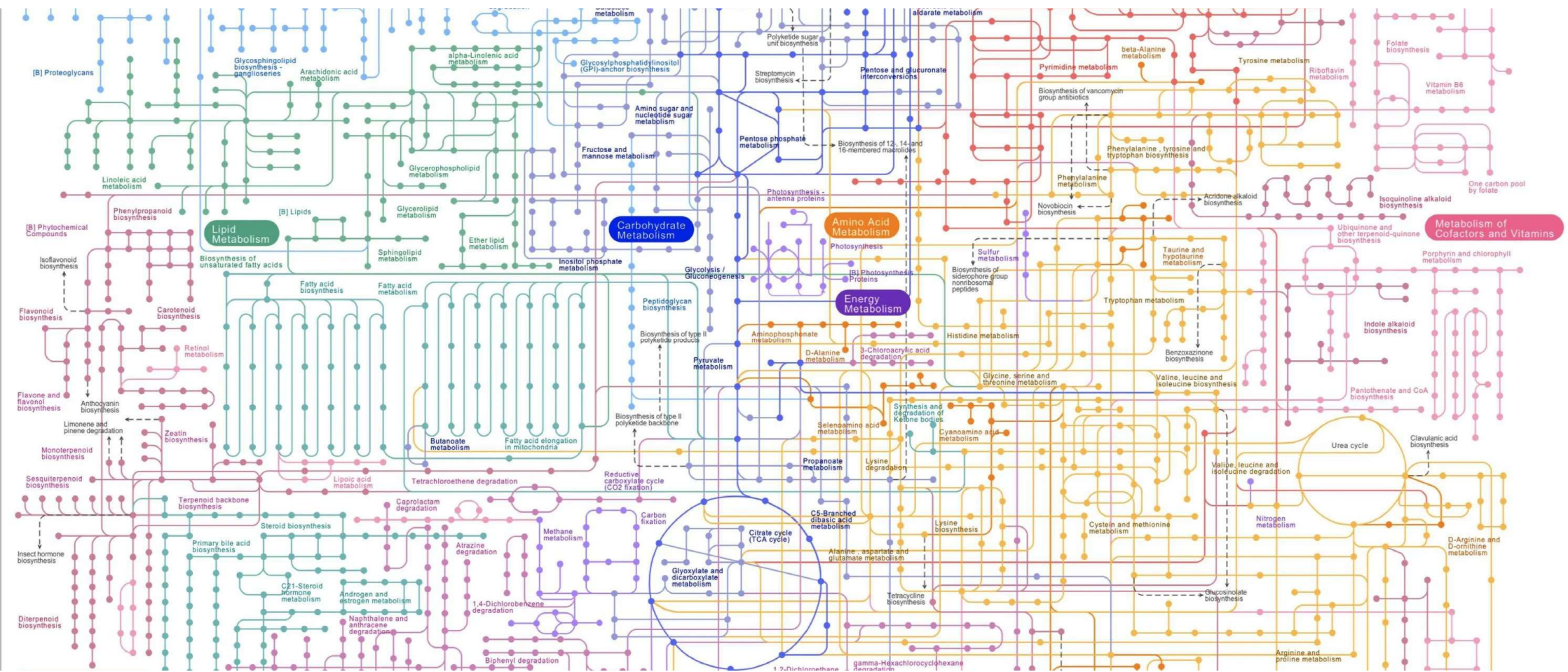


Introdução ao metabolismo

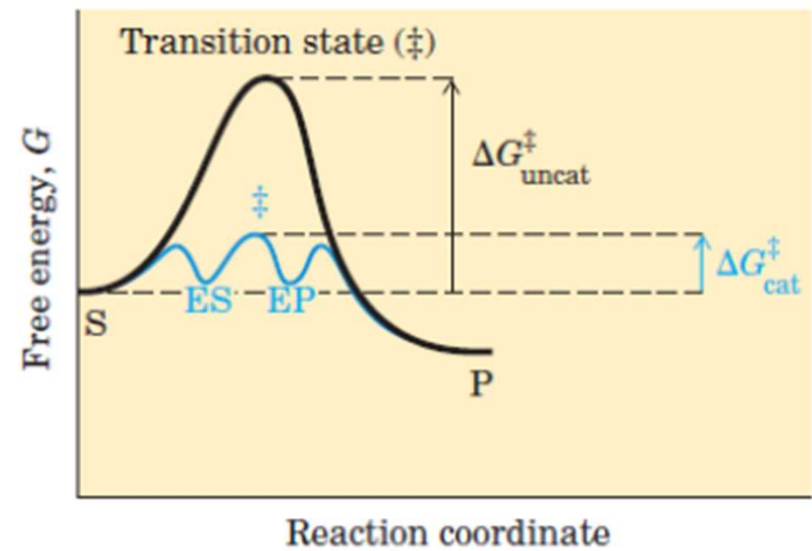
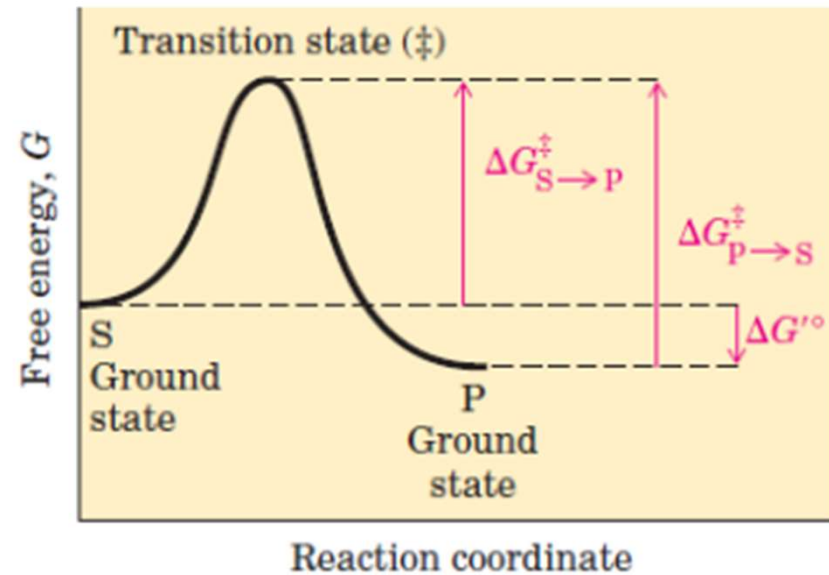



Introdução ao metabolismo

Carlos Hotta

Previously...

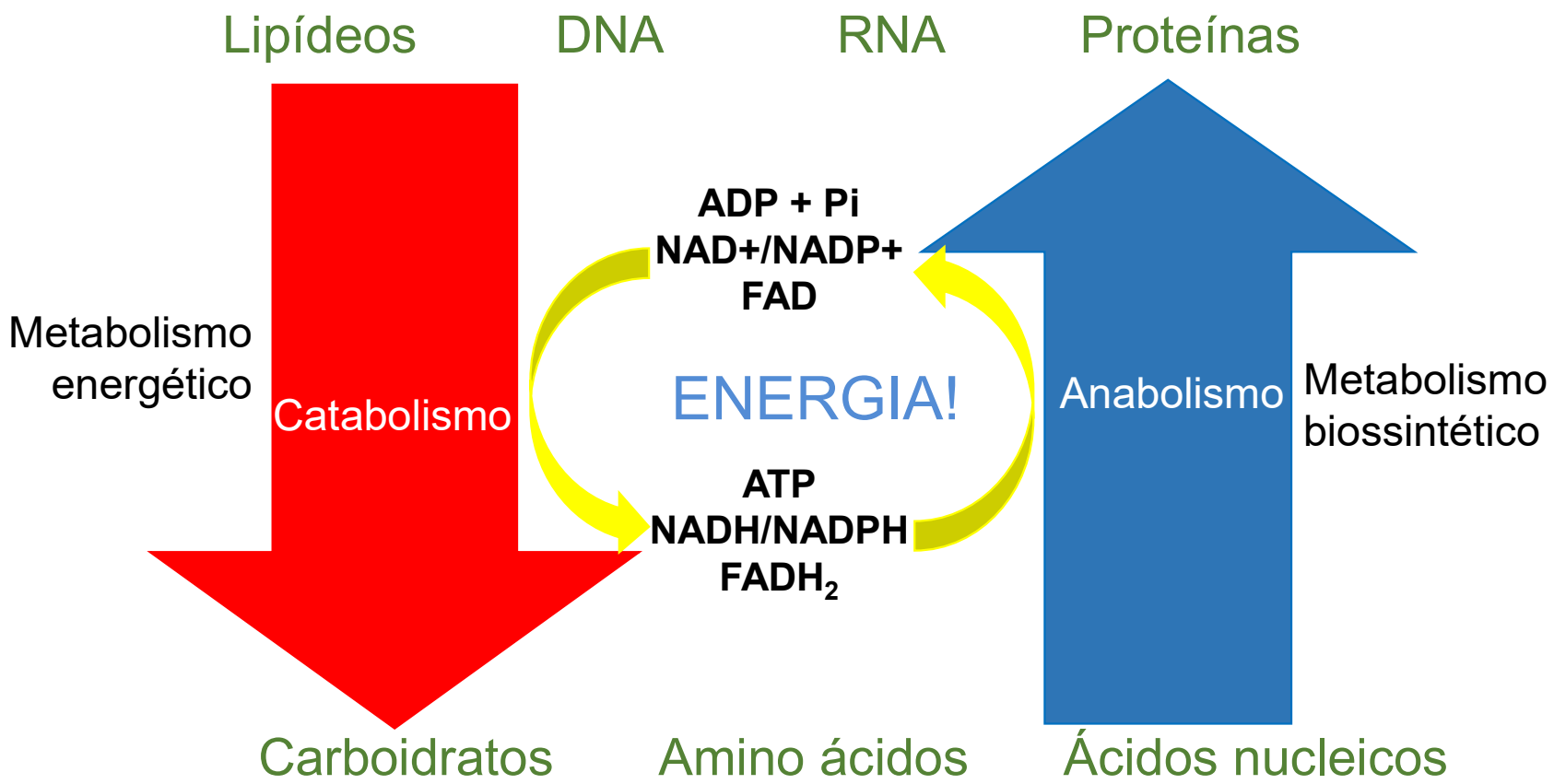
- A **energia de ativação** de uma reação química é como uma barreira energética que precisa ser vencida para que ela ocorra
- As enzimas são capazes de diminuir esta barreira energética



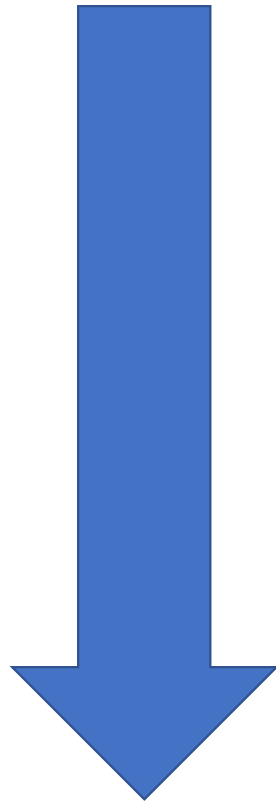


Metabolismo é o conjunto de reações químicas que mantêm organismos vivos

O metabolismo pode ser dividido em duas partes



O metabolismo é mantido
através do uso de **energia**



Termodinâmica!

A energia livre de Gibbs nos diz se uma reação é espontânea

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

energia livre entalpia temperatura entropia

Uma reação é favorável se ΔG for **negative** (reações exergônicas X reações endergônicas)

Um aumento na entropia ($+\Delta S$) ou produção de calor ($-\Delta H$) torna ΔG mais negativo e é típico de uma reação espontânea

A energia livre de Gibbs nos diz se uma reação é espontânea

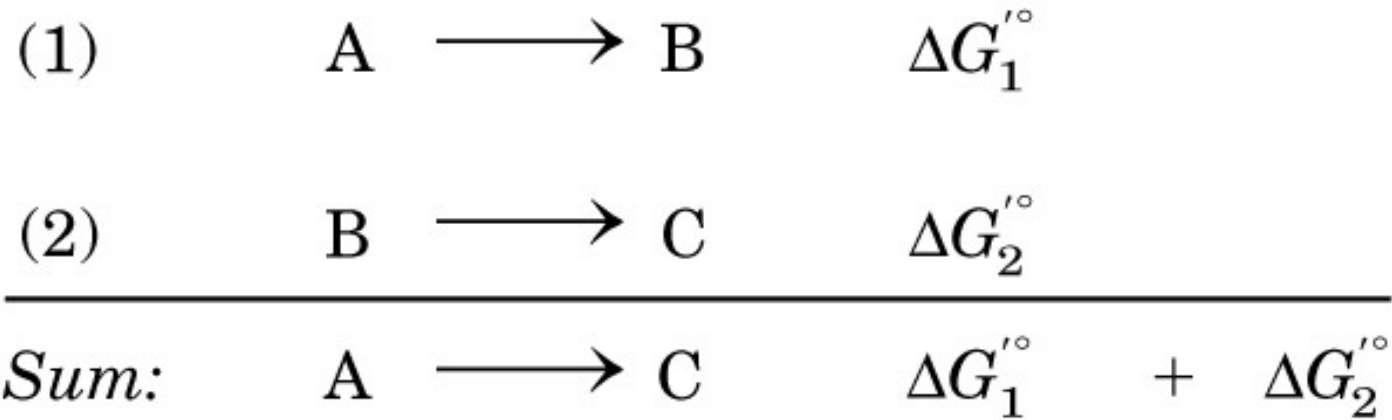
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

energia livre entalpia temperatura entropia

Como fazer reações cujo ΔG é positivo?

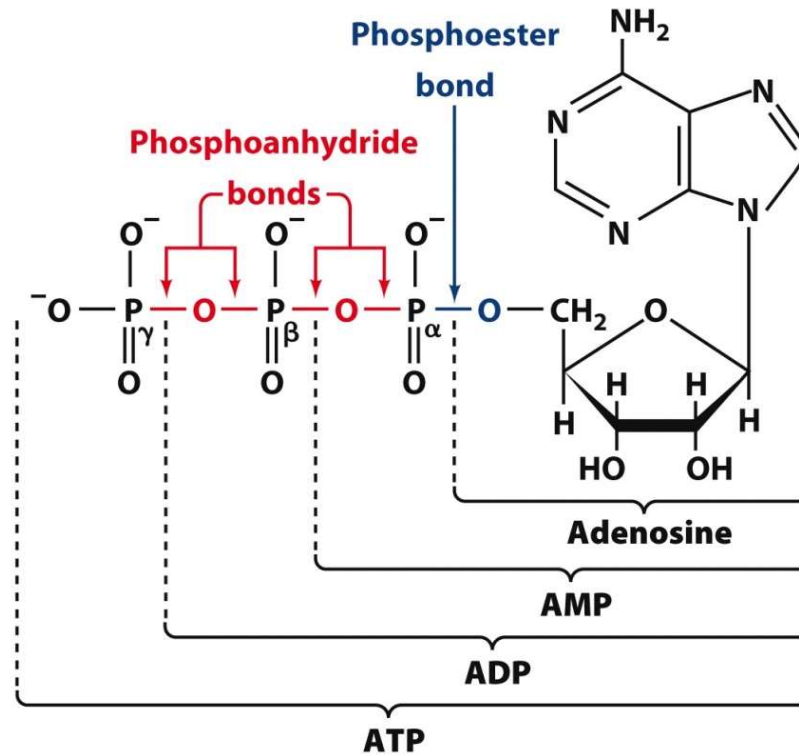
	$\Delta H < 0$	$\Delta H > 0$
$\Delta S > 0$	<i>Espontânea em todas as T ($\Delta G < 0$)</i>	<i>Espontânea em altas T (quando $T\Delta S$ é grande)</i>
$\Delta S < 0$	<i>Espontânea em baixas T (quando $T\Delta S$ é pequeno)</i>	<i>Não espontâneas em todas as T ($\Delta G > 0$)</i>

Mudanças em energia livre podem ser somadas



Ou seja, uma reação com $+\Delta G$ pode ser acoplada com outra reação com $-\Delta G$ para se tornar possível

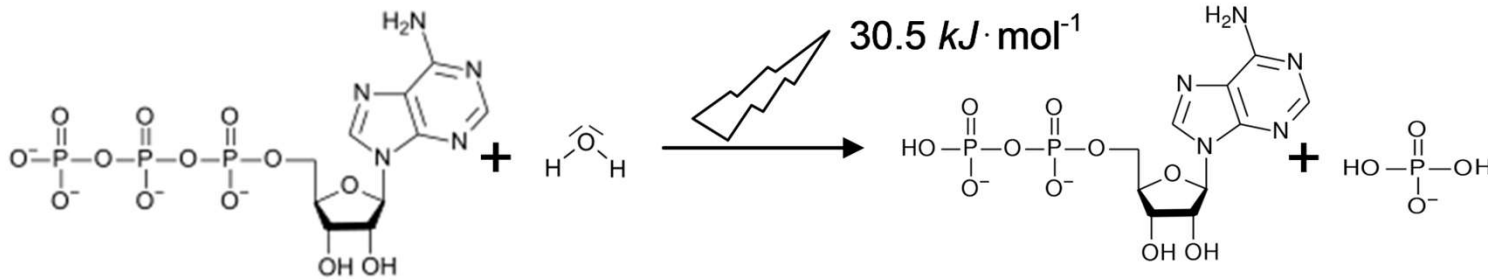
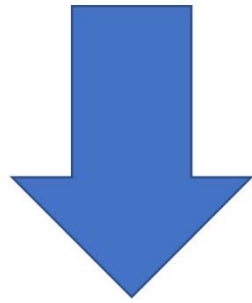
O ATP é uma molécula altamente energética



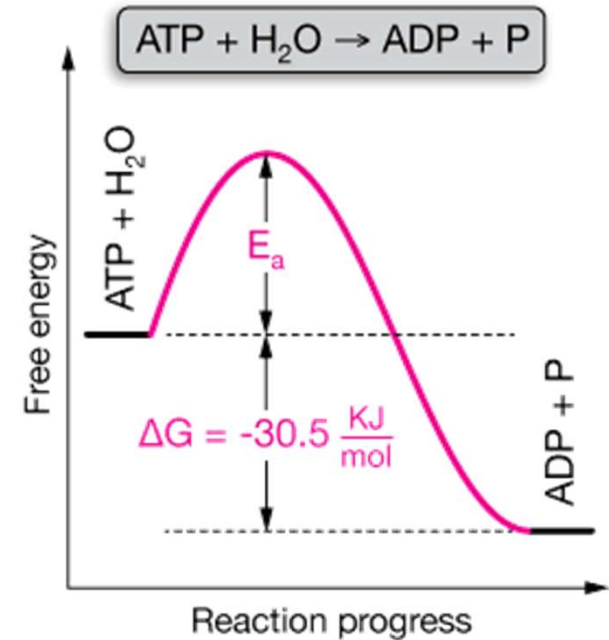
As ligações entre fosfatos são facilmente desfeitas porque há uma tendência de estes grupos se repelirem

A quebra das ligações fosfato liberam bastante energia

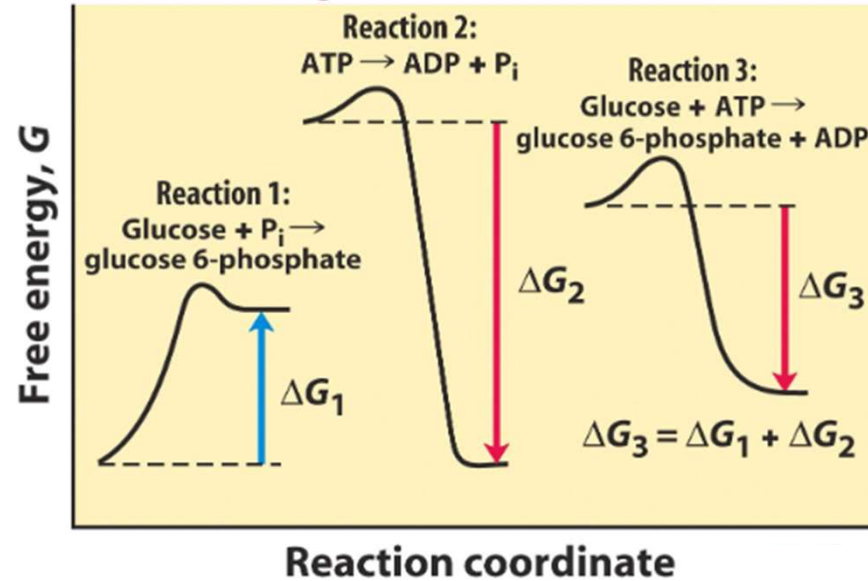
A hidrólise do ATP está associada com um ΔG bastante negativo!



Adenosine-triphosphate + water \longrightarrow Adenosine-diphosphate + inorganic phosphate



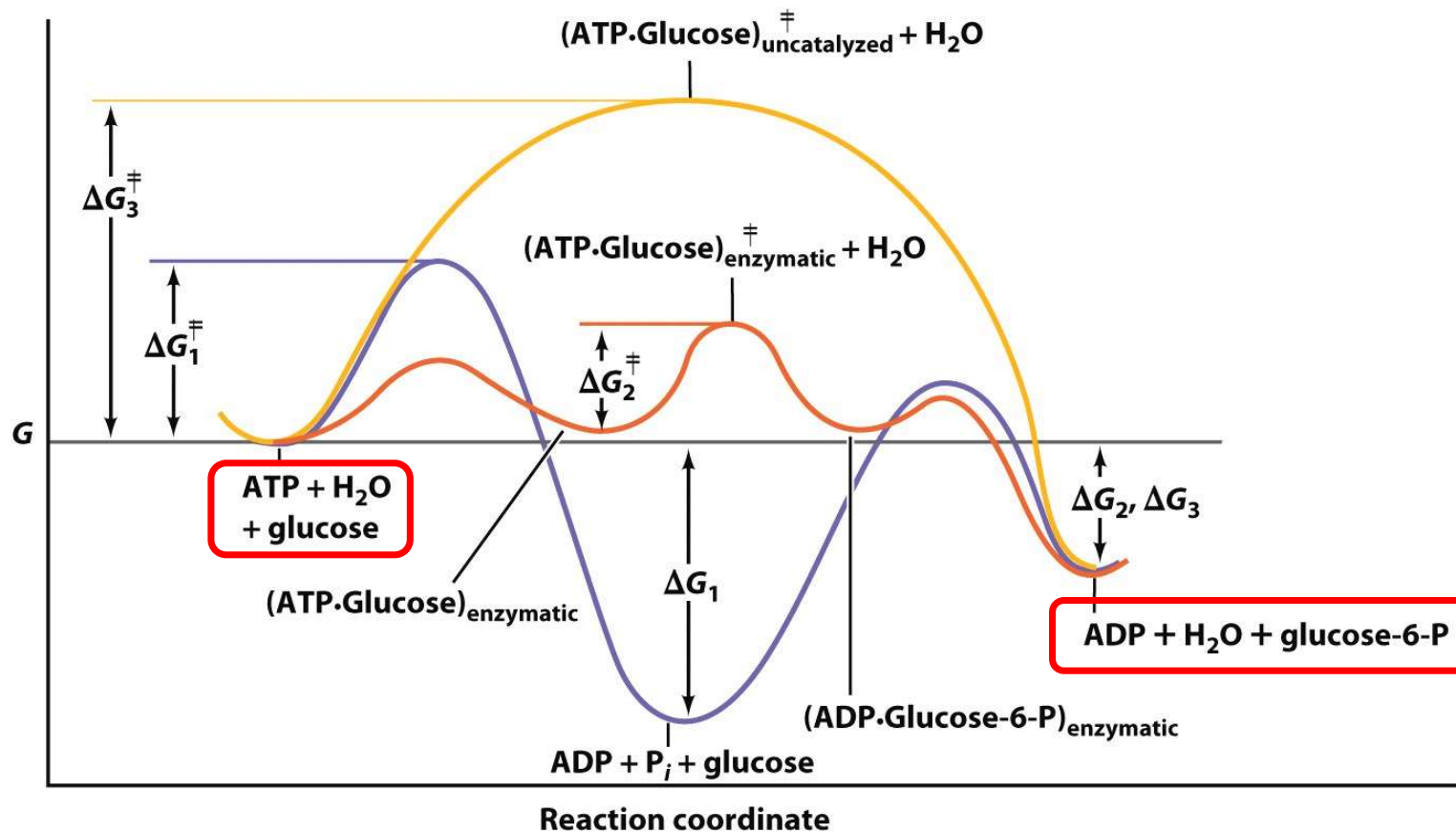
O ATP é muito usado para favorecer reações



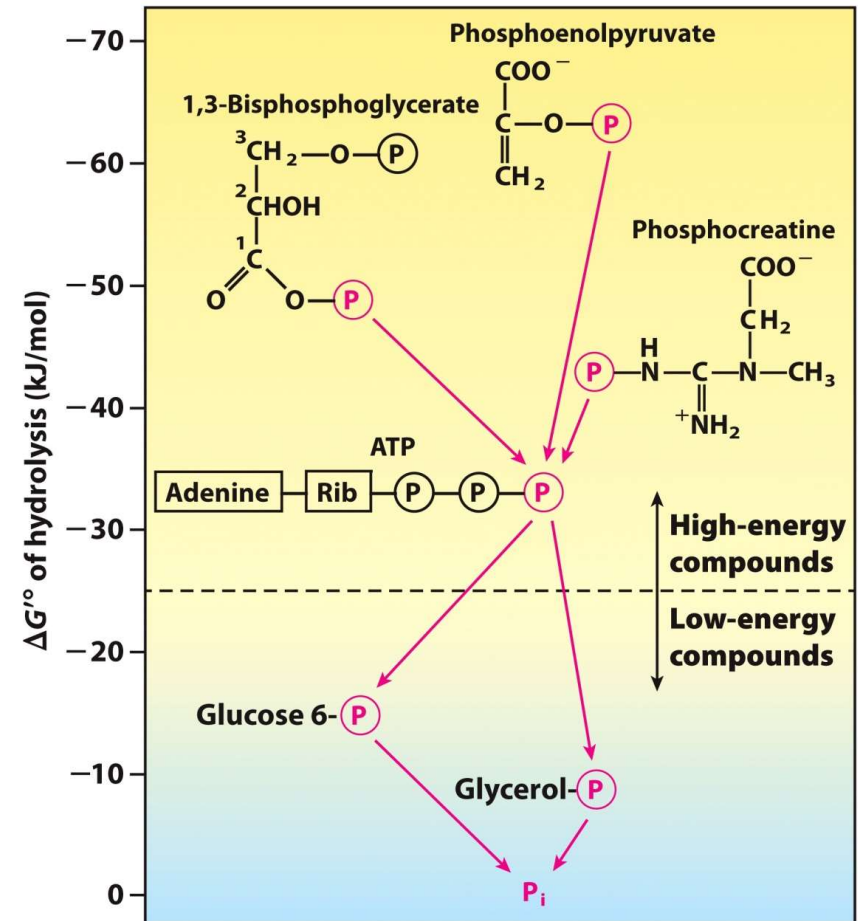
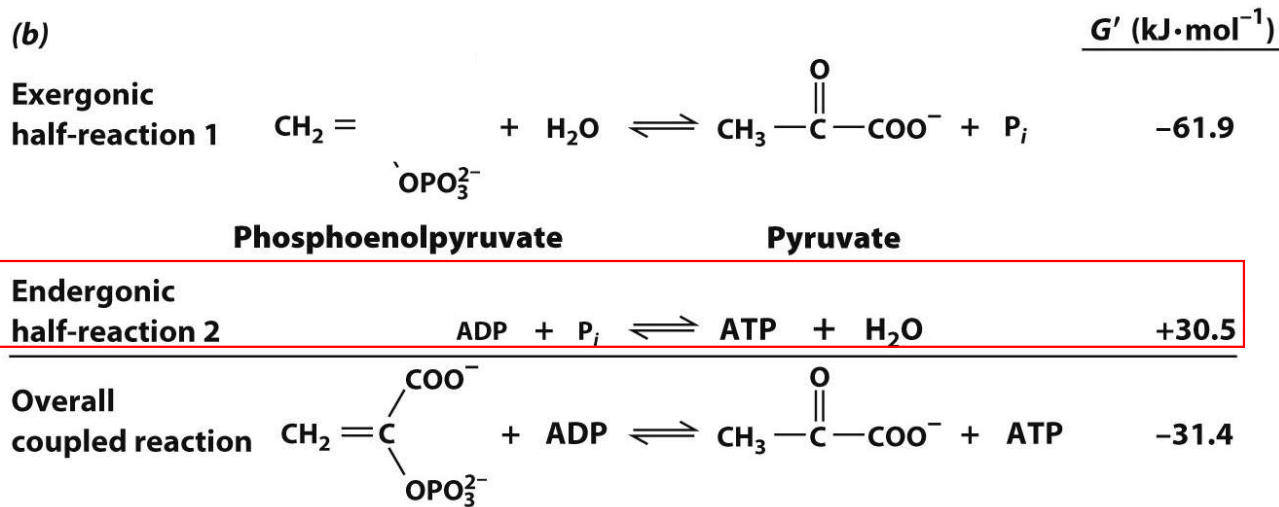
(a)

				<u>G' (kJ·mol⁻¹)</u>
Endergonic half-reaction 1	P _i + glucose	⇌	glucose-6-P + H ₂ O	+13.8
Exergonic half-reaction 2	ATP + H ₂ O	⇌	ADP + P _i	-30.5
Overall coupled reaction	ATP + glucose	⇌	ADP + glucose-6-P	-16.7

A quebra do ATP promove mudanças de conformações nas enzimas, permitindo que reações aconteçam

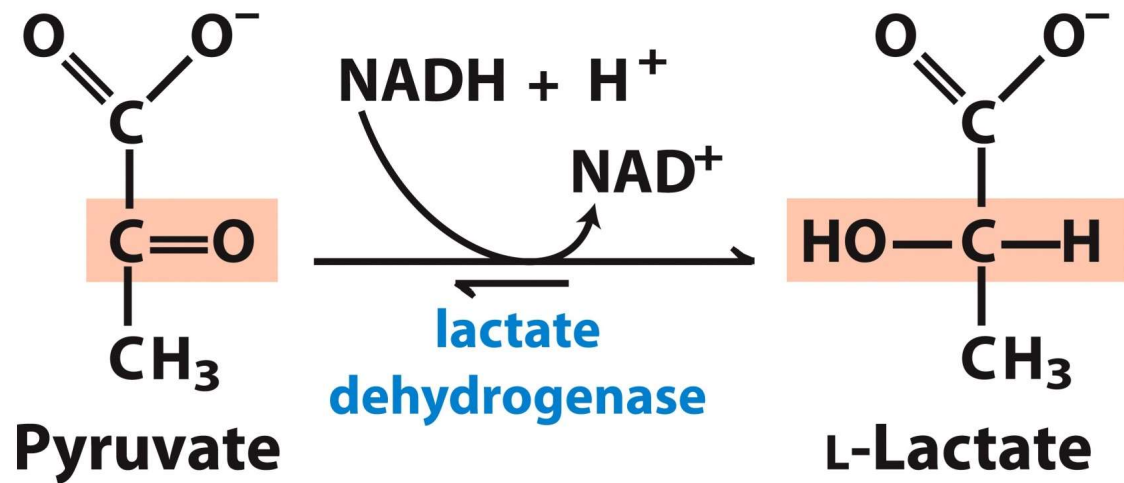


A produção de ATP requer reações com ΔG bastante negativo



Reações de óxido-redução envolvem a troca de elétrons

A oxidação de uma molécula é acompanhada pela redução de outra molécula

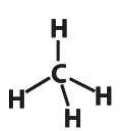


$$\Delta G'^{\circ} = - 25.1 \text{ kJ/mol}$$

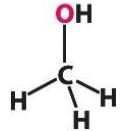
Quanto mais uma molécula estiver reduzida, mais energética ela será

Reduzido
Alta energia

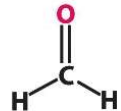
Oxidado
Baixa energia



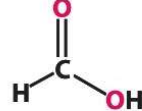
Methane



Methanol



Formaldehyde



Formic acid



Carbon dioxide

$\Delta G'$ oxidation
(kJ mol⁻¹)

-820

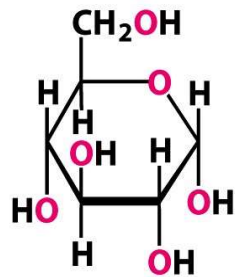
-703

-523

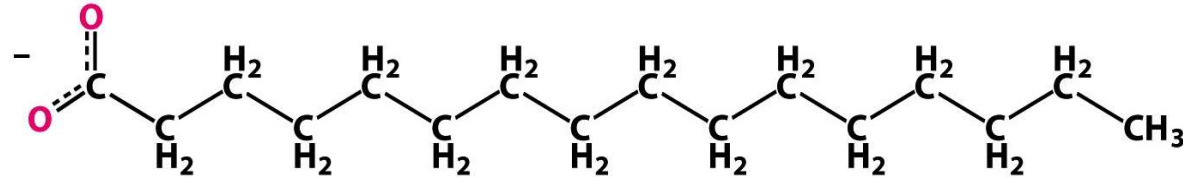
-285

0

O número de O e H em uma molécula pode indicar seu nível de redução



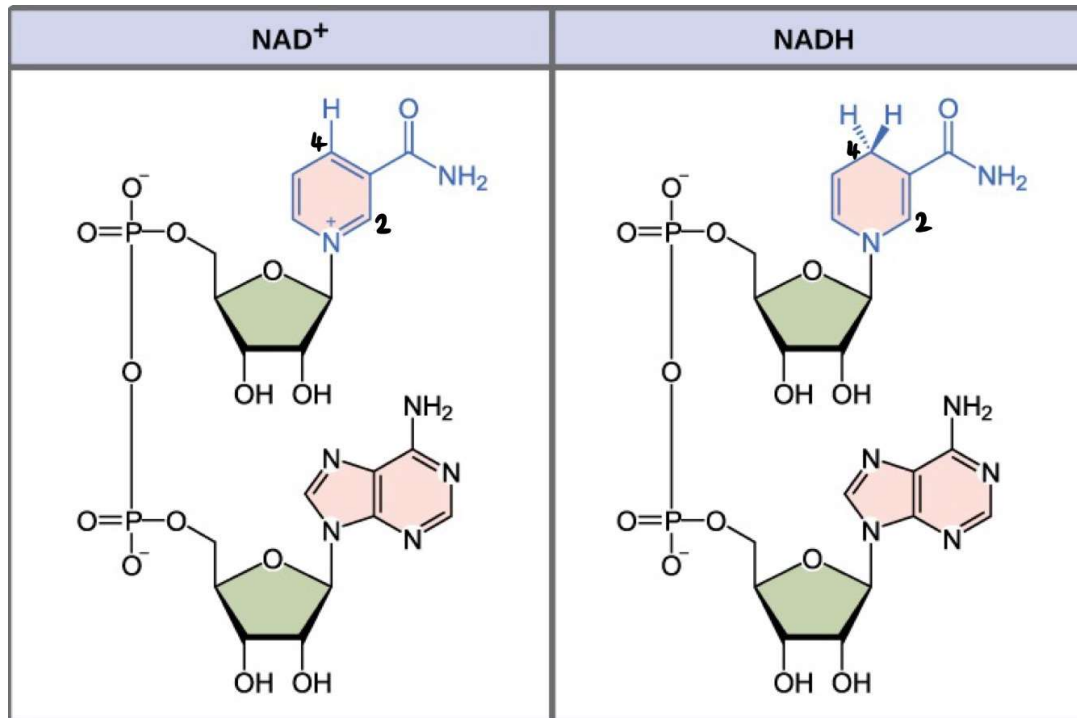
Glucose



Fatty acid

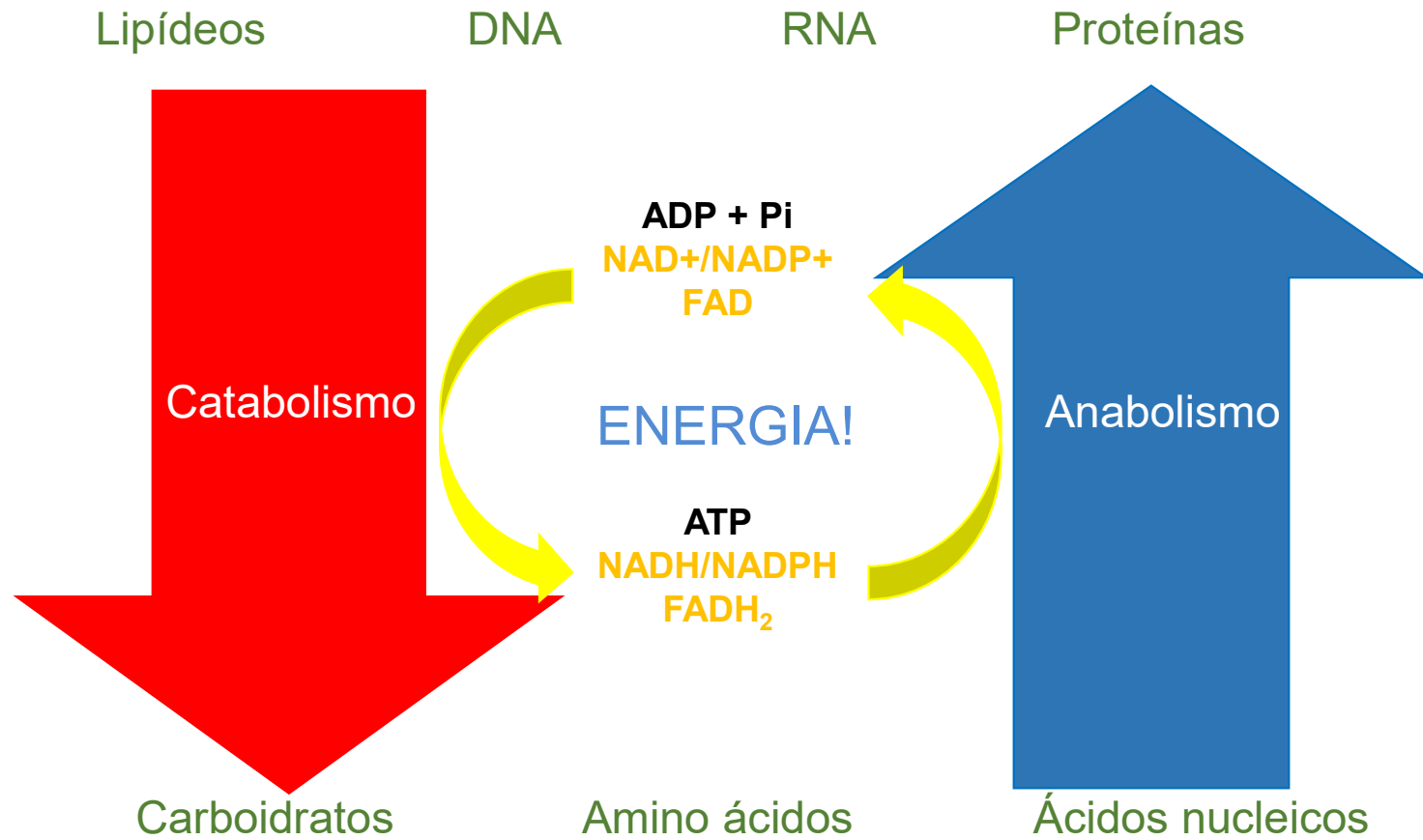
Coenzimas estão envolvidas em reações de óxido-redução

- NAD^+/NADH , $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ e FAD/FADH_2 atuam como coenzimas em reações de óxido-redução ao absorver/ceder prótons e elétrons

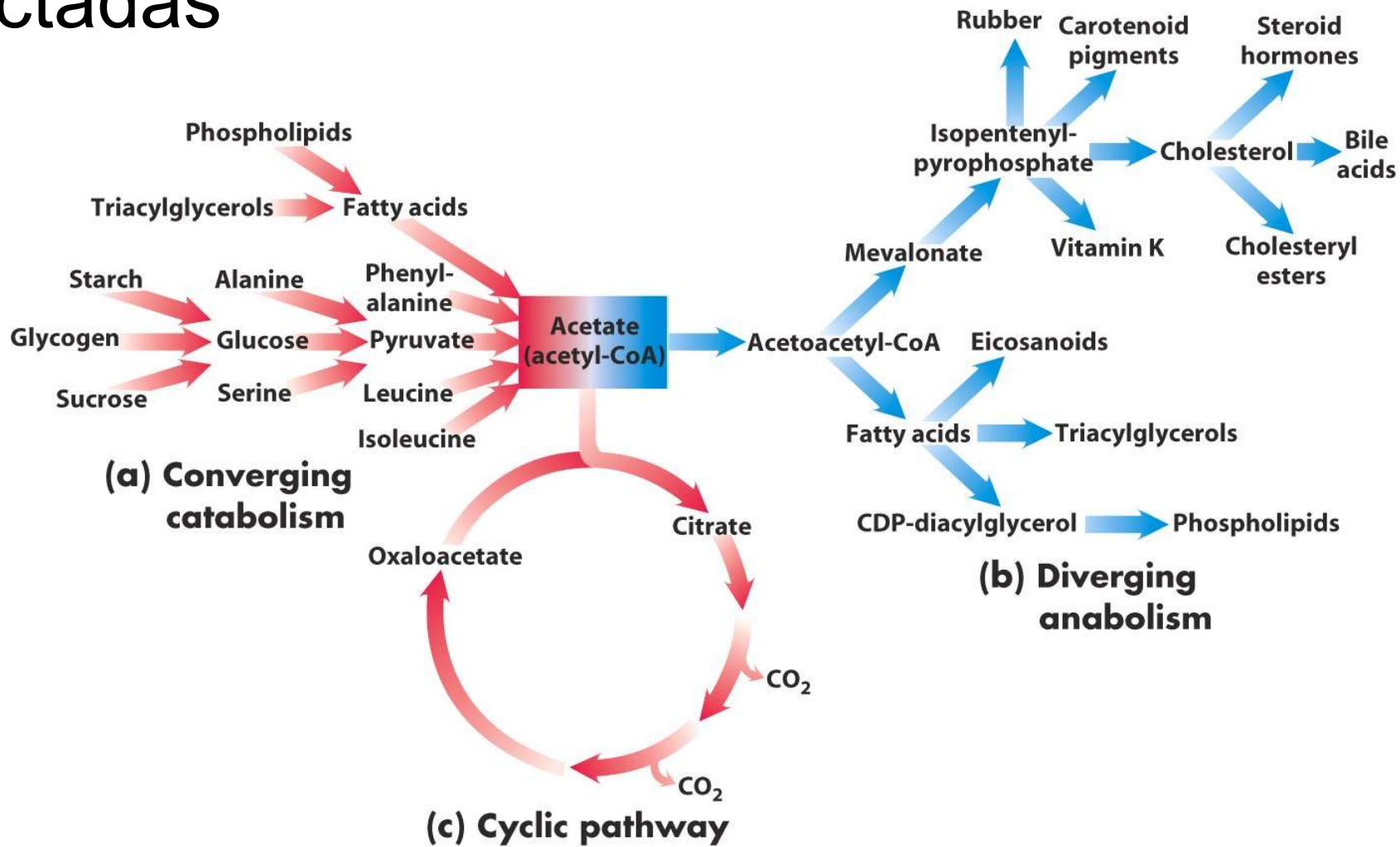


As enzimas que usam estes cofatores geralmente são chamadas de desidrogenases

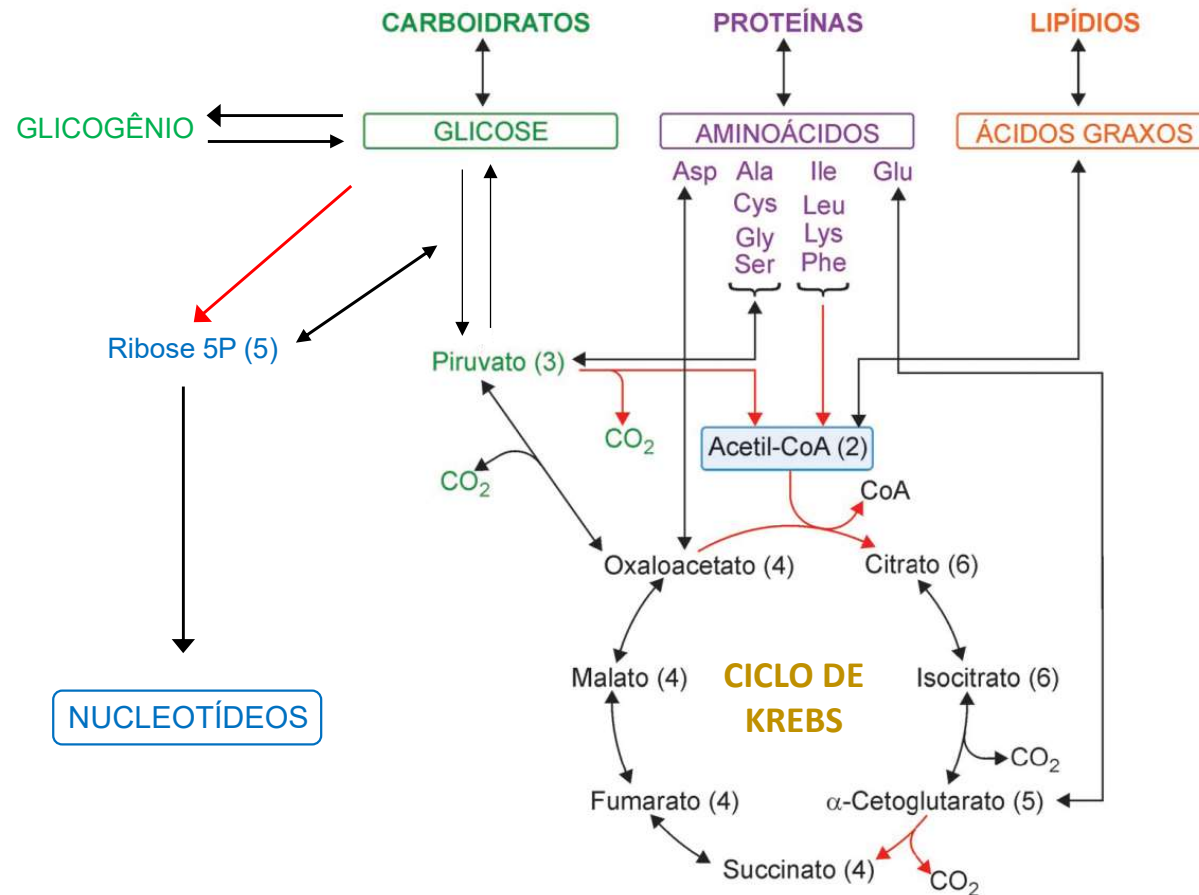
Reações de óxido-redução e catabolismo/anabolismo



As vias de **catabolismo** e **anabolismo** estão conectadas



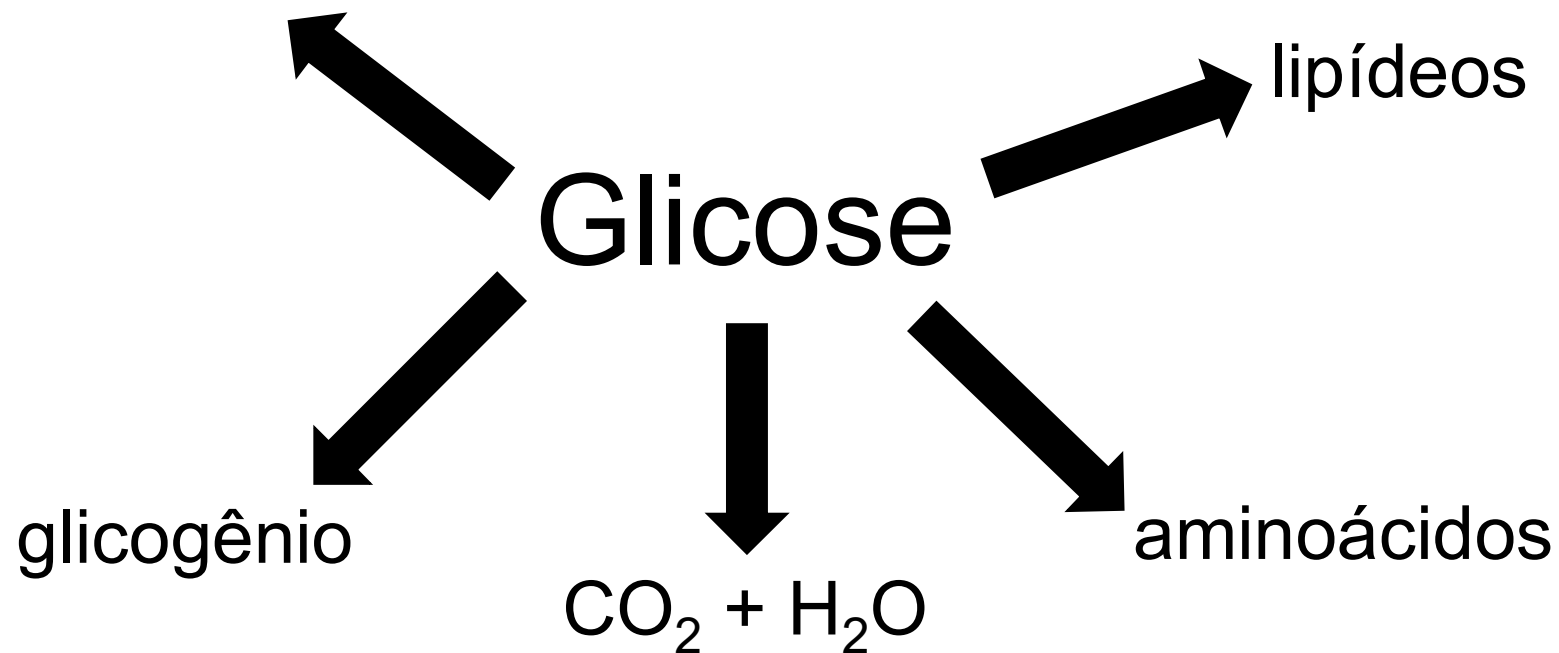
Uma visão geral do metabolismo



- Algumas reações são irreversíveis
- Vias de síntese e degradação precisam ser separadas

Como controlamos o fluxo metabólico de uma célula?

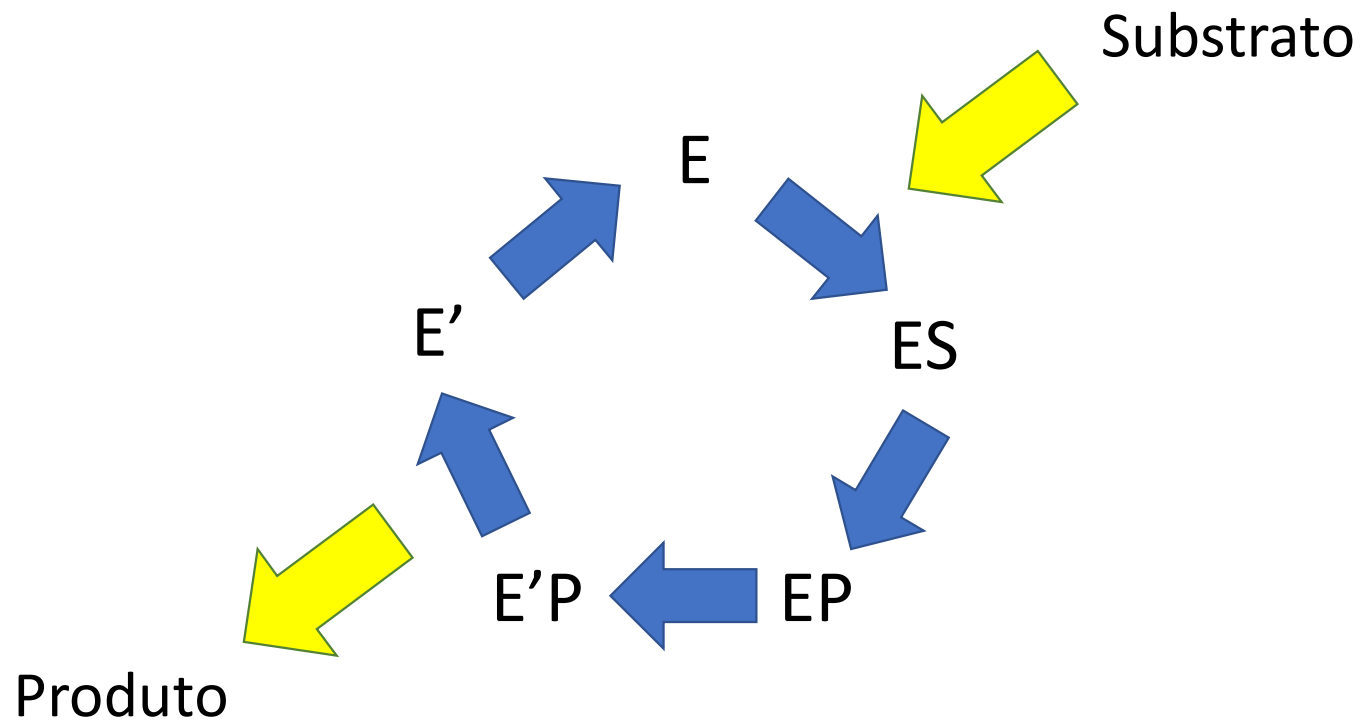
bases nitrogenadas



Controlando a atividade enzimática das vias!

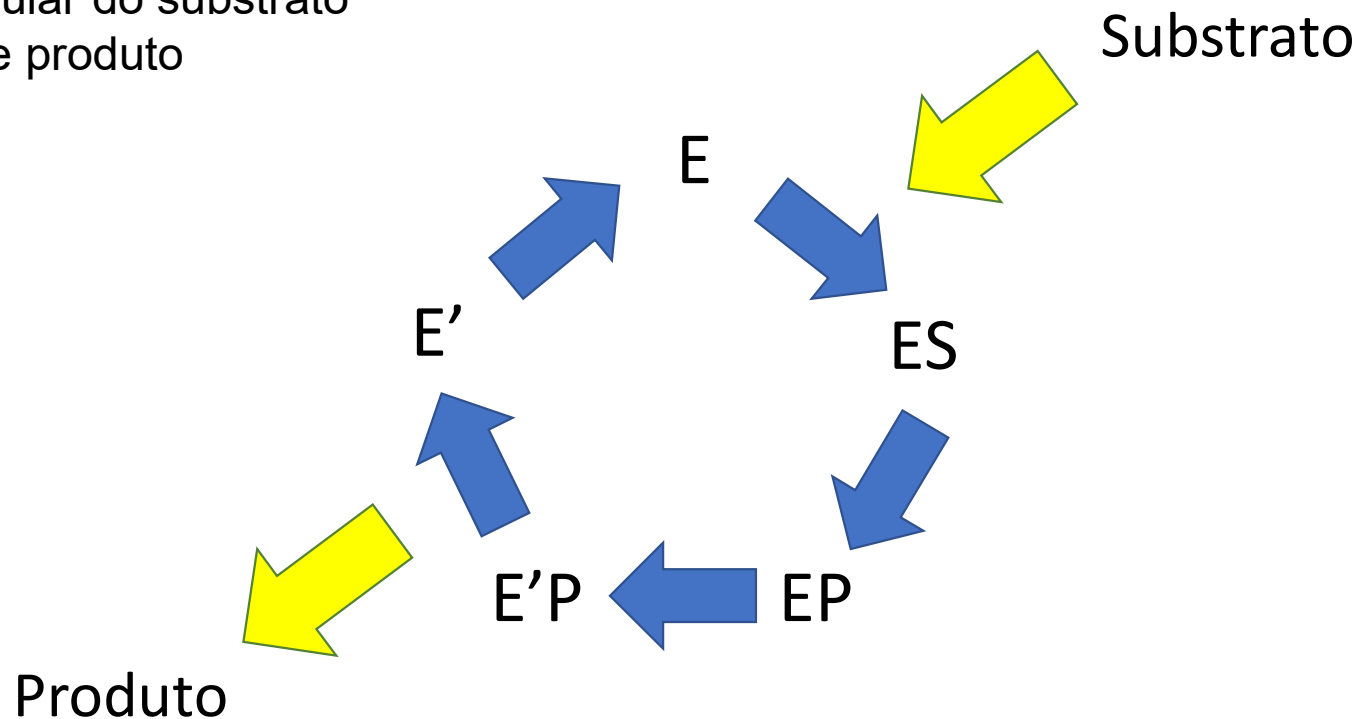
Como controlamos a atividade enzimática?

1. alterando-se a concentração de enzimas ou substratos
2. alterando-se a eficiência da enzima



Como controlamos a atividade enzimática?

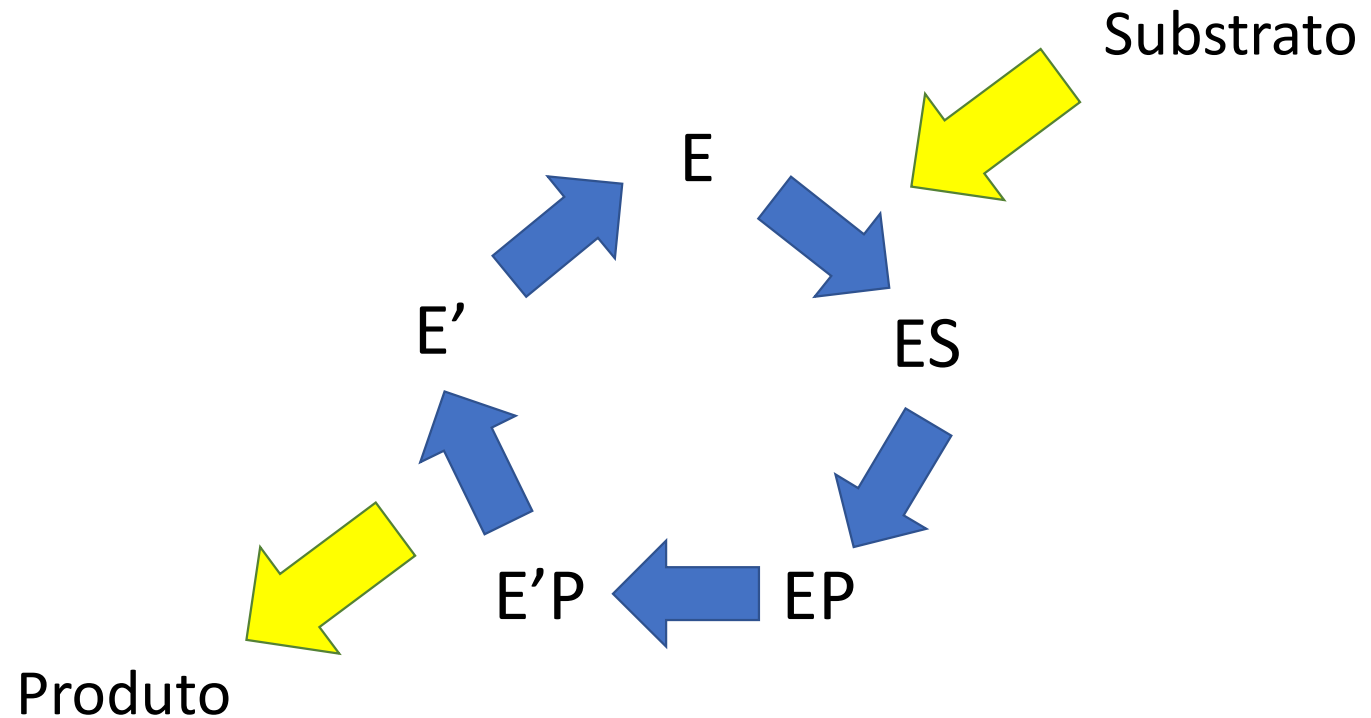
1. alterando-se a concentração de enzimas, substratos ou produtos
 - regulação da expressão gênica
 - regulação da degradação de proteínas
 - alteração das vias de síntese de substrato
 - alteração no transporte celular do substrato
 - depleção da quantidade de produto



Como controlamos a atividade enzimática?

2. alterando-se a eficiência da enzima

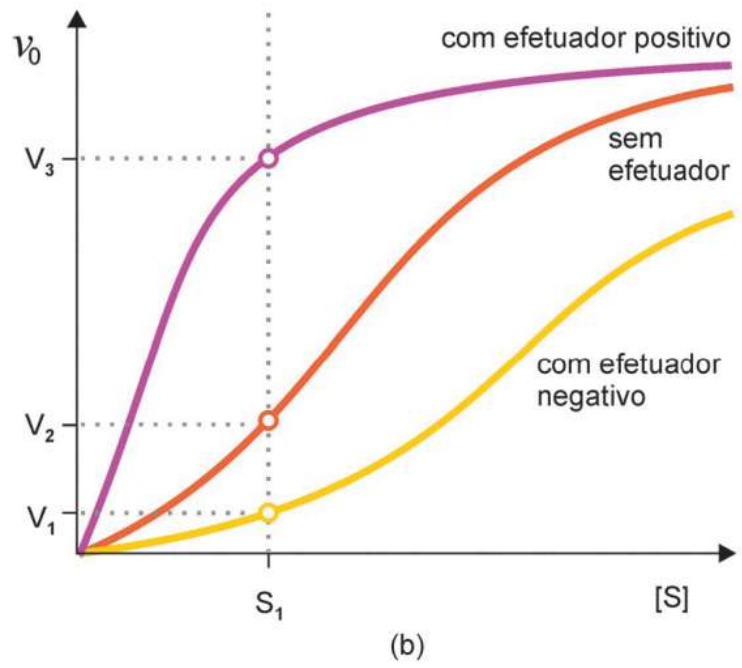
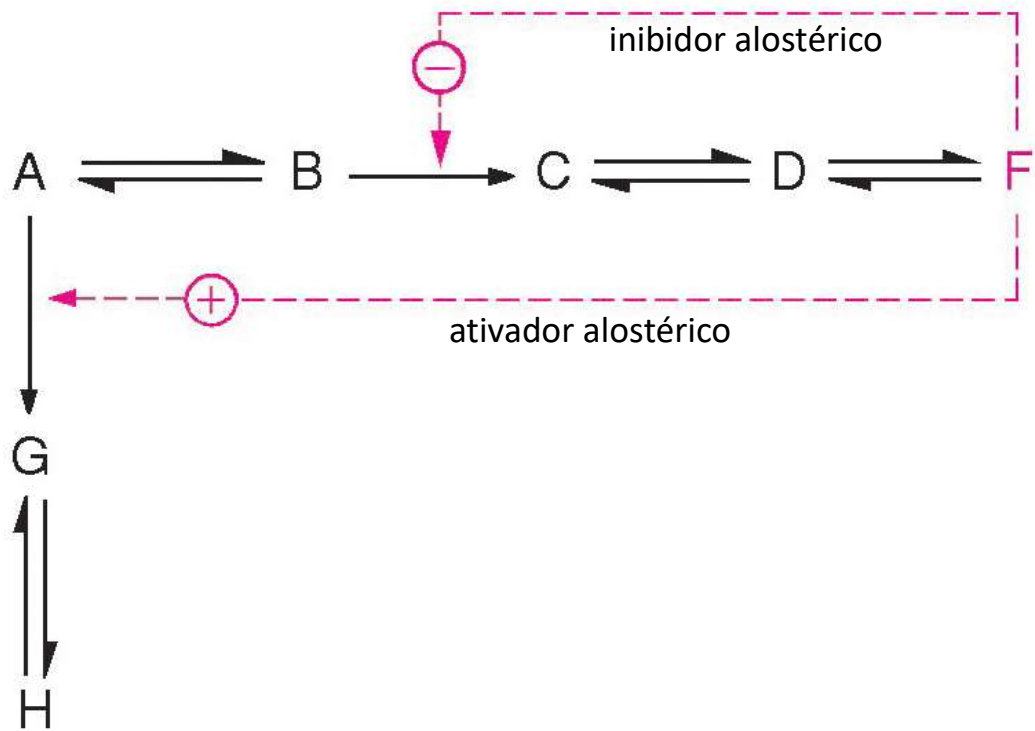
- aumentando-se a afinidade pelo substrato
- diminuindo-se a afinidade pelo produto
- mudando-se a disponibilidade de cofatores
- mudando-se a velocidade com que a enzima muda de conformação



Como alteramos a eficiência da enzima?

A. Regulação alostérica

Tema comum: produto final regula enzimas da sua própria via de síntese ou de vias paralelas

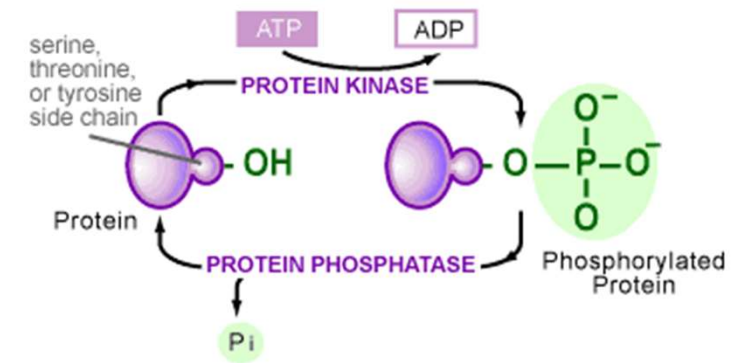


Como alteramos a eficiência da enzima?

B. Modificações covalentes

A ligação covalente de certos grupos às enzimas podem alterar sua conformação e levar a alterações em seu funcionamento. Ex: fosforilação, adenilação, metilação, etc.

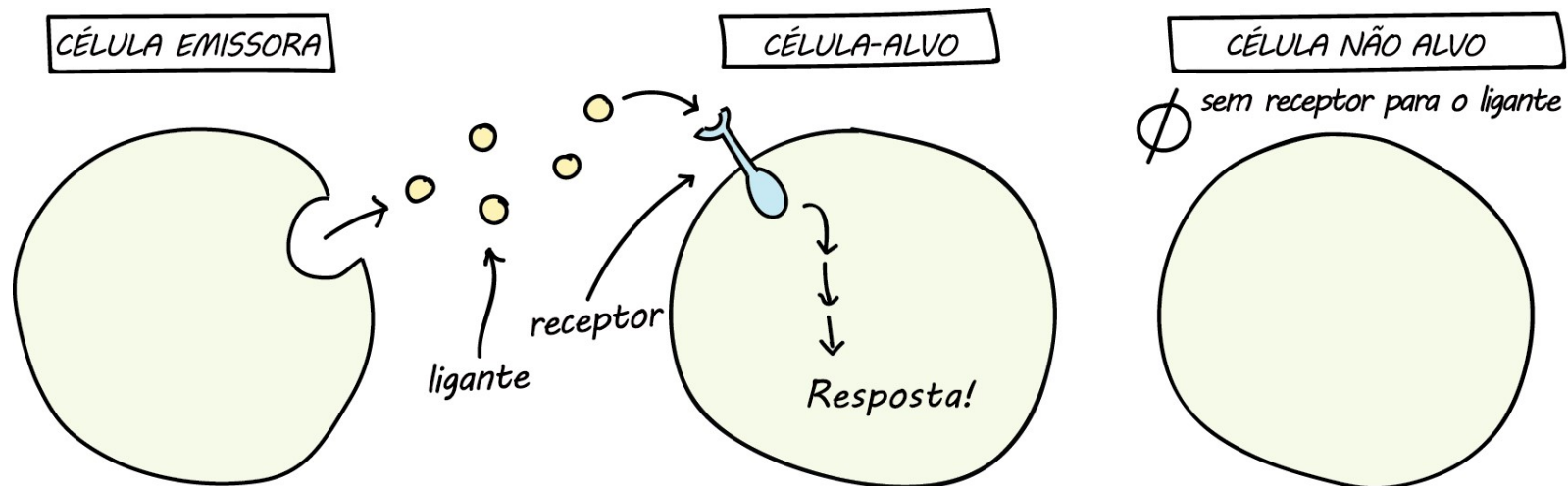
Enzima Fosforilada	Atividade
Fosforilase do glicogênio	Ativa
Fosforilase quinase	Ativa
Glicogênio sintase	Inativa
Fosfofrutoquinase 2	Inativa
Frutose 2,6 bifosfatase	Ativa
Piruvato quinase	Inativa
Piruvato Desidrogenase	Inativa
Lipase	Ativa
Acetil CoA carboxilase	Inativa



Quem provoca a modificação covalente de enzimas?

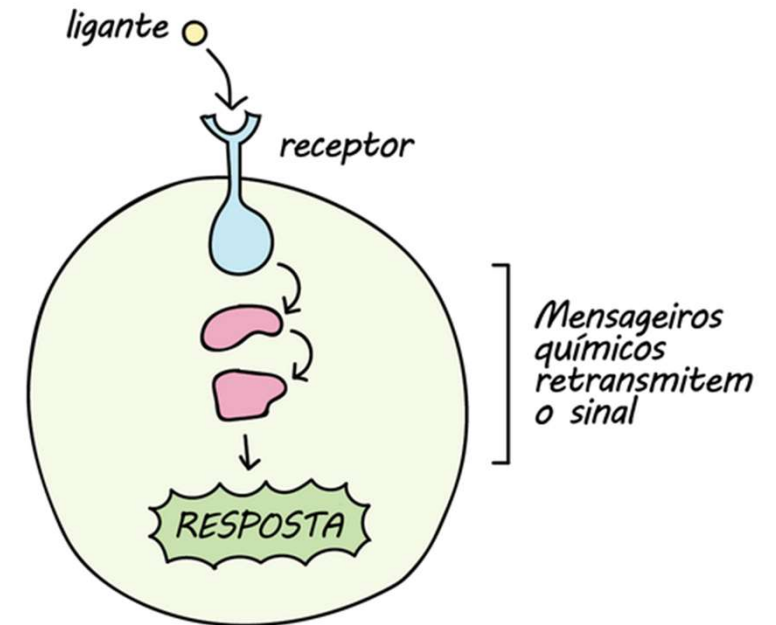
Sinalização celular: princípios

- Sinais celulares alteram o funcionamento de vias metabólicas via modificações covalentes
- Sinais celulares podem ser produzidos em locais distantes das células-alvo -> **HORMÔNIOS!**
- Células-alvo possuem **receptores** capazes de detectar os sinais celulares

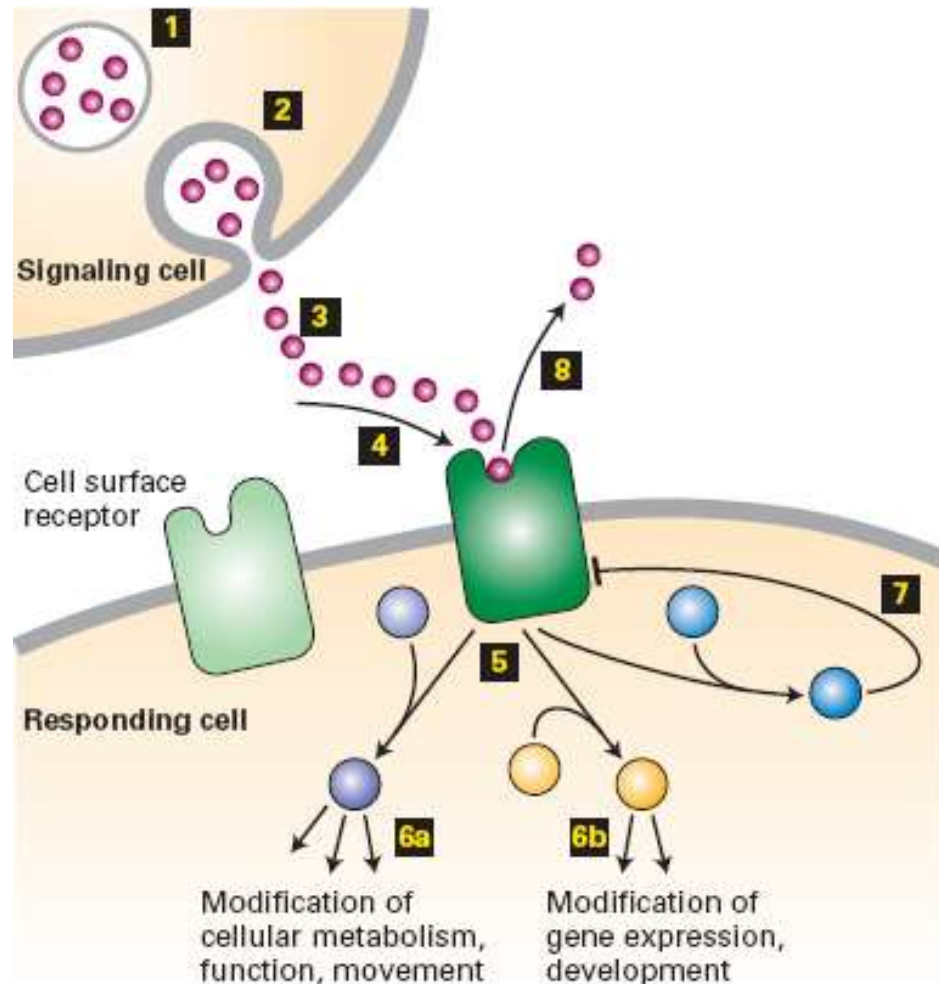


Sinalização celular: princípios

- Muitos receptores estão nas membranas plasmáticas das células mas também podem estar no citosol ou no núcleo
- O receptor geralmente é bastante específica para o sinal e muitas vezes somente algumas células possuem o receptor
- O sinal é **amplificado** pela ação de uma **via de transdução de sinal** via a ação de **segundo-mensageiros**



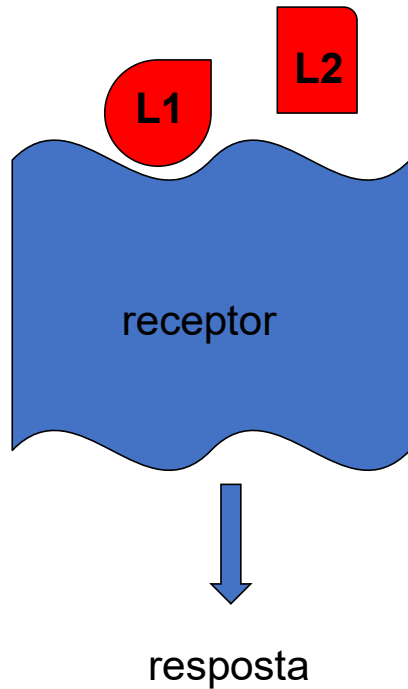
Passos envolvidos na sinalização celular



- 1- síntese da molécula sinalizadora por uma célula
- 2- liberação da molécula pela célula sinalizadora
- 3- transporte da molécula sinalizadora para a célula alvo
- 4- interação da molécula sinalizadora com um receptor celular na célula alvo
- 5- desencadeamento da sinalização intracelular
- 6- alteração do metabolismo, função, expressão gênica ou desenvolvimento da célula alvo
- 7- remoção do sinal e consequente término da resposta celular

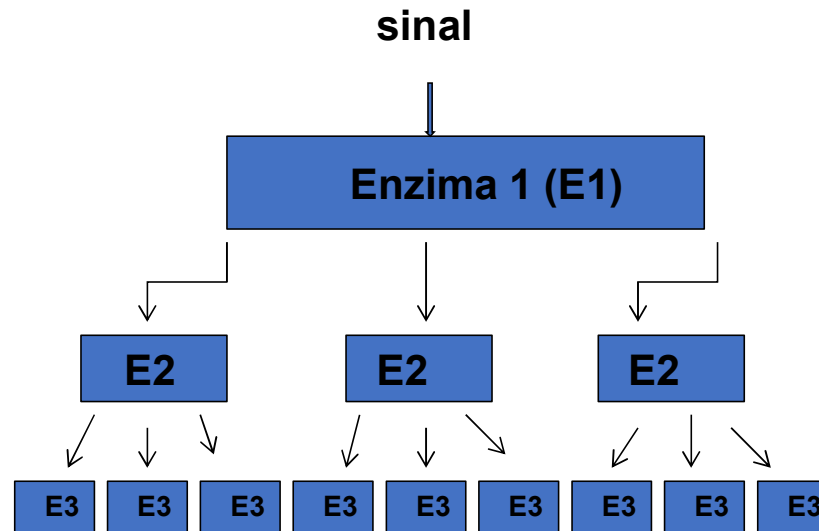
Características da sinalização

a) especificidade



agonistas vs.
antagonistas

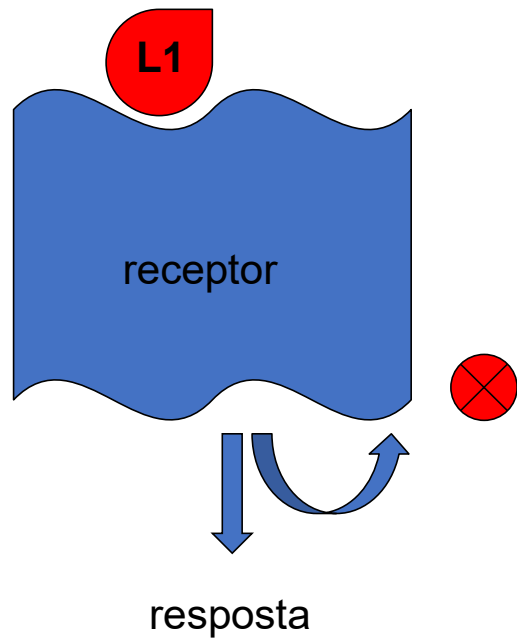
b) amplificação



poucas moléculas conseguem
sinalizar uma célula inteira!

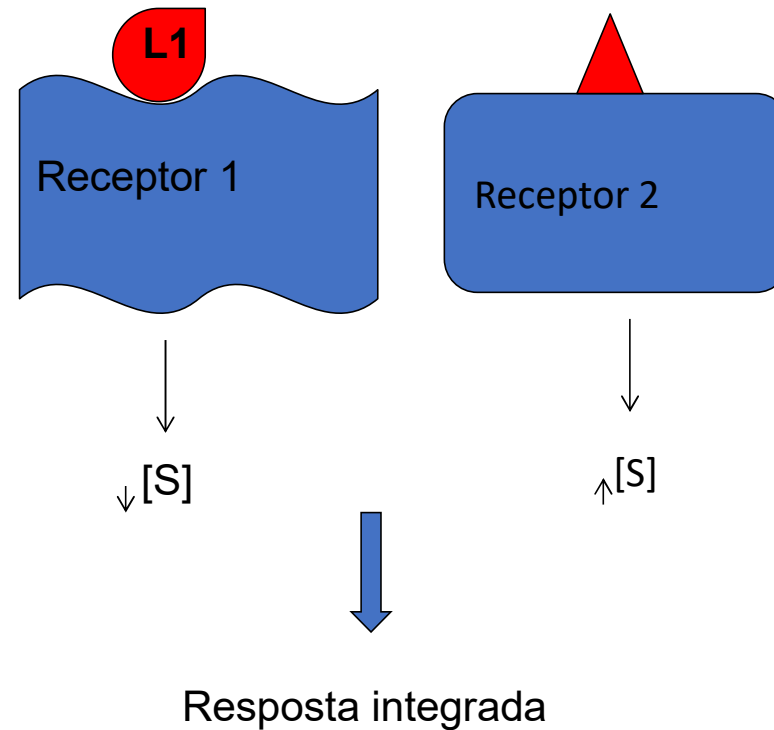
Características da sinalização

c) desensibilização/
adaptação



remoção do receptor
desligamento do receptor

d) Integração de sinais





Resumo da aula 1

- O **metabolismo** pode ser dividido em partes energéticas/biossintéticas ou catabólicas/anabólicas
- Reações favoráveis têm ΔG negativo
- Múltiplas reações podem ser acopladas para se obter um ΔG total negativo
- A hidrólise do ATP possui um ΔG altamente negativo, por isso é usada em muitas reações



Resumo da aula 2

- Reações de **óxido-redução** são importantes para a manutenção do metabolismo
- Quanto **mais reduzida** uma molécula estiver, mais energética ela será
- NADH, NADPH e FADH₂ são **coenzimas** envolvidas em reações de óxido-redução
- As coenzimas são reduzidas no metabolismo catabólico e oxidadas no anabólico



Resumo da aula 3

- O metabolismo anabólico e catabólico estão **conectados**
- As vias de regulação do metabolismo são reguladas através do **controle da atividade enzimática**
- A atividade enzimática pode ser controlada pela **quantidade** de enzimas presentes ou pela regulação de sua **eficiência**



Resumo da aula 4

- Células recebem e emitem sinais químicos
- Os sinais são detectados por **receptores**, geralmente na membrana plasmática
- Os sinais são amplificados no interior da célula por **segundos-mensageiros**