

QBQ0204 Bioquímica: Estrutura de Biomoléculas e Metabolismo

Guia de estudos

Aula 11: Introdução ao metabolismo

Esta aula possui uma leitura básica e uma leitura complementar. A leitura complementar é extremamente recomendada pois elucida diversos aspectos gerais do metabolismo, conceitos importantes para o acompanhamento das aulas subsequentes.

8 Introdução ao Metabolismo

Os organismos dependem do meio ambiente para obter energia e moléculas precursoras

Para manterem-se vivos e desempenharem as funções biológicas, os organismos necessitam continuamente de energia. Qualquer organismo vivo constitui, no seu conjunto, um sistema estável de reações químicas e de processos físico-químicos mantidos afastados do equilíbrio — esta condição contrária a tendência termodinâmica de atingir o equilíbrio e só pode ser conseguida à custa de energia, retirada do meio ambiente. Como, por outro lado, os organismos perdem energia para o meio ambiente, sua estabilidade deve ser vista como um processo dinâmico, o chamado “*steady-state*”, que pode ser comparado ao conteúdo líquido de um reservatório, alimentado por um fluxo idêntico à vazão. A comparação é válida para a massa de compostos químicos recebidos e eliminados, e também para o suprimento e a perda de energia. Alguns organismos, chamados *fototróficos* (Capítulo 15), estão adaptados a obter a energia de que necessitam da luz solar; outros, os *quimiotróficos*, obtêm energia oxidando compostos encontrados no meio ambiente. Dentre os quimiotróficos, certos microrganismos são capazes de oxidar compostos inorgânicos — são chamados, então, *quimiolitotróficos*. A maioria dos microrganismos e todos os animais são, entretanto, *quimiorganotróficos*, por necessitarem oxidar substâncias orgânicas.

As substâncias oxidáveis utilizadas pelos seres humanos estão presentes nos seus alimentos, sob a forma de carboidratos, lipídios e proteínas. Há também reservas endógenas de carboidratos e lipídios, que são oxidadas nos intervalos entre as refeições.

Os nutrientes, ao serem oxidados, perdem prótons e elétrons ($H^+ + e^-$) e têm seus átomos de carbono convertidos a CO_2 . Os prótons e elétrons são recebidos por coenzimas na forma oxidada, que passam à forma reduzida (Figura 8.1). A reoxidação das coenzimas é obtida pela transferência dos ($H^+ + e^-$) para o oxigênio molecular, que é então convertido a água (Seção 11.2). Parte da energia derivada desta oxidação é utilizada para sintetizar um composto rico em energia, a *adenosina trifosfato* (ATP), a partir de *adenosina difosfato* (ADP) e *fosfato inorgânico* (HPO_4^{2-} a pH 7,4). É a energia química do ATP a que será usada para promover os processos biológicos que consomem energia. Em resumo, para que a energia derivada da oxidação dos alimentos possa ser usada pelas células, ela deve estar sob a forma de ATP.

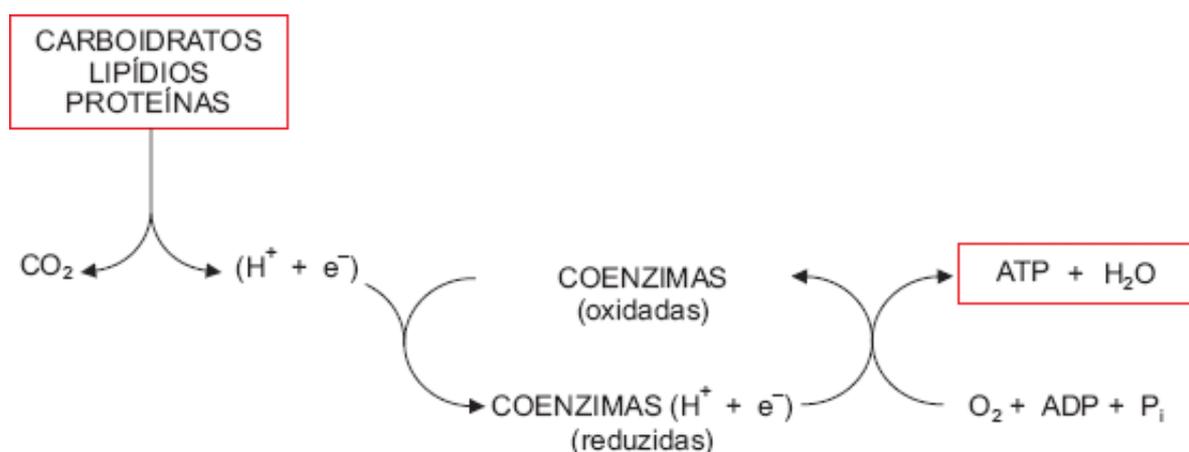


Figura 8.1 Esquema simplificado do processo de obtenção de energia em organismos quimiorganotróficos: a oxidação de nutrientes leva à redução de coenzimas que são oxidadas por O_2 , produzindo ATP. P_i = fosfato inorgânico (HPO_4^{2-} a pH 7,4).

O aproveitamento da energia do ATP é feito associando a remoção de seu grupo fosfato terminal aos processos que requerem energia (Figura 8.2). Desta forma, a energia química armazenada no ATP pode ser utilizada em processos químicos (biossínteses), mecânicos (contração muscular), elétricos (condução de estímulo nervoso), osmóticos (transporte ativo através de membranas), luminosos (bioluminescência) etc.

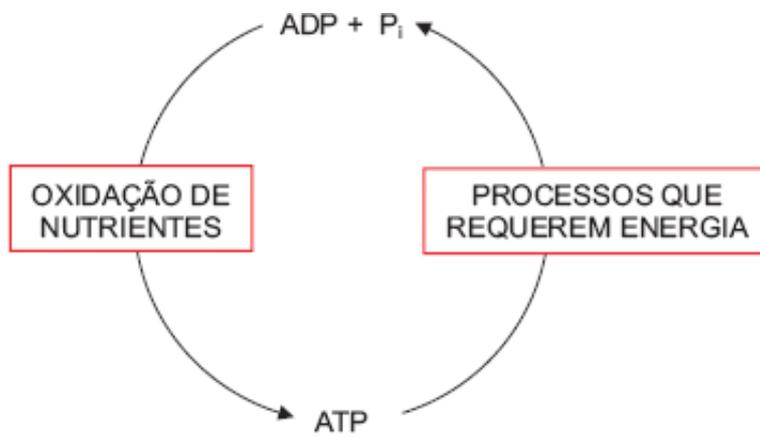


Figura 8.2 Os processos biológicos utilizam a energia do ATP, sintetizado por oxidação de nutrientes.

8.1 Funções do ATP

8.1.1 Função termodinâmica do ATP

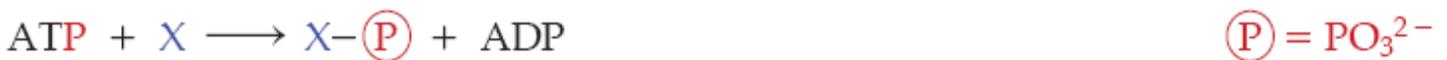
O ATP é referido como a moeda energética universal dos seres vivos. A forma com que o ATP cumpre seu papel de provedor de energia *não* consiste na retirada de seu grupo fosfato terminal por simples hidrólise (Capítulo 4).

A reação de hidrólise tem um valor de ΔG° negativo, mostrando ser termodinamicamente viável, em condições padrão (concentração de todos os componentes iguais a 1 M).



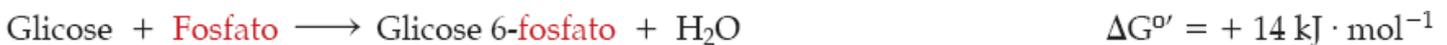
Entretanto, as concentrações usualmente encontradas nas células são muito distantes das condições padrão. Adicionalmente, a velocidade desta reação, não catalisada, é convenientemente baixa. Existem enzimas que catalisam a hidrólise de ATP, mas não indiscriminadamente: são as *ATPases*, que têm sua atividade rigorosamente controlada. Se assim não fosse, a ação destas enzimas tornaria qualquer célula inviável, já que este composto imprescindível, uma vez produzido, seria prontamente hidrolisado. Além disso, e mais importante, a hidrólise de ATP libera apenas calor, uma forma de energia que não pode ser aproveitada pelas células.

O mecanismo de utilização da energia do ATP comumente envolve a transferência do grupo fosfato terminal para moléculas aceptoras (X):



Esta transferência possibilita efetuar transformações importantes nas células, como a síntese de compostos fosforilados que não podem ser produzidos por reação com fosfato inorgânico. Seguem-se alguns exemplos para entender como a energia do ATP é aproveitada.

O metabolismo de glicose, em todas as células, inicia-se com a transformação deste açúcar em glicose 6-fosfato. A glicose 6-fosfato poderia ser obtida partir de glicose e fosfato:



Mas, o valor positivo do ΔG° desta reação informa sobre sua inviabilidade. O recurso biológico para contornar a dificuldade termodinâmica deste caminho é empregar *outra* reação, da qual participa o ATP, e que é termodinamicamente viável:



Costuma-se dizer, com pouco rigor, que o ATP “doa” energia para tornar possíveis reações energeticamente inviáveis. Ora, se a reação é energeticamente inviável ela não ocorre. Não há forma de o ATP “doar” energia para a reação ocorrer, por duas razões: (1) a hidrólise do ATP libera energia como calor, que não pode ser aproveitado e, (2) se o ATP participar, a reação será outra, com valor próprio de ΔG° . Como mostra o exemplo anterior, o ATP não “doa” energia, ele apenas participa de uma reação exequível.

Outro exemplo são as sínteses. Suponha-se a reação de condensação de A e B, com valor de ΔG° desfavorável para a síntese:



Este problema é contornado pela participação do ATP. Um caminho possível é a transferência do grupo fosfato terminal do ATP para o composto A, reação esta termodinamicamente viável:



O composto A fosforilado pode reagir com B, em uma reação também termodinamicamente favorável, liberando fosfato e produzindo o composto de condensação:



O resultado da soma das reações (2) e (3) é:



Uma comparação apressada entre as reações (1) e (4) poderia levar à seguinte conclusão *incorreta*: a condensação de A e B tornou-se possível porque a conversão de ATP em ADP e fosfato “doou” energia para o processo. Como já foi enfatizado, tal conversão liberaria energia apenas como calor. O que de fato ocorreu foram as reações intermediárias (2) e (3) que resultaram no produto desejado.

Muitos processos celulares estão incluídos neste modelo. A hidrólise de proteínas, liberando seus aminoácidos, por exemplo, é termodinamicamente viável e processa-se rotineiramente no trato digestório, catalisada por enzimas específicas. Do ponto de vista termodinâmico, a explicação é simples: o conteúdo energético dos reagentes (proteína + água) é maior do que o conteúdo energético do conjunto de aminoácidos produzidos. Ou seja, o estado inicial tem um conteúdo energético maior do que o do estado final e o ΔG° da transformação é negativo.



Naturalmente, a síntese de proteínas não ocorre no sentido oposto ao da reação apresentada (Seção 2.3). O processo é muito mais complexo e requer a participação de ribossomos, ácidos ribonucleicos, proteínas, enzimas e do ATP, que torna a síntese termodinamicamente possível:



Com esta equação geral, teórica, fica preservado o princípio termodinâmico de espontaneidade, porque o conteúdo energético do primeiro membro é maior do que o do segundo, revelando o valor negativo de ΔG° . O mesmo mecanismo é verificado em qualquer outra síntese (de lipídios, glicogênio etc.).

8.1.2 Outras funções do ATP

Além de viabilizar transformações que não ocorreriam sem a sua participação, o ATP atua nos seguintes processos:

- I. Modulação da atividade de enzimas, que pode processar-se de duas maneiras:
 1. Interação com enzimas alostéricas (Seção 19.2.1), por meio de ligações *não covalentes*, modificando sua conformação, de modo a diminuir sua atividade e, conseqüentemente, a velocidade das reações por elas catalisadas. Sendo ligações reversíveis, a fração de enzimas afetadas depende da concentração celular de ATP. Trata-se de um importante recurso para a regulação de vias metabólicas, possibilitando restringir a velocidade de utilização de substratos por vias oxidativas quando a carga energética celular é alta, derivando-os para vias de síntese de polímeros de armazenamento.
 2. Fosforilação de enzimas por transferência do grupo fosfato terminal (γ) do ATP: neste caso há formação de uma ligação *covalente*, éster fosfórico, entre uma hidroxila da cadeia lateral de aminoácidos da enzima e o grupo fosfato do ATP. A reação é irreversível e catalisada por enzimas denominadas *proteína quinases*¹. A fosforilação altera a estrutura espacial da proteína, modificando a sua atividade, mas as alterações não são definitivas. Para devolver a enzima ao estado original, há dois casos a serem destacados:
 - 2a. o grupo fosfato é removido por hidrólise, catalisada por *proteína fosfatases*, liberando ADP e fosfato e restaurando a conformação anterior da enzima.

- a própria proteína acceptora tem atividade enzimática de ATPase, quer dizer, é capaz de catalisar a
- 2b. hidrólise do ATP. Esta é uma situação comum a proteínas formadoras de canais de membranas, como é o caso da bomba de sódio e potássio (Na^+/K^+ -ATPase), responsável pelo transporte destes íons através da membrana plasmática. A ligação do ATP à proteína provoca mudança de sua conformação; em virtude de sua atividade ATPásica, esta mudança é temporária, e a alternância entre as duas conformações da proteína é a responsável pelo transporte dos íons. Processo análogo ocorre na contração muscular, em que a ligação do ATP à miosina é seguida de sua hidrólise pela capacidade ATPásica da proteína.
- II. Neurotransmissão — O ATP, embora tenha localização predominantemente intracelular, pode ser liberado de neurônios, denominados *purinérgicos*, e de células não neuronais, sob condições fisiológicas ou quando há lise celular por injúria mecânica, estresse oxidativo etc. Uma vez no espaço extracelular, o ATP pode ligar-se a receptores da superfície celular, os *receptores purinérgicos*, e atuar como neurotransmissor ou modulador da proliferação e diferenciação celulares.

Existem diversos tipos de receptores purinérgicos, que são específicos para outros nucleotídeos purínicos (ADP, UTP etc.), e também para nucleosídeos como a adenosina (Seção 19.4). Os receptores purinérgicos são amplamente distribuídos em células e órgãos de mamíferos e medeiam alterações funcionais diversas. Um exemplo é a agregação de plaquetas induzida pela interação de alguns nucleotídeos purínicos com receptores purinérgicos dessas células. A aplicação terapêutica decorrente desta descoberta foi o desenvolvimento de antagonistas desses nucleotídeos, que bloqueiam os receptores purinérgicos, impedindo a adesão de plaquetas. São agentes antiplaquetários, como clopidogrel, ticagrelor etc., empregados no tratamento de tromboembolismos (infarto do miocárdio) e outros distúrbios da coagulação sanguínea.

8.2 Macronutrientes

Os compostos químicos dos organismos originam-se de moléculas precursoras do meio ambiente

Até aqui foi enfatizada a dependência dos organismos quanto à obtenção de energia, proveniente da luz ou de substâncias oxidáveis. Os seres vivos dependem do meio ambiente também quanto a um segundo aspecto: a necessidade de compostos químicos para conservação e/ou aumento de sua massa. O aumento de massa ocorre imediatamente após a divisão celular, até que as células-filhas atinjam a massa da célula que lhes deu origem. Os indivíduos em etapas de crescimento têm esta necessidade acentuada, mas, mesmo em um ser adulto, ela permanece. De fato, os compostos presentes em um organismo não são estáveis, sofrendo um contínuo processo de degradação; a estabilidade de sua composição e de suas estruturas depende, portanto, de uma reposição também contínua. Tal reposição é conseguida à custa de substâncias presentes no meio ambiente.

Os tipos de compostos exigidos por cada organismo diferem extraordinariamente. Alguns necessitam apenas de CO_2 , H_2O e sais minerais e, a partir destas substâncias, são capazes de sintetizar todos os outros compostos de que necessitam — é o caso de algumas bactérias e todos os vegetais. Outros devem receber do meio ambiente um conjunto variado de substâncias, cuja composição varia com a espécie. Como cada organismo contém substâncias que lhe são características e só ele mesmo pode produzir, o que deve ser obtido do meio são os precursores destas substâncias. Mesmo substâncias de constituição complexa são satisfatórias, pois os organismos são capazes de decompô-las e, reorganizando seus componentes, transformá-las em substâncias próprias. Para seres vivos muito simples, como bactérias e fungos, a etapa de separação dos componentes processa-se exteriormente, por ação de enzimas hidrolíticas secretadas para o meio ambiente; para os animais superiores, esta etapa é cumprida pela digestão. Em ambos os casos, as substâncias complexas são resolvidas até seus elementos constituintes que são então absorvidos e distribuídos para as células do organismo; intracelularmente, dá-se a reorganização dos elementos precursores segundo o padrão peculiar do ser vivo em questão.

Todo esse processo de obtenção, armazenamento e utilização de energia, e a transformação de precursores conseguidos do meio em compostos característicos de cada organismo, é efetuado por uma intrincada rede de milhares de reações químicas e constitui o *metabolismo*. As reações que compõem o metabolismo organizam-se em *vias metabólicas*, que são seqüências definidas de reações enzimáticas específicas. As vias metabólicas funcionam de modo inter-relacionado e extremamente coordenado. No próximo capítulo, será analisada uma primeira via metabólica, a *glicólise* ou *via glicolítica*.

Os mamíferos não produzem proteínas a partir de carboidratos ou lipídios

Três tipos de compostos orgânicos — carboidratos, lipídios e proteínas — constituem, em massa, os componentes mais importantes dos alimentos; por esta razão são chamados *macronutrientes*. No processo digestivo, os macronutrientes são degradados até suas unidades constituintes, as principais sendo:

Carboidratos —————→ Glicose

Lipídios —————> Ácidos graxos
 Proteínas —————> Aminoácidos

Ao longo dos próximos capítulos, será descrito o metabolismo destes compostos. Antes disto, é necessário fazer algumas considerações de ordem geral, que permitirão uma visão integrada das vias metabólicas a serem analisadas posteriormente.

Nesta abordagem preliminar, pretende-se responder às seguintes perguntas, relativas aos macronutrientes:

1. Já que o organismo contém carboidratos, lipídios e proteínas, é obrigatória a ingestão dos três tipos de macronutrientes?
2. Ou algum deles pode ser sintetizado a partir de outro?
3. Se este for o caso, quais os tipos (ou qual o tipo) de macronutrientes imprescindíveis na dieta?

Supondo que indivíduos recebessem em sua dieta *apenas* carboidratos, *ou* lipídios, *ou* proteínas (sem outras restrições dietéticas), quais deles sobreviveriam? A resolução destas questões pode ser obtida pela análise das possibilidades de interconversão dos diferentes tipos de nutrientes. Para tanto está apresentado na Figura 8.3 um mapa muito simplificado e geral de uma parte do metabolismo. Neste mapa, ao lado do nome dos compostos aparece, entre parênteses, o número de átomos de carbono que os constituem. A abreviação acetil-CoA refere-se à acetil-coenzima A (Seção 9.2), ou seja, à coenzima A ligada ao grupo acetila. Estão indicados 10 dos 20 aminoácidos constituintes das proteínas, separados em quatro grupos; os outros aminoácidos estariam localizados em um destes grupos. A análise das interconversões deve levar em consideração que, para sintetizar uma proteína, há necessidade de todos os 20 aminoácidos (representados pelos 10 aminoácidos mostrados na Figura 8.3).

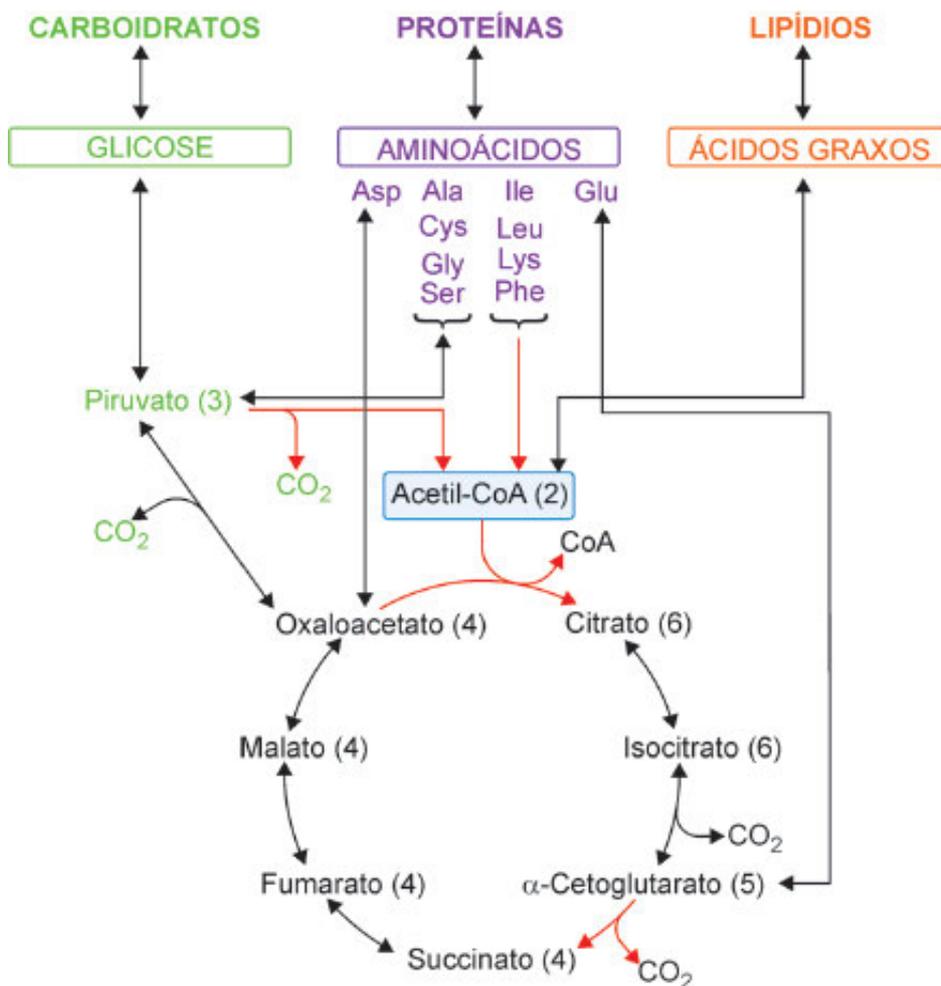


Figura 8.3 Mapa simplificado de parte do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. As setas indicam, em alguns casos, reações e, em outros, etapas de vias metabólicas compostas por várias reações. As reações ou etapas irreversíveis estão assinaladas em vermelho.

Para determinar quais são as conversões exequíveis entre os macronutrientes ou as suas unidades constituintes, verificar se é possível sintetizar:

- Glicose a partir de proteína
- Ácido graxo a partir de proteína
- Ácido graxo a partir de glicose
- Proteína a partir de glicose
- Glicose a partir de ácido graxo
- Proteína a partir de ácido graxo.

As resoluções são conseguidas com as informações contidas na Figura 8.3, na qual deve-se observar que:

- A maioria das reações é reversível, mas algumas são irreversíveis, a saber:

Piruvato → Acetil-CoA

Acetil-CoA + Oxaloacetato → Citrato + CoA

α-Cetoglutarato → Succinato

Ile, Leu, Lys, Phe → Acetil-CoA

- As degradações de carboidratos, lipídios e proteínas convergem para um composto comum, a acetil-CoA.

Pode-se, então, construir a tabela a seguir, mostrando as etapas percorridas em cada conversão possível.

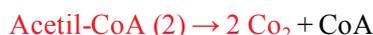
Conversões	Possível?	Etapas
a. Proteína → Glicose	Sim	1. Ala, Cys, Ser, Gly → Piruvato → Glicose. 2. Asp → Oxaloacetato → Piruvato → Glicose
b. Proteína → Ácido graxo	Sim	1. Ala, Cys, Ser, Gly → Piruvato → Acetil-CoA → Ácido graxo. 2. Ile, Leu, Lys, Phe → Acetil-CoA → Ácido graxo
c. Glicose → Ácido graxo	Sim	Glicose → Piruvato → Acetil-CoA → Ácido graxo
d. Glicose → Proteína	Não	
e. Ácido graxo → Glicose	Não	
f. Ácido graxo → Proteína	Não	

Os itens *d*, *e*, *f* de fato não são possíveis:

- Glicose → Proteína. Na Figura 8.3 vê-se que a glicose pode originar apenas alguns aminoácidos (Glicose → Piruvato → Ala, Cys, Gly, Ser), não havendo via possível para a obtenção de Ile, Leu, Lys e Phe. Na ausência do conjunto completo de aminoácidos, a síntese de proteínas é inviável.
- Ácido graxo → Glicose. Igualmente impossível é a síntese de glicose a partir de ácido graxo. Na sua degradação, os ácidos graxos são convertidos a acetil-CoA, com *dois* átomos de carbono; este composto condensa-se com oxaloacetato (*quatro* carbonos), formando um composto de *seis* carbonos, o citrato, e liberando a coenzima A (CoA). Por reações subsequentes, o citrato pode regenerar o oxaloacetato, mas deve-se notar que, nestas reações, há produção de *duas* moléculas de CO₂. Esta sequência de reações pode ser assim resumida:



Somando-se as duas reações, obtém-se:



Verifica-se, então, que os dois carbonos do grupo acetila da acetil-CoA são eliminados sob a forma de CO₂ e que não pode haver síntese líquida de oxaloacetato (e, portanto, de glicose) a partir de acetil-CoA.

- Ácido graxo → Proteína. Por razões análogas às apontadas no item anterior, não pode haver síntese de proteínas a partir de ácidos graxos.

O resultado geral das interconversões pode ser expresso mostrando o que cada macronutriente pode produzir:

Macronutriente	Pode originar
Proteínas	Carboidratos, ácidos graxos ²
Carboidratos	Ácidos graxos ²
Lipídios	—

A pergunta apresentada anteriormente pode ser agora respondida: os indivíduos que recebessem apenas *proteínas* como macronutriente na dieta seriam os únicos a sobreviver.

Apesar do mapa metabólico utilizado ser bastante simplificado, as conclusões dele derivadas são corretas e serão ratificadas ao longo do estudo do metabolismo. Fica ressaltada desde logo a extrema importância alimentar das proteínas, pois delas podem ser derivados os outros dois macronutrientes; a partir destes, as proteínas não podem ser produzidas. A necessidade nutricional proteica fica ainda mais enfatizada com a antecipação de uma informação adicional: os organismos têm reservas de carboidratos e lipídios, mas não de proteínas. Uma exceção são as sementes de alguns vegetais (trigo, centeio, cevada etc.) que contêm alto teor de uma proteína, o glúten.

8.3 Estudo do metabolismo

O metabolismo será apresentado em duas etapas: descrição das vias metabólicas e análise de sua regulação

No presente texto, primeiramente serão analisadas as vias metabólicas principais, que, juntamente com esta *Introdução ao Metabolismo* (Capítulo 8), compõem a *Parte 3 | Metabolismo: Vias Principais* (Capítulos 8 a 18). Na *Parte 4 | Regulação do Metabolismo* (Capítulos 19 a 22), serão apresentados inicialmente os mecanismos de que os seres vivos dispõem para controlar o seu metabolismo (Capítulo 19); em seguida, a regulação de cada via metabólica (Capítulo 20) e, por último, a regulação metabólica global, integrada, frente a diferentes situações fisiológicas (Capítulos 21 e 22).

O estudo das vias metabólicas ao longo deste livro adota um padrão de análise destinado a ressaltar os aspectos mais importantes das vias. Assim, em cada caso verifica-se quais são os(as):

1. substratos da via
2. seus produtos
3. enzimas que catalisam as reações
4. compostos necessários para manter a via em funcionamento
5. compostos indispensáveis para que a via possa ser iniciada
6. passos irreversíveis
7. mecanismos de regulação da via.

Da resolução dos itens 1 e 2 deriva-se a *equação geral* da via metabólica. Ela é a equação balanceada, que soma todas as reações que compõem a via e, apesar de não traduzir uma reação química, mostra a transformação geral efetuada pela via em estudo (ver um primeiro exemplo, a equação geral da glicólise, à Seção 9.1).

Adicionalmente, a equação geral mostra quais são os compostos necessários para manter a via em funcionamento (item 4), estando presentes as enzimas que catalisam as reações da via (item 3).

Já para identificar os compostos imprescindíveis para que a via se inicie (item 5), deve-se proceder a um estudo minucioso de todas as etapas que compõem a via.

A análise do item 6 estabelece o sentido em que a via ocorre e, finalmente, a resposta ao item 7 permite entender como ela funciona em diferentes condições fisiológicas.

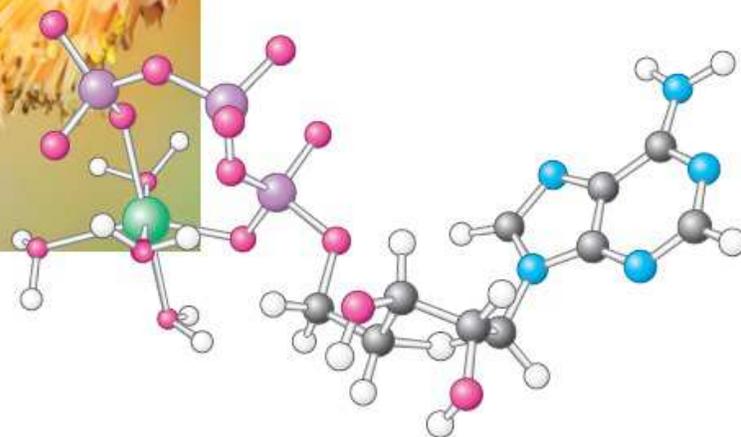
Término leitura básica

Bibliografia

- Alberty RA: *Thermodynamics of Biochemical Reactions*. Wiley-Interscience, 2003.
- Blow N: Metabolomics: Biochemistry's new look. *Nature* **455** (7213): 697-700, 2008.
- Friedrich CG *et al.*: Oxidation of reduced inorganic sulfur compounds by bacteria: emergence of a common mechanism? *Appl Environ Microbiol* **67** (7), 2873-2882, 2001.
- Idzko M *et al.*: Nucleotide signalling during inflammation. *Nature* **509**: 310-317, 2014.
- Nawarskas JJ, Clark SM: Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev* **19** (2): 95-100, 2011.
- Satchell D: Purinergic nerves and purinoceptors: early perspectives. *J Auton Nerv Syst* **81**: 212-217, 2000.
- Smith E, Morowitz HJ: Universality in intermediary metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* **101** (36):13168-73, 2004.

¹*Quinases* são enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de um composto de alta energia, em geral ATP, para uma molécula acceptora.

²Deve-se ressaltar que os ácidos graxos essenciais para os seres humanos (Seção 16.6), não podem ser sintetizados a partir de proteínas ou carboidratos, o que, todavia, não invalida as considerações de caráter geral aqui expostas.



Os beija-flores são capazes de prodígios de resistência. Por exemplo, o pequeno beija-flor-de-papo-vermelho consegue armazenar energia suficiente para voar através do Golfo do México, uma distância em torno de 800 quilômetros, sem repousar. Esta façanha é possível graças à sua capacidade de transformar fontes energéticas em ATP (forma de energia usada por todas as células), representado pelo modelo à direita [(Esquerda) William Leaman/Alamy.]

SUMÁRIO

- 15.1** O metabolismo é composto por muitas reações acopladas e interconectadas
- 15.2** ATP é a forma universal de energia livre usada pelos sistemas biológicos
- 15.3** A oxidação de fontes de carbono é um gerador importante de energia celular
- 15.4** As vias metabólicas contêm muitos padrões (*motifs*) recorrentes

Os conceitos de conformação e dinâmica desenvolvidos na Parte 1, especialmente aqueles aplicados à especificidade e ao poder catalítico das enzimas, à regulação de sua atividade catalítica e ao transporte de moléculas e de íons através de membranas, possibilitam-nos agora formular questões fundamentais em bioquímica:

1. *Como a célula extrai energia e poder redutor de seu ambiente?*

2. Como a célula sintetiza os elementos formadores de suas macromoléculas e, a partir daí, as próprias macromoléculas?

Estes processos são executados por uma rede extremamente integrada de reações químicas que são coletivamente conhecidas como *metabolismo* ou *metabolismo intermediário*.

Mais de mil reações químicas ocorrem mesmo em um organismo simples como a bactéria *Escherichia coli*. A variedade de reações é, a primeira vista, impressionante. Contudo, um exame mais atento revela que o metabolismo tem um *projeto coerente com muitos padrões em comum*. Estes padrões incluem a utilização de uma forma de energia comum a todas as formas de vida e o aparecimento repetido de um número limitado de intermediários ativados. De fato, um grupo de cerca de 100 moléculas desempenha funções fundamentais em todas as formas de vida. Além disso, embora o número de reações metabólicas seja grande, o número de *tipos* de reações é pequeno e os mecanismos destes são geralmente bem simples. As vias metabólicas são também reguladas por modos comuns. O propósito deste capítulo é apresentar alguns princípios gerais e padrões do metabolismo para fornecer um alicerce para futuros estudos mais detalhados. Estes princípios são:

1. Compostos energéticos são degradados e grandes moléculas são construídas passo a passo em uma série de reações encadeadas chamadas de *vias metabólicas*.
2. Uma fonte de energia comum a todas as formas de vida, o trifosfato de adenosina (ATP), une as vias liberadoras de energia com as vias consumidoras de energia.
3. A oxidação de fontes de carbono promove a formação de ATP.
4. Embora existam muitas vias metabólicas, elas geralmente têm um número limitado de tipos de reações e intermediários característicos.
5. As vias metabólicas são altamente reguladas.

15.1 O metabolismo é composto por muitas reações acopladas e interconectadas

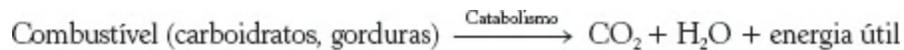
Os organismos vivos necessitam de um aporte contínuo de energia para três propósitos principais: (1) o desempenho do trabalho mecânico na contração muscular e nos movimentos celulares, (2) o transporte ativo de moléculas e de íons e (3) a síntese de macromoléculas e de outras biomoléculas a partir de precursores simples. A energia livre utilizada nestes processos, que mantém um organismo em um estado que está longe do equilíbrio, provém do meio ambiente. Organismos fotossintéticos (*fototróficos*) obtêm esta energia graças à captação da energia solar, enquanto os *quimiotróficos*, que incluem os animais, obtêm energia por meio da oxidação dos alimentos gerados pelos fototróficos.

O metabolismo é constituído por reações que produzem energia e por outras que consomem energia

O *metabolismo* é essencialmente uma série de reações químicas encadeadas que começa com uma

determinada molécula e a converte em outra molécula (ou moléculas) de um modo cuidadosamente definido (Figura 15.1). Na célula existem muitas dessas vias metabólicas (Figura 15.2); mais adiante examinaremos algumas delas com mais detalhes. Estas vias são interdependentes, e sua atividade é coordenada por meios extremamente sensíveis de comunicação nos quais predominam enzimas alostéricas (Seção 10.1). Vimos os fundamentos desta comunicação no Capítulo 14.

Podemos dividir as vias metabólicas em duas classes amplas: (1) as que convertem energia a partir de fontes energéticas em formas biologicamente úteis e (2) as que requerem energia para ocorrerem. Embora esta divisão seja com frequência imprecisa, é, contudo, uma distinção útil no exame do metabolismo. As reações que transformam combustíveis em energia celular são chamadas de *reações catabólicas* ou, mais em geral, *catabolismo*.



As reações que demandam energia, como a síntese de glicose, gorduras ou DNA, são ditas *reações anabólicas* ou *anabolismo*. As formas úteis de energia que são produzidas no catabolismo são empregadas no anabolismo para produzir estruturas complexas a partir das mais simples ou estados ricos em energia a partir de estados pobres em energia.

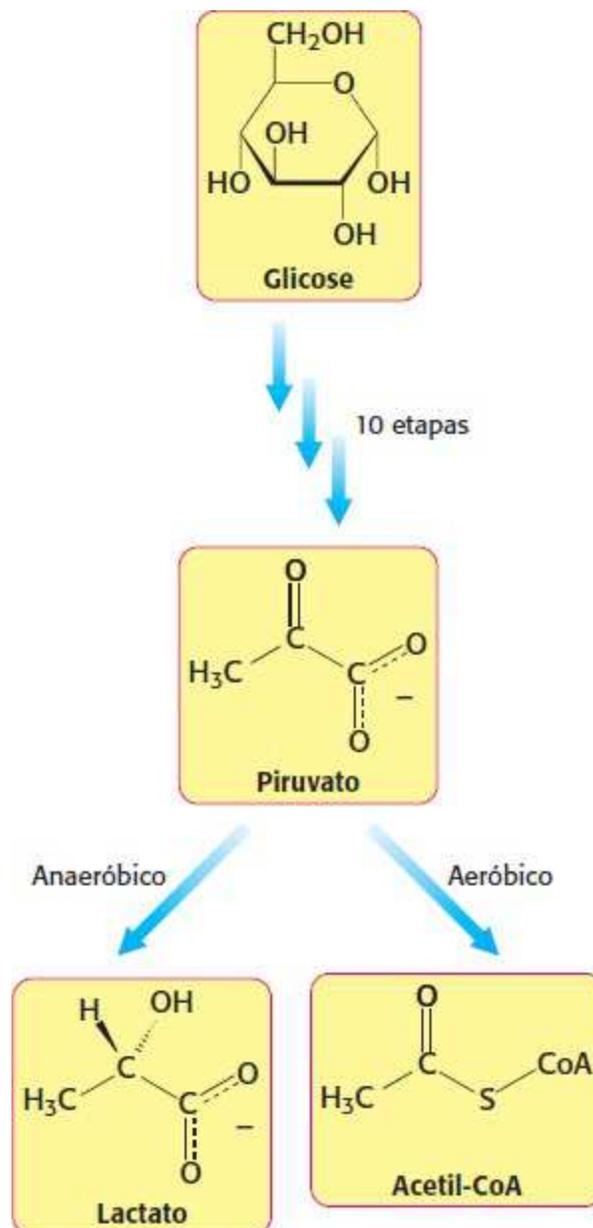


Figura 15.1 Metabolismo da glicose. A glicose é metabolizada a piruvato em 10 reações encadeadas. Em condições anaeróbicas, o piruvato é metabolizado a lactato e, em condições aeróbicas, a acetil-CoA. Os carbonos da acetil-CoA derivados da glicose são, a seguir, oxidados a CO₂.

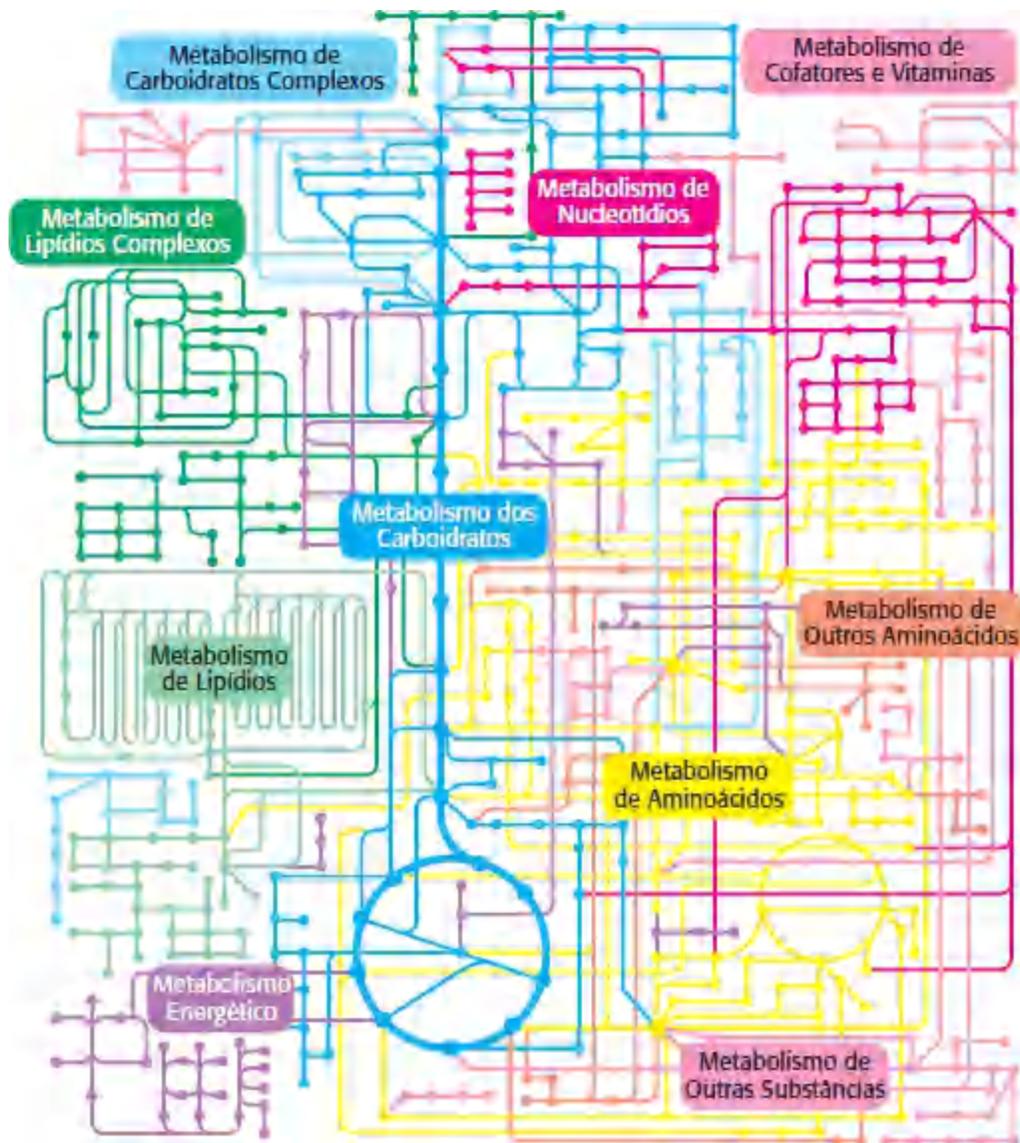


Figura 15.2 Vias metabólicas. [De Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (www.genome.ad.jp/kegg).]



Algumas vias podem ser anabólicas ou catabólicas, dependendo das condições energéticas da célula. Elas são denominadas vias *anfibólicas*.

Um importante princípio do metabolismo é que *as vias biossintéticas e as vias degradativas são quase sempre diferentes*. É necessária esta separação por motivos energéticos, como se evidenciará nos capítulos seguintes. Ela também facilita o controle do metabolismo.

Uma reação termodinamicamente desfavorável pode ser impulsionada por uma reação favorável

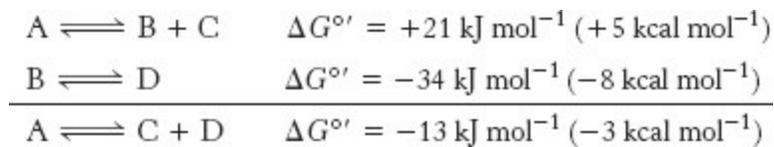
Como as vias metabólicas específicas são “construídas” a partir das reações individuais? Uma via metabólica tem de satisfazer pelo menos dois critérios: (1) as reações individuais têm de ser *específicas* e (2) o conjunto inteiro de reações que constitui a via tem de ser *termodinamicamente*

favorável. Uma reação específica originará somente um produto particular ou um conjunto de produtos característicos a partir de seus reagentes. Como abordado no Capítulo 8, uma das funções das enzimas é fornecer esta especificidade. A termodinâmica do metabolismo é mais prontamente abordada em termos de energia livre, que foi também abordada no Capítulo 8. Uma reação só consegue ocorrer espontaneamente se ΔG , a variação da energia livre, for negativa. Relembre que ΔG para formação dos produtos C e D a partir dos substratos A e B é dada por

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Portanto, ΔG de uma reação depende da *natureza* dos reagentes e produtos (expressa como $\Delta G^{\circ'}$, a variação padrão de energia livre) e de suas *concentrações* (expressas pelo segundo termo).

Um fato importante em termos termodinâmicos é *que a variação global de energia livre para uma série de reações acopladas é igual ao somatório das variações de energia livre das etapas individuais*. Consideremos as seguintes reações:



Em condições padrão, A não pode ser convertido espontaneamente em B e C, porque $\Delta G^{\circ'}$ é positivo. Contudo, a transformação de B em D em condições padrões é termodinamicamente factível. Visto que as variações de energia livre são aditivas, a conversão de A em C e D tem uma $\Delta G^{\circ'}$ de -13 kJ mol^{-1} (-3 kcal mol^{-1}), o que significa que ela ocorre espontaneamente em condições padrão. Portanto, *uma reação termodinamicamente desfavorável pode ser impulsionada por uma termodinamicamente favorável que a ela esteja acoplada*. Neste exemplo, as reações são acopladas pelo intermediário químico comum B. Assim, as vias metabólicas são formadas pelo acoplamento de reações catalisadas por enzimas, de modo que a energia livre global da via é negativa.

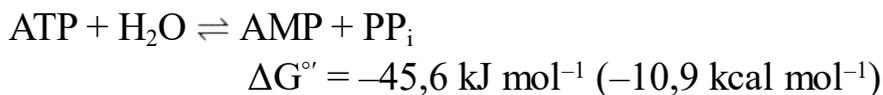
15.2 ATP é a forma universal de energia livre usada pelos sistemas biológicos

O metabolismo celular é facilitado pelo uso de uma forma de energia comum a todos os sistemas, a *adenosina trifosfato* (ATP). Parte da energia livre proveniente da oxidação dos alimentos e da luz é transformada nesta molécula altamente acessível, que atua como doadora de energia livre na maioria dos processos que requerem energia, como movimento, transporte ativo e biossínteses. De fato, a maior parte do catabolismo consiste em reações que extraem energia dos combustíveis, como carboidratos e lipídios, e a convertem em ATP.

A hidrólise do ATP é exergônica

O ATP é um nucleotídeo constituído por uma adenina, uma ribose e uma unidade trifosfato (Figura 15.3). Sua forma ativa é geralmente um complexo de ATP com Mg^{2+} ou Mn^{2+} . Ao considerarmos o papel do ATP como carreador de energia, podemos nos concentrar em sua unidade trifosfato. *ATP é uma molécula rica em energia porque sua unidade trifosfato contém duas ligações de*

fosfoanidrido. Uma grande quantidade de energia livre é liberada quando o ATP é hidrolisado a adenosina difosfato (ADP) e ortofosfato (P_i) ou quando ATP é hidrolisado a adenosina monofosfato (AMP) e pirofosfato (PP_i).



O valor preciso de ΔG° para estas reações depende da força iônica do meio e das concentrações de Mg^{2+} e de outros íons metálicos. Nas concentrações celulares típicas, o valor real de ΔG para estas hidrólises é de aproximadamente -50 kJ mol^{-1} ($-12 \text{ kcal mol}^{-1}$).

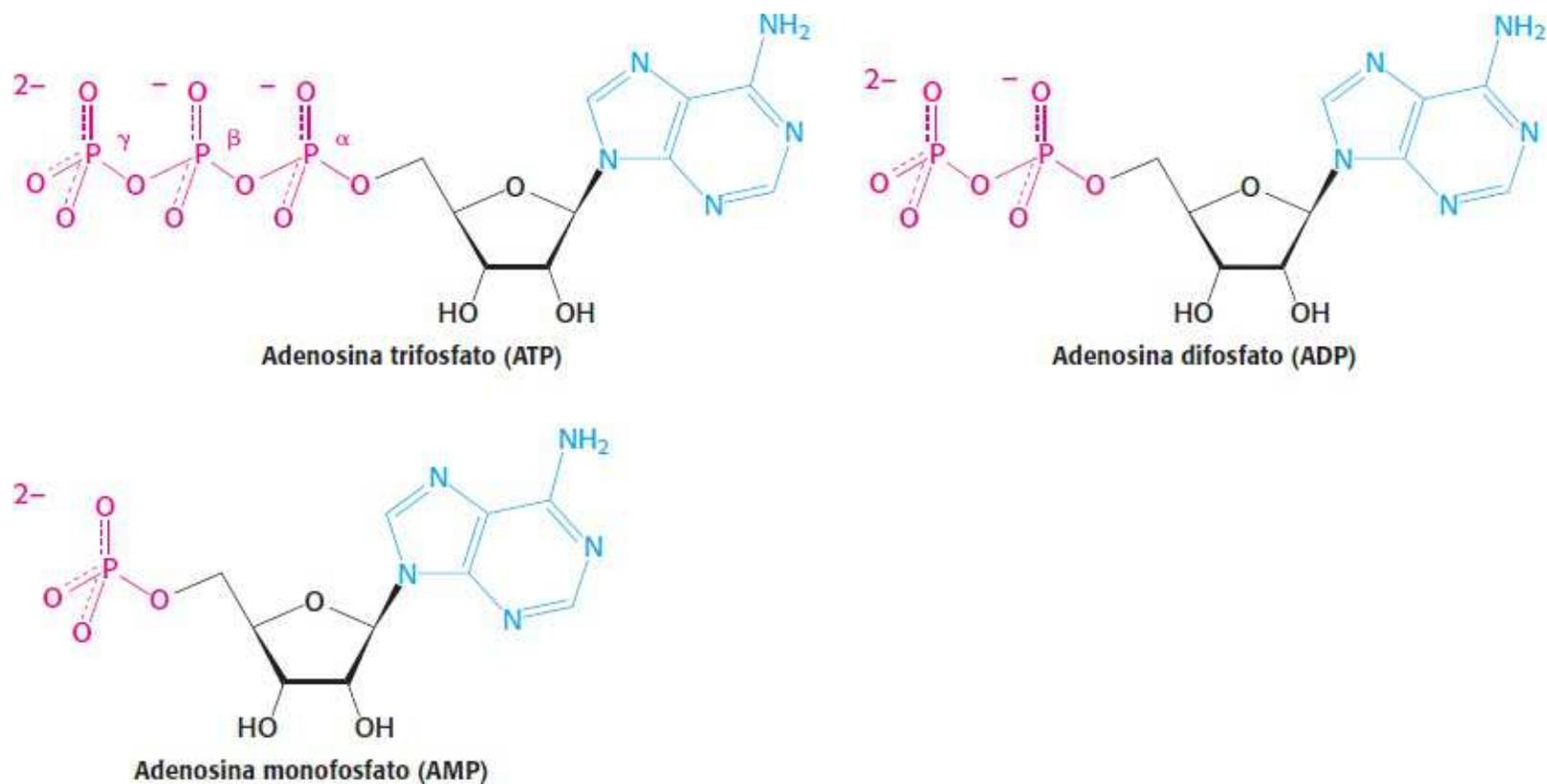
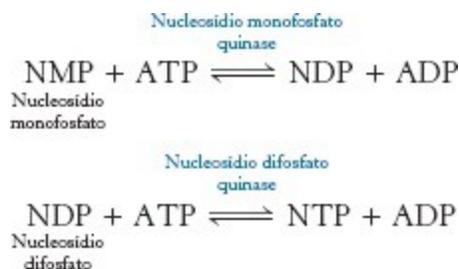


Figura 15.3 Estruturas do ATP, ADP e AMP. Estes adenilatos consistem em adenina (azul), uma ribose (preto) e uma unidade tri, di ou monofosfato (vermelho). O átomo de fósforo mais interno é chamado de P_α ; o mediano, de P_β ; e o mais externo, de P_γ .

A energia liberada na hidrólise do ATP impulsiona reações que demandam o aporte de energia livre, como a contração muscular. Por sua vez, forma-se ATP a partir de ADP e P_i quando as moléculas energéticas (combustível) são oxidadas nos seres quimiotróficos ou quando a luz é aprisionada pelos fototróficos. *Este ciclo ATP-ADP é o modo fundamental da troca de energia nos sistemas biológicos.*

Algumas reações de biossíntese são impulsionadas pela hidrólise de nucleosídeos trifosfatos análogos ao ATP, a saber, guanosina trifosfato (GTP), uridina trifosfato (UTP) e citidina trifosfato (CTP). As formas difosfato destes nucleotídeos são denominadas GDP, UDP e CDP e as monofosfato, GMP, UMP e CMP. Enzimas catalisam a transferência do grupo fosforila terminal de um nucleotídeo para outro. A fosforilação de nucleosídeos monofosfato é catalisada por uma família de *nucleosídeo*

monofosfato quinases, como abordado na Seção 9.4. A fosforilação de nucleosídeos difosfatos é catalisada pela nucleosídeo difosfato quinase, uma enzima com ampla especificidade.



Curiosamente, embora todos os nucleotídeos trifosfato sejam energeticamente equivalentes, o ATP é o principal carreador celular de energia. Além disso, dois importantes carreadores de elétrons, NAD^+ e FAD, derivam do ATP. *A participação do ATP no metabolismo energético é proeminente.*

A hidrólise do ATP impulsiona o metabolismo por deslocar o equilíbrio das reações acopladas

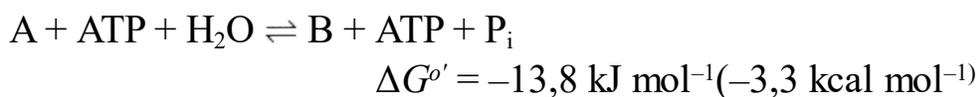
Uma reação desfavorável pode ocorrer pelo seu acoplamento à hidrólise do ATP. Considere uma reação química que seja termodinamicamente desfavorável se não houver um aporte de energia livre, uma situação comum a muitas reações de biossíntese. Admita que a energia livre padrão da transformação do composto A em composto B seja de $+16,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($+4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$):



A constante de equilíbrio K'_{eq} desta reação a 25°C está relacionada com $\Delta G^{\circ'}$ (em unidades de quilojoules por mol) por:

$$K'_{\text{eq}} = \frac{[\text{B}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}} = 10^{-\Delta G^{\circ'}/5,69} = 1,15 \times 10^{-3}$$

Assim, a conversão efetiva de A em B não pode ocorrer quando a razão molar entre B e A é igual ou superior a $1,15 \times 10^{-3}$. Entretanto, A pode ser convertido em B nestas condições se a reação for acoplada à hidrólise de ATP. Em condições padrões, $\Delta G^{\circ'}$ da hidrólise é aproximadamente $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$). A nova reação global é:



Sua variação de energia livre de $-13,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-3,3 \text{ kcal mol}^{-1}$) é o somatório do valor de $\Delta G^{\circ'}$ para a conversão de A em B [$+16,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($+4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$)] e o valor de $\Delta G^{\circ'}$ para a hidrólise do ATP [$-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$)]. Em pH 7, a constante de equilíbrio desta reação acoplada é:

$$K'_{\text{eq}} = \frac{[\text{B}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}} \times \frac{[\text{ADP}]_{\text{eq}}[\text{P}_i]_{\text{eq}}}{[\text{ATP}]_{\text{eq}}} = 10^{13,8/5,69} = 2,67 \times 10^2$$

No equilíbrio, a razão entre [A] e [B] é dada por:

$$\frac{[B]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}}} = K'_{\text{eq}} \frac{[ATP]_{\text{eq}}}{[ADP]_{\text{eq}}[P_i]_{\text{eq}}}$$

o que significa que a hidrólise do ATP permite que A se converta em B até que a razão $[B]/[A]$ alcance um valor de $2,67 \times 10^2$. Esta razão de equilíbrio é muito diferente do valor $1,15 \times 10^{-3}$ da reação $A \rightarrow B$ na ausência da hidrólise de ATP. Em outras palavras, o acoplamento da hidrólise de ATP com a conversão de A em B em condições padrões alterou a razão de equilíbrio entre B e A por um fator de aproximadamente 10^5 . Se fossemos utilizar ΔG da hidrólise do ATP em condições celulares $[-50,2 \text{ kJ mol}^{-1} (-12 \text{ kcal mol}^{-1})]$ em nossos cálculos, em vez de ΔG° , a variação da razão de equilíbrio seria ainda maior (da ordem de 10^8).

Vemos aqui a essência termodinâmica da ação do ATP como *agente acoplador de energia*. As células mantêm alto nível de ATP pela utilização de substratos oxidáveis ou luz como fontes de energia livre para sintetizar a molécula. Na célula, a hidrólise de uma molécula de ATP em uma reação acoplada altera a razão de equilíbrio entre produtos e reagentes por um fator muito grande (da ordem de 10^8). Mais comumente, a hidrólise de n moléculas de ATP altera a razão de equilíbrio de uma reação acoplada (ou sequência de reações) por um fator de 10^{8n} . Por exemplo, a hidrólise de três moléculas de ATP em uma reação acoplada altera a razão de equilíbrio por um fator de 10^{24} . Portanto, *uma sequência de reações termodinamicamente desfavoráveis pode ser convertida em uma mais favorável, acoplando-a à hidrólise de um número suficiente de moléculas de ATP em uma nova reação*. Deve-se também salientar que A e B na reação acoplada precedente podem ser interpretados de forma mais ampla, não apenas como espécies químicas diferentes. Por exemplo, A e B podem representar conformações ativa e inativa de uma proteína que é ativada pela fosforilação com ATP. Mediante tais alterações na conformação proteica, “motores” moleculares como miosina, cinesina e dineína convertem a energia química do ATP em energia mecânica (Capítulo 34). De fato, esta conversão é a base da contração muscular.

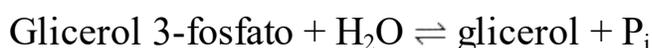
Por outro lado, A e B podem ser concentrações de um íon ou de uma molécula fora e dentro de uma célula, como no transporte ativo de um nutriente. O transporte ativo de Na^+ e K^+ através de membranas é impulsionado pela fosforilação da bomba de sódio-potássio pelo ATP e sua subsequente desfosforilação (Seção 13.2).

O alto potencial de transferência de grupo fosforila do ATP resulta de diferenças estruturais entre o ATP e seus produtos de hidrólise

O que torna o ATP um doador de fósforo tão eficiente? Comparemos a energia livre padrão da hidrólise do ATP com a de um éster de fósforo, como o glicerol 3-fosfato:



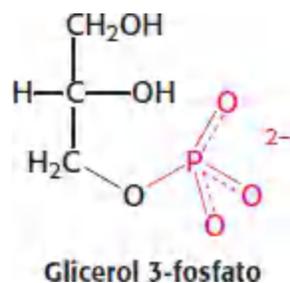
$$\Delta G^\circ = -30,5 \text{ kJ mol}^{-1} (-7,3 \text{ kcal mol}^{-1})$$



$$\Delta G^\circ = -9,2 \text{ kJ mol}^{-1} (-2,2 \text{ kcal mol}^{-1})$$

A magnitude de ΔG° para a hidrólise do glicerol 3-fosfato é muito menor que a do ATP, o que significa que o ATP tem uma tendência muito mais forte para transferir seu grupo fosforila terminal para a água do que o glicerol 3-fosfato. Em outras palavras, ATP tem maior *potencial de*

transferência de grupo fosforila do que o glicerol 3-fosfato.



O alto potencial de transferência de grupo fosforila do ATP pode ser explicado por características de sua estrutura. Como a ΔG° depende da *diferença* entre as energias livres dos produtos e reagentes, precisamos examinar a estrutura do ATP e dos seus produtos de hidrólise, ADP e P_i , para responder esta questão. Três fatores são importantes: *estabilização por ressonância*, *repulsão eletrostática* e *estabilização graças à hidratação*.

1. *Estabilização por ressonância*. ADP e, particularmente, P_i , têm muito maior estabilidade por ressonância do que ATP. O ortofosfato tem várias formas de ressonância de energia semelhante (Figura 15.4), enquanto o grupo fosforila γ do ATP tem um número bem menor. Formas iguais às mostradas na Figura 15.5 são desfavoráveis porque um átomo de oxigênio com carga elétrica positiva está adjacente a um átomo de fósforo com carga elétrica positiva, uma justaposição eletrostaticamente desfavorável.

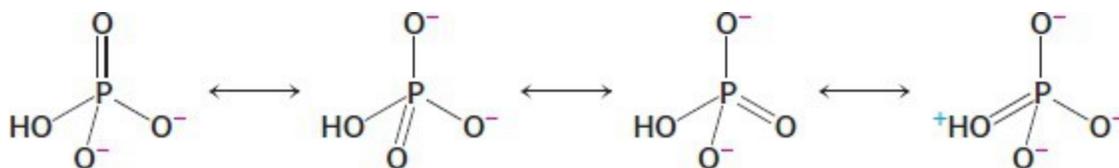


Figura 15.4 Estruturas de ressonância do ortofosfato.

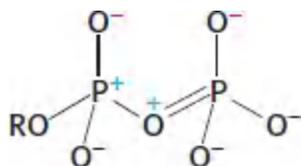


Figura 15.5 Estrutura improvável de ressonância. A estrutura contribui pouco para a parte terminal do ATP, porque as duas cargas elétricas positivas localizam-se adjacentes uma à outra.

2. *Repulsão eletrostática*. Em pH 7, a unidade trifosfato do ATP carrega aproximadamente quatro cargas elétricas negativas. Estas cargas elétricas se repelem umas as outras, por estarem muito próximas. A repulsão entre elas é reduzida quando o ATP é hidrolisado.

3. *Estabilização graças à hidratação*. Mais água consegue se ligar de modo mais efetivo ao ADP e ao P_i do que a parte fosfoanidrido do ATP, estabilizando o ADP e o P_i por hidratação.

O ATP é, com frequência, denominado um composto com fosfato de alta energia, e suas ligações fosfoanidrido são consideradas ligações ricas em energia. De fato, um símbolo ($\sim P$) é com frequência utilizado para indicar tal ligação. Entretanto, não há nada de especial acerca dessas

ligações; elas são ricas em energia, pois muita energia é liberada quando são hidrolisadas, por motivos listados nos fatores de 1 a 3.

O potencial de transferência de fosforila é uma forma importante de transformação da energia celular

As energias livres padrão de hidrólise promovem um meio conveniente de comparação entre os potenciais de transferência de fosforila de compostos fosforilados. Essas comparações revelam que o ATP não é o único composto de alto potencial de transferência de fosforila. De fato, alguns compostos nos sistemas biológicos têm um potencial de transferência de fosforila maior que o do ATP. Estes compostos incluem fosfoenolpiruvato (PEP), 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG) e fosfocreatina (Figura 15.6). Portanto, PEP consegue transferir sua fosforila para ADP, formando ATP. De fato, esta transferência é uma das maneiras pela qual é produzido ATP na degradação de carboidratos (Capítulo 16). É significativo que o ATP tenha um potencial de transferência de fosforila intermediário entre as moléculas fosforiladas biologicamente importantes (Tabela 15.1). *Esta posição intermediária capacita o ATP a funcionar com eficiência como um carreador de grupo fosforila.*

A quantidade de ATP no músculo é suficiente para manter a atividade contrátil por menos de um segundo. A fosfocreatina nos músculos de vertebrados atua como um reservatório de grupo fosforila de alto potencial que pode ser prontamente transferido para ADP. De fato, utilizamos fosfocreatina para regenerar ATP a partir de ADP sempre que nos exercitamos vigorosamente. Esta reação é catalisada pela *enzima creatinoquinase*.

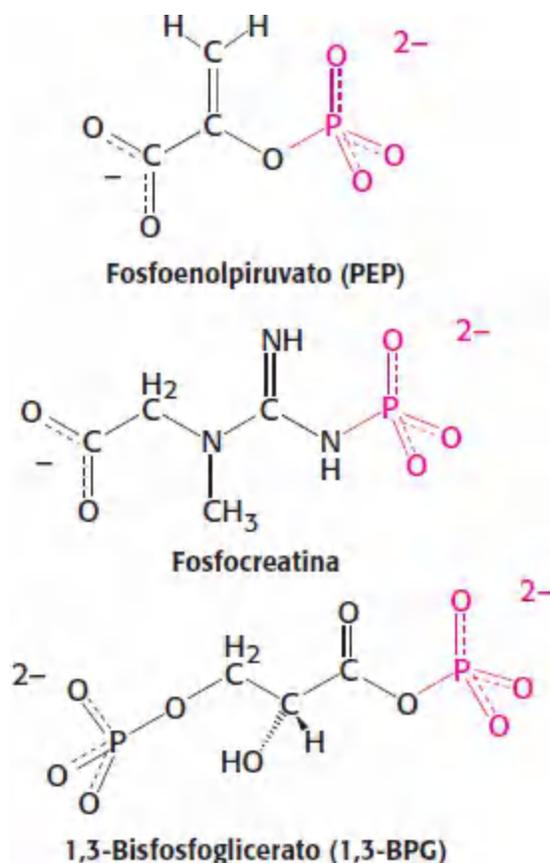
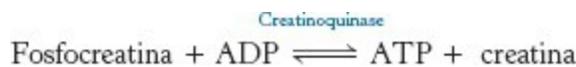


Figura 15.6 Compostos de alto potencial de transferência de fosforila. Estes compostos têm um potencial mais elevado de transferência de grupo fosforila do que o do ATP e podem ser utilizados para fosforilar ADP e formar ATP.



Em pH 7, a energia livre padrão da hidrólise da fosfocreatina é de $-43,1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-10,3 \text{ kcal mol}^{-1}$), comparada com $30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$) do ATP. Por isso, a variação de energia livre padrão para formar ATP a partir de fosfocreatina é de $-12,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-3,0 \text{ kcal mol}^{-1}$), o que corresponde a uma constante de equilíbrio de 162.

$$K_{eq} = \frac{[\text{ATP}][\text{creatina}]}{[\text{ADP}][\text{fosfocreatina}]} = 10^{-\Delta G^\circ/5,69} = 10^{12,6/5,69} = 162$$

No músculo em repouso, as concentrações típicas destes metabólitos são $[\text{ATP}] = 4 \text{ mM}$, $[\text{ADP}] = 0,013 \text{ mM}$ e $[\text{fosfocreatina}] = 25 \text{ mM}$ e $[\text{creatina}] = 13 \text{ mM}$. Por causa de sua abundância e de seu alto potencial de transferência de grupo fosforila em relação ao ATP, a fosfocreatina é um tampão de fosforila muito efetivo. De fato, a fosfocreatina é a principal fonte de grupo fosforila para a regeneração de ATP para um corredor durante os 4 primeiros segundos de uma corrida de 100 metros. Como a fosfocreatina consegue repor as reservas de ATP, ela é utilizada por atletas como suplemento alimentar em esportes que exigem rajadas curtas de intensa atividade. Quando acaba a reserva de fosfocreatina, o ATP tem de ser produzido pelo metabolismo (Figura 15.7).

Tabela 15.1 Energia livre padrão da hidrólise de alguns compostos fosforilados.

Composto	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
Fosfoenolpiruvato	-61,9	-14,8
1,3-bisfosfoglicerato	-49,4	-11,8
Fosfocreatina	-43,1	-10,3
ATP (para ADP)	-30,5	-7,3
Glicose 1-fosfato	-20,9	-5,0
Pirofosfato	-19,3	-4,6
Glicose 6-fosfato	-13,8	-3,3
Glicerol 3-fosfato	-9,2	-2,2

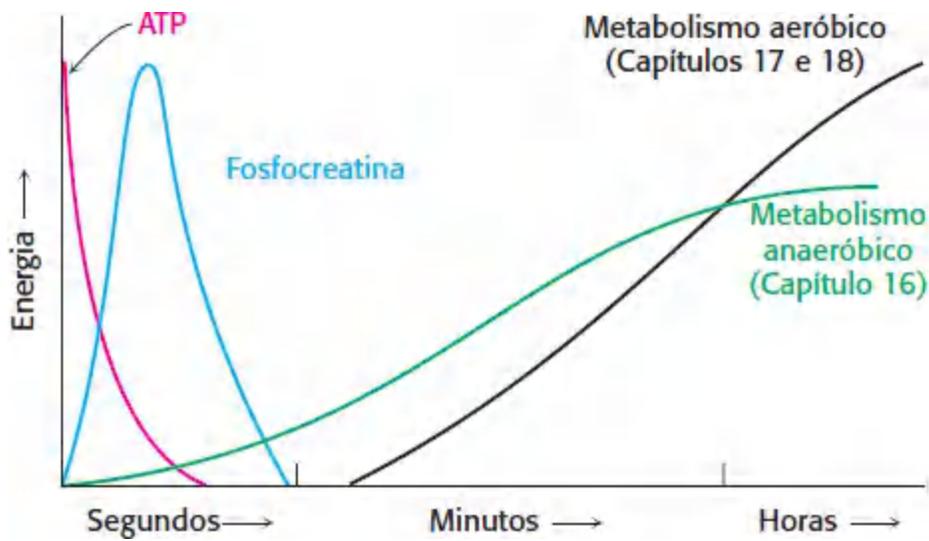


Figura 15.7 Fontes de ATP durante o exercício físico. Nos segundos iniciais, o exercício físico é realizado graças aos compostos de alta transferência de grupo fosforila (ATP e fosfocreatina) preexistentes. A seguir, o ATP tem de ser regenerado pelas vias metabólicas.

15.3 A oxidação de fontes de carbono é um gerador importante de energia celular

O ATP é o principal *doador imediato de energia livre* nos sistemas biológicos, não sendo uma forma de armazenamento a longo prazo de energia livre. Em uma célula típica, uma molécula de ATP é consumida nos 60 segundos seguintes à sua formação. Embora a quantidade total de ATP no organismo seja limitada a aproximadamente 100 g, *a renovação desta pequena quantidade de ATP é muito alta*. Por exemplo, um ser humano em repouso consome cerca de 40 kg de ATP em 24 h. Durante esforço vigoroso, a taxa de utilização de ATP pode chegar a 0,5 kg/ min. Em uma corrida de 2 h, utilizam-se 60 kg de ATP. Sem dúvida, é vital ter mecanismos para regenerar o ATP. Movimento, transporte ativo, amplificação de sinal e biossínteses só podem ocorrer se o ATP for continuamente regenerado a partir de ADP (Figura 15.8). A formação de ATP é uma das funções básicas do catabolismo. O carbono nas moléculas energéticas, como glicose e lipídios, é oxidado a CO_2 . Os elétrons resultantes são capturados e utilizados para regenerarem ATP a partir de ADP e P_i .

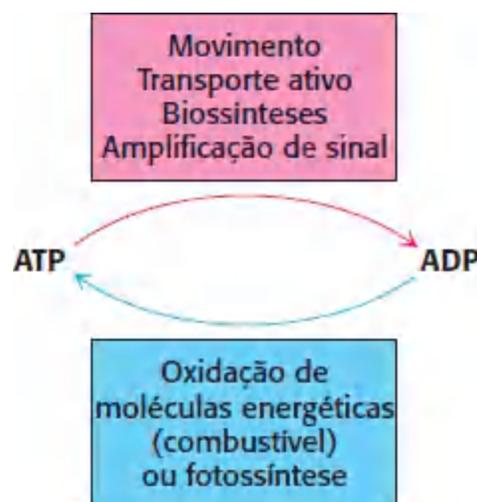


Figura 15.8 Ciclo ATP-ADP. Este ciclo é o modo fundamental de troca de energia nos sistemas biológicos.

Nos organismos aeróbicos, o aceptor final de elétrons na oxidação do carbono é o O_2 e o produto de oxidação é o CO_2 . Em consequência, quanto mais reduzido for o carbono no ponto de partida, mais energia livre será liberada pela sua oxidação. A Figura 15.9 exibe $\Delta G^{o'}$ da oxidação de compostos monocarbonados.

Embora moléculas energéticas (combustíveis) sejam mais complexas (Figura 15.10) do que os compostos monocarbonados mostrados na Figura 15.9, quando um composto energético é oxidado, a oxidação ocorre em um carbono de cada vez. A energia da oxidação do carbono é utilizada em alguns casos para produzir um composto com alto poder de transferência de grupo fosforila e em outros casos para produzir um gradiente iônico. Em quaisquer dos casos, o ponto final é a formação de ATP.

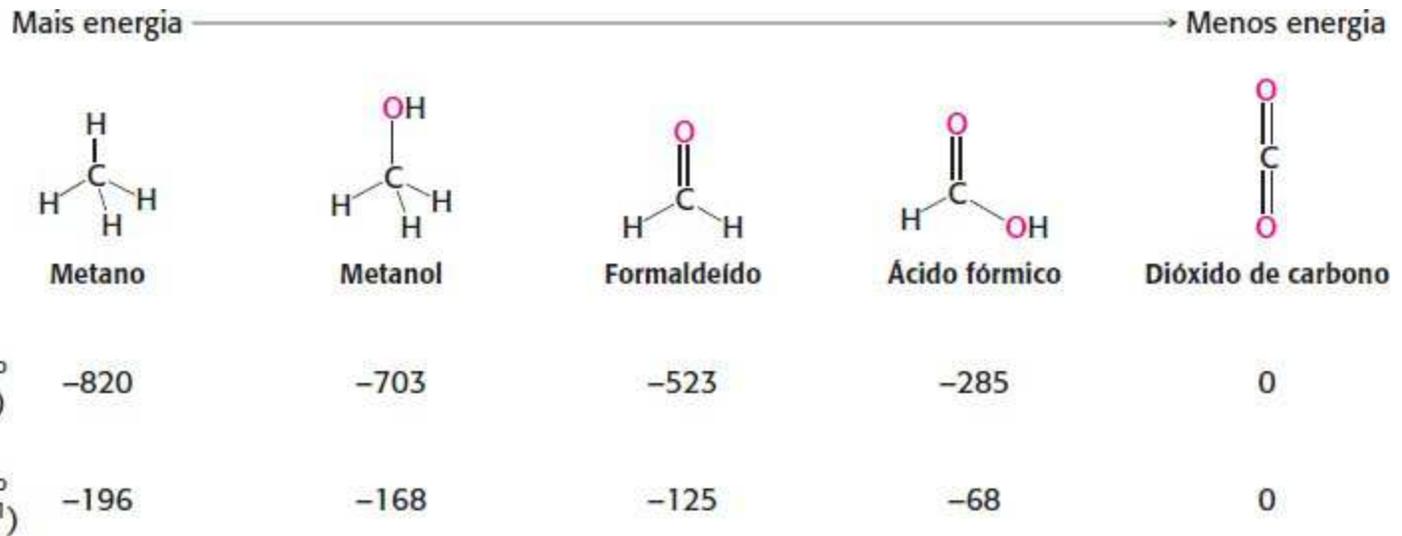


Figura 15.9 Energia livre da oxidação de compostos monocarbonados.

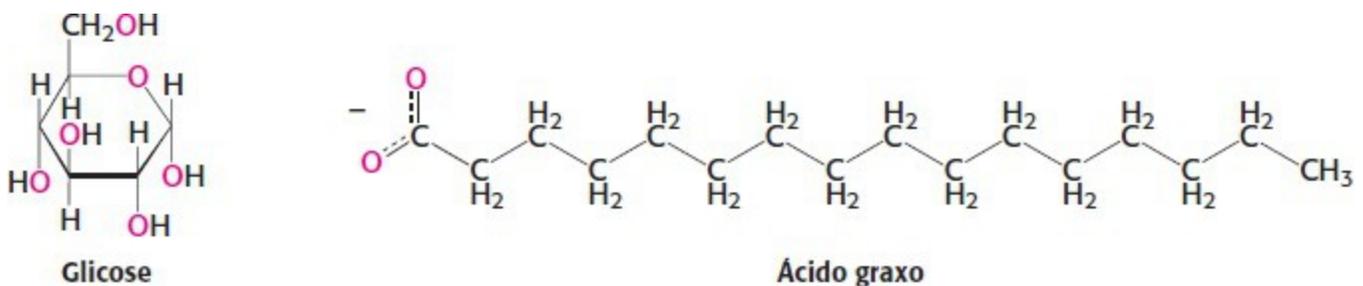
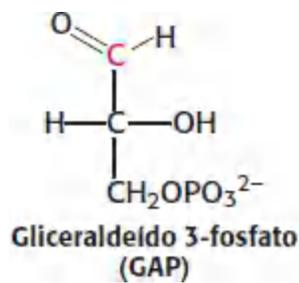


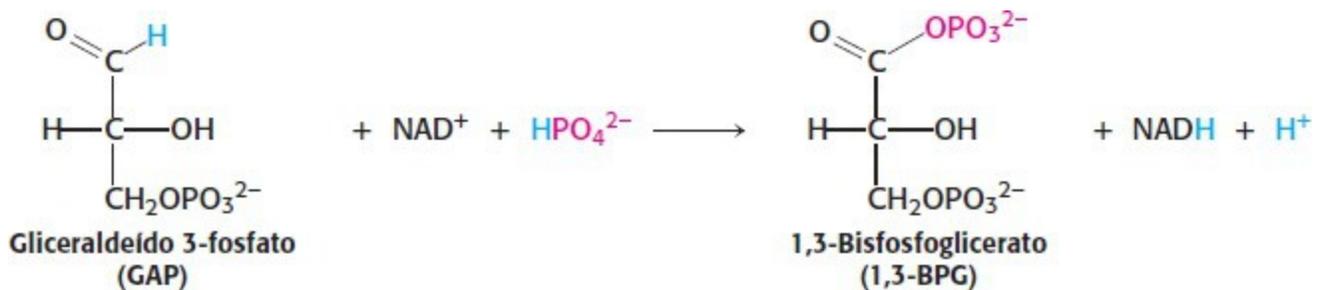
Figura 15.10 Compostos energéticos (combustíveis) proeminentes. Os lipídios são uma fonte de energia mais eficiente que os carboidratos, como a glicose, porque os carbonos nos lipídios são mais reduzidos.

Compostos com alto potencial de transferência de grupo fosforila conseguem acoplar a oxidação de carbono à síntese de ATP

Como a energia liberada na oxidação de um composto carbonado é convertida em ATP? Como exemplo, considere o gliceraldeído 3-fosfato (exibido na margem), que é um metabólito da glicose formado na sua oxidação. O carbono C-1 (exibido em vermelho) está no nível de oxidação de aldeído e não se encontra em seu estado mais oxidado. A oxidação do aldeído a um ácido liberará energia.



Todavia, a oxidação não ocorre de modo direto. De fato, a oxidação do carbono produz um acilfosfato, o 1,3-bisfosfoglicerato. Os elétrons liberados são capturados pelo NAD^+ , que veremos adiante.



Por motivos semelhantes aos abordados para o ATP, o 1,3-bisfosfoglicerato tem alto potencial de transferência de grupo fosforila. Portanto, a clivagem de 1,3-bisfosfoglicerato pode ser acoplada à síntese de ATP.



A energia de oxidação é inicialmente retida como um composto de alto potencial de transferência de grupo fosforila e, a seguir, utilizada para formar ATP. A energia de oxidação de um átomo de carbono é transformada em potencial de transferência de grupos fosforila, primeiro como 1,3-bisfosfoglicerato e, finalmente, como ATP. Estudaremos estas reações com detalhes do mecanismo no Capítulo 16.

Gradientes iônicos através de membranas fornecem uma importante forma de energia celular que pode ser acoplada à síntese de ATP

Como descrito no Capítulo 13, potencial eletroquímico é um meio efetivo de armazenar energia livre.

De fato, o potencial eletroquímico dos *gradientes iônicos através de membranas*, produzido por oxidação de moléculas energéticas ou por fotossíntese, acaba impulsionando a síntese da maior parte do ATP nas células. Em geral, os gradientes iônicos são formas versáteis de acoplar reações termodinamicamente desfavoráveis com as favoráveis. De fato, nos animais, os *gradientes de prótons* gerados pela oxidação de compostos energéticos carbonados são responsáveis por mais de 90% da produção de ATP (Figura 15.11). Este processo é denominado *fosforilação oxidativa* (Capítulo 18). A hidrólise do ATP pode ser então utilizada para formar gradientes iônicos de diferentes tipos e funções. Por exemplo, o potencial eletroquímico de um gradiente de Na^+ pode ser usado para bombear Ca^{2+} para fora das células ou transportar nutrientes como carboidratos e aminoácidos para dentro delas.

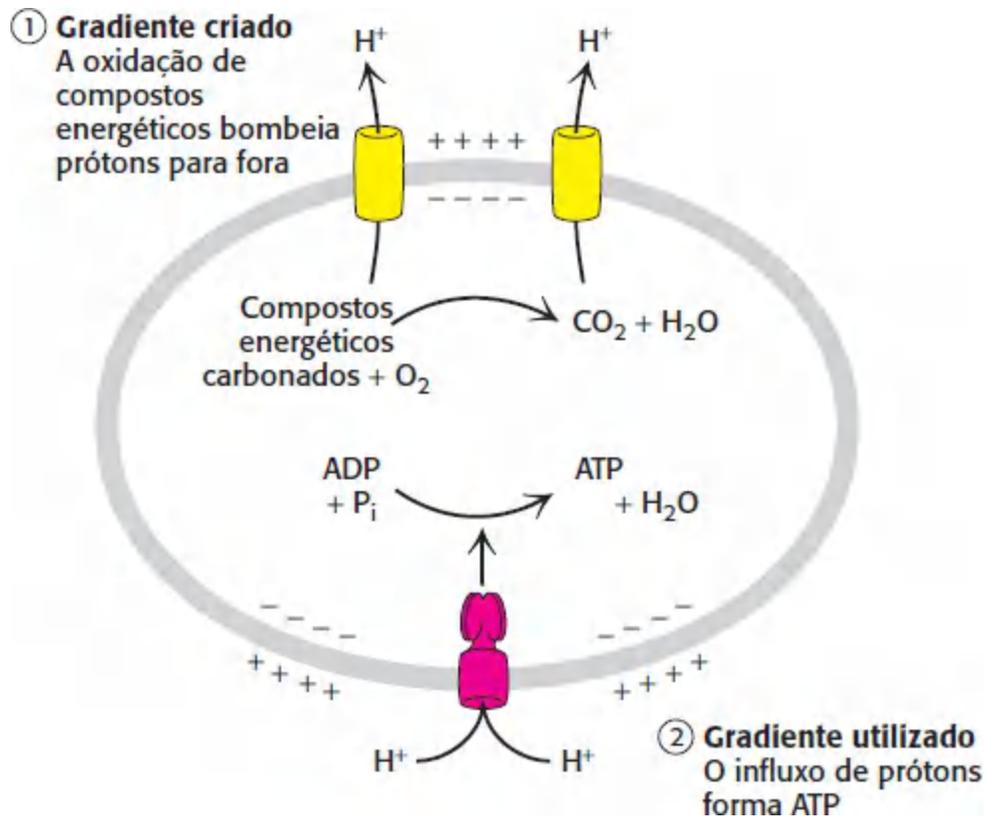


Figura 15.11 Gradiente de prótons. A oxidação de compostos energéticos consegue promover a formação de gradientes de prótons pela ação de bombas de prótons específicas. Estes gradientes de prótons conseguem, por sua vez, impulsionar a síntese de ATP quando os prótons fluem através de uma enzima sintetizadora de ATP.

A energia dos alimentos é extraída em três estágios

Tenhamos agora uma visão global dos processos de conversão de energia nos organismos superiores antes de considerá-los com detalhes nos próximos capítulos. Hans Krebs descreveu três estágios na produção de energia a partir da oxidação de alimentos (Figura 15.12).

No primeiro estágio, as grandes moléculas presentes em alimentos são quebradas em unidades menores. Este processo é a *digestão*. As proteínas são hidrolisadas em seus 20 aminoácidos diferentes; os polissacarídeos são hidrolisados a monossacarídeos (açúcares simples) como a glicose; e lipídios são hidrolisados a glicerol e ácidos graxos. Os produtos da degradação são, a seguir, absorvidos pelas células intestinais e distribuídos por todo o organismo. Este estágio é estritamente preparatório; nenhuma energia útil é capturada nesta fase.

No segundo estágio estas pequenas moléculas numerosas são degradadas a algumas unidades

simples que são essenciais ao metabolismo. De fato, a maioria delas, carboidratos, ácidos graxos, glicerol e vários aminoácidos, é transformada na acetila da acetil-CoA. É produzido algum ATP neste estágio, mas a quantidade é pequena comparada com a obtida no terceiro estágio.

No terceiro estágio, ATP é produzido pela oxidação completa do grupo acetila da acetil-CoA. O terceiro estágio compreende o ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa que são as *vias finais comuns na oxidação de moléculas energéticas*. A acetil-CoA traz grupos acetila para o ciclo do ácido cítrico [também denominado ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), *tricarboxylic acid cycle*) ou ciclo de Krebs], onde são totalmente oxidados a CO_2 . Quatro pares de elétrons são transferidos (três para NAD^+ e um para o FAD) para cada grupo acetila que é oxidado. A seguir, um gradiente de prótons é produzido como resultado do fluxo de elétrons a partir das formas reduzidas destes carreadores até o O_2 , e este gradiente é utilizado para sintetizar ATP.

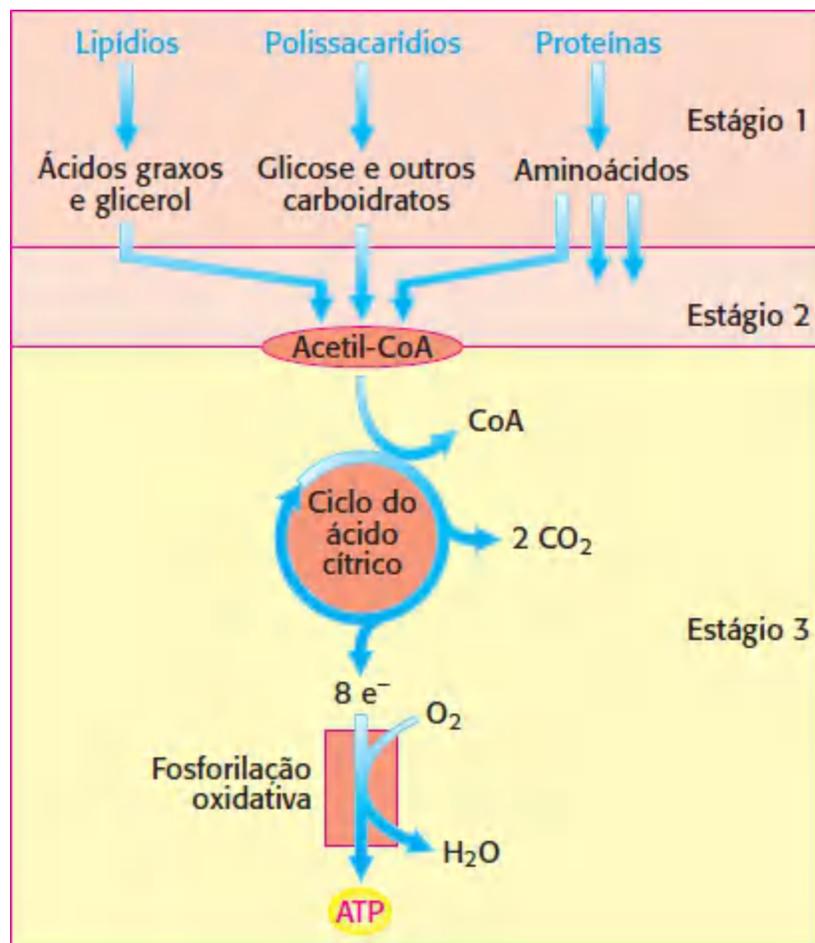


Figura 15.12 Estágios do catabolismo. A extração de energia a partir de compostos energéticos pode ser dividida em três estágios.

15.4 As vias metabólicas contêm muitos padrões (*motifs*) recorrentes

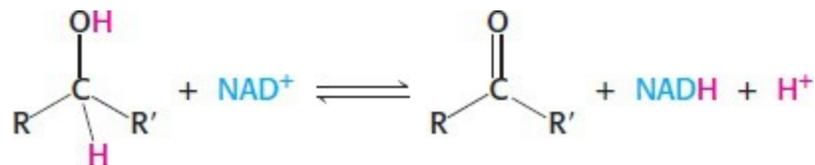
À primeira vista, o metabolismo gera apreensão devido à quantidade enorme de reagentes e produtos. Contudo, há temas unificadores que ajudam a compreender esta complexidade. Estes padrões têm em comum metabólitos, reações e esquemas de regulação que apresentam uma herança evolutiva comum.

Carreadores ativados exemplificam a natureza modular e econômica do metabolismo

Vimos que a transferência de grupo fosforila pode ser utilizada para impulsionar reações endergônicas, alterar a energia de conformação de uma proteína ou servir como um sinal para alterar a atividade de uma proteína. O doador de grupo fosforila em todas estas reações é o ATP. Em outras palavras, *ATP é um carreador ativado de grupos fosforila, porque a transferência destes a partir do ATP é um processo exergônico*. A utilização de carreadores ativados é um padrão recorrente na bioquímica; muitos deles funcionam como coenzimas:

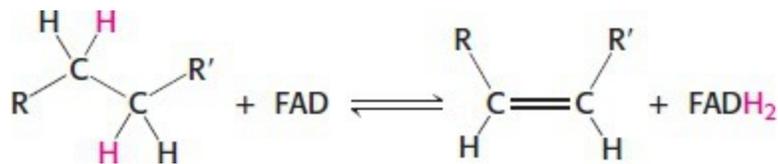
1. *Carreadores ativados de elétrons para oxidação de compostos energéticos*. Nos organismos aeróbicos, o acceptor final de elétrons na oxidação de moléculas energéticas é o O₂. Contudo, os elétrons não são transferidos diretamente para O₂. Em vez disso, as moléculas energéticas transferem elétrons para carreadores especiais, que são *nucleotídeos piridínicos* ou *flavinas*. As formas reduzidas destes carreadores transferem, então, seus elétrons de alto potencial para o O₂.

Nicotinamida adenina dinucleotídeo é um importante carreador de elétrons na oxidação de compostos energéticos (Figura 15.13). A parte reativa do NAD⁺ é seu anel de nicotinamida, um derivado piridínico sintetizado a partir da vitamina niacina. *Na oxidação de um substrato, o anel de nicotinamida do NAD⁺ aceita um íon hidrogênio e dois elétrons, o que equivale a um íon hidreto (H: ⁻)*. A forma reduzida do carreador é denominada *NADH*. Na forma oxidada, o átomo de nitrogênio apresenta carga elétrica positiva, como indicado por NAD⁺. NAD⁺ é o acceptor de elétrons em muitas reações do tipo



Nesta desidrogenação, um átomo de hidrogênio do substrato é transferido diretamente para o NAD⁺, enquanto o outro aparece no solvente como um próton. Ambos os elétrons perdidos pelo substrato são transferidos para o anel de nicotinamida.

O outro carreador importante na oxidação de moléculas energéticas é a coenzima *flavina adenina dinucleotídeo* (Figura 15.14). As abreviaturas para a forma oxidada e reduzida deste carreador são FAD e FADH₂, respectivamente. FAD é o acceptor de elétrons nas reações do tipo



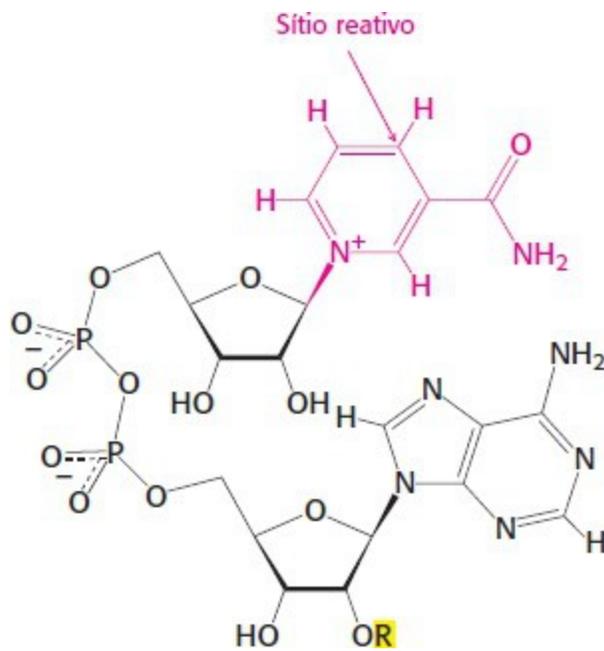


Figura 15.13 Estrutura das formas oxidadas dos carreadores de elétrons derivados da nicotinamida. Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP⁺) são carreadores proeminentes de elétrons de alta energia. No NAD⁺, R = H; no NADP⁺, R = PO₃²⁻.

A parte reativa do FAD é seu anel de isoaloxazina, um derivado da vitamina riboflavina (Figura 15.15). FAD, à semelhança do NAD⁺, consegue aceitar dois elétrons. Ao fazer isso, FAD, diferente do NAD⁺, capta dois prótons. Estes carreadores de elétrons de alto potencial, assim como a flavina mononucleotídeo (FMN), um carreador de elétron semelhante ao FAD, porém sem o nucleotídeo de adenina, serão estudados mais adiante, no Capítulo 18.

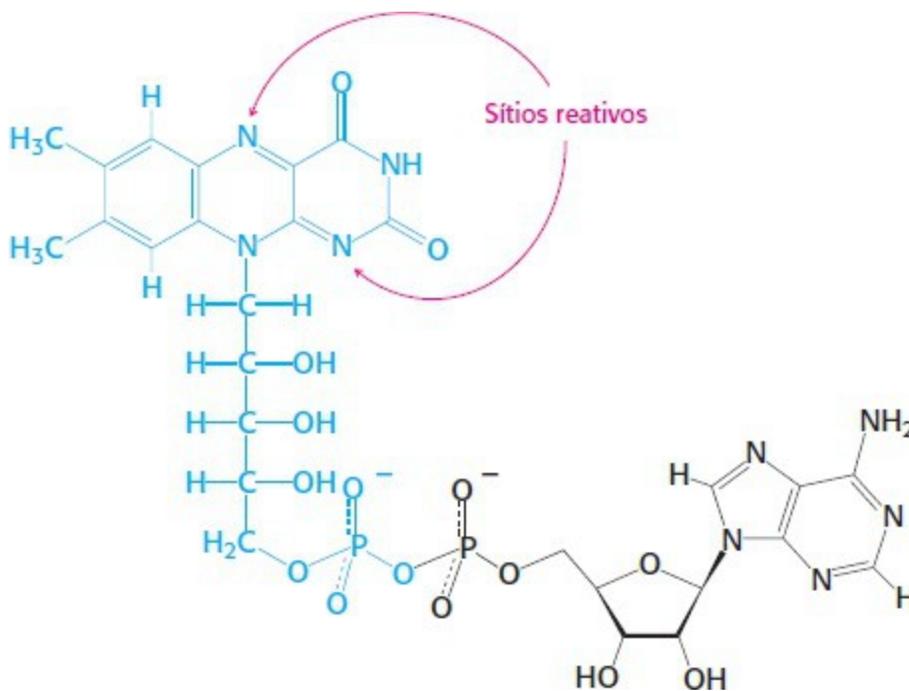


Figura 15.14 Estrutura da forma oxidada da flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Este carreador de elétrons é constituído por um flavina mononucleotídeo (FMN, exibida em azul) e por um AMP (exibido em preto).

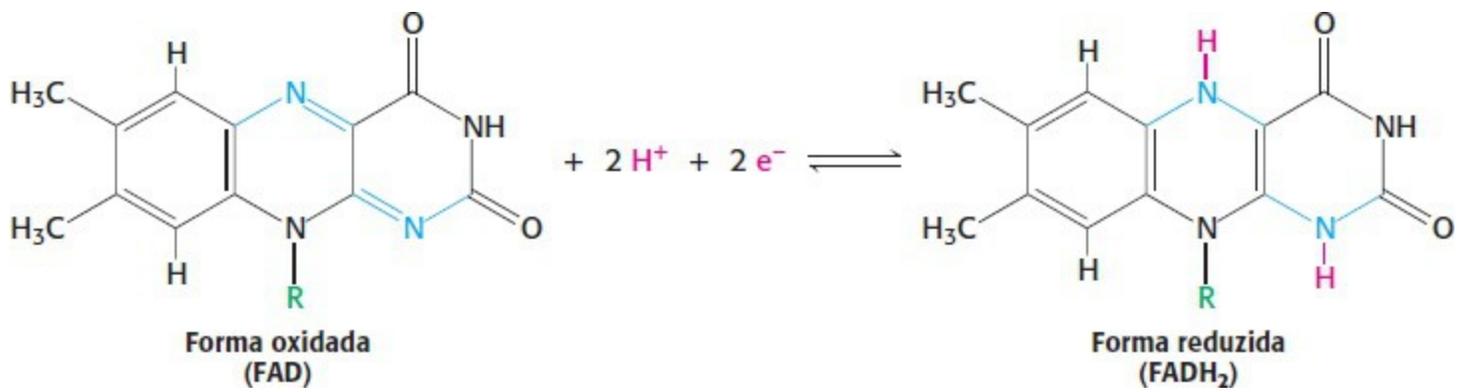
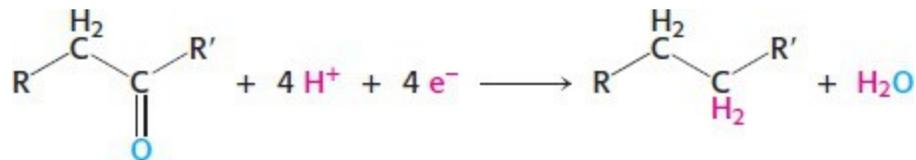


Figura 15.15 Estruturas das partes reativas do FAD e FADH₂. Os elétrons e os prótons são carregados pelo anel de isoaloxazina componente de FAD e FADH₂.

2. *Um carreador ativado de elétrons para a biossíntese redutora.* Elétrons de alto potencial são necessários para a maioria das biossínteses porque os precursores são mais oxidados que os produtos. Por isso, é necessário um poder redutor além de ATP. Por exemplo, na biossíntese de ácidos graxos, o grupo cetona de uma unidade de dois carbonos adicionada é reduzido a um grupo metila em várias etapas. Esta sequência de reações exige o aporte de quatro elétrons.



O doador de elétrons na maioria das biossínteses redutoras é o NADPH, a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH⁺; ver Figura 15.13). O NADPH difere do NADH pelo fato de o grupo 2-hidroxila da porção adenosina estar esterificado com fosfato. NADPH carrega elétrons do mesmo modo que o NADH. Contudo, *NADPH é utilizado quase que exclusivamente para biossínteses redutoras, ao passo que o NADH é utilizado basicamente para a produção de ATP.* O grupo fosforila extra do NADPH é que permite que enzimas distingam elétrons de alto potencial para serem utilizados no anabolismo daqueles a serem empregados no catabolismo.

3. *Um carreador ativado de fragmentos de dois carbonos.* A coenzima A, outra molécula central do metabolismo, é um carreador de grupo acila derivado da vitamina pantotenato (Figura 15.16). Os grupos acila são importantes tanto no catabolismo (p.ex., na oxidação de ácidos graxos), como no anabolismo (p.ex., na síntese de lipídios de membrana). O grupo sulfidrila terminal da CoA é o sítio reativo. Os grupos acila unem-se à CoA por ligações tioéster. O derivado resultante é denominado *acil-CoA*. Um grupo acila frequentemente ligado à CoA é a unidade acetila; este derivado é chamado de *acetil-CoA*. ΔG° para a hidrólise da acetil-CoA tem um grande valor negativo:

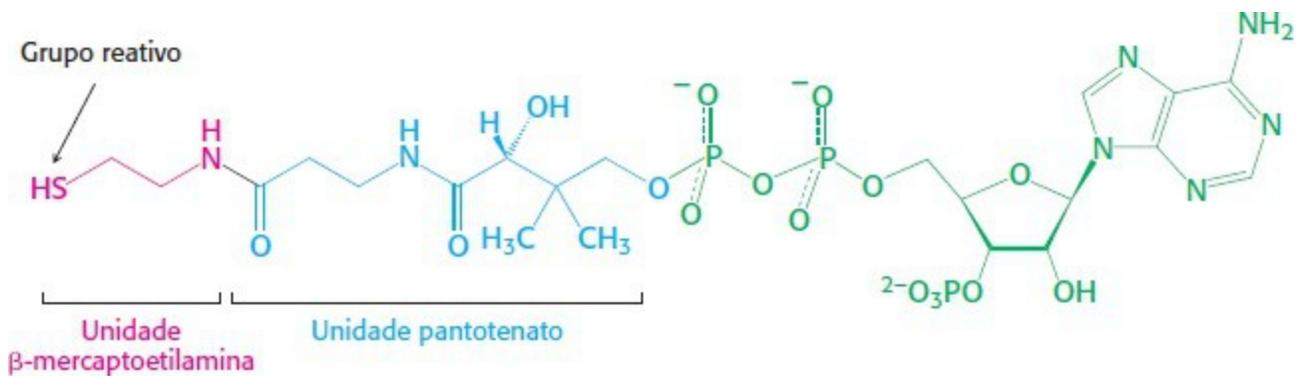
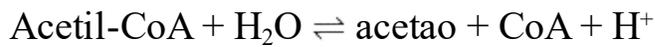
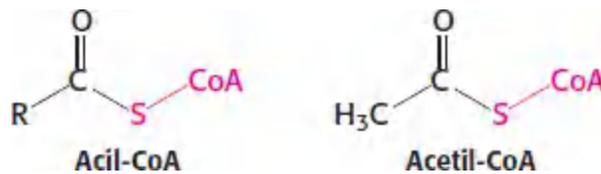


Figura 15.16 Estrutura da coenzima A(CoA-SH).

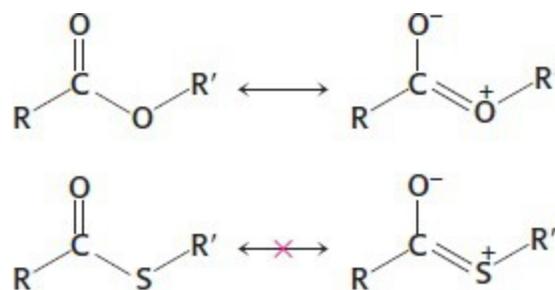


$$\Delta G^{\circ} = -31,4 \text{ kJ mol}^{-1} (-7,5 \text{ kcal mol}^{-1})$$



A hidrólise de um tioéster é termodinamicamente mais favorável do que a de um éster de oxigênio porque os elétrons da ligação C=O não conseguem formar estruturas de ressonância com a ligação C—S que sejam tão estáveis como as que conseguem formar com a ligação C—O. Em consequência, *acetil-CoA tem alto potencial de transferência de grupos acetila, porque esta transferência é exergônica*. Acetil-CoA carrega um grupo acetila ativado, como o ATP carrega um grupo fosforila ativado.

A utilização de carreadores ativado ilustra dois aspectos importantes do metabolismo. Primeiro, NADH, NADPH e FADH₂ reagem lentamente com O₂ na ausência de um catalisador. Da mesma forma, ATP e acetil-CoA são hidrolisados lentamente (em muitas horas ou mesmo dias) na ausência de um catalisador. Estas moléculas são cineticamente bastante estáveis em face a uma grande força termodinâmica que impulsiona a reação com o O₂ (em relação aos carreadores de elétrons) e com a H₂O (em relação a ATP e acetil-CoA). *A estabilidade cinética destas moléculas na ausência de catalisadores específicos é essencial para a sua função biológica, porque permite que as enzimas controlem o fluxo de energia livre e o poder redutor.*



Ésteres de oxigênio são estabilizados por estruturas de ressonância que não estão disponíveis para tioésteres.

Segundo, a maioria das trocas de grupos ativado no metabolismo é realizada por um conjunto muito pequeno de carreadores (Tabela 15.2). A existência de um conjunto repetitivo de carreadores

ativados em todos os organismos é um dos padrões unificadores da bioquímica, e ilustra o aspecto modular do metabolismo. Um pequeno conjunto de moléculas executa uma ampla gama de tarefas. É fácil compreender o metabolismo por causa da economia e elegância de seu projeto subjacente.

Tabela 15.2 Alguns carreadores ativados do metabolismo.

Molécula carreadora na forma ativada	Grupo carreado	Vitamina precursora
ATP	Fosforila	–
NADH e NADPH	Elétrons	Nicotinato (niacina)
FADH ₂	Elétrons	Riboflavina (vitamina B ₂)
FMNH ₂	Elétrons	Riboflavina (vitamina B ₂)
Coenzima A	Acila	Pantotenato
Lipoamida	Acila	–
Tiamina pirofosfato	Aldeído	Tiamina (vitamina B ₁)
Biotina	CO ₂	Biotina
Tetraidrolato	Unidades com um carbono	Folato
S-adenosilmetionina	Metila	–
Uridina difosfato glicose	Glicose	–
Citidina difosfato diacilglicerol	Fosfatidato	–
Nucleosídeo trifosfatos	Nucleotídeos	–

Nota: Muitos dos carreadores ativados são coenzimas derivadas de vitaminas hidrossolúveis.

Tabela 15.3 As vitaminas do complexo B.

Vitamina	Coenzima	Reação típica	Consequências da deficiência
Tiamina (B ₁)	Tiamina pirofosfato	Transferência de aldeídos	Beribéri (perda de peso, problemas cardíacos, disfunção neurológica)
Riboflavina (B ₂)	Flavina adenina dinucleotídeo (FAD)	Oxirredução	Queilose e estomatite angular (lesões orais), dermatite
Piridoxina (B ₆)	Piridoxal fosfato	Transferência de grupo de aminoácidos ou para aminoácidos	Depressão, confusão, crises convulsivas
Ácido nicotínico (niacina)	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD ⁺)	Oxirredução	Pelagra (dermatite, depressão, diarreia)
Ácido pantotênico	Coenzima A	Transferências de acilas	Hipertensão arterial

Biotina	Aductos biotina-lisina (biocitina)	Carboxilação dependente de ATP e transferência de grupos carboxila dependentes	Erupção cutânea em torno das sobrancelhas, dor muscular, fadiga (rara)
Ácido fólico	Tetraidrofolato	Transferência de compostos monocarbonados; síntese de timina	Anemia, defeitos do desenvolvimento do tubo neural
B ₁₂	5'-desoxiadenosil cobalamina	Transferência de grupos metila; rearranjos intramoleculares	Anemia, anemia perniciosa, acidose metilmalônica

Muitos carreadores ativados derivam de vitaminas

Quase todos os carreadores ativados que atuam como coenzimas derivam de *vitaminas*. Vitaminas são moléculas orgânicas necessárias em quantidades pequenas na alimentação de alguns animais superiores. A Tabela 15.3 lista as vitaminas que atuam como coenzimas, e a Figura 15.17 exhibe as estruturas de algumas. Esta série de vitaminas é conhecida como vitaminas do complexo B. Observe que, em todos os casos, a vitamina tem de ser modificada antes de exercer sua função. Já comentamos as funções da niacina, da riboflavina e do pantotenato. Veremos estas três e as outras vitaminas do complexo B muitas vezes no nosso estudo da bioquímica.

 As vitaminas desempenham as mesmas funções em quase todas as formas de vida, mas os animais superiores perderam a capacidade de sintetizá-las no decorrer da evolução. Por exemplo, enquanto *E. coli* consegue crescer com glicose e sais orgânicos, os seres humanos necessitam de pelo menos 12 vitaminas na alimentação. As vias de biossíntese de vitaminas podem ser complexas; assim é biologicamente mais eficiente ingeri-las do que sintetizar as enzimas necessárias para elaborá-las a partir de moléculas simples. Esta eficiência implica a dependência de outros organismos para obter substâncias essenciais à vida. De fato, deficiências de vitaminas podem levar ao aparecimento de doenças em todos os organismos que necessitam destas moléculas (Tabelas 15.3 e 15.4).

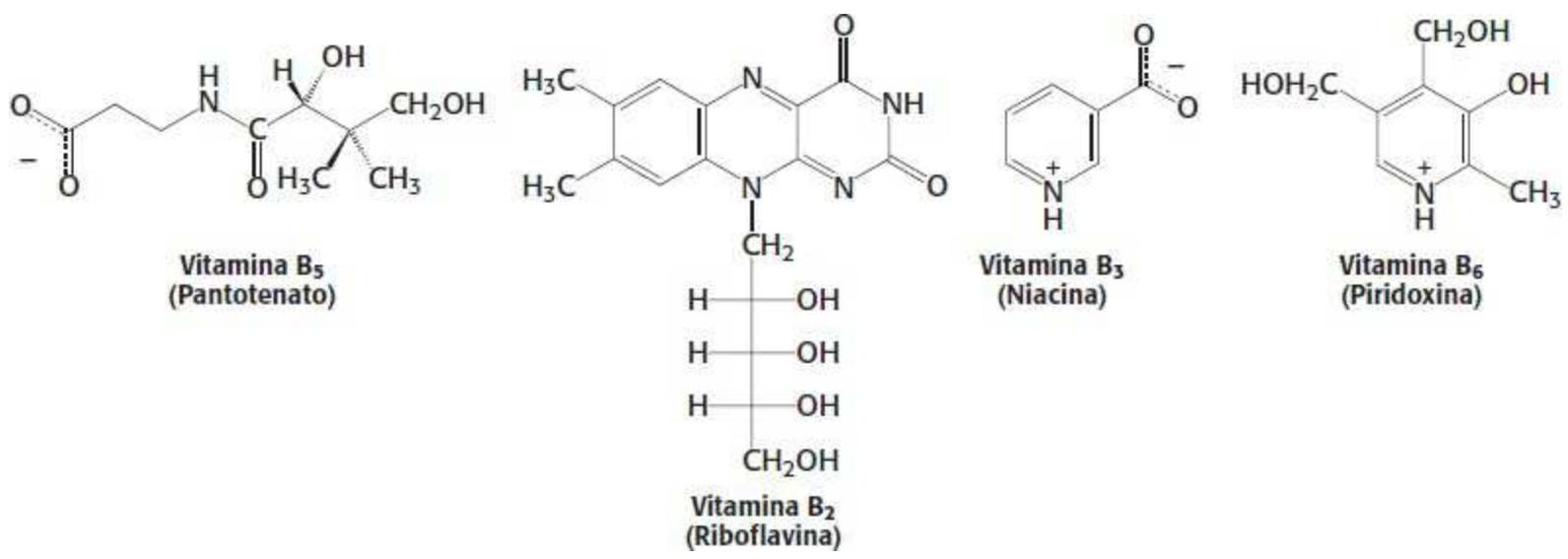


Figura 15.17 Estruturas de algumas das vitaminas do complexo B.

Tabela 15.4 Vitaminas não coenzímicas.

Vitamina	Função	Deficiência
A	Na visão, no crescimento, na reprodução	Cegueira noturna, lesões de córnea, lesões das vias respiratórias e gastrintestinais
C (ácido ascórbico)	Antioxidante	Escorbuto (tumefação e sangramento gengivais, hemorragia subdérmica)
D	Regulação do metabolismo do cálcio e do fosfato	Raquitismo (crianças), deformações esqueléticas, atraso de crescimento Osteomalacia (adultos): amolecimento generalizado dos ossos com consequentes deformações
E	Antioxidante	Inibição da produção de espermatozoides; lesões nos músculos e nervos (raro)
K	Coagulação sanguínea	Hemorragia subdérmica

Nem todas as vitaminas atuam como coenzimas. As vitaminas designadas como A, C, D, E e K (Figura 15.8 e Tabela 15.4) desempenham várias funções. A vitamina A (retinol) é precursora do retinal, o grupo fotossensível na rodopsina e em outros pigmentos visuais (Seção 32.3), e do ácido retinoico, uma importante molécula de sinalização. A deficiência desta vitamina resulta em cegueira noturna. Além disso, animais jovens necessitam de vitamina A para o crescimento. Vitamina C (ascorbato) atua como antioxidante. A deficiência de vitamina C pode levar ao escorbuto, uma doença devida à malformação do colágeno e caracterizada por lesões de pele e fragilidade dos vasos sanguíneos (Seção 27.6). Um metabólito de vitamina D é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. A deficiência desta vitamina prejudica a formação óssea em animais em crescimento. A infertilidade em ratos é uma consequência da deficiência de vitamina E (α -tocoferol). Esta vitamina reage com formas reativas de oxigênio, como os radicais hidroxila, inativando-os antes que eles possam oxidar os lipídios insaturados de membranas, lesando as estruturas celulares. A vitamina K é necessária à coagulação normal do sangue (Seção 10.4).

Reações-chave repetem-se por todo o metabolismo

Assim como há uma “economia do planejamento” na utilização de carreadores ativados, há também uma “economia” no desenho das reações bioquímicas. As milhares de reações metabólicas, inicialmente desconcertantes por sua variedade, podem ser subdivididas em apenas seis tipos (Tabela 15.5). As reações específicas de cada tipo aparecem repetidamente, reduzindo em muito o número de reações que o estudante precisa aprender.

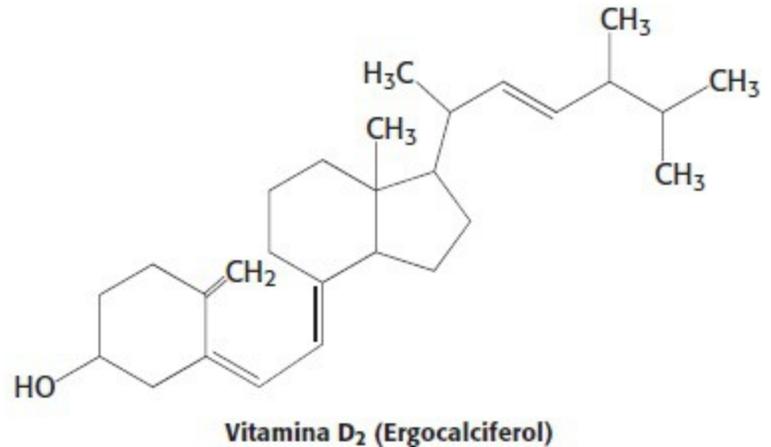
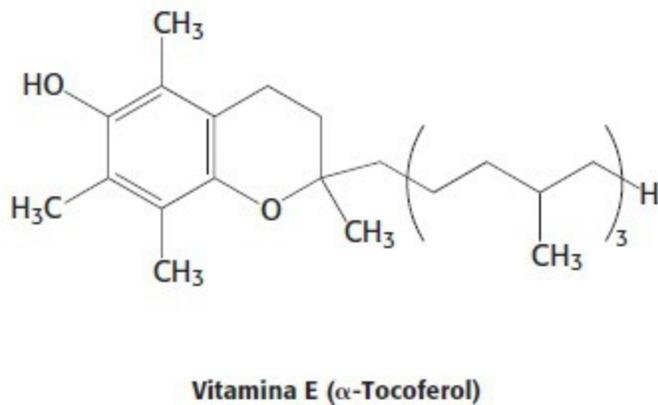
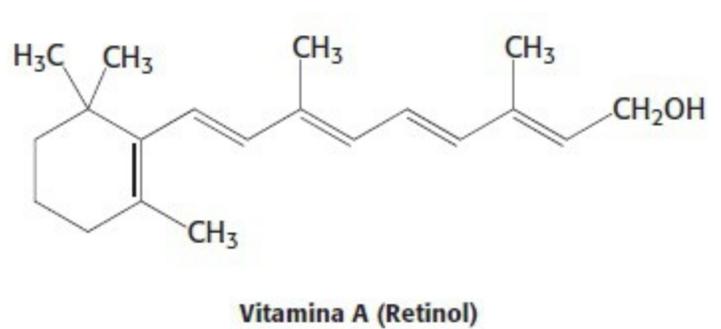
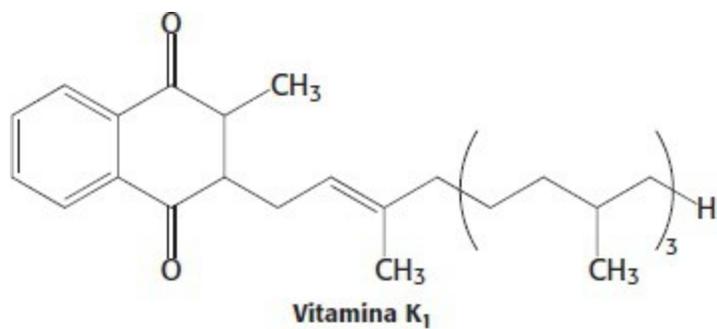
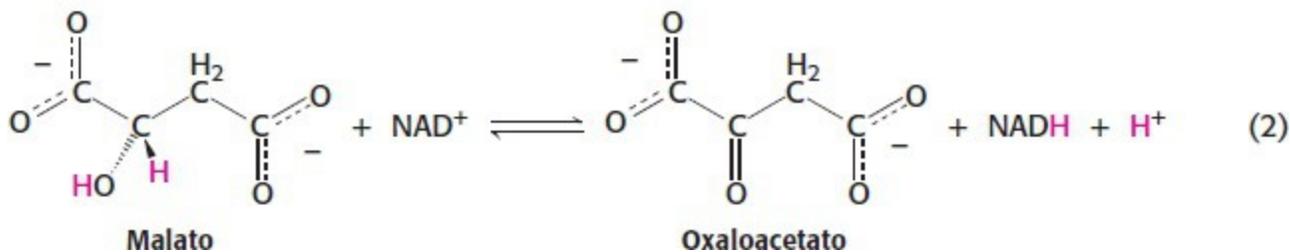
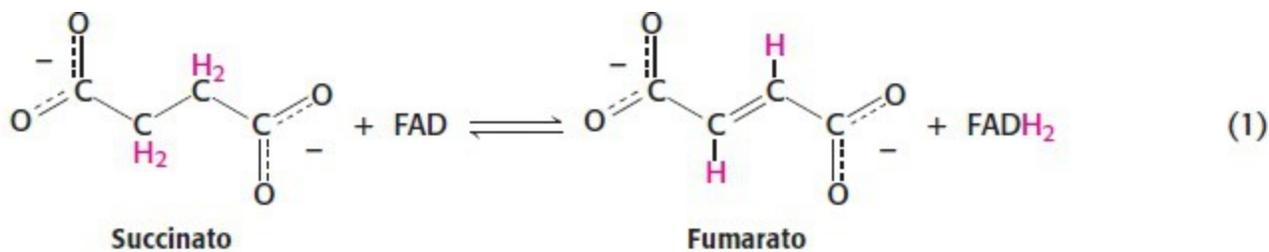


Figura 15.18 Estruturas de algumas vitaminas que não atuam como coenzimas.

Tabela 15.5 Tipos de reações químicas do metabolismo.

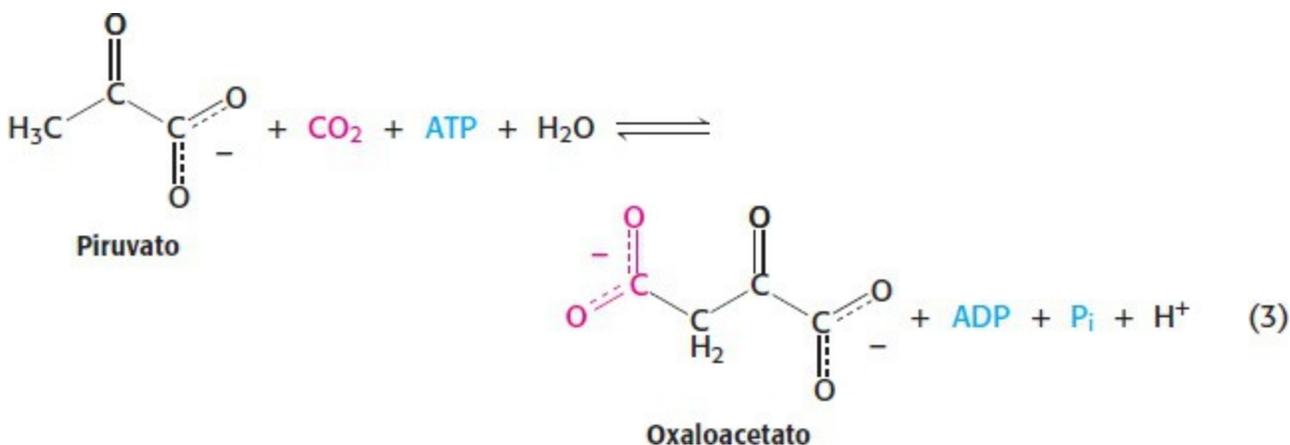
Tipo de reação	Descrição
Oxirredução	Transferência de elétrons
Ligação que exige clivagem de ATP	Formação de ligações covalentes (p.ex., ligações carbono-carbono)
Isomerização	Rearranjo de átomos para formar isômeros
Transferência de grupo	Transferência de um grupo funcional de uma molécula para outra
Hidrólise	Clivagem de ligações pelo acréscimo de água
Acréscimo ou remoção de grupos funcionais	Acréscimo de grupos funcionais a ligações duplas ou sua remoção formando duplas ligações

1. *Reações de oxirredução* são componentes essenciais de muitas vias. A energia utilizável geralmente provém da oxidação de compostos de carbono. Considere as duas reações seguintes:



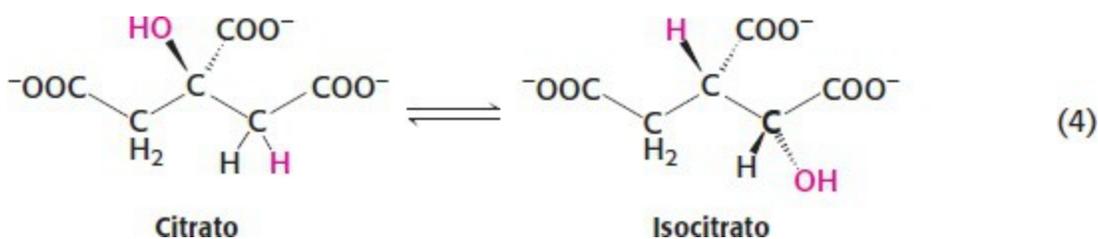
Essas duas reações de oxirredução fazem parte do ciclo do ácido cítrico (Capítulo 17), que oxida completamente o fragmento ativado de dois carbonos da acetil-CoA a duas moléculas de CO₂. Na reação 1, o FADH₂ carrega elétrons, ao passo que na reação 2, os elétrons são carregados pelo NADH.

2. *Reações de ligação* formam ligações pela utilização da energia livre da clivagem do ATP. A reação 3 ilustra a formação de uma ligação carbono-carbono dependente de ATP, necessária para combinar pequenas moléculas e formar moléculas maiores. O oxaloacetato é formado a partir de piruvato e CO₂.



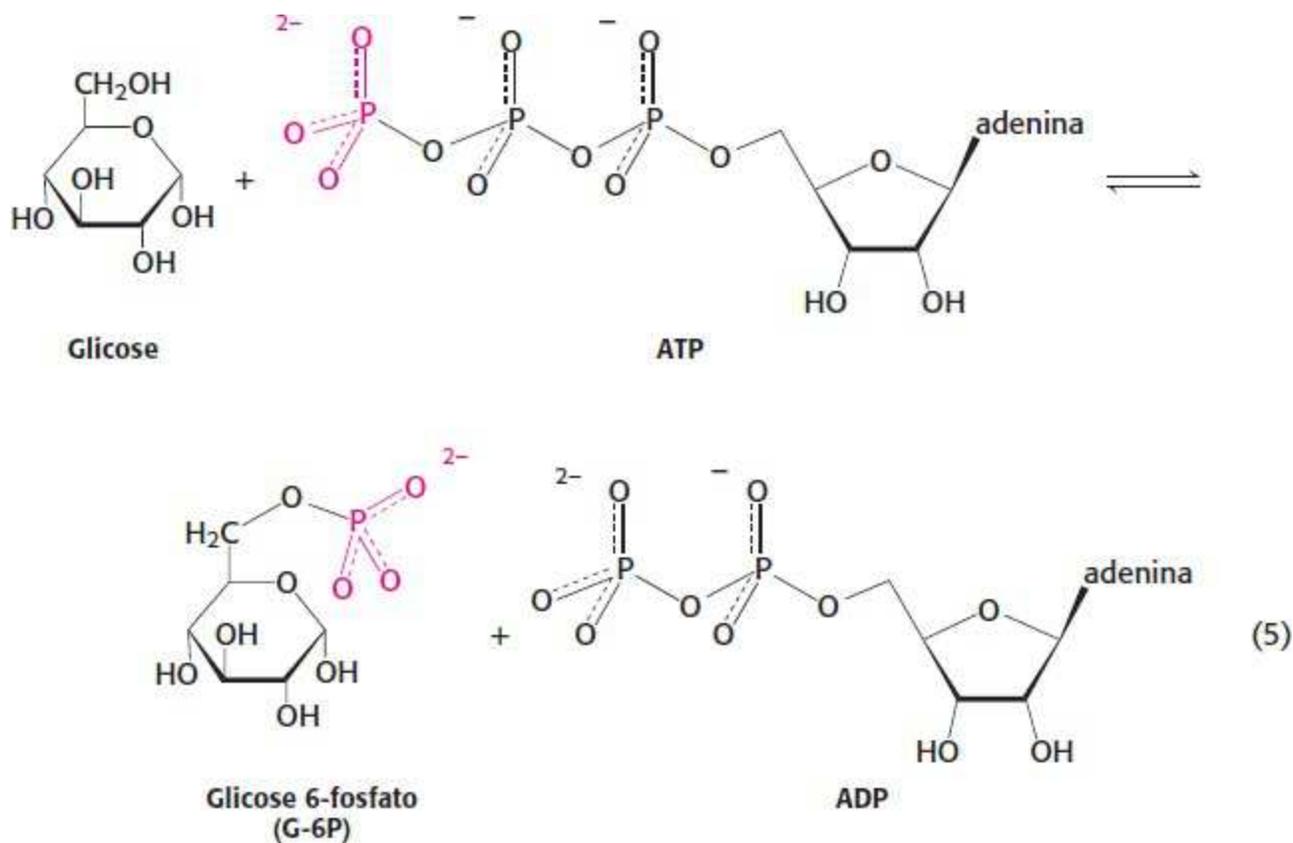
O oxaloacetato pode ser utilizado no ciclo do ácido cítrico ou convertido em aminoácidos, como o ácido aspártico.

3. *Reações de isomerização* rearranjam átomos específicos em uma molécula. Muitas vezes preparam uma molécula para as reações seguintes, como as reações de oxirredução descritas no item 1.



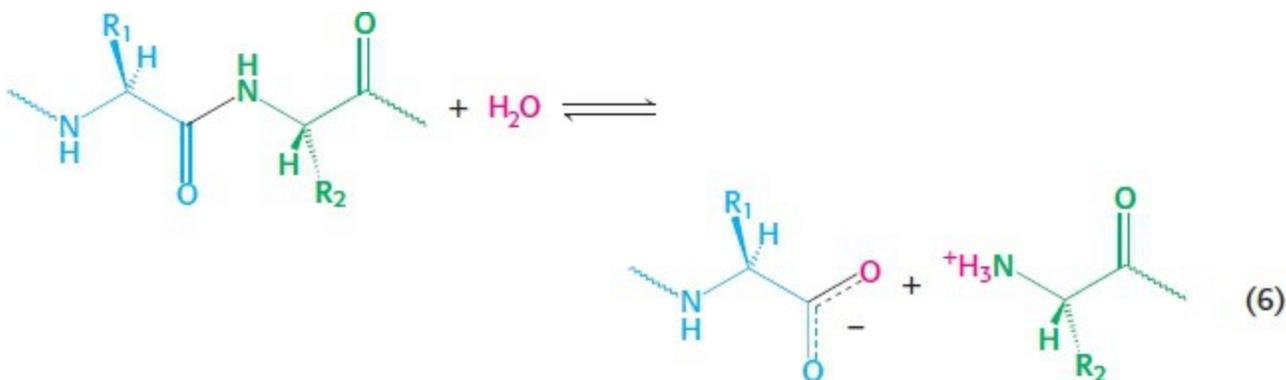
A reação 4 é, mais uma vez, um componente do ciclo do ácido cítrico. Esta isomerização prepara em seguida a molécula para oxidação e descarboxilação, movendo a hidroxila do citrato de uma posição terciária para uma secundária.

4. *Reações de transferência* de grupo desempenham vários papéis. A reação 5 representa uma de tais reações. Um grupo fosforila é transferido de um carreador de fosforila ativado, o ATP, para a glicose, a etapa inicial da glicólise, uma via importante para extrair energia da glicose (Capítulo 16). Esta reação mantém a glicose dentro da célula, de modo que possa, em seguida, ser catabolizada.

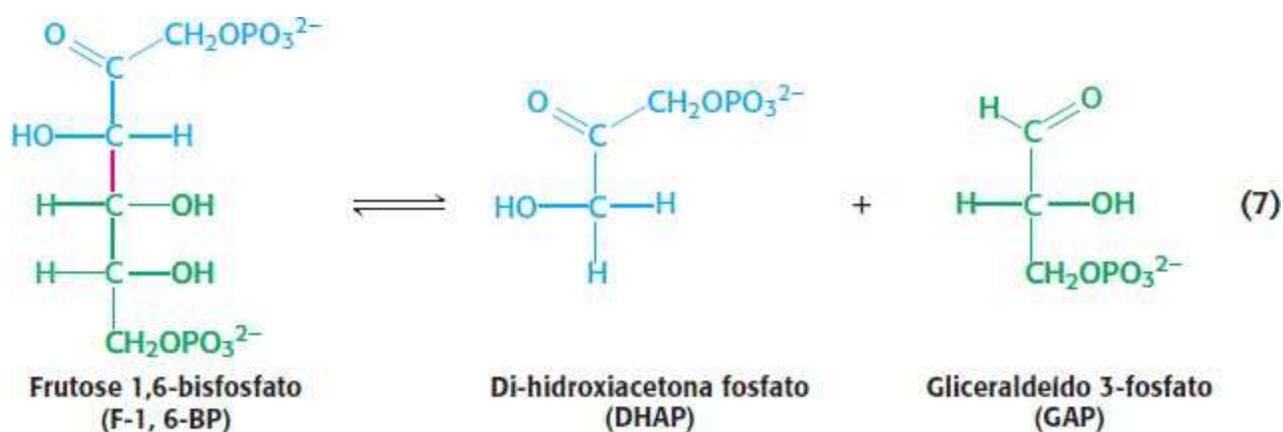


Vimos anteriormente que as reações de transferência de grupos são utilizadas para sintetizar ATP. Vimos também exemplos de sua utilização em vias sinalizadoras (Capítulo 14).

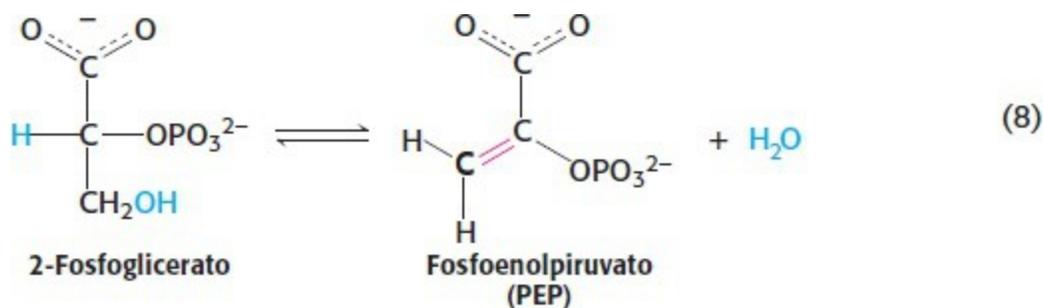
5. *Reações hidrolíticas* clivam ligações pela adição de água. A hidrólise é um mecanismo comumente empregado para clivar grandes moléculas, seja para facilitar seu metabolismo posterior ou para reutilizar alguns componentes para fins de biossíntese. As proteínas são digeridas por clivagens hidrolíticas (Capítulos 9 e 10). A reação 6 ilustra a hidrólise de um peptídeo para dar origem a dois peptídios menores.



6. Grupos funcionais podem ser adicionados às duplas ligações para formarem ligações simples ou removidos de ligações simples para formarem ligações duplas. As enzimas que catalisam estes tipos de reações são classificadas como *liases*. Um exemplo importante, ilustrado na reação 7, é a conversão da molécula de seis carbonos, frutose 1,6-bisfosfato, em dois fragmentos de três carbonos: di-hidroxiacetona fosfato e gliceraldeído 3-fosfato.



Esta reação é uma etapa crítica da glicólise (Capítulo 16). Desidratação para formar ligações duplas, como a formação de fosfoenolpiruvato (ver Tabela 15.1) a partir de 2-fosfoglicerato (reação 8) são importantes reações deste tipo.



A desidratação dá início à próxima etapa da via, uma transferência de grupo, que utiliza o alto potencial de transferência de grupo fosforila do produto PEP para formar ATP a partir de ADP.

Estes seis tipos de reações fundamentais são a base do metabolismo. Relembre que todos os seis tipos podem ser bidirecionais, dependendo da energia livre padrão para a reação específica e das concentrações intracelulares de reagentes e produtos. Um modo efetivo de aprendizado é buscar as características em comum das diversas vias metabólicas que serão estudadas. Existe uma lógica química que, quando exposta, torna a complexidade da química dos organismos vivos mais maleável, revelando a sua elegância.

Os processos metabólicos são regulados por três modos principais

É evidente que a rede complexa que constitui o metabolismo tem de ser rigorosamente regulada. Ao mesmo tempo, o controle metabólico precisa ser flexível, para ajustar a atividade metabólica aos ambientes externos constantemente mutáveis das células. O metabolismo é regulado pelo controle da (1) *quantidade de enzimas*, (2) *atividade catalítica* e (3) *acessibilidade dos substratos*.

Controle da quantidade de enzimas. A quantidade de uma dada enzima depende da sua velocidade de síntese e de degradação. O nível de muitas enzimas é ajustado principalmente pela alteração da *taxa de transcrição de genes* que as codificam (Capítulos 29 e 31). Por exemplo, na bactéria *E. coli*, a lactose induz, em questão de minutos, um aumento de mais de 50 vezes a velocidade de síntese da β -galactosidase, uma enzima necessária à degradação deste dissacarídeo.

Controle da atividade catalítica. A atividade catalítica das enzimas é controlada de vários modos. O *controle alostérico reversível* é especialmente importante. Por exemplo, a primeira reação de muitas vias biossintéticas é alostericamente inibida pelo produto final da via. A inibição da enzima aspartato transcarbamoilase pela citidina trifosfato (Seção 10.1) é um exemplo bem entendido de inibição por retroalimentação (*feedback inhibition*). Este tipo de controle pode ser quase instantâneo. Outro mecanismo repetitivo é a *modificação covalente reversível*. Por exemplo, a enzima glicogênio fosforilase, que catalisa a degradação do glicogênio, uma forma de armazenamento de carboidrato, é ativada pela fosforilação de um determinado resíduo de serina quando há escassez de glicose (Seção 21.1).

Hormônios coordenam as relações metabólicas entre diferentes tecidos, muitas vezes por meio da regulação da modificação reversível de enzimas-chave. Por exemplo, nos músculos, o hormônio epinefrina deflagra uma cascata de transdução de sinal, o que resulta na fosforilação e ativação de enzimas importantes que levam à rápida degradação do glicogênio em glicose, que é a seguir utilizada para fornecer ATP para a contração muscular. Como descrito no Capítulo 14, muitos hormônios atuam por meio de mensageiros intracelulares, como o AMP cíclico e o íon cálcio, que coordenam as atividades de muitas proteínas-alvo.

Muitas reações metabólicas são controladas pelo *estado energético* da célula. Um indicador do estado energético é a *carga energética*, proporcional à fração molar de ATP mais metade da fração molar de ADP, visto que o ATP contém duas ligações anidrido, enquanto o ADP contém uma. Portanto, a carga energética é definida como

$$\text{Carga energética} = \frac{[\text{ATP}] + \frac{1}{2}[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

A carga energética pode ter um valor que varia de 0 (tudo AMP) a 1 (tudo ATP). Daniel Atkinson mostrou que *as vias produtoras de ATP (catabólicas) são inibidas por carga energética alta, enquanto as vias que utilizam ATP (anabólicas) são estimuladas por carga energética alta*. Nos gráficos das velocidades das reações de tais vias *versus* a carga energética, as curvas são mais acentuadas, próximo a uma carga energética de 0,9, onde geralmente ocorre a interseção entre elas (Figura 15.19). É evidente que o controle destas vias evoluiu para manter a carga energética dentro de limites bem estreitos. Em outras palavras, *a carga energética, do mesmo modo que o pH da*

célula, é tamponada. A carga energética da maioria das células varia de 0,80 a 0,95. Um indicador alternativo do estado energético é o *potencial de fosforilação*, definido como

$$\text{Potencial de fosforilação} = \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}] + [\text{P}_i]}$$

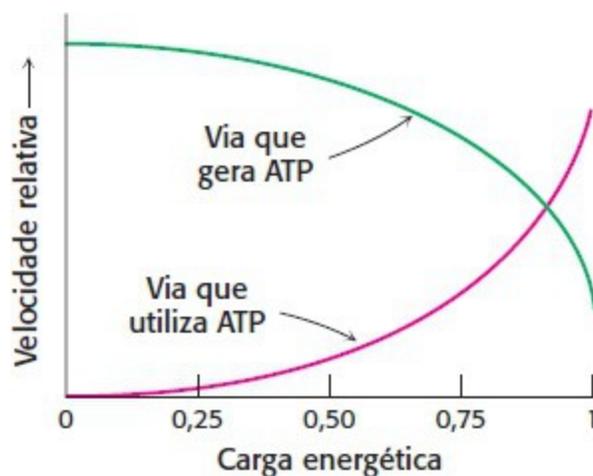


Figura 15.19 A carga energética regula o metabolismo. Concentrações altas de ATP inibem as velocidades relativas de uma via típica de geração de ATP (catabólica) e estimulam uma via típica que utiliza ATP (anabólica).

O potencial de fosforilação, em contraste com a carga energética, depende da concentração de P_i e está relacionado diretamente com a reserva de energia livre disponível a partir do ATP.

Controle da acessibilidade de substratos. Nos eucariotos, a regulação e a flexibilidade metabólica são intensificadas pela compartimentalização. Por exemplo, a oxidação de ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias, enquanto a síntese de ácidos graxos ocorre no citoplasma. *A compartimentalização segrega reações opostas.*

O controle do *fluxo de substratos* é outro meio de regular o metabolismo. A degradação da glicose só pode ocorrer em muitas células se houver insulina para promover a entrada da glicose nas células. A transferência de substratos de um compartimento celular para outro (p.ex., do citoplasma para as mitocôndrias) pode funcionar como um ponto de controle.

Aspectos do metabolismo podem ter evoluído de um mundo de RNA

 Como evoluíram as vias complexas que constituem o metabolismo? Atualmente se acredita que o RNA era uma biomolécula primordial e que, em um mundo primordial, ele atuava tanto como um catalisador como uma molécula de armazenamento de informação.

Por que carreadores ativados, como ATP, NADH, FADH_2 e coenzima A, contêm unidades de adenosina difosfato (Figura 15.20)? Uma explicação possível é que estas moléculas evoluíram a partir de catalisadores primordiais compostos de RNA. Unidades não RNA (p.ex., o anel de isoaloxazina) teriam sido recrutadas para funcionar como carreadores eficientes de elétrons ativados e de unidades químicas, uma função não prontamente executada pelo próprio RNA. Podemos imaginar o anel de adenina do FADH_2 ligando-se a uma unidade de uracila em um nicho de uma enzima composta de RNA (ribozima) por pareamento de bases, enquanto o anel de isoaloxazina se projeta e atua como carreador de elétrons. Quando as proteínas mais versáteis substituíram o RNA

como principais catalisadores, as coenzimas ribonucleotídicas permaneceram essencialmente imutáveis porque já eram bem adaptadas às suas funções metabólicas. A unidade de nicotinamida do NADH, por exemplo, consegue prontamente transferir elétrons independentemente da interação da unidade de adenina com uma base em uma ribozima ou com resíduos de aminoácido em uma enzima proteica. Com o advento das enzimas proteicas, estas importantes coenzimas evoluíram para moléculas livres sem a perda do vestígio da adenosina difosfato, vestígio do seu mundo de RNA ancestral. O fato de as moléculas e os padrões do metabolismo serem comuns a todas as formas de vida corrobora uma origem comum e a retenção de módulos funcionantes por bilhões de anos de evolução. Nosso entendimento do metabolismo, como o de outros processos biológicos enriquece-se pela pesquisa de como surgiram estes padrões de reações tão bem integrados.

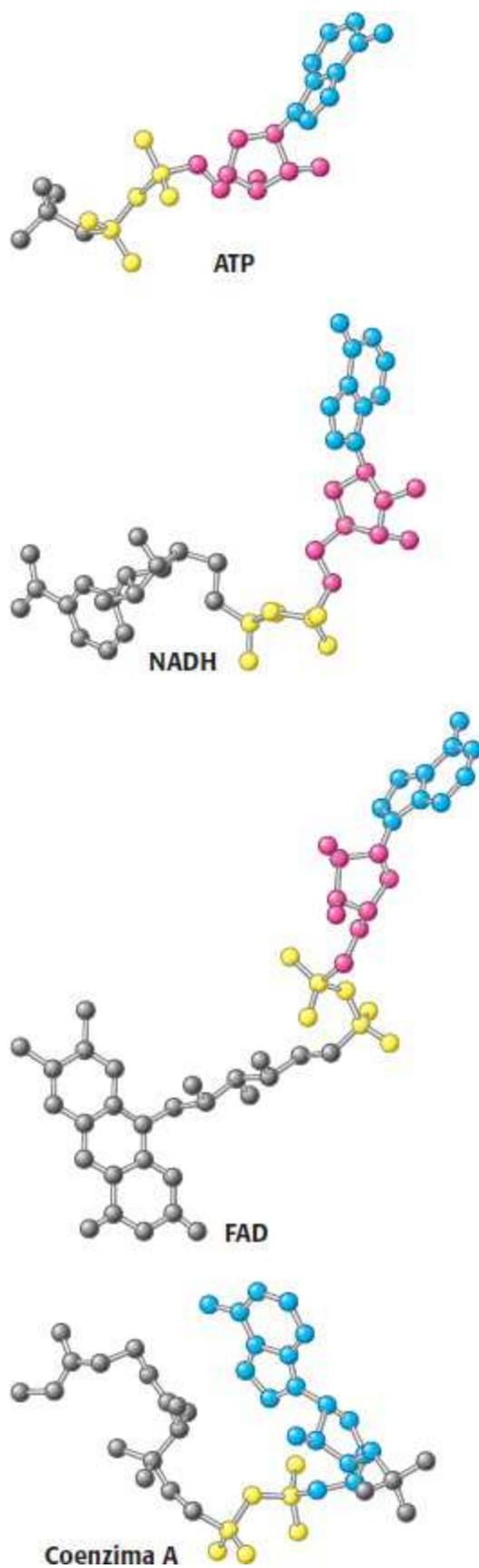


Figura 15.20 Adenosina difosfato (ADP) é um módulo antigo do metabolismo. Este componente fundamental é encontrado em moléculas importantes como ATP, NADH, FAD e coenzima A. A unidade adenina é exibida em azul; a unidade ribose, em vermelho; e a unidade difosfato, em amarelo.

Todas as células transformam energia. Elas extraem energia de seu ambiente e utilizam-na para converter moléculas simples em componentes celulares.

15.1 O metabolismo é composto por muitas reações acopladas e interconectadas

O processo de transdução de energia ocorre por meio do metabolismo, uma rede extremamente integrada de reações químicas. O metabolismo pode ser subdividido em catabolismo (reações empregadas para extrair energia de compostos energéticos) e anabolismo (reações que utilizam esta energia para biossíntese). O conceito termodinâmico mais valioso para compreender a bioenergética é o de energia livre. Uma reação pode ocorrer espontaneamente apenas se a variação na energia livre (ΔG) for negativa. Uma reação termodinamicamente desfavorável pode ser impulsionada por outra favorável, que em muitos casos é a hidrólise do ATP.

15.2 ATP é a forma universal de energia livre usada pelos sistemas biológicos

A energia derivada do catabolismo é transformada em adenosina trifosfato. A hidrólise do ATP é exergônica e a energia liberada pode ser utilizada para impulsionar processos celulares como movimento, transporte ativo e biossínteses. Em condições celulares, a hidrólise do ATP desloca o equilíbrio de uma reação acoplada por um fator de 10^8 . ATP, a forma universal de energia, usada pelos sistemas biológicos, é uma molécula rica em energia, pois contém duas ligações de anidrido fosfórico.

15.3 A oxidação de fontes de carbono é um gerador importante de energia celular

A formação de ATP é acoplada à oxidação de compostos de carbono, seja diretamente ou por meio da formação de gradientes iônicos. Os organismos fotossintéticos conseguem utilizar a luz para gerar tais gradientes. ATP é consumido na contração muscular e em outros movimentos celulares, no transporte ativo, nos processos de transdução de sinal e nas biossínteses. A extração de energia dos alimentos por organismos aeróbicos compreende três estágios. No primeiro estágio, grandes moléculas são quebradas em moléculas menores, como aminoácidos, carboidratos e ácidos graxos. No segundo estágio, estas moléculas pequenas são degradadas a algumas unidades simples que participam de muitas formas no metabolismo. Uma delas é a unidade acetil da acetil-CoA, um carreador de grupos acila ativados. O terceiro estágio do metabolismo é o ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa, nos quais ATP é produzido à medida que os elétrons fluem para o O_2 , o último aceptor de elétrons, e os compostos energéticos são completamente oxidados a CO_2 .

15.4 As vias metabólicas contêm muitos padrões (*motifs*) recorrentes

O metabolismo é caracterizado por padrões em comum. Um pequeno número de carreadores ativados recorrentes, como ATP, NADH e acetil-CoA, transferem grupos ativados em muitas vias metabólicas. NADPH, que carrega dois elétrons com um alto potencial, fornece poder redutor na biossíntese de componentes celulares a partir de precursores mais oxidados. Muitos carreadores ativados derivam de vitaminas, pequenas moléculas orgânicas necessárias na alimentação de muitos organismos superiores. Além disso, tipos importantes de reações são utilizados de modo repetitivo nas vias metabólicas.

O metabolismo é regulado de várias maneiras. As concentrações de algumas enzimas críticas

são controladas pela regulação da velocidade de síntese e de degradação. Além disso, as atividades catalíticas de muitas enzimas são reguladas por interação alostérica (como na inibição por retroalimentação) e por modificação covalente. O movimento de muitos substratos nas células e nos compartimentos subcelulares também é controlado. A carga energética, que depende das quantidades relativas de ATP, ADP e AMP, participa na regulação metabólica. Uma carga energética elevada inibe as vias geradoras de ATP (catabólicas), enquanto estimula as vias que utilizam ATP (anabólicas).

Término leitura complementar

Palavras-chave

adenosina trifosfato (ATP) (p. 434)
adição a ou formação de ligações duplas (p. 449)
anabolismo (p. 432)
carga energética (p. 450)
carreador ativado (p. 442)
catabolismo (p. 432)
fosforilação oxidativa (p. 441)
fototrófico (p. 432)
liase (p. 449)
metabolismo ou metabolismo intermediário (p. 431)
potencial de fosforilação (p. 450)
potencial de transferência de grupo fosforila (p. 437)
quimiotrófico (p. 432)
reação de isomerização (p. 448)
reação de ligação (p. 447)
reação de oxirredução (p. 447)
reação de transferência de grupo (p. 448)
reação hidrolítica (p. 448)
via anfibólica (p. 433)
vitamina (p. 445)

Questões

1. *Padrões complexos*. O que se entende por *metabolismo intermediário*?
2. *Opostos*. Diferencie anabolismo de catabolismo.
3. *Por que se preocupar com a alimentação?* Quais são as três utilizações principais da energia celular?
4. *Correlacione*

1. Fonte de energia celular
2. Carreador anabólico de elétrons
3. Fototrófico
4. Reação de carreador de elétrons catabólica
5. Reação de oxirredução

- a. NAD⁺
- b. Coenzima A
- c. Precursor de coenzimas
- d. Produz energia
- e. Demanda energia
- f. ATP