



Departamento de Bioquímica

BIOQUÍMICA

Estrutura de Biomoléculas e Metabolismo

QBQ 0230

Docentes

Bayardo B. Torres

Clélia F. Terra

Lucas G. Viviani

Monitores

David S. Soares

Enzo C. Frediani

Felippe T. Machado

Paulo E. Cuevas

2023

Estrutura da Disciplina

O conteúdo da disciplina está dividido em módulos. Cada módulo contém uma lista de objetivos de estudo e de questões para discussão, além de indicações de material suplementar, como videoaulas e softwares.

O método de ensino adotado é a aprendizagem ativa, que tira os alunos da posição de ouvintes do discurso do professor e os torna protagonistas do próprio aprendizado. Cerca de metade do tempo disponível é dedicada ao estudo em classe (Período de Estudo – PE), assessorado pelos professores e monitores. No tempo adicional, os conhecimentos obtidos no PE serão empregados na resolução, em grupo, de exercícios e problemas, também sob a supervisão de professores e monitores (Grupo de Discussão – GD). Espera-se, com essa estratégia, que o aprendizado ocorra durante o tempo de aulas, sem necessidade de estudo rotineiro fora do horário da disciplina.

O livro Bioquímica Básica (ver Bibliografia, mais adiante) será a principal referência de apoio, mas outros livros estão indicados na bibliográfica recomendada e podem também ser usados.

Avaliação

Um número grande de avaliações, com pesos diferentes, tem o objetivo de manter os estudantes a par do desenvolvimento dos conteúdos, evitando o acúmulo de estudos nas vésperas das provas. Esse estudo contínuo é necessário para que os problemas propostos para a discussão possam ser resolvidos.

Adicionalmente, o desempenho nas avaliações permite aos alunos monitorar seu rendimento e ajustar, se necessário, sua forma de estudo.

A nota final da disciplina será composta por notas de 5 Provinhas, 6 Provas e 3 Avaliações, em horários indicados no Calendário. Os conteúdos são cumulativos.

A média das notas das Provinhas vale 10% da nota final.

A média das notas das Provas perfaz 20% da nota final.

A média ponderada das notas das Avaliações vale 70% da nota final. As Avaliações terão pesos 1, 1 e 2.

$$\text{Nota final} = (\text{Média das Provinhas}) \times 0,1 + (\text{Média das Provas}) \times 0,2 + \frac{\text{Avaliação 1} + \text{Avaliação 2} + (\text{Avaliação 3}) \times 2}{4} \times 0,7$$

Departamento de Bioquímica

Instituto de Química - USP

2023

BIOQUÍMICA

Estrutura de Biomoléculas e Metabolismo - QBQ 0230

Programa

1. pH, pKa e Sistema Tampão
2. Aminoácidos e Estrutura de Proteínas
3. Enzimas
4. Introdução à Bioenergética
5. Introdução ao Metabolismo
6. Obtenção aeróbia de ATP
7. Interconversão de macronutrientes
8. Estrutura de carboidratos
9. Obtenção anaeróbia de ATP – Glicólise
10. Gliconeogênese
11. Degradação de Triacilgliceróis – Ciclo de Lynen
12. Ciclo de Krebs
13. Cadeia de Transporte de Elétrons
14. Fosforilação Oxidativa
15. Corpos Cetônicos
16. Via das Pentoses Fosfato
17. Transdução de Sinal
18. Glicogênio
19. Transportadores de Glicose
20. Síntese de Lipídios
21. Metabolismo de Aminoácidos
22. Problemas de Metabolismo

Bibliografia

Bioquímica Básica - A. Marzzoco & B.B. Torres - Ed. Guanabara Koogan – 4ª ed. - 2015.
Princípios de Bioquímica - A.L. Lehninger, D.L. Nelson & M.M. Cox - 7ª ed. - Artmed - 2019.
Bioquímica - J.M. Berg, J.L. Tymoczko & L. Stryer – Guanabara Koogan – 7ª ed. - 2014.
Bioquímica – D. Voet & J.G. Voet – 3ª ed. - Artmed - 2006.

Softwares

Biblioteca Digital de Ciências (BDC) - <http://www.ib.unicamp.br/lte/>

Calendário e Atividades

Agosto	8	pH, pKa, Sistema tampão
	10	PE - Aminoácidos Software: Estudo Interativo da Estrutura de Proteínas.
	15	PE – Proteínas
	17	8:00h – 8:30h: Provinha 1 8:30h - 12:00h - GD: Aminoácidos e Proteínas
	22	Software: Enzimas - PE: Enzimas 16:30h – 17:30h – Prova 1 17:30h - Correção da Prova 1
	24	PE: Enzimas 11:15h: Aula expositiva – Inibidores enzimáticos
	29	8:00 h– 8:30h : Provinha 2 8:30h - 12:00h – GD: Enzimas
	31	GD: Enzimas 10:30h – 11:30h : Prova 2 11:30h: Correção da Prova 2
Setembro	12	AVALIAÇÃO 1
	14	ATP, Mapa I 11h – Correção da Avaliação 1
	19	Mapa II – Carboidratos
	21	Glicólise – Objetivos de 1 a 12
	26	PE - Gliconeogênese
	28	8:00h – 8:30h : Provinha 3 8:30h - 12:00h – GD: Glicólise e Gliconeogênese
Outubro	10	PE – Ciclo de Lynen 16:30h – 17:30h – Prova 3 17:30h - Correção da Prova 3
	17	PE: Ciclo de Krebs GD: Ciclo de Lynen e Ciclo de Krebs
	19	PE: Cadeia de Transporte de Elétrons e Fosforilação Oxidativa 10:30h – 11:30h : Prova 4 11:30h: Correção da Prova 4
	24	PE: Cadeia de Transporte de Elétrons e Fosforilação Oxidativa
	26	8:00 h– 8:30h : Provinha 4 8:30h - 12:00h – GD: Cadeia de Transporte de Elétrons

	31	GD: Cadeia de Transporte de Elétrons 16:30h – 17:30h – Prova 5 17:30h - Correção da Prova 5
Novembro	7	AVALIAÇÃO 2
	9	PE e GD: Corpos cetônicos 11:00h: Correção da Avaliação 2
	14	PE e GD: Via das Pentoses fosfato
	16	Transdução de sinal
	21	PE: Metabolismo de Glicogênio e sua Regulação
	23	8:00h – 8:30h-: Provinha 5 8:30h - 12:00h – GD: Glicogênio
	28	PE: Síntese de Ácidos Graxos 16:30h – 17:30h – Prova 6 17:30h - Correção da Prova 6
	30	GD: Ácidos Graxos e PE: Metabolismo de Aminoácidos
Dezembro	5	PE e GD: Metabolismo de Aminoácidos
	7	Problemas de Metabolismo
	12	Problemas de Metabolismo
	14	AVALIAÇÃO 3

pH, pKa e SISTEMA TAMPÃO

Equação de Velocidade e Constante de Equilíbrio

Consideremos a reação:



onde os dois reagentes A e B reagem gerando os produtos C e D e as espécies C e D reagem produzindo A e B.

A velocidade da reação da esquerda para a direita (v_1) é proporcional ao produto das concentrações de A e B, isto é:

$$v_1 = k_1 [A] \cdot [B]$$

Essa equação é chamada *equação de velocidade* para a reação da esquerda para a direita representada acima.

Analogamente, a equação de velocidade (v_2) para a reação da direita para a esquerda é:

$$v_2 = k_2 [C] \cdot [D]$$

Se as espécies A, B, C e D estão na mesma solução, as duas reações ocorrerão, com velocidades v_1 e v_2 dependentes das concentrações iniciais das espécies. À medida que as reações ocorrem, as concentrações das espécies variam e as velocidades v_1 e v_2 variam também. Quando essas velocidades se igualam, estabeleceu-se o *equilíbrio químico* e as concentrações das espécies não mais se alteram.

O equilíbrio químico refere-se, portanto, a uma condição em que as concentrações não variam *no tempo*; **não** significa que as concentrações são iguais. Para essa condição,

$$v_1 = v_2$$

ou,

$$k_1 [A] \cdot [B] = k_2 [C] \cdot [D]$$

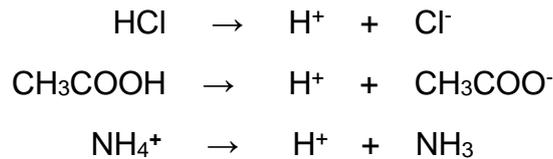
Rearranjando,

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

$$\frac{k_1}{k_2} = K_{eq} = \text{Constante de equilíbrio}$$

Ácidos e Bases de Brønsted-Lowry

Para a Bioquímica, a definição mais útil de ácidos e bases é aquela proposta por Brønsted-Lowry: *ácidos* são todas as substâncias capazes de doar prótons (íons H^+) e *bases*, todas substâncias capazes de receber prótons (íons H^+). Nos exemplos a seguir, HCl , CH_3COOH (ácido acético) e NH_4^+ (íon amônio) são ácidos e Cl^- , CH_3COO^- e NH_3 são bases.



Em cada caso, chama-se o par ácido/base de *ácido conjugado* e *base conjugada*.

Deve-se considerar dois tipos de ácidos. Os ácidos *fortes* são aqueles que se dissociam completamente em soluções diluídas. Ou seja, não existe equilíbrio químico nessa dissociação, o que é indicado pelo símbolo \rightarrow :

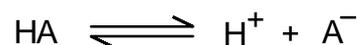


Em contraste, os ácidos *fracos* se dissociam pouco e sua dissociação incompleta gera um equilíbrio químico, representado pelo símbolo \rightleftharpoons . É o caso dos ácidos orgânicos, como o ácido acético, cuja dissociação e constante de equilíbrio estão representadas a seguir.



pKa

Considere-se a dissociação do ácido de Brønsted HA:



Constantes de equilíbrio de reações deste tipo, onde ocorre a formação de íons H^+ (prótons) são denominadas *constantes de ionização* e são representadas por K_a .

A constante de ionização (igual à constante de equilíbrio) deste ácido (K_a) é:

$$K_a = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]}$$

Pode-se ver pela equação acima que, quanto mais forte for o ácido HÁ, maior será K_a , porque maior será a sua ionização com maior produção de íons H^+ e A^- . Inversamente, quanto menor K_a mais fraco será HA. As substâncias que se ionizam mais apresentam K_a elevado e as que se ionizam menos têm K_a pequeno.

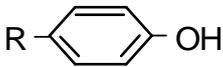
Os valores de K_a , mesmo aqueles considerados elevados, são números muito pequenos e, por isso, são expressos por potências negativas de 10. Por exemplo, o valor de K_a do ácido acético é $1,8 \cdot 10^{-5}$ e o do NH_4^+ é $5,5 \cdot 10^{-10}$. Operacionalmente, é mais prático trabalhar com o cologaritmo desses números, designado pKa. O pKa do ácido acético é 4,73 e do íon amônio é 9,26.

Alguns exemplos de ácidos fracos, suas bases conjugadas e os valores de seus pKas encontram-se na tabela seguinte.

Ácidos Orgânicos (Ácidos carboxílicos)			
Nome	Fórmula do ácido conjugado	Fórmula da base conjugada	pKa
Ácido fórmico	H-COOH	H-COO ⁻	3,77
Ácido acético	CH ₃ -COOH	CH ₃ -COO ⁻	4,73
Ácido propiônico	CH ₃ -CH ₂ -COOH	CH ₃ -CH ₂ -COO ⁻	4,88
Ácido láctico	CH ₃ -CHOH-COOH	CH ₃ -CHOH-COO ⁻	3,86

Exercício

1. Organizar os compostos da tabela do ácido mais forte para o mais fraco.

		pKa
a.	R - COOH	3,2
b.	R - NH ₃ ⁺	9,5
c.	NH ₄ ⁺	9,3
d.	H ₃ C-COOH	4,7
e.	R -  - OH	12,0

Equação de Henderson-Hasselbalch

A equação de Henderson-Hasselbalch é uma maneira cômoda de calcular o pH de soluções de misturas de ácidos e suas bases conjugadas. Como se verá a seguir, a equação de Henderson-Hasselbalch é a expressão logarítmica da constante de equilíbrio (Keq) que, no caso dos ácidos, é designada constante de dissociação (Ka).

Consideremos a dissociação do ácido fraco HA:



A constante de equilíbrio (Keq), ou de dissociação (Ka) é

$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$[\text{H}^+] = K_a \cdot \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Tomando os logaritmos:

$$\log [\text{H}^+] = \log K_a + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Multiplicando por -1:

$$-\log [\text{H}^+] = -\log K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Como $-\log [\text{H}^+]$ por definição é o pH e $-\log K_a$ é pKa,

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

ou, generalizando,

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]}$$

Esta é a equação de Henderson-Hasselbalch. A equação relaciona as concentrações de base conjugada e ácido conjugado com o pH da solução.

Como o pKa é uma constante para cada ácido fraco, conhecendo o pH de uma solução, sabe-se também a razão entre as concentrações de ácido e base conjugados.

Sistema Tampão

Uma solução tampão é uma solução cujo pH varia **pouco** após a adição de ácido ou álcali em comparação com uma solução de NaCl, por exemplo. A solução tampão é formada por um ácido fraco de Brønsted e sua base conjugada. Exemplos de soluções tampão: [ácido acético + acetato]; $[\text{NH}_4^+ + \text{NH}_3]$.

O comportamento de uma solução tampão está ilustrado na Figura 1, que representa a variação de pH de uma solução de ácido acético (inicialmente em pH=1) à qual foi gradativamente acrescentada uma solução de NaOH.

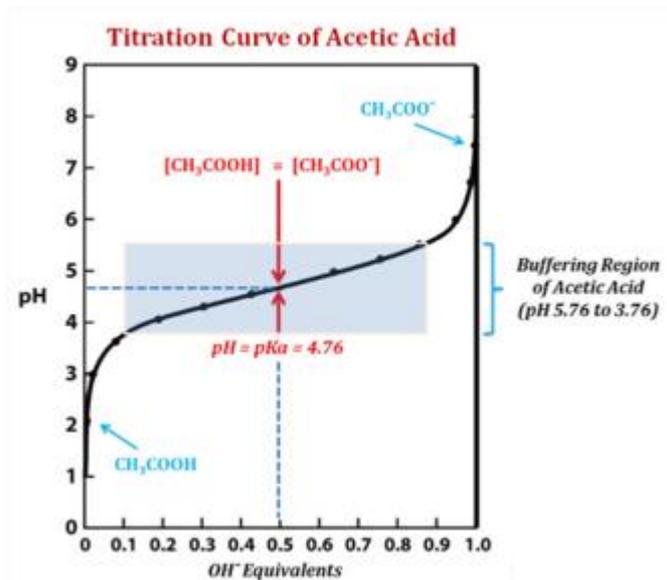
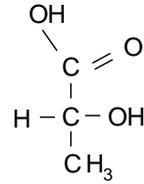


Figura 1

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

- Suponha que você tenha uma solução de ácido acético (HAc), um ácido fraco. Introduzindo um eletrodo (um equipamento chamado pHmetro) nessa solução, verificou-se que o valor do pH da solução era 2. O que o equipamento mediu?
 - a concentração de HAc
 - a concentração de H⁺
 - a soma das concentrações de HAc e H⁺
 - a diferença HAc – Ac⁻ (acetato)

2. No gráfico da Figura 1 havia uma solução de ácido acético em $\text{pH} = 1$. Imagine que você possa ver as espécies químicas dessa solução: ácido acético (HAc), acetato (Ac) e prótons (H^+). Represente aproximadamente as quantidades das espécies que você veria.



3. O ácido láctico (fórmula ao lado) tem pK_a de 3,9.
- Esse ácido é um tampão?
 - Mostrar a estrutura predominante desse composto nos valores de pH iguais a 1,9; 2,9; 3,9; 4,9 e 5,9.
4. Uma solução de NaCl e outra, de ácido láctico, de mesma concentração, tiveram seus valores de pH ajustados para 9,0. A seguir, à solução de NaCl foi adicionada uma certa quantidade de ácido clorídrico. O pH resultante foi 8,0. Igual quantidade do ácido foi adicionada à solução de ácido láctico. Qual será o valor do pH dessa solução?
5. Praticantes de atividade física frequentemente responsabilizam o ácido láctico pelas dores musculares, câimbra e fadiga derivadas do excesso de treinamento. Existe ácido láctico no organismo, cujo plasma tem pH 7,4?

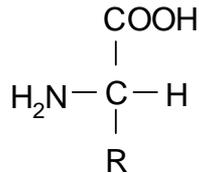
ESTRUTURA E COMPORTAMENTO ÁCIDO-BÁSICO DE AMINOÁCIDOS

OBJETIVOS PARA ESTUDO

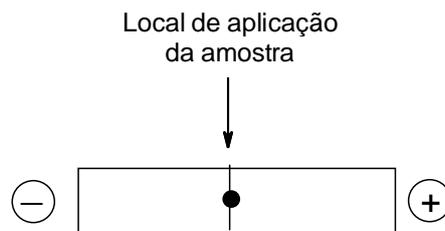
- O que caracteriza estruturalmente um aminoácido que faz parte de proteínas? Definir carbono alfa.
- O que caracteriza os aminoácidos ácidos, básicos, apolares e polares sem carga?
- Escrever as formas iônicas predominantes da glicina e suas cargas líquidas em pH 1; pH 2,35; pH 7,0; pH 9,78 e pH 12. Os valores de pK_a dos grupos ionizáveis podem ser obtidos na Tabela 2.1 (Capítulo 2) do livro Bioquímica Básica.
- Verificar se as afirmações a seguir são verdadeiras ou falsas.
 - Somente em valores de pH muito altos ou muito baixos a forma não ionizada de um aminoácido pode predominar.
 - Em pH maior que o pK_a de um grupo ionizável, mais da metade desses grupos estará dissociada.

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

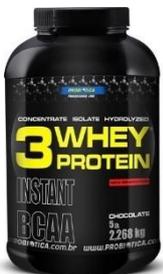
1. A estrutura abaixo aparece em muitos textos como fórmula geral de aminoácidos. As carboxilas de diferentes aminoácidos têm valores de pKa variando de 1,8 a 2,5 e os grupos amino têm pKa entre 8,7 e 10,7. Existem valores de pH em que a fórmula abaixo representa a forma predominante?



2. Uma amostra de uma solução de glutamato e lisina foi submetida à eletroforese em pH 7,0. Qual seria o resultado da eletroforese?



ESTRUTURA DE PROTEÍNAS



Muitos praticantes de atividade física utilizam dois “suplementos alimentares”, *whey protein* (proteína do soro do leite) e BCAA (sigla em inglês de aminoácidos de cadeia lateral ramificada), com o intuito de ganhar massa muscular. Qual é sua opinião sobre esta prática?

Será que sua opinião será mantida ao final deste capítulo?



OBJETIVOS PARA ESTUDO

Para este Capítulo, além dos livros texto, usar o software.

Estudo interativo da estrutura de proteínas, que pode ser acessado no seguinte endereço:

https://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc_uploads/materiais/versaoOnline/versaoOnline247_pt/est_prot_v.3.0.0/programa/menu/index.html (ir em Iniciar)

1. Os aminoácidos componentes de um tripeptídeo têm, quando isolados, um total de oito grupos ionizáveis. Quantos grupos ionizáveis tem o tripeptídeo?
2. A cadeia polipeptídica de uma proteína é sempre linear ou pode apresentar ramificações?
[A ligação peptídica é formada entre um grupo α -carboxila e um grupo α -amino. Portanto, para responder à questão é imprescindível saber o que é um grupo α -]
3. Examinando a fórmula do glutamato é possível concluir que esse aminoácido pode formar 3 ligações peptídicas: duas com as carboxilas e uma com o grupo amino. Certo?
4. Duas proteínas diferentes podem ter a mesma estrutura primária?
5. As estruturas regulares secundárias das proteínas globulares – alfa hélice e conformação beta – seriam mantidas em temperaturas incompatíveis com a formação de ligações de hidrogênio?
6. Indicar as interações que mantêm a estrutura terciária das proteínas globulares e dar exemplos de aminoácidos que participam dessas interações.
7. Em que diferem as ligações de hidrogênio das estruturas secundária e terciária?
8. Definir estrutura quaternária de proteínas.
9. Diferenciar proteína de polipeptídeo.
10. Todas as proteínas têm estrutura primária, secundária, terciária e quaternária. Certo?
11. Definir ponto isoelétrico (pI) de proteínas. O que determina que proteínas diferentes tenham pontos isoelétricos diferentes?
12. Verificar a posição dos grupos polares e apolares dos aminoácidos de uma proteína em solução aquosa.
13. A clara do ovo, com alto conteúdo da proteína ovalbumina, muda de aspecto quando fervida. A caseína, uma proteína presente no leite, precipita quando ele é tratado com limão ou vinagre. Que interações são afetadas pelos tratamentos? As propriedades nutricionais da clara de ovo e do leite são afetadas pelos tratamentos?

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

Problemas: 6, 8, 11, 12, 13 (p. 333 do livro Bioquímica Básica).

ENZIMAS

Videoaula *Enzimas* <https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=16717>

Videoaula *Cinética Enzimática* <https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=17015>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Estudar o software **A cinética da reação enzimática**

<https://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/visualizarMaterial.php?idMaterial=527#.Yulbw73MKM8>

Responder as questões seguintes

Classificar as afirmações abaixo como verdadeiras ou falsas.

- a. Sempre que o número de moléculas de substrato é maior que o número de moléculas de enzimas, todas as moléculas de enzimas estão ligadas a moléculas de substrato.
- b. A velocidade da reação é proporcional à concentração de substrato.
- c. A quantidade de produto formado depende do tempo da reação.

2. A velocidade de uma reação química $A \rightarrow B$, não catalisada, é dada pela equação:

$$v = k [A]$$

Como medir experimentalmente essa velocidade? O que será mais rigoroso: usar tempos curtos ou longos?

3. Definir *velocidade inicial de reação*.
4. Definir *sítio ativo*. Podem pertencer ao sítio ativo de uma enzima cadeias laterais de aminoácidos distantes uns dos outros na estrutura primária?
5. A ligação de uma enzima ao seu substrato é uma reação irreversível?
6. Escrever a equação da velocidade da formação de P a partir de ES.
7. Qual é a etapa limitante da velocidade de transformação de S em P?
8. Fazer o gráfico da velocidade da reação $S \rightarrow P$, catalisada enzimaticamente, em função da concentração de S. Descrever os procedimentos experimentais que levariam à obtenção dos dados para a construção do gráfico.
9. Analisando o gráfico do item 8, verificar, em cada trecho da curva, as concentrações de enzima livre, substrato e complexo ES.
10. A constante de Michaelis-Menten (K_M) deve ser expressa em unidades de tempo, de velocidade ou de concentração?
11. Pode-se afirmar que, se o valor de K_M para o substrato A é maior do que para o substrato B, a enzima tem maior afinidade por A?

12. Fazer o gráfico da velocidade de uma reação enzimática em função:

- da concentração de enzima;
- da temperatura;
- do pH.

Descrever os procedimentos experimentais que levariam à obtenção dos dados para a construção destes gráficos. Justificar a forma dos gráficos.

13. Fazer o gráfico $v_0 \times [S]$ para concentrações E e 2E de enzima.

14. Inibidores - aula expositiva.

Os esquemas a seguir representam reações sem inibidores e com dois tipos de inibidor.

Reação enzimática sem inibidor

Como a transformação de ES em P é muito mais lenta que as outras duas reações componentes do sistema, estabelece-se um equilíbrio entre enzima e substrato e o complexo enzima-substrato. Assim o K_m , que quantifica a afinidade da enzima pelo substrato e é definido como $k_2 + k_3/k_1$ pode ser representado por k_2/k_1 .

Enzima e Substrato sem inibidor



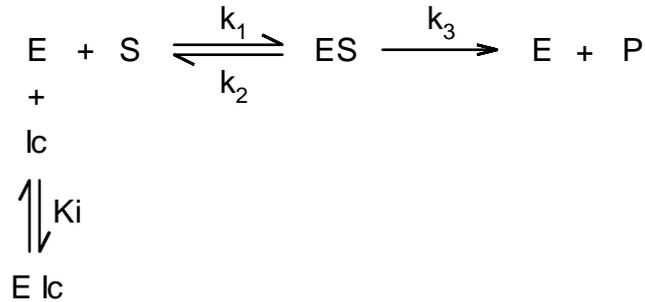
$E_{\text{total}} = \text{Enzima livre (E)} + \text{Complexo Enzima-Substrato (ES)}$

$E_{\text{total}} = E + ES$

Reação enzimática na presença de inibidor competitivo

Estabelecem-se as seguintes reações mostradas no esquema. O inibidor é chamado Competitivo porque interage com a enzima no mesmo local que o substrato. Desse modo a enzima ou liga o substrato ou liga o inibidor. Aumentando a concentração de substrato o equilíbrio é deslocado para a formação do complexo ES e menos moléculas de enzimas estão livres para interagir com o inibidor. Desse modo, com o aumento da concentração de substrato a inibição diminui, uma porcentagem cada vez menor de enzimas fica inibida. A inibição competitiva pode até ser anulada em altas concentrações de substrato.

Enzima, Substrato e Inibidor Competitivo



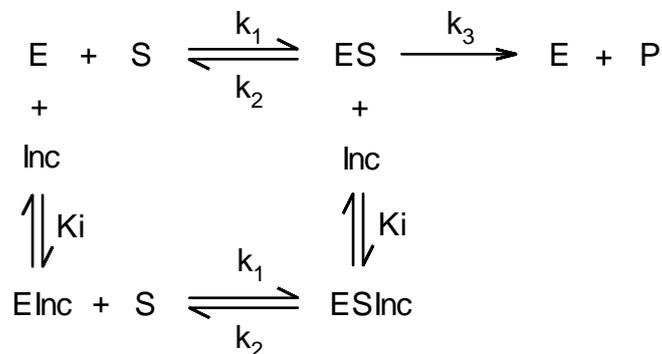
E total = Enzima livre (E) + Complexo Enzima-Substrato (ES)
 + Complexo Enzima-Inibidor competitivo (E_{Ic})

$$E_{\text{total}} = E + ES + E_{Ic}$$

Reação enzimática na presença de um inibidor não competitivo

O inibidor não competitivo interage com a enzima em um local diferente do sítio ativo. Além disso, a ligação do inibidor não competitivo não afeta o modo com que a enzima interage com o substrato, ou seja, não altera a afinidade da enzima pelo substrato. A enzima pode ligar o inibidor com a mesma intensidade (afinidade) estando ela livre (E) ou ligada ao substrato (ES). Como a presença de substrato não altera a ligação da enzima ao inibidor, a concentração de substrato nesse caso não afeta a porcentagem de enzimas que está inibida quando é adicionada uma determinada concentração de inibidor.

Enzima, Substrato e Inibidor Não Competitivo



E total = Enzima livre (E) + Complexo Enzima-Substrato (ES) + Complexo Enzima-Inibidor Não Competitivo (E_{INC}) + Complexo Enzima-Substrato-Inibidor Não Competitivo (ES_{INC})

$$E_{\text{total}} = E + ES + E_{INC} + ES_{INC}$$

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

Problemas: 9, 10, 11, 12, 13 e 14 (p. 338).

INTRODUÇÃO AO METABOLISMO

Papel da adenosina trifosfato – o ATP

Obtenção de ATP

Os animais dispõem de três processos para a obtenção de ATP, um **aeróbio** (1) e dois **anaeróbios** (2, 3):

1. Fosforilação de ADP, ou seja, ligação de um grupo fosfato ao ADP, acoplada à oxidação de nutrientes por O₂ (Mapa I, página 33). Por este processo, as células aeróbias, que constituem a maioria das células do organismo humano, obtêm mais de 90% do seu ATP.



2. Fosforilação de ADP por transferência de um grupo fosfato da fosfocreatina, que se converte em creatina. Usado especialmente em fibras musculares. Como o conteúdo celular de fosfocreatina é reduzido, a produção de ATP por este processo é muito limitada.



3. Fosforilação de ADP associada à conversão de glicose a lactato, sem participação de O₂. É o processo usado pelas células anaeróbias, como hemácias.



Além desses processos de obtenção de ATP, existe outro, com características especiais: a fotossíntese, encontrada nos vegetais superiores, em algas e em alguns tipos de bactérias.

Por que o ATP é imprescindível? Para quê é utilizado?

O ATP tem várias funções importantes: é um nucleotídeo incorporado no RNA, participa da neurotransmissão, da modulação de enzimas alostéricas e tem atuação termodinâmica em processos que não ocorrem sem sua participação. Esta última função será tratada a seguir.

Responda aos itens 1a a 1h e depois verifique se suas respostas estão corretas.

1. Identificar, entre os processos seguintes, aqueles que só podem ocorrer com a participação do ATP.
 - a. Transporte de íons ou moléculas de um compartimento onde estão mais concentrados para outro, com concentração menor.
 - b. Manutenção das concentrações intra e extracelulares de íons. [Consultar a tabela seguinte, com valores de concentração em miliequivalentes por litro (mEq/L)]

Substância	Plasma	Intracelular
Sódio (Na ⁺)	142	15
Potássio (K ⁺)	5	150
Cálcio (Ca ²⁺)	5	2
Magnésio (Mg ²⁺)	2	27
Cloro (Cl ⁻)	105	1
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	24	10
Fosfato (PO ₄ ⁻³)	2	100
Sulfato (SO ₄ ⁻²)	1	20

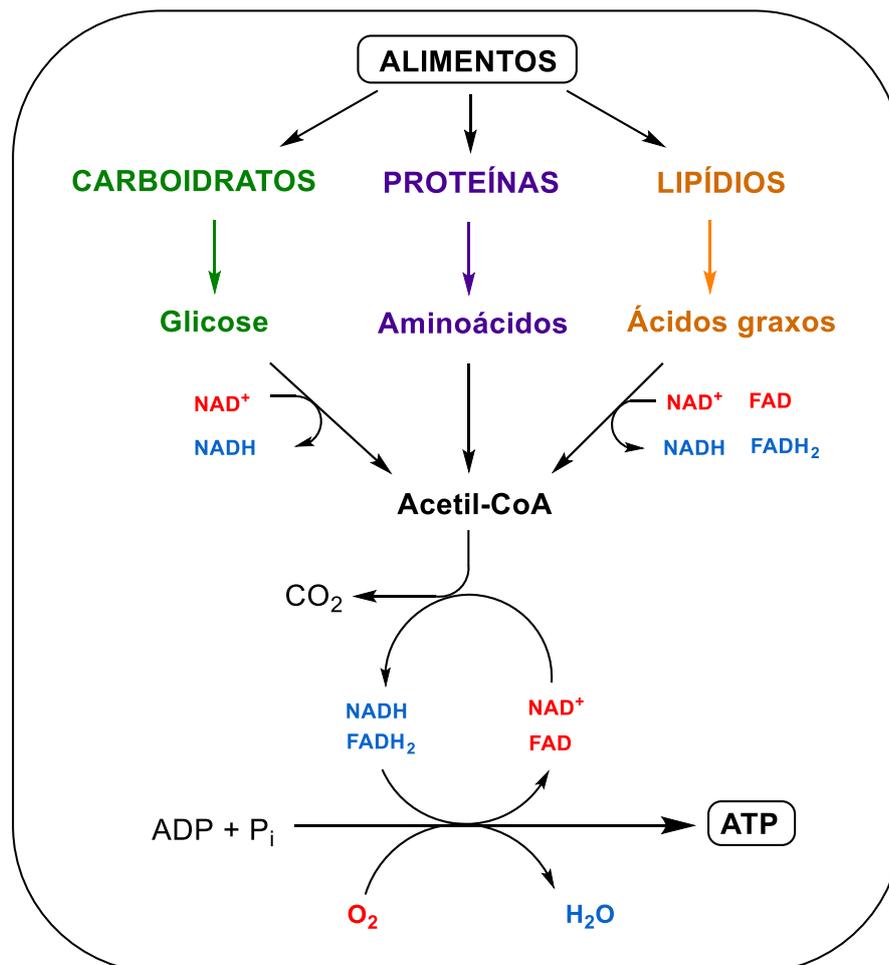
- c. Conversão de uma proteína em aminoácidos no trato digestório.
- d. Síntese intracelular de proteínas.
- e. Digestão do amido (polímero de glicose).
- f. Síntese hepática de glicogênio (polímero de glicose).
- g. Contração muscular.
- h. Síntese de glicose, de lipídios, de DNA e RNA.

Respostas corretas:

Somente com ATP			
a.	Não	e.	Não
b.	Sim	f.	Sim
c.	Não	g.	Sim
d.	Sim	h.	Sim

- Generalizando, qual é a função do ATP nos processos referidos no item 1b?
- Generalizando, qual é a função do ATP nos processos referidos nos itens 1d, 1f e 1h?
- Por que as células sem ATP não são viáveis?

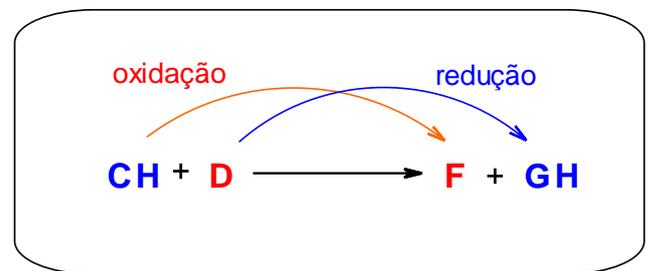
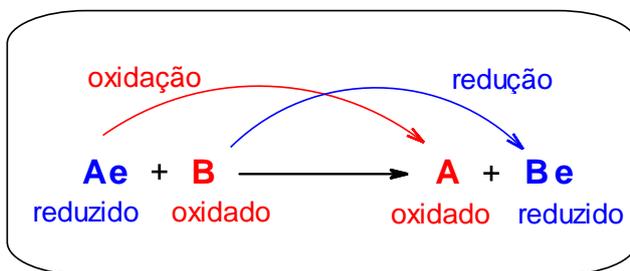
OBTENÇÃO AERÓBIA DE ATP



MAPA I: DEGRADAÇÃO (OXIDAÇÃO) DE ALIMENTOS
A seta horizontal representa a cadeia respiratória

Oxidação e redução

Oxidar é retirar elétrons de um composto. O composto que perdeu elétrons fica oxidado. Reduzir é doar elétrons para um composto. O composto que recebeu elétrons fica reduzido. Nas reações de oxirredução, há transferência de elétrons de um composto para outro, de modo que o composto que inicia a reação na forma oxidada é reduzido e o que inicia a reação na forma reduzida é oxidado. Em muitas reações biológicas, a retirada ou doação de elétrons é feita juntamente com a retirada ou doação de prótons. Portanto, são retirados ou adicionados átomos de hidrogênio.



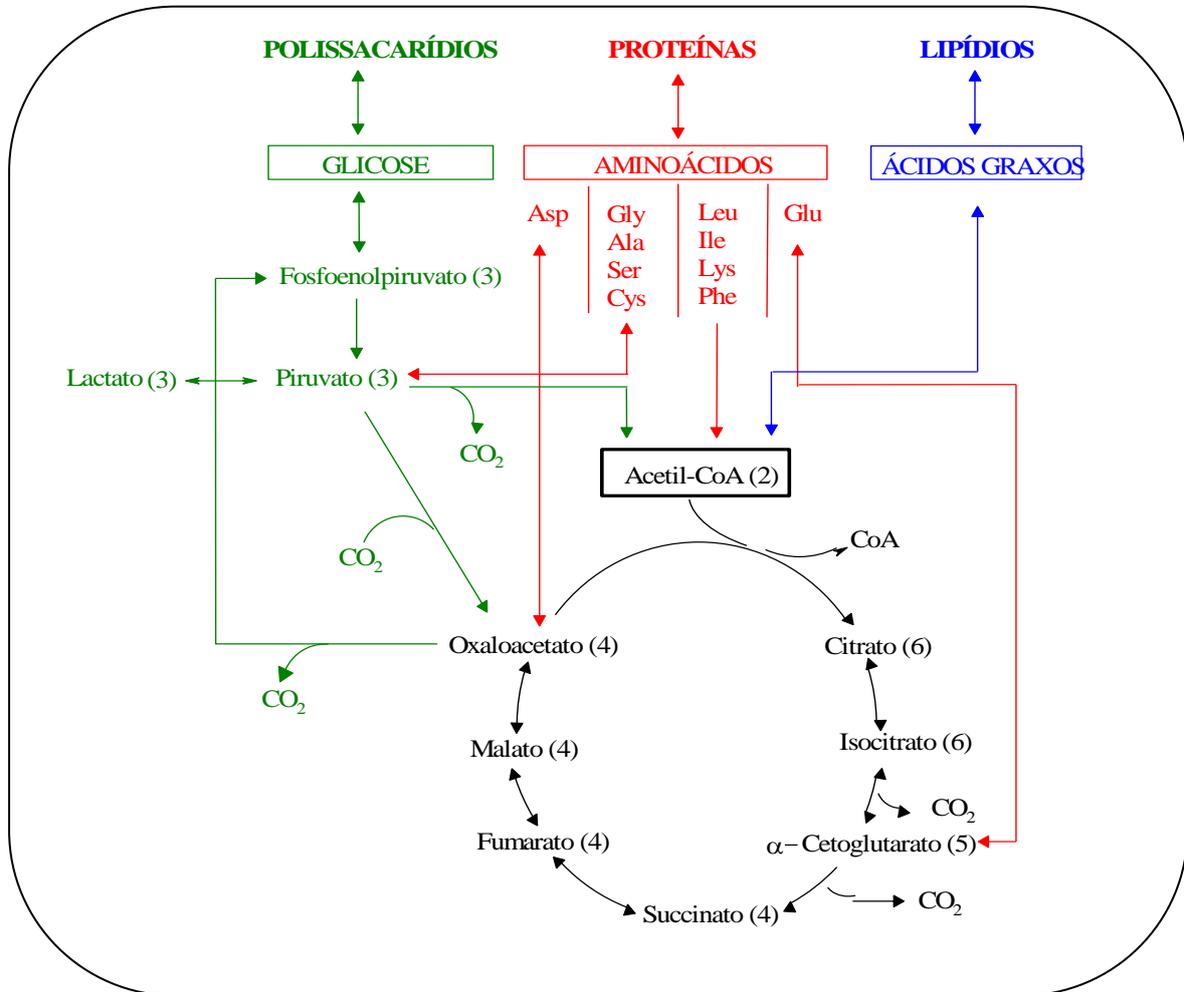
As questões seguintes (1 a 4) devem ser respondidas com base no Mapa I

1. Examinar as estruturas de NAD⁺ e FAD, definindo nucleotídeo e a diferença das formas oxidadas e reduzidas dessas coenzimas.
2. Qual a finalidade biológica dos processos representados no mapa?
3. Discutir as seguintes afirmações:
 - a. Obtém-se energia dos alimentos oxidando-os.
 - b. A oxidação biológica consiste na retirada de hidrogênio (2H) do substrato.
 - c. Analisar a função das coenzimas (NAD⁺/NADH e FAD/FADH₂) e do oxigênio na oxidação dos alimentos.
 - d. Uma parte da energia derivada da oxidação dos alimentos é usada para sintetizar um composto rico em energia (ATP).
 - e. A única função dos alimentos é fornecer energia.
4. Qual o destino dos átomos de carbono presentes nos macronutrientes quando eles sofrem metabolismo degradativo?
5. Resuma: por que é necessário alimentar-se e respirar?

INTERCONVERSÃO DE MACRONUTRIENTES

Roteiro para a Videoaula *Introdução ao metabolismo*

<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=16007> (Assistir, especialmente, a partir de 30').



MAPA II: INTERCONVERSÃO DE MACRONUTRIENTES

Esquema simplificado do metabolismo dos macronutrientes. Os dez aminoácidos listados são representativos dos vinte aminoácidos proteicos. Entre parênteses está indicado o número de átomos de carbono daquele composto. Setas de ponta dupla (\longleftrightarrow) indicam reações químicas reversíveis. Por exemplo,

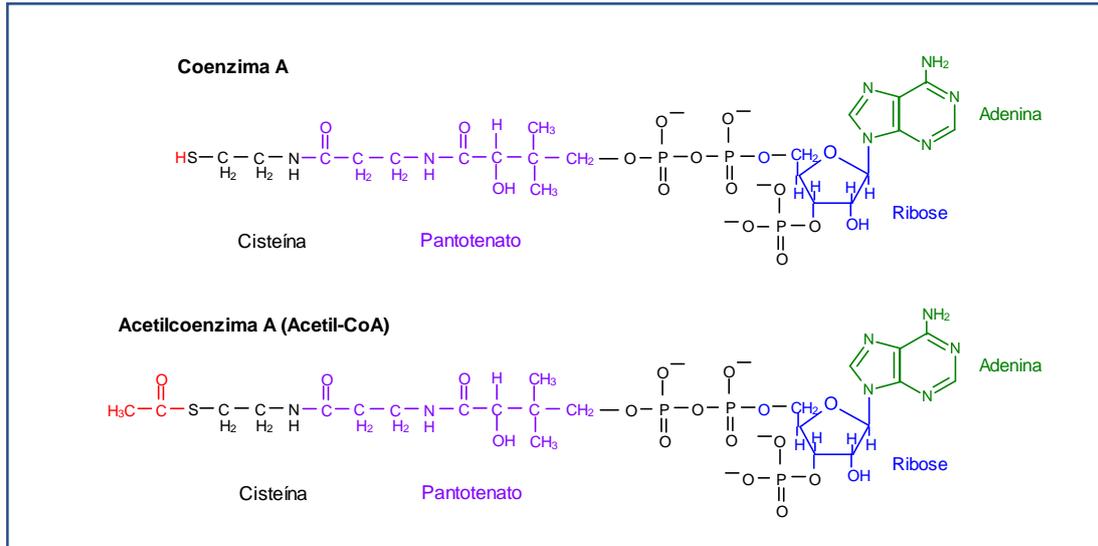


A reversibilidade da reação também é representada por semi-setas



Algumas reações são irreversíveis, como, por exemplo,





Verificar, nas figuras acima, a diferença entre coenzima A e acetil-CoA.

OBJETIVOS PARA ESTUDO

Um paciente com sobrepeso foi admitido a um hospital portando uma patologia que o impedia de alimentar-se por via oral. A equipe que o atendeu prescreveu a aplicação intravenosa de soro glicosado durante os dias do seu tratamento. O paciente, que pretendia perder algum peso, solicitou que o soro não fosse aplicado. Para julgar se o pedido do paciente podia ser atendido, resolva as questões de 1 a 5, consultando unicamente o Mapa II, que indica, entre parênteses, o número de átomos de carbono de alguns compostos.

1. Quais são as reações irreversíveis que aparecem no mapa?
2. Qual o primeiro composto comum à degradação de carboidratos, proteínas e lipídios?
3. Animais de laboratório foram alimentados com dietas contendo, como macronutrientes, carboidratos ou lipídios ou proteínas. Não havendo outras restrições na dieta, que grupo de animais sobreviveria? A sobrevivência depende de conseguir obter os dois macronutrientes ausentes da dieta a partir daquele fornecido. Para responder, verifique se é possível converter

	S	N		S	N
a. glicose em ácido graxo.			d. ácido graxo em glicose.		
b. glicose em proteína*.			e. proteína em ácido graxo.		
c. ácido graxo em proteína.			f. proteína em glicose.		

*Para sintetizar uma proteína são necessários todos os aminoácidos.

Indicar no mapa a via utilizada para cada conversão.

4. Complete o esquema seguinte indicando com setas as conversões possíveis.



5. O organismo tem reservas de carboidratos (no fígado e músculos, na forma de glicogênio) e de lipídios (no tecido adiposo). Alguns tecidos (nervoso, por exemplo) e células (hemácias) obtêm ATP exclusivamente a partir de glicose. Como é possível garantir a sobrevivência das células glicose dependentes quando as reservas de glicogênio tornam-se insuficientes para manter a glicemia?

ESTRUTURA DE CARBOIDRATOS

1. Definir carboidratos.
2. Definir aldoses e cetoses. O gliceraldeído e a di-hidroxiacetona são carboidratos?
3. Classificar a glicose e a frutose quanto ao grupo funcional apresentado e quanto ao número de carbonos.

OBTENÇÃO ANAERÓBIA DE ATP – GLICÓLISE

Videoaula – Glicólise e formação de acetil-CoA.

<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=18614>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

Os objetivos de números 1 a 12 devem ser respondidos utilizando apenas o mapa da glicólise, sem consulta a livros.

1. Localize a Glicólise no Mapa II. É a via que vai de glicose a lactato.
2. Indicar as reações irreversíveis da glicólise.
3. Quantas moléculas de lactato se formam a partir de uma molécula de glicose?
4. Que hexose dá origem a trioses?
5. Indicar as reações de oxidação-redução da glicólise (são as reações em que participam as coenzimas de oxidação-redução).
6. A concentração de NAD^+ nas hemácias é da ordem de 10^{-5} M. Se a disponibilidade de glicose não for limitante, é possível estimar a quantidade de lactato que pode ser formada?
7. Suponha que uma hemácia, contendo uma só molécula de NAD^+ , receba 100 moléculas de glicose. Depois de algum tempo, quantas moléculas de ATP seriam produzidas? No final deste tempo, quantas moléculas de NAD^+ haveria na hemácia? Que outro composto seria produzido e quantas moléculas dele existiriam?
8. Identificar as reações da glicólise catalisadas pelas seguintes enzimas:
a) quinase b) mutase c) isomerase d) aldolase e) desidrogenase
[A descrição do tipo de reação catalisada por diferentes classes de enzimas está na página seguinte]
9. Considerando o número de mols de ATP consumidos e formados, estabelecer o saldo final de ATP obtido pela conversão de um mol de glicose a lactato pela via glicolítica.
10. Qual a quantidade de energia que a célula armazena pela degradação de um mol de glicose pela via glicolítica? Lembrar que:



11. O valor da conversão de um mol de glicose a lactato é $\Delta G^\circ = - 197 \text{ kJ/mol}$. Que porcentual deste valor é armazenado como ATP pelas células ao fazer essa transformação?
12. Indicar a função da via glicolítica.

ALGUNS TIPOS DE ENZIMAS

Quinases: Catalisam a transferência de um grupo fosfato de um composto de alta energia (em geral ATP) para um aceptor.

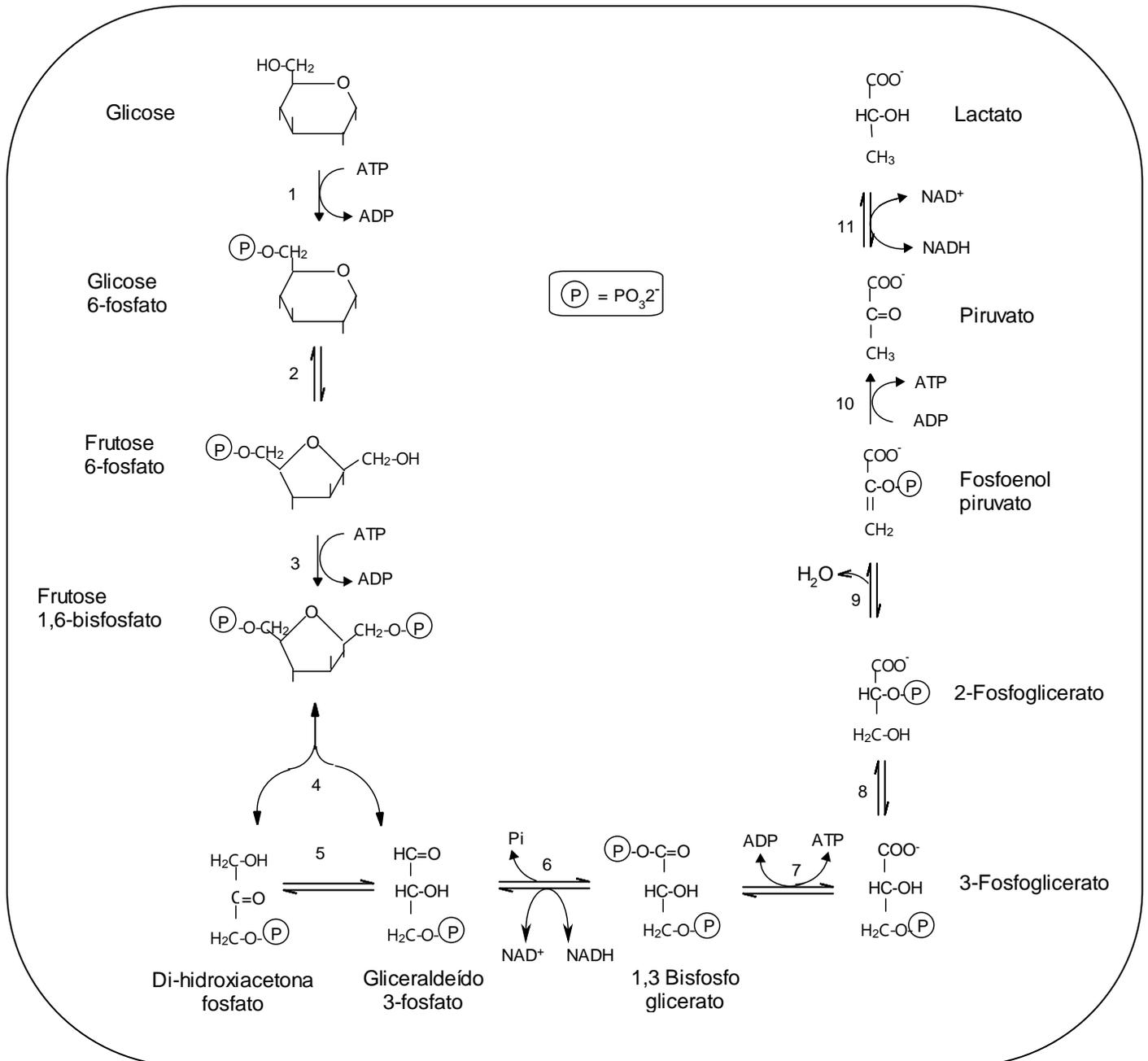
Isomerases: Catalisam reações de isomerização.

Mutases: Isomerases que catalisam a transferência de grupos fosfatos de uma posição para outra, na mesma molécula.

Desidrogenases: Catalisam reações de oxidação-redução, por transferência de hidrogênio do substrato para uma coenzima, geralmente NAD^+ ou FAD . Estas reações, na maior parte dos casos, são reversíveis.

Aldolases: Cindem açúcares fosforilados, dando origem a di-hidroxiacetona fosfato e a outro açúcar, com três átomos de carbono a menos que o substrato original.

Fosfatases: Catalisam reações de hidrólise de ésteres de fosfato.

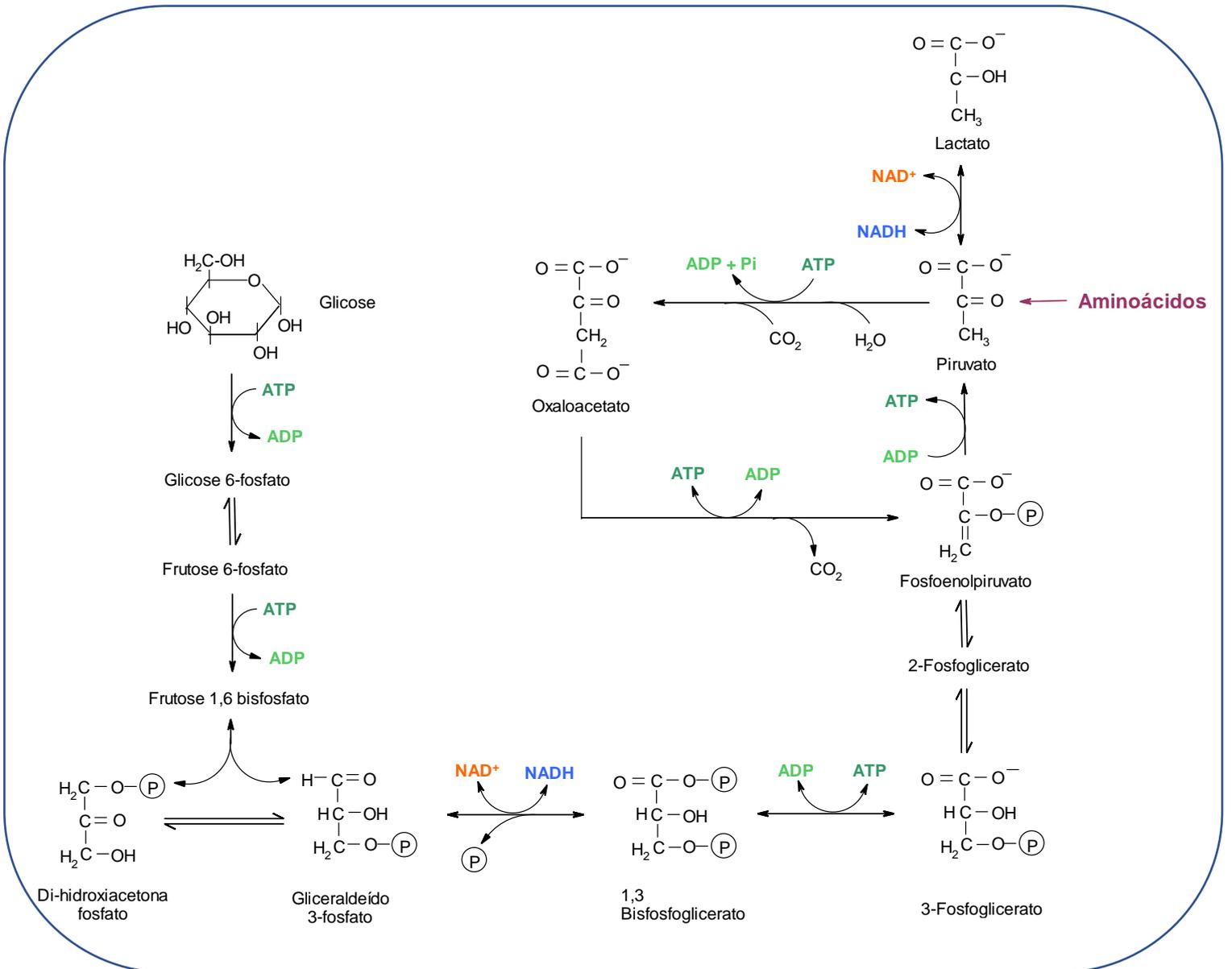


Glicólise ou Via Glicolítica

GLICONEOGÊNESE

Roteiro para a Videoaula – Gliconeogênese.

<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=18780>



Mapa simplificado da Glicólise e da Gliconeogênese

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Alguns “tecidos” e células só utilizam glicose como fonte de energia: tecido nervoso central (120 g/dia) e hemácias (36 g/dia). Outros tecidos ou células têm poucas mitocôndrias e também dependem de glicose: músculos brancos, medula renal, cristalino, córnea e retina, testículos. Em razão dessa necessidade, a concentração sanguínea de glicose (glicemia) deve ser mantida dentro de um intervalo pequeno.
Quais seriam as consequências da diminuição da glicemia?
2. É possível converter lactato em glicose por uma via metabólica chamada *gliconeogênese*. Como é possível esta transformação se há reações irreversíveis na glicólise? Todos os tecidos operam esta conversão? Que outros compostos podem ser convertidos em glicose pela gliconeogênese?
3. Verificar a sequência de reações que permite a conversão de piruvato em glicose. Comparar as reações irreversíveis da glicólise com as reações que as substituem quanto aos reagentes, produtos e enzimas.
4. Qual é o saldo em ATP da conversão de piruvato em glicose?
5. Indicar a localização celular das enzimas da via glicolítica e da gliconeogênese.
6. Efetadores alostéricos (fígado):

	Positivo	Negativos
Fosfofrutoquinase 1	Frutose 2,6 bisfosfato	ATP - Citrato
Frutose 1,6 bisfosfatase	—	Frutose 2,6 bisfosfato

A frutose 2,6 bisfosfato é formada a partir da frutose 6-fosfato pela reação abaixo:



Essa reação é catalisada pela fosfofrutoquinase 2, uma enzima que possui dois domínios, um com atividade de quinase e outro com atividade de fosfatase.

A frutose 2,6 bisfosfato não segue nenhuma via; seu destino é voltar a se transformar em frutose 6-fosfato por ação do domínio fosfatase, como mostrado abaixo



A função da frutose 2,6 bisfosfato é ser efetador alostérico, como mostrado no objetivo 7.

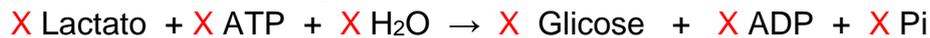
7. A concentração de frutose 2,6 bisfosfato nos hepatócitos varia com a disponibilidade plasmática de glicose: é pequena no jejum e alta após as refeições.

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Complete o balanço energético seguinte, substituindo X por números.



2. Complete o balanço energético seguinte, substituindo X por números.



3. Qual é a vantagem da gliconeogênese para o organismo?

4. Qual a origem do lactato usado na gliconeogênese?

5. Problemas 4 (p. 341).

6. Problemas 5, 6 e 9 (p. 341 e 342).

7. Uma determinada espécie de bactérias multiplica-se, em anaerobiose, em um meio contendo, além de íons (NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc) apenas glicose como fonte de carbono. Para essa cultura, é verdadeira a razão 2 ATP produzidos por molécula de glicose consumida?

DEGRADAÇÃO DE TRIACILGLICERÓIS

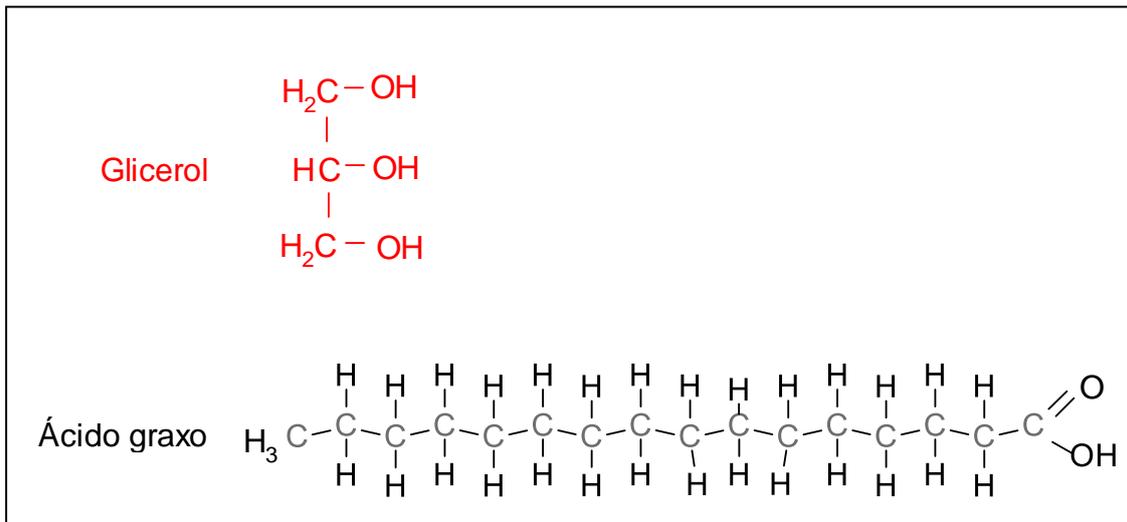
CICLO DE LYNEN OU β -OXIDAÇÃO

A degradação de glicose pela via glicolítica origina piruvato que, em condições aeróbias, converte-se em acetil-coenzima A. Por uma via diferente, os ácidos graxos [o mesmo que ácidos carboxílicos], principais componentes da reserva de triacilgliceróis presente no tecido adiposo, também são convertidos em acetil-CoA.

A seguir são apresentadas algumas características estruturais dos ácidos graxos e dos triacilgliceróis, também chamados de triglicerídios.

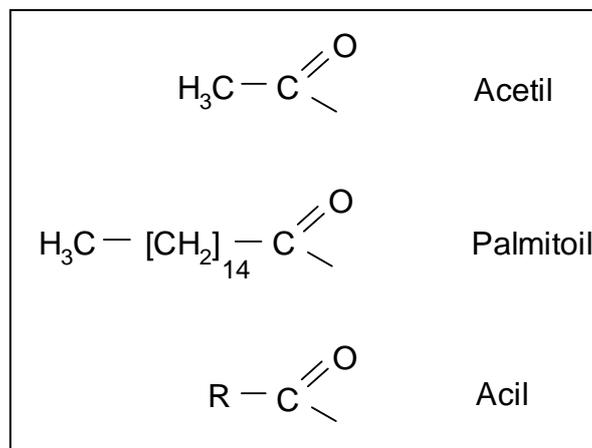
Componentes dos triacilgliceróis

Um triacilglicerol é um composto formado pela ligação do glicerol a três ácidos graxos. Ácidos graxos são ácidos carboxílicos de cadeia longa.



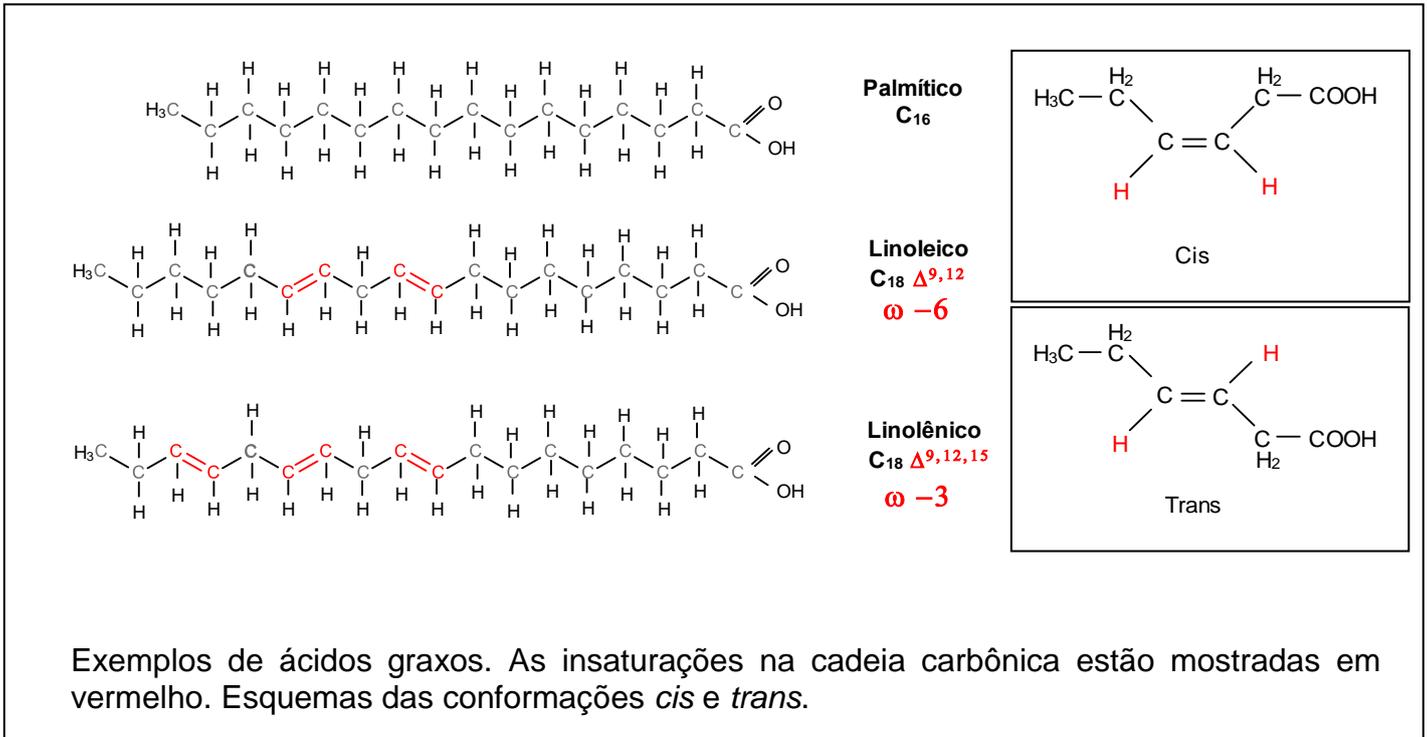
Estrutura do glicerol e do ácido palmítico, um ácido graxo comum.

A designação *acil* é uma generalização para os radicais dos ácidos graxos, sem indicar o número de átomos de carbono da cadeia, como mostra a figura seguinte. Nela estão incluídos o radical acetil (com dois átomos de carbono), o palmitoil (com 16 átomos de carbono e um dos ácidos graxos frequentes na composição dos triacilgliceróis) e o radical genérico acil.



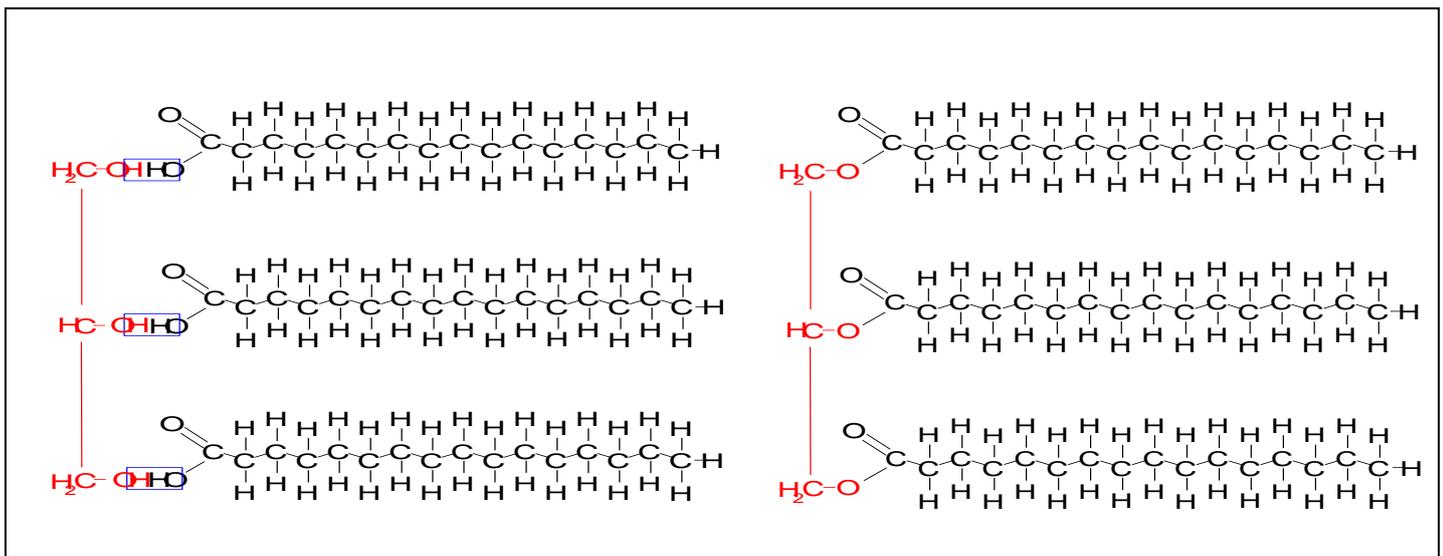
Exemplos de grupos acil.

Nomenclatura e conformações de ácidos graxos



Estrutura de triacilgliceróis

Um triacilglicerol é formado pela ligação de três moléculas de ácidos graxos a uma molécula de glicerol, com liberação de três moléculas de H₂O:



Videoaula *Catabolismo de lipídios*

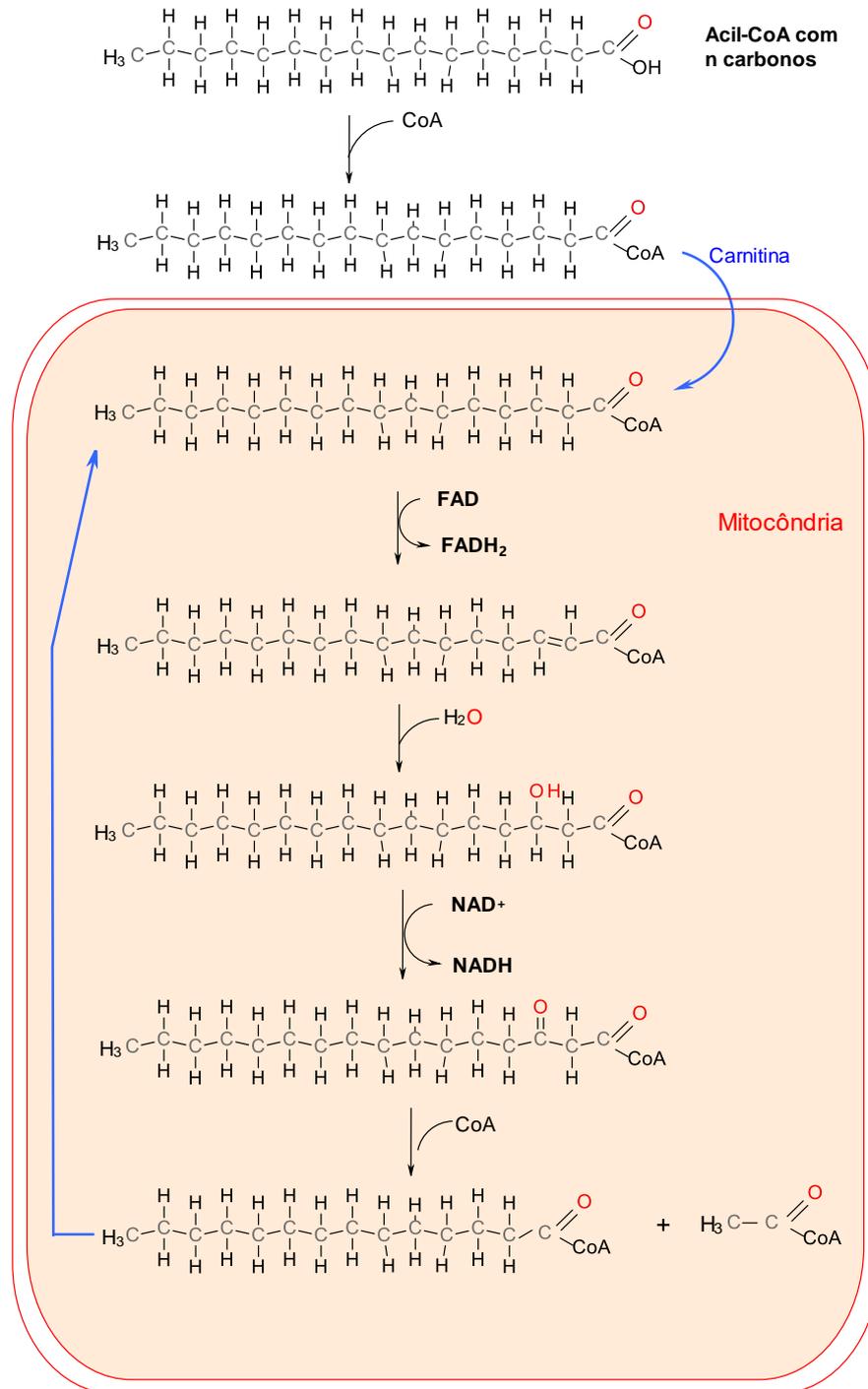
<https://www.youtube.com/watch?v=wxmmX5d5LzU>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Definir *ácidos graxos*. Definir ácidos graxos ω -3 e ω -6. Definir triacilglicerol.
2. A lipase, presente nos adipócitos, catalisa a hidrólise dos triacilgliceróis, separando os ácidos graxos do glicerol pela introdução de moléculas de água.

O glicerol, solúvel em água, pode ser transportado livre pelo sangue. Os ácidos graxos são insolúveis e, para o seu transporte, são associados à albumina plasmática.

3. Em que composto se convertem os ácidos graxos quando são metabolizados? [consultar o Mapa II].
4. Citar a localização celular do Ciclo de Lynen ou beta-oxidação.
5. É possível haver oxidação de um ácido graxo pelo ciclo de Lynen se a célula não dispuser de carnitina?
6. Verificar se o Ciclo de Lynen ou β -oxidação:
 - a. usa ou produz coenzimas reduzidas.
 - b. pode ser feito em anaerobiose.
7. Por que o ciclo de Lynen é também chamado ciclo da β -oxidação?
8. Examinando os Mapas I e II, verificar o destino metabólico das moléculas de NADH, FADH₂ e acetil-CoA.
9. Por que hemácias e tecido nervoso não oxidam ácidos graxos?



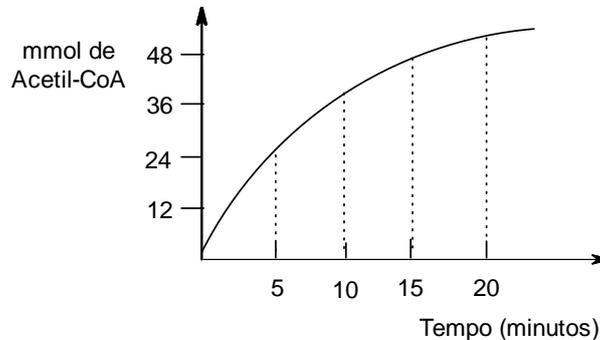
Mapa metabólico simplificado do Ciclo de Lynen, ou Ciclo da β -Oxidação

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Uma preparação de células hepáticas foi incubada com palmitoil-CoA, em aerobiose, na presença de um inibidor do ciclo de Krebs. Obtiveram-se os resultados apresentados no

gráfico seguinte. Esquematizar no mesmo gráfico os resultados que seriam obtidos se a incubação tivesse sido feita

- na ausência de oxigênio.
- sem o inibidor do ciclo de Krebs.



- A suplementação com carnitina deve ser eficaz no tratamento da obesidade?
- Se houver degradação completa de uma molécula de ácido palmítico (16 carbonos), pelo ciclo de Lynen, quantas moléculas de NADH e de FADH₂ serão formadas?

CICLO DE KREBS

Videoaula Ciclo de Krebs

A partir do tempo 9:00'

<https://www.youtube.com/watch?v=OTJVjKwCwaQ>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

- As reações irreversíveis do ciclo de Krebs são as catalisadas por citrato sintase e α -cetoglutarato desidrogenase.
- Em um tubo de ensaio contendo somente enzimas e coenzimas, é possível degradar, pelo ciclo de Krebs,
 - glicose na ausência de aminoácidos e ácidos graxos?
 - aminoácidos na ausência de glicose e ácidos graxos?
 - ácidos graxos na ausência de glicose e aminoácidos?
 [Consultar o Mapa II]
- Que compostos são necessários para que ocorram todas as reações do ciclo de Krebs, ou seja, para que o oxaloacetato usado na primeira reação seja regenerado?
- Qual é o número mínimo de moléculas de oxaloacetato necessárias para degradar 100 moléculas de acetil-CoA no Ciclo de Krebs, se outros compostos não forem limitantes? Ao

final da degradação, que compostos teriam sido formados e em que quantidades?

5. Verificar se é possível a ocorrência do ciclo de Krebs adicionando-se a um tubo que contém as enzimas e coenzimas das reações do ciclo:
- acetil-CoA
 - oxaloacetato
 - acetil-CoA + oxaloacetato
 - acetil-CoA + succinato

Em cada caso, que porcentual do composto adicionado estará presente no final da reação?

6. Mostrar como a atividade da piruvato carboxilase interfere na velocidade do ciclo de Krebs. Como é regulada essa atividade?
7. Descrever o funcionamento do ciclo de Krebs em função dos efetadores alostéricos da isocitrato desidrogenase:

Positivo	Negativo
ADP	NADH

8. Que composto do ciclo de Krebs acumula-se quando a razão ATP/ADP é alta? E quando a razão NAD⁺/NADH é baixa?

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

- Que composto é oxidado no ciclo de Krebs? Que tipo de composto sofre redução?
- Escrever a equação da oxidação de acetil-CoA pelo ciclo de Krebs.
- Em 2006 ocorreu uma série de mortes de animais no Zoológico de São Paulo. O laudo da polícia civil indicou como causa o envenenamento por monofluoracetato de sódio. Um estudante de Biologia estranhou a conclusão porque o laudo toxicológico havia indicado a presença de fluorcitrato nos animais mortos. Há contradição entre os dois laudos?
 - Como a ingestão de monofluoacetato de sódio levou à produção de fluorcitrato?
 - Que enzima deve ser inibida por fluorcitrato?
 - A inibição deve ser competitiva ou não competitiva?
 - Afinal, por que morreram os animais?
- Uma espécie A de bactéria não sintetiza succinato desidrogenase nem o complexo α -cetoglutarato desidrogenase. Esta bactéria foi inoculada, em anaerobiose, em um meio de cultura contendo excesso de piruvato e outro composto, a partir do qual pode ser obtido ATP por vias que não devem ser levadas em consideração. Depois de algum tempo de incubação, verificou-se que as células excretaram fumarato e α -cetoglutarato no meio de cultura, na proporção de 2:1.

O experimento foi repetido com uma espécie B de bactéria, desprovida apenas de succinato desidrogenase. Verificou-se que as células excretavam fumarato e succinato na proporção de 3:1. Justificar esses dados.

5. Relacionar a velocidade da via glicolítica com a atividade da isocitrato desidrogenase.
6. Dietas ricas em carboidratos e/ou proteínas levam a um acúmulo de citrato. Por que?

CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS

Os processos a serem estudados neste capítulo constituem a etapa final da obtenção aeróbia de ATP. Compõem-se de duas etapas acopladas: (1) a oxidação das coenzimas reduzidas produzidas nas vias metabólicas degradativas e (2) o aproveitamento da energia derivada dessa oxidação para a ligação de um grupo fosfato ao ADP. Essas etapas estão representadas pela seta horizontal do Mapa I.

Videoaula Transporte de elétrons e Fosforilação oxidativa

<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=18435>

Software aconselhado para o estudo deste capítulo:

CTE (Cadeia de Transporte de Elétrons)

<https://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/visualizarMaterial.php?idMaterial=524>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Qual é a diferença entre potencial de redução (E) e potencial de redução padrão (E^0)?
2. Citar a localização celular da cadeia de transporte de elétrons.
3. Esquematizar a sequência dos transportadores de elétrons na cadeia respiratória.
4. A quantidade de oxigênio consumido pela cadeia de transporte de elétrons tem relação estequiométrica com a quantidade de NADH oxidado?
5. Citar 3 inibidores da cadeia de transporte de elétrons, indicando os complexos sobre os quais atuam. Qual seria o efeito da administração de excesso de cada um dos inibidores a uma célula aeróbia?
6. Na presença de malato e de antimicina A, qual seria o estado de oxidação (oxidado ou reduzido) de cada componente da cadeia de transporte de elétrons?
7. Em uma suspensão de mitocôndrias incubadas com malato e rotenona não foi detectado consumo de oxigênio. Por que? Em incubação semelhante, substituindo o malato por succinato, ocorreu consumo de oxigênio. Explicar este resultado. Que resultado haveria, nos dois casos, se a rotenona fosse substituída por cianeto ou por antimicina A?

Software recomendado: Consumo de Oxigênio por Mitocôndrias

<https://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/visualizarMaterial.php?idMaterial=17&idiomaMaterial=pt#.XwCX821KjIU>

FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Definir *fosforilação oxidativa*. Que composto está sendo *fosforilado*? Que composto está sendo *oxidado*?
2. Descrever a hipótese do acoplamento quimiosmótico para a fosforilação oxidativa.
3. Indicar o número de ATP sintetizados para cada NADH e FADH₂ oxidados.
4. Definir desacoplador e citar um exemplo. Qual seria o efeito da administração de um desacoplador em excesso a uma suspensão de hemácias e a uma suspensão de hepatócitos?
5. Definir inibidor de fosforilação oxidativa e citar um exemplo. A administração de oligomicina a ratos provocou um aumento do nível de lactato no plasma e na urina. Explicar esse fato.
6. Definir controle respiratório.
7. Definir fosforilação no nível do substrato e citar as reações onde ocorre essa fosforilação.
8. A membrana interna da mitocôndria é impermeável a ATP. Explicar como o ATP produzido na mitocôndria pode ser utilizado no citoplasma.

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

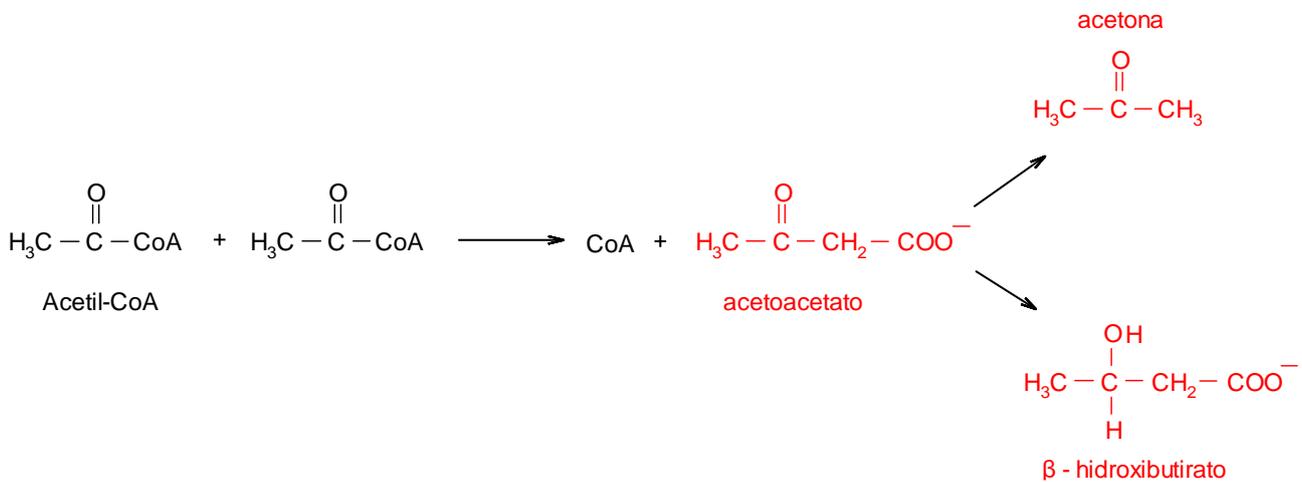
1. Por que o dinitrofenol acelera o consumo de oxigênio pela cadeia de transporte de elétrons?
2. Citar os efeitos na velocidade da cadeia de transporte de elétrons e da fosforilação de:
 - a. presença de CN⁻ ou CO.
 - b. carência de P_i.
 - c. carência de ADP.
 - d. presença de dinitrofenol (DNP).
 - e. carência de P_i e/ou ADP em presença de DNP.
 - f. presença de oligomicina.
 - g. presença de oligomicina + DNP.

3. Calcular o saldo de ATP na oxidação total de glicose
 - a. em condições normais.
 - b. em presença de dinitrofenol.
4. Calcular o saldo de ATP na oxidação total de ácido palmítico (16 carbonos)
 - a. em condições normais.
 - b. em presença de dinitrofenol.
5. Descrever o funcionamento do ciclo de Krebs e da via glicolítica em uma suspensão de células hepáticas na presença dos seguintes compostos:
 - a. antimicina - oligomicina - c. Dinitrofenol - d. antimicina + dinitrofenol - e. oligomicina + dinitrofenol.
6. O tratamento de uma suspensão de mitocôndrias com cianeto ou com oligomicina inibe tanto o consumo de oxigênio quanto a síntese de ATP. A adição de dinitrofenol restaura o consumo de oxigênio apenas em um dos casos e não tem efeito sobre a inibição da síntese de ATP. Explicar estes resultados.
7. Hemácia e tecido nervoso fazem fosforilação oxidativa?
8. Problemas 12 e 16 à p. 345.

CORPOS CETÔNICOS

Quando há degradação intensa de ácidos graxos e a concentração de oxaloacetato é pequena, a acetil-CoA proveniente do Ciclo de Lynen fica impedida de ser metabolizada no Ciclo de Krebs. O grande aumento da concentração de acetil-CoA promove sua condensação, segundo o processo representado de forma simplificada a seguir, gerando acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona.

Os compostos acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona são chamados, em conjunto, de *corpos cetônicos*.



OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Citar os compostos que, em conjunto, são chamados de corpos cetônicos e mostrar as condições em que são formados em concentração alta.
2. Como um paciente submetido a rigorosa restrição de carboidratos mantém a glicemia? Qual a consequência dessa dieta sobre a concentração de oxaloacetato hepático?
3. À semelhança do controle da excreção urinária de glicose pela utilização das glicofitas, é possível monitorar a excreção de corpos cetônicos. Todos os corpos cetônicos produzidos são excretados pela urina?
4. De que forma são aproveitados os corpos cetônicos não excretados?
5. Por que órgãos extra-hepáticos podem aproveitar os corpos cetônicos e o fígado, não?
6. Há consequências derivadas da produção excessiva de corpos cetônicos?

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Que órgão produz os corpos cetônicos? Por que outros órgãos não formam corpos cetônicos?
2. Um indivíduo com sobrepeso seguiu, durante algum tempo, uma dieta com rigorosa restrição de carboidratos.
 - a. Como foram “alimentados”, durante a dieta, o cérebro e as hemácias?
 - b. Qual a consequência dessa dieta sobre a concentração de oxaloacetato hepático?
 - c. Pode-se prever alguma consequência negativa da dieta?
3. Verificar em qual (quais) das seguintes condições haverá formação de corpos cetônicos:
 - a. dieta rica em carboidratos e normal nos demais componentes;
 - b. dieta rica em lipídios e normal nos demais componentes;
 - c. dieta rica em proteínas e normal nos demais componentes;
 - d. dieta normal em proteínas e lipídios e pobre em carboidratos;
 - e. jejum;
 - f. diabetes.

VIA DAS PENTOSSES FOSFATO

Videoaula *Via das pentoses fosfato*

<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=21660>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Esquematizar as duas reações de oxidação da via das pentoses, citando as enzimas e as coenzimas envolvidas nestas reações.
2. A via das pentoses é uma via oxidativa da glicose. Qual é o acceptor dos elétrons que deixam a glicose no processo? Essa via produz ATP?
3. Quais são os compostos principais produzidos pela via das pentoses? Para que são utilizados?
4. Em qual compartimento celular ocorre a via das pentoses? Quais são os compostos comuns à via das pentoses e à via glicolítica?

5. Citar tecidos em que ocorre a parte oxidativa da via das pentoses.
6. Citar o inibidor competitivo das desidrogenases da via das pentoses. Em que condições metabólicas a glicose segue a via glicolítica ou a via das pentoses?

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. O asbesto (amianto) é um inibidor da glicose 6-fosfato desidrogenase. É possível a conversão de glicose em ribose 5-fosfato na presença de asbesto? E na ausência de nicotinamida? Por quê?
2. Problemas 4, 5 e 6 da p. 346.

TRANSDUÇÃO DE SINAL

OBJETIVOS PARA ESTUDO

Software AMPc - Sinalização Intracelular

<https://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/visualizarMaterial.php?idMaterial=46#.XwdTnG1KjIU>

1. Estudar o texto seguinte.

A transdução de sinal é o processo que confere às células a capacidade de receber e processar estímulos recebidos do meio ambiente ou originados do próprio organismo, gerando respostas variadas que incidem sobre a atividade de enzimas, a expressão gênica e a transmissão do impulso nervoso. O circuito que integra este processo é composto do *sinal inicial*, do *receptor*, da *transdução propriamente dita*, que consiste na transformação do estímulo em um composto químico, e da *resposta*. A transdução, ou seja, a transformação de um estímulo determinado (físico ou químico) processa-se no nível da membrana plasmática, onde se situam, na maioria dos casos, os receptores.

Os *receptores* são geralmente proteínas integrais da membrana celular, portanto com domínios nas porções externa e interna da membrana, que transmitem a informação recebida do exterior para o meio intracelular, sem que o estímulo inicial penetre na célula. Os receptores são específicos para cada estímulo e, quando o sinal é um composto químico, guarda com ele a mesma relação de uma enzima com seu substrato. Muitos receptores são compostos por proteínas transmembrânicas com sete hélices, referidas como 7TM (Figura 1). Esta classe de receptores constitui uma família com mais de 1000 representantes (em mamíferos) e são a “antena” para o recebimento de sinais externos, como fótons (no caso da visão), substâncias voláteis (estímulo para o olfato) moléculas não voláteis (relacionadas ao paladar) ou sinais de origem endógena, como neurotransmissores e hormônios.

Os receptores do tipo 7TM estão associados a uma classe de proteínas, localizadas na face interna da membrana celular, que se ligam e hidrolisam GTP. Por esta propriedade, as proteínas desta família, composta por centenas de membros, são designadas *proteínas G*. O estímulo inicial é chamado *primeiro mensageiro* que, pelos processos que ocorrem na membrana, é traduzido em um *segundo mensageiro*, interno, representado por um composto que tem sua concentração alterada.



Figura 1 – Representação esquemática de um receptor 7TM e estrutura tridimensional da rodopsina, um receptor deste tipo que faz parte da transdução de sinal que ocorre na visão.

Os segundos mensageiros mais frequentes são o AMP cíclico (cAMP), o GMP cíclico (cGMP), os íons Ca^{2+} , o inositol trifosfato e o lipídio diacilglicerol. A alteração da concentração dos segundos mensageiros provoca, como *resposta* ao estímulo inicial, mudanças na fisiologia celular, devidas à alteração da conformação de proteínas, por fosforilação ou ligação com íons de cálcio ou modificação do funcionamento (abertura ou fechamento) de canais iônicos.

1. Estudar a Subseção 19.2.2 (p. 261) e as Seções 19.3 (p. 262) e 19.4 à página 270 e 271. Responder aos objetivos seguintes com base neste estudo. (Desconsiderar todo o texto referente à regulação por Cálcio, descrita na subseção 19.4.2 da página 275 a 277.).
2. Definir primeiro e segundo mensageiros referentes à ação hormonal.
3. Verificar a fórmula do AMP cíclico (cAMP) e escrever a equação química de sua síntese, catalisada pela adenilato ciclase. Justificar o nome da adenilato ciclase.
4. Escrever a equação que converte cAMP em AMP. Justificar o nome da enzima que catalisa esta reação.
5. Como é ativada a adenilato ciclase?
6. Definir proteína G e mostrar a relação desta proteína com o receptor hormonal. Qual a consequência da ligação do hormônio ao receptor sobre a proteína G?
7. Quais são os reagentes e produtos da reação catalisada pela proteína quinase?
8. Qual é a relação entre a proteína quinase dependente de cAMP (chamada PKA) e este segundo mensageiro? Por que essa proteína quinase é dependente de cAMP?
9. Todas as proteínas são substratos da PKA? Qual é a consequência da reação catalisada pela proteína quinase sobre a atividade de uma enzima?
10. Uma vez que a reação catalisada pela proteína quinase é irreversível, a modificação provocada por esta reação em uma enzima é definitiva? Explique.

GLICOGÊNIO

Vídeoaula *Metabolismo do glicogênio*

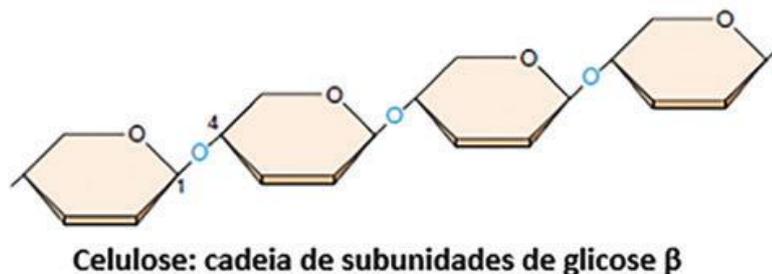
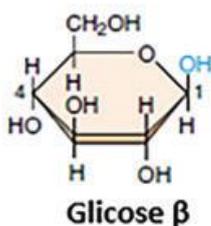
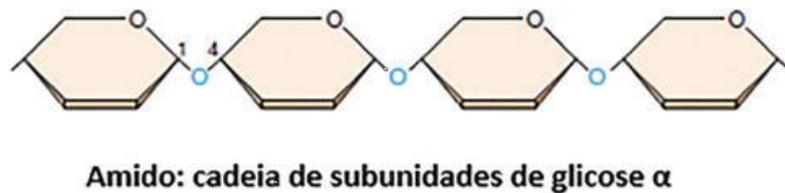
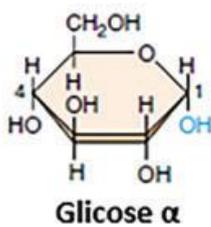
<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=20805>

Vídeoaula *Transdução de sinal e regulação do metabolismo de glicogênio.*

<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=21871>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Definir polissacarídeo e citar exemplos de polissacarídeos de reserva e estruturais.
2. Em que diferem, estruturalmente, o glicogênio, o amido e a celulose?
3. Por que glicogênio e amido são alimentos para o homem e a celulose, não é?



4. Estudar o texto do Capítulo 13, item 13.1
5. Todas as ligações glicosídicas encontradas no amido e no glicogênio são do tipo α -1-4 ou α -1-6. Correto?
6. Quais são os reagentes e produtos das reações catalisadas por
 - a. Proteína quinase
 - b. Fosfoproteína fosfatase
 - c. Glicogênio fosforilase quinase
 - d. Glicogênio sintase quinase
 - e. Glicogênio fosforilase

7. A degradação do glicogênio hepático inicia-se com o estímulo de glucagon (Seção 20.1). Descrever os eventos que ocorrem no hepatócito desde a ligação do glucagon ao receptor até o aumento da concentração intracelular de cAMP.
8. Mostrar a consequência do aumento da concentração intracelular de cAMP sobre a atividade da proteína quinase (PKA).
9. É possível a degradação de glicogênio na ausência de ATP?

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Quando há estímulo de glucagon, que açúcar fosforilado tem sua concentração intracelular aumentada?
2. Mostrar as transformações que permitem a utilização de glicose 1-fosfato
 - a. pela via glicolítica (é o que ocorre nos músculos);
 - b. para a exportação do hepatócito.
3. O glucagon estimula a gliconeogênese. Esse estímulo é antagônico à estimulação da glicogenólise. Certo?
4. Qual é a consequência do aumento da concentração de cAMP para atividade da glicogênio sintase e a síntese de glicogênio?
5. Reservas de glicogênio de um adulto:

Fígado (hepatócitos)	Músculo (miócitos)
100 g	300 g

A glicemia é mantida predominantemente pelo glicogênio hepático até cerca de 8 horas após a refeição. E depois de 8 horas, o que ocorre com a glicemia?

6. Em situação de hiperglicemia o pâncreas libera insulina e de hipoglicemia, libera glucagon.

TRANSPORTADORES DE GLICOSE

O transporte de glicose através da membrana plasmática das células de mamíferos é um processo passivo, catalisado por uma família de permeases (proteínas de membrana), denominadas *GLUT* (de **G**lucose **T**ransporter) 1 a 12, segundo a ordem de sua descoberta. Estes transportadores diferem quanto à distribuição pelos tecidos, à afinidade pela glicose e à especificidade em relação ao substrato (alguns transferem também outros açúcares).

O grupo mais bem caracterizado de GLUTs compreende GLUT 1 a 4.

GLUT 4 é uma permeasse diferente das outras, por ser dependente de insulina. Está presente nos tecidos adiposo e muscular. GLUT 4 fica armazenado em vesículas citosólicas que, na presença de insulina, são deslocadas para a membrana plasmática. O transporte de glicose pode, então, ser aumentado de 10 a 20 vezes em poucos segundos. O estímulo da entrada de glicose deve-se, portanto, ao maior número de moléculas de GLUT presentes na superfície celular.

A atividade física também promove o deslocamento de GLUT 4 do interior da célula para a membrana, aumentando a permeabilidade das fibras musculares à glicose. Por esta razão, o exercício é recomendado para o controle da glicemia em portadores de diabetes. Ainda não se conhece o mecanismo que explica esse resultado do exercício.

A insulina também facilita o transporte de aminoácidos para as células, particularmente as musculares.

Questões para Discussão

Problemas 1, 3, 5 e 6 (p. 347).

SÍNTESE DE LIPÍDIOS

Videoaula *Biossíntese de ácidos graxos e triacilgliceróis*

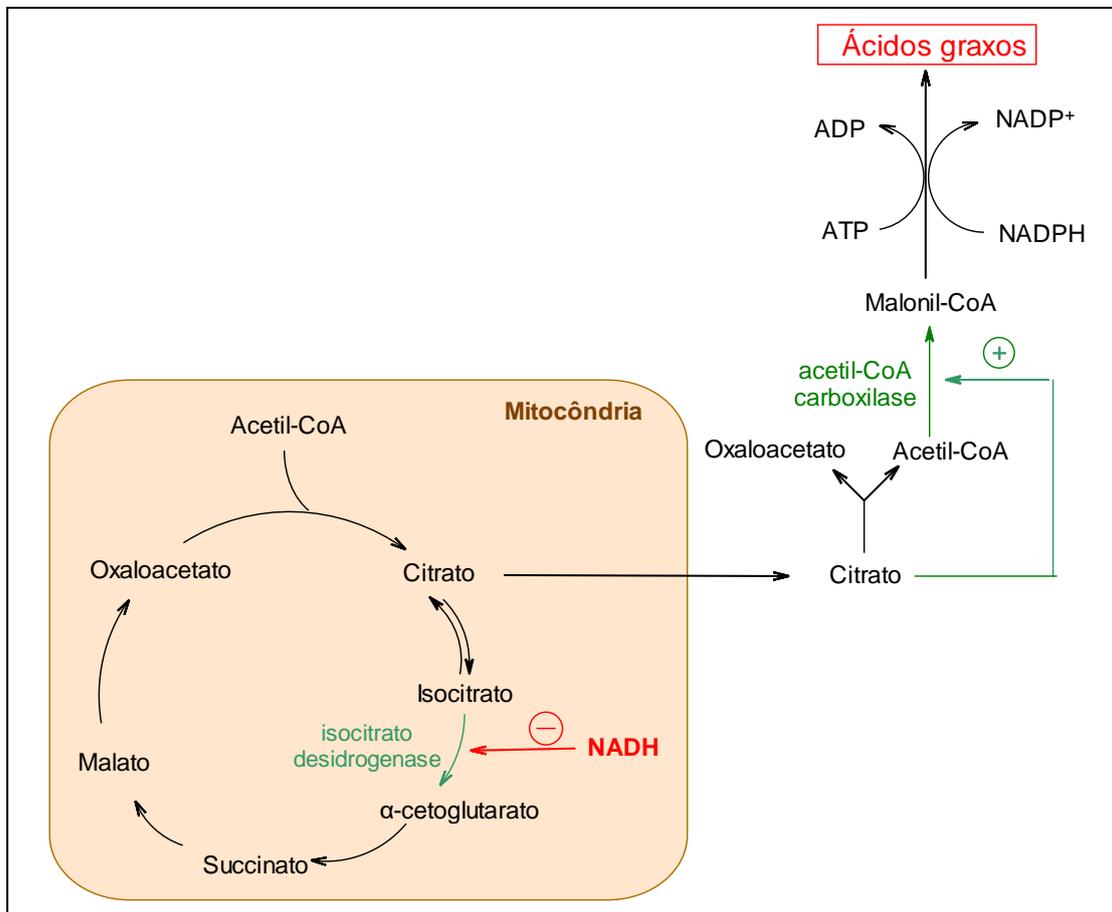
<https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=21816>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Estudar o item 16.5
2. Por que o aumento da concentração mitocondrial de ATP provoca o aumento da concentração de acetil-CoA citosólica?
3. Por que a síntese de malonil-CoA é favorecida quando a concentração citosólica de citrato é elevada? Qual é a relação entre malonil-CoA e a síntese de ácidos graxos?
4. A síntese de ácidos graxos inclui reações de redução do composto que está sendo sintetizado. Qual é a coenzima redutora empregada na síntese? De onde provém?
5. O organismo humano é capaz de sintetizar todos os ácidos graxos de que necessita?
6. Em que tecidos/órgãos ocorre a biossíntese de ácidos graxos?
7. A insulina estimula a síntese de triacilgliceróis.

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Citar duas reações em que o citrato atua como substrato, uma em que atua como efetuator alostérico negativo e uma em que atua como efetuator alostérico positivo.
2. O que impede a síntese e degradação simultâneas de ácidos graxos?
3. Explique, em linguagem bioquímica, o que significa a expressão popular “queimar gordura”, indicando as vias metabólicas envolvidas no processo e os produtos da “queima”. Analogamente, é possível “queimar” carboidratos e aminoácidos?
4. Ingerir carboidrato depois das 18h leva ao aumento da gordura corporal. Há base bioquímica para essa afirmação ou é uma crendice popular?
5. Problema 3 (p.349).



Esquema simplificado da regulação da síntese de ácidos graxos

METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

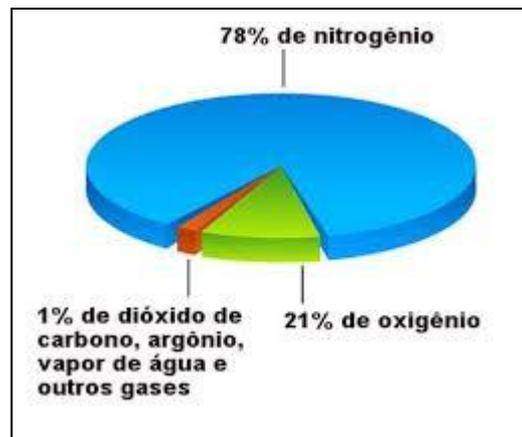
Antes do estudo dos Objetivos é aconselhável estudar o software *Viajando com o Nitrogênio*, que pode ser acessado em:

<https://www.bdc.ib.unicamp.br/bdc/visualizarMaterial.php?idMaterial=826#.XwiRV21KjIU>

OBJETIVOS PARA ESTUDO

1. Estudar o texto seguinte para definir *fixação de nitrogênio* e para conhecer a enzima que catalisa o processo, os substratos da reação e os produtos resultantes.

Fixação de nitrogênio



Composição do ar atmosférico

Apesar da grande porcentagem de nitrogênio presente na atmosfera, como mostra a figura acima, a forma em que ele se apresenta, N_2 , impede que seja usado pela maioria dos seres vivos. Para ser incorporado nos compostos dos seres vivos é necessária a sua transformação em NH_3 , em um processo denominado *fixação de nitrogênio*.

A redução de N_2 a NH_3 é catalisada por um complexo enzimático denominado *nitrogenase* e processa-se com grande consumo de ATP. A equação geral do processo é



Somente bactérias contêm a informação genética necessária para fixar nitrogênio. As bactérias fixadoras compreendem um grande número de espécies e habitam diversos nichos ecológicos, como solo, oceano, rios etc.; as de solo podem ser de vida livre (como os gêneros *Azotobacter* e *Beijerinckia*) ou estabelecerem simbiose com plantas. As

bactérias endofíticas (Herbaspirillum, Burkholderia) ganham acesso ao sistema vascular e invadem diversos tecidos de plantas não leguminosas, em geral da família das gramíneas, como milho, arroz e gramas forrageiras. As bactérias da família *Rhizobiaceae* (*Rhizobium* e outros gêneros) invadem as raízes de plantas leguminosas (feijão, soja, ervilha); atualmente são conhecidas cerca de 50 espécies bacterianas que estabelecem este tipo de simbiose.

A fixação de nitrogênio por simbiose é muito mais eficiente que a obtida por bactérias de vida livre, já que a planta fornece a energia necessária ao processo. A quantidade de amônia produzida pelas bactérias simbiotes excede as necessidades das leguminosas e é liberada no solo, contribuindo decisivamente para o seu enriquecimento em nitrogênio. A simbiose *Rhizobiaceae/leguminosas* é o processo de fixação de nitrogênio mais eficiente. Esta é a razão da *técnica de rotação de culturas*, empregada na agricultura: o cultivo de plantas não leguminosas é alternado com o de leguminosas.

2. Como a amônia resultante da fixação do nitrogênio atmosférico se converte em NH_4^+ ?
3. Estudar da página 216 à 223.
4. Indicar a reação (catalisada pela glutamato desidrogenase) que torna possível a incorporação de NH_4^+ como grupo α -amino de aminoácidos.
5. Verificar como as reações catalisadas por aspartato aminotransferase (glutâmico-oxaloacético transaminase - GOT) e alanina aminotransferase (glutâmico-pirúvico transaminase - GTP) tornam possível a síntese de vários aminoácidos não essenciais.
6. Definir aminoácido essencial e verificar quantos são os aminoácidos essenciais para o homem.

O nitrogênio presente em todos os compostos biológicos provém de aminoácidos.
Exemplos destes compostos e seus precursores:

Compostos	Aminoácido precursor
Purinas, pirimidinas	Aspartato
Purinas, porfirina, glutationa	Glicina
Histamina	Histidina
Carnitina	Lisina
Adrenalina, tiroxina, melanina	Tirosina
Nicotinamida	Triptofano

7. Os mamíferos, e a grande maioria dos seres vivos, são incapazes de armazenar aminoácidos ou proteínas. [A exceção são os cereais (trigo, cevada, centeio etc.), que contêm famílias de proteínas de reserva, denominadas conjuntamente de *glúten*. A ingestão das proteínas do glúten por indivíduos geneticamente suscetíveis induz a doença celíaca, uma doença autoimune do intestino delgado que acomete 1 % da população de adultos]

Conseqüentemente, satisfeitas as necessidades de síntese, os aminoácidos excedentes são oxidados e seu nitrogênio é eliminado.

8. Mostrar como as reações descritas nos itens 3 e 4 contribuem para a eliminação do nitrogênio excedente.
9. Verificar o destino dos esqueletos de carbono dos aminoácidos em seu catabolismo e indicar aqueles que podem originar glicose.
10. Citar o principal produto de excreção de nitrogênio nos mamíferos e o órgão que o produz.
11. Indicar a procedência dos átomos de nitrogênio da molécula de ureia.
12. Definir equilíbrio nitrogenado, balanço negativo e balanço positivo de nitrogênio.
13. Uma dieta hipercalórica afeta o equilíbrio nitrogenado de um indivíduo adulto e hígido?
14. Uma dieta hipocalórica afeta o balanço de nitrogênio?
15. A insulina aumenta a permeabilidade celular a aminoácidos e estimula a síntese de proteínas.

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Um adulto normal, com uma dieta desprovida de proteínas, elimina ureia? Por quê?
2. Um adulto normal, com uma dieta rica em carboidratos e lipídios, tem necessidade de ingestão proteica? Por quê?
3. Problemas 5, 6 e 9 (p. 350).
4. Prever o balanço de nitrogênio de indivíduos recebendo as seguintes dietas:
 - a. Normal em carboidratos, lipídios e proteínas.
 - b. Normal em carboidratos e lipídios e rica em proteínas.
 - c. Normal em carboidratos e lipídios e pobre em proteínas.
5. Comparar a qualidade nutricional de proteínas animais e vegetais.

PROBLEMAS DE METABOLISMO

Problemas 9, 12, 13 e 14 (p. 351).