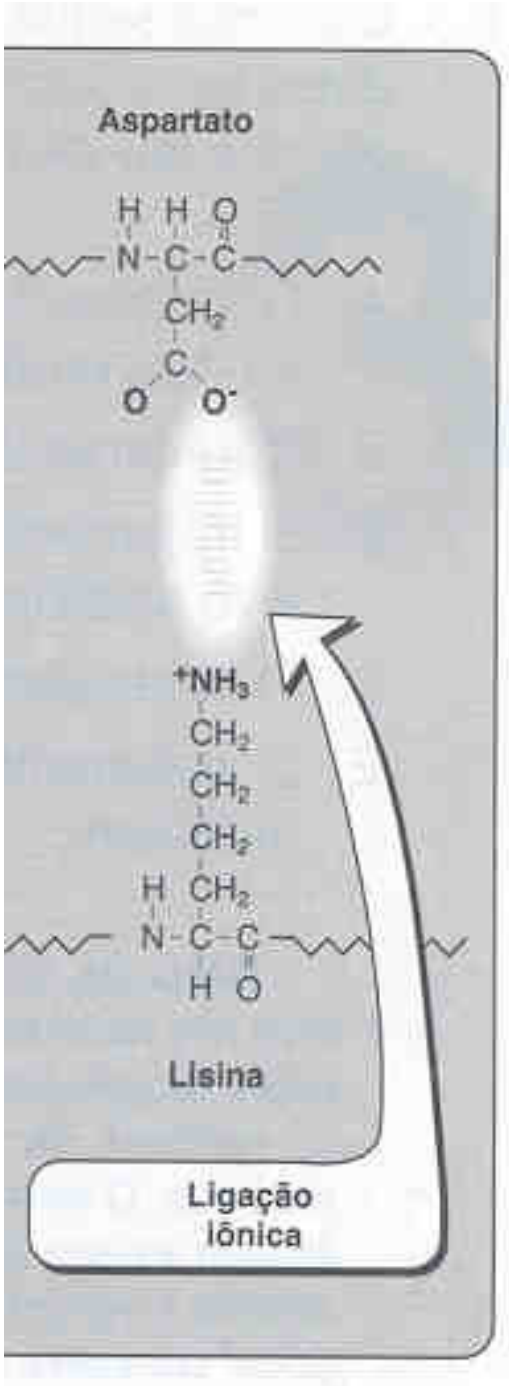
- Resulta de dobras na estrutura da proteína, estabilizadas por interações entre os radicais dos aminoácidos.
- Essas interações são do tipo: **pontes de hidrogênio**, **pontes dissulfeto** (ligação covalente), **interações hidrofóbicas** (entre radicais de aminoácidos apolares), **interações iônicas** (entre radicais de aminoácidos com cargas opostas).



Ligações Iônicas

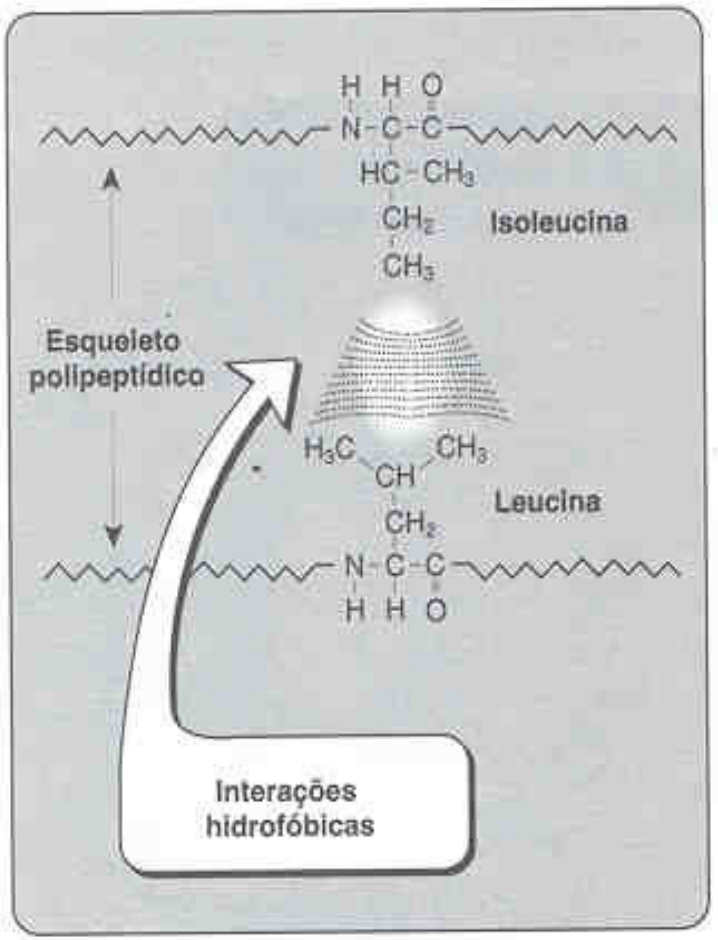
- Ocorre entre grupos eletricamente carregados, ocorrendo atração eletrostática entre grupos R com cargas opostas

- Ex: Aminoácidos com carga positiva como lisina, arginina e histidina podem estabelecer ligações iônicas com aminoácidos de cargas negativas como aspartato e glutamato.



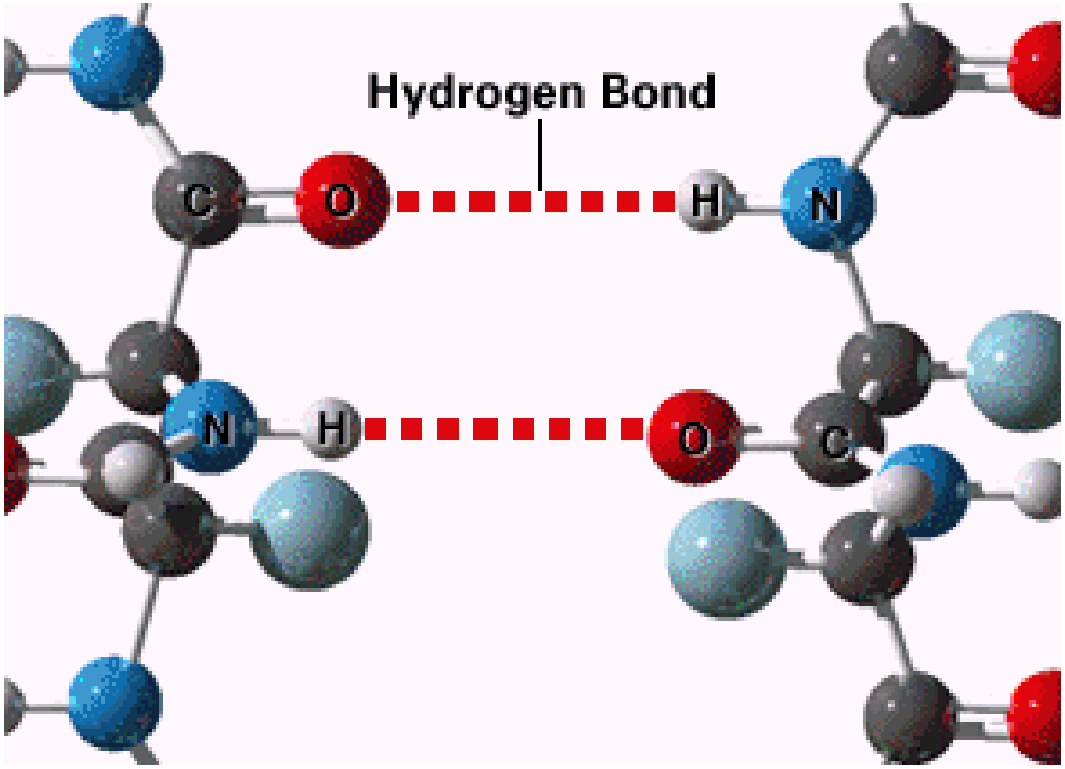
Ligações Hidrofóbicas

- São estabelecidas entre radicais de aminoácidos apolares. Estes radicais se aproximam e repelem água.
- A maioria das ligações hidrofóbicas localizam-se no interior apolar da molécula protéica, distanciando-se da água.
- As interações hidrofóbicas são as mais importantes para a manutenção da conformação espacial das proteínas, dado o grande número de aminoácidos hidrofóbicos (9).



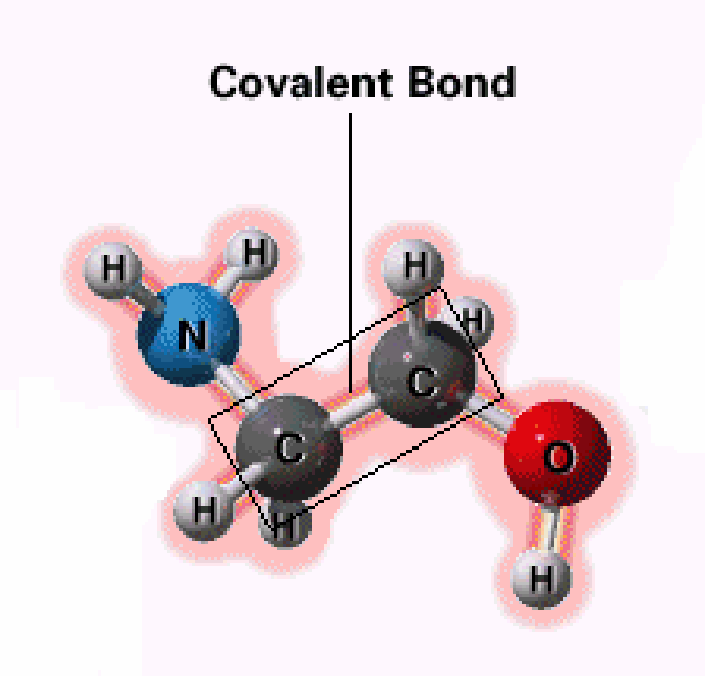
Pontes de Hidrogênio

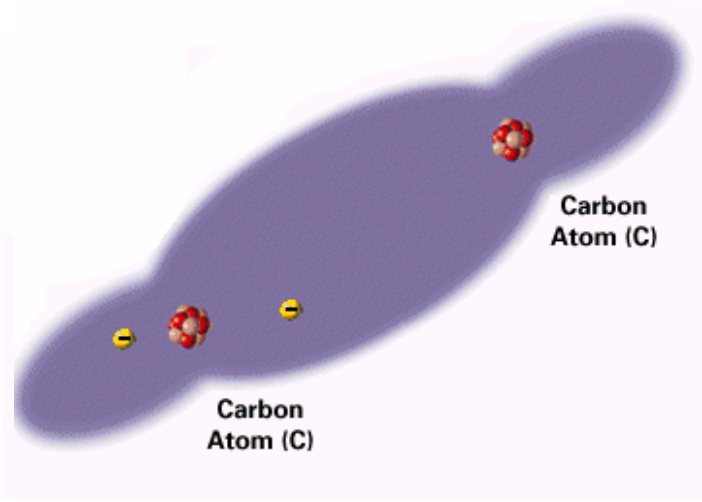
- Ocorrem pela atração um átomo de hidrogênio e outro elemento mais eletronegativo geralmente oxigênio ou nitrogênio.
- Ex: serina e treonina, que apresentam grupo OH podem formar pontes de hidrogênio com a asparagina ou glutamina, que apresentam grupo carboxila.



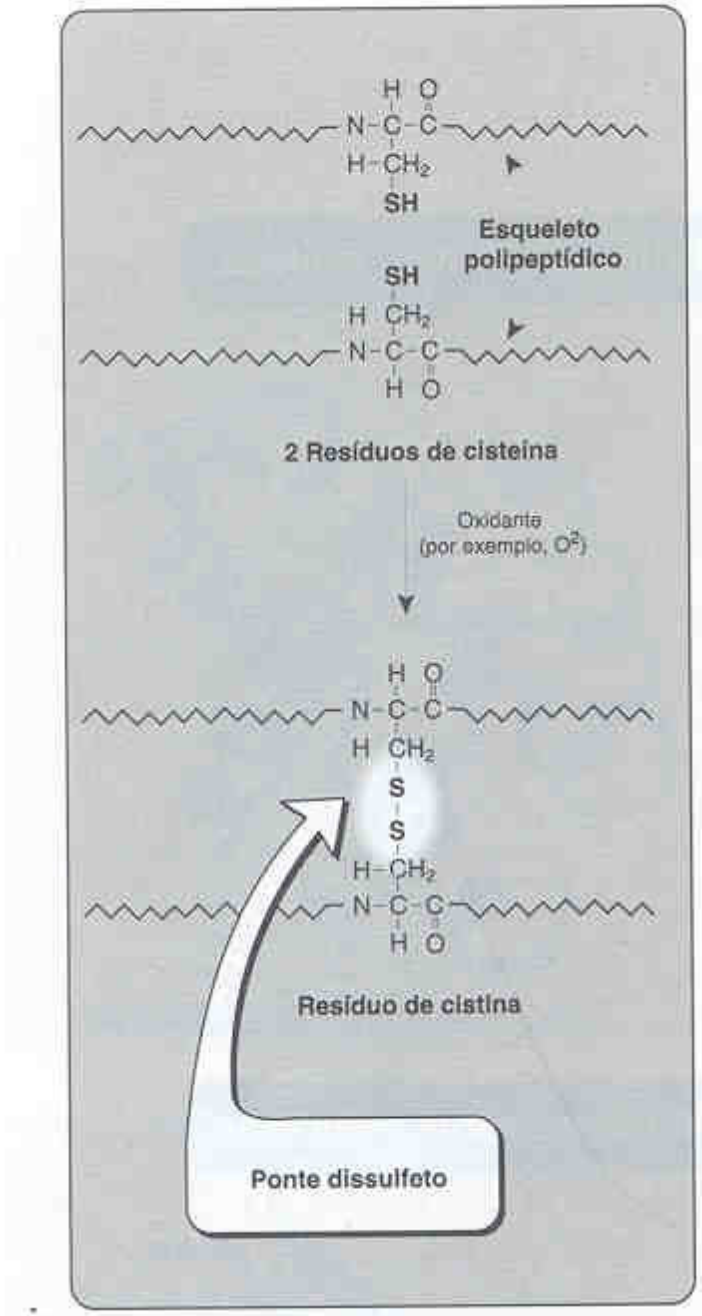
Ligações Covalentes

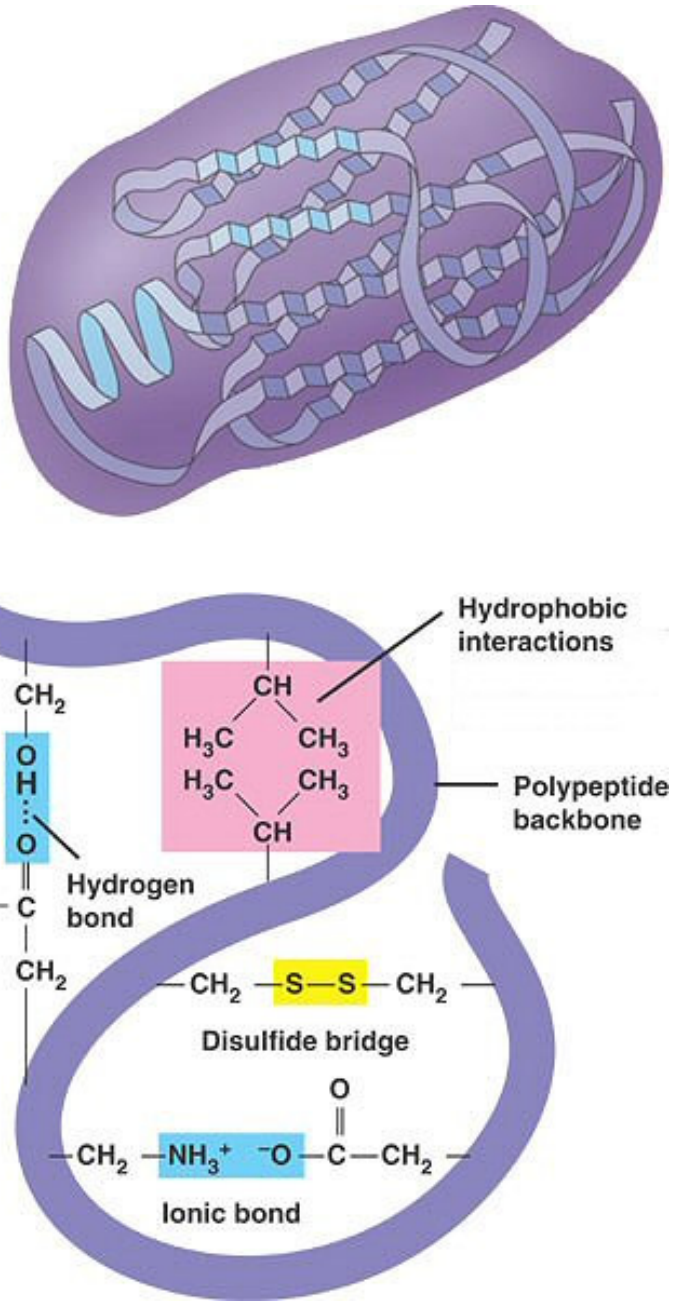
- Unem átomos formando moléculas duráveis e resistentes.
- Ocorre quando átomos compartilham elétrons.
- Por exemplo: as pontes dissulfeto (-S-S-) que ocorrem entre dois resíduos de cisteína como na insulina, queratinas.





Ponte Dissulfeto exemplo de ligação covalente presente na estrutura terciária



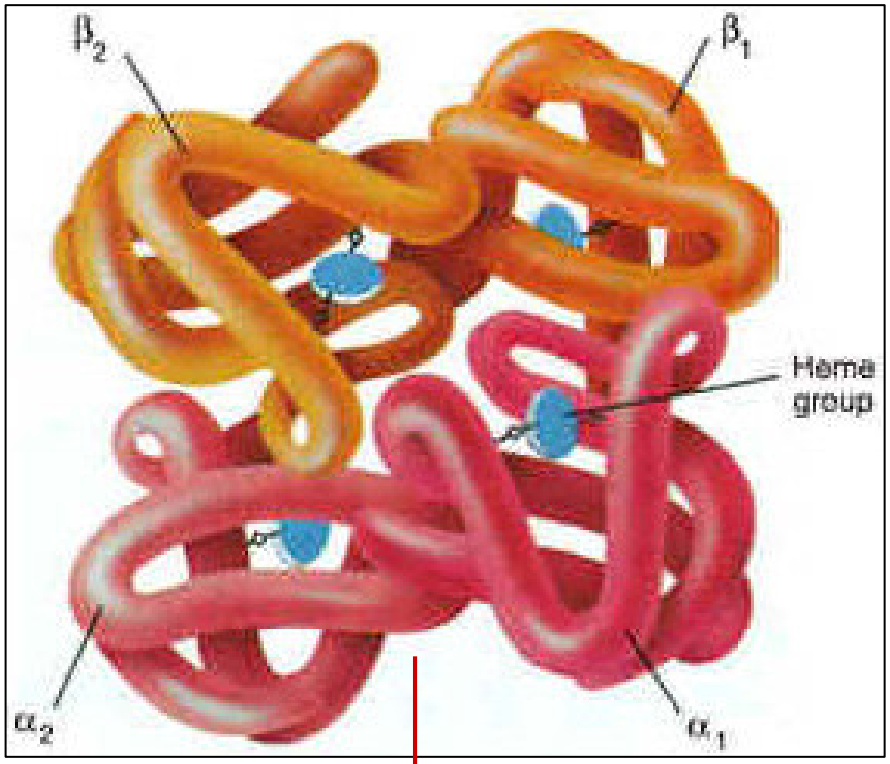

Hydrophobic interactions
Polypeptide backbone
Hydrogen bond
Disulfide bridge
Ionic bond

Estrutura Quaternária

-A estrutura quaternária é a associação de 2 ou mais cadeias polipeptícas, denominadas SUBUNIDADES.

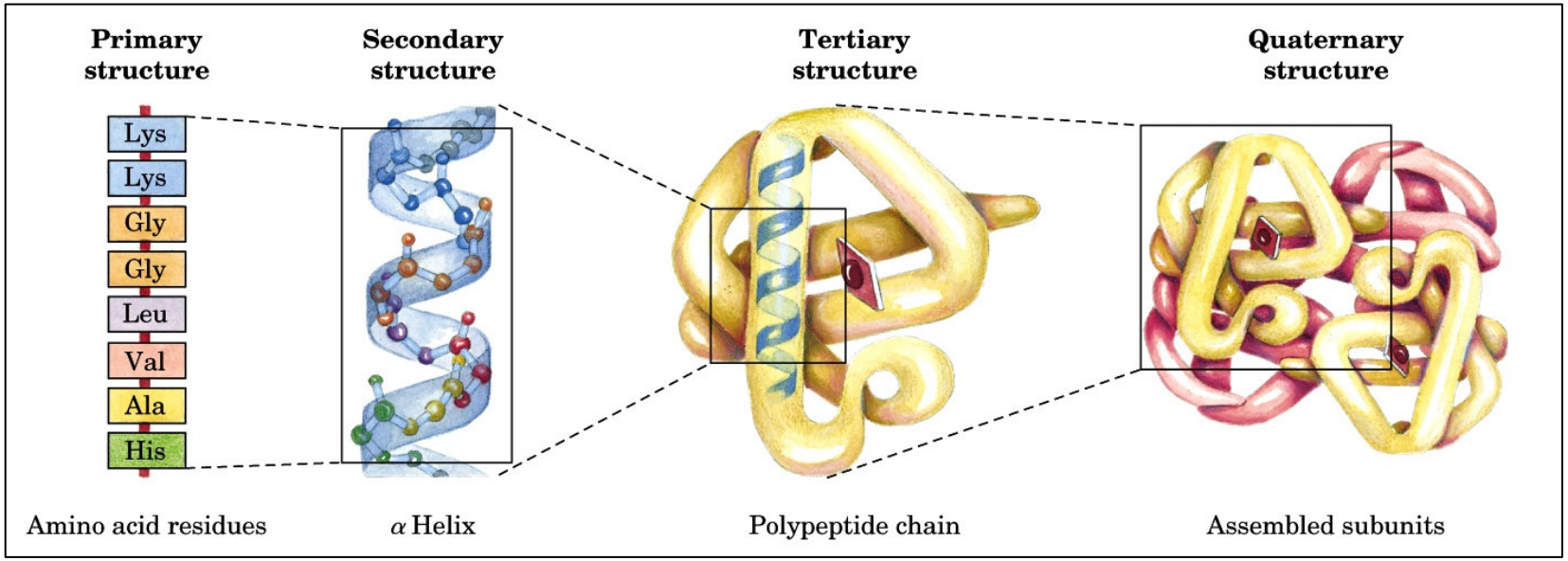
-As subunidades podem ser iguais ou diferentes.

-As forças que estabilizam a estrutura quaternária são as mesmas das estruturas terciárias: ligações iônicas, pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

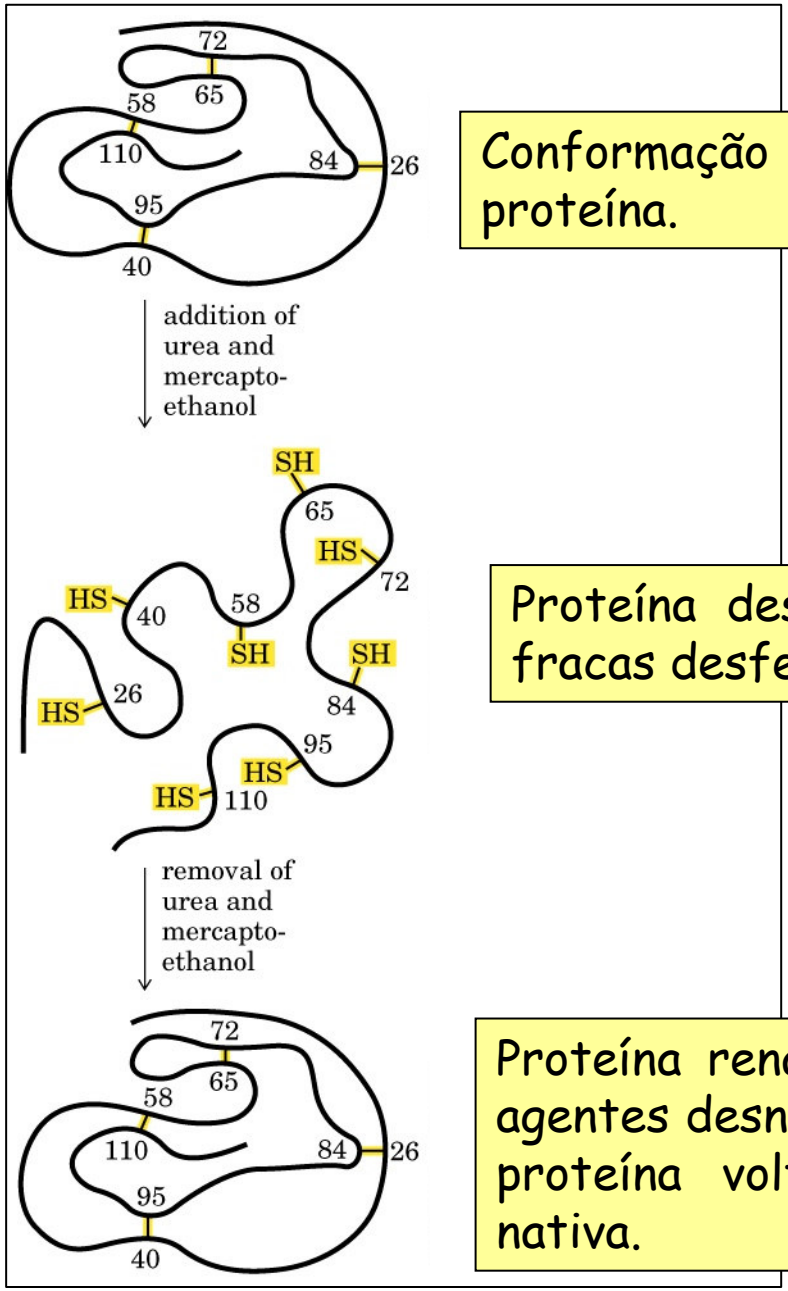


HEMOGLOBINA:
contém 4 subunidades, 2 subunidades α e duas β

NÍVEIS ESTRUTURAIS DAS PROTEÍNAS



Estrutura Primária	Estrutura Secundária	Estrutura Terciária	Estrutura Quaternária



Conformação nativa – forma ativa da proteína.

Proteína desnaturada – interações fracas desfeitas.

Proteína renaturada: a retirada dos agentes desnaturantes faz com que a proteína volte à sua conformação nativa.

Proteínas

- Classificação

- **De acordo com a conformação**
  - globulares
  - fibrosas

- De acordo com os produtos de hidrólise

- Simples: compostas apenas por aminoácidos

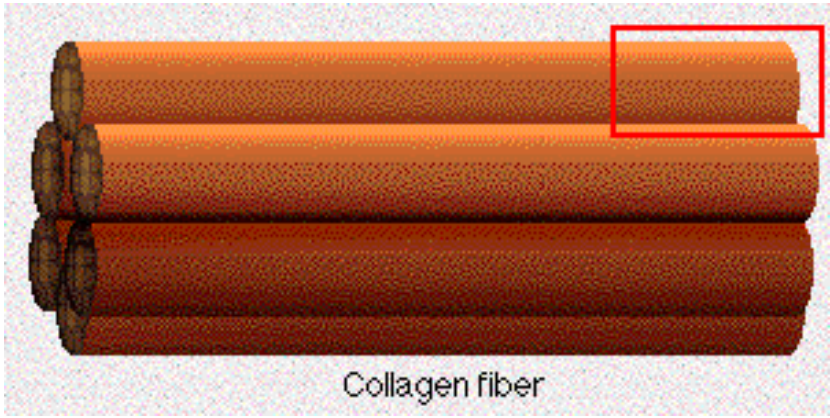
- Conjugadas: além de aminoácidos contém outros grupos químicos na molécula

Proteínas Fibrosas

- São moléculas alongadas, cilíndricas.
- Apresentam baixa solubilidade em água.
- **FUNÇÕES:**

  - ESTRUTURAIS (principalmente): funções protetoras, conectivas ou de sustentação nos tecidos vivos – proteínas da pele, tendões e ossos.
- MOTORA: proteínas musculares

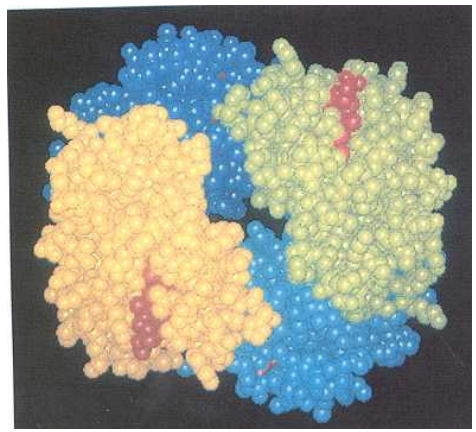
- colágeno
- queratina
- miosina
- actina



Proteínas Globulares

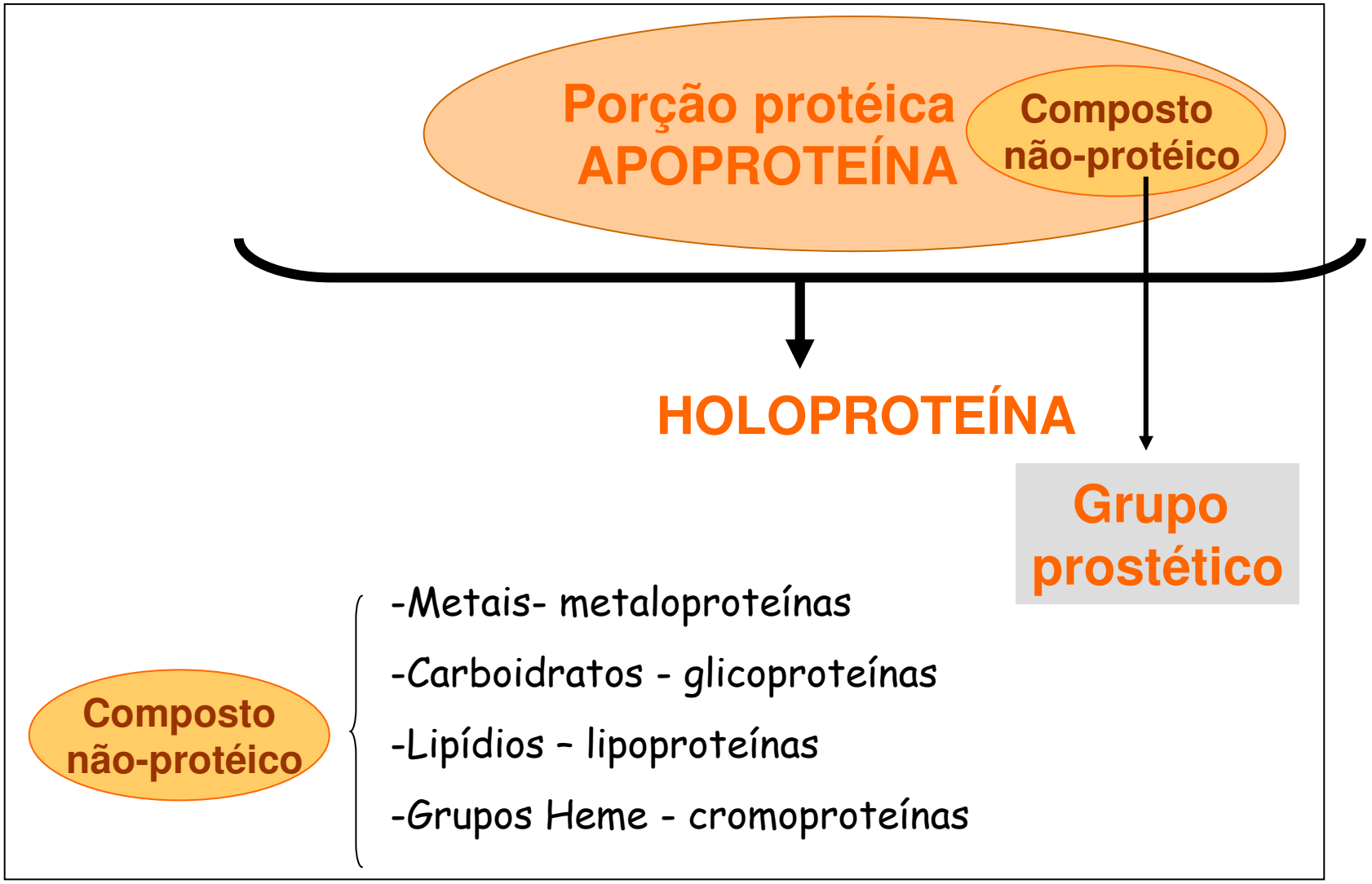
- Moléculas que apresentam forma aproximadamente esférica
- Relativamente solúveis em água
- Vários papéis funcionais:

  - catalisadores (enzimas)
  - proteínas de transporte
  - hormônios



Hemoglobina

Proteínas Conjugadas



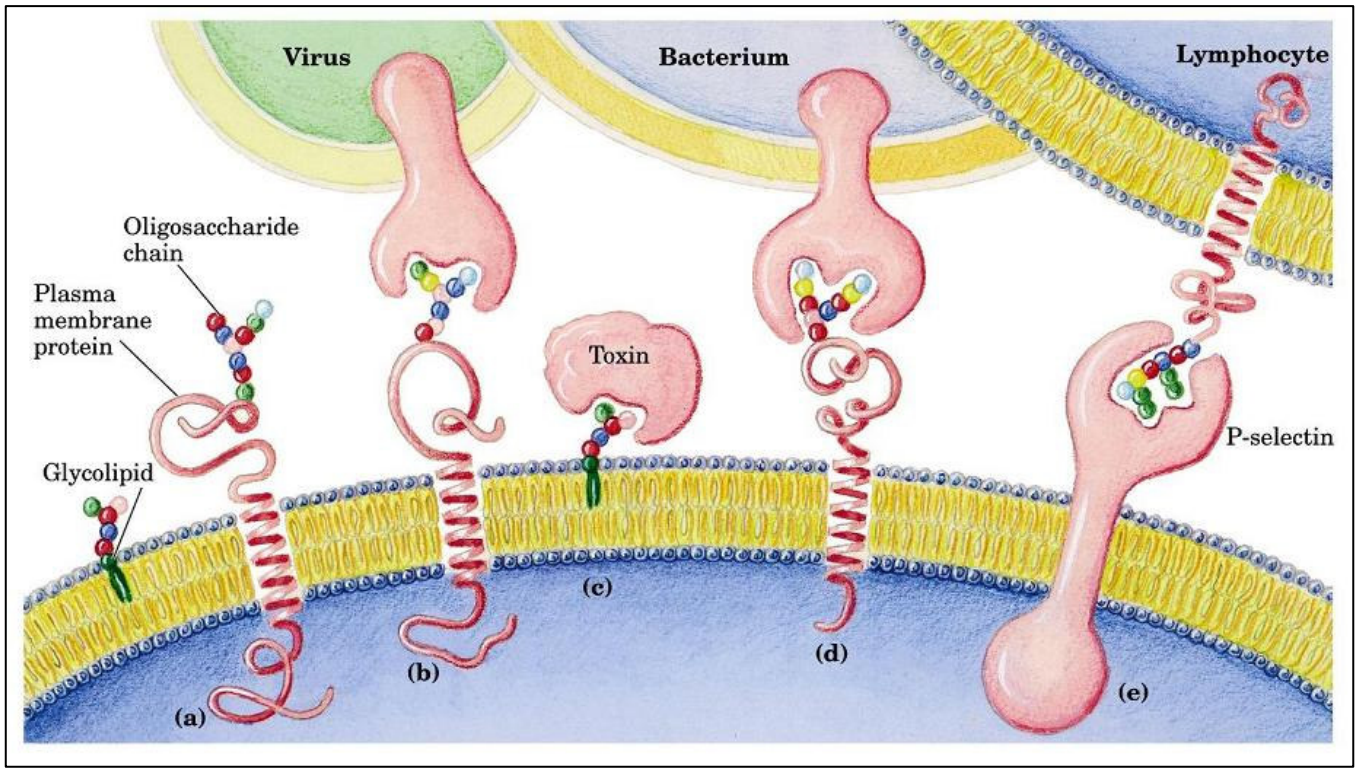
Proteínas Conjugadas

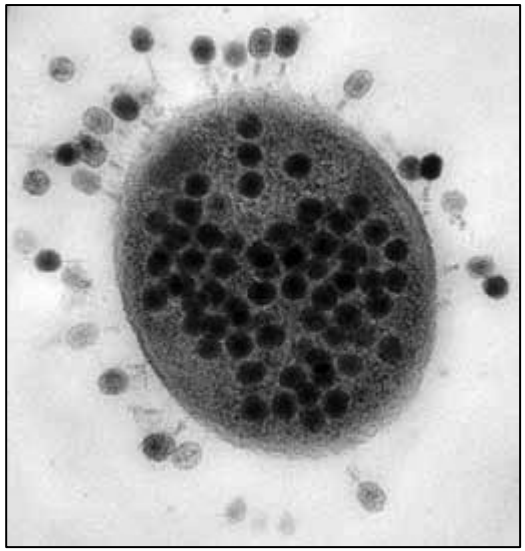
- Glicoproteínas – possuem carboidratos como grupos prostéticos

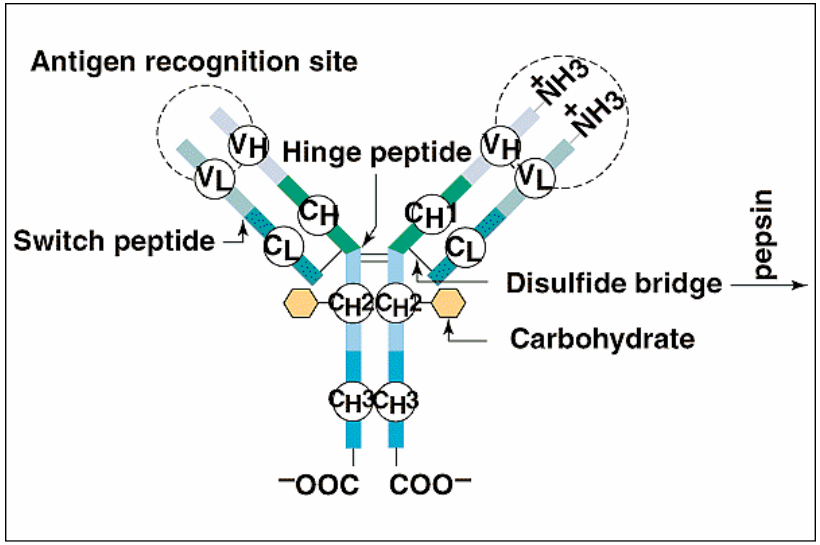
- Imunoglobulinas ou anticorpos
- produzidas pelos linfócitos B
- efetivas contra infecções bacterianas e em algumas fases das infecções virais
- 4% de carboidratos

- Mucinas:
- trato gastro-intestinal e aparelho urogenital
- lubrificantes biológicos protetores
- podem conter 60% de glicídios

- Glicoproteínas de membrana
- receptores para hormônios, transporte, reconhecimento célula-célula
- Podem conter 20% de glicídios



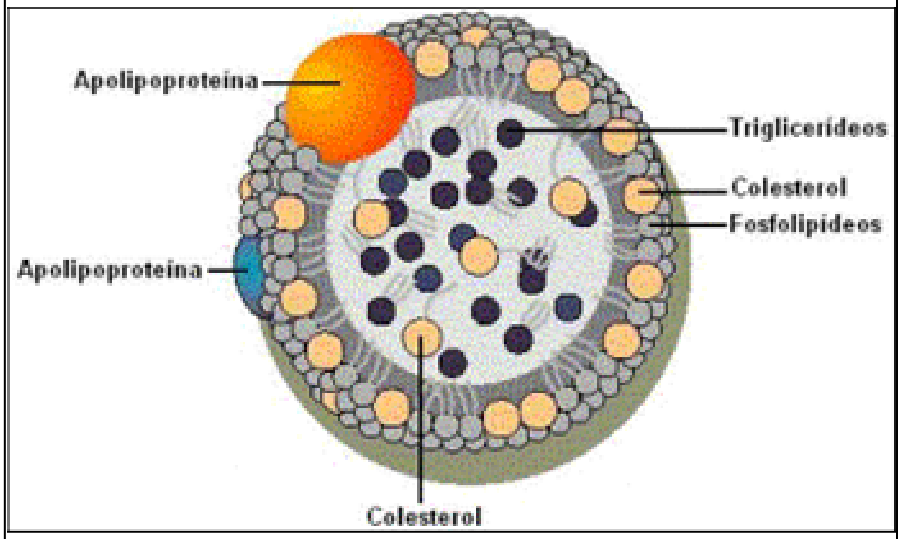




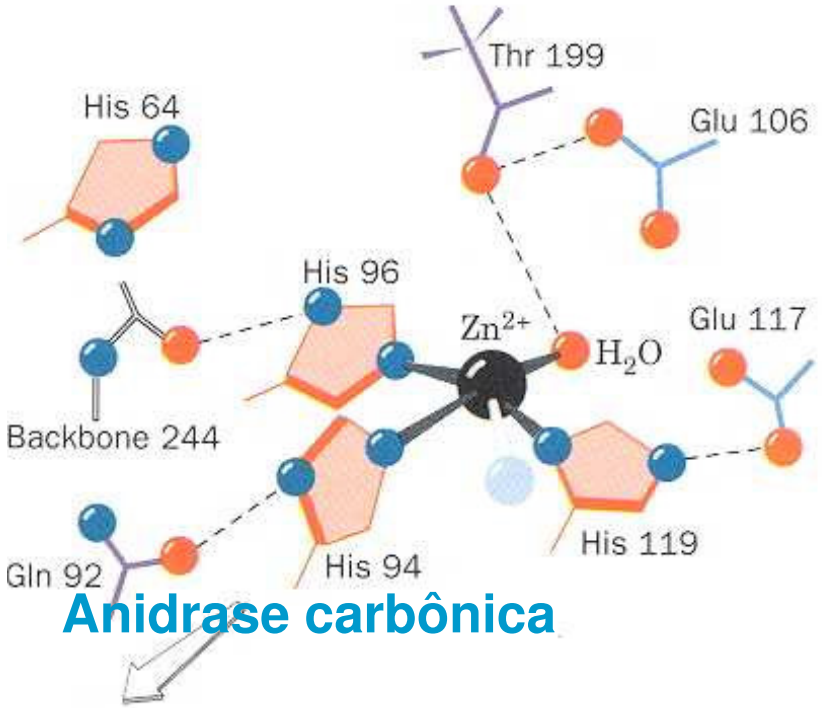
Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Proteínas Conjugadas

- **Lipoproteínas:** o grupo prostético é um lipídio.



- **Metaloproteínas:** grupo prostético contém um metal ligado diretamente ao aminoácido

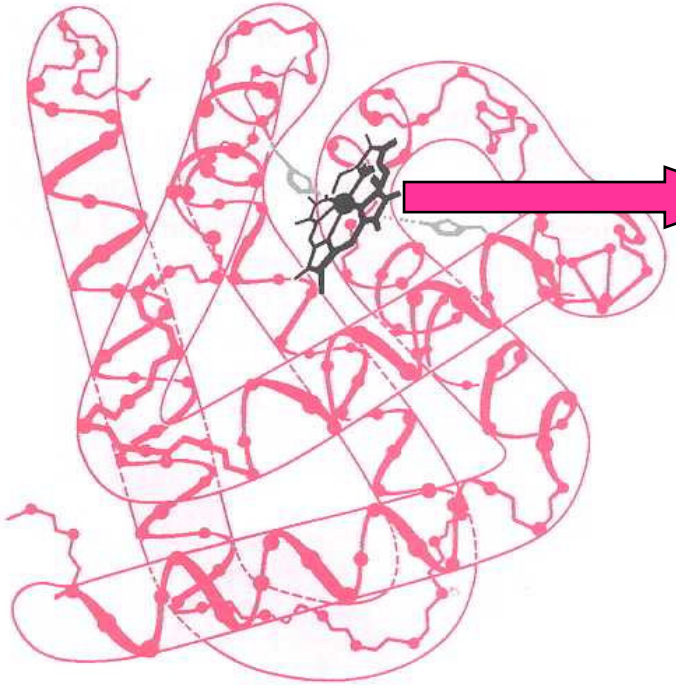


Anidrase carbônica

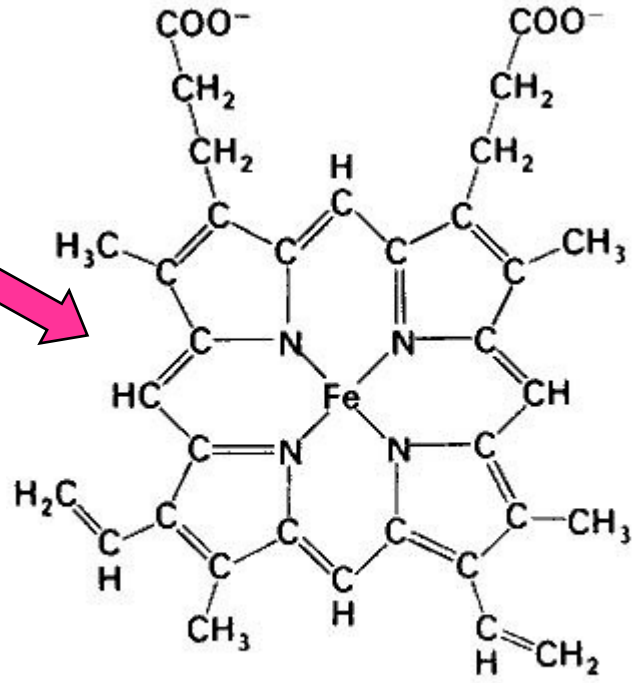
Proteínas Conjugadas

- Cromoproteínas

Proteínas cujo grupo prostético contém um grupo heme (contém átomo de Ferro) ligado a componentes do grupo prostético.



HEME



Heme
(Fe-protoporphyrin IX)

PRINCIPAIS PROTEÍNAS FIBROSAS

ESTRUTURA DAS α - QUERATINAS

- Existem dois tipos de queratinas: α-queratinas e β-queratinas

- **α-Queratinas**

  - Compostas de α-hélices – são proteínas insolúveis, resistentes e duráveis

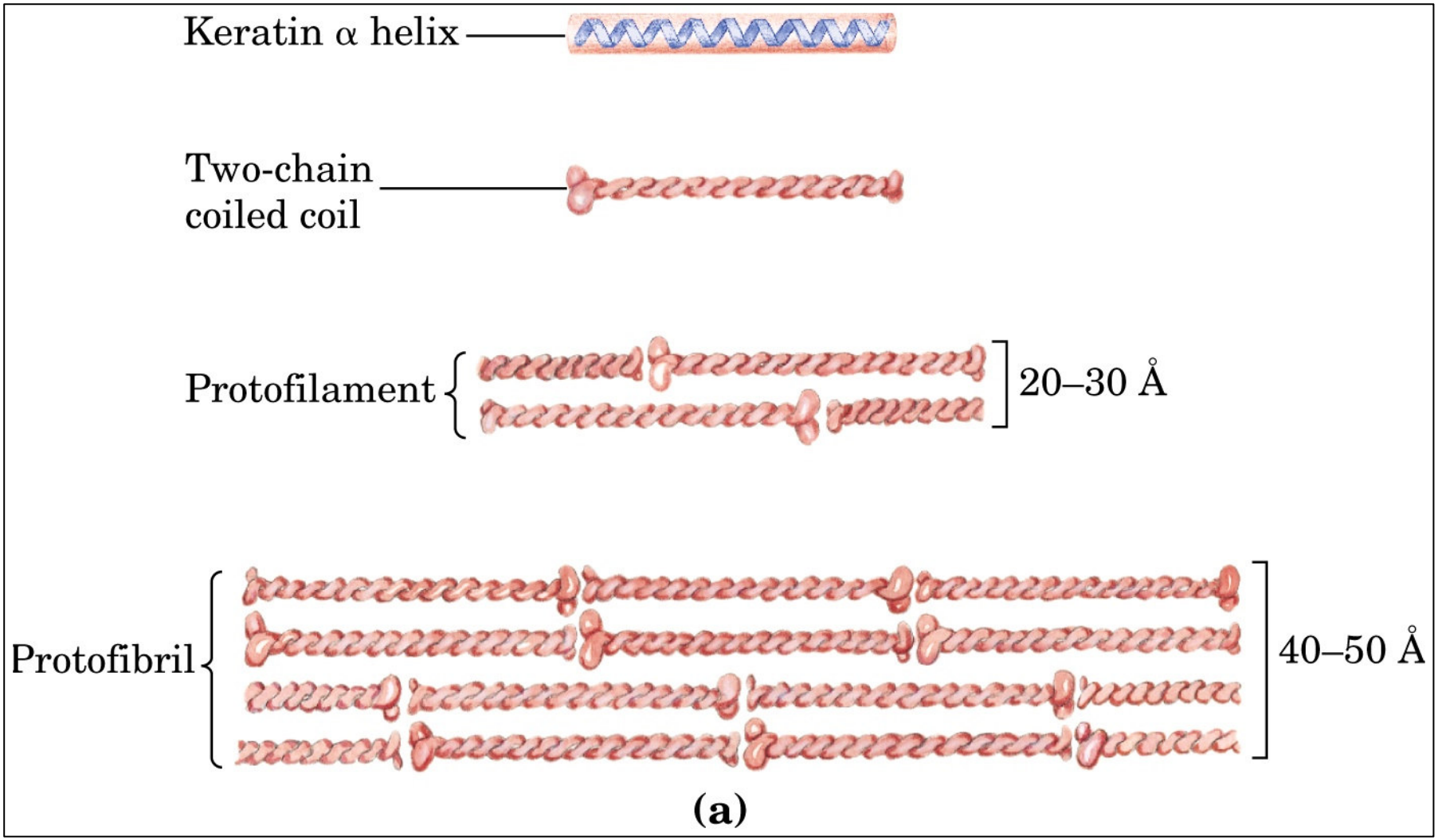
    – São ricas no aminoácido cistéina → elevado número de pontes dissulfeto (-S-S-). As pontes dissulfeto conferem resistência às estruturas. Incluem:

    . Proteínas duras de chifres, cascos, unhas, cabelos – cerca de 22% de cistina

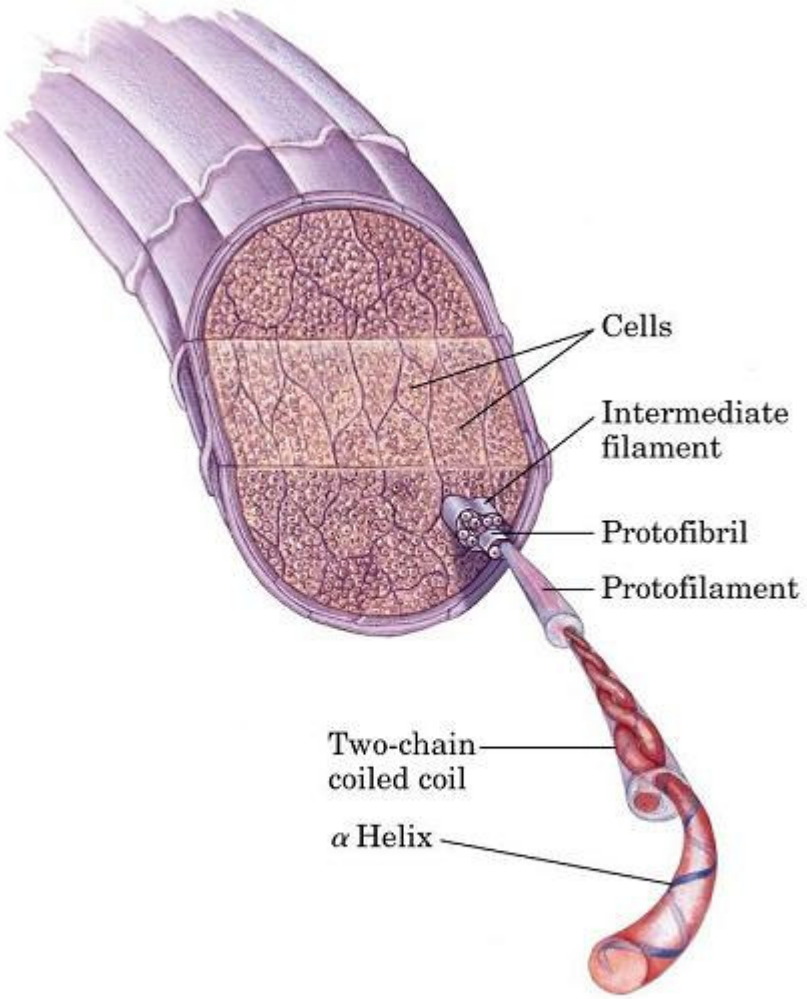
    . Proteínas flexíveis da pele, calos e lãs – cerca de 10 a 14% de cistina

    -Insolúveis: composição rica em aminoácidos apolares (hidrofóbicos): fenilalanina, valina, metionina e alanina.

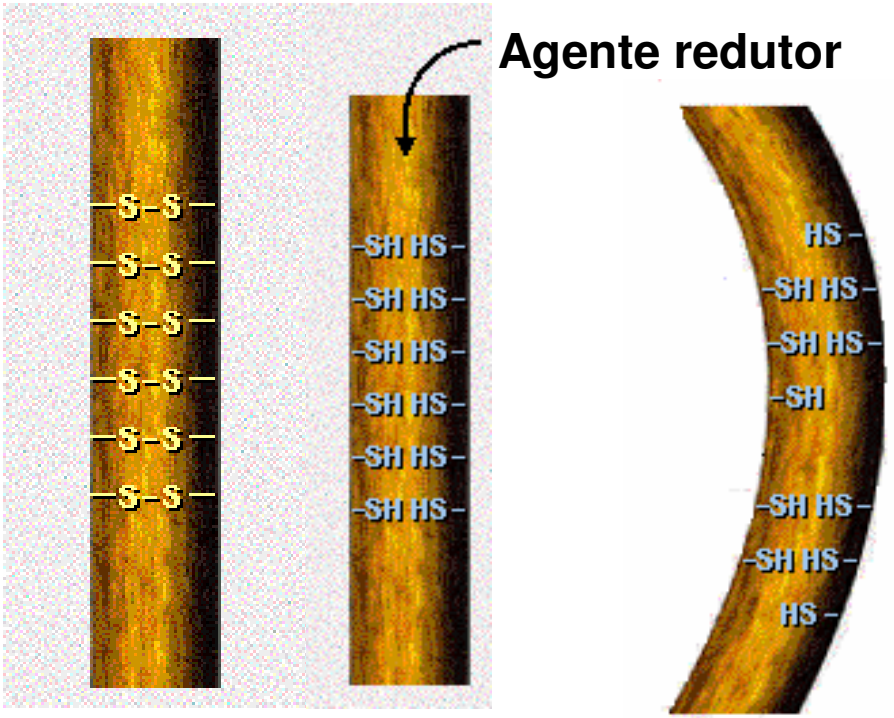
ESTRUTURA DAS α - QUERATINAS



Estrutura da Cabelo

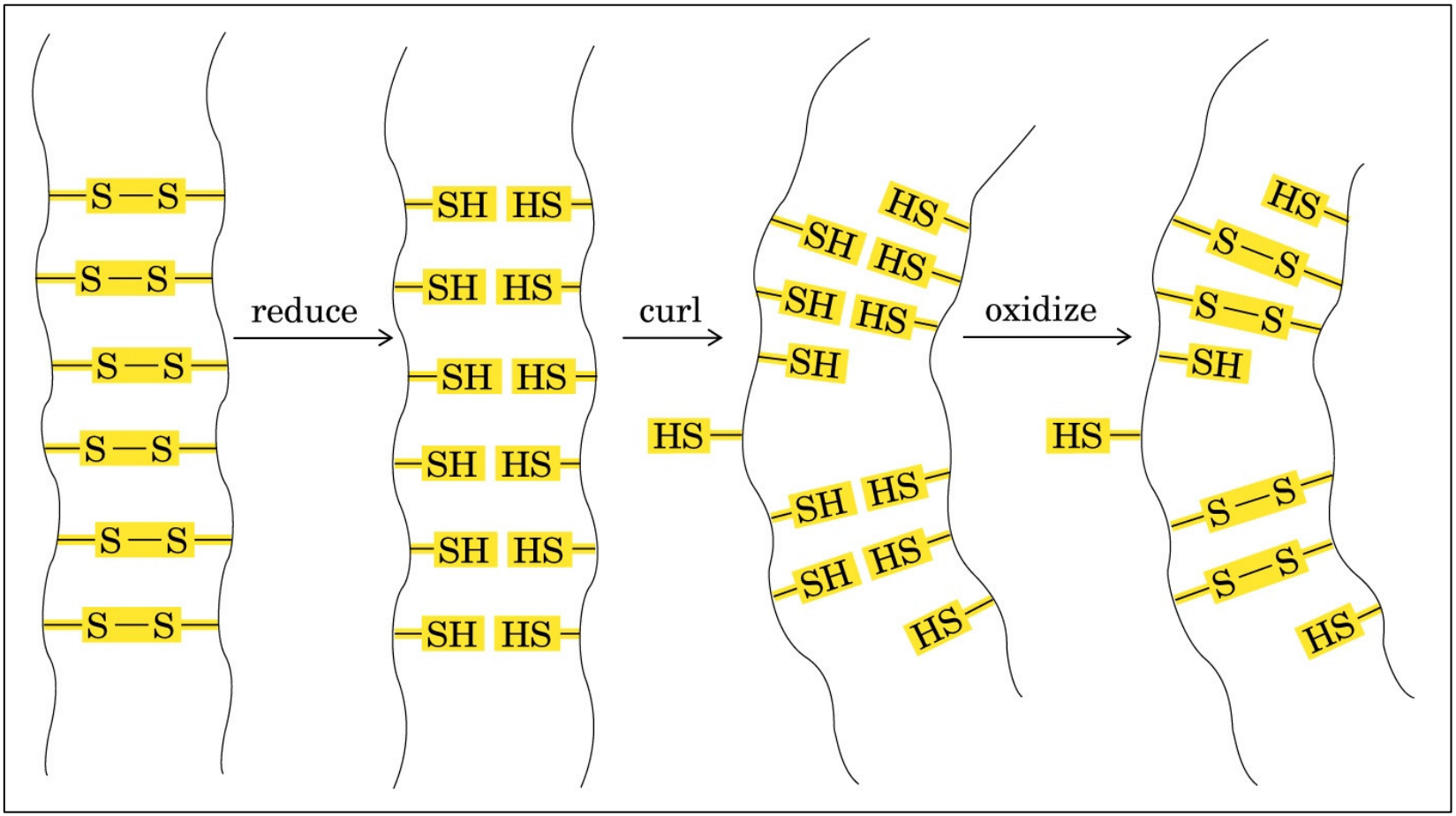


Cross section of a hair (b)



Calor e agentes químicos – rompem as pontes dissulfeto e a α-queratina pode ser esticada; nesta situação as cadeias polipeptícas assumem a conformação de folha β. Quando o cabelo é lavado e resfriado as cadeias polipeptídicas revertem a sua conformação em α-hélice.

PONTES DISSULFETO ENTRE RESÍDUOS DE CISTEÍNA DAS α QUERATINAS



ESTRUTURA DAS β - QUERATINAS

- Empilhamento de Folhas β pregueadas.

- Ricas em glicina (cerca de 30%), alanina e serina, formada por uma seqüência periódica de 6 resíduos:

(glicina-serina-glicina-alanina-glicina-alanina)n

- Não contém cisteína: sem pontes dissulfeto.

- Compõem a estrutura da fibroína da seda e teias de aranha, penas

- são flexíveis mas não distendem

- a estrutura folha pregueada só pode existir com aminoácidos com

grupos R pequenos como a glicina, serina e alanina.

ESTRUTURA DAS β - QUERATINAS

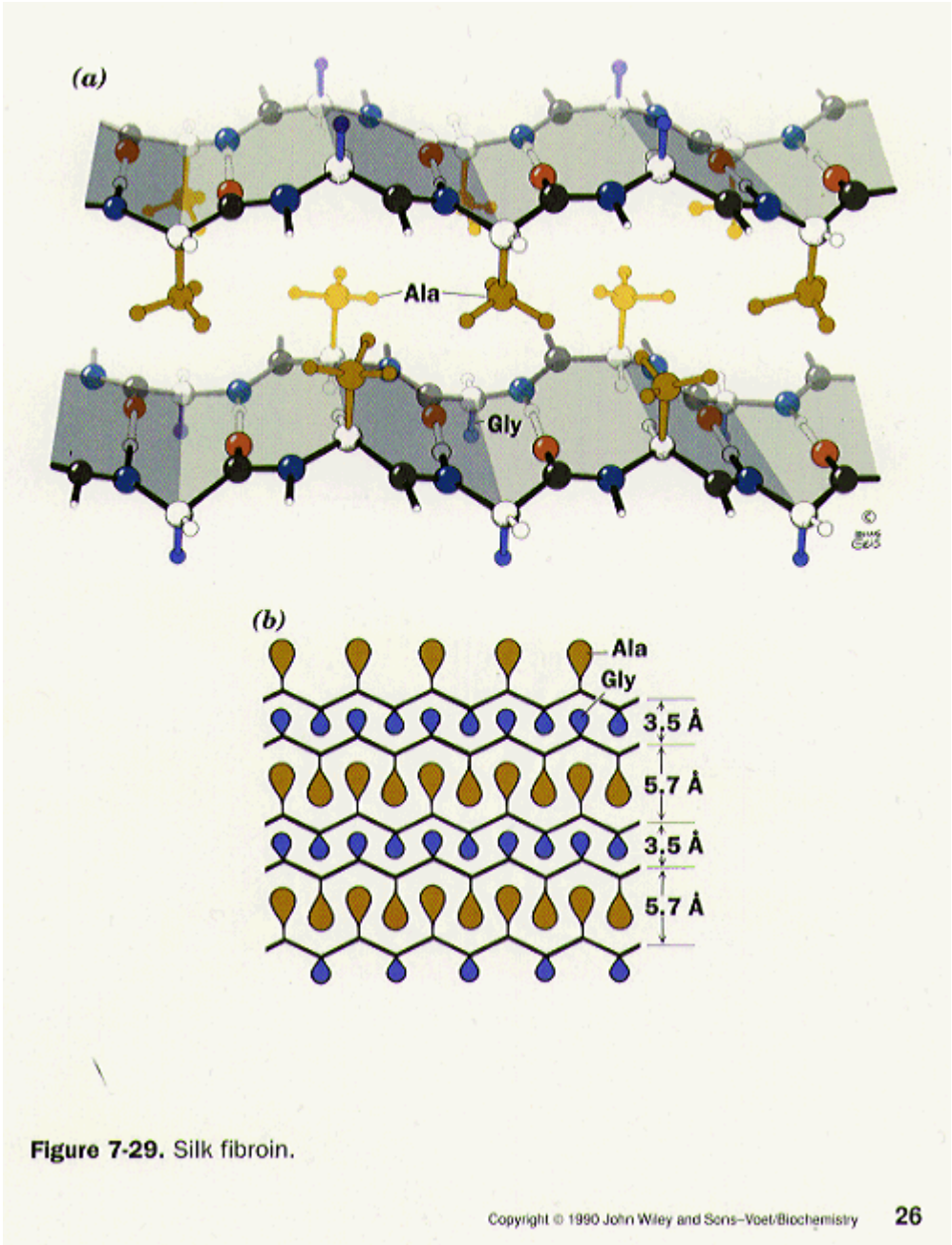


Figure 7-29. Silk fibroin.

Copyright © 1990 John Wiley and Sons–Voet/Biochemistry

(b)

ESTRUTURA DO COLÁGENO

- É a proteína mais abundante do vertebrados. Encontrado no couro, tecido conjuntivo, tendões, cartilagens e ossos.
- Suas fibras são responsáveis pelas funções mecânicas e de sustentação do tecido conjuntivo.
- Mantém a forma dos órgãos: vasos sanguíneos, fígado, pulmões e outros
- É composto principalmente por **glicina, prolina e hidroxiprolina (ou hidroxilisina).**

X-Pro-Hyp-Gly-X-Pro-Hyp-Gly

Onde X pode ser qualquer um dos 20 aminoácidos-padrão.

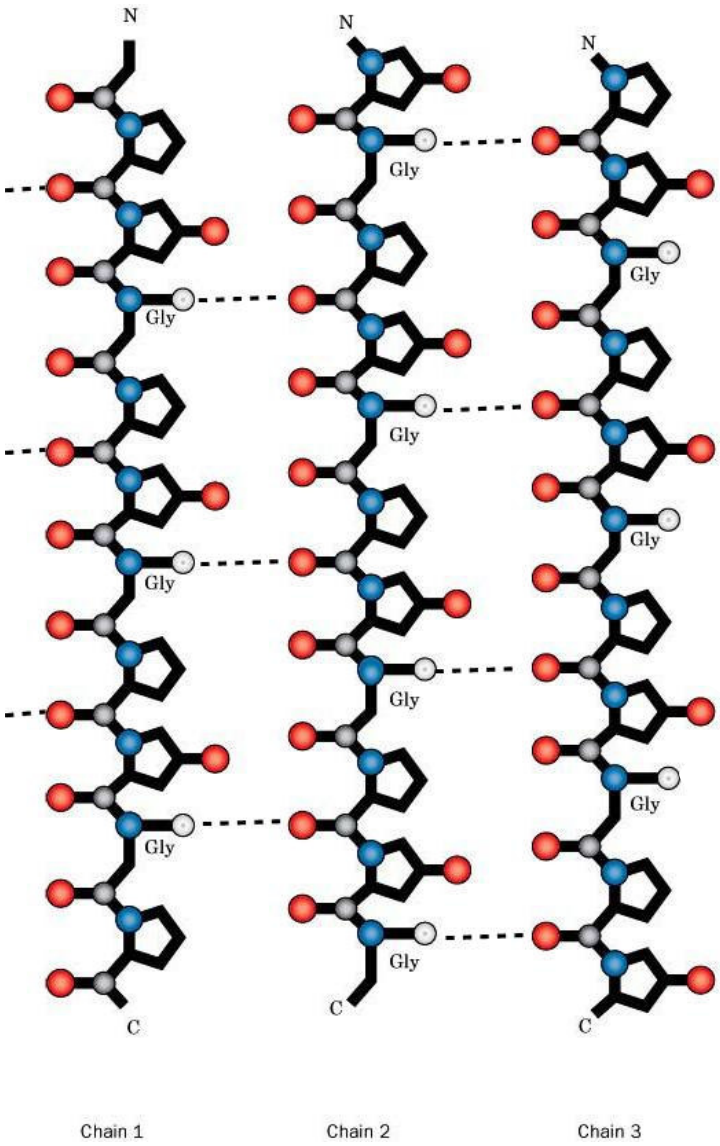
- **Estrutura:**

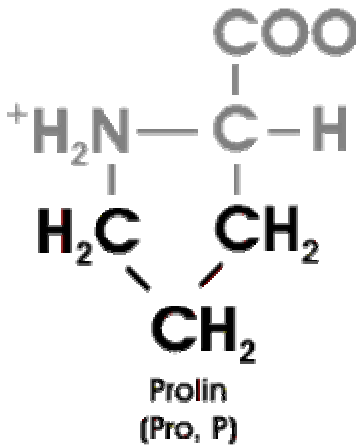
  - 3 cadeias polipeptídicas paralelas enrolam-se uma em torno da outra em forma de corda, formando uma HÉLICE TRIPLA: **o tropocolágeno**

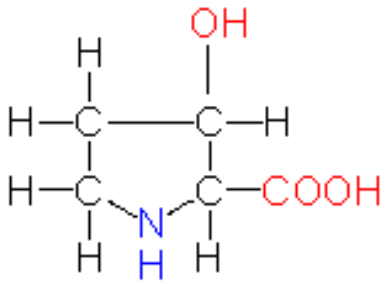
  - ocorrem pontes de hidrogênio entre a glicina e a prolina de hélices adjacentes, estabilizando a tripla hélice.

  - também ocorrem ligações covalentes cruzadas entre as moléculas de tropocolágeno, principalmente entre resíduos de lisina e histina, que conferem resistência e isolubilidade ao colágeno.
- A fervura em água transforma o colágeno (fibroso e insolúvel) em gelatina, uma mistura de polipeptídeos solúveis.

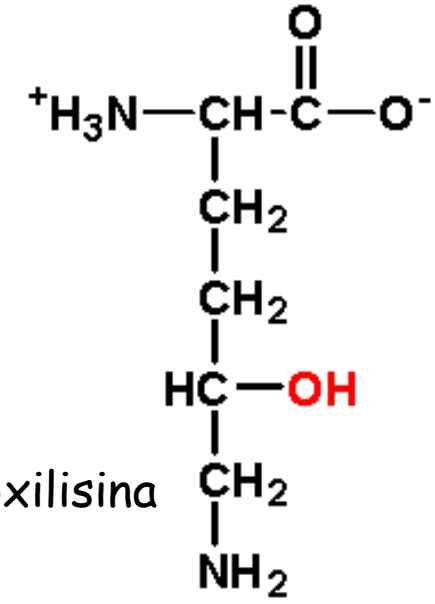
ESTRUTURA DO COLÁGENO



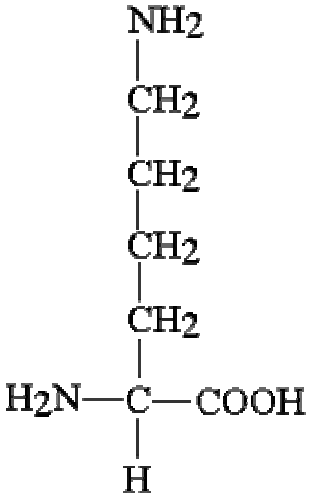




Hidroxiprolina

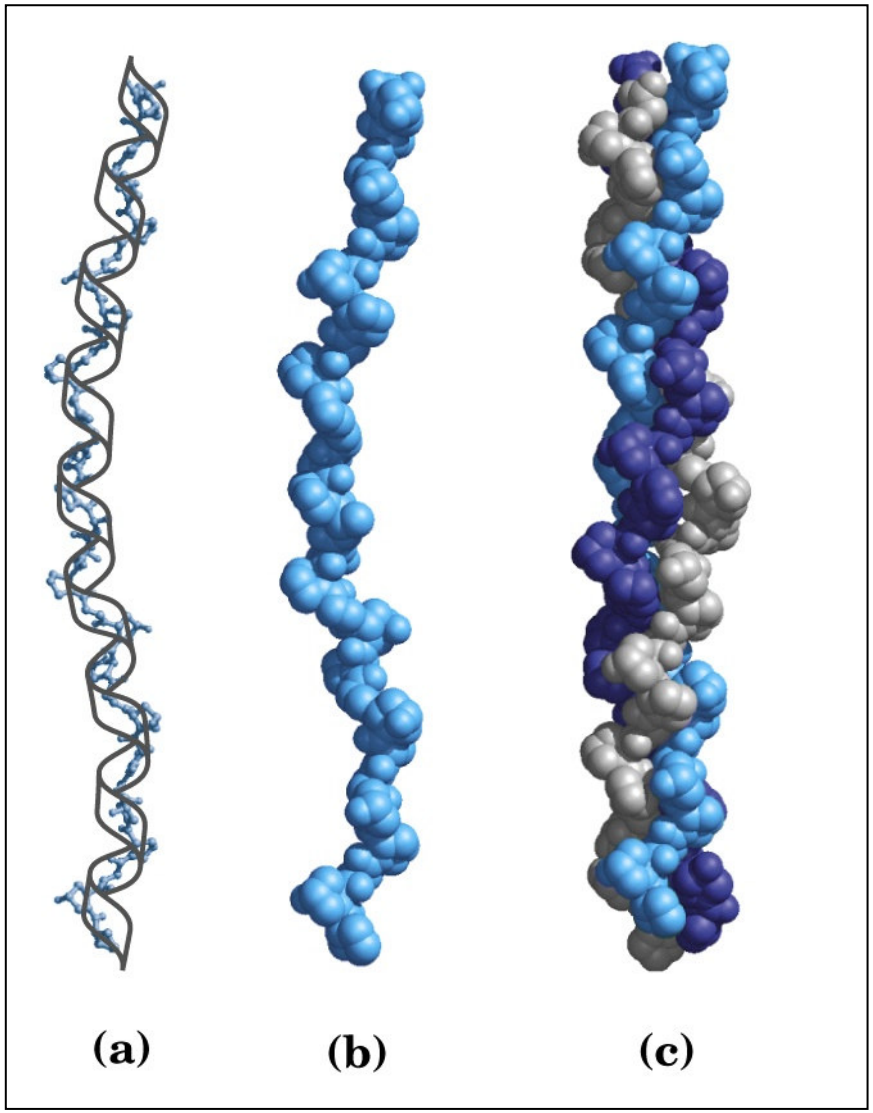


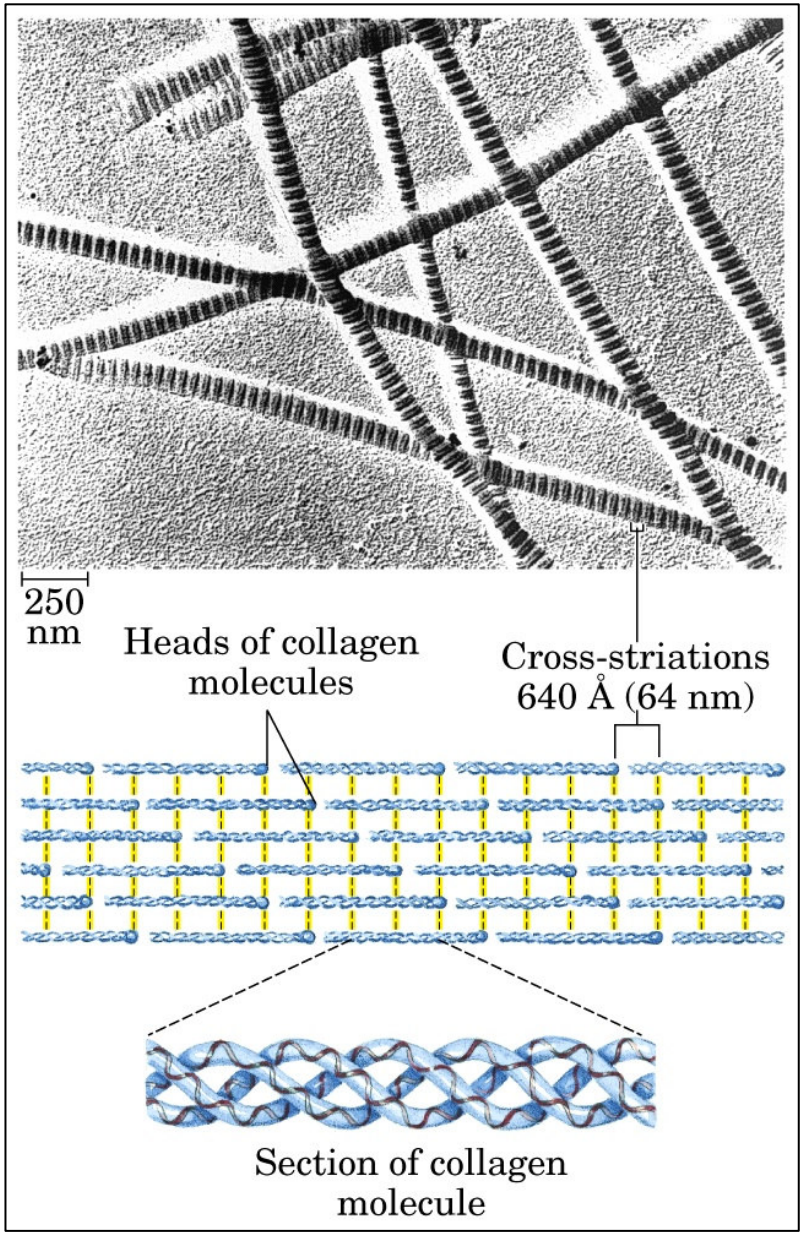
Hidroxilisina



lysine

ESTRUTURA DO COLÁGENO





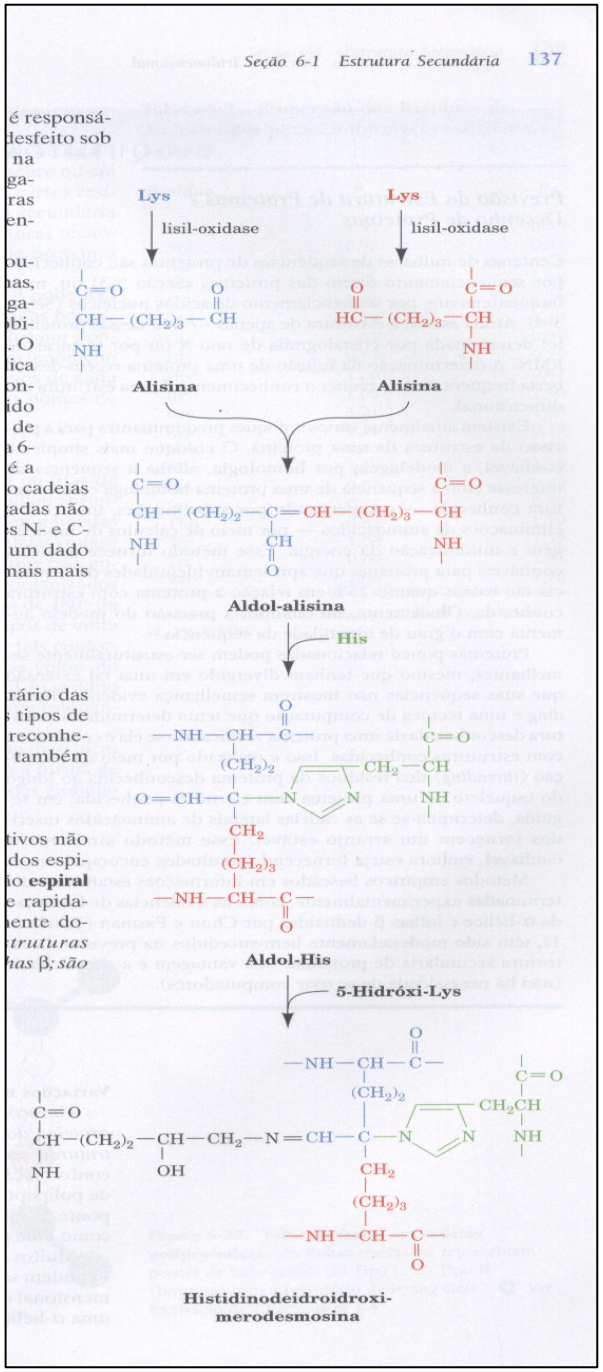
ESTRUTURA DO COLÁGENO

- **A estrutura do colágeno é mantida por LIGAÇÕES COVALENTES CRUZADAS entre cadeias laterais dos resíduos de histidina e lisina.**

- **Ocorrem perto das extremidades C-terminal e N-terminal.**

- **LISIL-OXIDASE: enzima que participa do processo de formação das ligações cruzadas**

- **O grau de ligações cruzadas aumenta com a idade – por isso a carne de animais mais velhos é mais dura do que a carne de animais mais jovens.**

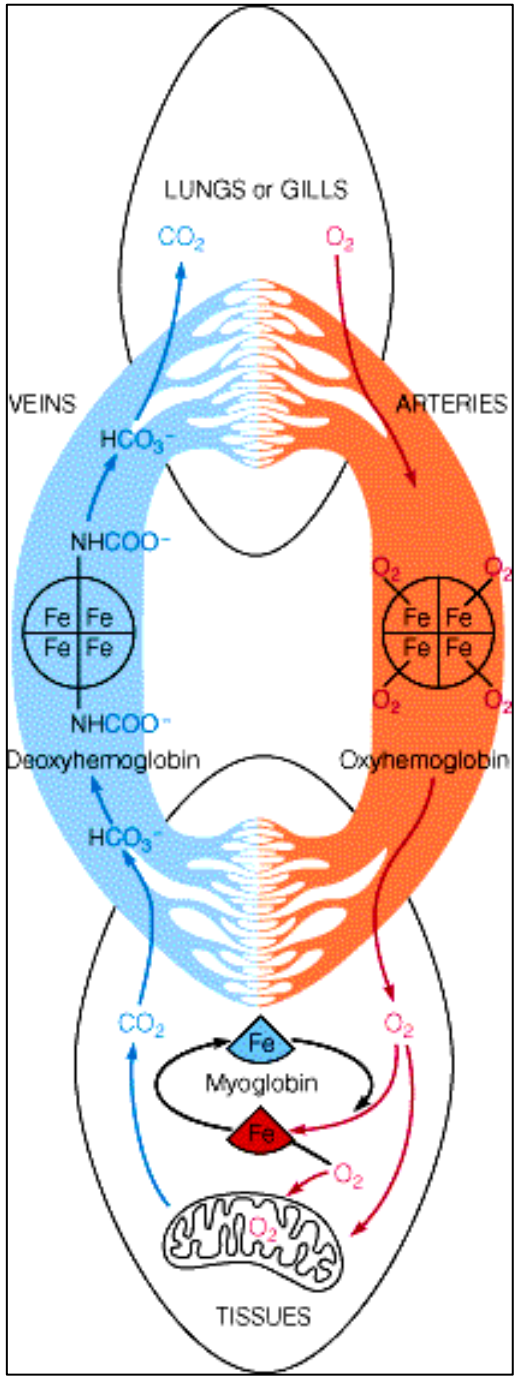


PROTEÍNAS GLOBULARES

PROTEÍNAS GLOBULARES

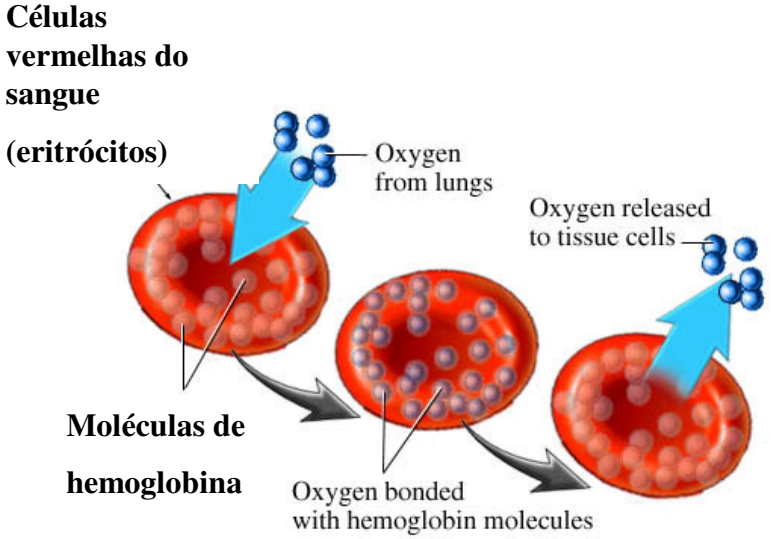
Mioglobina/Hemoglobina

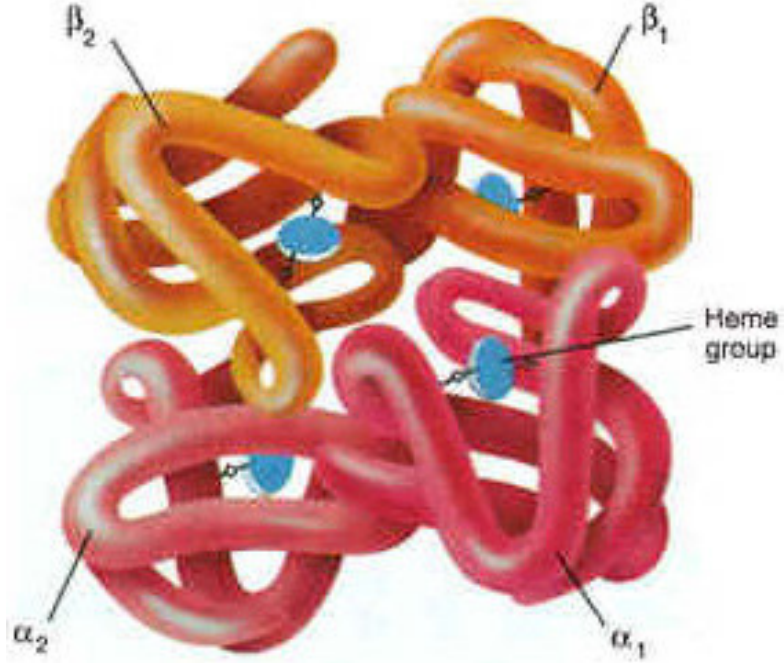
- Mioglobina - primeira proteína com estrutura determinada.
- Transportadoras de oxigênio.
  - Hemoglobina: transporta oxigênio dos pulmões para os tecidos.
  - Mioglobina: função de armazenar O_2 e torná-lo disponível para os músculos.



HEMOGLOBINA

- **ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA:**
  - Proteína globular
  - Estrutura quaternária: 4 subunidades - 2α (α_1 e α_2) e 2β (β_1 e β_2)
  - Contém 4 grupos heme – grupos prostéticos
  - Função: transporte de O_2 dos pulmões para os tecidos

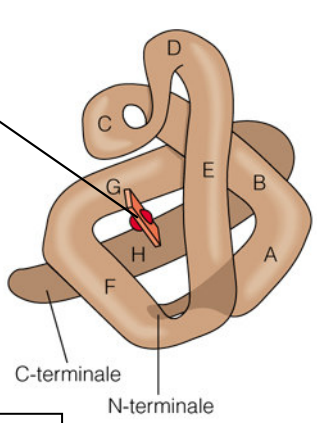




MIOGLOBINA

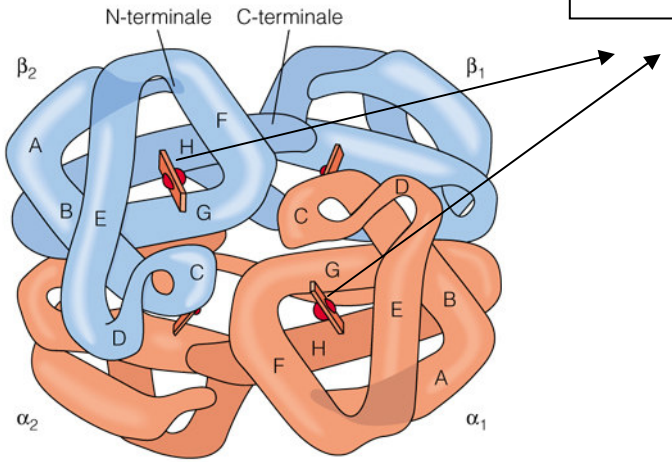
- **ESTRUTURA DA MIOGLOBINA:**
  - Proteína globular
  - Estrutura terciária: 1 cadeia polipetídica
  - Contém um grupo heme – grupo prostético
  - Função: transporte e armazenamento de O_2 dentro do tecido muscular. Importante em mamíferos aquáticos (10x mais mioglobina do que nos mamíferos terrestres).

Heme



Mioglobina: 1 subunidade com 1 grupo heme

Heme

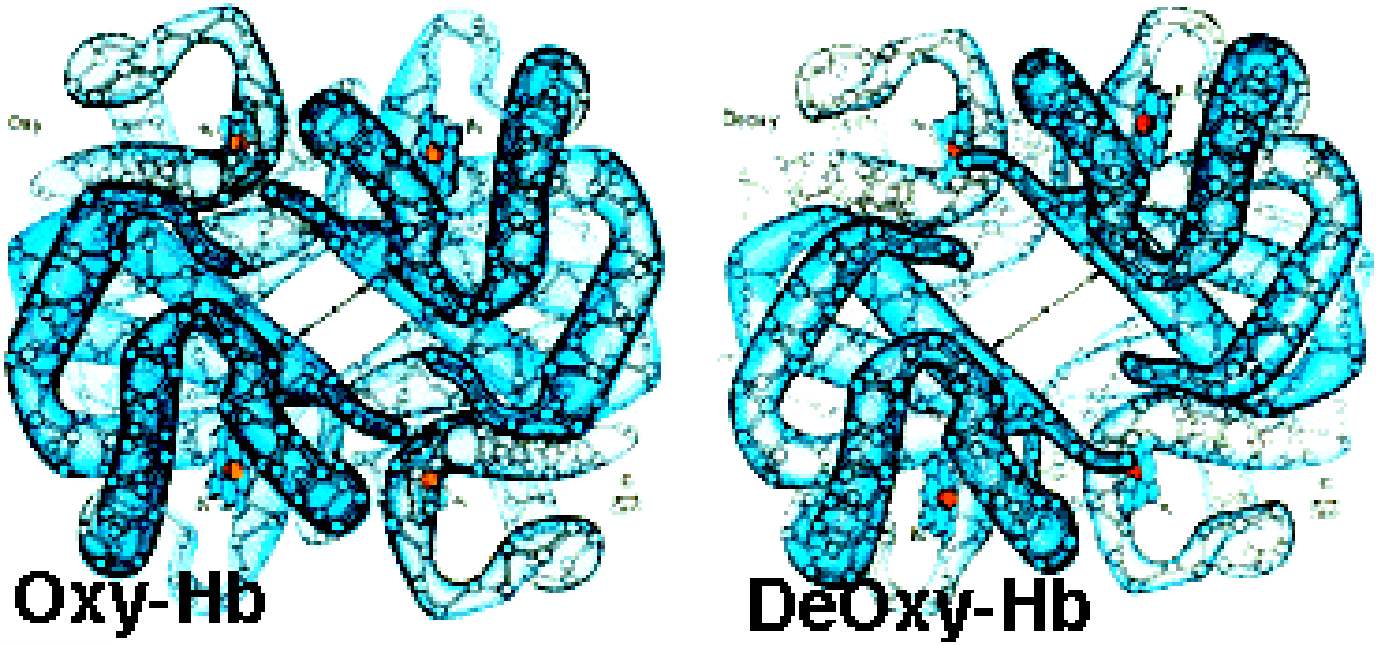


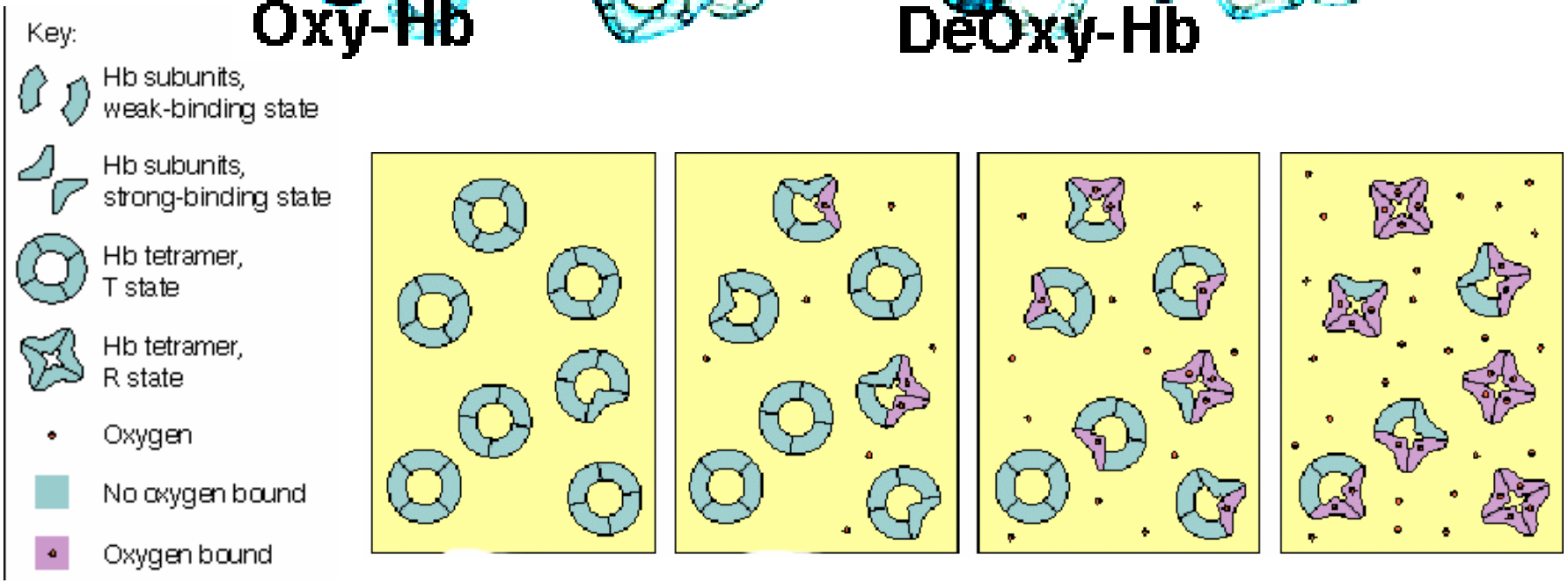
Hemoglobina: 4 subunidades com 4 grupos heme

Oxigênio ligado à hemoglobina apresenta cooperatividade positiva

- Hemoglobina liga-se a 4 moléculas de O_2.
- A hemoglobina totalmente oxigenada contém 4 moléculas de O_2 – é a OXI-HEMOGLOBINA ou oxi-Hb ou HbO_2
- A hemoglobina desprovida de O_2 é a DESOXI-HEMOGLOBINA ou desoxi-Hb ou Hb.
- Uma molécula de O_2 ligada aumenta a afinidade pelas outras moléculas de O_2.
- A afinidade aumenta devido à mudanças na conformação da hemoglobina.
- Forma Desoxigenada = forma T (tensa) = baixa afinidade.
- Forma Oxigenada = forma R (relaxada) = alta afinidade

Oxigênio ligado à Hemoglobina apresenta cooperatividade positiva





Curvas de Ligação do Oxigênio

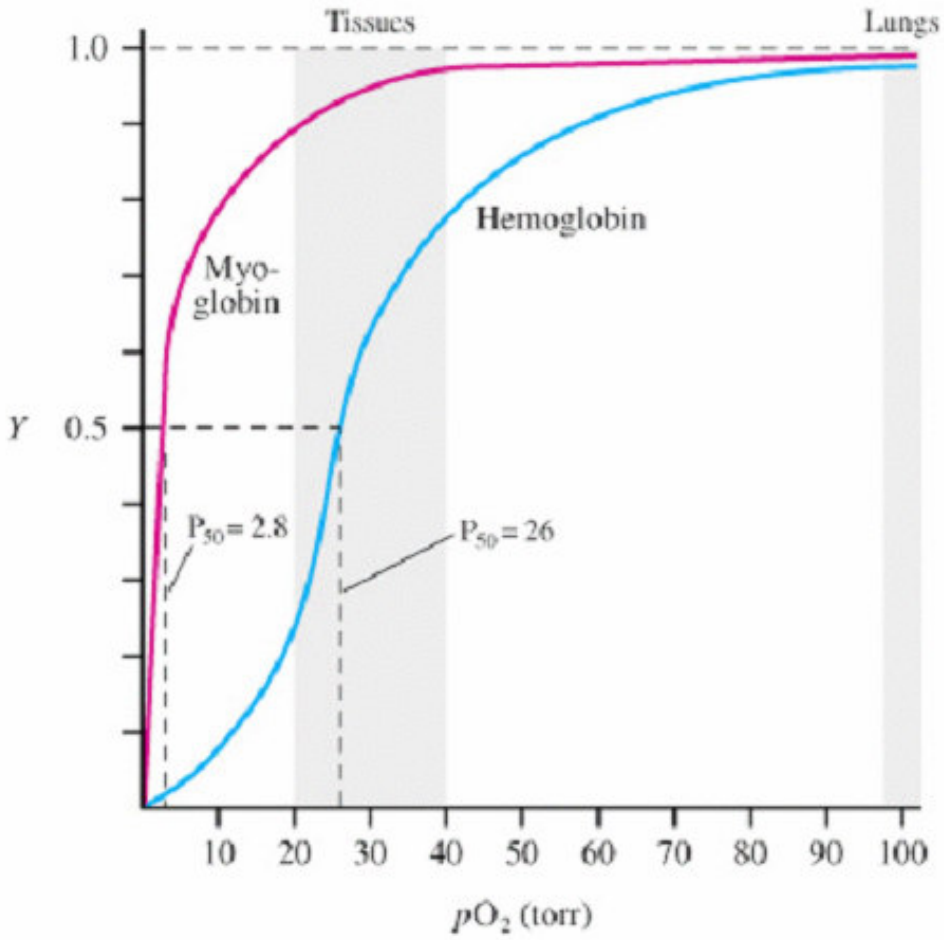
•Mioglobina tem uma curva de saturação pelo oxigênio hiperbólica

Mioglobina liga-se fortemente ao oxigênio. Libera o oxigênio em pO_2 (pressão de oxigênio) muito baixas – menores que 20 mmHg.

•Hemoglobina tem uma curva de saturação pelo oxigênio sigmoidal, indicando a cooperatividade positiva.

•Hemoglobina tem alta afinidade pelo oxigênio em altas pO_2 (pulmões) – 100mmHg.

•Hemoglobina tem baixa afinidade pelo oxigênio em baixas pO_2 (tecidos) – aproximadamente 20mmHg.

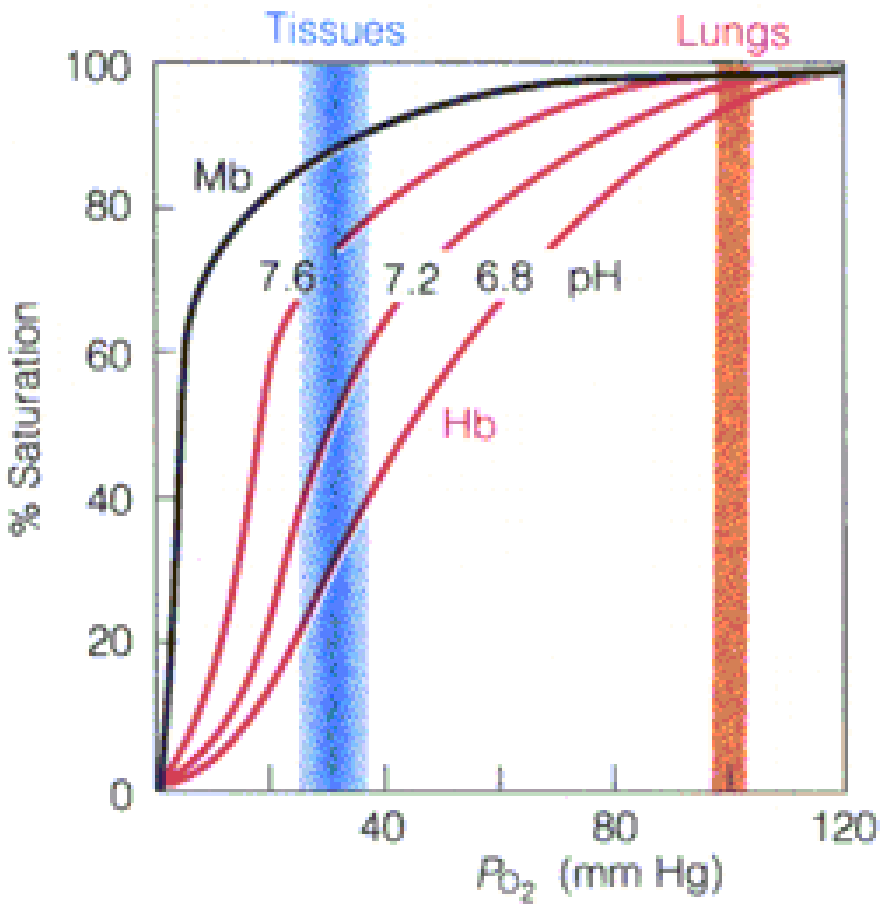


EFEITO BOHR

- A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio varia com o pH: é menor em pHs mais baixos (ácidos).

- Quando a pO_2 diminui e a concentração de H^+ aumenta, a hemoglobina libera o oxigênio e capta o H^+ - situação encontrada nos TECIDOS. O H^+ não se liga ao Fe(II) mas em outros aminoácidos da cadeia da hemoglobina.

- Quando a pO_2 aumenta e a concentração de H^+ diminui, a hemoglobina libera o H^+ e capta o oxigênio - situação encontrada nos PULMÕES.



- Nos tecidos o CO_2 produzido pelo metabolismo difunde-se para as hemáceas, onde é hidratado numa reação catalisada pela enzima anidrase carbônica, formando H_2CO_3 (ácido carbônico)

- No sangue (pH 7,4-7,2), o H_2CO_3 dissocia-se em HCO_3^- e H^+.

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

No sangue

- Ou seja, um aumento na concentração de CO_2 causa diminuição do pH.

- Esse aumento da acidez, associado à baixa pO_2 nos tecidos, faz com que a hemoglobina libere o O_2 e capte o H^+.

- O HCO_3^-, produzido nas hemáceas, difunde-se pelo plasma e vai até os pulmões.

- Nos pulmões a situação se inverte: a alta pO_2 leva à oxigenação da hemoglobina e liberação do H^+.

- Com a baixa pCO_2 alveolar, ocorre a formação de água e CO_2, que é eliminado na atmosfera.

$$HCO_3^- + H^+ \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow H_2O + CO_2$$

Nos pulmões

Eliminado para a atmosfera

Efeito do Monóxido de Carbono – Carboxiemoglobina

- O monóxido de carbono (CO) tem afinidade cerca de 25.000 vezes maior pela hemoglobina do que o oxigênio.

- Quando o CO se liga a um ou mais grupos heme da hemoglobina, esta tem sua conformação modificada de modo que os grupos heme restantes se ligam mais fortemente ao oxigênio.

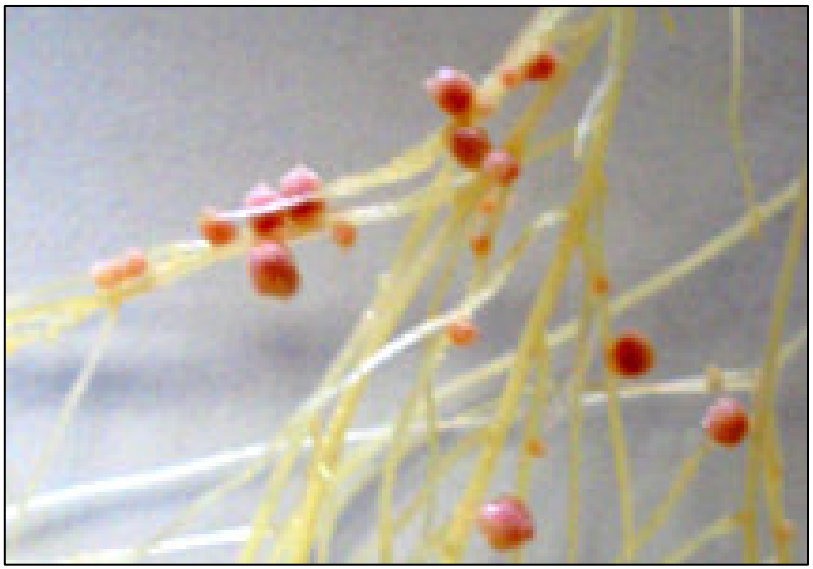
- Desta forma, a hemoglobina afetada torna-se incapaz de liberar o oxigênio para os tecidos.

- 20 – 30% da Hb ligada ao CO: primeiros sinais de hipóxia (tontura, confusão mental)
- Acima de 60% da Hb ligada ao CO: perda de consciência e morte por asfixia

- Terapia: tratamento com aplicação de atmosfera com 100% de oxigênio, o que facilita a dissociação do monóxido de carbono da hemoglobina

LEGHEMOGLONIA

Figura 2. Nódulos de soja em corte. Zona central fixadora vermelha devido ao pigmento da Leghemoglobina. Foto:Gregorio Trujillo.



Algumas leguminosas quando infectadas por bactérias fixadoras de N_2, desenvolvem nódulos, dentro dos quais esses bacterióides fixam-se.

Tanto as bactérias como as células vegetais necessitam de oxigênio, assim, a planta desenvolve uma estrutura similar à mioglobina animal: a LEGHEMOGLOBINA

A leghemiglobina é composta de um única subunidade, contendo um grupo heme.

O átomo de Fe do grupo heme confere aos nódulos uma coloração vermelha, assim como a mioglobina e a hemoglobina conferem coloração vermelha aos músculos e sangue arterial, respectivamente.

Função: Transporte de O_2 para os bacterióides e células vegetais localizadas dentro dos nódulos de algumas leguminosas.

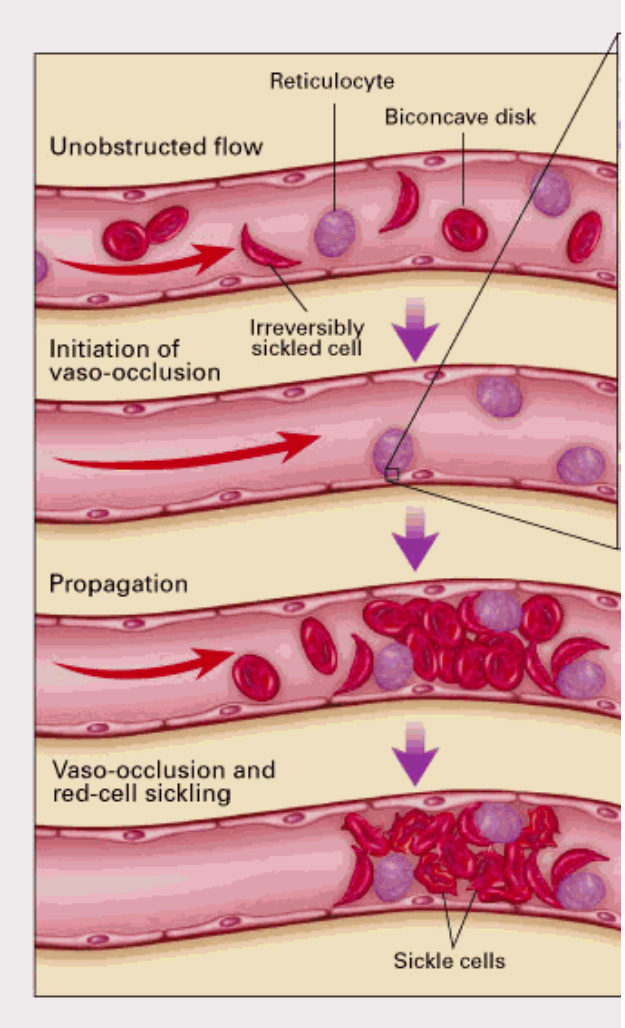
HEMOGLOBINAS ANORMAIS

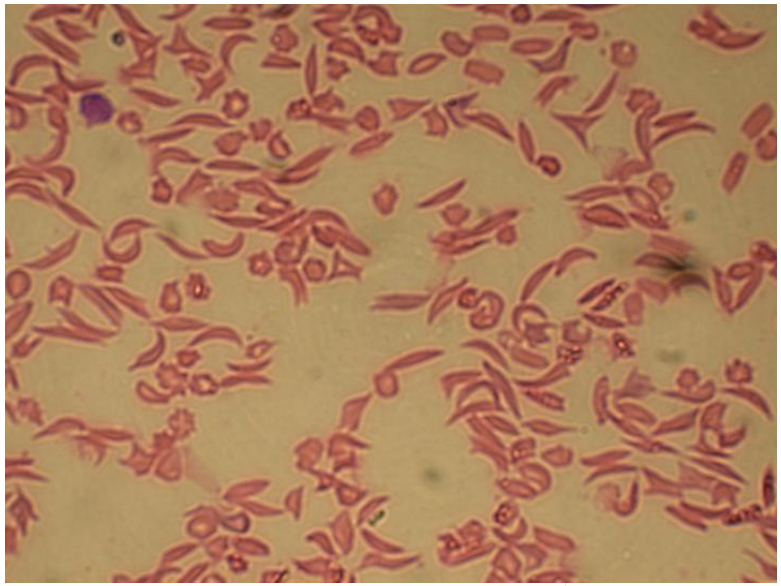
- **HEMOGLOBINOPATIAS:** hemoglobinas anormais, geralmente resultantes da substituição de um único aminoácido.

- **ANEMIA FACIFORME:** o aminoácido **ácido glutâmico** e substituído por outro, **a valina**. Essa única substituição causa o afoiçamento das hemáceas – Hemoglonina S

  - Hemoglobina S: vive metade do tempo em relação a uma hemácea normal.

  - O paciente apresenta dor, anemia e icterícia, a esclerótica (branco dos alhos) torna-se amarelada e ocorre palidez cutânea. Essa cor amarelada ocorre devido à destruição precoce das hemácias, resultando em palidez devido à anemia.


Reticulocyte
Biconcave disk
Unobstructed flow
Irreversibly sickled cell
Initiation of vaso-occlusion
Propagation
Vaso-occlusion and red-cell sickling
Sickle cells



ANEMIAS

- Existem vários tipos de anemia e várias causas para essa doença. As mais comuns são:

- **ANEMIA CAUSADA POR CARÊNCIA NUTRICIONAL:**

  - Anemia Ferropênica: causada pela carência de ferro na alimentação
  - Anemia por carência de vitamina B12 e ácido fólico (vitamina do complexo B): essas vitaminas são importantes na produção dos glóbulos vermelhos. Sua carência resulta na diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue.
    - Vitamina B12: encontrada em alimentos de origem animal
    - Ácido fólico: encontrado em folhas verde-escuras.

- **ANEMIA CAUSADA POR PERDA CRÔNICA DE SANGUE:**
  - Verminoses (como a ancilostomíase ou "amarelão") que provocam perda intestinal constante de sangue.
  - Hipermenorréia: perda excessiva de sangue pela menstruação