

Introdução ao Metabolismo



Deborah Schechtman

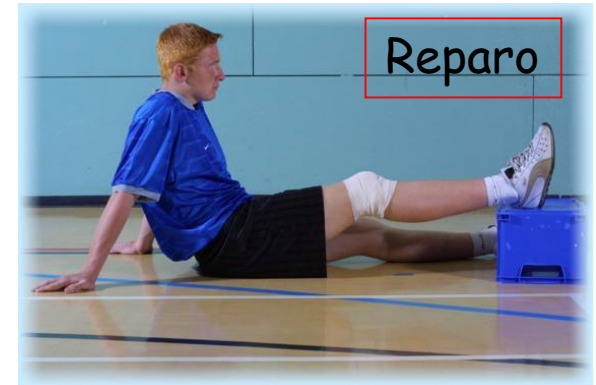
O que é metabolism ?

O conjunto de reações químicas responsáveis pelos processos de síntese e degradação dos nutrientes na célula.

O metabolismo inclui anabolismo, que é a síntese, ou seja, formação de compostos e catabolismo, onde há degradação, ou "quebra" de compostos.

O metabolism se adapta às diferentes necessidades do organismo.

Organismos vivos necessitam de **energia** para manter suas funções biológicas



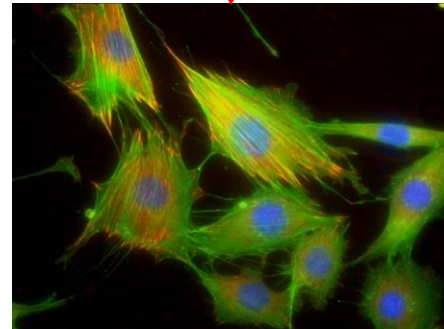
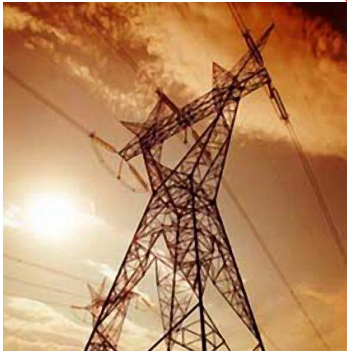
Metabolismo inclui

- Atividade celular coordenada.
- Múltiplas enzimas colaborando para a obtenção de energia.
- Obtenção de energia química.
- Conversão de moléculas para precursores necessários para a síntese de macromoléculas característicos de cada célula.
- Polimerização de precursores monoméricos em macromoléculas, proteínas, ácidos nucleicos e polissacarídeos.
- Síntese e degradação de biomoléculas necessárias para a execução de funções específicas (síntese de membranas, lipídeos, mensageiros intracelulares).

METABOLISMO

Obtenção e
armazenamento de
compostos do
ambiente para a
produção de energia

Utilização de energia





Para manterem-se vivos e desempenhar suas funções biológicas os organismos necessitam de energia.

Reações exorgônicas como a oxidação de alimentos são acopladas a reações endorgônicas

Reações endorgônicas

- Transporte ativo contra gradientes de concentração
- Síntese de biomoléculas
- Armazenamento de biomoléculas
- Trabalho mecânico

Como é feita a aquisição de



?

Fototróficos (obtem energia da luz solar)

Quimiotróficos (oxidação de compostos do meio ambiente)

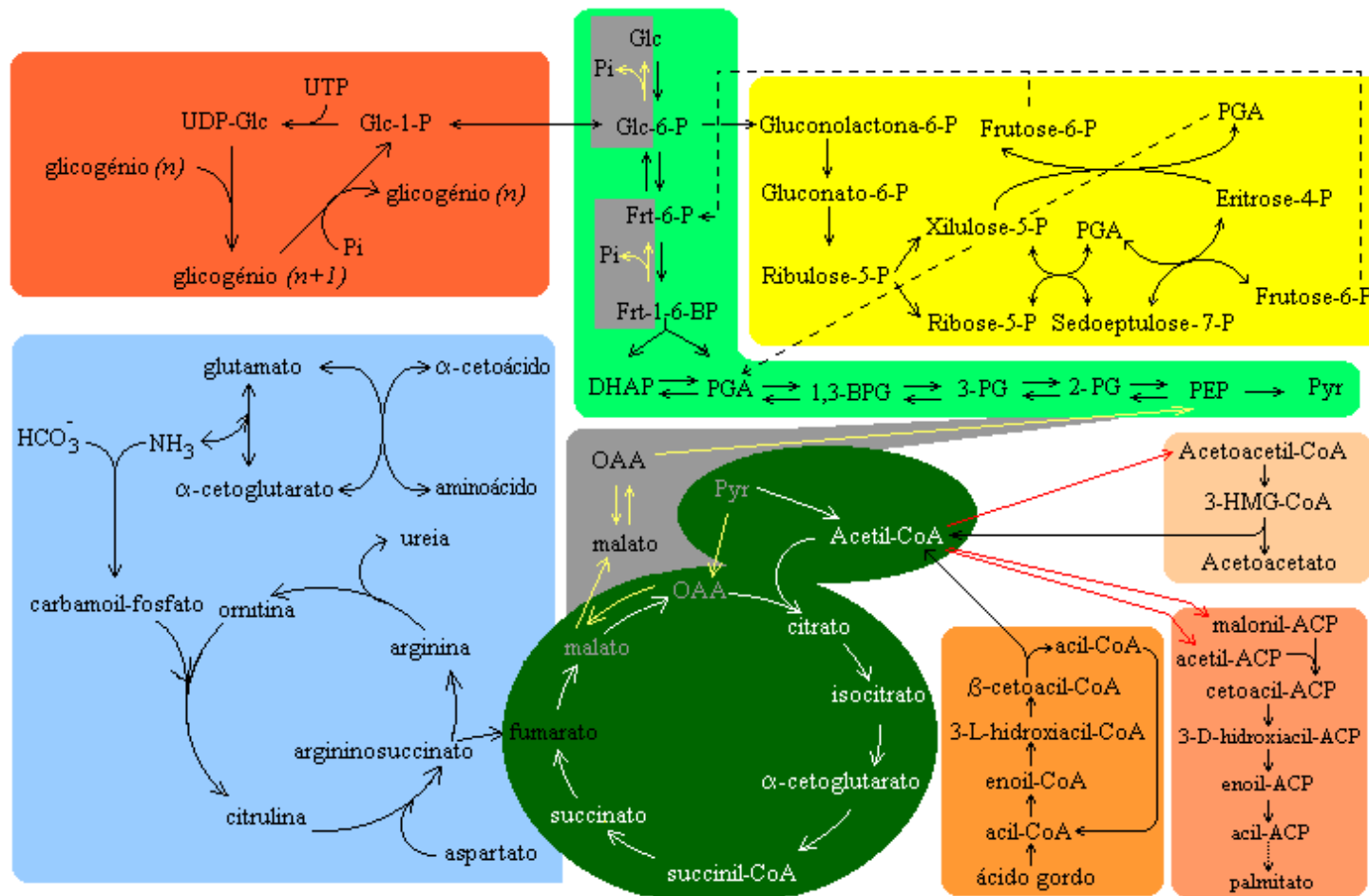
Quimiolitotróficos (oxidam material inorgânico).

Quimiorganotróficos (oxidam material orgânico).

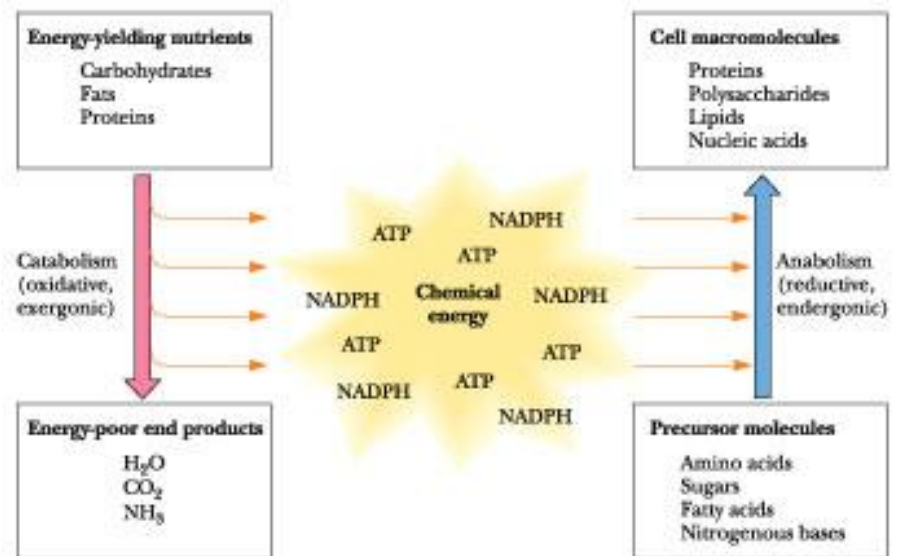
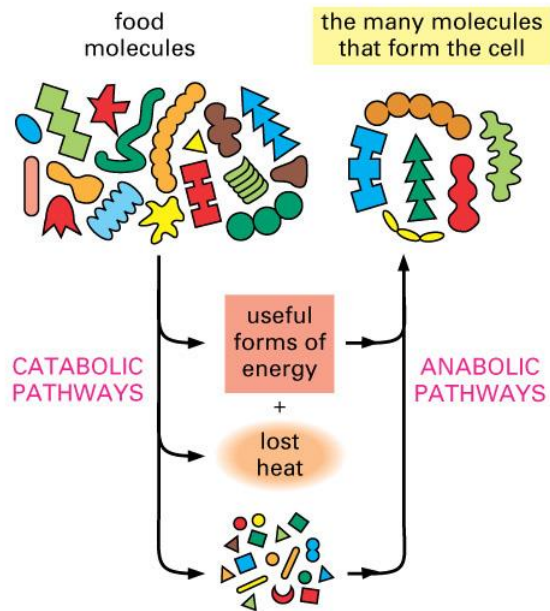
Metabolismo é a soma de todas as transformações químicas.

Reações catalisadas por enzimas.

Vias metabólicas



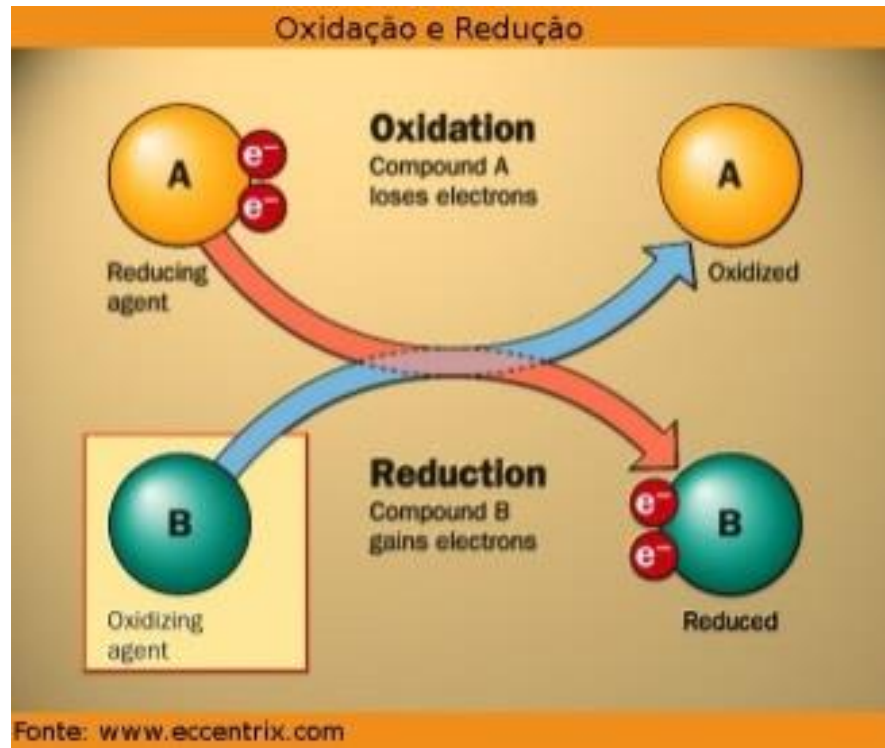
Catabolismo e Anabolismo



As reações são catalisadas por enzimas

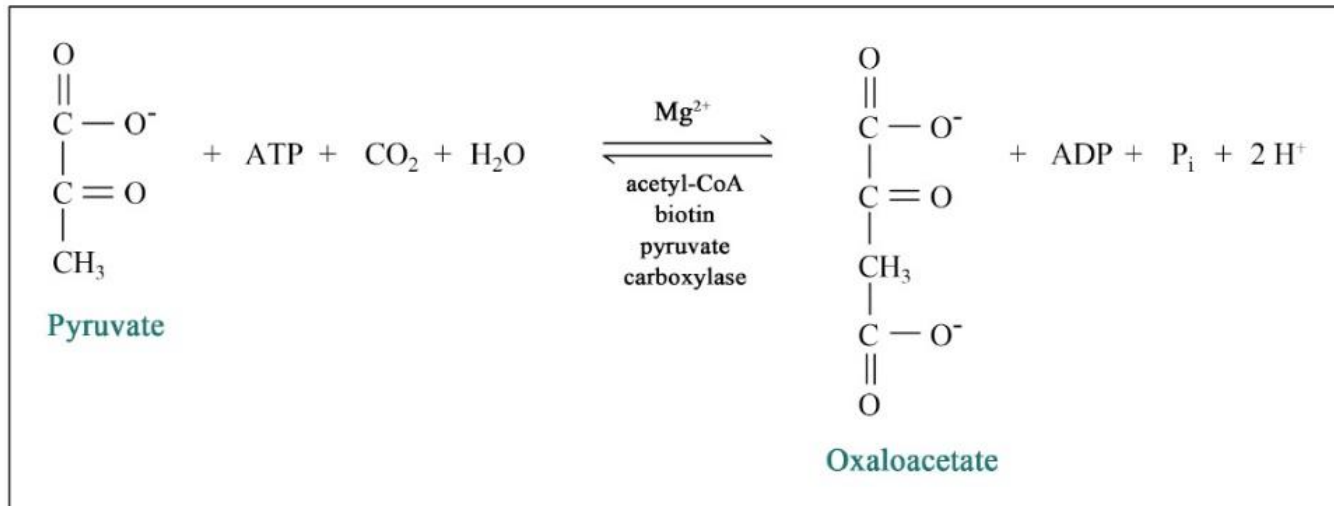


Reações metabólicas



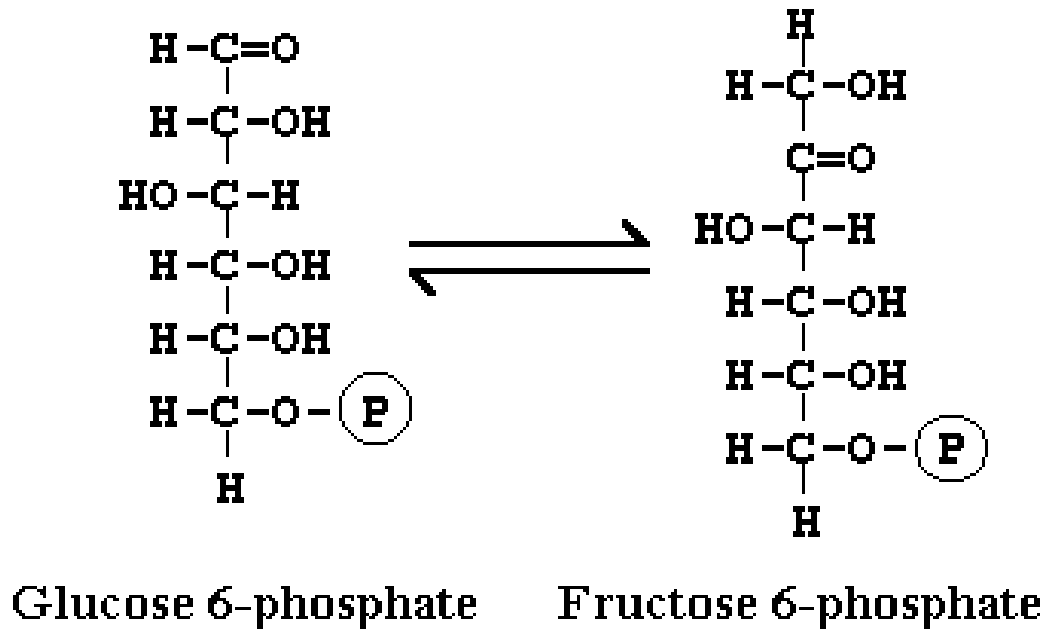
Oxidação e redução

Reações metabólicas



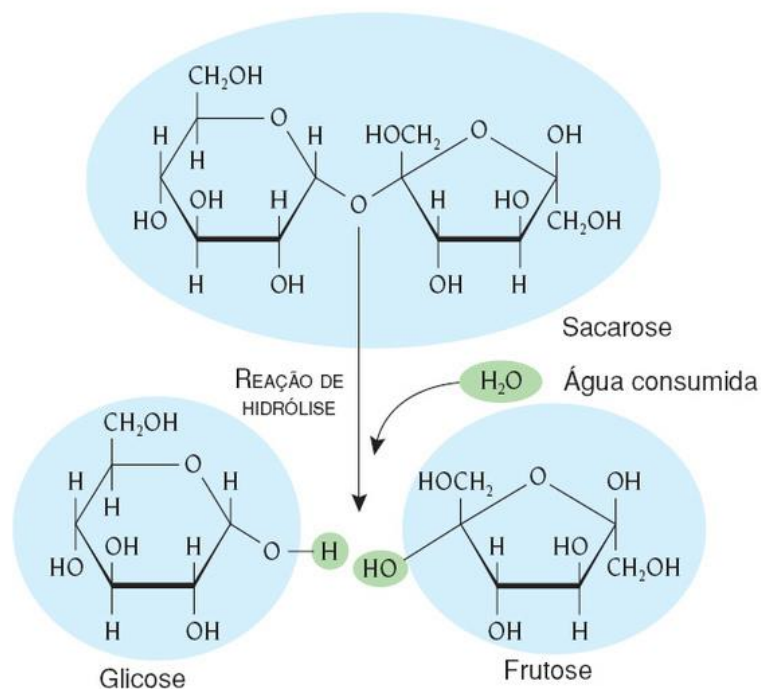
Ligações

Reações metabólicas



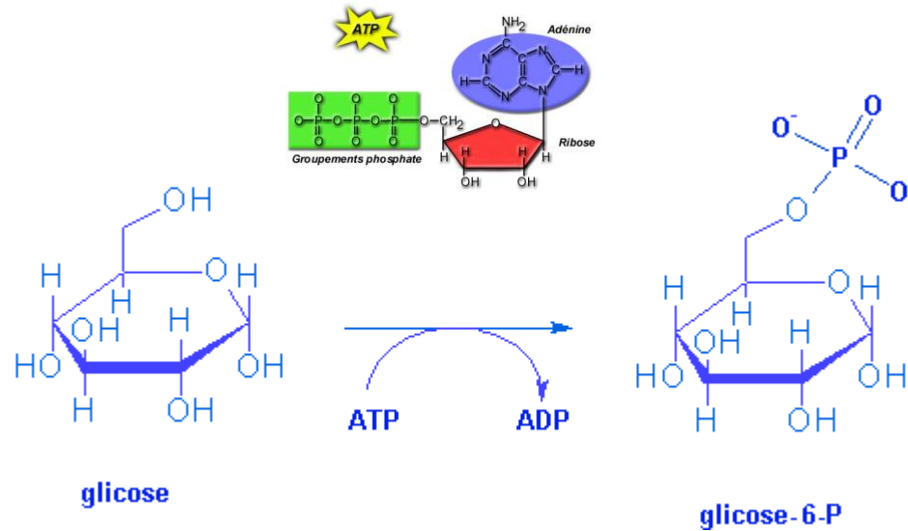
Rearranjos
(isomerização)

Reações metabólicas



Hidrólise

Reações metabólicas

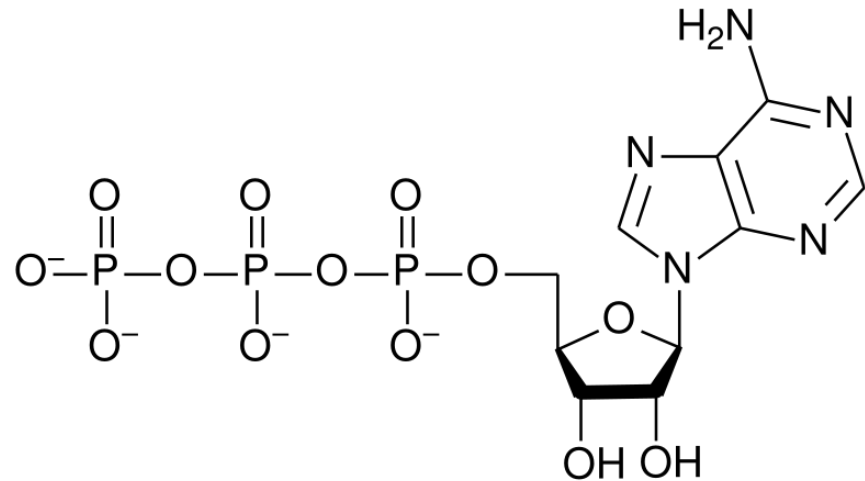


Transferência de grupos

Metabolismo

Uma das funções do metabolismo é a produção de energia.

Esta energia deve estar na forma de ATP para ser utilizada pelas células.

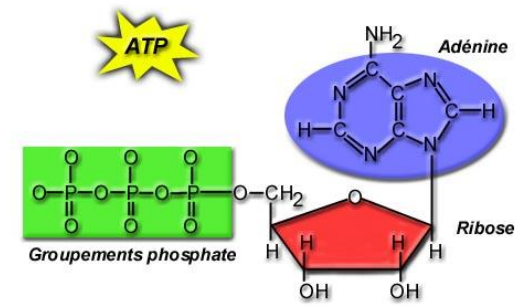


Os organismos vivos utilizam
energia química na forma de

ATP

para as suas reações metabólicas

ATP



O ATP é uma forma química de armazenamento de energia

Energia química do ATP é utilizada para promover processos biológicos que requerem energia.

Ex: A contração muscular depende de ATP.

Energia obtida da oxidação dos nutrientes deve estar sob a forma de ATP para a sua utilização nos processos que requerem energia na célula.

A utilização da energia do ATP é feita pela transferência de grupo fosforila para moléculas aceptoras.



ATP é utilizado para a síntese de compostos fosforilados

Ligação anidrido fosfórico

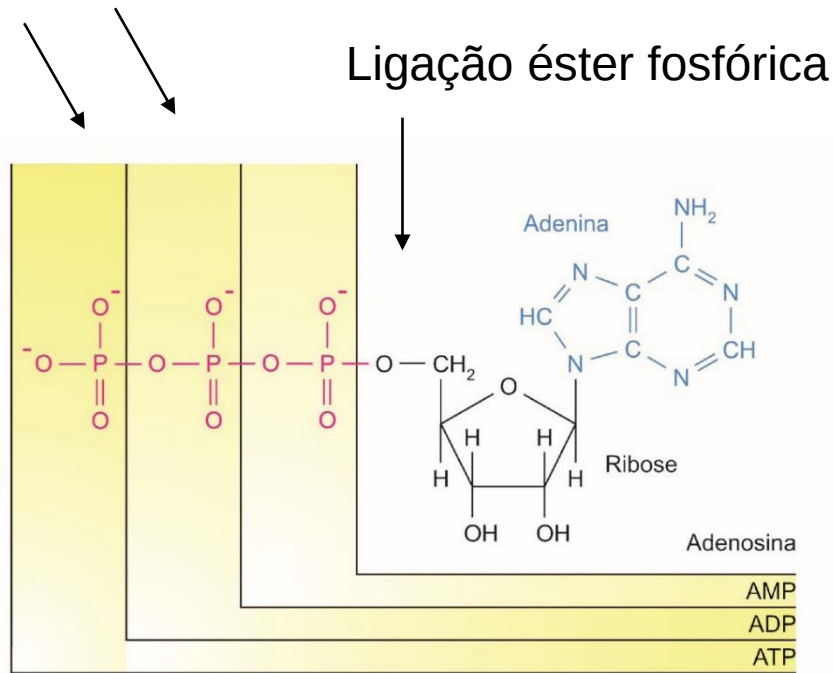
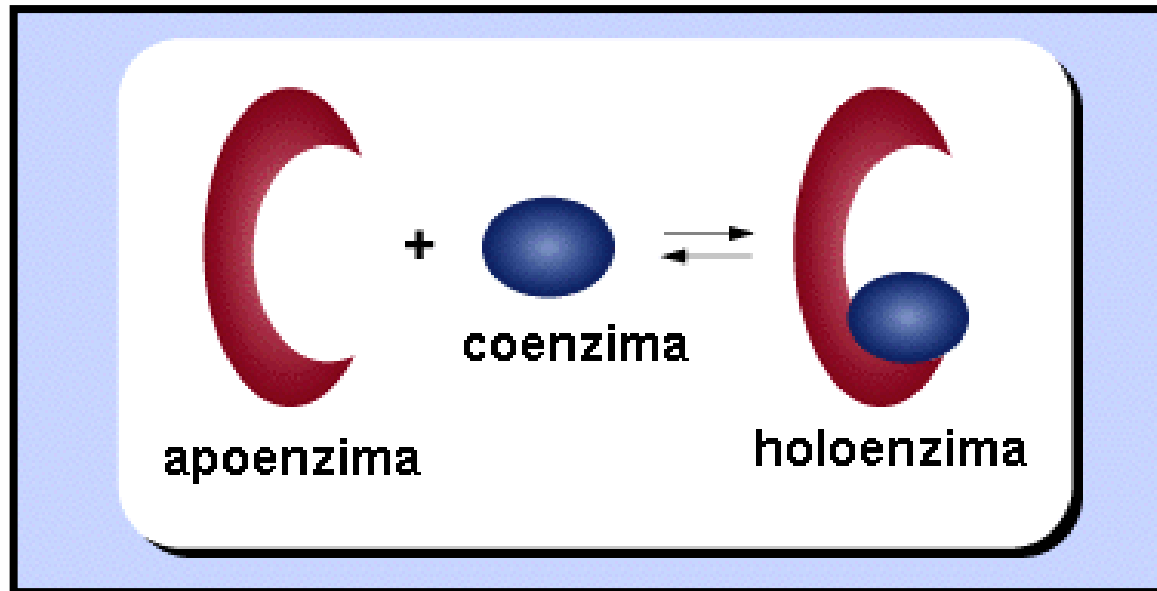


Fig. 4.1 Estrutura da adenosina, adenosina monofosfato (AMP), adenosina difosfato (ADP) e adenosina trifosfato (ATP). Nos três nucleotídeos (AMP, ADP e ATP), o grupo fosfato está unido à ribose da adenosina por ligação éster fosfórico (ΔG° de hidrólise = $-15 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$); no ADP e no ATP, a ligação com o(s) outro(s) grupo(s) fosfato é do tipo anidrido fosfórico (ΔG° de hidrólise = $-31 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Coenzimas e cofatores

Holoenzimas são enzimas conjugadas.

A unidade é formada por Apoenzima (porção protéica)
+ Coenzima (porção não protéica ou radical prostético).



Co-fatores

Regulam a atividade enzimática.

Transferem prótons e elétrons (reações de oxidação e redução).

Todas as vitaminas hidrossolúveis com exceção da vitamina C são convertidas/ ativadas a co-fatores.

Das vitaminas lipossolúveis (ADEK) apenas a vitamina K é convertida a um co-fator.

Nem todos os co-fatores são vitaminas o ácido lipóico não é uma vitamina.

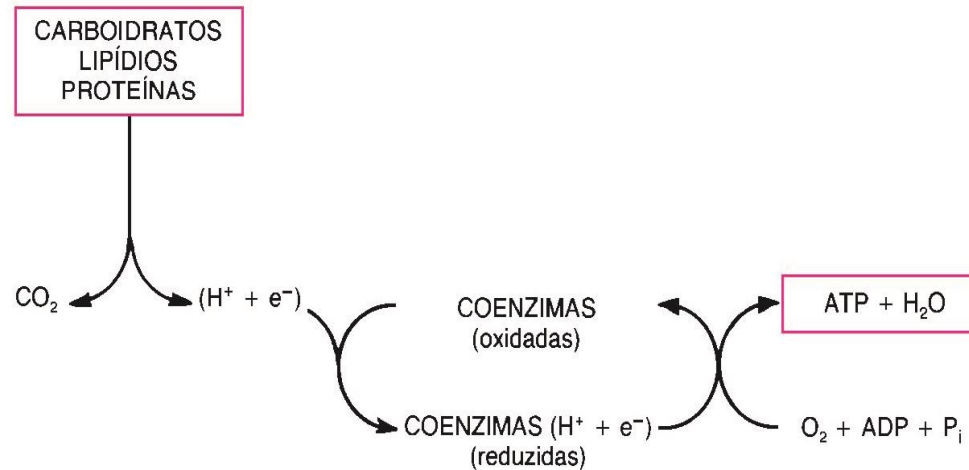
Co-fatores podem carregar grupos funcionais como metil e acil

VITAMINAS e COENZIMAS

Table 25.1 The Vitamins, Their Coenzymes, and Their Chemical Functions

Vitamin	Coenzyme	Reaction catalyzed	Human deficiency disease
<i>Water-Soluble Vitamins</i>			
Niacin (niacinate)	NAD ⁺ , NADP ⁺ NADH, NADPH	Oxidation Reduction	Pellagra
Riboflavin (vitamin B ₂)	FAD, FMN FADH ₂ , FMNH ₂	Oxidation Reduction	Skin inflammation
Thiamine (vitamin B ₁)	Thiamine pyrophosphate (TPP)	Two-carbon transfer	Beriberi
Lipoic acid (lipoate)	Lipoate Dihydrolipoate	Oxidation Reduction	—
Pantothenic acid (pantothenate)	Coenzyme A (CoASH)	Acyl transfer	—
Biotin (vitamin H)	Biotin	Carboxylation	—
Pyridoxine (vitamin B ₆)	Pyridoxal phosphate (PLP)	Decarboxylation Transamination Racemization C _α —C _β bond cleavage α,β-Elimination β-Substitution	Anemia
Vitamin B ₁₂	Coenzyme B ₁₂	Isomerization	Pernicious anemia
Folic acid (folate)	Tetrahydrofolate (THF)	One-carbon transfer	Megaloblastic anemia
Ascorbic acid (vitamin C)	—	—	Scurvy
<i>Water-Insoluble (lipid-soluble) Vitamins</i>			
Vitamin A	—	—	—
Vitamin D	—	—	Rickets
Vitamin E	—	—	—
Vitamin K	Vitamin K H ₂	Carboxylation	—

Coenzimas regulam reações enzimáticas, transferem prótons e elétrons



Processos metabólicos envolvem a síntese e a oxidação de macromoléculas

Catabolismo - Degradação de moléculas orgânicas

(carboidratos, lipídeos e proteínas), convertidas a produtos menores

Ácido láctico, CO_2

Liberação de energia conservada na forma de ATP, e carreadores de e^- reduzidos
NADH, NADPH

Perda de energia na forma de calor.

Anabolismo - Biossíntese pequenos precursores simples formam moléculas maiores e mais complexas. Lipídeos, polisacarídeos, proteínas, ácidos nucleicos.

Requer energia na forma de ATP transferência de grupo fosforila, e da oxidação de cofatores NADH, NADPH, FADH_2 .

Como a modulação das enzimas regula as vias metabólicas e os níveis de catabolismo e anabolismo ?

Concentração do substrato.

Regulação alostérica pelos cofatores.

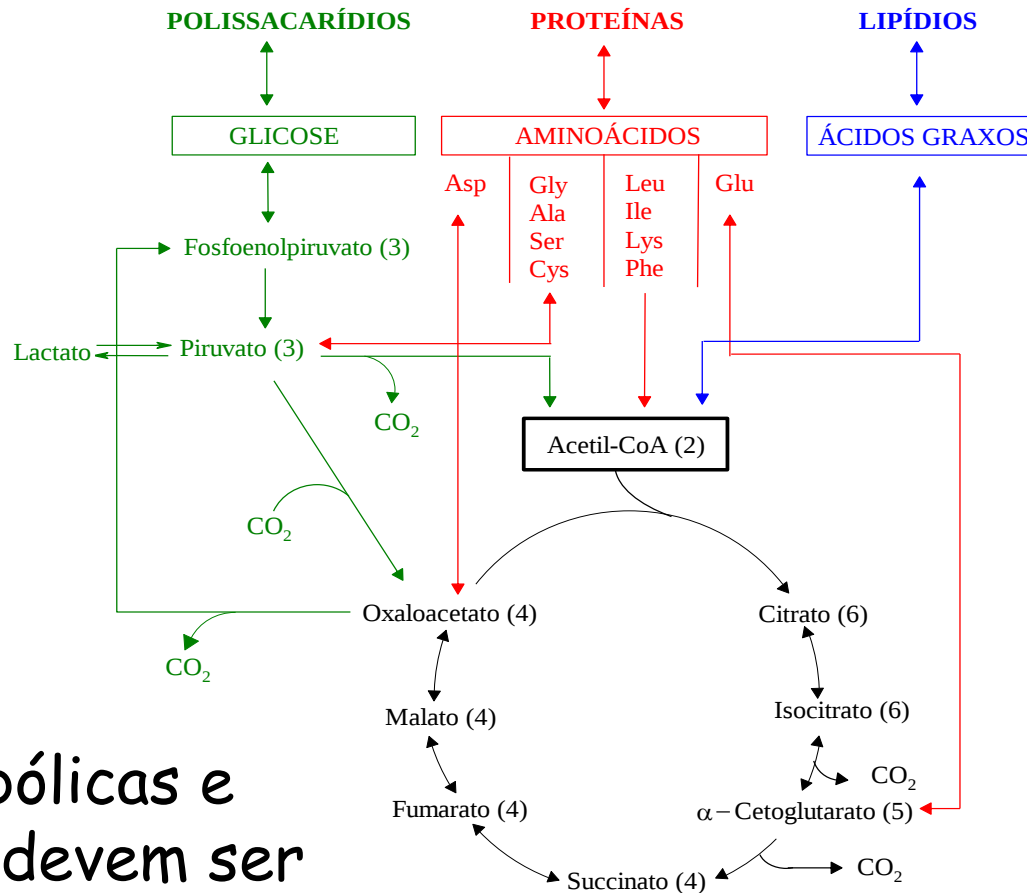
Outras formas de regulação:

Fosforilação

Expressão proteica

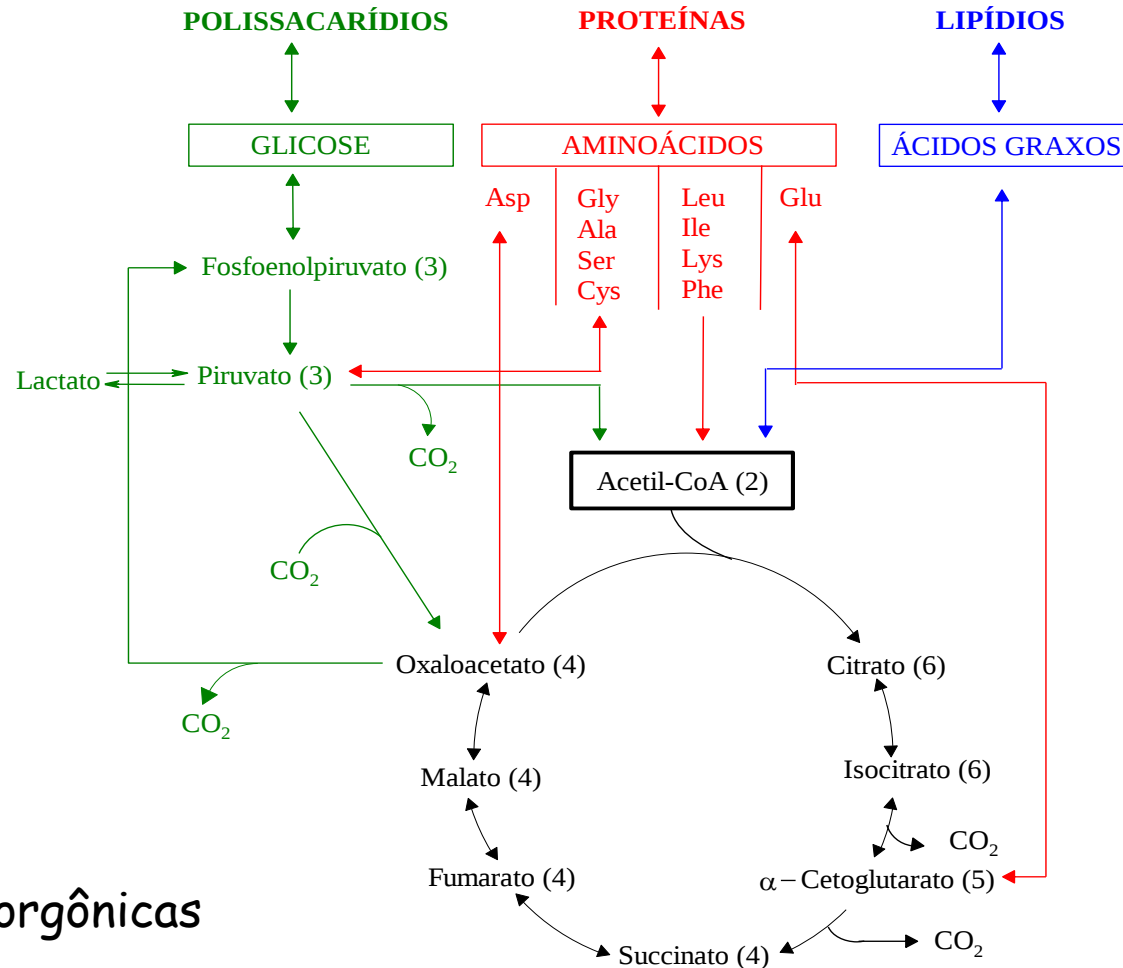
Sinais extracelulares

Vias anabólicas são divergente e catabólicas convergentes
Vias metabólicas são coordenadas, reguladas e interrelacionadas



As vias anabólicas e catabólicas devem ser diferentes

Reações reversíveis e irreversíveis

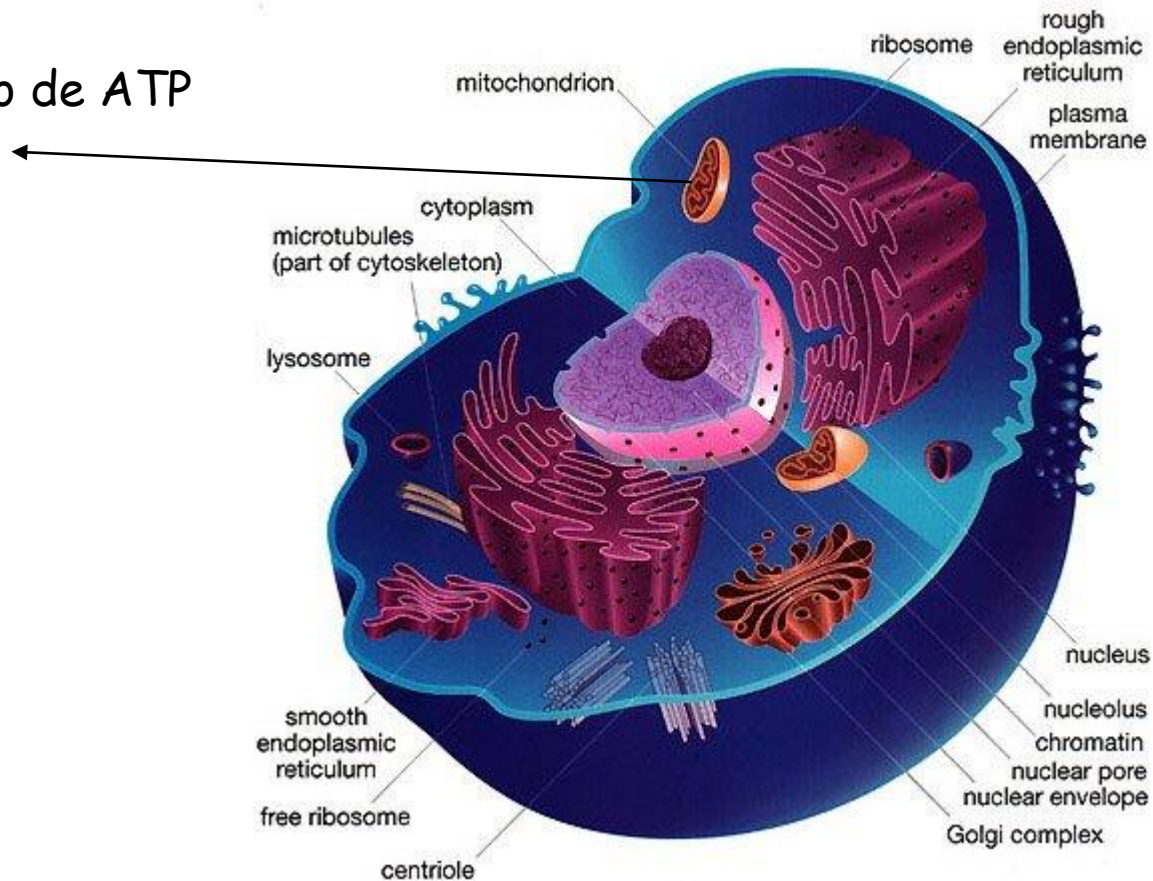


Reações irreversíveis
reações altamente exorgônicas

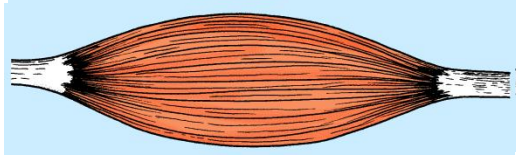
Reações iniciais geralmente são irreversíveis.
Reações que comprometem a via metabólica.
Geralmente são reações reguladas.

Reações metabólicas são altamente reguladas
ocorrendo em diferentes compartimentos celulares.

Produção de ATP

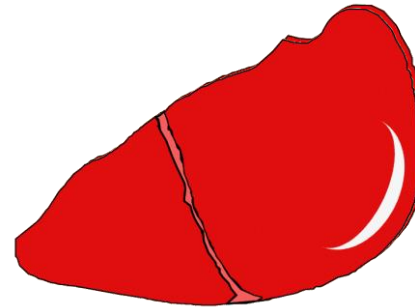


Diferentes tecidos tem funções específicas nas vias metabólicas



Músculo esquelético

No músculo a glicose é armazenada como **glicogênio** que é utilizado quando o corpo precisa de mais energia



Fígado

Glicose armazenada como **glicogênio** e usada para manter os níveis de açúcar no sangue.

**Porque devemos estudar
metabolismo?**

Descoberta de novos medicamentos

Top 20 drugs sales (2003) in US\$ billions

Drug	Target	Sales
Lipitor	enzyme	5.8
Zocor	enzyme	4.4
Prevacid	enzyme	4.0
Procrit	agonist	3.3
Zyprexa	GPCR	3.2
Epogen	agonist	3.1
Nexium	enzyme	3.1
Zoloft	GPCR	2.9
Celebrex	enzyme	2.6
Neurontin	analgesic	2.4
Advair diskus	GPCR	2.3
Plavix	GPCR	2.2
Norvasc	ion channel	2.2
Effexor XR	SSRI	2.1
Pravachol	enzyme	2.0
Risperdal	GPCR	2.0
Oxycontin	GPCR	1.9
Fosamax	osteoporosis	1.8
Protonix	GPCR	1.8
Vioxx	enzyme	1.8



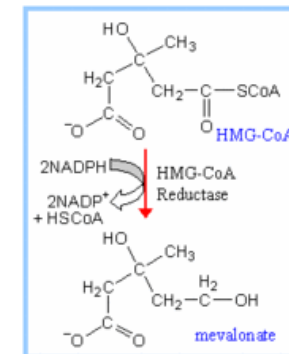
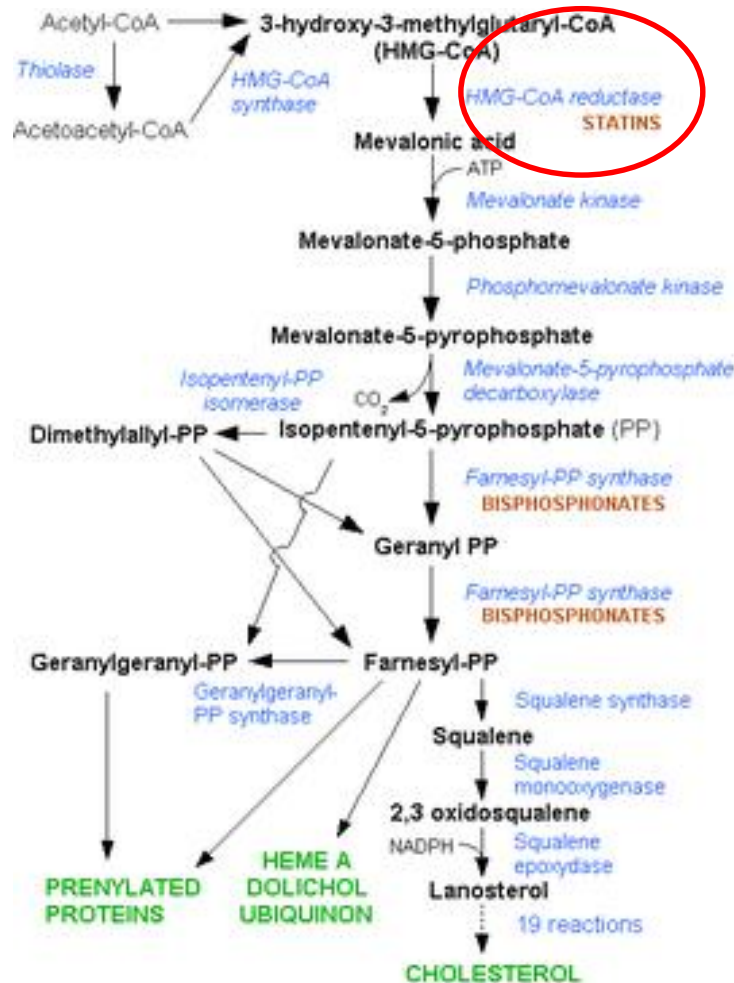


"Estatinas"
Inibidores da HMG CoA reductase

HMG CoA reductase

$\text{HMG CoA} + \text{NADPH} \rightarrow \text{mevalonato} + \text{NADP}$

Enzima reguladora da velocidade de síntese do colesterol



Conhecendo-se a via de síntese do colesterol e as etapas principais, foi-se capaz de desenvolver medicamentos que inibem a síntese do colesterol, diminuindo os níveis de colesterol circulante.

Colesterol e doenças cardíacas

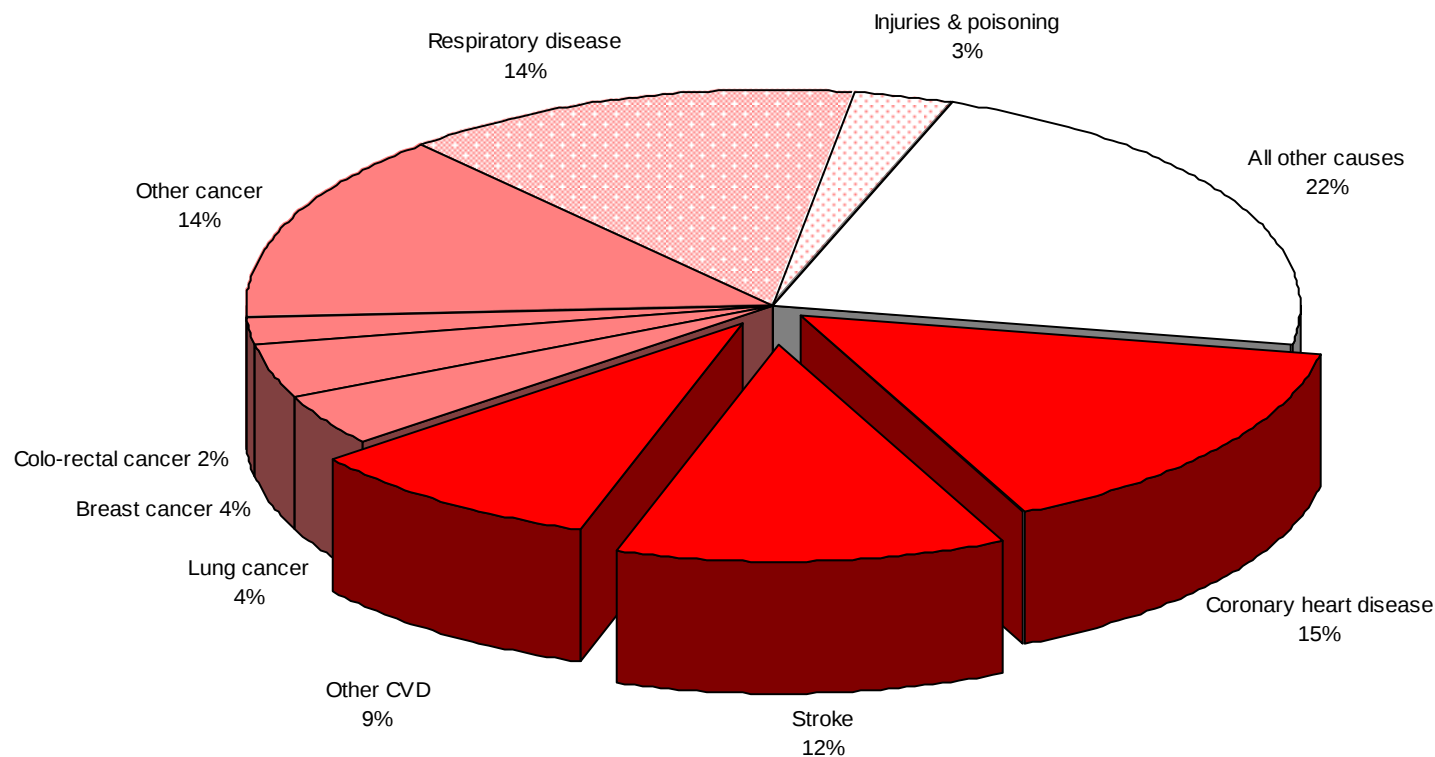
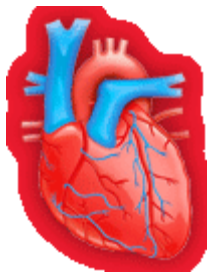
Excesso de depósito de colesterol no sangue leva a doença cardiovasculares.

Estatinas

- Diminuem o colesterol total ~ 40%.
e as lipoproteínas de baixa densidade)
(LDL)~ 50%.
- Diminui o risco de derrame e ataque cardíaco.

A cada cinco minutos ocorre uma morte por ataque cardíaco no Reino Unido

Deaths by cause, women, 2004, United Kingdom



Office of National Statistics (2005)
Scotland General Register Office (2005)
Northern Ireland General Register Office (2005)

Fatores de risco para doenças cardiovasculares

- ◆ Dieta rica em gordura
- ◆ Excesso de peso/obesidade
- ◆ Pressão alta
- ◆ Fumo
- ◆ Falta de exercício
- ◆ Genética

Síndrome metabólica



1. Obesidade, particularmente na cintura.
2. Pressão alta
3. Colesterol alto, HDL baixo e triglicerídeos
4. Resistência a insulina

Questões importantes

Como que uma dieta rica em **carboidratos** pode levar à obesidade?

Como que uma dieta rica em **lipídeos** pode levar a doenças cardiovasculares?

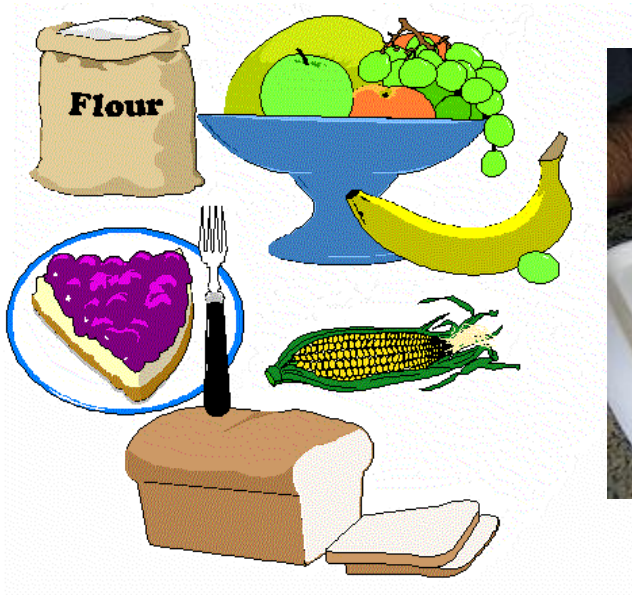
Quais são os equilíbrios alterados na diabetes?

Para responder devemos compreender:

O que ocorre com os carboidratos,
os lipídeos e as proteínas ingeridas?

Obtenção de energia através da oxidação de substâncias

Carboidratos



Lipídeos



Proteínas



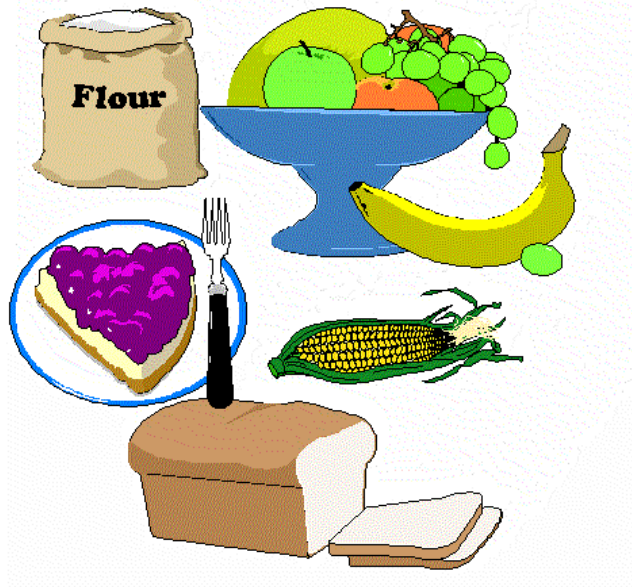
Componentes mais importantes dos alimentos (macronutrientes)

Carboidratos —————→ Glicose

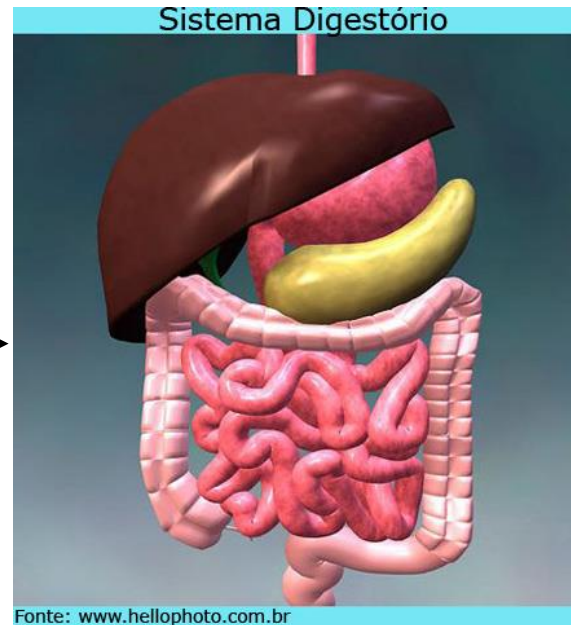
Lipídios —————→ Ácidos graxos

Proteínas —————→ Aminoácidos

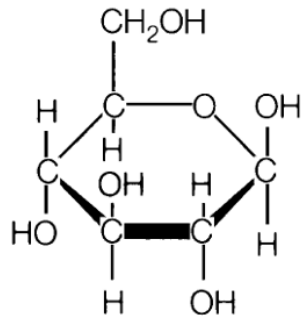
Carboidratos



Digeridos



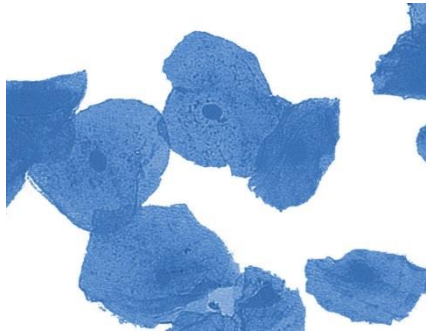
Glicose



Sangue

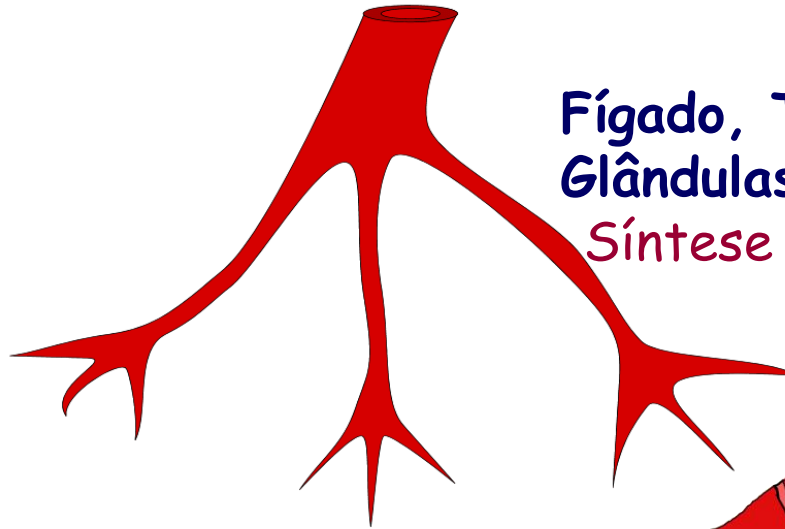


Utilização da glicose

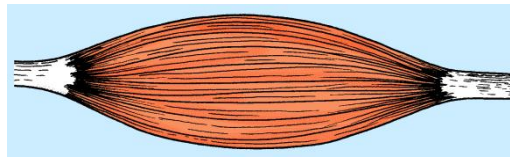


Células

Glicose entra facilmente nas células e é utilizada para se produzir energia

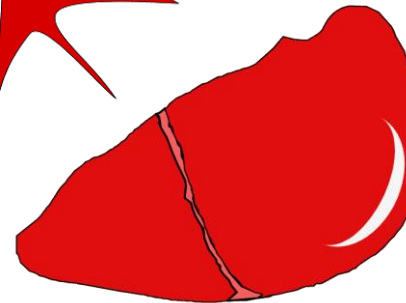


Fígado, Tecido adiposo e Glândulas mamárias (na lactação)
Síntese de ácidos graxos



Músculo esquelético

No músculo a glicose é armazenada como **glicogênio** que é utilizado quando o corpo precisa de mais energia



Fígado

Glicose armazenada como **glicogênio** e usada para manter os níveis de açúcar no sangue.

Reações de oxidação de nutrientes

Nutriente → oxidação

$(\text{H}^+ + \text{e}^-)$

CO_2

$(\text{H}^+ + \text{e}^-)$

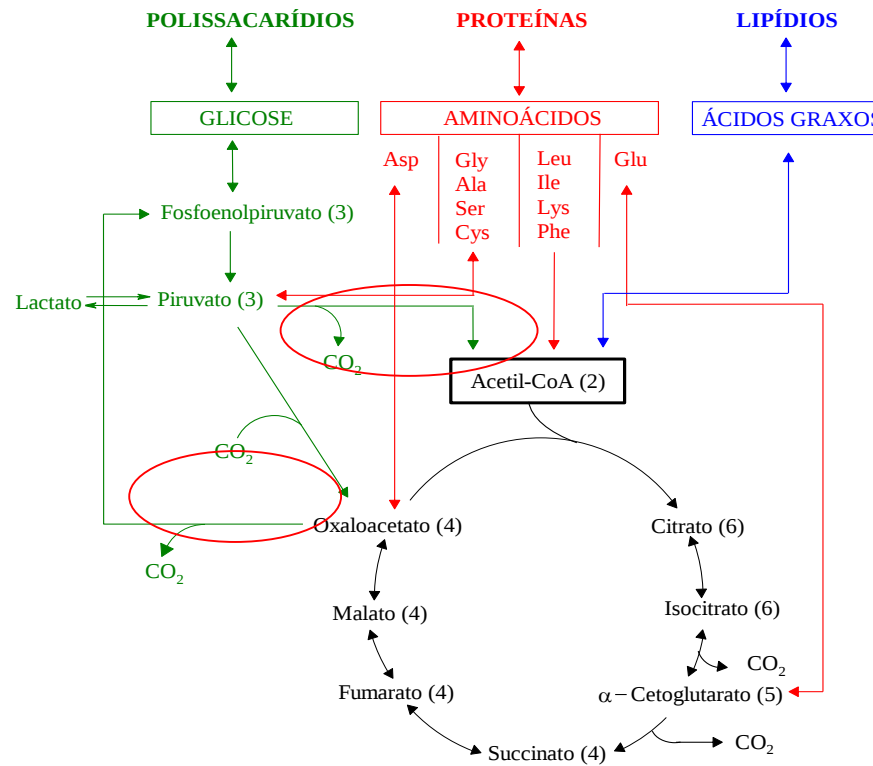
Coenzimas
(oxidadas)

Coenzimas $(\text{H}^+ + \text{e}^-)$
(reduzida)

Coenzimas $(\text{H}^+ + \text{e}^-)$
(reduzida) + O_2 + ADP + Pi

Coenzimas
(oxidadas) + **ATP** + H_2O

Metabolismo



Coenzimas reduzidas

Fosforilação oxidativa

ATP

Como que o ATP pode estar envolvido nas reações metabólicas

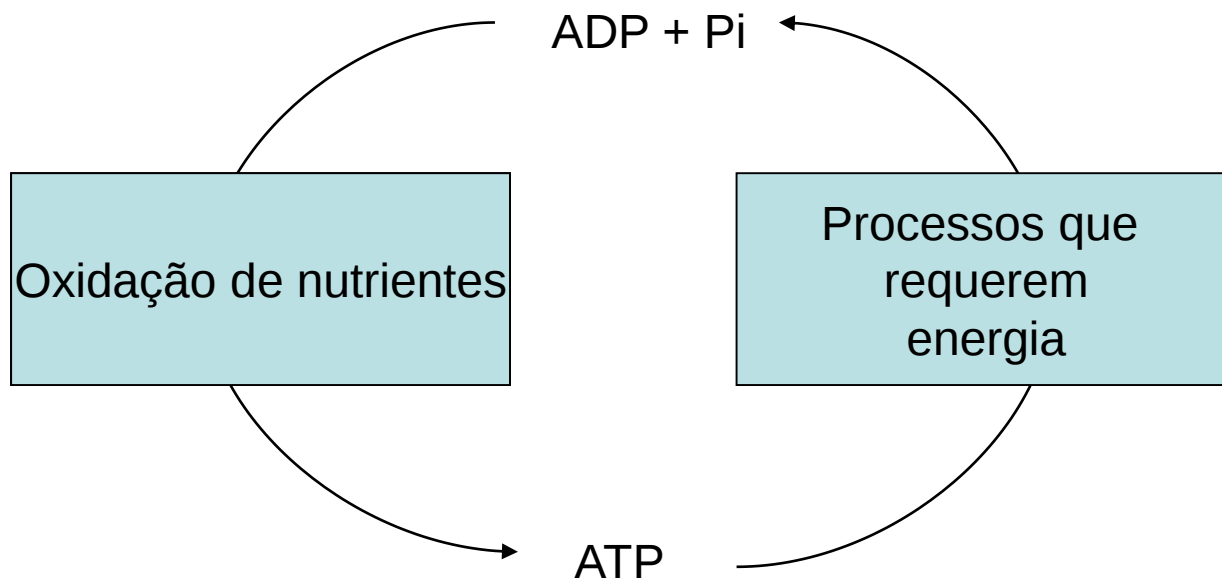


$$\Delta G' = 14 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Reação termodinamicamente inviável



$$\Delta G' = -17 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$



Síntese (Anabolismo)



Reação termodinamicamente inviável

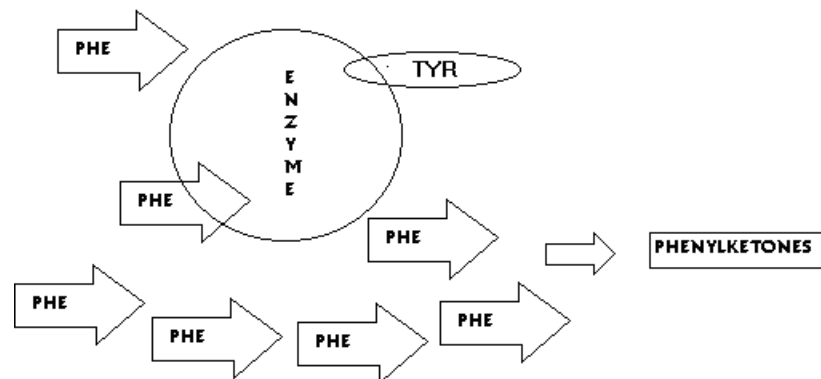
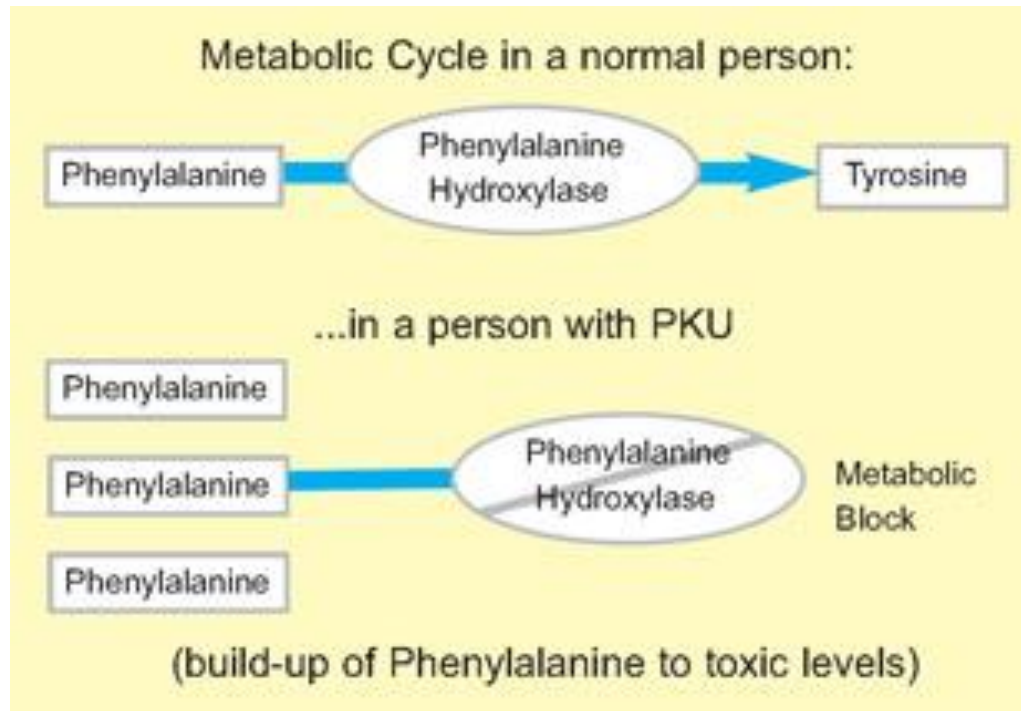


Transferência do fosfato possibilita as reações

Como podemos estudar metabolismo ?

- Utilizando inibidores específicos
- Mutações (modelos animais e deficiências genéticas)
- Marcações metabólicas

Fenilcetonuria



Porque?

Diferentes atividades físicas e situações fisiológicas utilizam diferentes reações metabólicas para a obtenção de energia.

Produção de ATP

Sistema creatina fosfato

Respiração anaeróbica

Respiração aeróbica

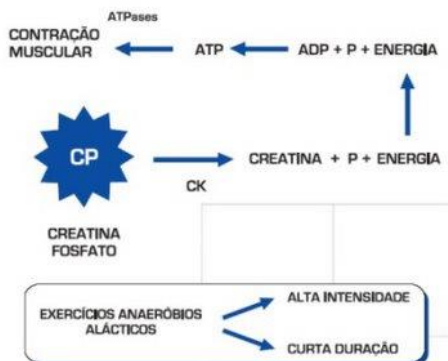
Via de produção de ATP se adapta à atividade física e dieta

Sistema creatina fosfato

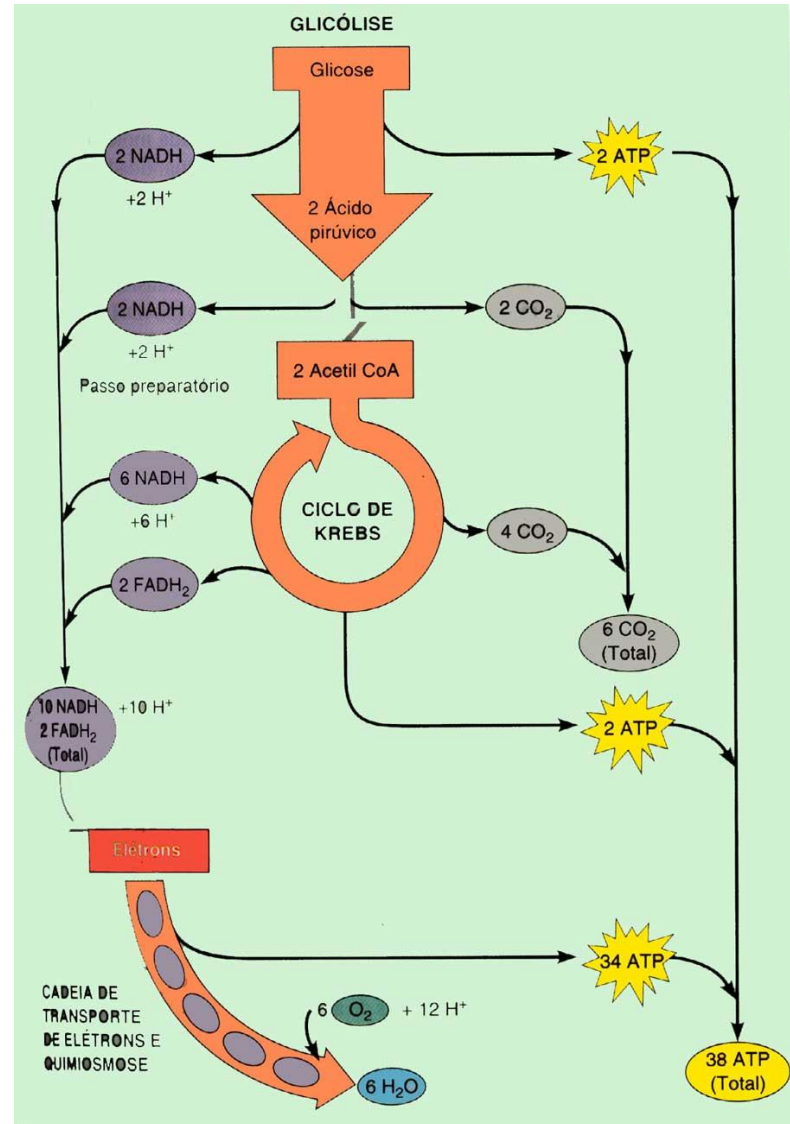
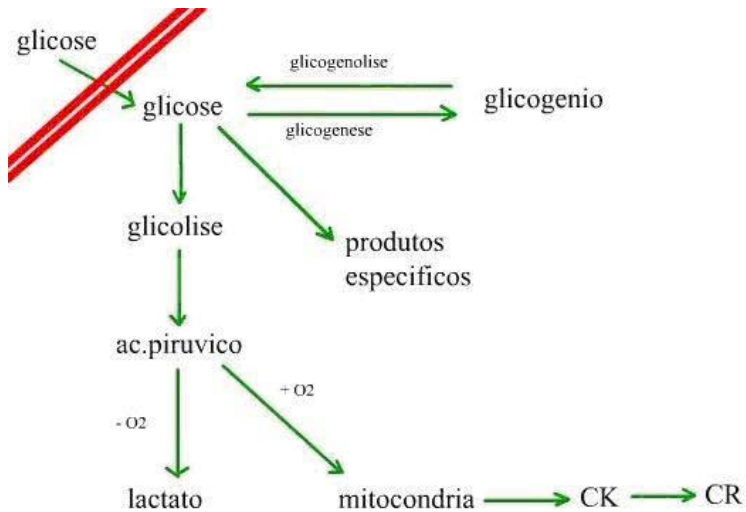


- Este sistema de produção de energia é extremamente eficiente
- Não necessita de oxigênio
- Não gera desperdícios

Rapidamente esgotado



Respiração anaeróbica e aeróbica



Respiração anaeróbica

Produção de ácido láctico.

Causa dor muscular.

O músculo deve repor os níveis de oxigênio

Respiração anaeróbica

1

Glicose é transportada para o músculo via o sangue.

2

Glicose passa nas células musculares e é utilizada para produzir energia para a contração muscular.

3

A respiração anaeróbica produz o ácido láctico

- Durante a respiração anaeróbica os músculos não recebem oxigênio suficiente.
- Há acúmulo de ácido láctico.
- Ocorre o débito de oxigênio que deve ser repostado após o exercício.
- Acúmulo de ácido láctico causa dor muscular de forma que a respiração anaeróbica só pode ocorrer por curtos períodos de tempo.



Respiração Aeróbica

Sistema utilizado em baixos níveis de atividade quando há energia suficiente para ser distribuída para o músculo para se livrar de todo o piruvato.

Em baixos níveis de atividade carboidratos podem ser usados como fonte de energia muscular. Isso preserva os estoques de glicose.

Quanto mais intenso o exercício mais glicose será utilizada.



Como ocorre a respiração aeróbica

1

Transporte de **Glicose** e de **oxigênio** **hemoglobina** nas hemácias.

2

Glicose e **oxigênio** passam para as células musculares do corpo e são utilizados para produzir a **contração muscular**.

3

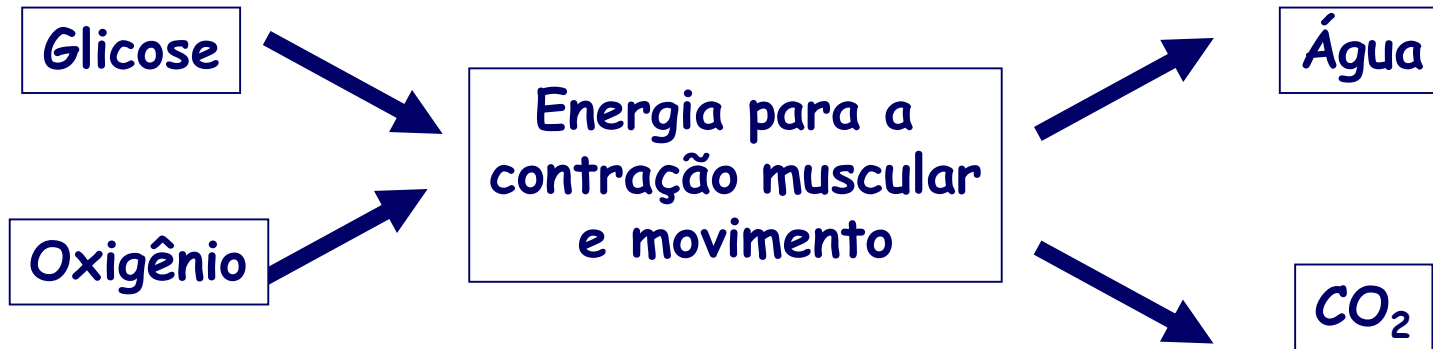
Respiração Aeróbica produz CO_2 e água.

A respiração Aeróbica

- Durante a respiração aeróbica o coração e os pulmões providenciam oxigênio suficiente para os músculos.
- O dióxido de carbono é liberado pelos pulmões, a água é liberada pelo suor, urina, ou como vapor d'água.
- Com tanto que haja oxigênio suficiente para os músculos exercícios aeróbicos podem ser executados por períodos longos.



Respiração Aeróbica



Energia e tipos de atividade

Cada tipo de exercício físico obtém energia de uma forma.

Alguns usam mais **respiração aeróbica**.

Outros usam mais **respiração anaeróbica**.

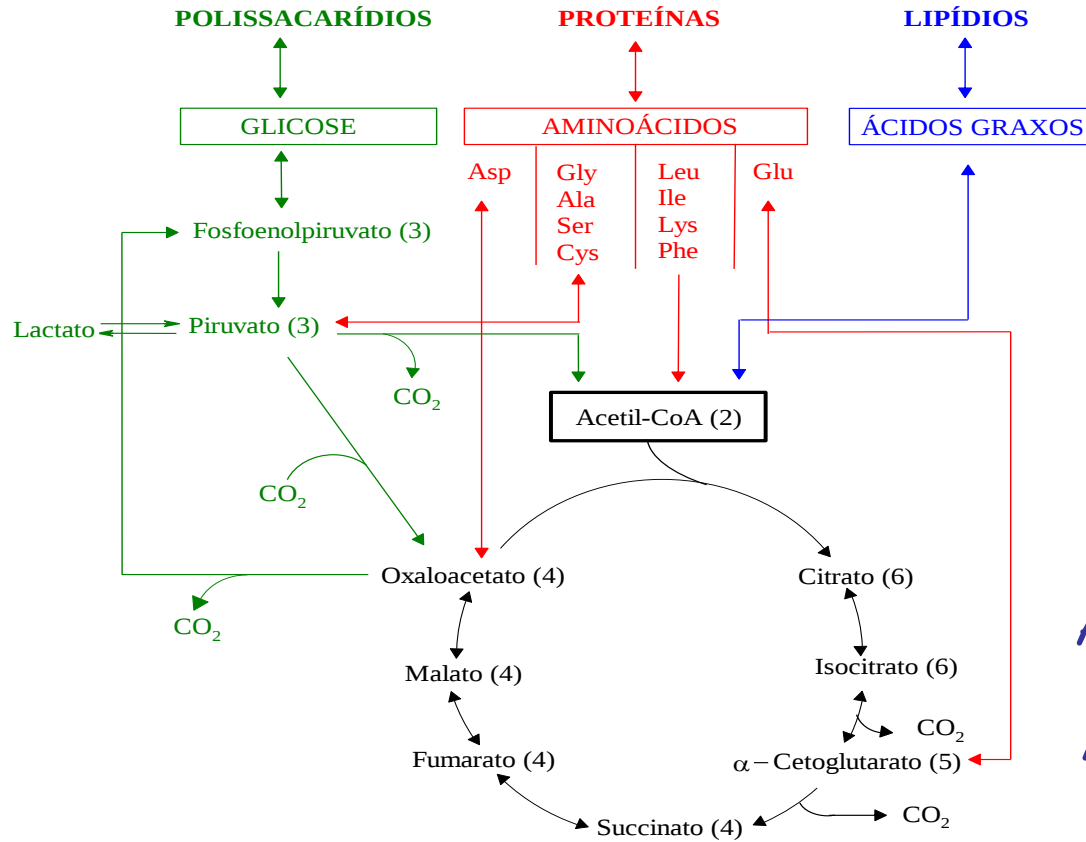
A maioria usa uma combinação dos dois.

Eventos	Percentagem de respiração aeróbica
Maratona	100%
10,000 m	95%
5,000 m	83%
1,500 m	60%
800 m	50%
400 m	20%
200 m	10%
100 m	Menos de 1%



Jogadores de basquete
usam os dois sistemas

Vias metabólicas



Perguntas:

Proteína → Glicose ?

Proteína → Ácido graxo?

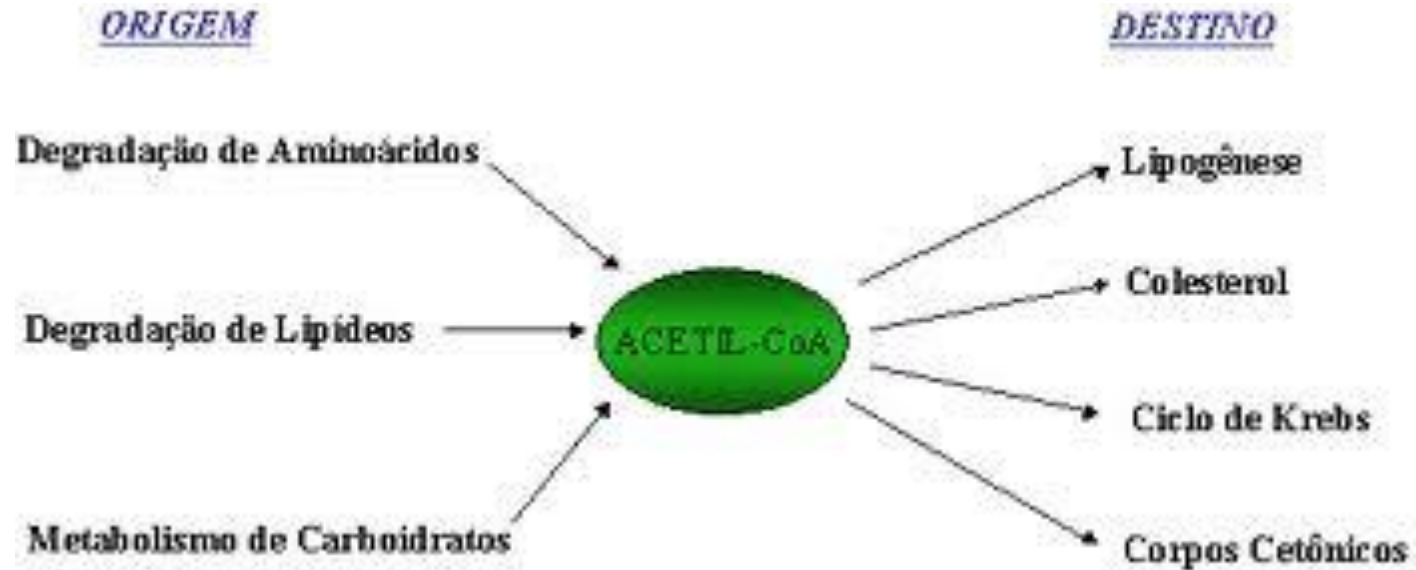
Glicose → Ácido graxo?

Glicose → Proteína ?

Ácido graxo → Glicose ?

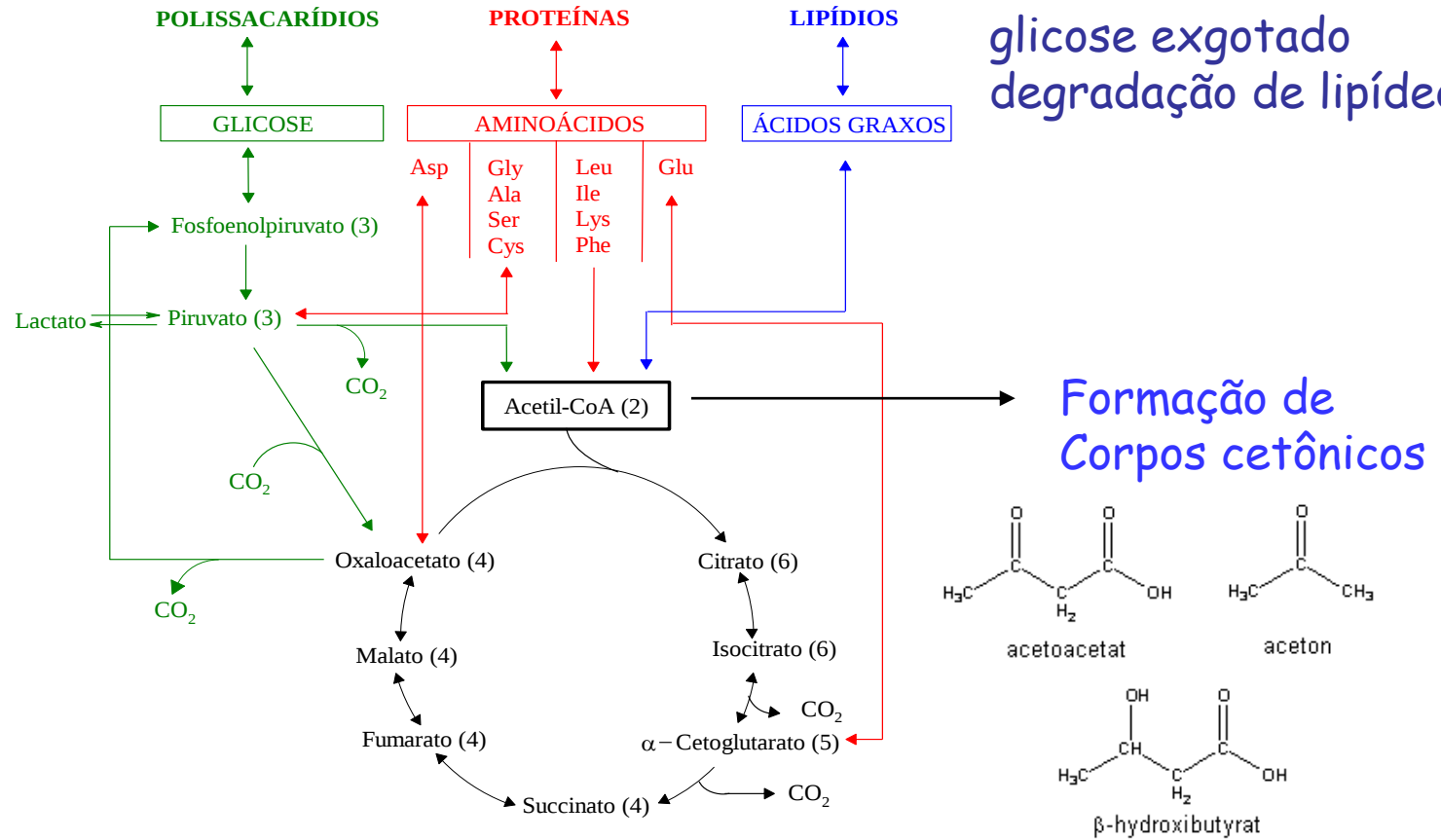
Ácido graxo → Proteína ?

Acetil-CoA



Jejum prolongado

Armazenamento de glicose exgotado
degradação de lipídeos



Cofatores gerados

Fosforilação oxidativa

ATP