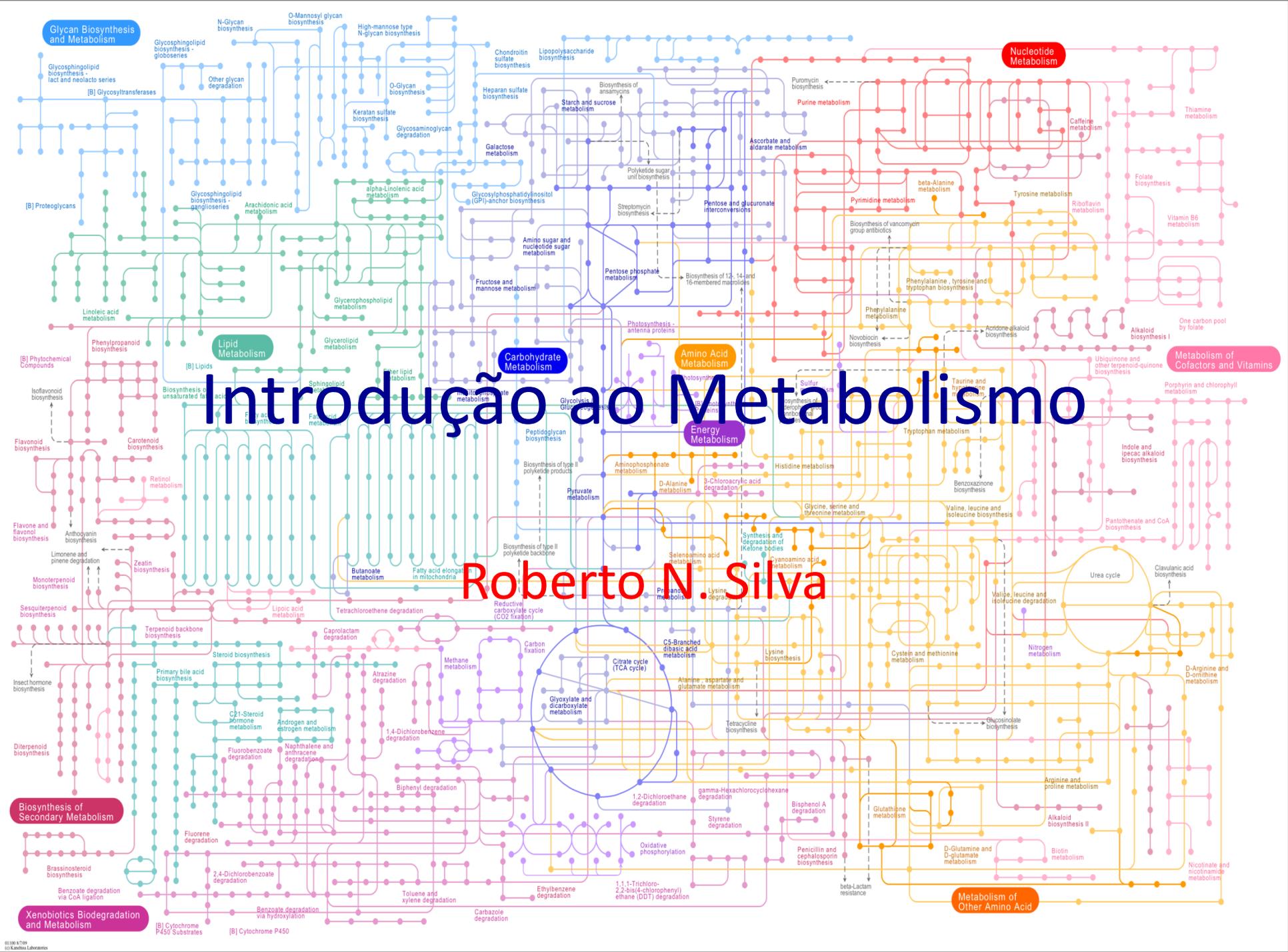


Introdução ao Metabolismo

Roberto N. Silva

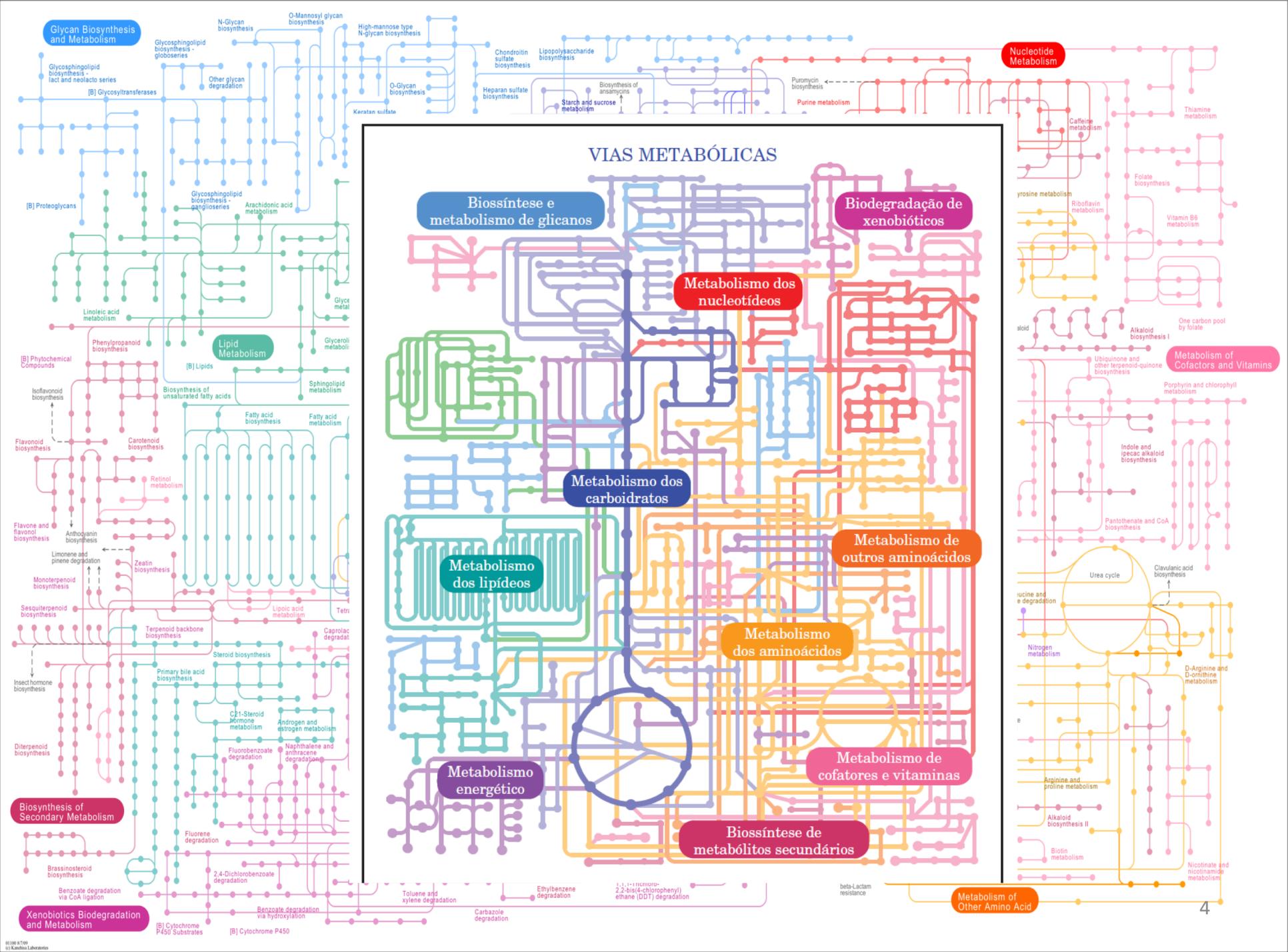


Objetivos

- Conceituar Bioenergética e as leis da termodinâmica
- Demonstrar o acoplamento energético das reações metabólicas e o papel do ATP no metabolismo
- Definir, metabolismo, catabolismo e anabolismo
- Apresentar uma visão geral do metabolismo
- Métodos de estudo do metabolismo

Ao final da aula o aluno será capaz de...

- Descrever como a termodinâmica está relacionada com nutrição e obesidade
- Entender os métodos de estudo do metabolismo energético
- Ter uma visão geral do metabolismo de lipídeos, carboidratos e proteínas
- Entender o metaboloma humano



VIAS METABÓLICAS

Biossintese e metabolismo de glicanos

Biodegradação de xenobióticos

Metabolismo dos nucleotídeos

Metabolismo dos carboidratos

Metabolismo dos lipídeos

Metabolismo de outros aminoácidos

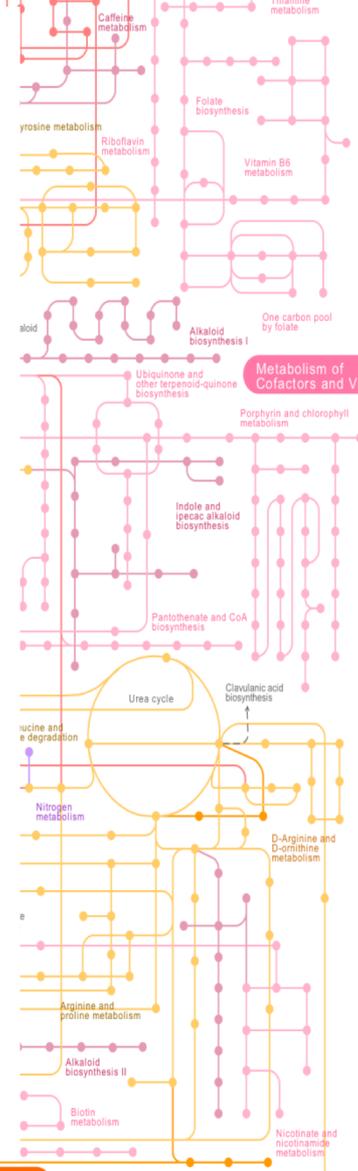
Metabolismo dos aminoácidos

Metabolismo energético

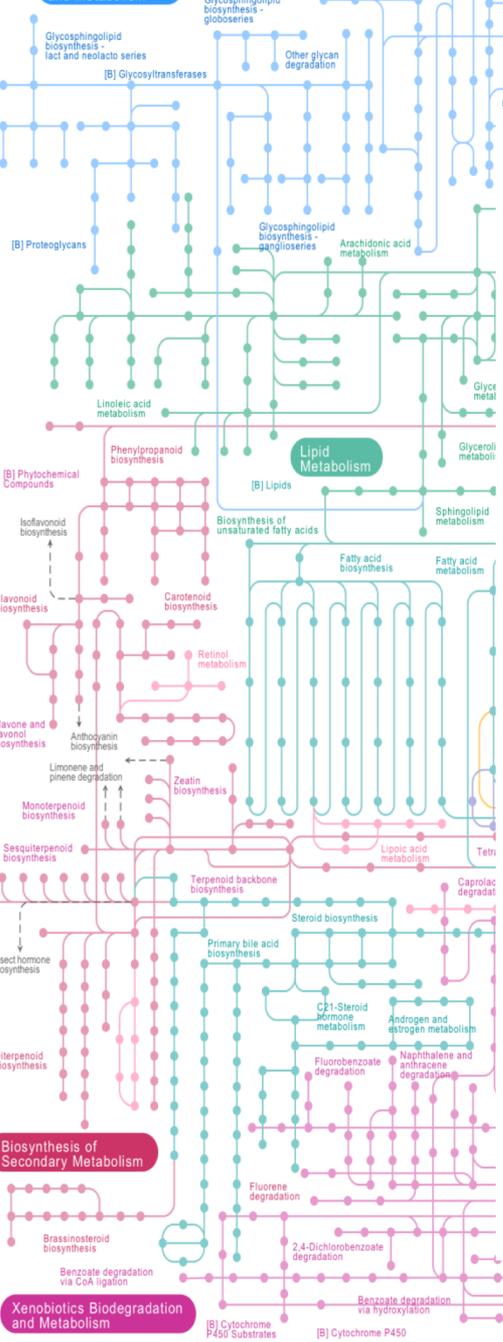
Metabolismo de cofatores e vitaminas

Biossintese de metabólitos secundários

Nucleotide Metabolism



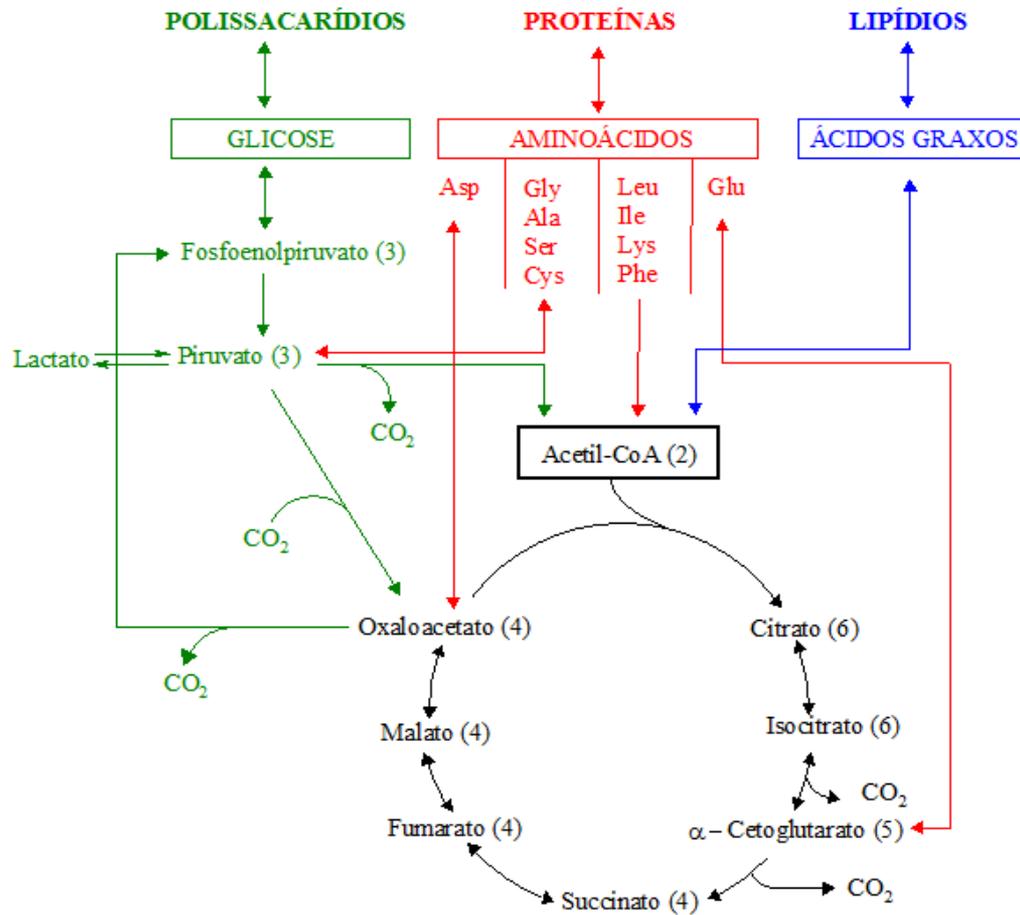
Glycan Biosynthesis and Metabolism



Xenobiotics Biodegradation and Metabolism



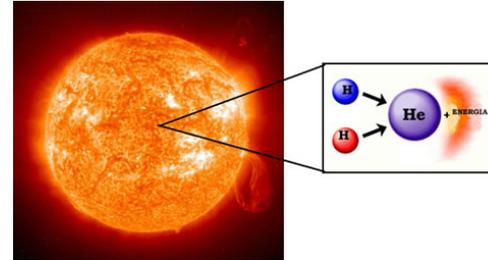
Visão Geral



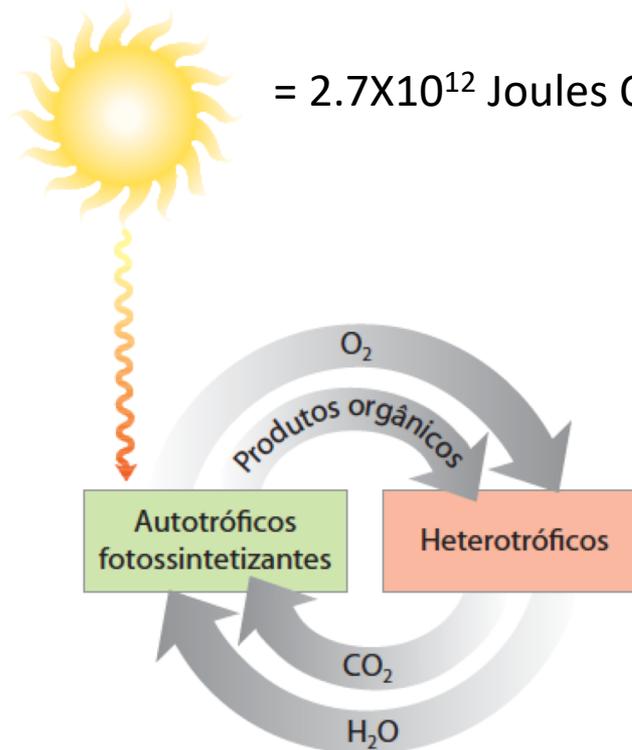
PRINCÍPIOS DE BIOENERGÉTICA

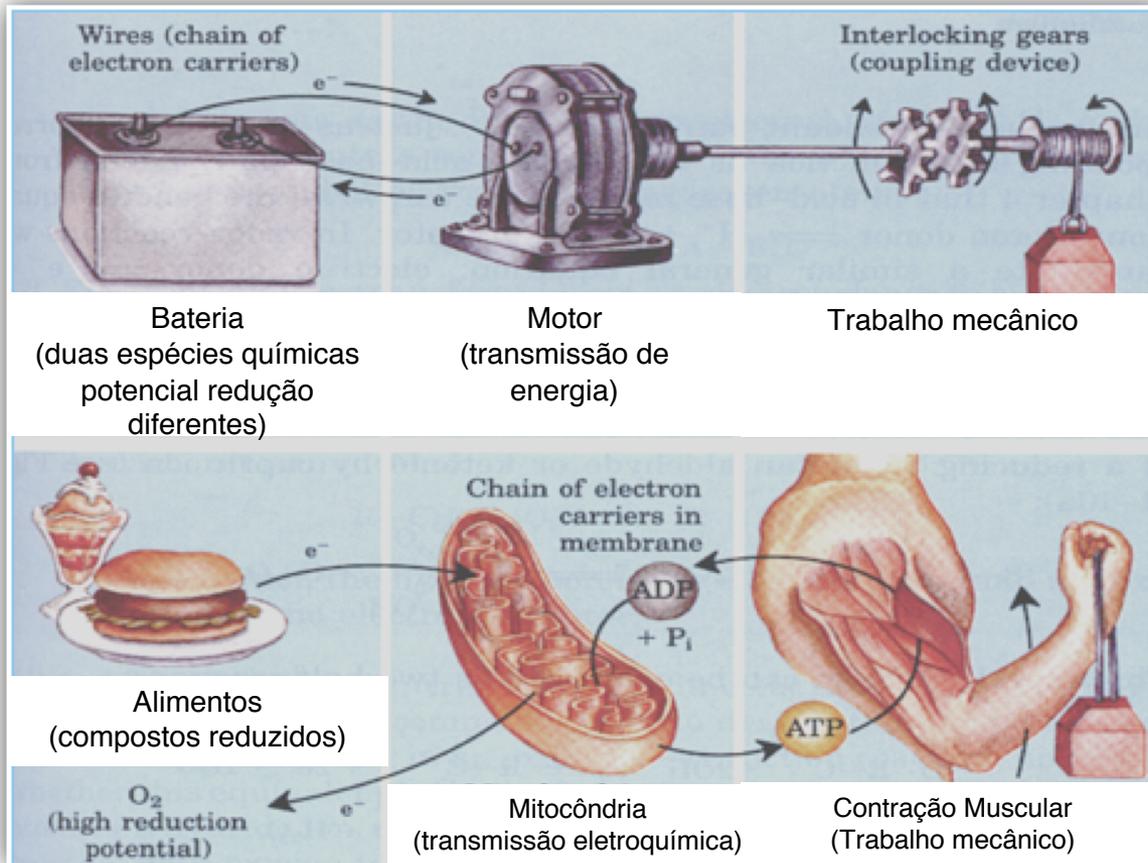
Células e organismos necessitam realizar trabalho para: a manutenção da vida, crescimento e para sua reprodução

Bioenergética descreve como os organismos vivos capturam, transformam e usam energia



= 2.7×10^{12} Joules Ou 750 MW.h !!!!





- Trabalho químico: síntese dos componente celulares
- Trabalho osmótico: acúmulo e retenção de sais e outros compostos contra gradiente de concentração
- Trabalho mecânico: contração muscular e movimentação de flagelos

Leis da termodinâmica

Primeira lei: Lei da conservação de energia: Numa modificação química ou física, a quantidade total de energia no universo permanece constante, embora a forma de energia possa mudar

Segunda lei: Em todos os processos naturais a entropia do universo aumenta



“Now, in the *second* law of thermodynamics . . .”



DEFINIÇÃO DE ΔG (Energia livre de Gibbs)

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

G = Energia livre:

Energia capaz de realizar trabalho durante uma reação a T e P constante:

Se a reação libera energia livre

$\Delta G = (-)$ exergônico

Se ganha energia livre

$\Delta G = (+)$
endergônico

H = Entalpia:

conteúdo de calor de um sistema de reação; reflete o número e o tipo de ligações nos reagentes e produtos

$H_{\text{reg}} > H_{\text{prod}}$:

$\Delta H = (-)$ exotérmico

$H_{\text{reg}} < H_{\text{prod}}$:

$\Delta H = (+)$

endotérmico

S = Entropia:

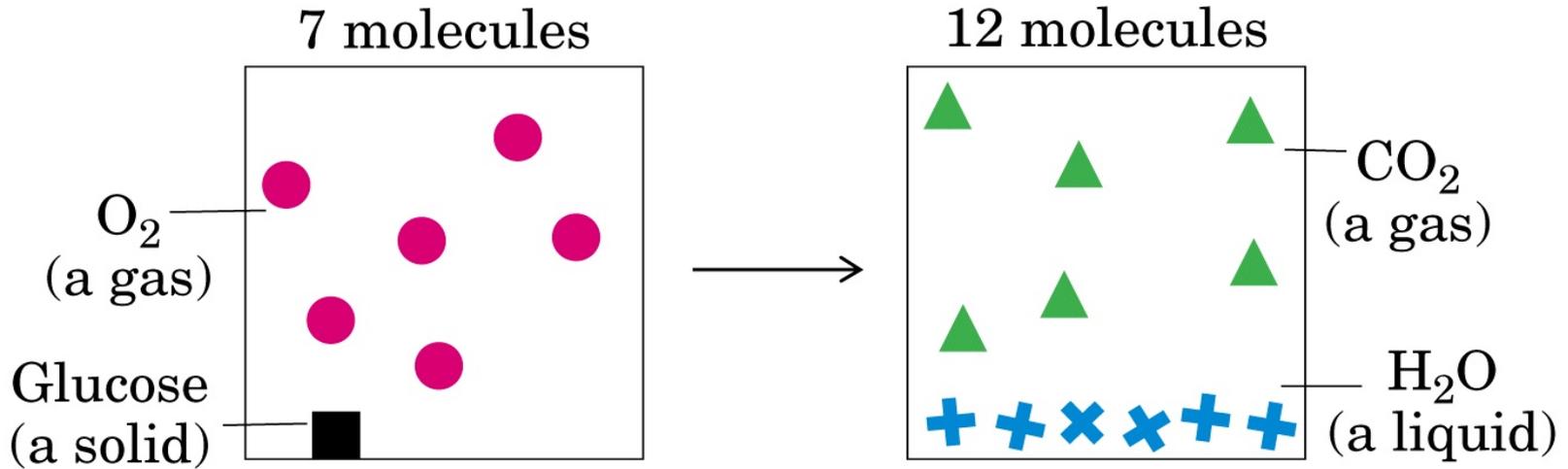
expressão quantitativa para desordem e caos:

Se os produtos são menos complexos e mais desordenados:

ganho de entropia

$\Delta S = (+)$

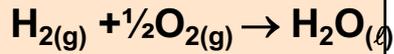
Exemplo 1: OXIDAÇÃO DA GLICOSE



**Exemplo 2:
INFORMAÇÃO E
ENTROPIA:
Palavras=Informação=
entropia negativa**

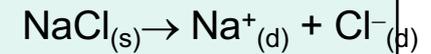


Oxidação do hidrogênio



Dois processos espontâneos:
um endotérmico e outro
exotérmico!

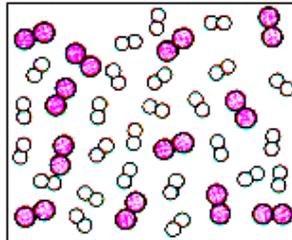
Dissolução do NaCl



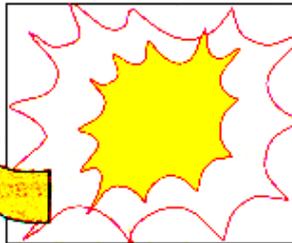
$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

1 mol de H_2
1/2 mol de O_2

Baixo grau de ordem

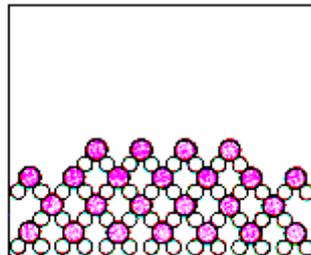


O sistema libera calor, $\Delta H < 0$
(exotérmico)



1 mol de H_2O
(líquida)

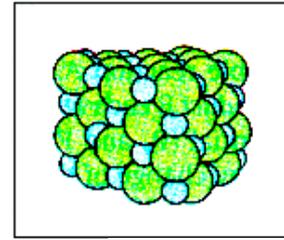
Maior grau de ordem, $\Delta S < 0$



$$\Delta H = -287 \text{ kJ mol}^{-1}$$

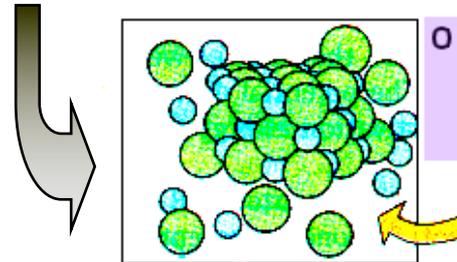
$$-T\Delta S = +49 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\Delta G = -238 \text{ kJ mol}^{-1}$$



1 mol de NaCl
(cristalino)

Alto grau de ordem



O sistema absorve calor, $\Delta H > 0$
(endotérmico)

1 mol de Na^+
1 mol de Cl^-

Menor grau de ordem, $\Delta S > 0$

$$-T\Delta S = -12.8 \text{ kJ mol}^{-1} \quad \Delta H = +3.8 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\Delta G = -9.0 \text{ kJ mol}^{-1}$$

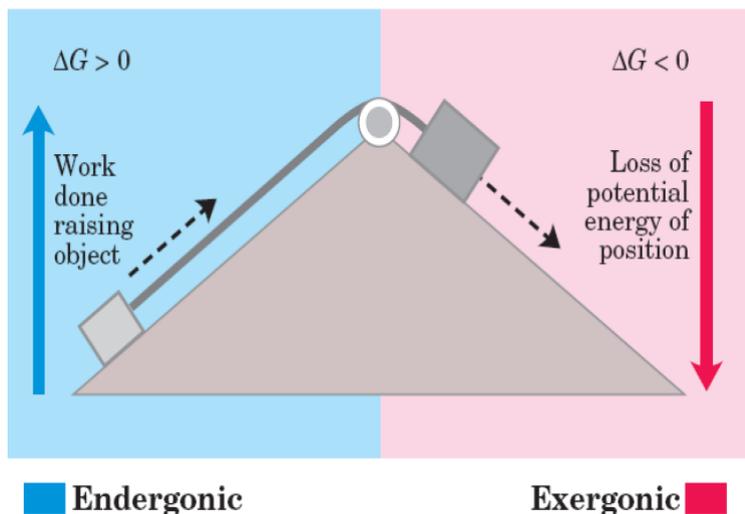
→ Uma reação termodinamicamente não-favorável pode ser transformada em uma favorável através do acoplamento de uma reação termodinamicamente favorável.

→ Ativação de reagentes

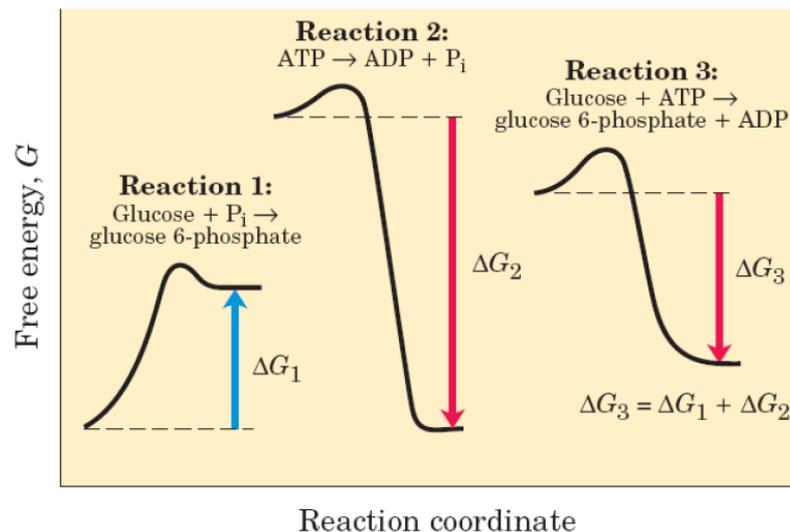
→ Conformação ativada da proteína

→ Gradiente de íons

(a) Mechanical example

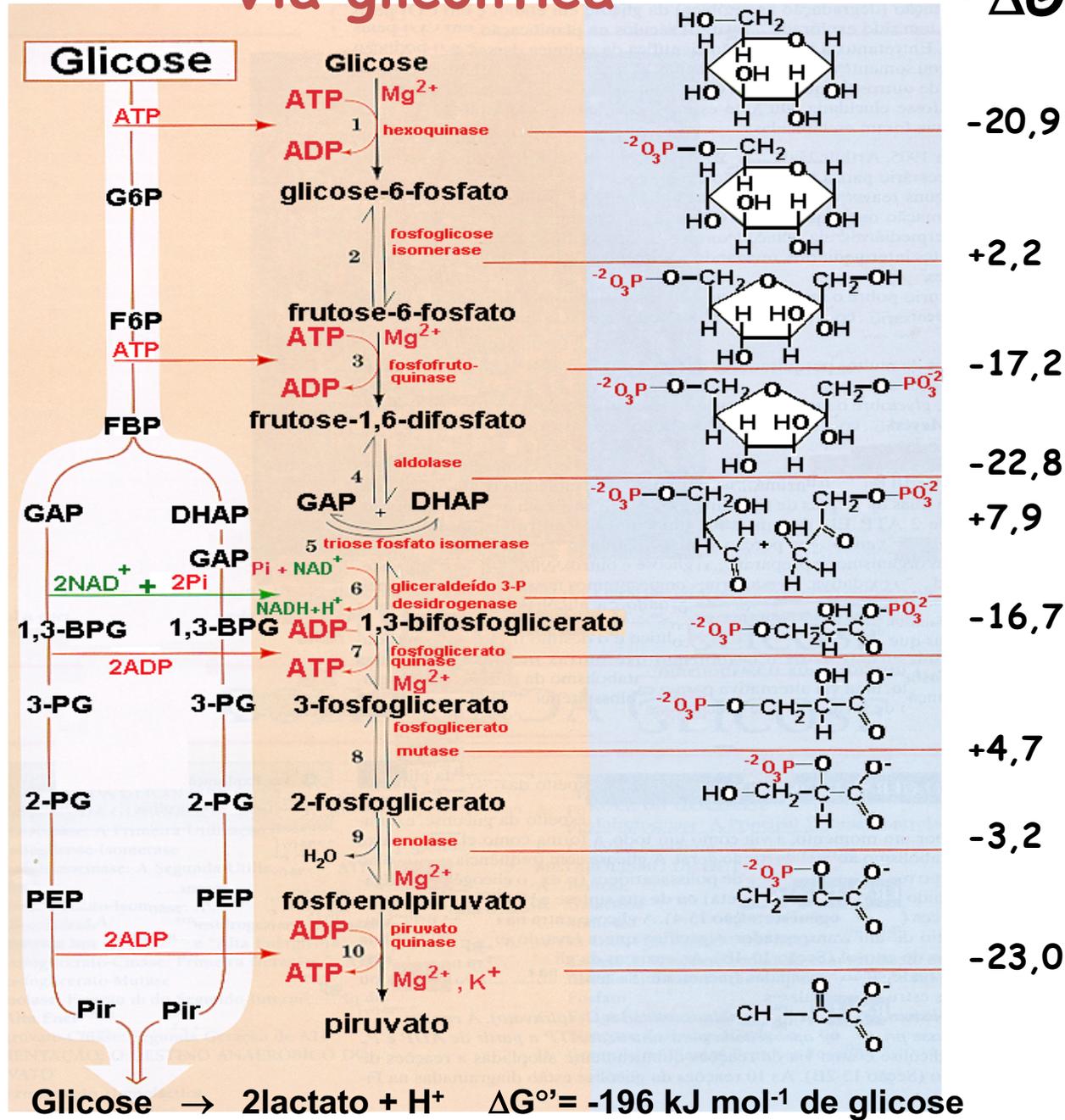


(b) Chemical example



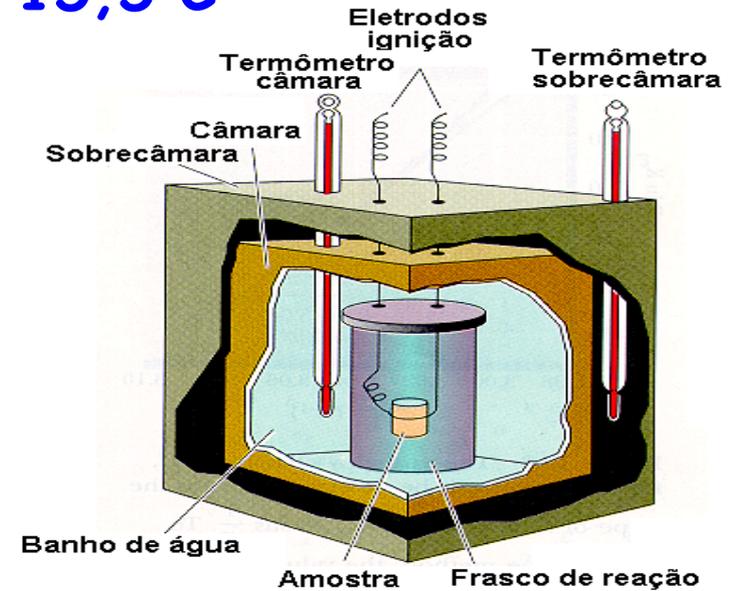
Via glicolítica

$\Delta G'^{\circ}$



Definição de caloria: energia necessária para aquecer 1 grama de água de 14,5 para 15,5°C

Energia produzida a partir da oxidação completa de vários compostos orgânicos a dióxido de carbono e água
 Variação de entalpia ΔH medida em um calorímetro (calor liberado)



Substância	kJ mol^{-1}	Energia produzida kJ g^{-1}	kcal g^{-1}	kcal g^{-1} peso fresco
Glicose	2.817	15,6	3,7	-
Lactato	1.364	14,2	3,6	-
Ácido palmítico	10.040	39,2	9,4	-
Glicina	979	13,1	3,1	-
Carboidratos	-	16	3,8	1,5
Gorduras	-	37	8,8	8,8
Proteínas	-	17	4,1	1,5

Classificação das Vias Metabólicas

METABOLISMO – **Catabolismo** + **Anabolismo**

Catabolismo: degradação de moléculas orgânicas

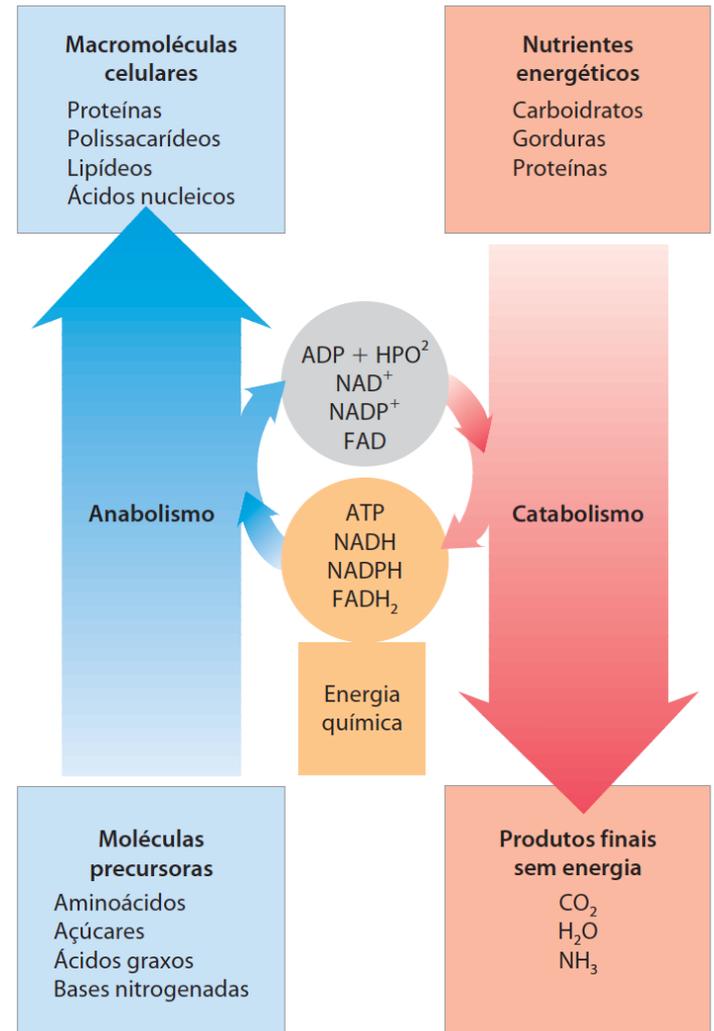
-exergônica

-oxidativo

Anabolismo: síntese de moléculas orgânicas

- endergônica

- redutor

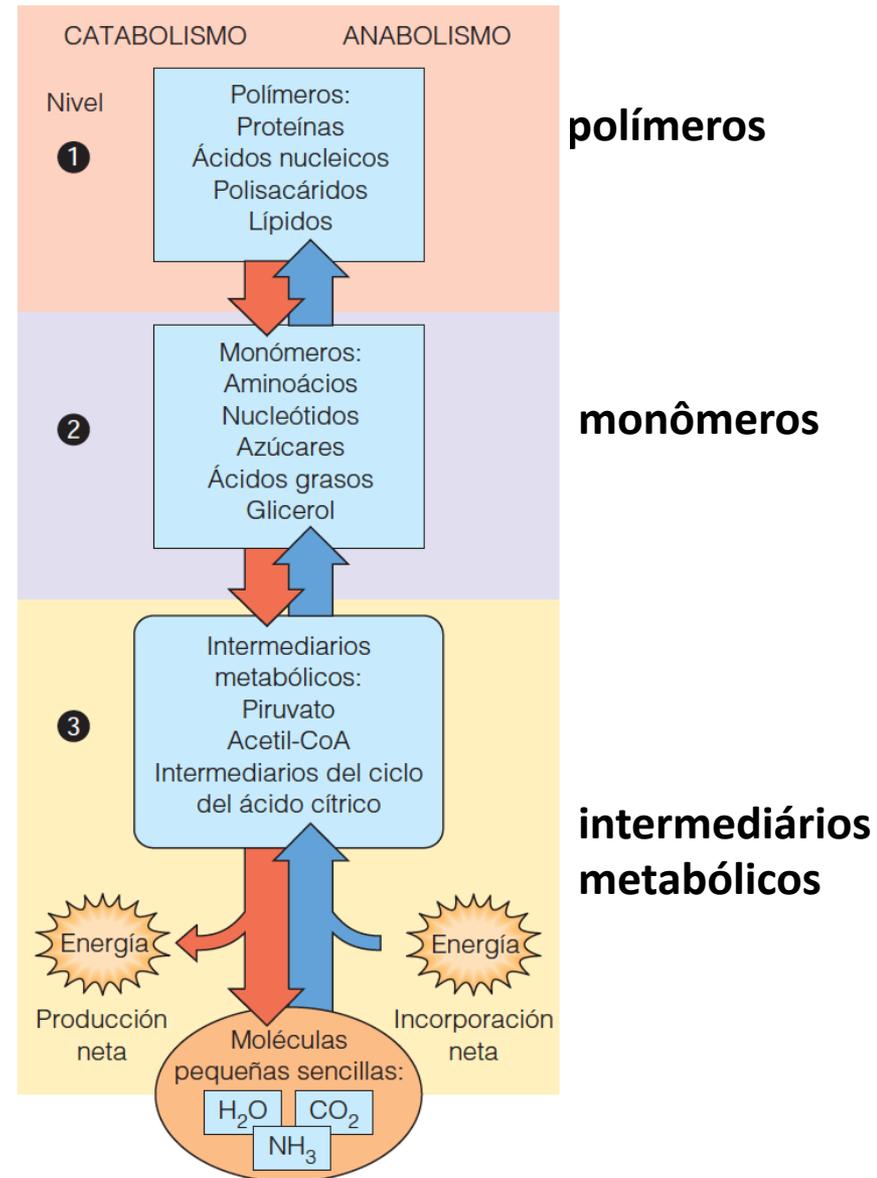


Catabolismo e Anabolismo

Ambas ocorrem em 3 grandes níveis de complexidade (das moléculas envolvidas)

Reações endergônicas podem ser impulsionadas por reações exergônicas:

- necessidade de acoplamento das reações
- intermediários energéticos



Princípio Geral do Metabolismo Energético:

"O catabolismo libera a energia que será utilizada no anabolismo."

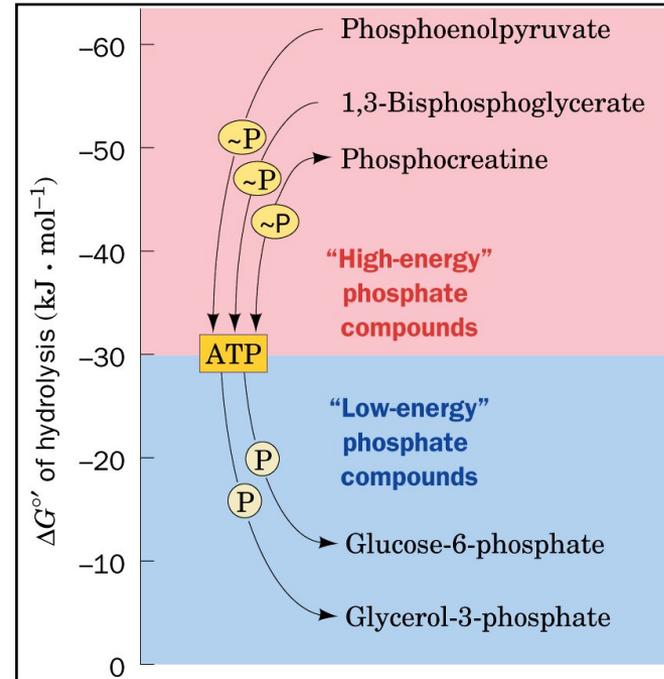
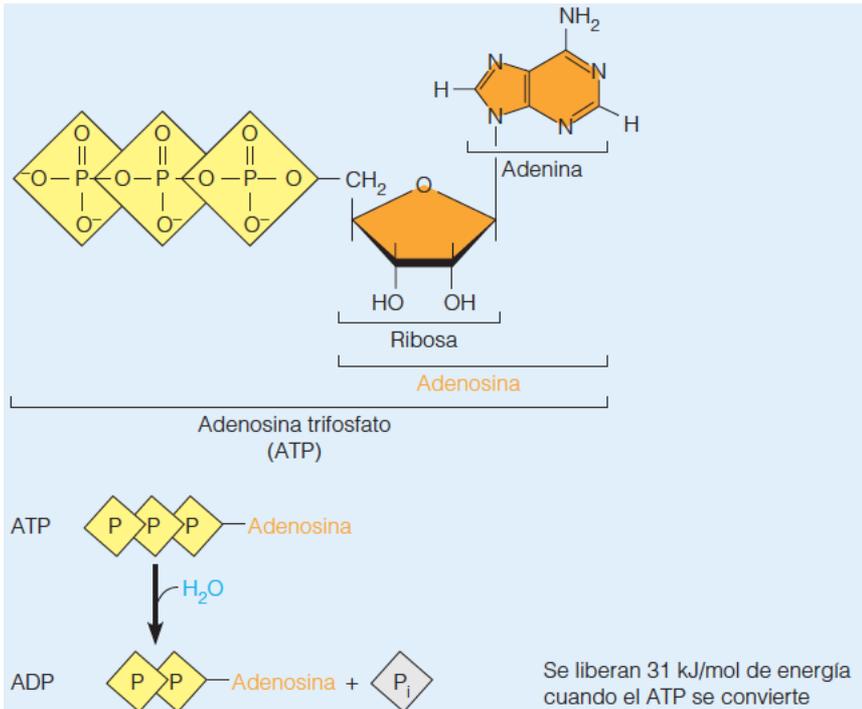


Transferência de energia
INTERMEDIÁRIOS ATIVADOS

Como ocorre a transferência de energia?

- Na forma de pares de elétrons do átomo de hidrogênio;
- Na forma de compostos fosfatados.

O papel do ATP

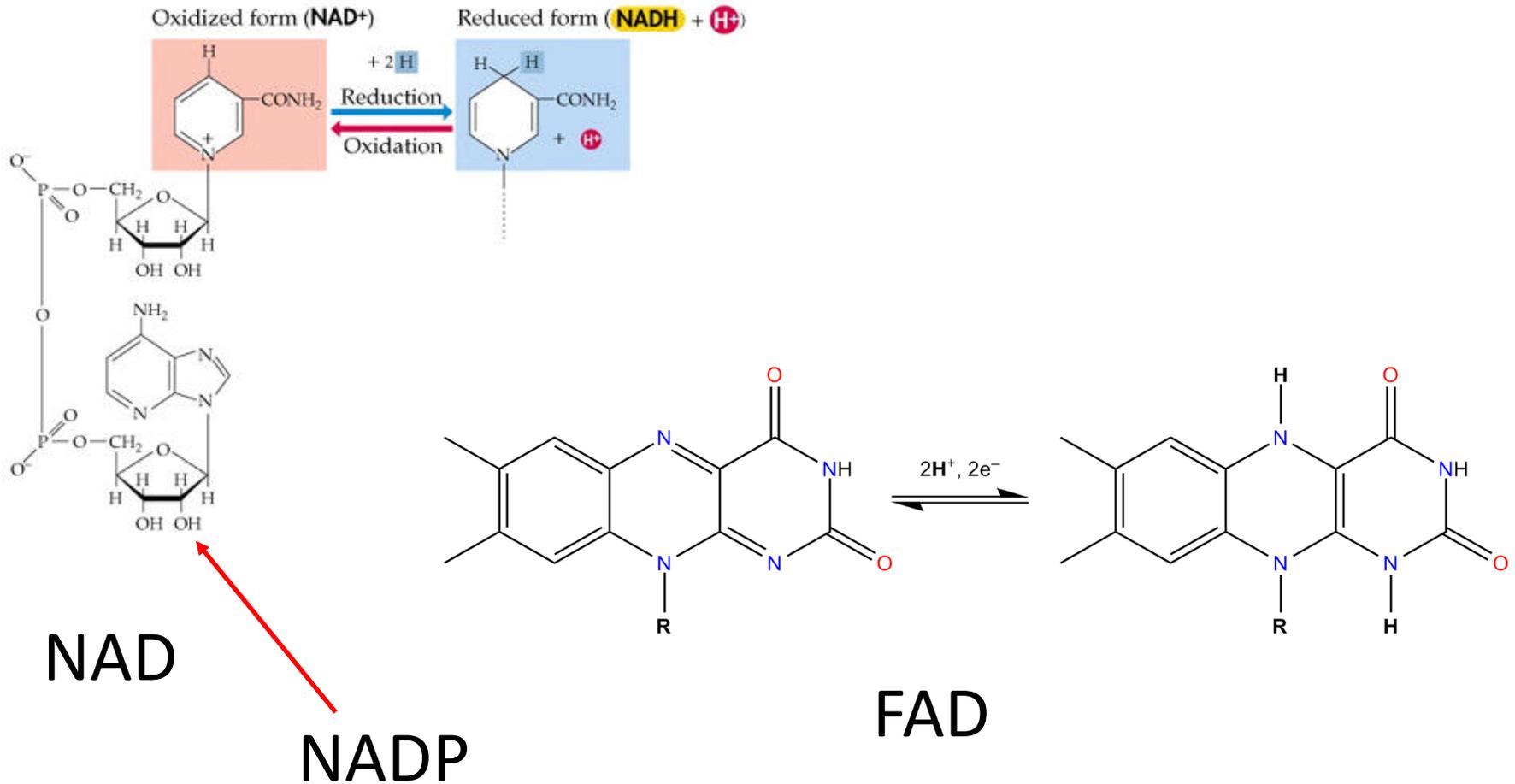


Quadro de conceitos avançados

A função metabólica do atp requer magnésio

O ATP prontamente forma um complexo com o íon magnésio e tal complexo é necessário em todas as reações nas quais o ATP participa, incluindo a sua síntese. Uma deficiência em magnésio impede virtualmente todo o metabolismo, visto que o ATP nem pode ser formado nem utilizado em quantidades adequadas.

O papel da coenzimas

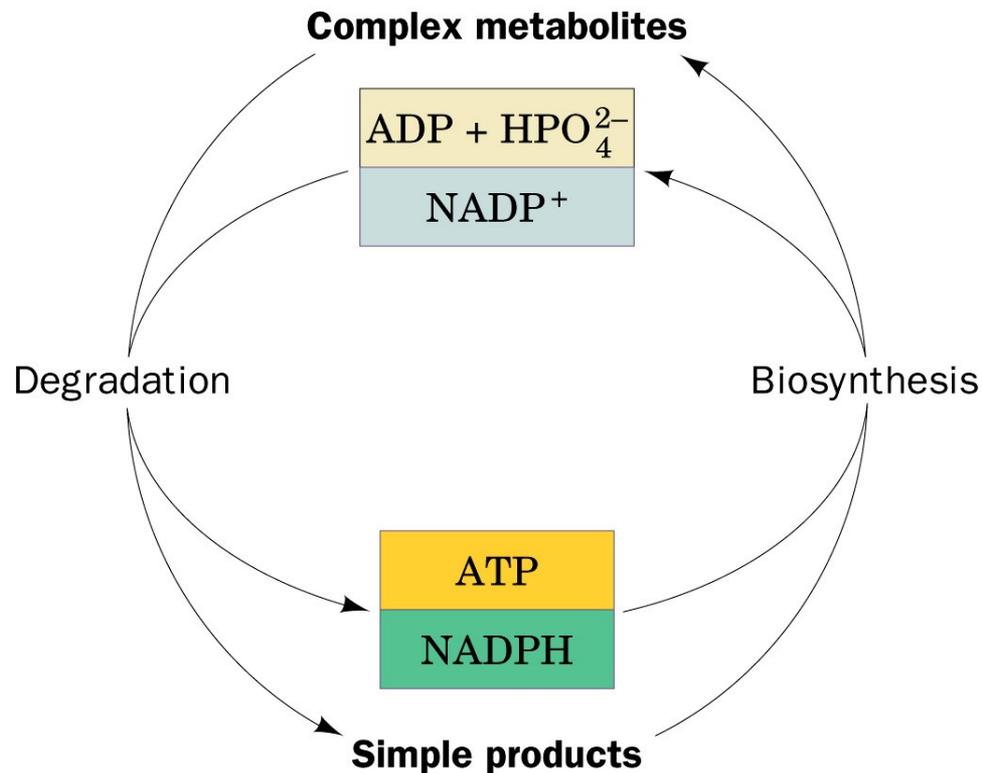


O papel da coenzimas

Tabela 1 – Vitaminas, coenzimas e suas reações.

Vitaminas	Coenzimas
Vitamina A – Retinol	-
Vitamina B1 – Tiamina	Tiamina Pirofosfato (TPP)
Vitamina B2 – Riboflavina	FAD, FMN FADH ₂ , FMNH ₂
Vitamina B3 – Niacina	NAD ⁺ , NADP ⁺ NADH, NADPH
Ácido Lipóico	Lipoato Diidrolipoato
Vitamina B5 – Ácido Pantotênico	Coenzima A (CoASH)
Vitamina B6 – Piridoxina	Fosfato de Piridoxal (PLP)
Vitamina B7 – Biotina (Vitamina H)	Biotina
Vitamina B9 – Ácido Fólico	Tetrahydrofolato (THF)
Vitamina B12 – Cobalamina	Coenzima B12
Vitamina C – Ácido Ascórbico	-
Vitamina D - Colecalciferol	-
Vitamina E – Tocoferol e Tocotrienol	-
Vitamina K – Filoquinona e Menaquinona	Vitamina KH ₂

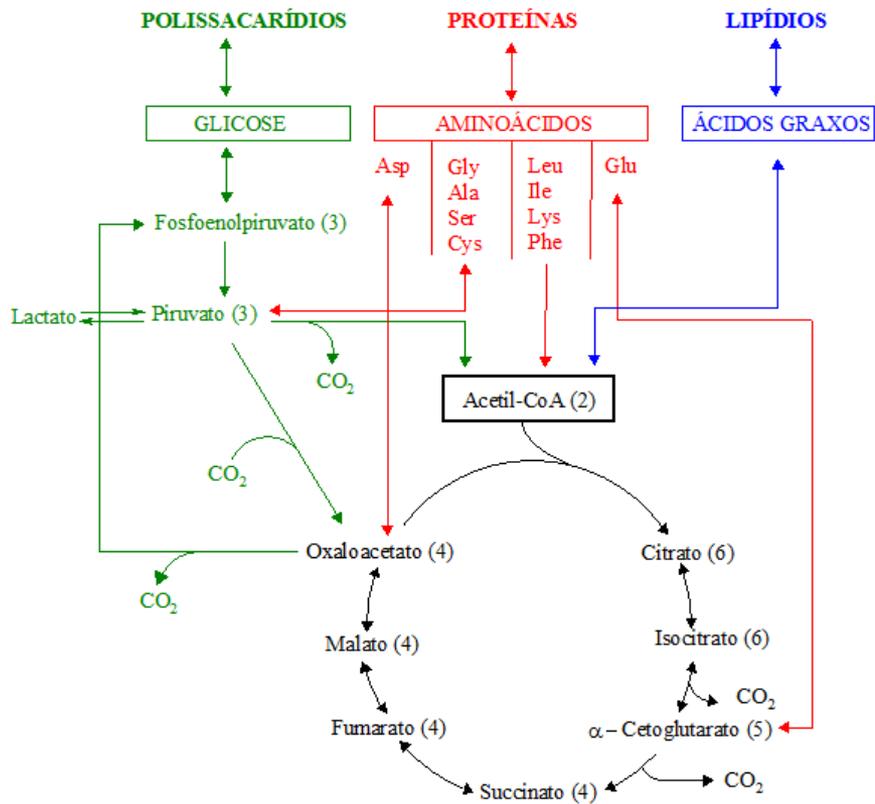
Em tese o metabolismo é simples!?



ATP e NADPH são fontes de energia livre para as reações Biosintéticas

PARA PENSAR!!!!





Conversões	Possível???
Ptn → glicose	Sim
Ptn → Ác. Graxo	Sim
Glicose → Ác. graxo	Sim
Glicose → Ptn	Não
Ác. Graxo → glicose	Não
Ácido graxo → Ptn	Não

Animais de laboratório foram submetidos a dietas compostas exclusivamente de carboidratos (**Grupo 1**), ou lipídios (**Grupo 2**) ou proteínas (**Grupo 3**). Estes três tipos de macronutrientes são essenciais para a sobrevivência. Não havendo outras restrições na dieta, prever que grupo de animais **sobreviveria**:

- a) Grupo 1
- b) Grupo 2
- c) Grupo 3
- d) Nenhum grupo

Visão geral do metabolismo – vias centrais

Vias centrais – responsáveis por grande parte da transferência de massa e geração e consumo de energia

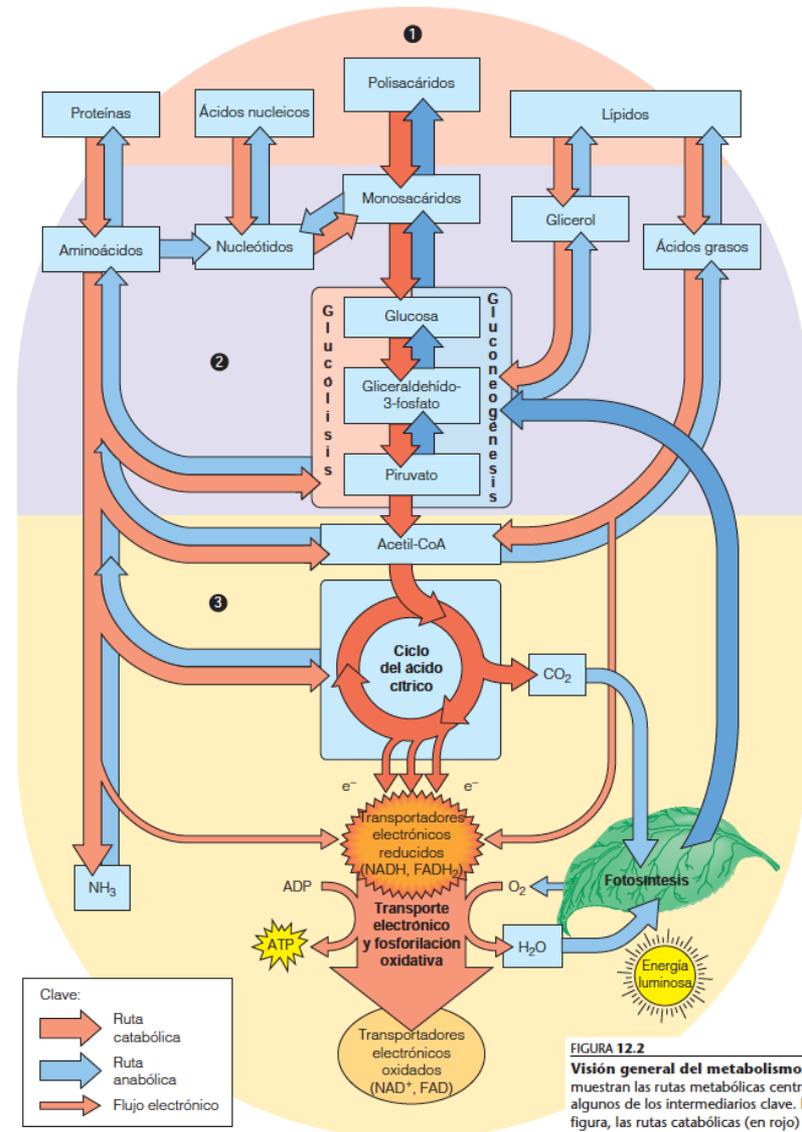
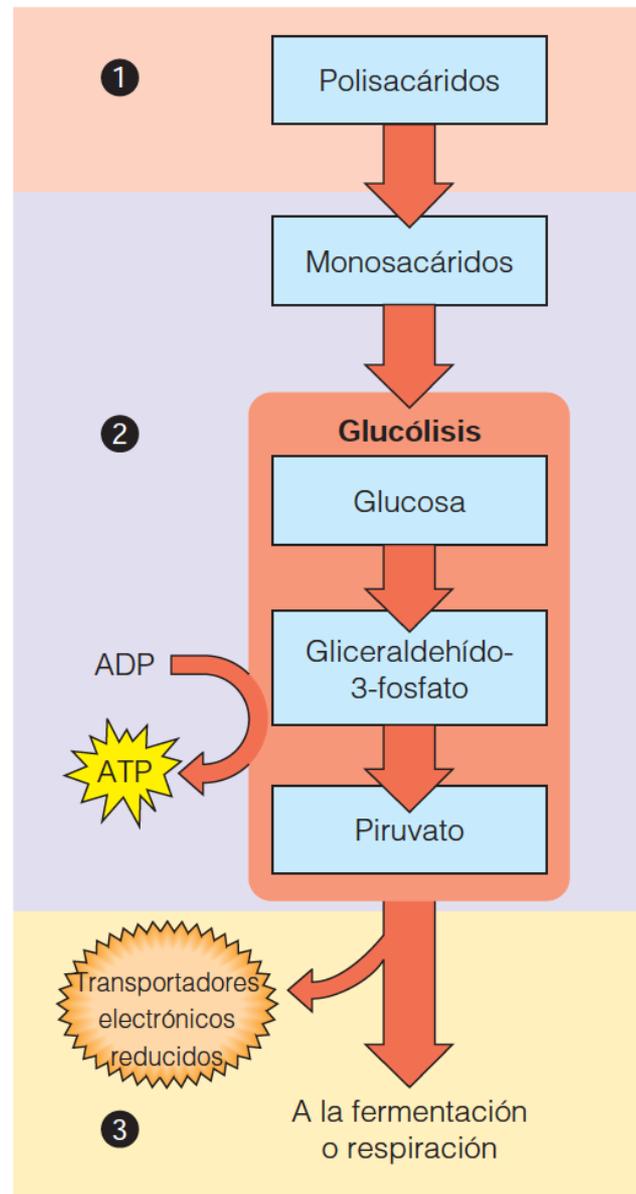
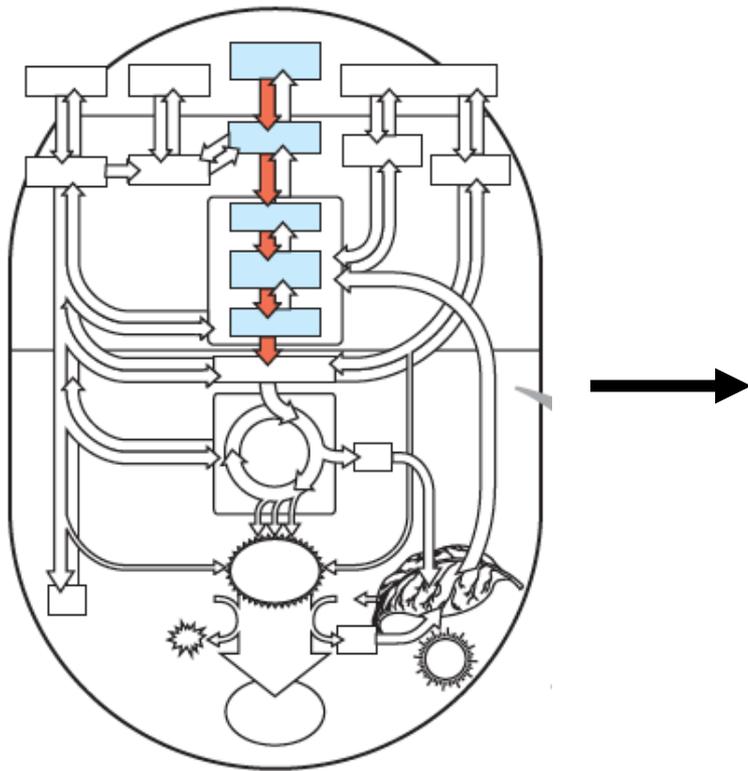
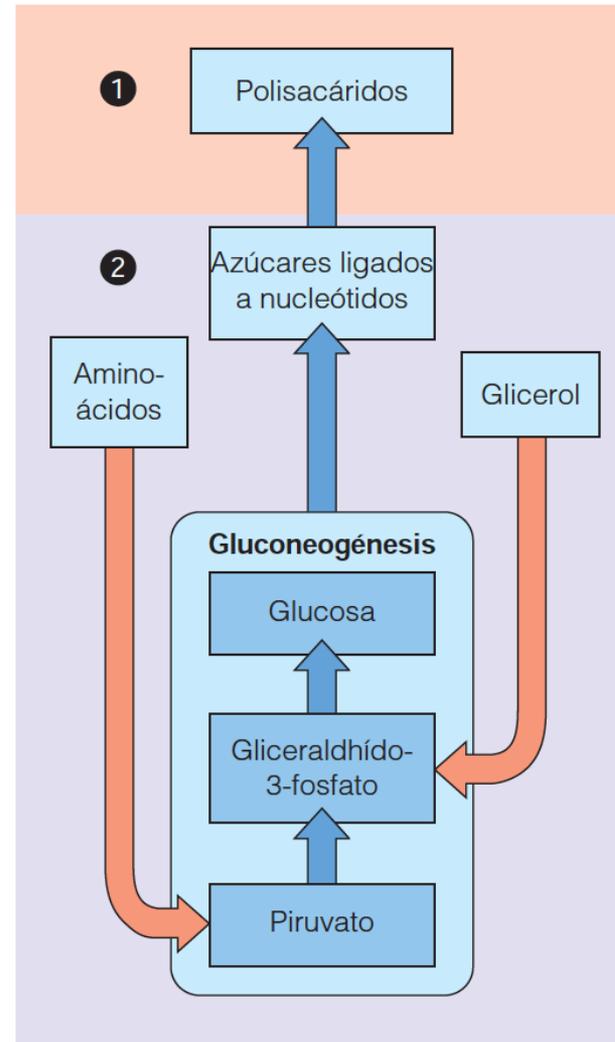
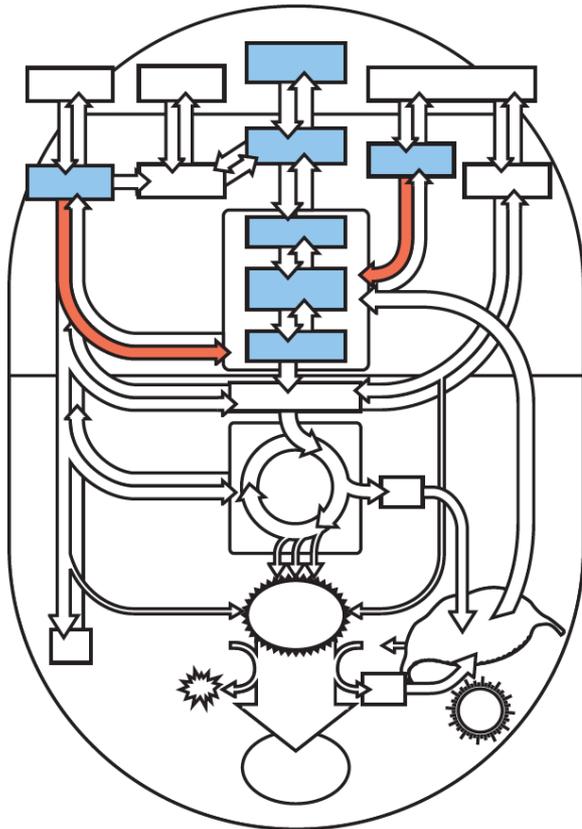


FIGURA 12.2
Visión general del metabolismo. Se muestran las rutas metabólicas centrales y algunos de los intermediarios clave. En esta figura, las rutas catabólicas (en rojo) van hacia abajo y las anabólicas (en azul) hacia arriba. Obsérvese los tres niveles del metabolismo.

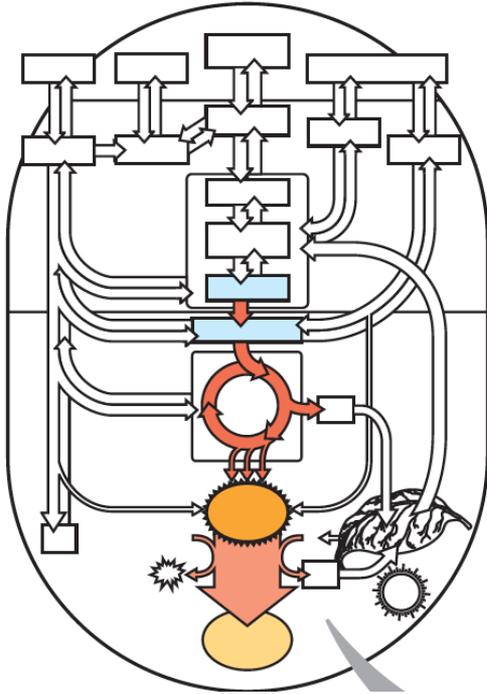
Fase inicial do catabolismo de Carbohidratos: Glicólise



gliconeogênese

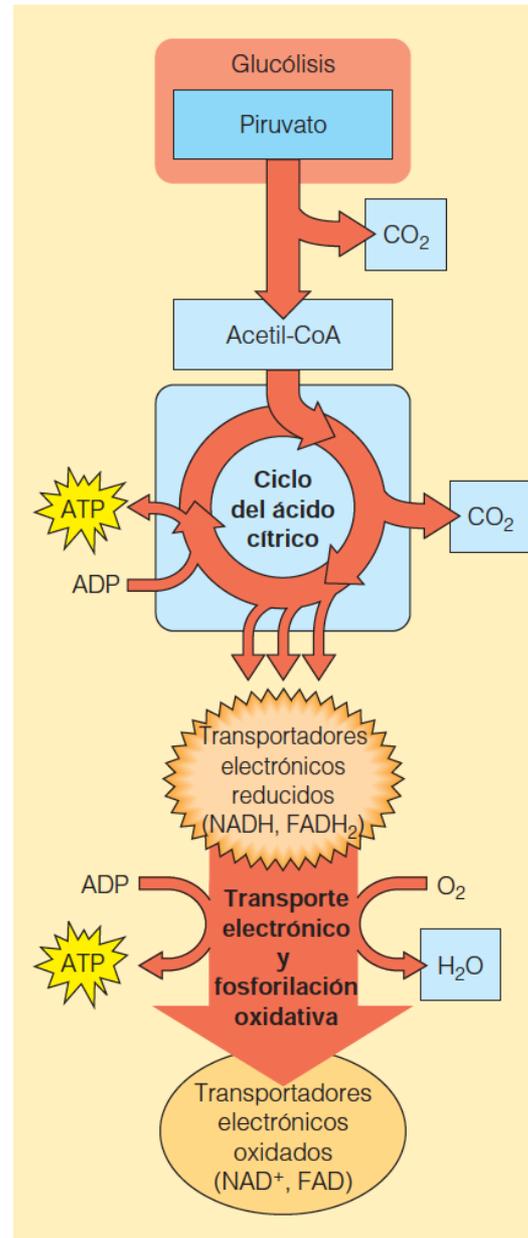


Metabolismo oxidativo

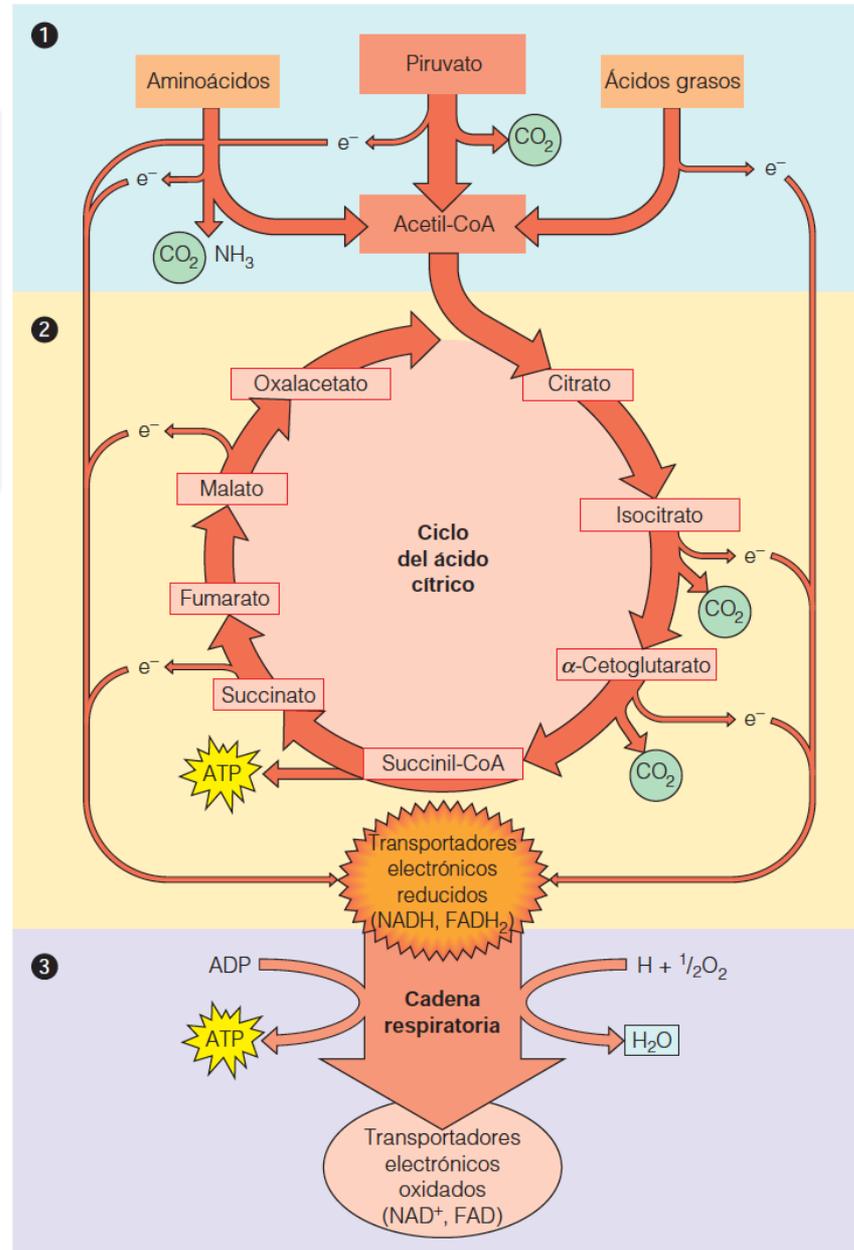


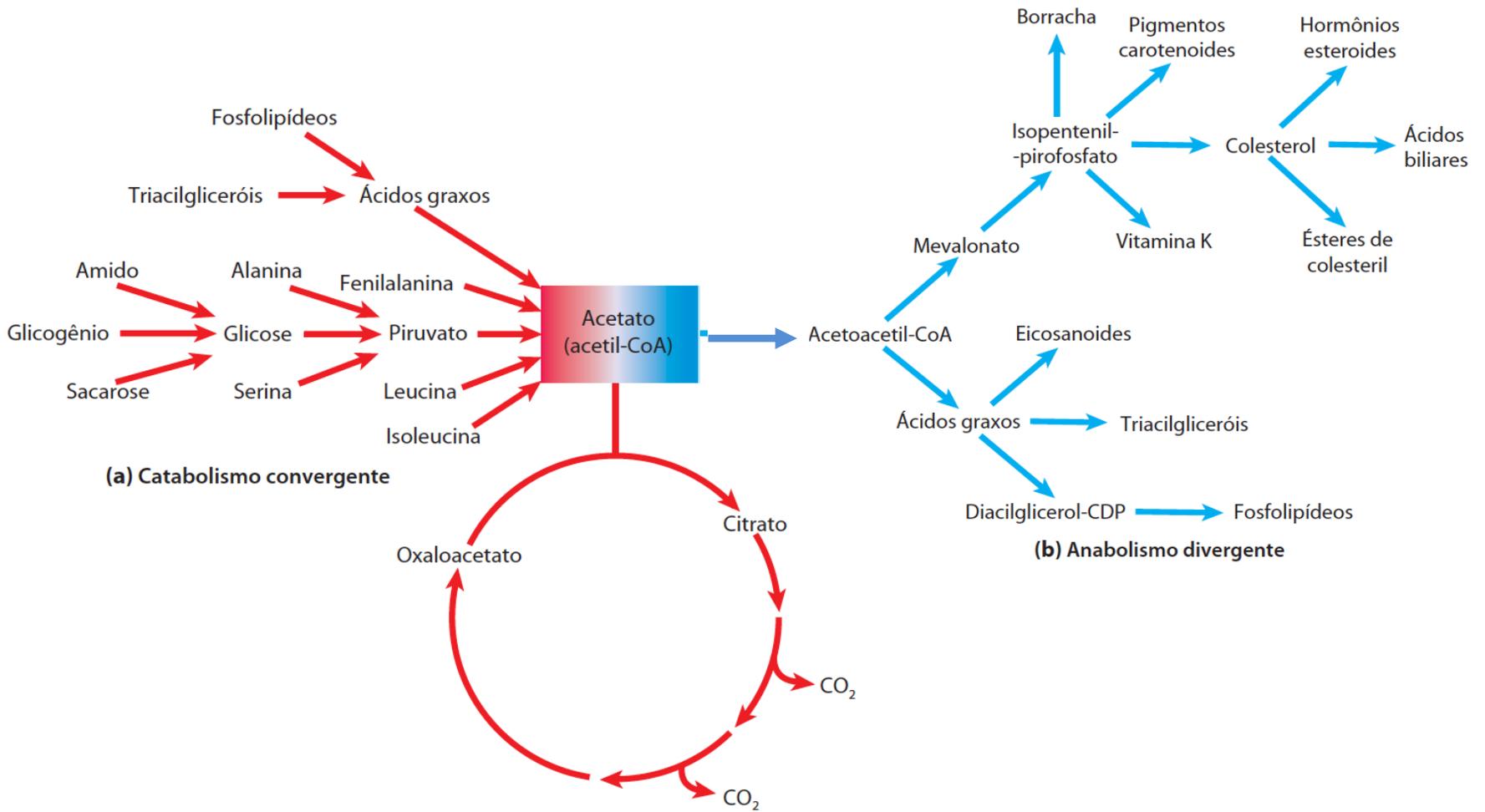
Componentes:

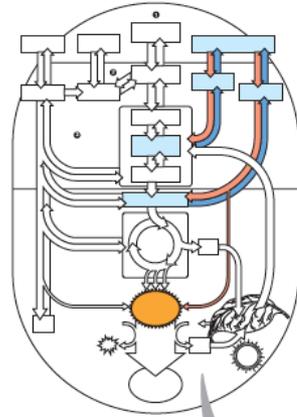
- Ciclo de Krebs ou do ácido cítrico ou dos ácidos tricarbóxicos
- transporte de elétrons e fosforilação oxidativa



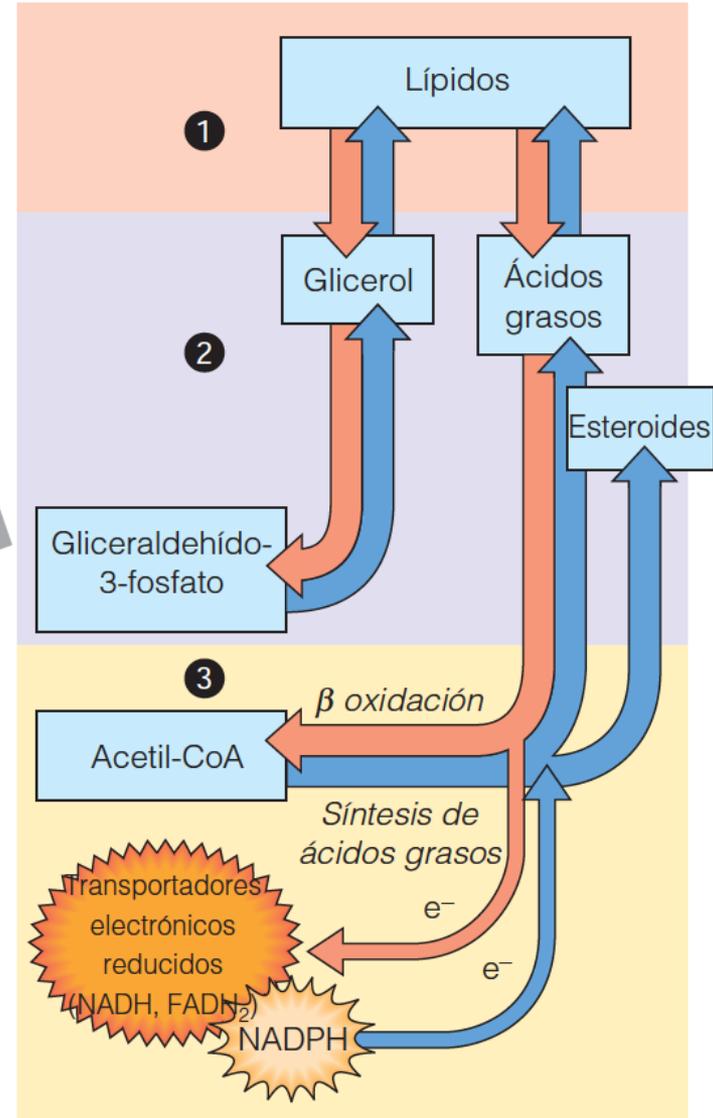
Vias catabólicas convergem no ciclo do ácido cítrico

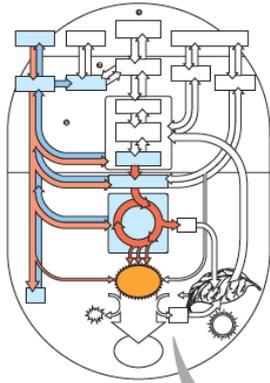




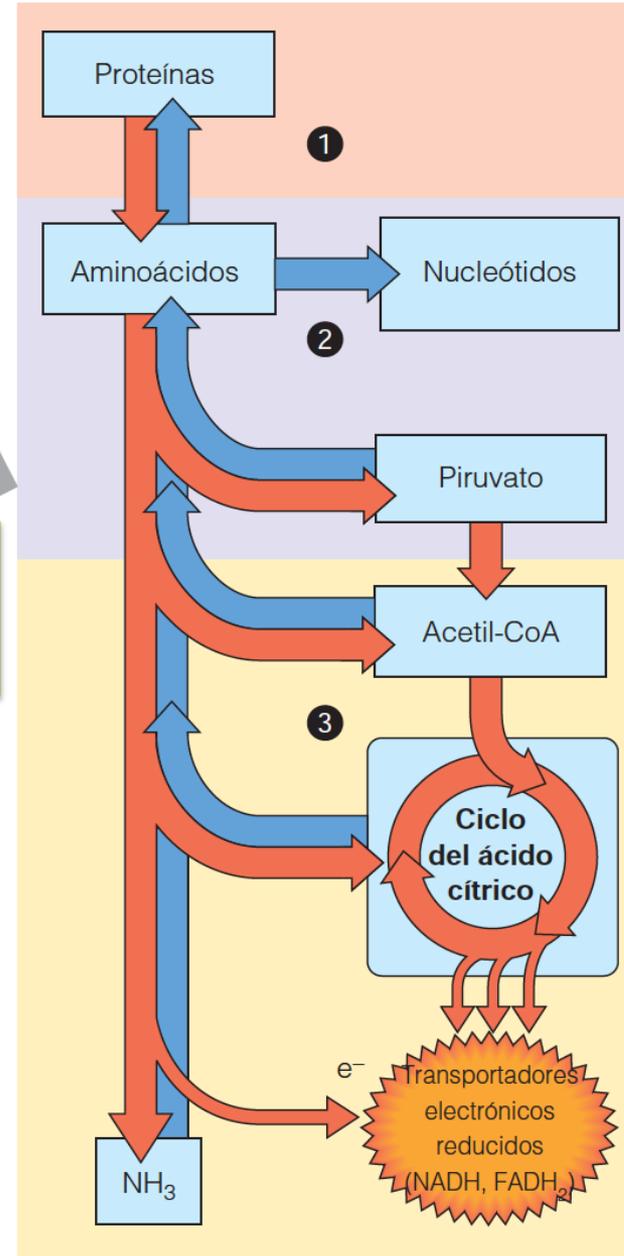


Metabolismo de lípidos e esteróides





Metabolismo de aminoácidos e proteínas

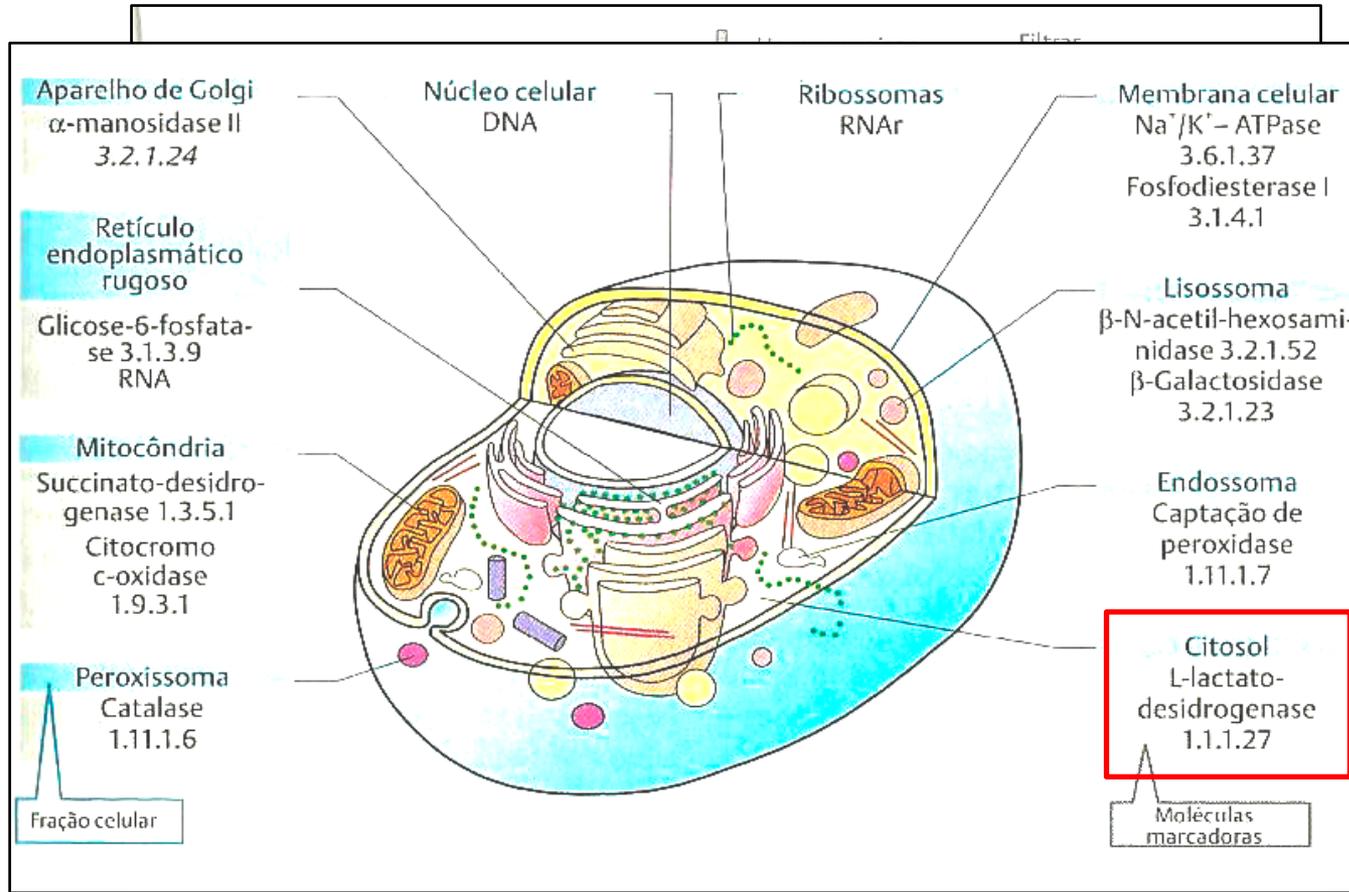


MÉTODOS DE ESTUDO DO METABOLISMO

Uma Via metabólica pode ser compreendida em vários níveis

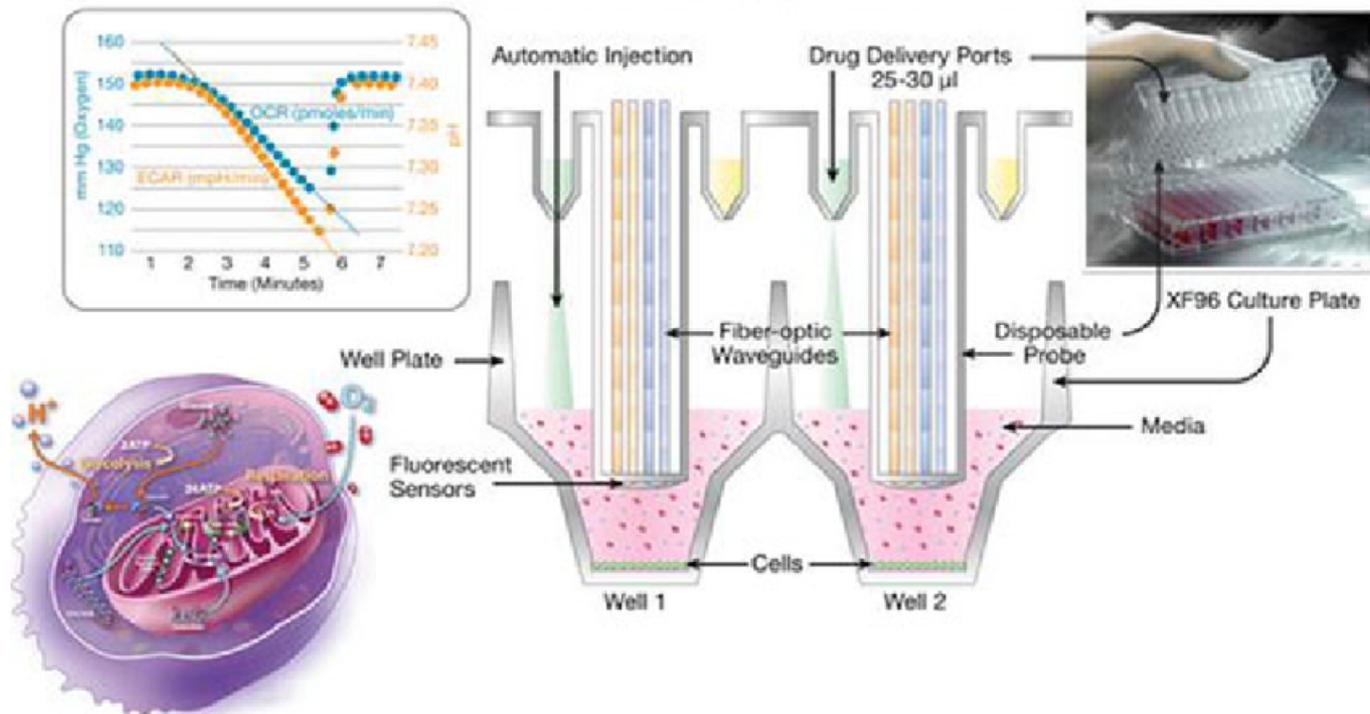
1. Em termos de sequencia de reações em que um determinado nutriente é convertido nos produtos finais e na energia dessa conversão
2. Em termos dos mecanismos pelos quais cada intermediário é convertido ne seu sucessor
3. Em termos dos mecanismos de controle que regulam o fluxo de metabolitos através da via. Isso inclui as relações entre os órgãos que ajustam sua atividades metabólicas as necessidades do organismo como um todo.

MÉTODOS DE ESTUDO DO METABOLISMO

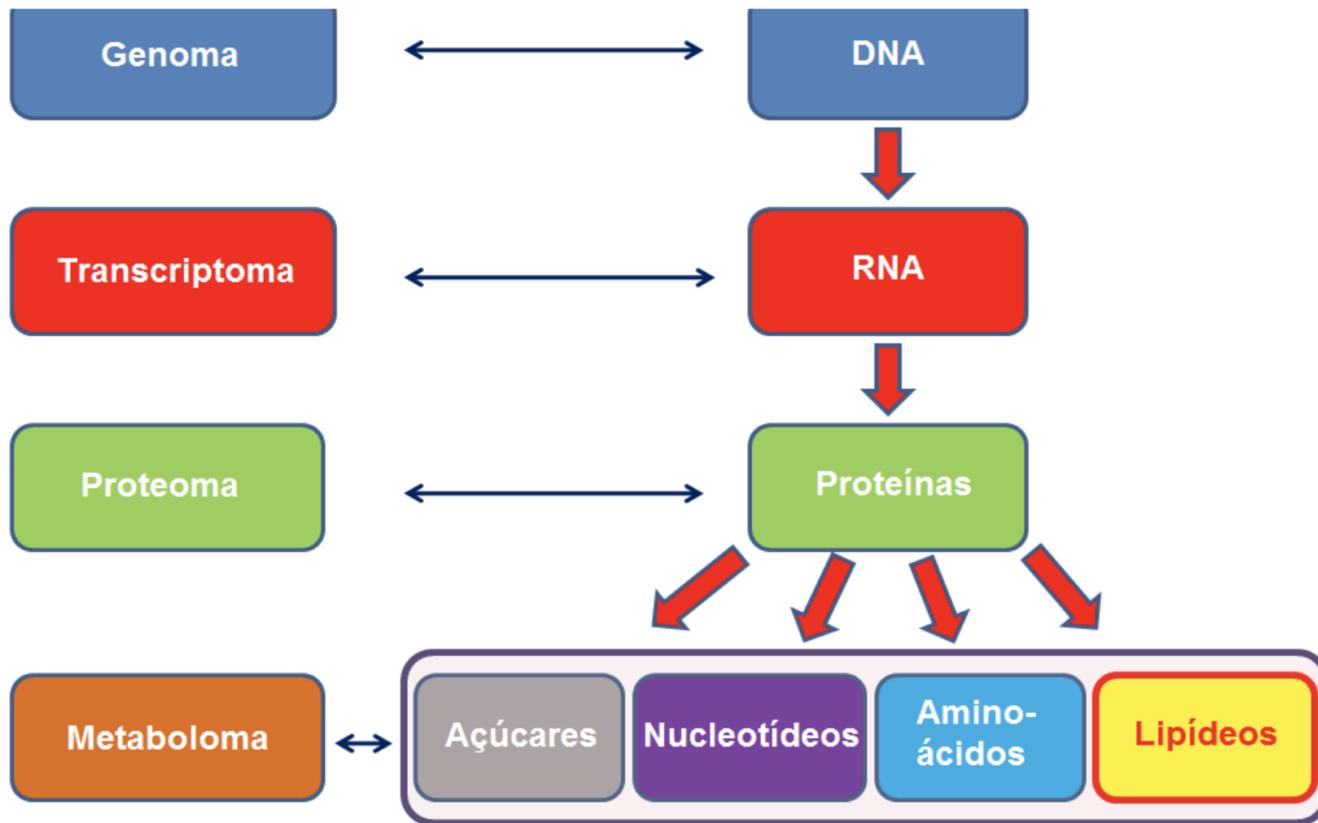


Larga escala

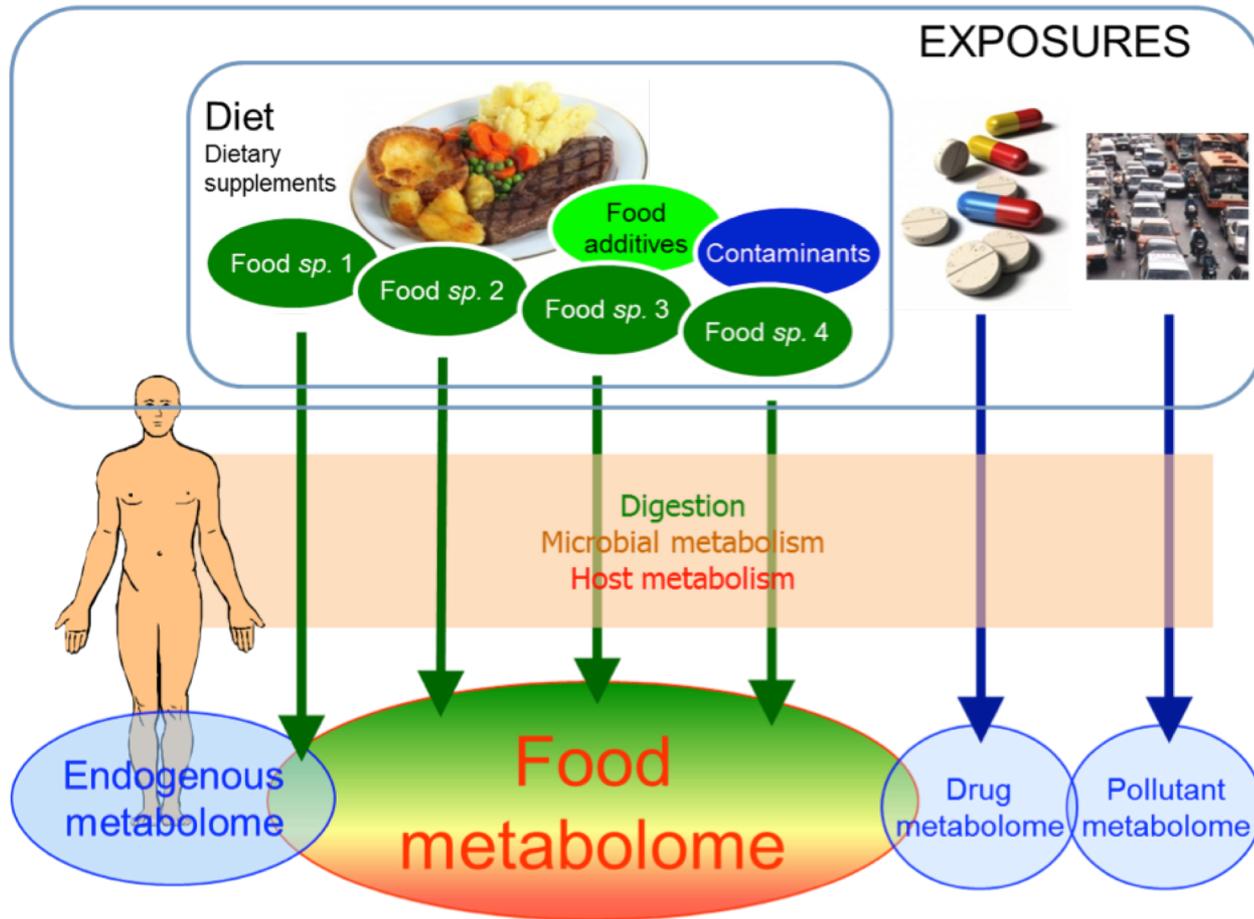
Measuring Oxygen Consumption Rate (OCR) and Extracellular Acidification Rate (ECAR)



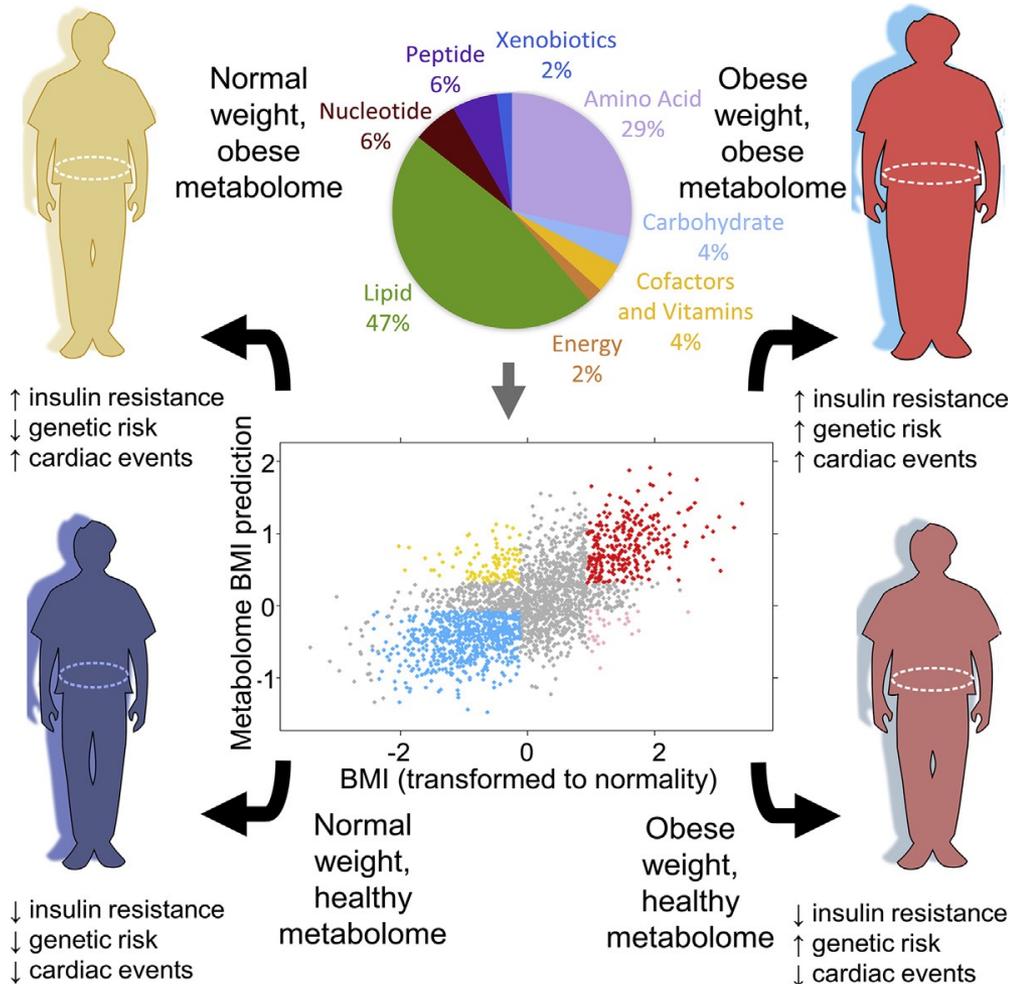
MÉTODOS DE ESTUDO DO METABOLISMO



metaboloma



Cell Metabolism 29, 488–500, February 5, 2019



- Obesidade resulta em uma perturbação profunda do metaboloma plasmático
- Em qualquer dado IMC, os metabólitos anormais se associam diferentes resultados de saúde
- Em qualquer dado IMC, diferentes riscos de obesidade genética não mudam o metaboloma
- Uma assinatura do metaboloma rastreia efetivamente as mudanças na obesidade

Referências

- VOET, D.; VOET, J.; PRATT, C.W. Fundamentos de bioquímica. Porto Alegre: Artmed, 2 ed. 2008. NELSON, D.I.;
- COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. São Paulo, Ed. Artmed, 2014.
- MARZZOCO, A. & BAPTISTA, B., Bioquímica Básica, 4ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2015.
- James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF (May 1988). "Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein". *Nature*. **333**(6169): 183–5.
- Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant CF, Takeda J, Lin D, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters. **Diabetes Care** **1990**; 13:198-200
- **BAYNES**, John W.; **DOMINICZAK**, Marek H. **Bioquímica** médica. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- YoonMyung K. and Hanui Park. Review Article - Does Regular Exercise without Weight Loss Reduce Insulin Resistance in Children and Adolescents? *International Journal of Endocrinology* 2013. 402592 pg. 10
- SoJung L. et al. Effects of Aerobic Versus Resistance Exercise Without Caloric Restriction on Abdominal Fat, Intrahepatic Lipid, and Insulin Sensitivity in Obese Adolescent Boys a Randomized, Controlled Trial. *Diabetes* – 2012 no. 10.2337/db12-0214.