

Introdução ao Metabolismo

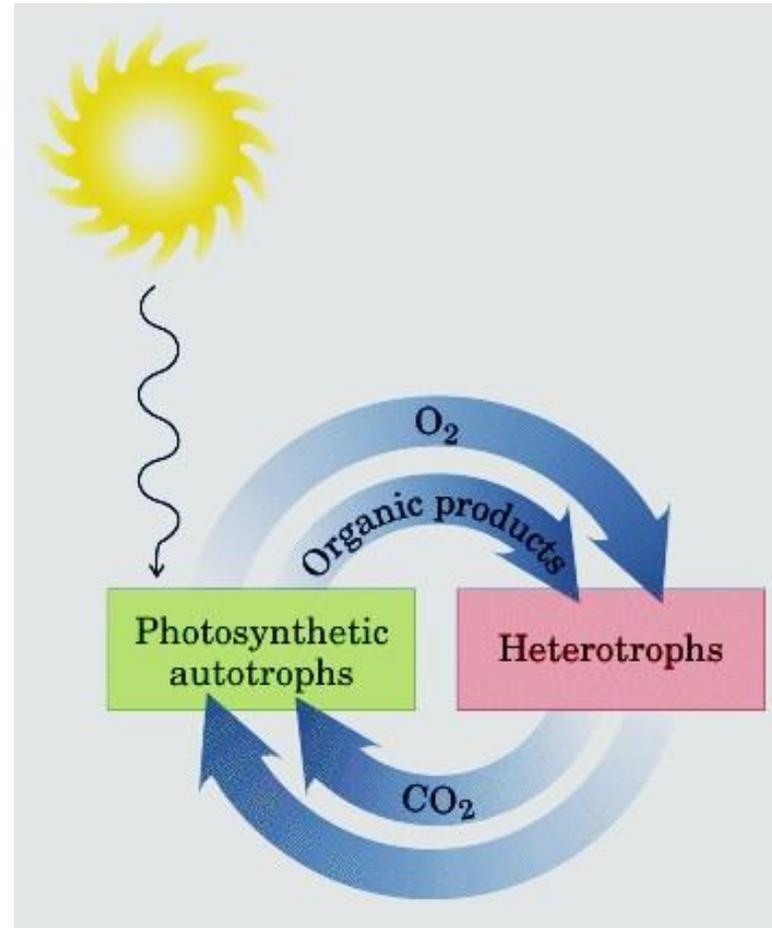
Prof. Henning Ulrich

O QUE É O METABOLISMO ????

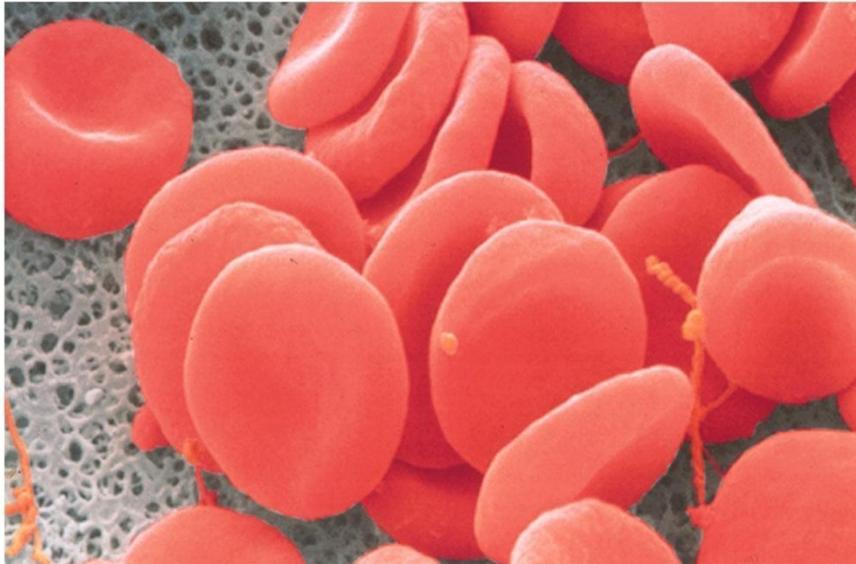
Metabolismo é a somatória de todas as transformações químicas de uma célula ou organismo

Uma atividade celular **altamente coordenada** na qual diversos **sistemas multienzimáticos** atuam conjuntamente visando 4 objetivos:

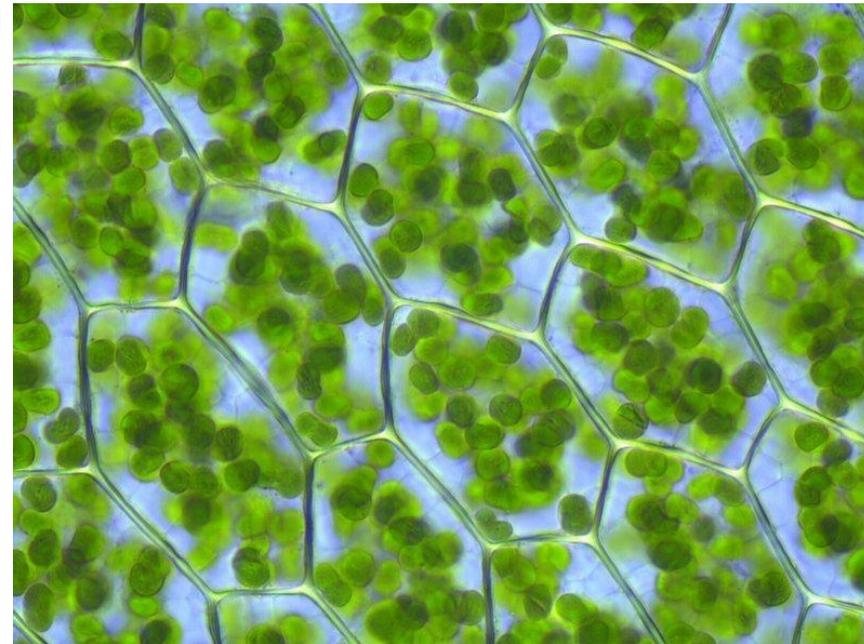
1 – Obter **energia química**, seja por **captação** de energia solar ou **degradação** de nutrientes ricos em energia obtidos do meio ambiente



2 – Converter as moléculas dos nutrientes em moléculas com características próprias de cada célula

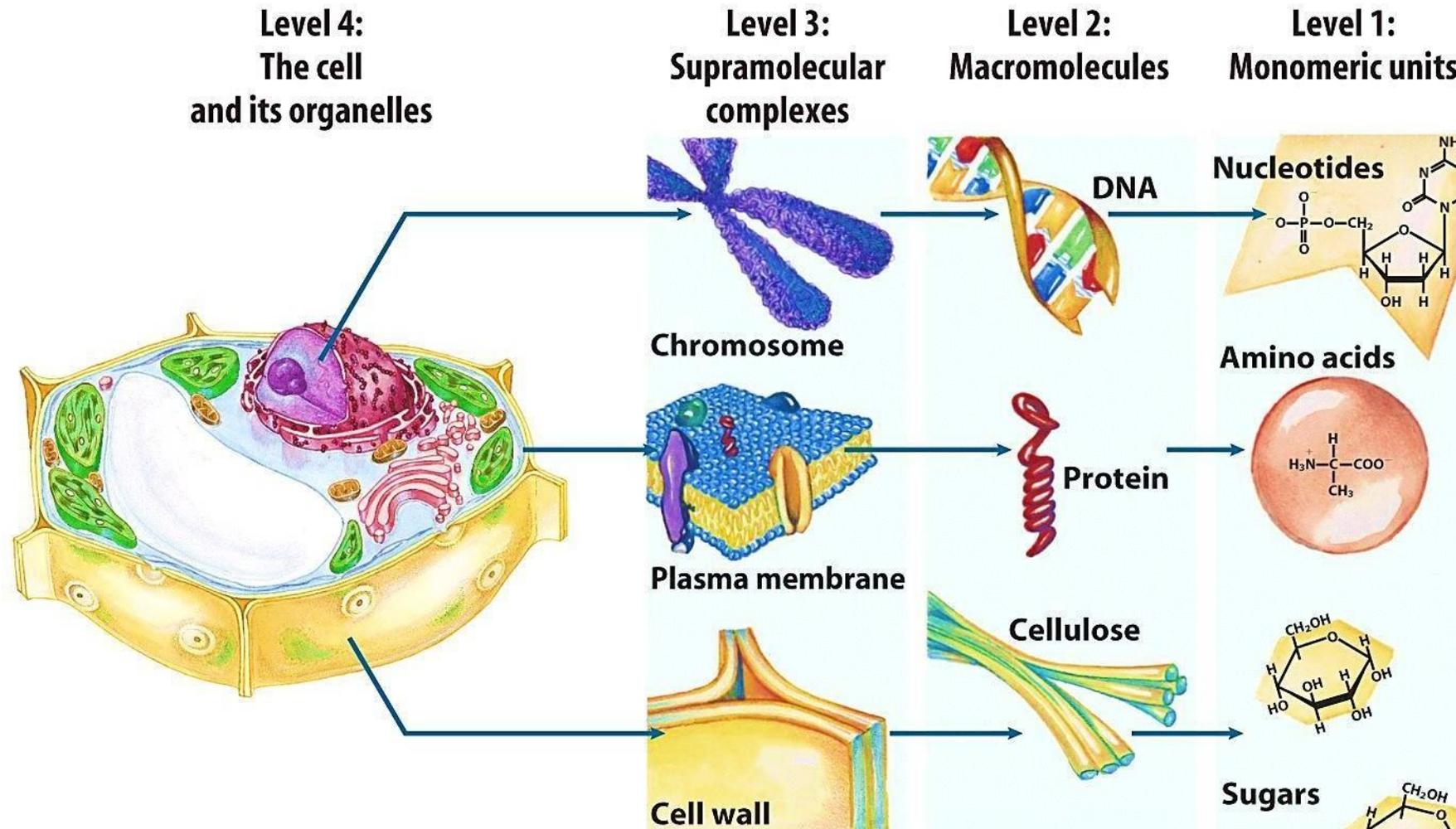


hemoglobina



clorofila

3 – Formar macromoléculas (proteínas, ácidos nucléicos, polissacarídeos) a partir e precursores monoméricos, as quais vão ter atividades específicas nas células.



4 - Sintetizar e degradar biomoléculas necessárias para determinadas funções celulares.



Ação hormonal na floração.



Ação hormonal no amadurecimento das frutas.



Ação hormonal no desenvolvimento e crescimento vegetal.



Ação hormonal na abscisão foliar

Classificação dos organismos

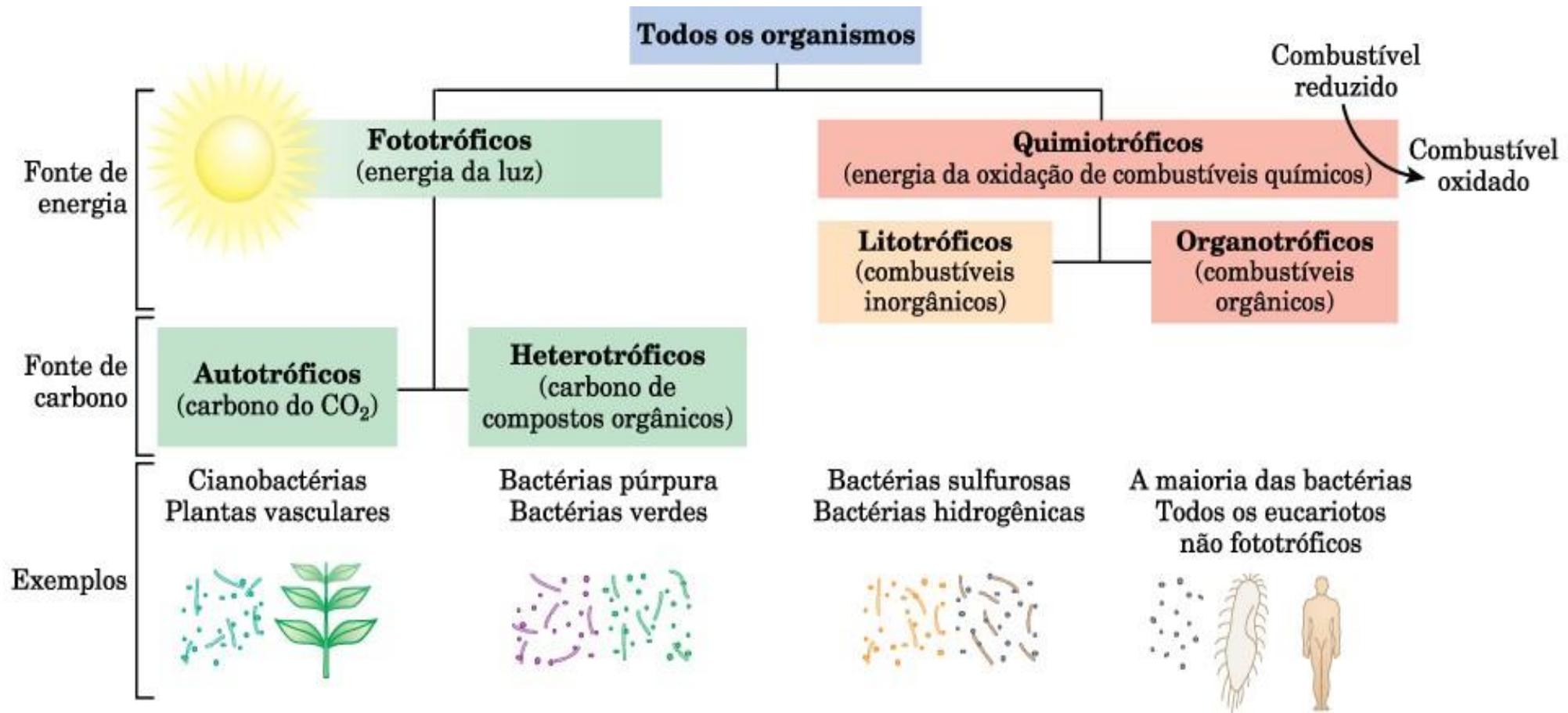


FIGURA 1-5 Os organismos podem ser classificados de acordo com a fonte de energia (luz solar ou compostos químicos oxidáveis) e a fonte de carbono usadas para a síntese do material celular.

Metabolismo

- Conjunto de todas as reações do organismo
- Dividido em :Anabolismo e Catabolismo

Reações de síntese

Reações de degradação

Obs :É por meio das Reações catabólicas que os seres vivos obtêm a matéria-prima e energia necessárias à vida.

Metabolismo é a somatória de todas as transformações químicas de uma célula ou organismo

Uma atividade celular **altamente coordenada** de diversos **sistemas multienzimáticos** com 4 objetivos:

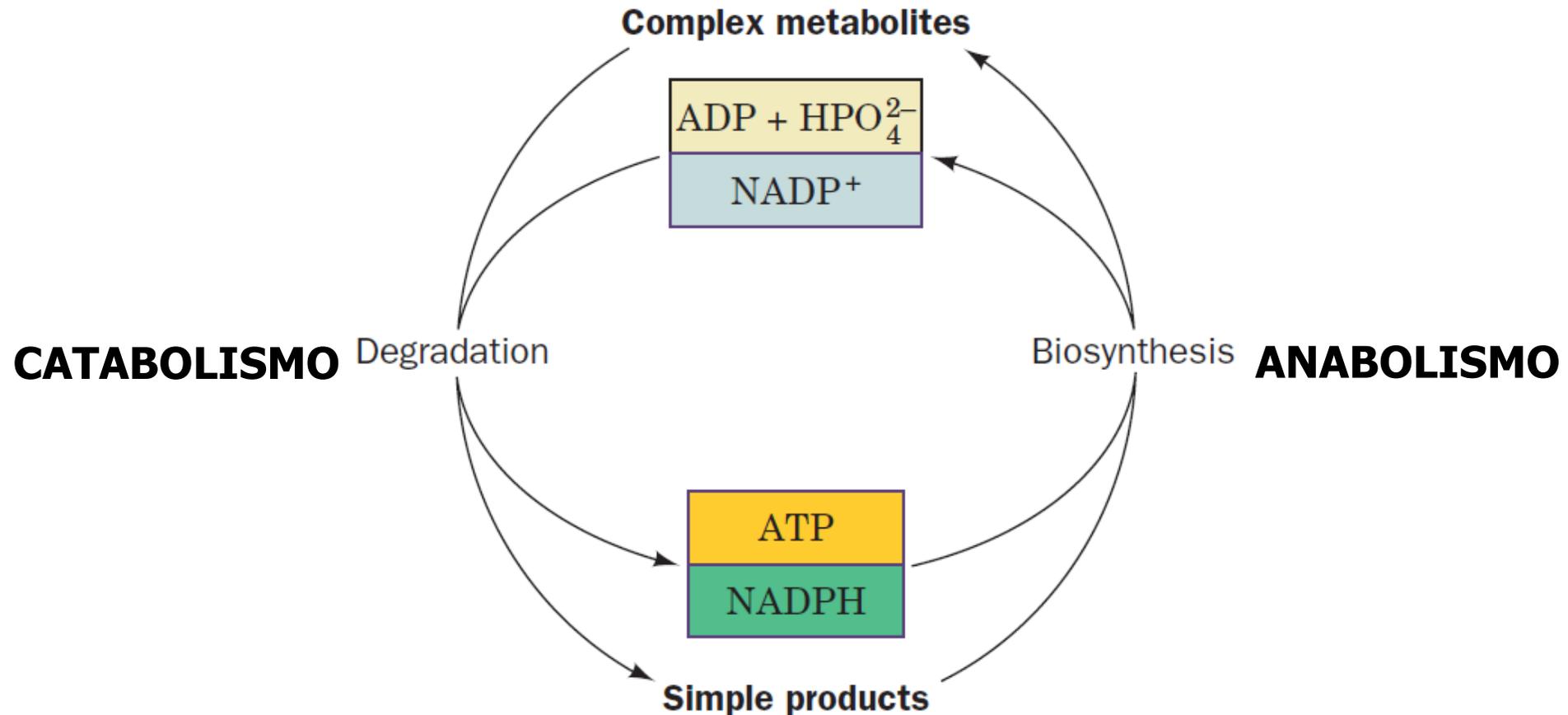
1 – Obter energia química por captação de energia solar ou degradação de nutrientes ricos em energia obtidos do meio ambiente.

2 – Converter os nutrientes em moléculas com características próprias de cada célula (clorofila, hemoglobina etc).

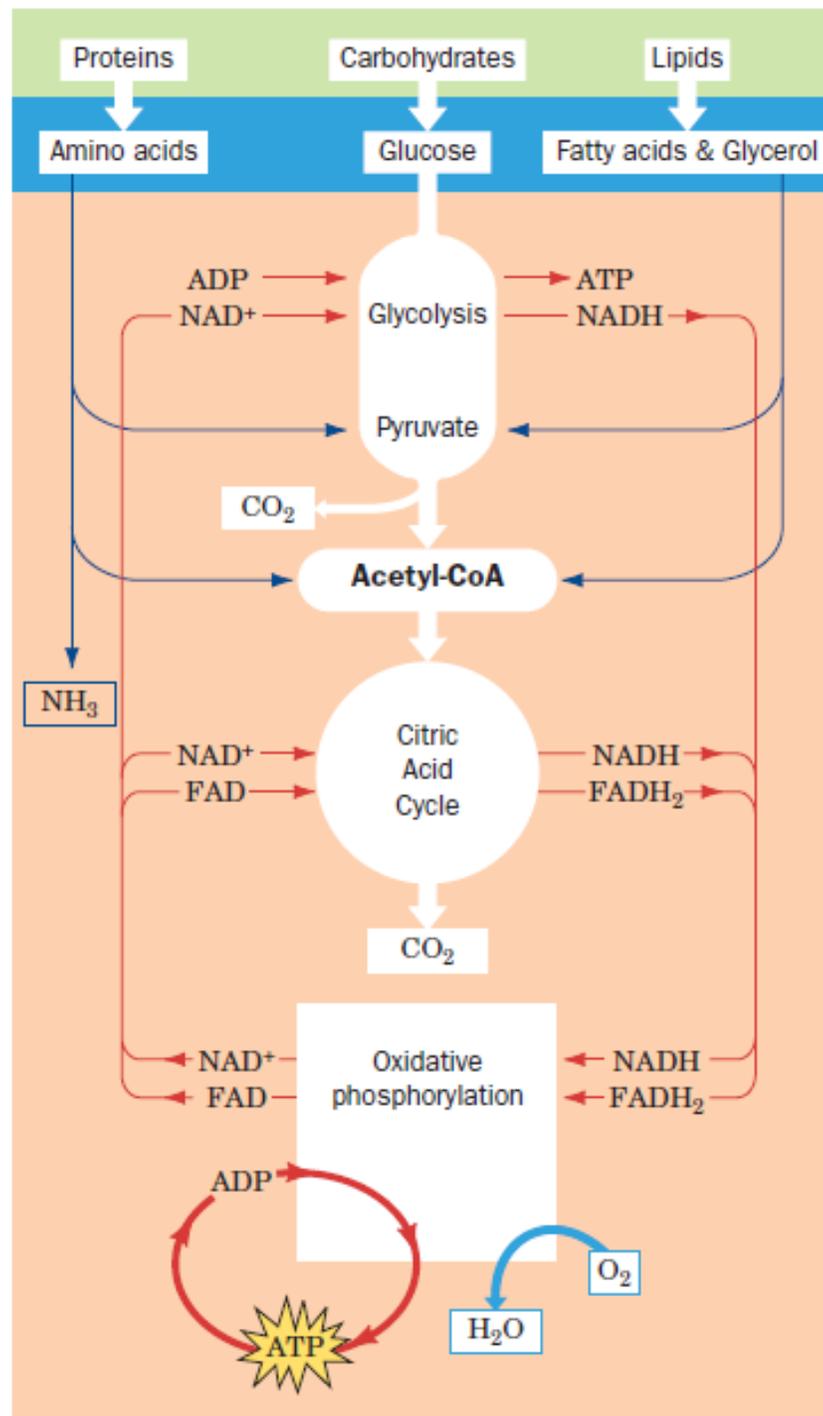
3 - Formar macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos) a partir de precursores monoméricos, as quais vão ter atividades específicas nas células.

4 - Sintetizar e degradar biomoléculas necessárias para determinadas funções celulares metabólicas e anabólicas .

Metabolismo = processo pelo qual os organismos vivos adquirem e utilizam a energia que precisam para realizar suas várias funções; conjunto de reações químicas de um organismo vivo (**vias metabólicas/metabólitos**).



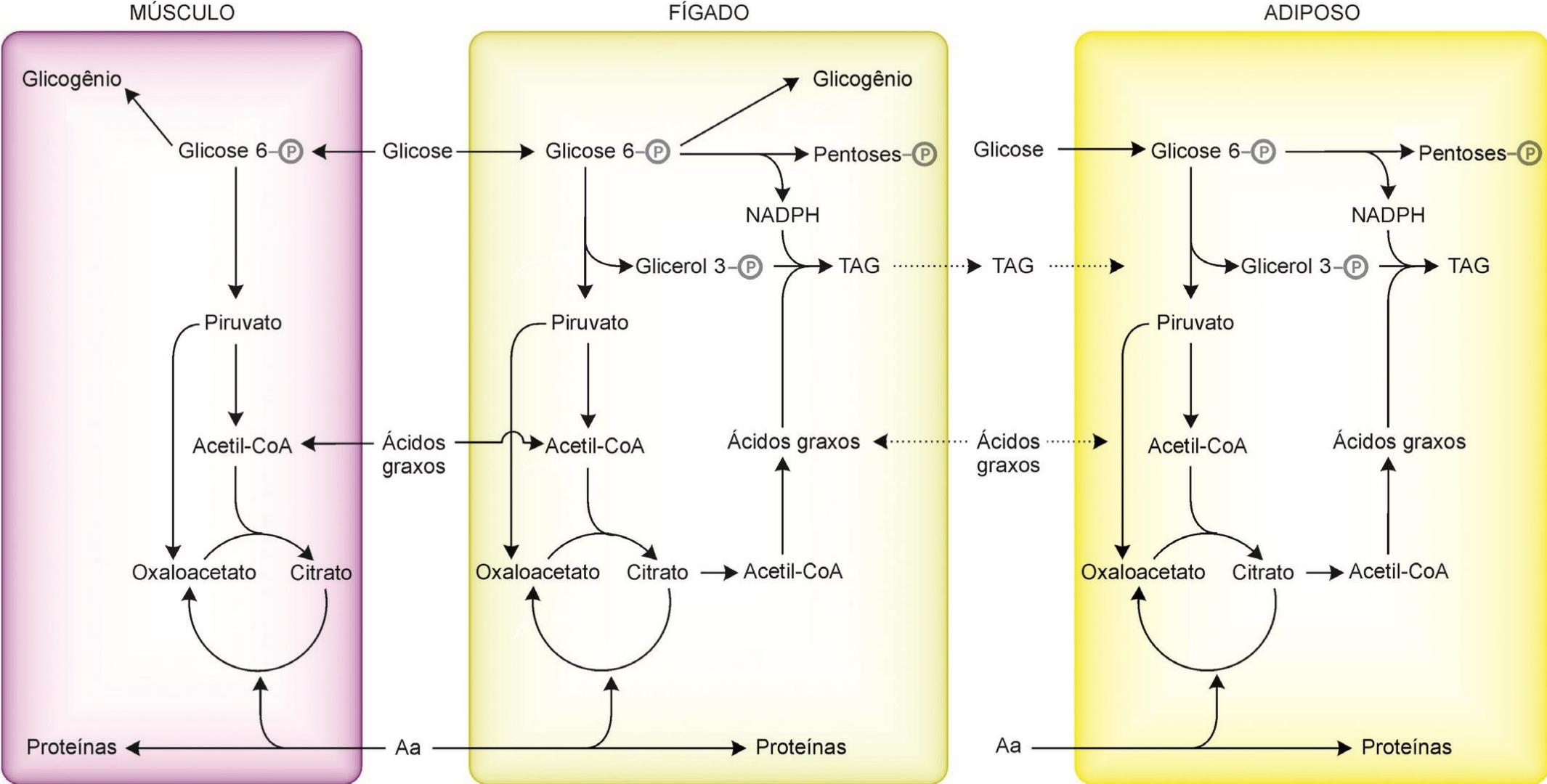
CATABOLISMO



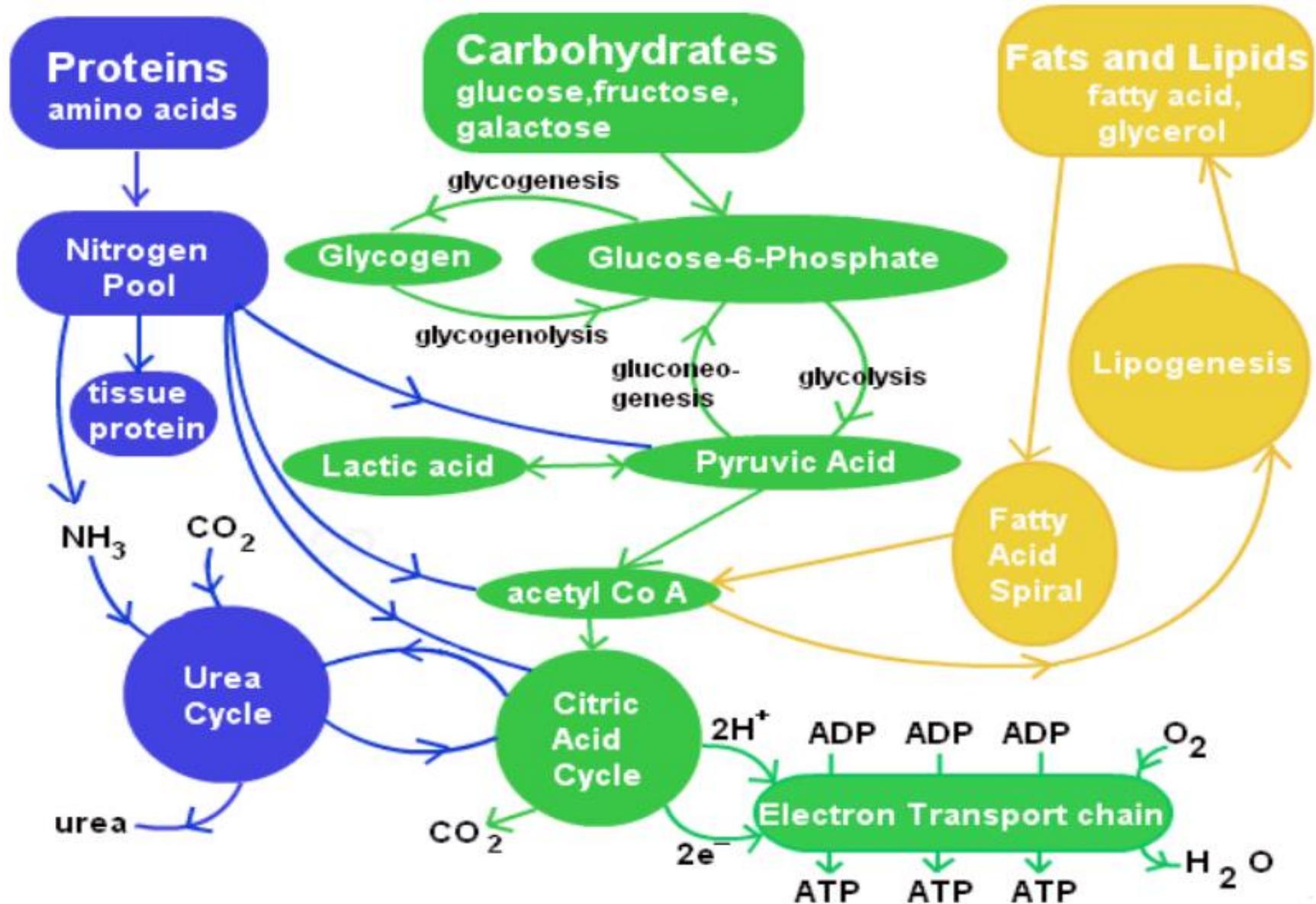
Vias metabólicas:

- Irreversíveis
- Síntese e degradação diferentes
 - Pontos de regulação
- Todas as vias são reguladas
 - Compartimentalização

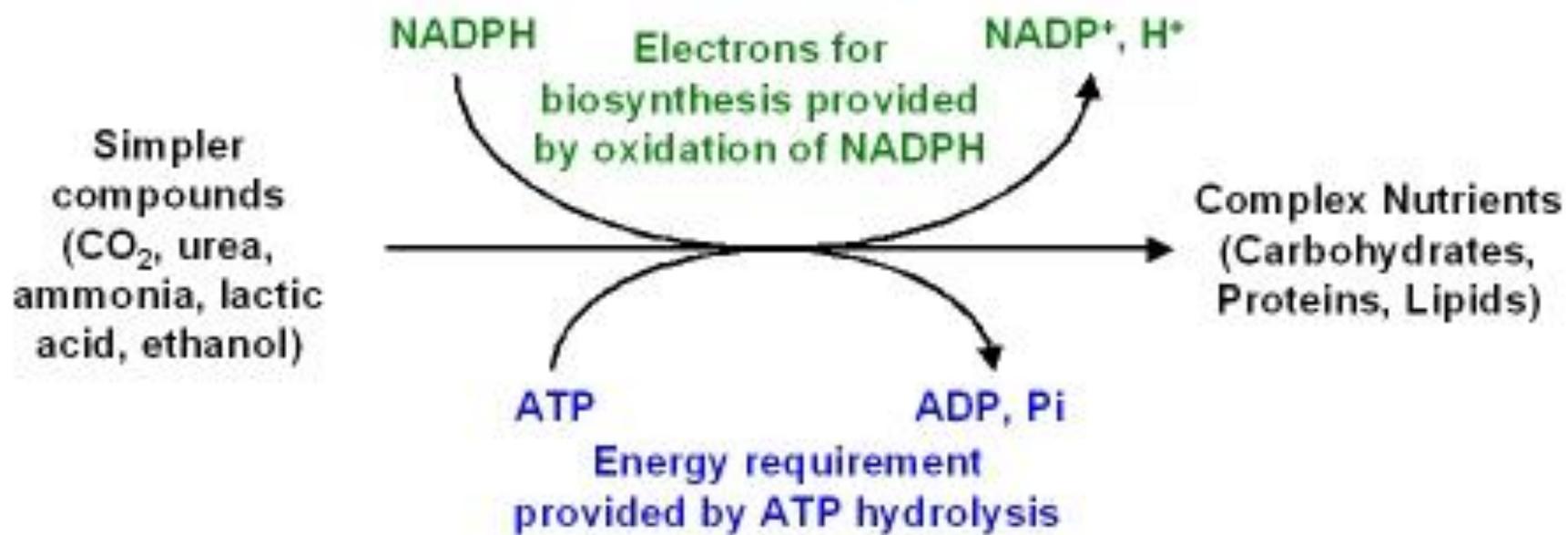
Reações anabólicas



CATABOLISMO E ANABOLISMO



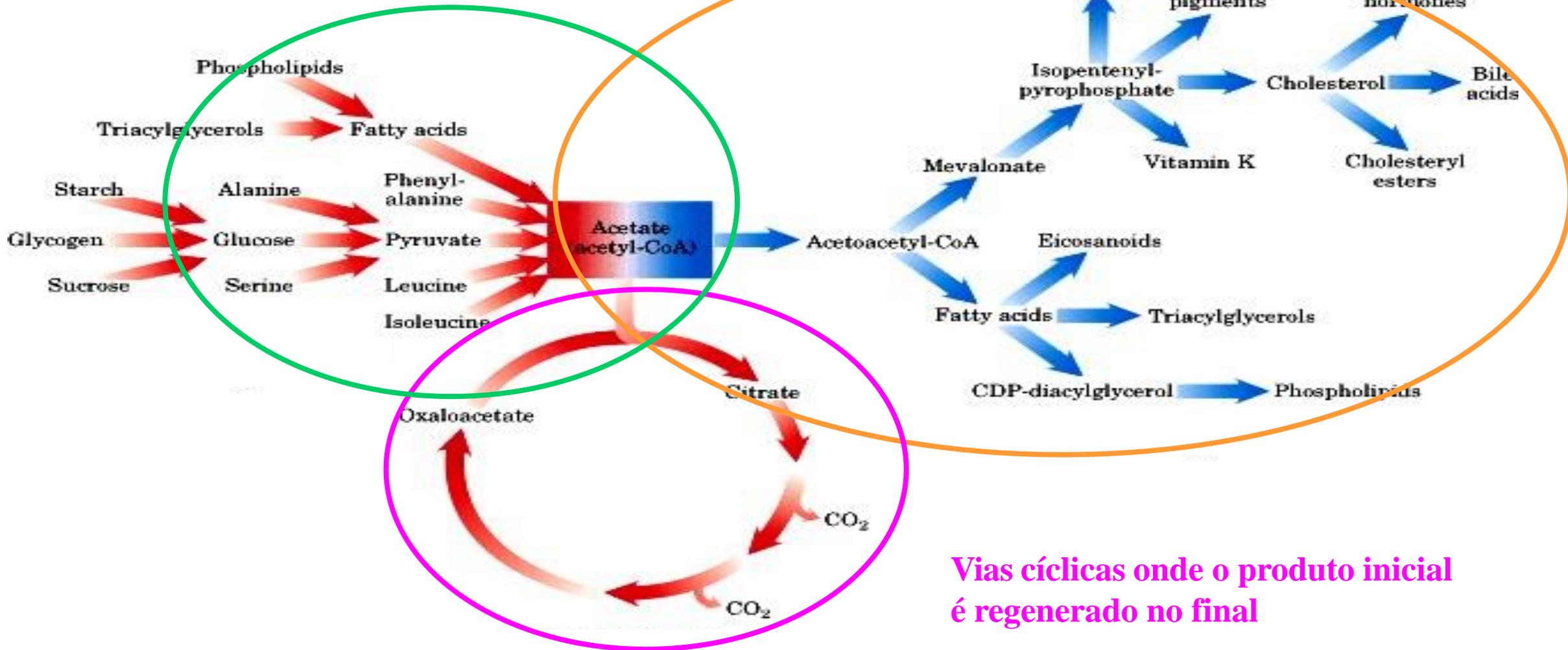
Anabolism



Como podem ser as vias metabólicas dentro do metabolismo?

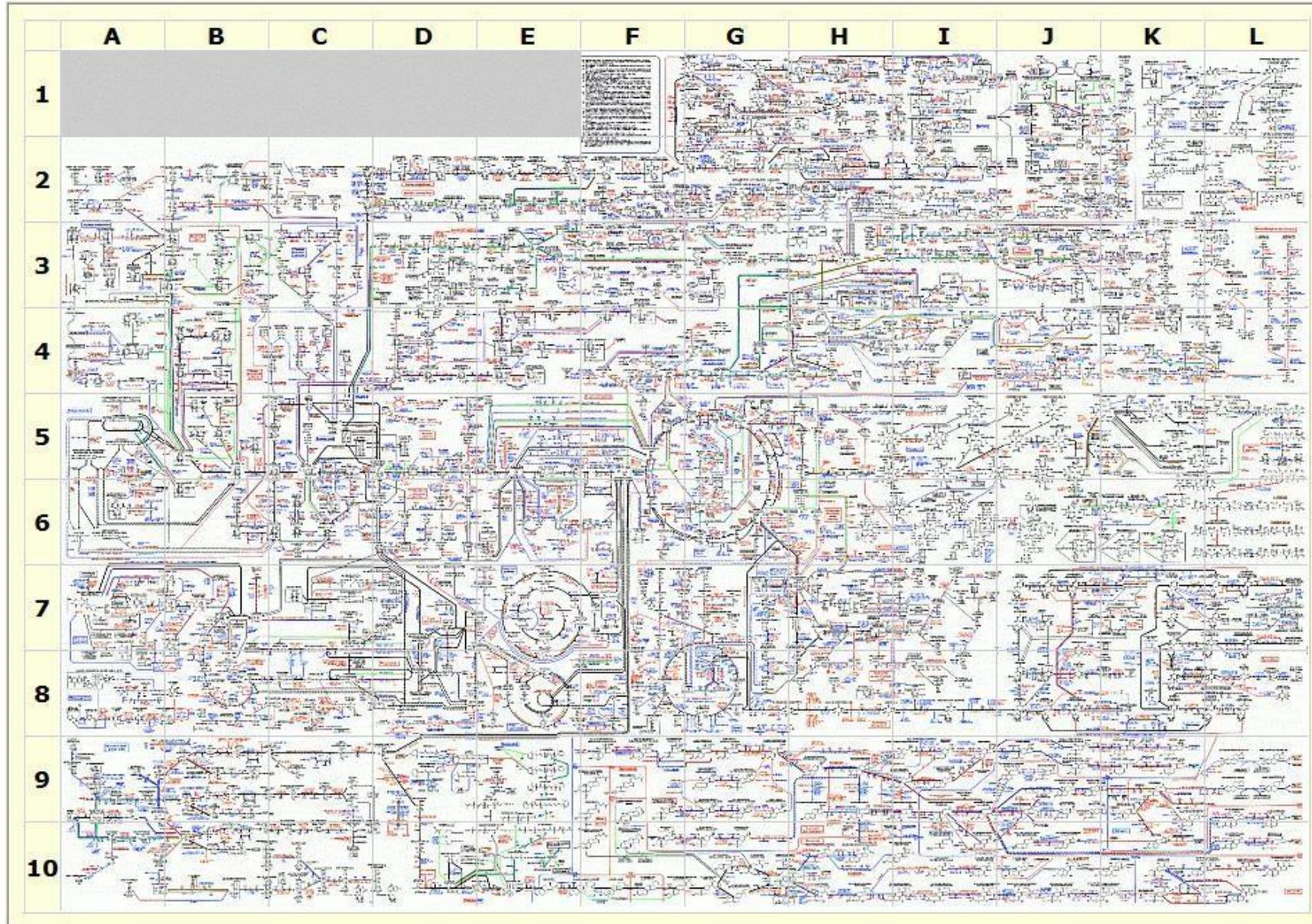
Vias divergentes - anabólicas

Vias convergentes - catabólicas

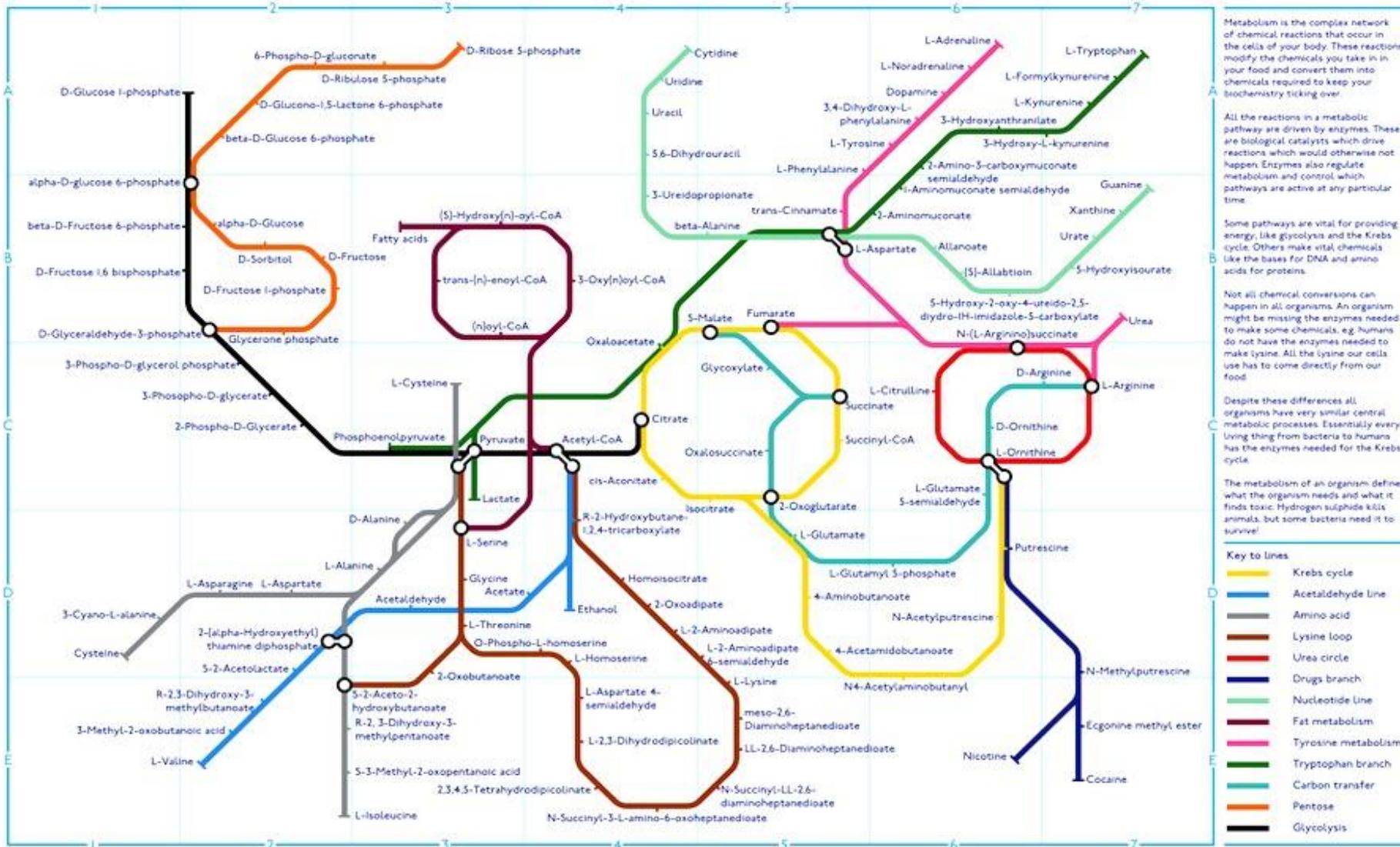


Vias cíclicas onde o produto inicial é regenerado no final

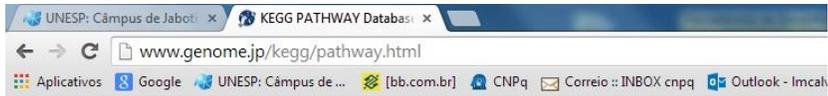
Conjunto de vias metabólicas foram agrupadas em um esquema onde se pode ver as sequencias de reações e as interações entre as diversas vias que ocorrem nas células
MAPA METABÓLICO.



Metabolism map



Mapas *on line* para estudos bioquímicos e genéticos



KEGG PATHWAY Database

Wiring diagrams of molecular interactions, reactions, and relations

KEGG2 PATHWAY BRITE MODULE KO GENOME GENES LIGAND DISEASE DRUG DBGET

Select prefix: map Organism Enter keywords: Go Help

[New maps | Update history]

Pathway Maps

KEGG PATHWAY is a collection of manually drawn pathway maps representing our knowledge on the molecular interaction and reaction networks for:

1. Metabolism

Global/overview Carbohydrate Energy Lipid Nucleotide Amino acid Other amino Glycan Cofactor/vitamin Terpenoid/PK Other secondary metabolite Xenobiotics Chemical structure

2. Genetic Information Processing
3. Environmental Information Processing
4. Cellular Processes
5. Organismal Systems
6. Human Diseases

and also on the structure relationships (KEGG drug structure maps) in:

7. Drug Development

Pathway Mapping

KEGG PATHWAY mapping is the process to map molecular datasets, especially large-scale datasets in genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics, to the KEGG pathway maps for biological interpretation of higher-level systemic functions.

- Search Pathway - basic pathway mapping tool
- Search&Color Pathway - advanced pathway mapping tool
- Color Pathway - selected pathway map coloring tool

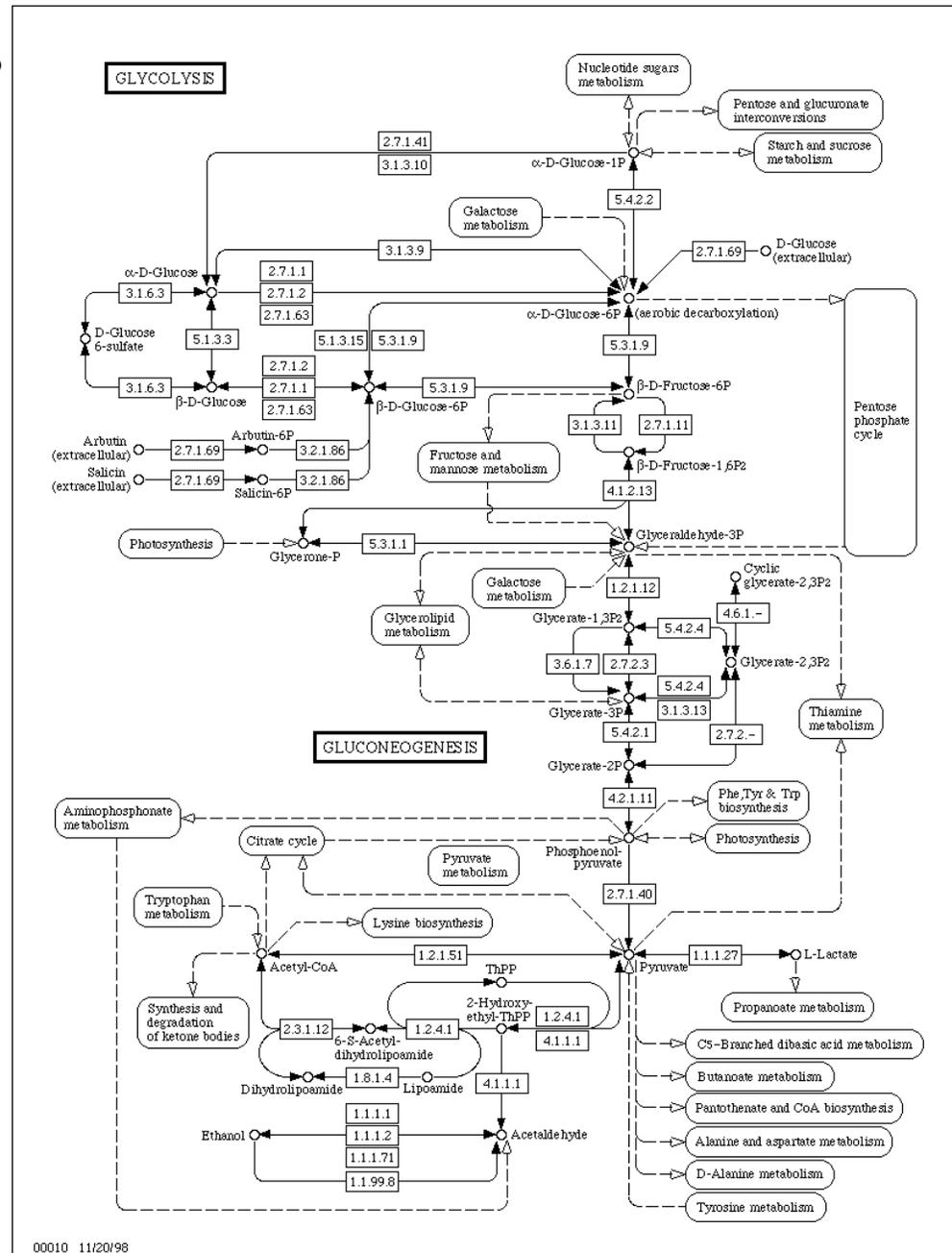
1. Metabolism

1.0 Global and overview maps

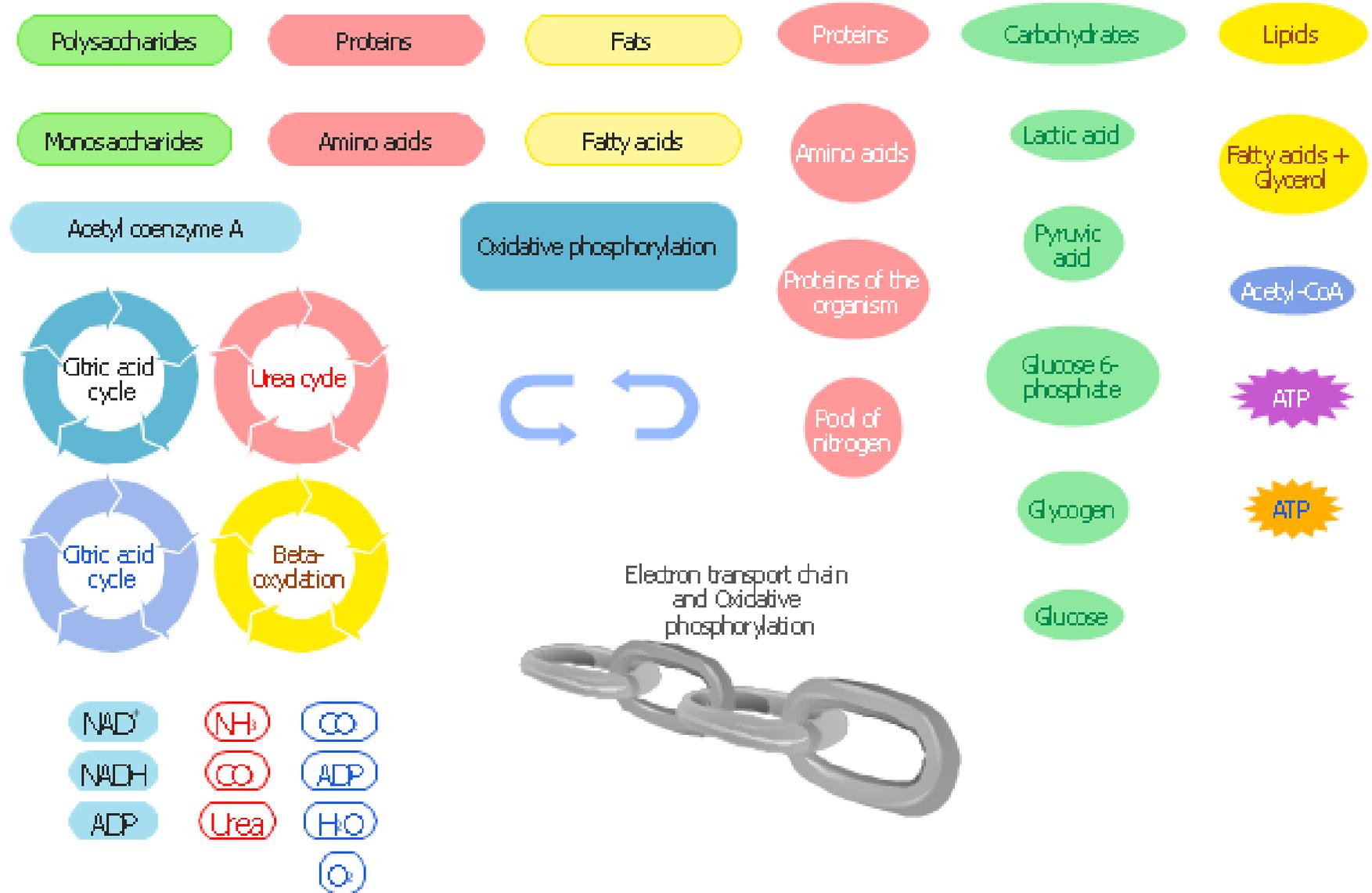
Metabolic pathways [KEGG Atlas] KEGG modules
 Biosynthesis of secondary metabolites [KEGG Atlas] KEGG reaction modules
 Microbial metabolism in diverse environments [KEGG Atlas]
 Carbon metabolism [KEGG Atlas]
 2-Oxocarboxylic acid metabolism [KEGG Atlas]
 Fatty acid metabolism [KEGG Atlas]
 Biosynthesis of amino acids [KEGG Atlas]
 Degradation of aromatic compounds [KEGG Atlas]

1.1 Carbohydrate metabolism

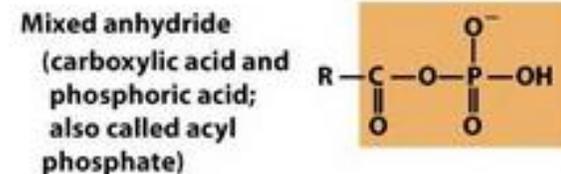
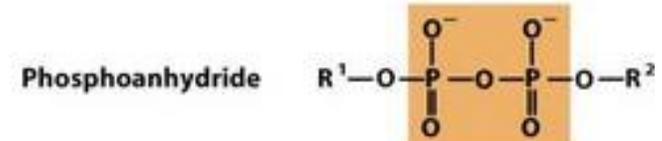
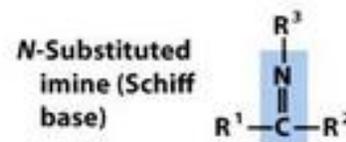
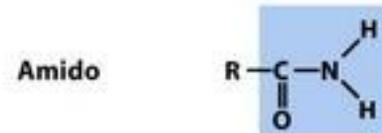
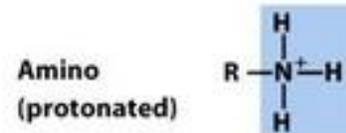
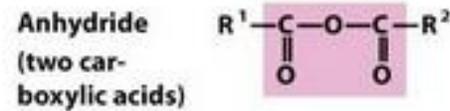
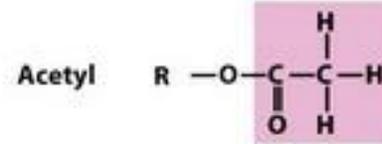
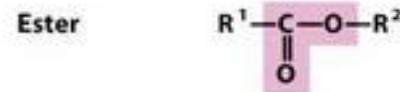
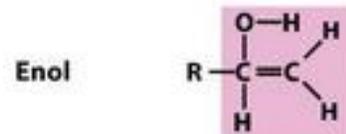
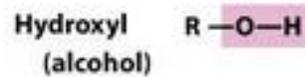
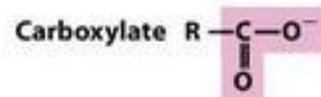
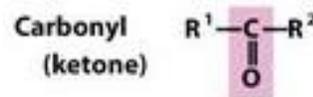
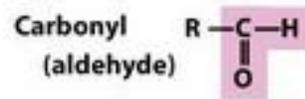
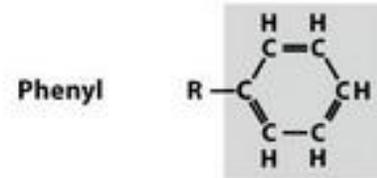
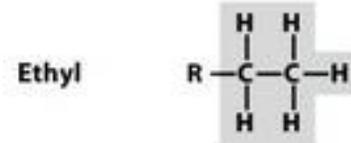
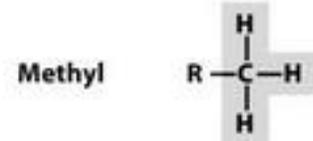
Glycolysis / Gluconeogenesis
 Citrate cycle (TCA cycle) Enzymes
 Pentose phosphate pathway Compounds with biological roles



Componentes do catabolismo e anabolismo



Funções e grupos em Bioquímica



Quais são as características dos seres vivos?

- capacidade de se replicar e viver em grupo
 - alto grau de complexidade química e organização
- capacidade de definir funções para seus componentes e regular a interação entre eles.
 - consegue perceber e responder às alterações do meio
- sistemas para a extração, transformação e uso da energia do meio em que vive

Estudo das transformações da energia que
ocorrem na células vivas e dos processos
químicos envolvidos nessas
transformações **Bioenergética**

Alguns conceitos precisam ser recordados....

**A transformação da energia biológica
obedece as leis da Termodinâmica**

Quais são as leis da termodinâmica?

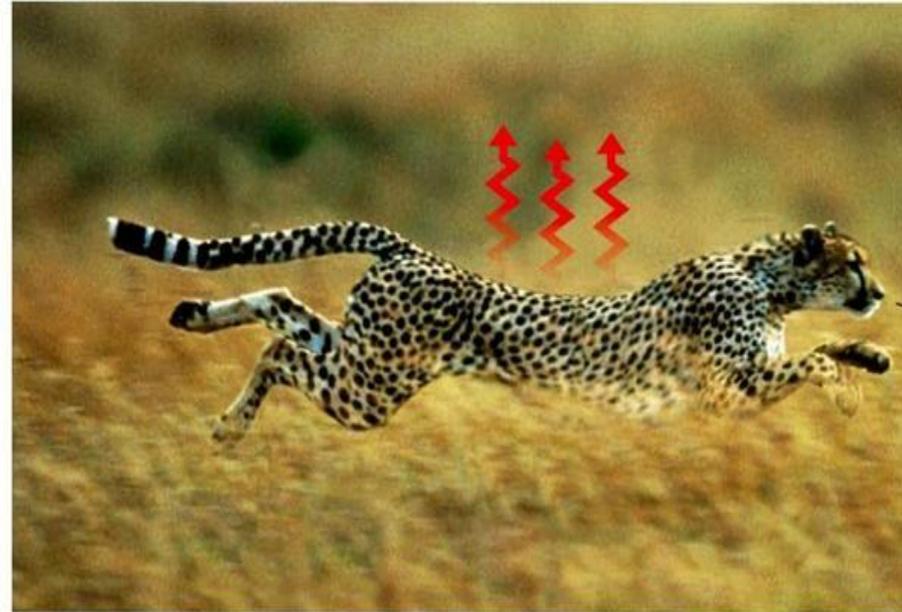
Primeira lei da termodinâmica: Princípio da conservação da Energia

“Para qualquer mudança física ou química, a quantidade total de energia no universo permanece constante”

“A energia pode mudar de forma ou ser transportada mas não pode ser criada ou destruída”

Primeira lei: princípio da conservação da Energia

- Seres vivos usam energia para realização de trabalho mecânico, químico, osmótico ou elétrico e para a manutenção de sua organização, reprodução e interação com o meio



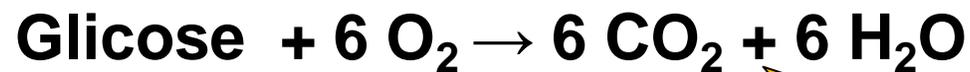
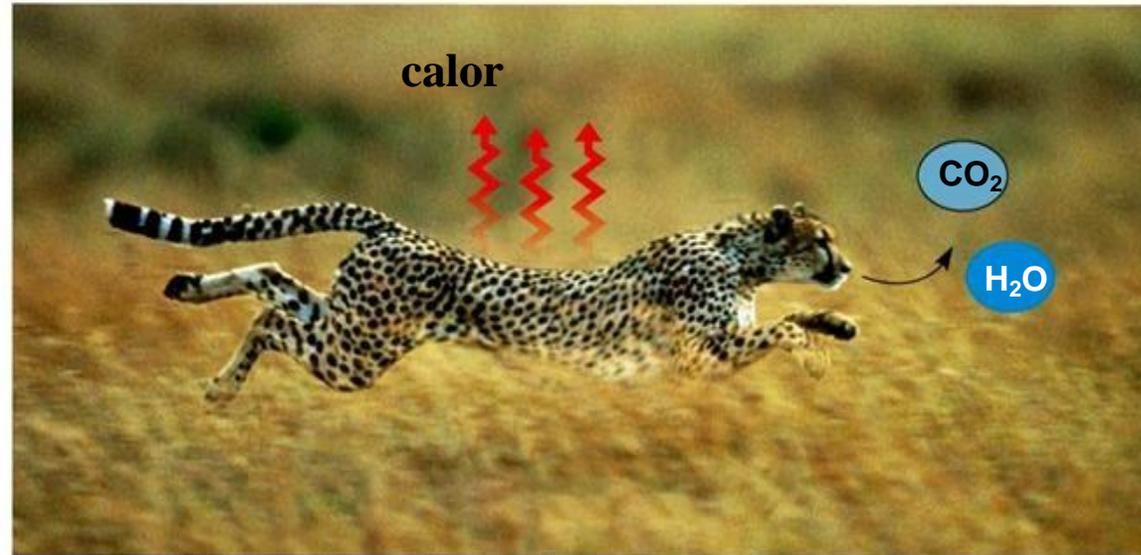
Células vivas se comportam como **transdutores** de energia – convertem energia química em outro tipo necessário

Segunda Lei: A desordem do universo sempre tende a aumentar

“Em todos os processos naturais a entropia (grau de desorganização) do universo sempre tende a aumentar”

Organismos vivos preservam sua organização interna retirando energia livre do ambiente e retornando à sua vizinhança energia na forma calor, aumento do número de moléculas

A desorganização ou entropia do universo aumenta

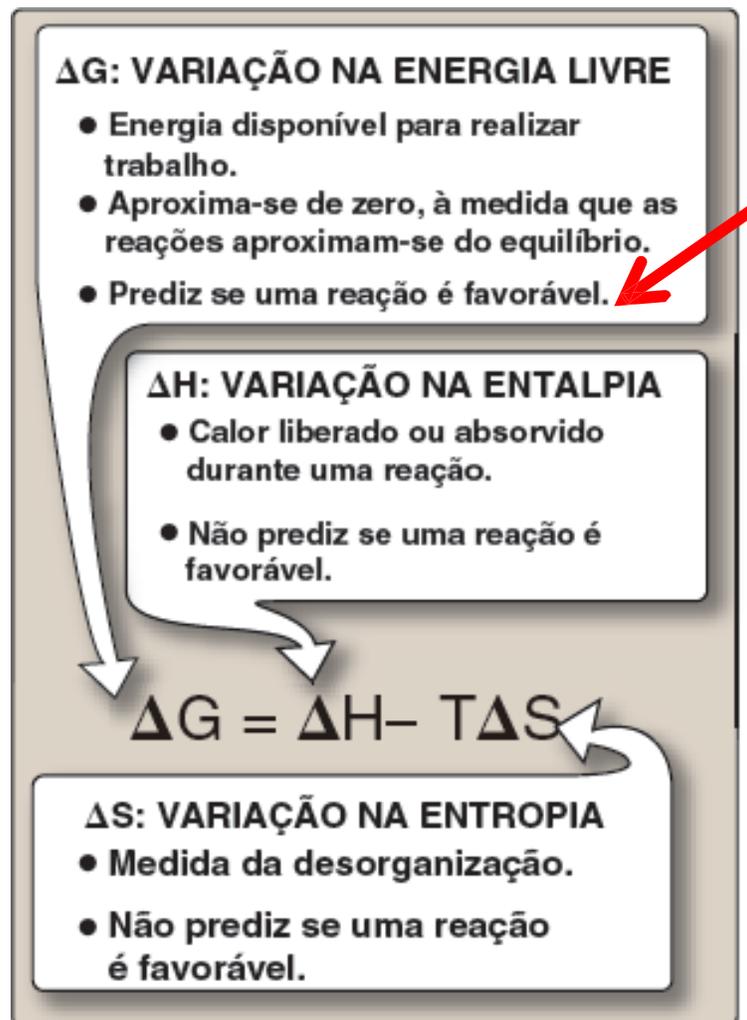


Parâmetros termodinâmicos que descrevem as transformações de energia que ocorrem em reações químicas

Energia livre de Gibbs (G)
expressa a quantidade de
energia capaz de realizar
trabalho durante uma reação à
temperatura e pressão
constantes.

Entalpia (H) *é o conteúdo de*
calor do sistema reagente.
Ela reflete o número e o tipo de
ligações químicas nos
reagentes e produtos.

Entropia (S) *é uma expressão*
quantitativa da aleatoriedade
ou desordem de um sistema

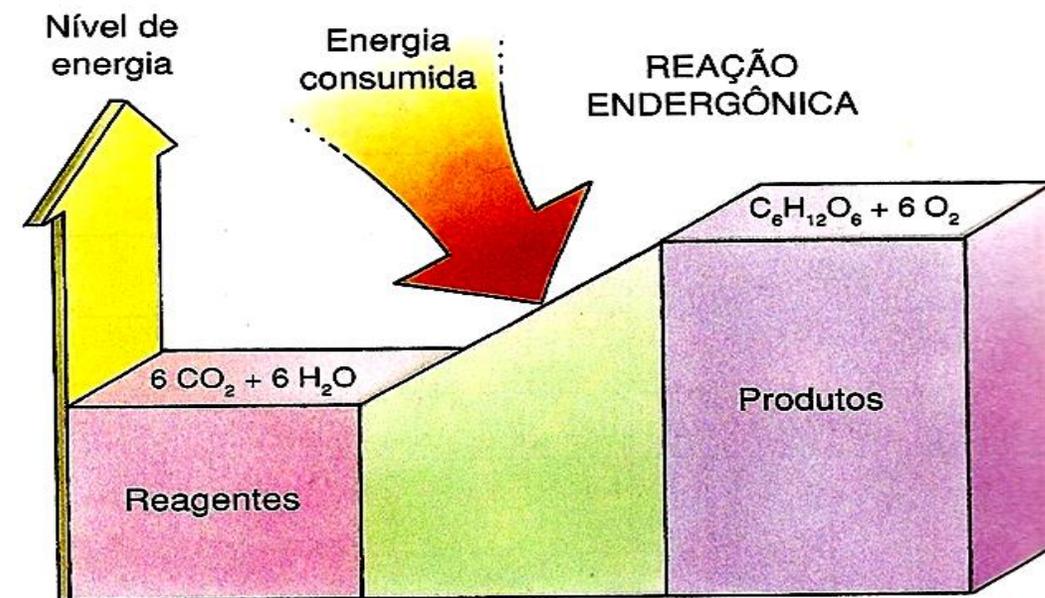
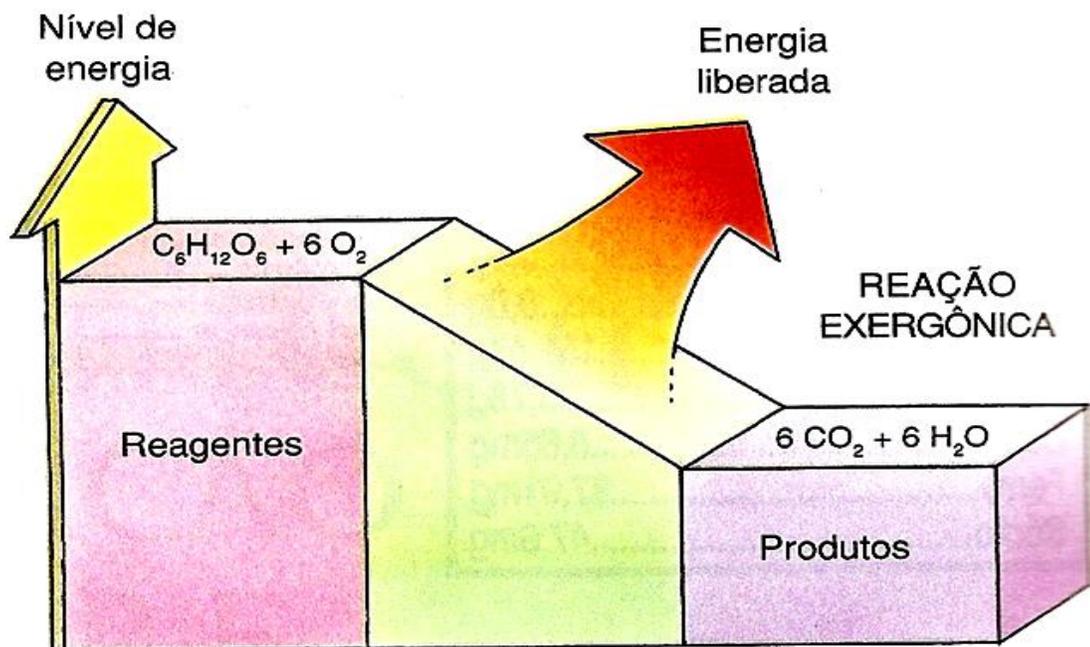


Como ocorre o fluxo de energia entre o ambiente e os organismos vivos?

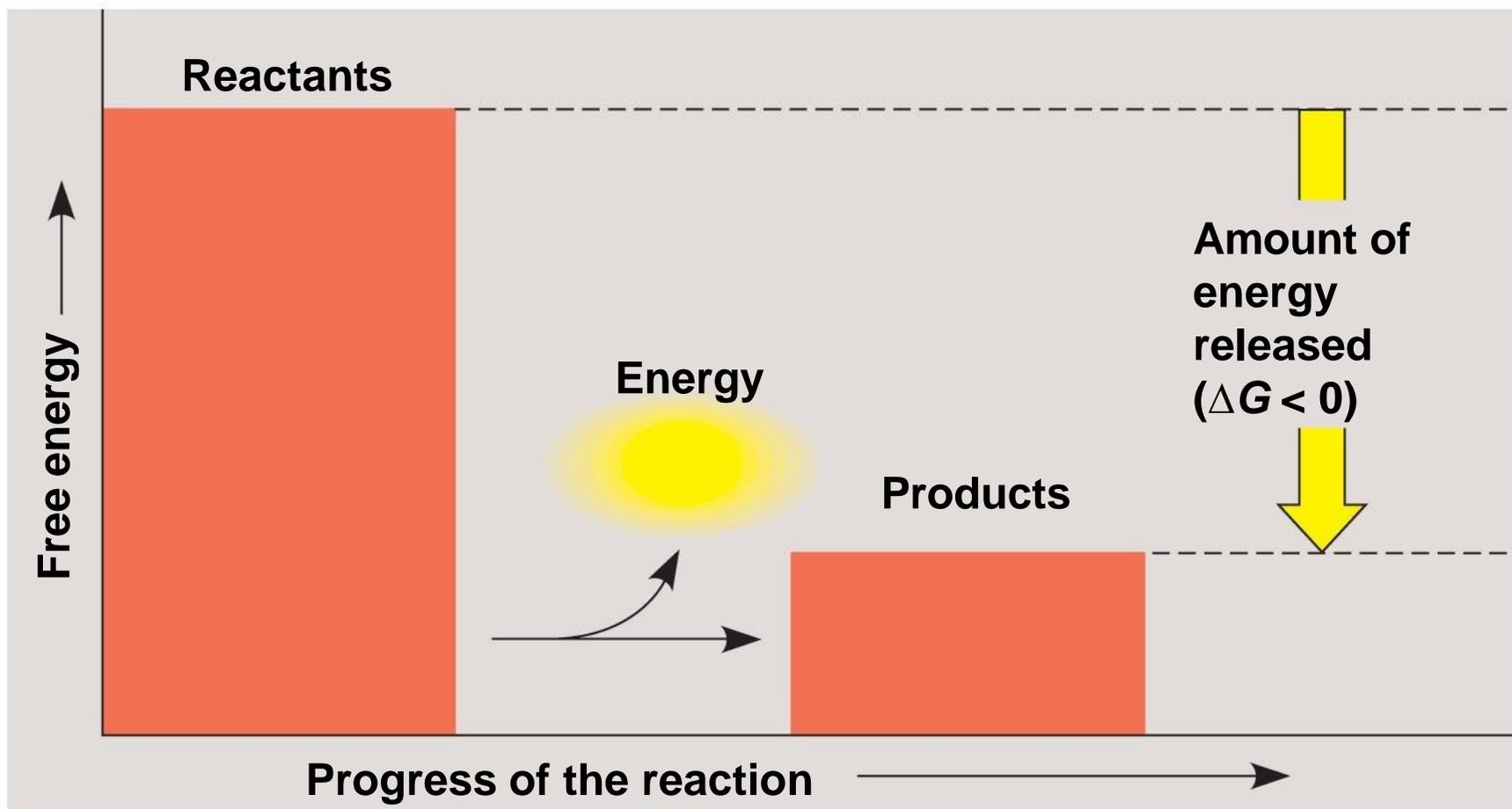
Através de um conjunto de reações químicas produtoras ou consumidoras de energia os organismos conseguem ter suas características ou funções preservadas

O que são reações produtoras ou consumidoras de energia???

Reações Exergônicas e Endergônicas

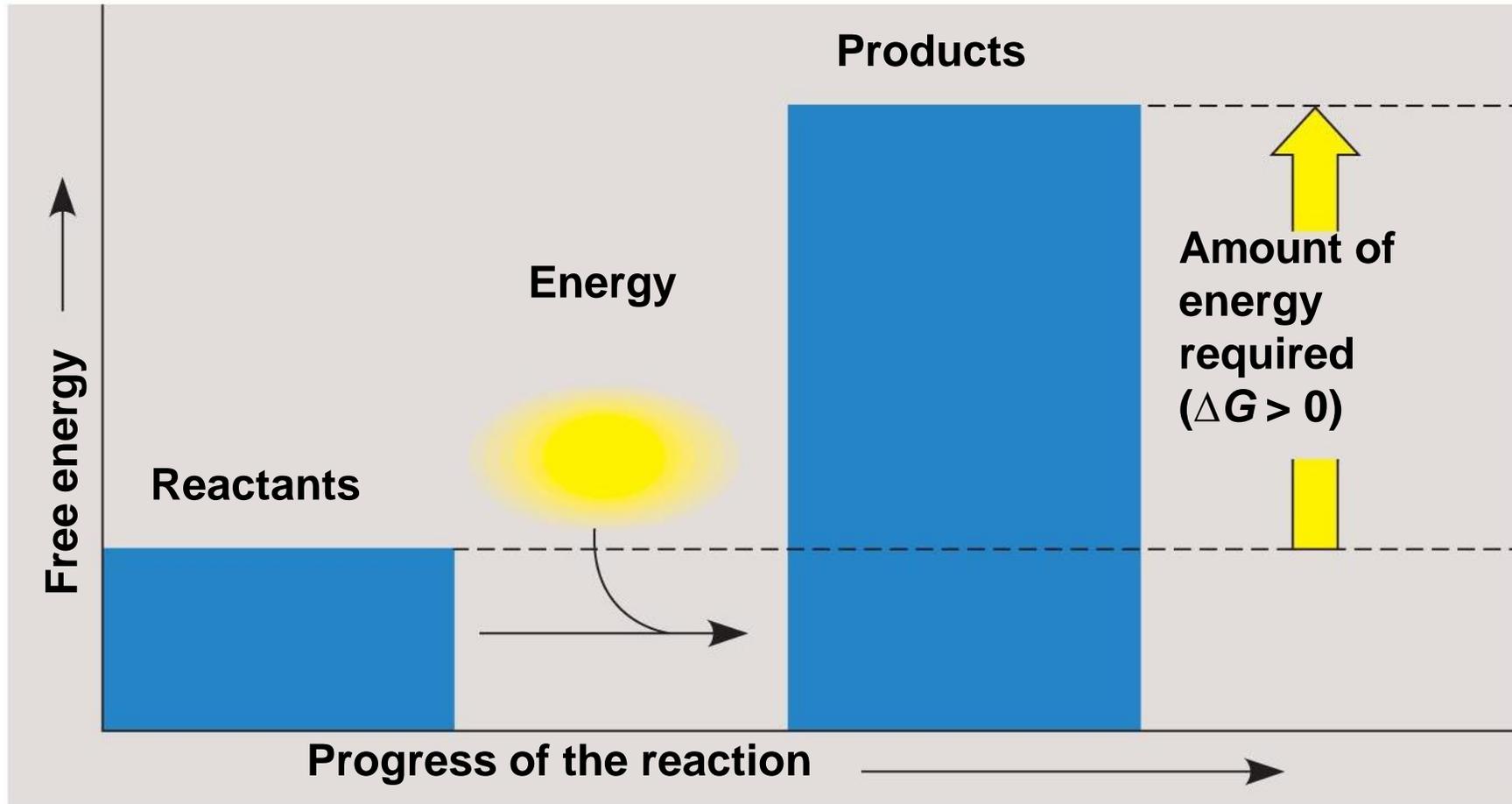


ΔG negativo (ou exergônica) – reação espontânea
(energia livre do produto é menor que do reagente)



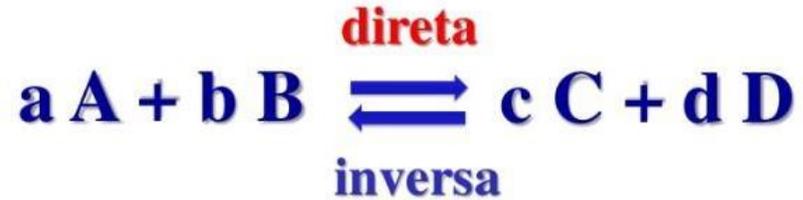
Tendência da reação fora do equilíbrio é no sentido de formação do produto

ΔG positivo (ou endergônica) – reação não espontânea
(energia livre do produto é maior que do reagente)



Tendência da reação fora do equilíbrio é no sentido de formação do reagente

O que é equilíbrio de uma reação química???



$$K_{eq.} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

No equilíbrio:

$$V_{\text{direta}} = V_{\text{inversa}}$$

Constante de equilíbrio de uma reação esta relacionada com a variação de energia livre da reação

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}$$

Varição de energia livre padrão é a variação de energia livre de uma reação em condições padrão de concentração e temperatura e pH.

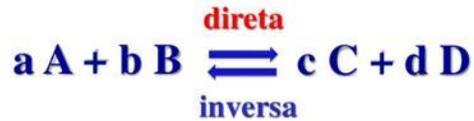
Química ΔG° – T de 298°K = 25°C Reagentes e produtos 1M e (pH 0)

Bioquímica $\Delta G^{\circ'}$ – T igual, concentrações em 1 mM e pH 7

Nas células as concentrações de reagente e produtos e pH não são padrões portanto cada reação tem uma variação de energia real dada pela equação:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln K_{\text{fora do eq}} \text{ ou } \ln Q \text{ (quociente da reação)}$$

As reações químicas das células NUNCA entram em equilíbrio



$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

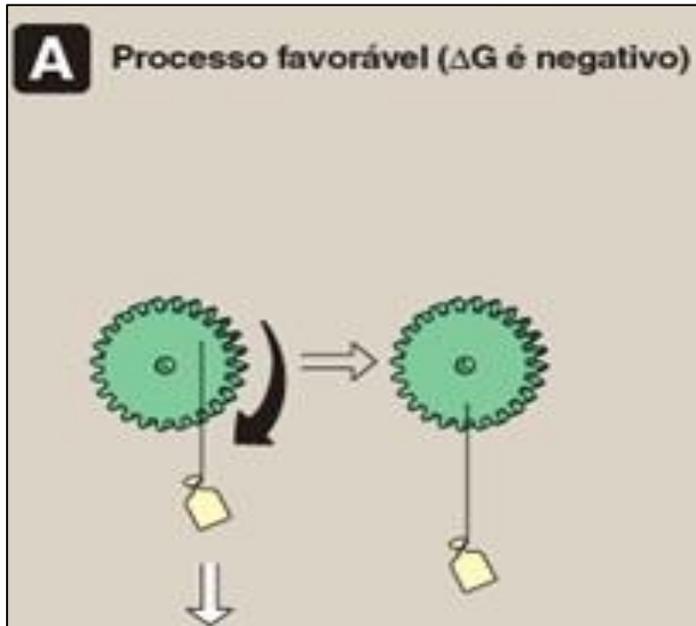
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$$

Quando K'_{eq} é...	$\Delta G'^\circ$ é...	Iniciando com 1 M de todos os componentes, a reação...
$> 1,0$	negativo	ocorre no sentido direto
$1,0$	zero	está no equilíbrio
$< 1,0$	positivo	ocorre no sentido inverso

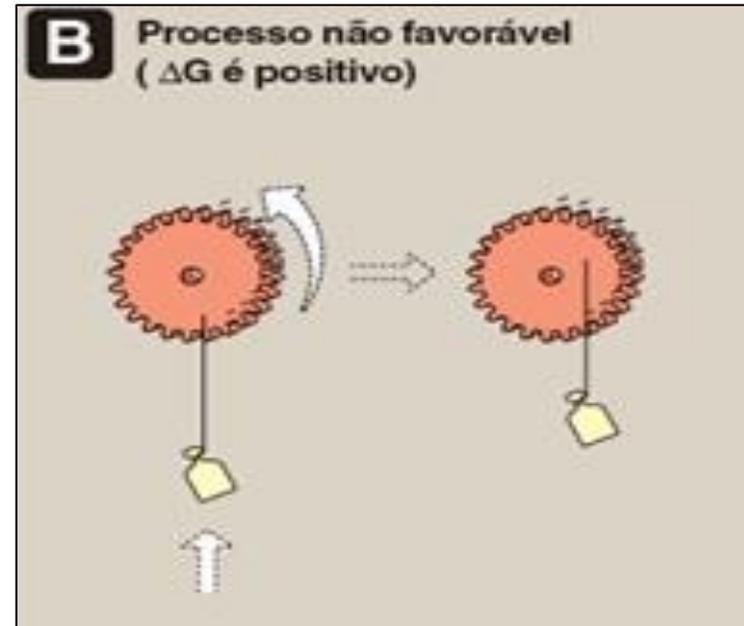
Variação de energia livre padrão igual a zero não permite a realização de trabalho

As células usam os dois tipos de reações para conseguir realizar as transformações metabólicas necessárias

ΔG negativo (tendência a formação produto – favorável)



ΔG positivo (tendência a formação reagente – não favorável)

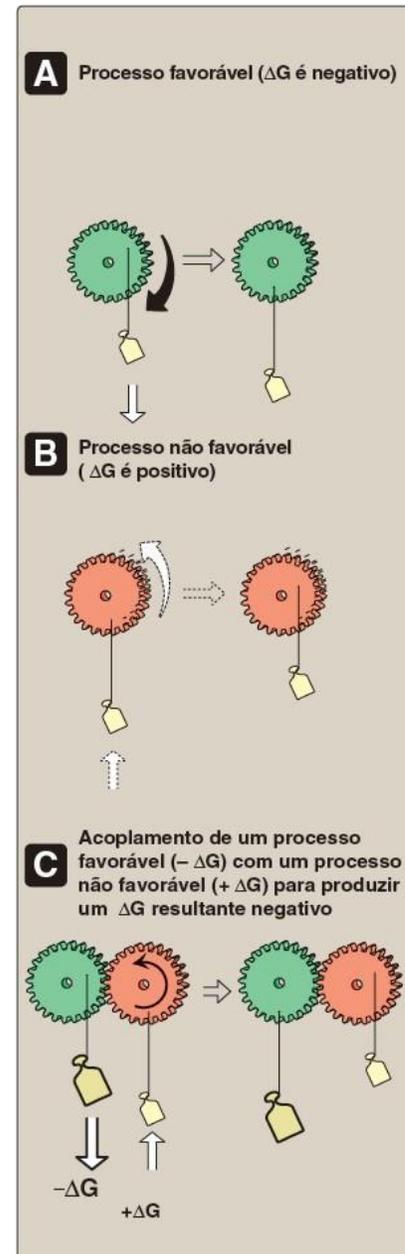


Como isso ocorre?

1) Acoplamento de reações



Os valores de $\Delta G'^{\circ}$ são aditivos para reações químicas sequenciais que apresentam um intermediário comum

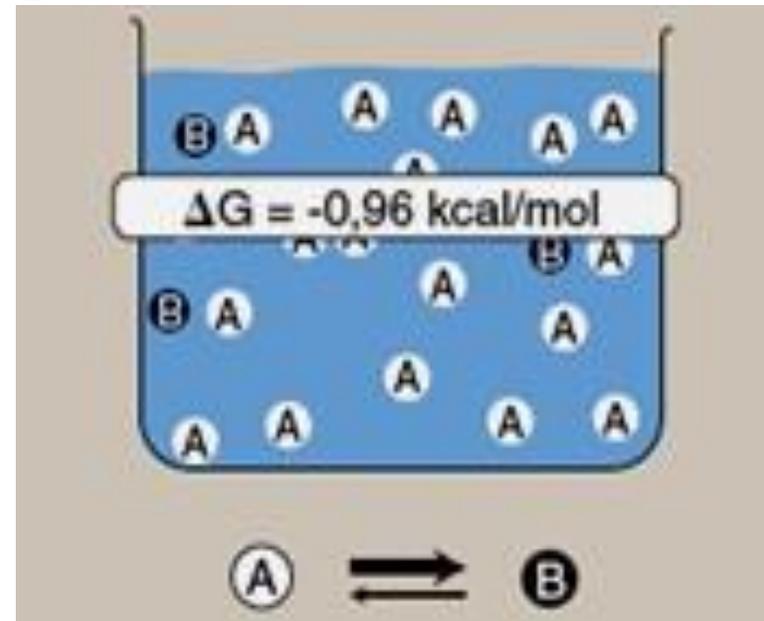
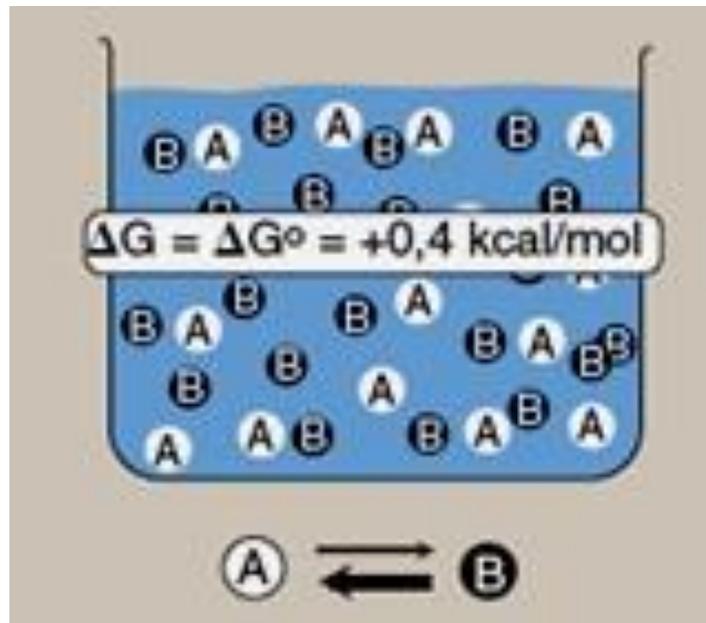


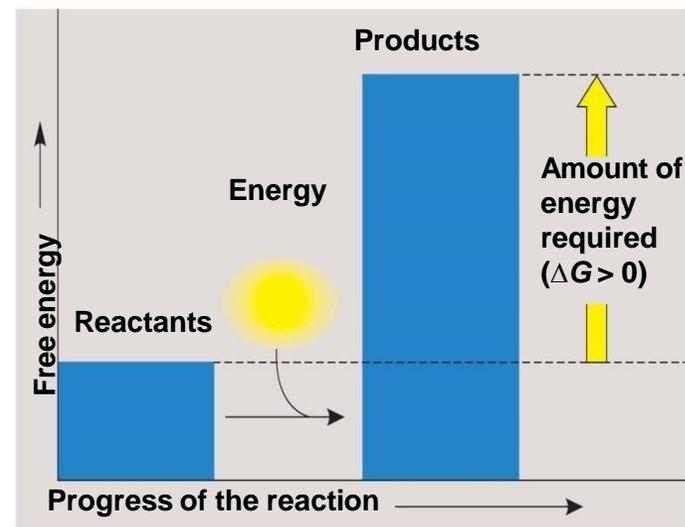
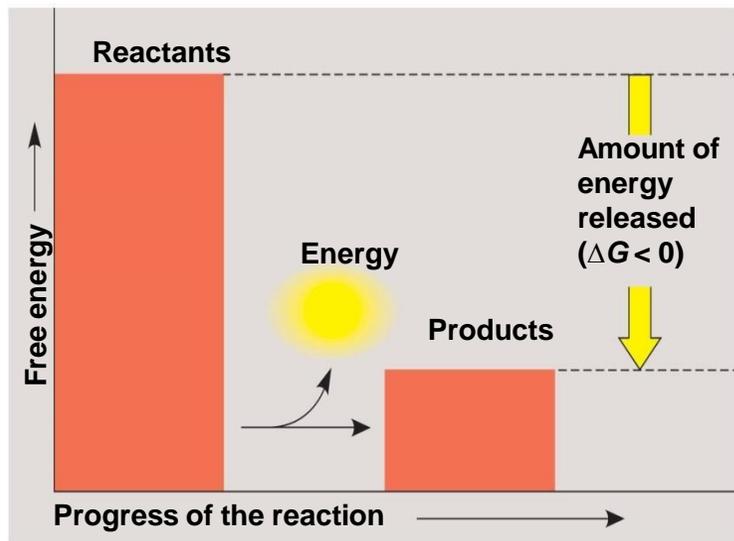
2) Retirada imediata dos produtos do sistema



$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[B]^b}{[A]^a} \quad (\text{relação P/R pequena e ln negativo})$$

ΔG negativo





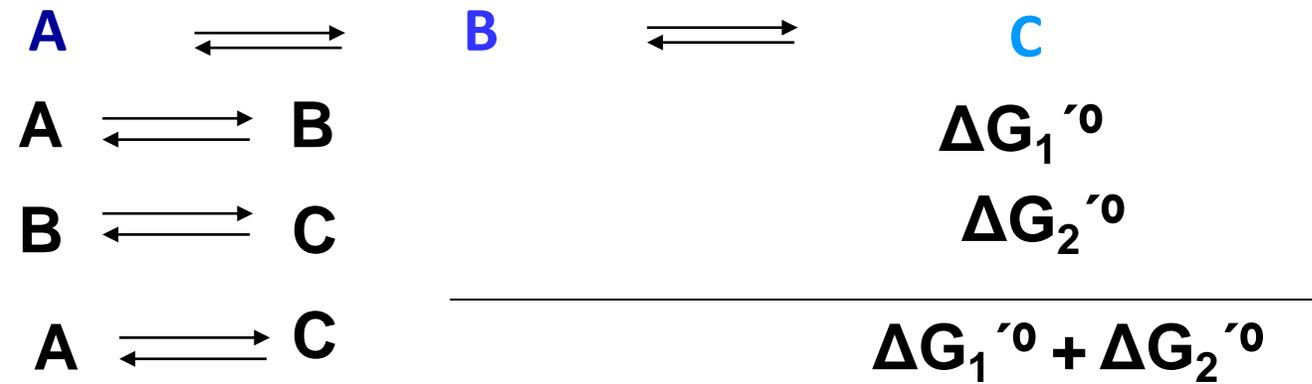
As células usam os para conseguir realizar as transformações metabólicas necessárias dois tipos de reações

ΔG negativo (tendência a formação produto)

ΔG positivo (tendência a formação reagente)

Como isso pode ocorrer?

Acoplamento de reações

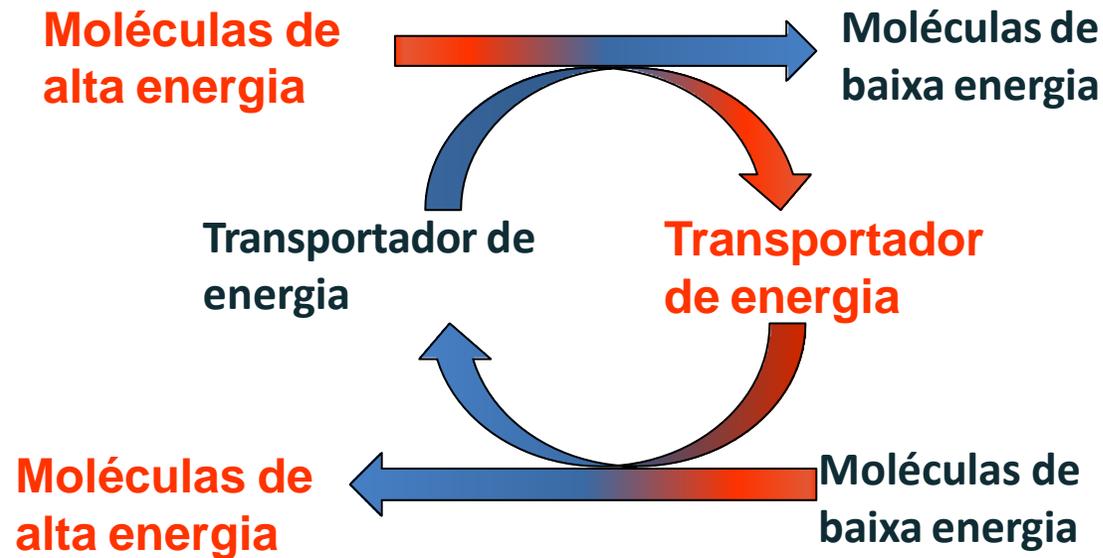


Os valores de $\Delta G'^{\circ}$ são aditivos para reações químicas seqüenciais que apresentam um intermediário comum

Reações químicas especiais responsáveis pelo fluxo de energia nos organismos vivos

Transferência de grupos fosforil - ATP

Transferência de elétrons – reações de óxido-redução



Promovidas por moléculas transportadoras de energia

ATP como fonte e transportador de energia

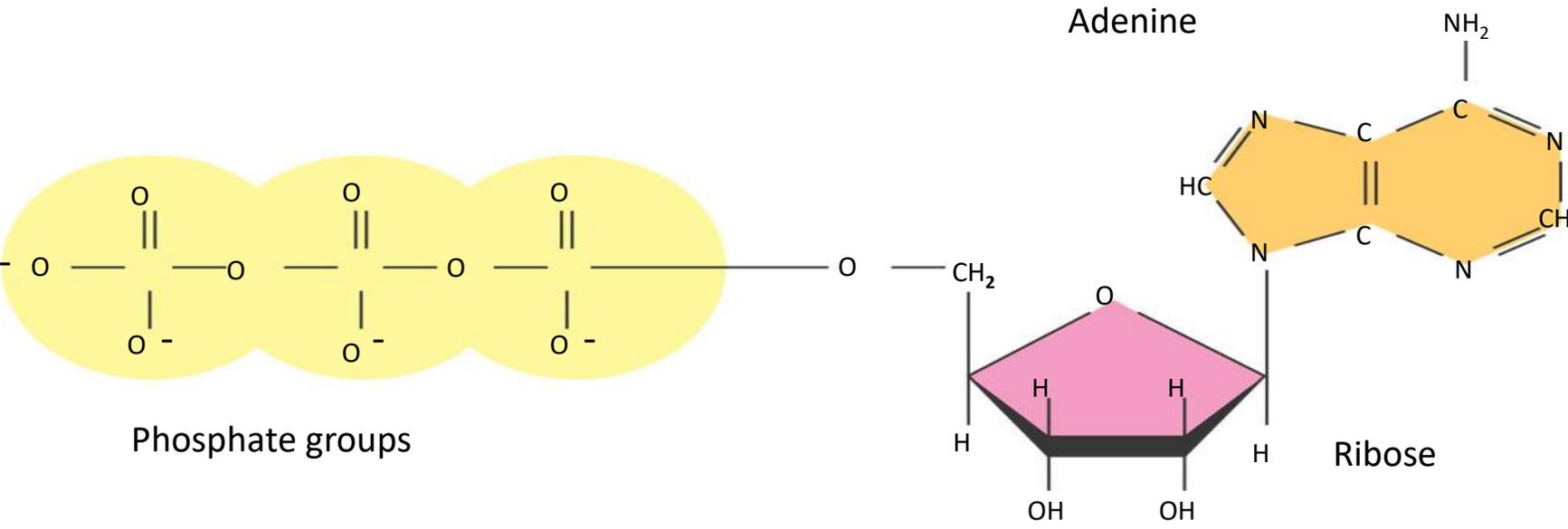


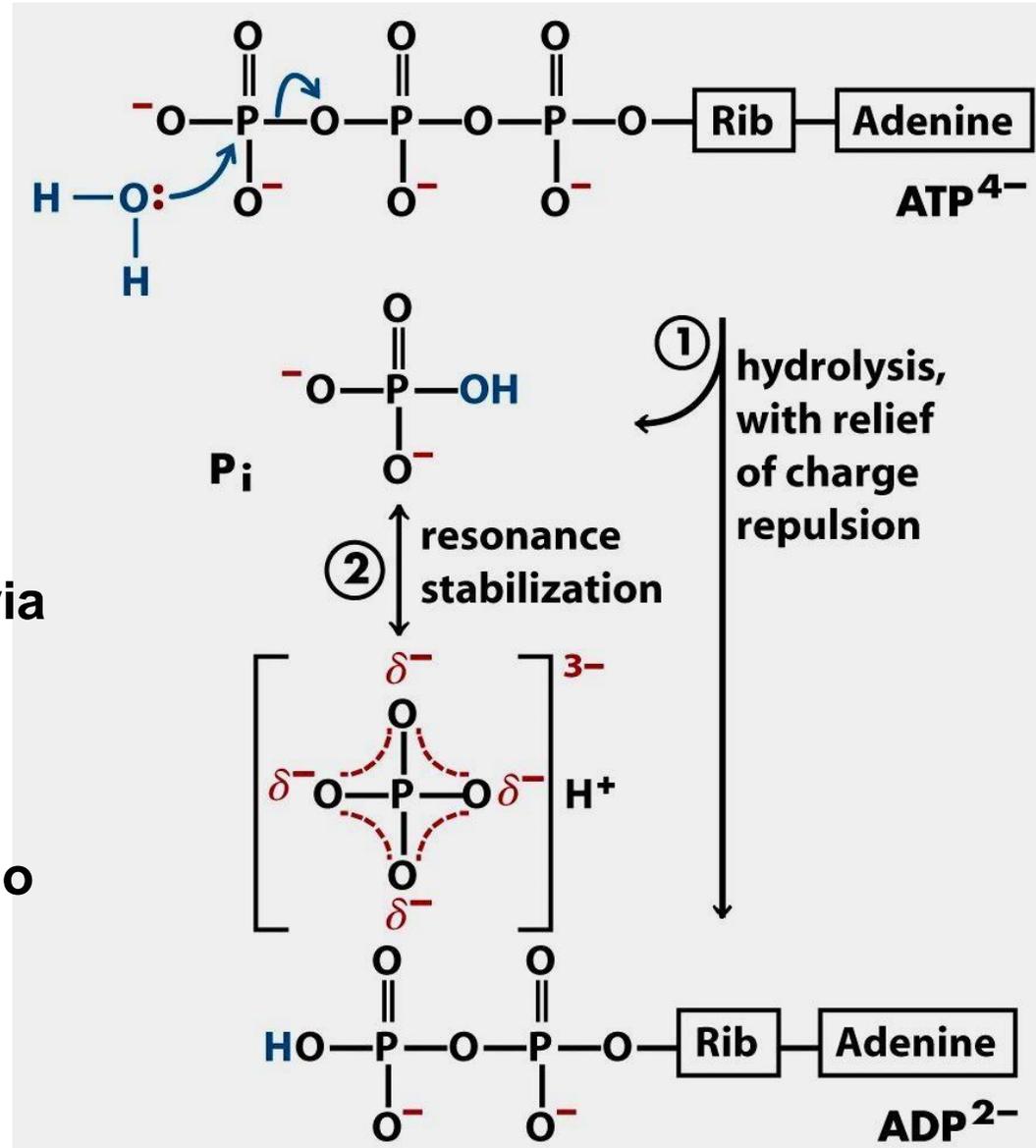
Figure 8.8

A variação de energia livre padrão para a hidrólise do ATP é grande e negativa



$$\Delta G'^{\circ} = -30,5 \text{ kJ/mol}$$

- ATP- três grupos fosfato com carga (-) força repulsão
- Hidrólise de um fosfato alivia a repulsão eletrostática da molécula
- P_i (HPO_4^-) liberado é estabilizado por ressonância o que não ocorre quando está ligado na molécula de ATP



A quebra da fosfato final libera energia

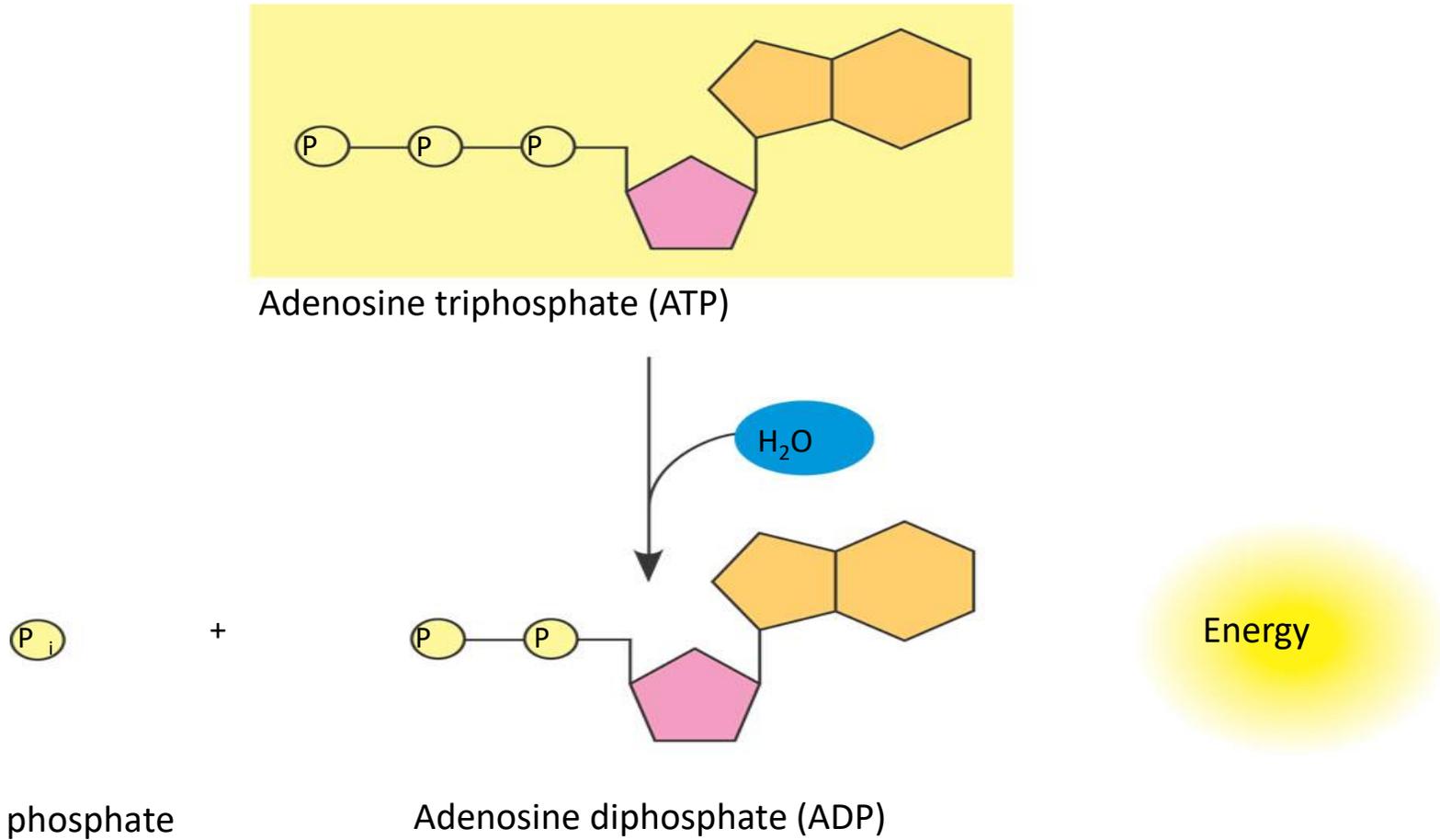


Figure 8.9

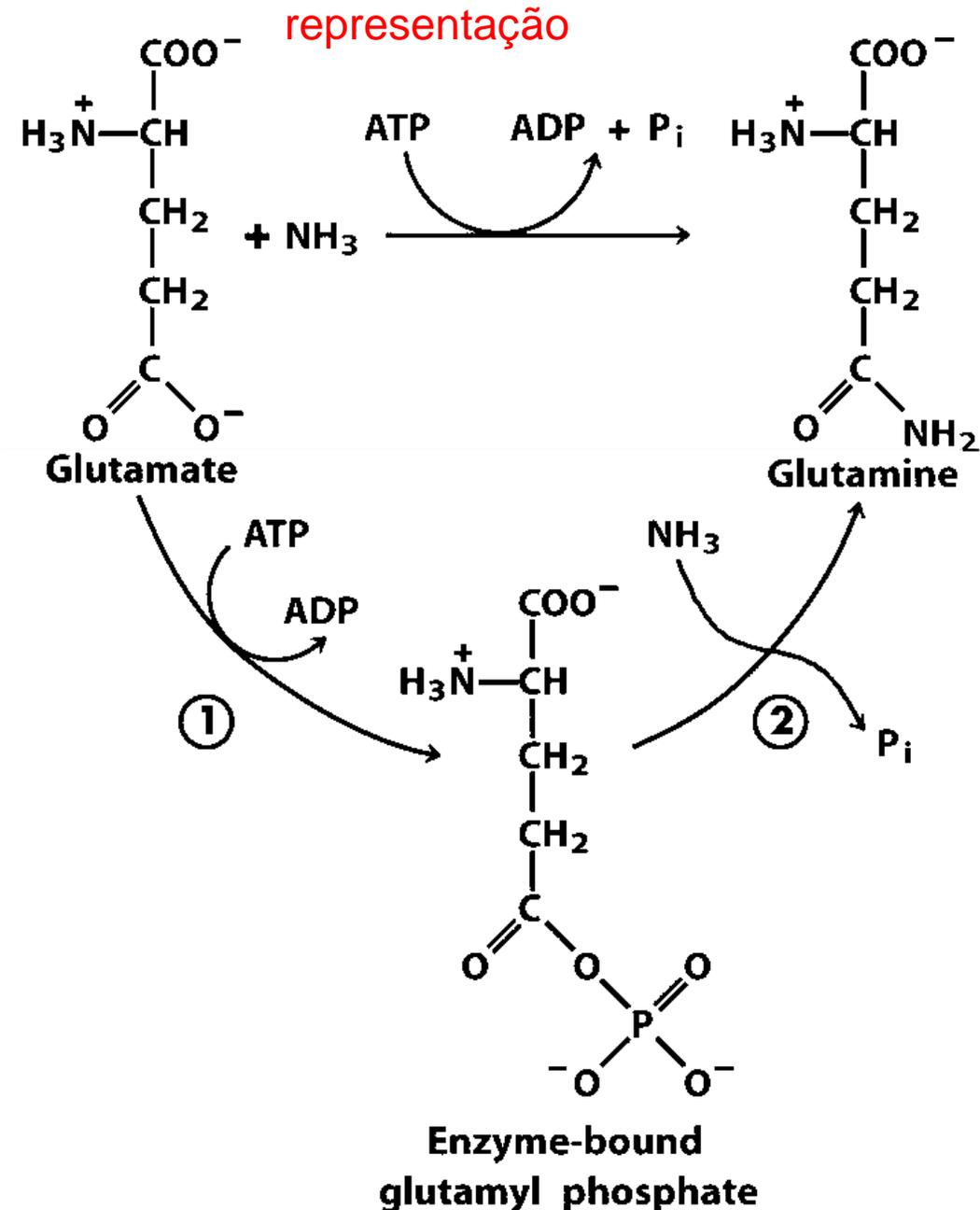
Inorganic phosphate

Adenosine diphosphate (ADP)

Como a energia das moléculas são transferidas?

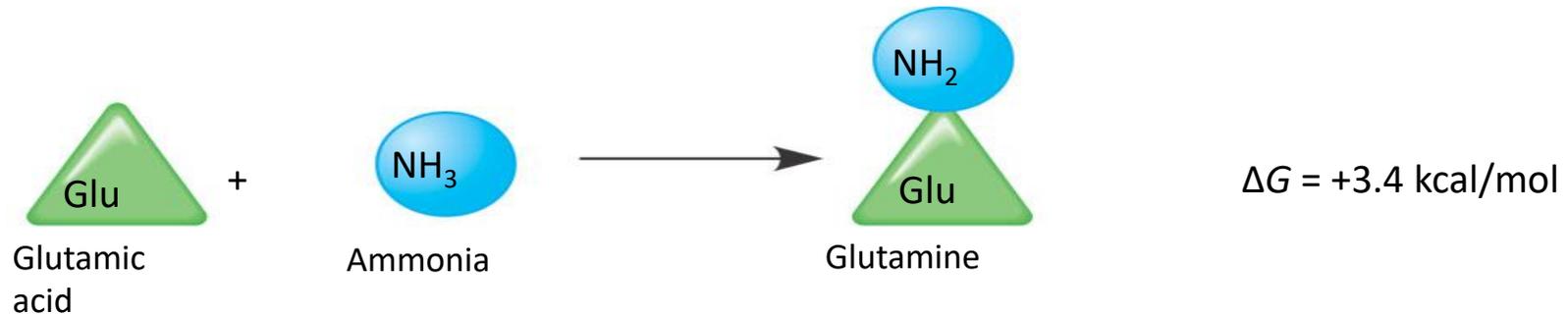
O ATP fornece energia por transferência de grupos fosfato e não por simples hidrólise

Tendência das moléculas a ficarem mais estáveis pela perda de grupos fosfato



Acoplamento de reações endergônicas com a hidrólise de ATP

Endergonic reaction: ΔG is positive, reaction is not spontaneous



Exergonic reaction: ΔG is negative, reaction is spontaneous



Coupled reactions: Overall ΔG is negative; together, reactions are spontaneous

$\Delta G = -3.9 \text{ kcal/mol}$

Figure 8.10



1. OXIDO-REDUTASES

Catalisam reações de óxido-redução.

São as desidrogenases (o substrato oxidado é um hidrogênio ou um doador de elétron) e as oxidases (quando O_2 é o aceptor)

Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (E.C. 1.2.1.12)

2. TRANSFERASES

Catalisam a transferência de grupos (fosfato, metila, amina, aldeído, cetona, etc) entre duas moléculas.

O doador pode ser um cofator (coenzima) que carrega o grupo a ser transferido.

Hexoquinase* (E.C. 2.7.1.1)
Fosfofrutoquinase* (E.C. 2.7.1.11)
Fosfoglicerato Quinase* (E.C. 2.7.2.3)
Piruvato Quinase* (E.C. 2.7.1.40)

3. HIDROLASES

Catalisam a reação de hidrólise de várias ligações covalentes.

O nome, em geral é formado pelo "substrato" + o sufixo "ase", como no caso das peptidases (que catalisam a hidrólise de ligações peptídicas).

Glicose-6-fosfatase (E.C. 3.1.3.9)
Frutose-1,6-bifosfatase (E.C. 3.1.3.11)

4. LIASES

Catalisam a clivagem de ligações C-C, C-O, C-N, entre outras, através de hidrólise ou oxidação. Diferem das demais enzimas pois têm dois substratos envolvidos em uma direção de reação e apenas um na outra direção. Quando a reação inversa é mais importante (dois substratos originam um) pode se usar o nome "sintase".

Aldolase (E.C. 4.1.2.13)
Enolase (E.C. 4.2.1.11)
Piruvato Carboxiquinase (E.C. 4.1.1.32)

5. ISOMERASES

Catalisam a modificação de uma única molécula, sem participação de outra.

Racemases catalisam a reação de racemização, Epimerases, de epimerização de centros quirais, e as cis-trans-Isomerases rearranjam a geometria de duplas ligações.

Fosfoglicoisomerase (E.C. 5.3.1.9)
Triosefosfatoisomerase (E.C. 5.3.1.1)
Fosfoglicerato Mutase (E.C. 5.4.2.1)

6. LIGASES

Conhecidas como Ligases, Carboxilases ou Sintetases, catalisam reações de síntese de uma nova molécula a partir da ligação entre duas moléculas, com a concomitante hidrólise de ATP ou outro composto trifosfatado.

Piruvato Carboxilase (E.C. 6.4.1.1)

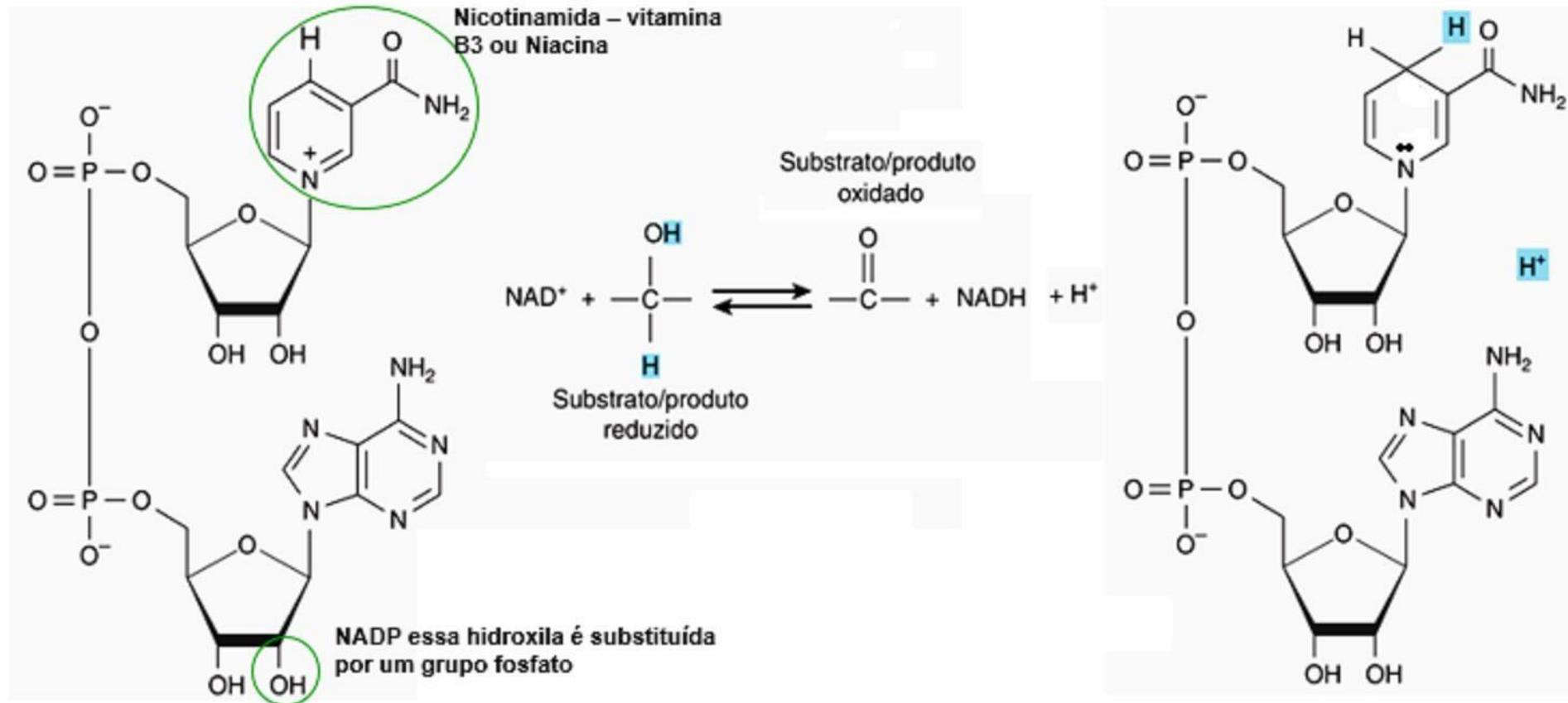
Sistemas biológicos reações de óxido-redução ocorrem principalmente pela transferência de átomos de H ou íons hidreto – enzimas desidrogenases

Acoplamento de reações de desidrogenação e hidrogenação por um transportador intermediário (Coenzima)



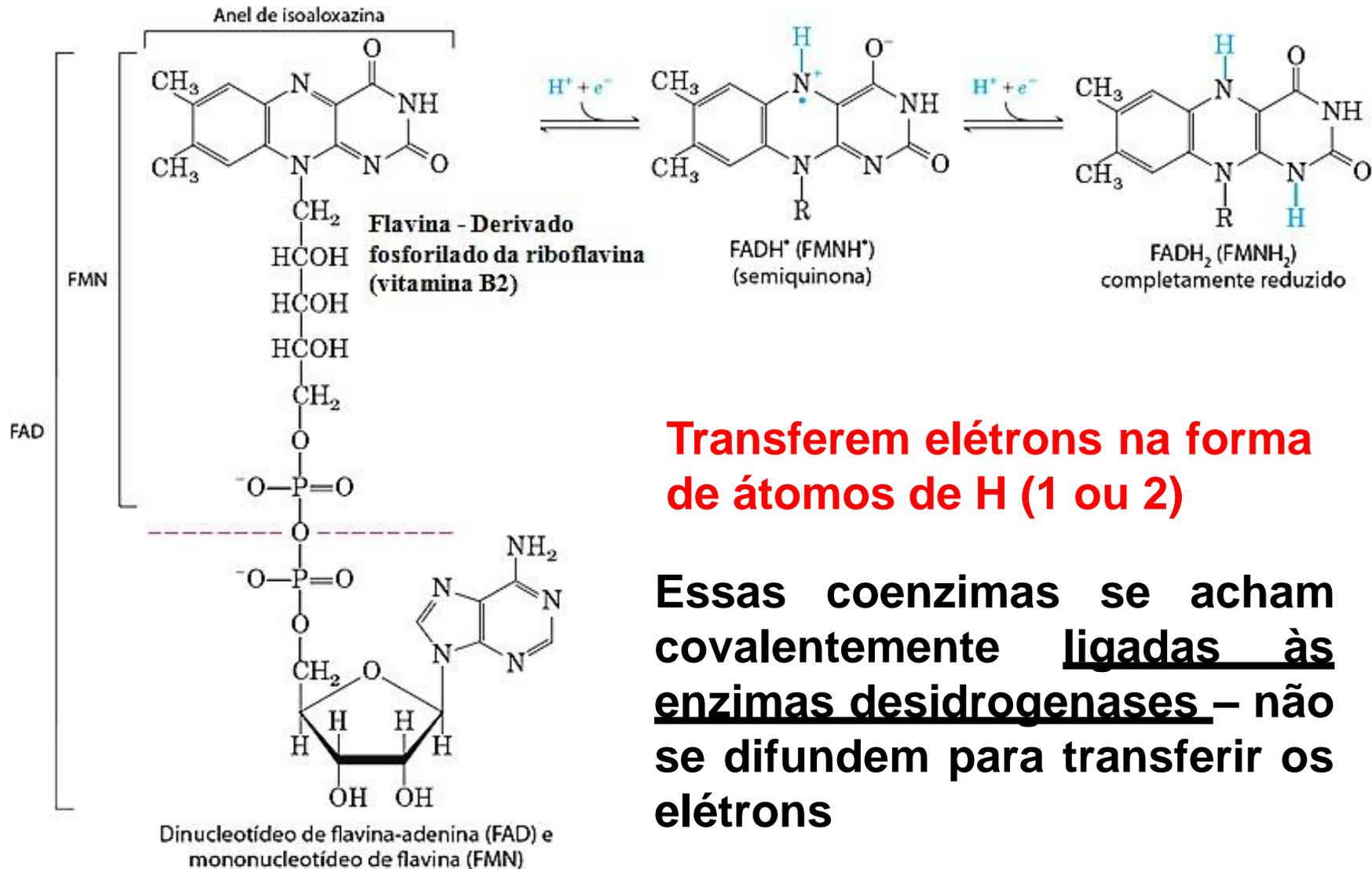
Quem são esses transportadores?

Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP)



São fracamente ligadas às desidrogenases (transportadores solúveis)

Flavina-adenina dinucleotideo (FAD) e Flavina Mononucleotideo (FMN)



Transferem elétrons na forma de átomos de H (1 ou 2)

Essas coenzimas se acham covalentemente ligadas às enzimas desidrogenases – não se difundem para transferir os elétrons

Em uma reação de oxido-redução por um par redox a transferência de elétrons ocorre espontaneamente e depende a afinidade relativa do receptor de elétrons

Potencial de redução (E'° - dado em volts) é a medida da afinidade de um composto por elétrons

Quanto mais **negativo** mais facilmente o composto **libera** elétrons e quanto mais **positivo** mais ela **segura ou recebe** elétrons

TABELA 13-7 Potenciais de redução padrão de algumas semirreações de importância biológica

Semirreação	E'° (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0,816
$\text{Fe}^{3+} + e^- \longrightarrow \text{Fe}^{2+}$	0,771
$\text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	0,421
Citocromo <i>f</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ citocromo <i>f</i> (Fe^{2+})	0,365
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (ferricianeto) + $e^- \longrightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	0,36
Citocromo <i>a</i> ₃ (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ citocromo <i>a</i> ₃ (Fe^{2+})	0,35
$\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0,295
Citocromo <i>a</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ citocromo <i>a</i> (Fe^{2+})	0,29
Citocromo <i>c</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ citocromo <i>c</i> (Fe^{2+})	0,254
Citocromo <i>c</i> ₁ (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ citocromo <i>c</i> ₁ (Fe^{2+})	0,22
Citocromo <i>b</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ citocromo <i>b</i> (Fe^{2+})	0,077
Ubiquinona + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ ubiquinol + H_2	0,045
Fumarato ²⁻ + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ succinato ²⁻	0,031
$2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2$ (em condições padrão, pH 0)	0,000
Crotonil-CoA + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ butiril-CoA	-0,015
Oxaloacetato ²⁻ + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ malato ²⁻	-0,166
Piruvato ⁻ + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ lactato ⁻	-0,185
Acetaldeído + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ etanol	-0,197
FAD + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ FADH ₂	-0,219*
Glutationa + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ 2 glutationas reduzidas	-0,23
$\text{S} + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{S}$	-0,243
Ácido lipoico + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ ácido di-hidrolipoico	-0,29
$\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0,320
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0,324
Acetoacetato + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ β -hidroxibutirato	-0,346
α -cetoglutarato + $\text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ isocitrato	-0,38
$2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2$ (em pH 7)	-0,414
Ferredoxina (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ ferredoxina (Fe^{2+})	-0,432



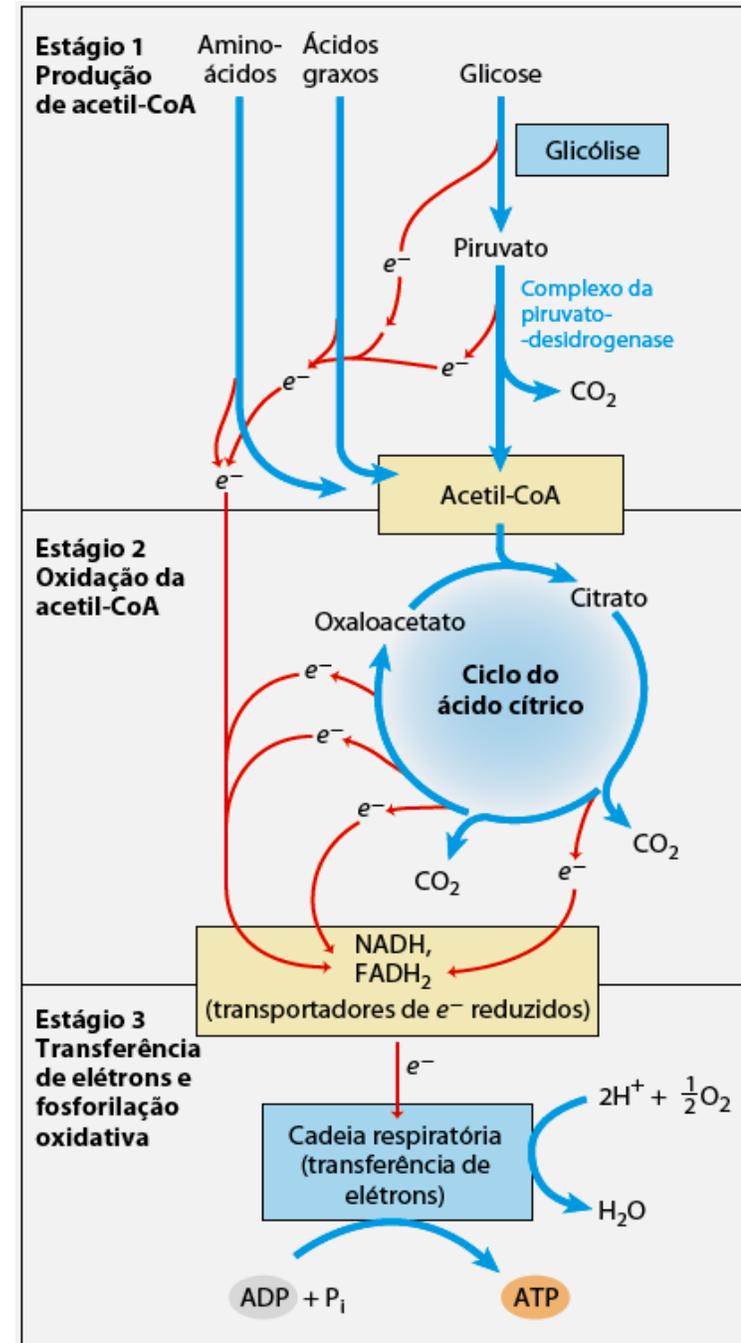
**COMO AS CÉLULAS SINTETIZAM
ATP ?**

**CADEIA DE TRANSPORTE DE
ELÉTRONS E FOSFORILAÇÃO
OXIDATIVA**

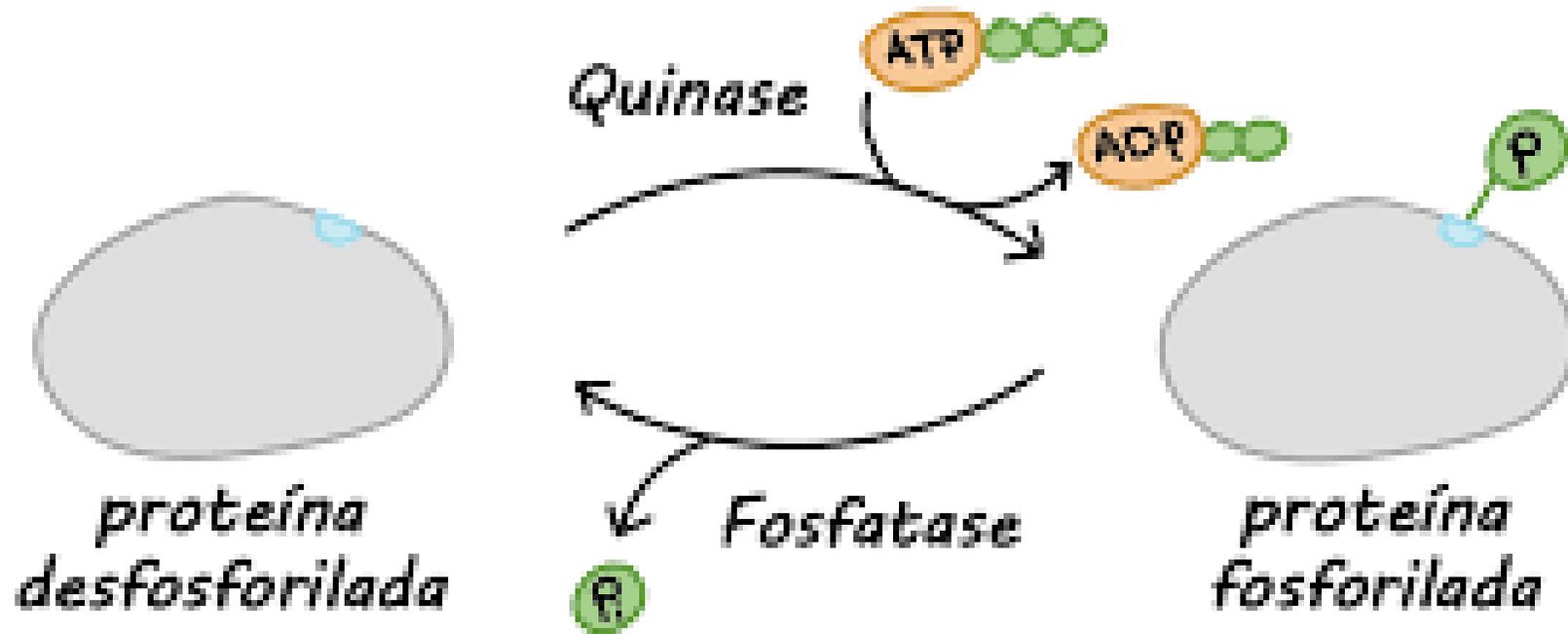
O processo de oxidação de moléculas biológicas geram um fluxo de elétrons (gera energia) que é usada para síntese de ATP.

RESPIRAÇÃO CELULAR

O ATP pode fornecer energia pela transferência de grupos fosfato (reação exergônica) em reações que necessitam dela (endergônicas)



Quinases e Fosfatases



TRANSFERASE

As transferases (EC 2.x.y.z) catalisam reações de transferência de grupos químicos ou resíduos entre os substratos



HIDROLASES

As hidrolases catalisam reações de em que uma molécula de H₂O é um dos reagentes e durante o processo ocorre cisão do outro reagente:



LIASES

As liases (EC 4.x.y.z) catalisam reações em que um reagente A=B que contém uma dupla ligação deixa de ter quando se liga a um reagente C.



Exemplos de liases

enolase (Equação 3), a fumarase (Equação 4) e a aldolase (Equação 5)

Eq.3 2-fosfoglicerato \leftrightarrow fosfoenolpiruvato + H₂O

Eq. 4 fumarato + H₂O \leftrightarrow malato

Eq. 5 frutose-1,6-bisfosfato \leftrightarrow dihidroxiacetona-fosfato + gliceraldeído-3-fosfato

ISOMERASES

As isomerases (EC 5.x.y.z) catalisam reações em que um isomero se converte em outro

glicose-6-fosfato \leftrightarrow frutose-6-fosfato

ribulose-5-fosfato \leftrightarrow xilulose-5-fosfato

3-fosfoglicerato \leftrightarrow 2-fosfoglicerato

LIGASES

As ligases (ou sintetases; EC 6,x,y,z) catalisam reações que podem ser lidas como o somatório de duas reações sendo uma de hidrólise do ATP e outra de combinação de duas substâncias

