



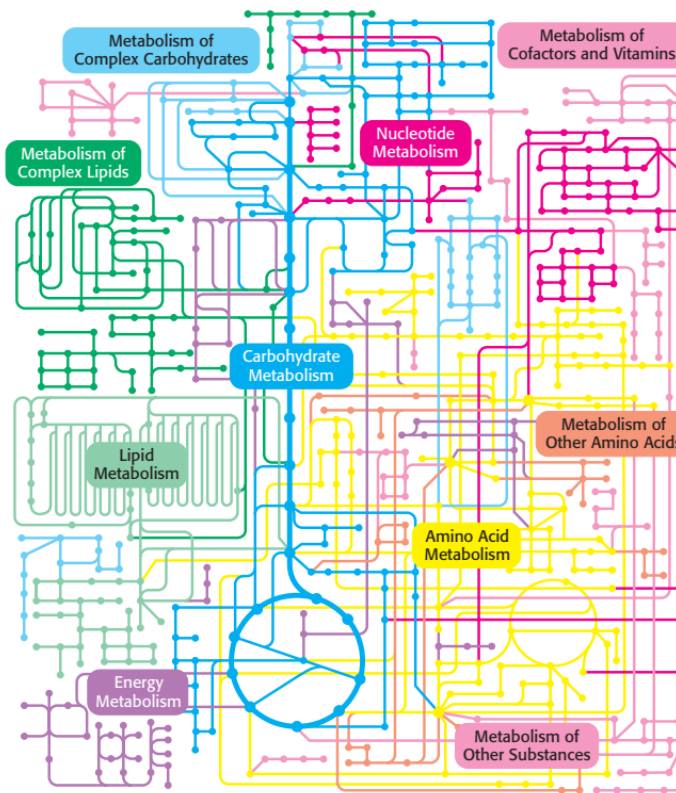
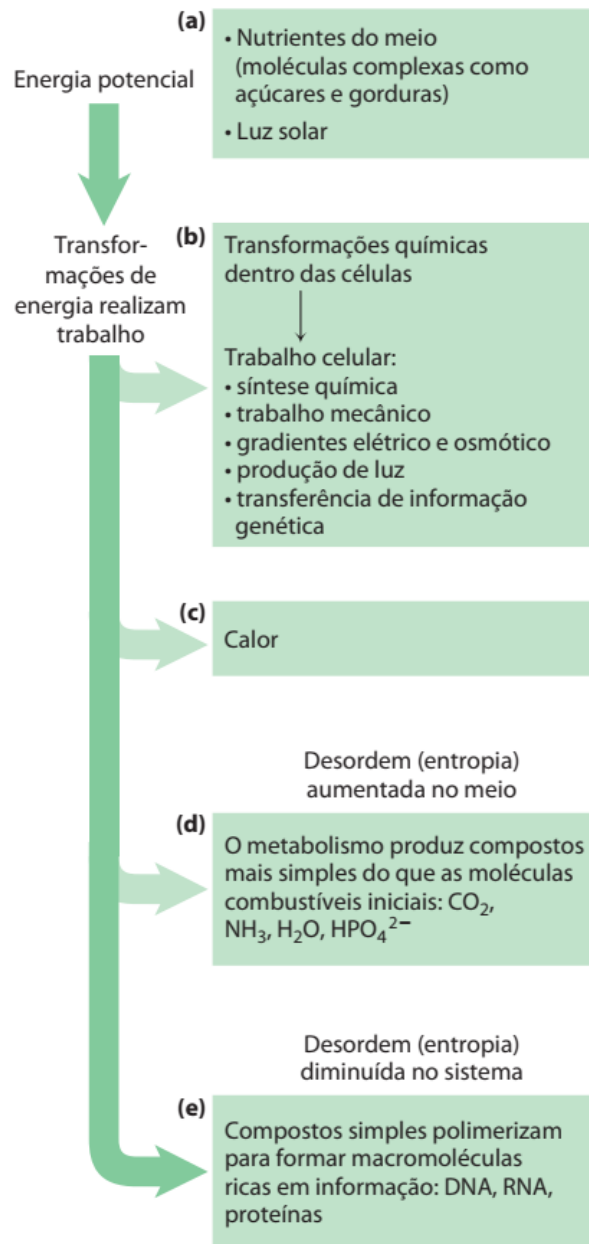
Aula 11

Introdução ao

metabolismo

QBQ0204

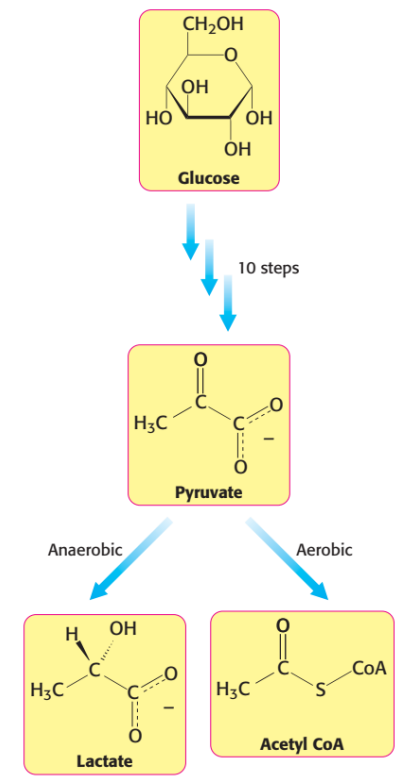
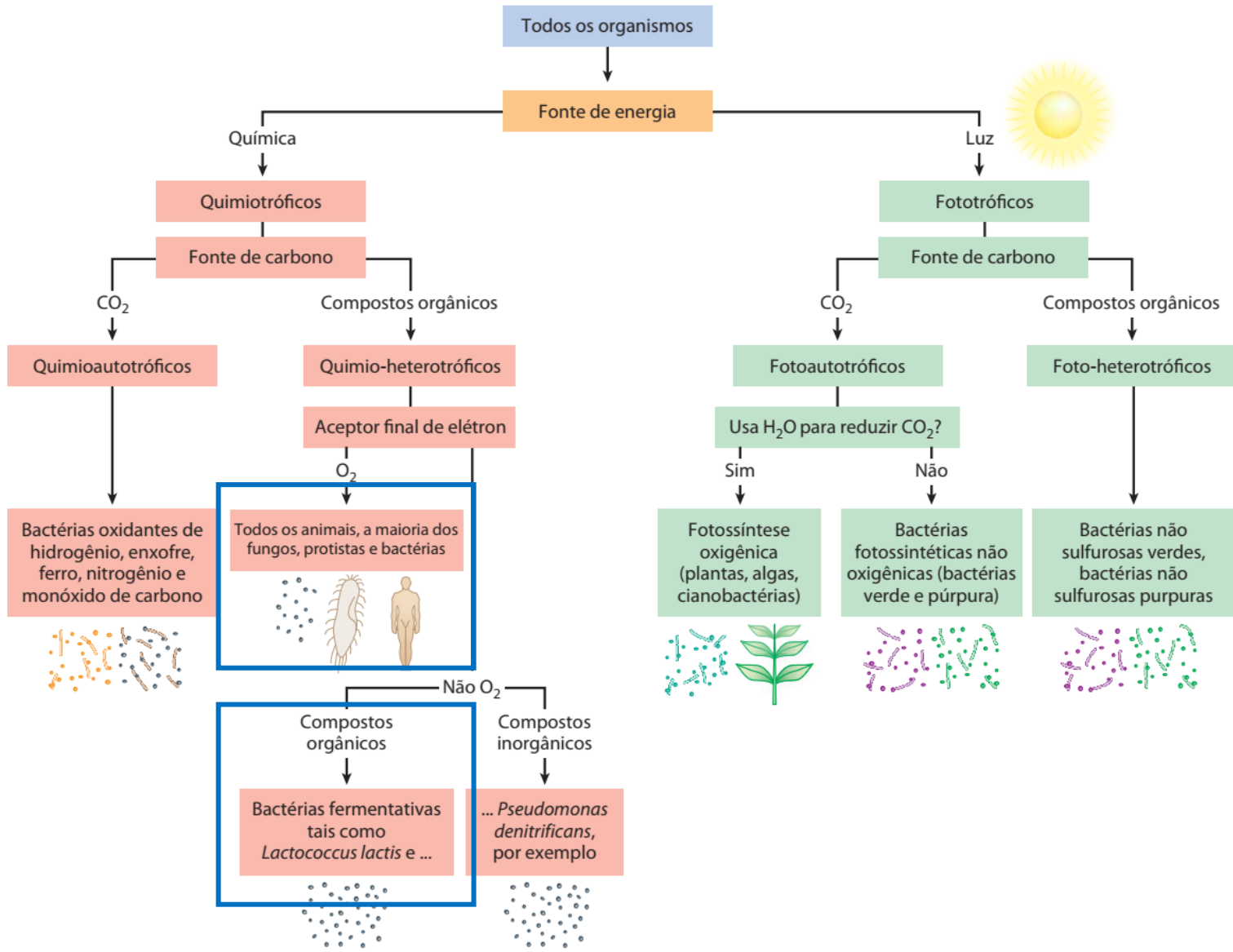
Felipe Jun Fuzita



As transformações biológicas de energia obedecem às leis da termodinâmica

REVISANDO

- ΔG° indica o sentido da reação somente em condição padrão.
- ΔG é quem dita a espontaneidade da reação. Relaciona-se com ΔG° e com a concentração inicial de *reagents e produtos*.
- No equilíbrio $\Delta G = 0$
- As reações enzimáticas reversíveis se processam nos dois sentidos, obedecendo o ΔG .
- O acoplamento de reações permite que reações não espontâneas se tornem espontâneas pela soma de ΔG (**Lei de Hess**).



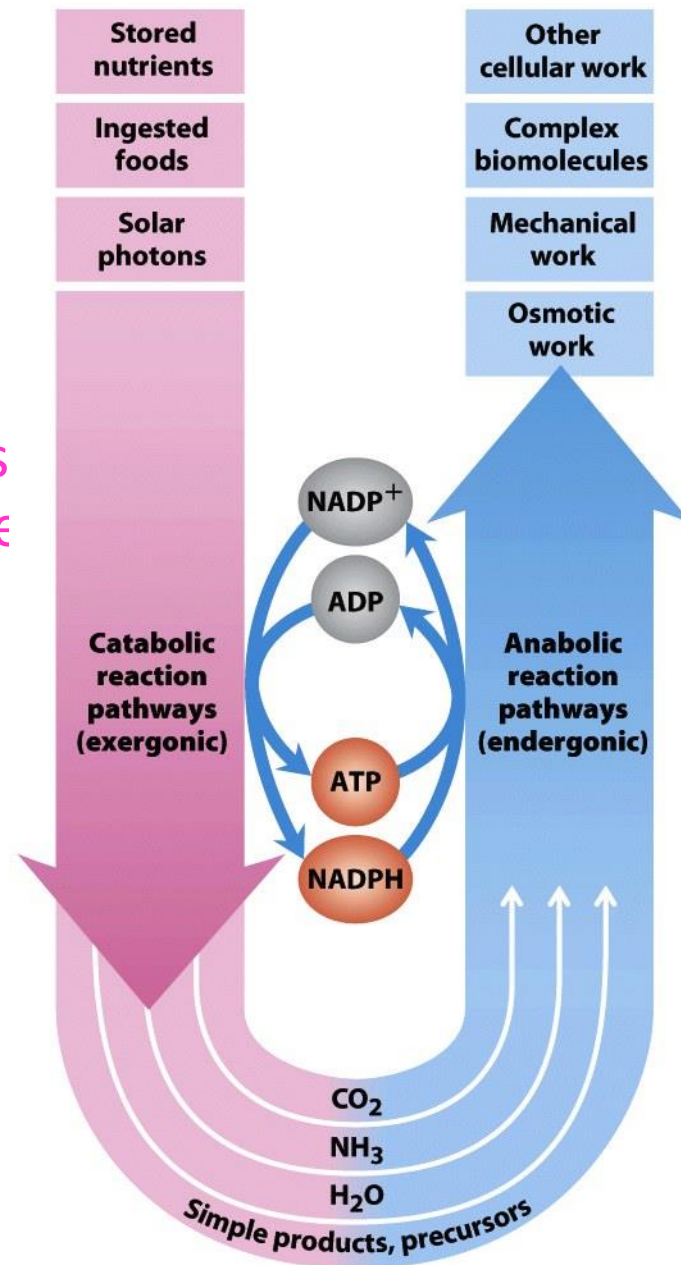
Processos de catabolismo e anabolismo são acoplados

- **Catabolismo**

- oxidação de compostos (aumento do número de oxidação do carbono)
- produção de ATP

- **Anabolismo**

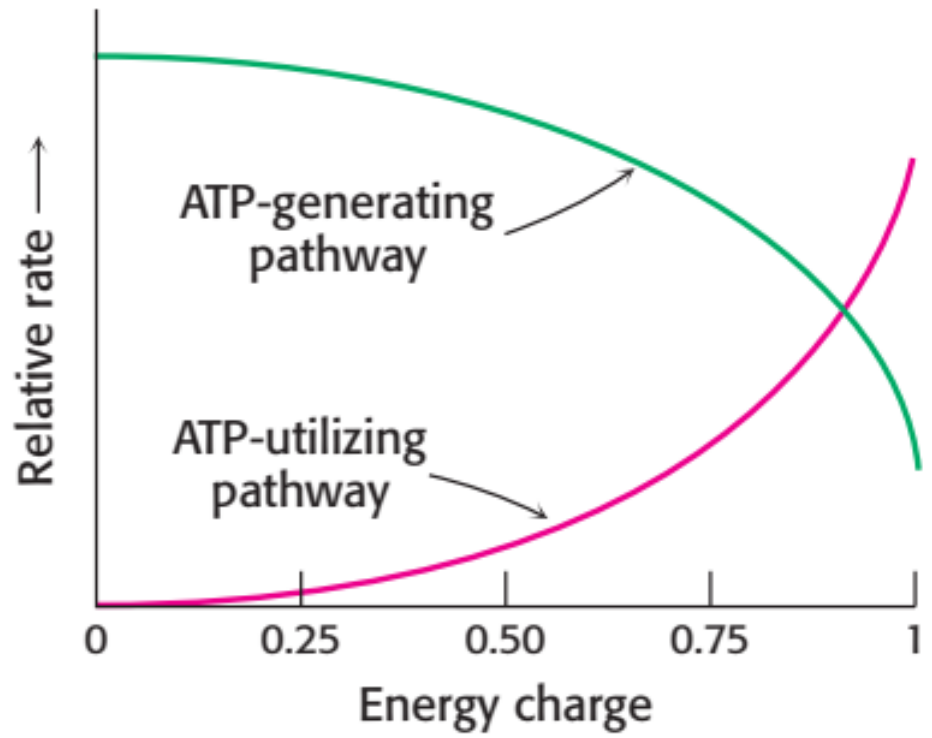
- redução de compostos
- realização de trabalho
- gasto de ATP



-O **ATP** é considerado a moeda corrente de Energia Livre. O ATP está sempre sendo formado e consumido. O ATP não é depósito de energia. Depósitos de energia são Lipídios, Glicogênio, Creatina-Pi (reserva no músculo).

-NADPH é chamado de "poder redutor".

Figure 1-28
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



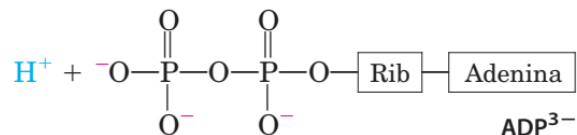
-As relações entre as concentrações de ATP, ADP e Pi são constantes no organismo, o seu balanço é *sinalizador metabólico*.

TABELA 13-5 Concentrações de nucleotídeos de adenina, fosfato inorgânico e fosfocreatina em algumas células

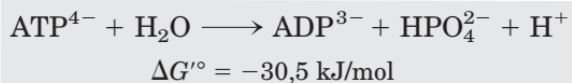
	Concentração (mM)*				
	ATP	ADP**	AMP	P _i	PCr
Hepatócito de rato	3,38	1,32	0,29	4,8	0
Miócito de rato	8,05	0,93	0,04	8,05	28
Neurônio de rato	2,59	0,73	0,06	2,72	4,7
Eritrócito humano	2,25	0,25	0,02	1,65	0
<i>E. coli</i>	7,90	1,04	0,82	7,9	0

*Para os eritrócitos, as concentrações são aquelas do citosol (eritrócitos humanos não possuem núcleo e mitocôndria). Nos outros tipos celulares, os dados são para o conteúdo total da célula, embora o citosol e a mitocôndria possuam concentrações muito diferentes de ADP. PCR é fosfocreatina, discutida na p. 526.

**Este valor reflete a concentração total; o valor real de ADP livre deve ser muito menor (p. 519).



ATP: *In vivo* $\Delta G > \Delta G^{\circ}$



Apesar de espontânea a hidrólise de ATP em células ocorre por enzimas devido a alta barreira de ativação.

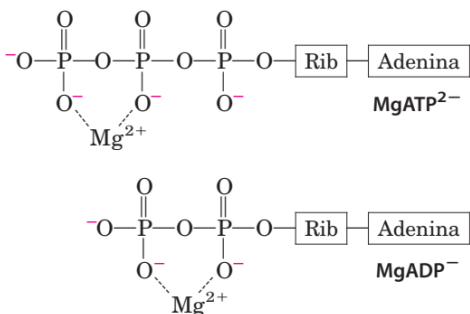


FIGURA 13-12 Mg²⁺ e ATP. A formação dos complexos com o Mg²⁺ isola parcialmente as cargas negativas e influencia a conformação dos grupos fosfato em nucleotídeos como ATP e ADP.

PROBLEMA RESOLVIDO 13-2 Cálculo do ΔG_p

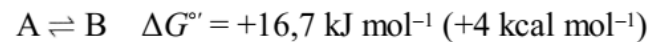
Calcule a energia livre real para a hidrólise de ATP, ΔG_p , em eritrócitos humanos. A energia livre padrão para a hidrólise do ATP é $-30,5 \text{ kJ/mol}$, e as concentrações de ATP, ADP e P_i em eritrócitos estão mostradas na Tabela 13-5. Assuma que o pH é 7,0 e a temperatura é 37°C (temperatura corporal). O que isso revela sobre a quantidade de energia necessária para *sintetizar* ATP sob as mesmas condições celulares?

Solução: As concentrações de ATP, ADP e P_i em eritrócitos humanos são de 2,25, 0,25 e 1,65 mM, respectivamente. A energia livre real para a hidrólise do ATP sob essas condições é dada pela relação (ver Equação 13-4)

$$\Delta G_p = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

Substituindo os valores apropriados, obtém-se

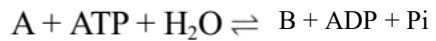
$$\begin{aligned} \Delta G_p &= -30,5 \text{ kJ/mol} + \left[(8,315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(310 \text{ K}) \ln \frac{(0,25 \times 10^{-3})(1,65 \times 10^{-3})}{(2,25 \times 10^{-3})} \right] \\ &= -30,5 \text{ kJ/mol} + (2,58 \text{ kJ/mol}) \ln 1,8 \times 10^{-4} \\ &= -30,5 \text{ kJ/mol} + (2,58 \text{ kJ/mol})(-8,6) \\ &= -30,5 \text{ kJ/mol} - 22 \text{ kJ/mol} \\ &= -52 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$



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

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

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:



$$\Delta G^{\circ'} = -13,8 \text{ kJ mol}^{-1} (-3,3 \text{ kcal mol}^{-1})$$

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:

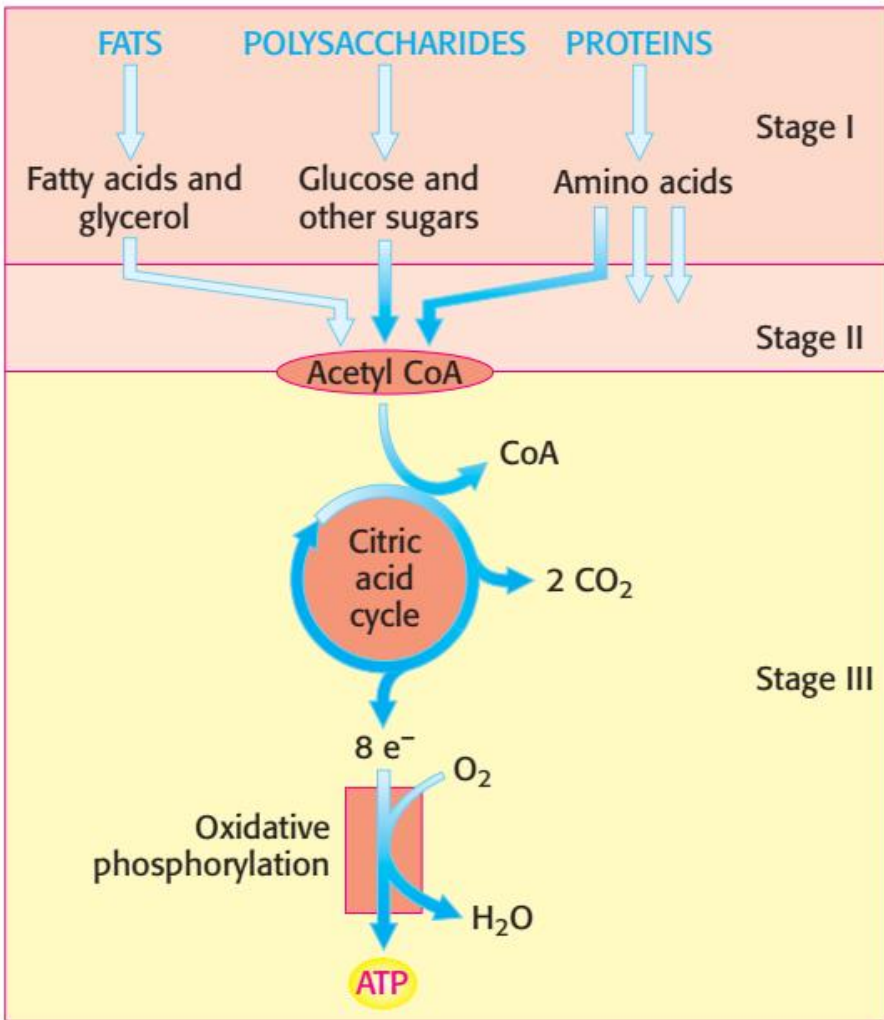
$$K'_{\text{eq}} = \frac{[B]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}}} \times \frac{[\text{ADP}]_{\text{eq}}[\text{P}_i]_{\text{eq}}}{[\text{ATP}]_{\text{eq}}} = 10^{13,8/5,69} = 2,67 \times 10^2$$

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

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

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 $\Delta G^{\circ'}$, a variação da razão de equilíbrio seria ainda maior (da ordem de 10^8).

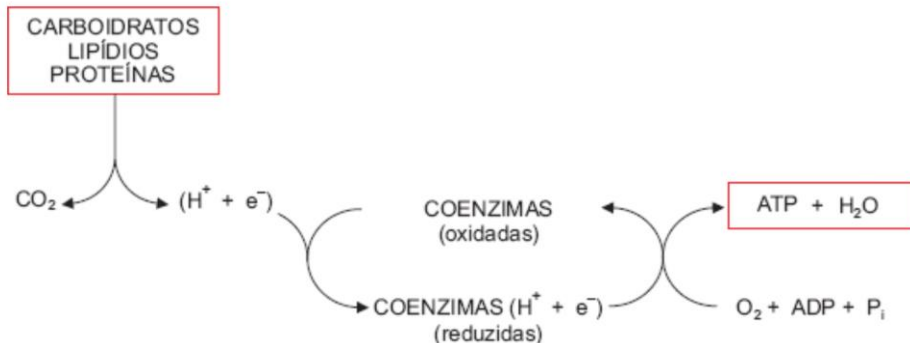
Alteração do equilíbrio através de acoplamento de reação com ATP.



Fase I: digestão, redução do alimento a monômeros

Fase II: geração de ATP (2 moléculas) ao nível do substrato e de coenzimas reduzidas (glicólise, fermentação anaeróbia)

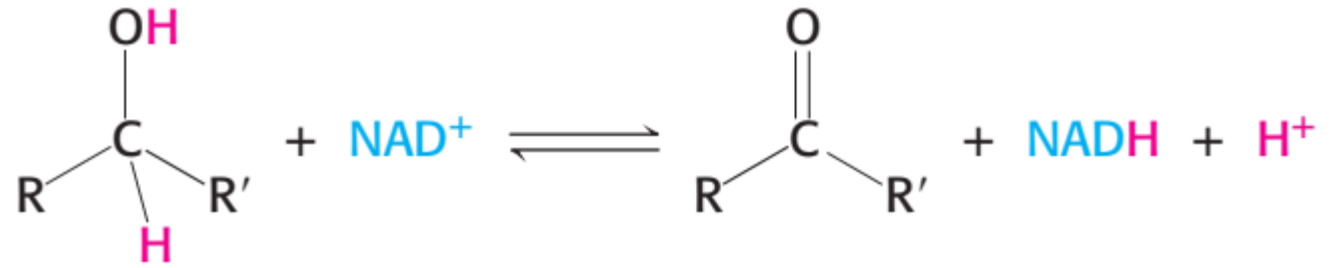
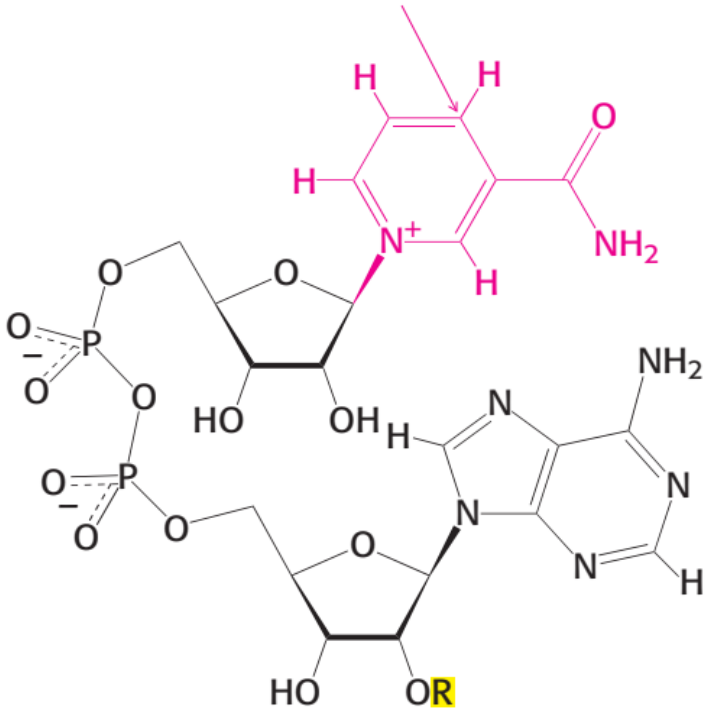
Fase III: ciclo de Krebs (geração de coenzimas reduzidas, 1 ATP) e fosforilação oxidativa (geração de aprox. 38 ATP por gradiente de prótons).



Reações de óxido-redução (transferência de elétrons)

Alimento → coenzima reduzida

Reactive site



NADH: Reação de desidrogenação – carregamento de 2 elétrons e 1 próton

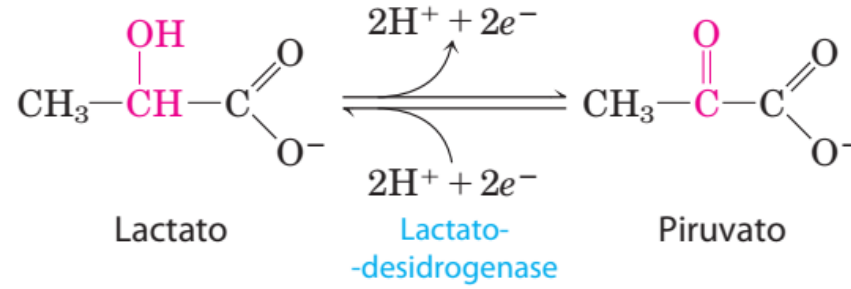
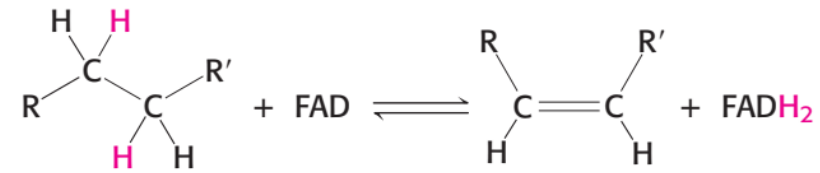
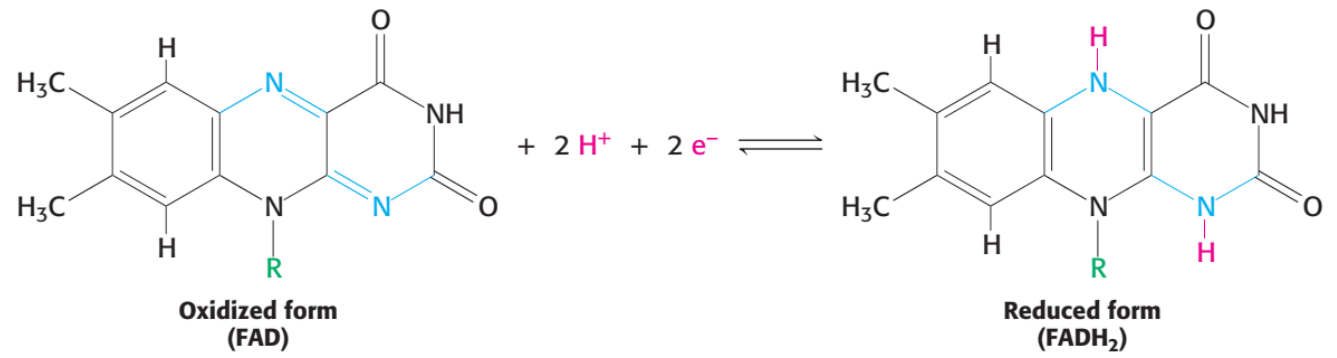
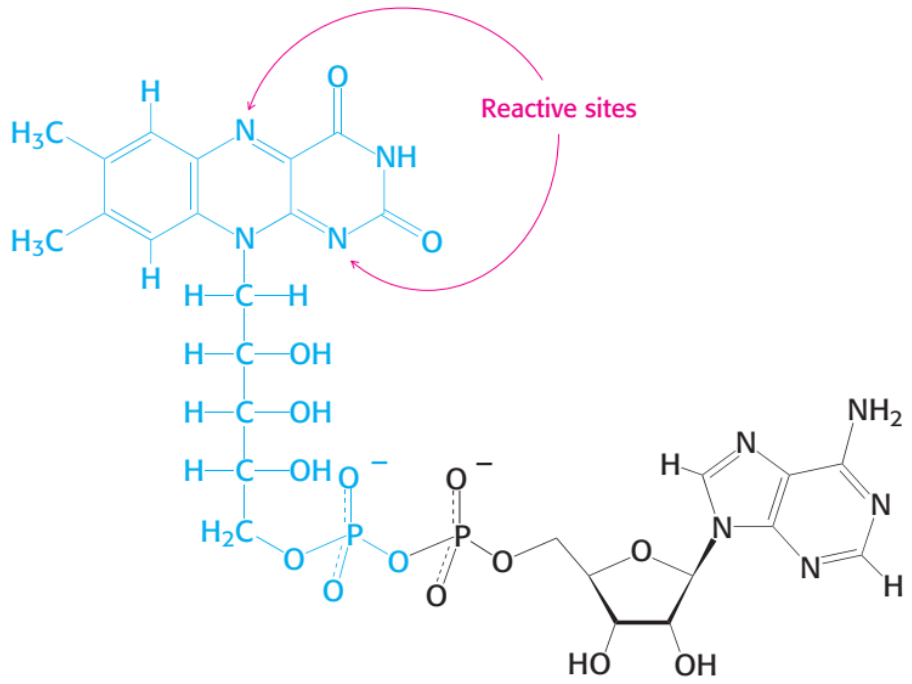


Figure 15.13 Structures of the oxidized forms of nicotinamide-derived electron carriers. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺) are prominent carriers of high-energy electrons. In NAD⁺, R = H; in NADP⁺, R = PO₃²⁻.

Reações de óxido-redução (transferência de elétrons)

Alimento → coenzima reduzida



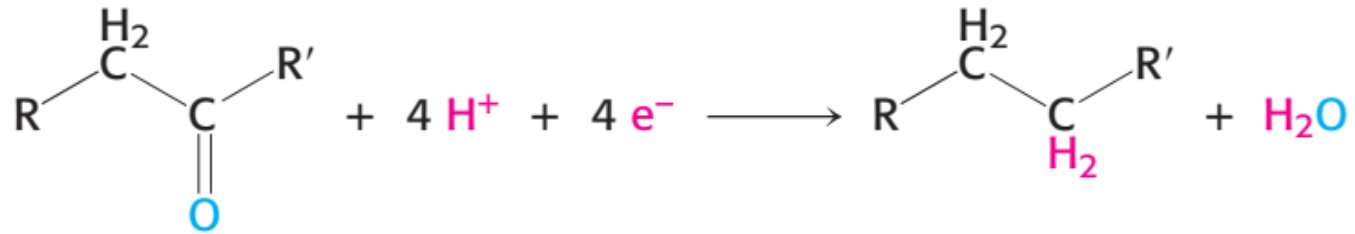
FADH₂: carregamento de 2 elétrons e 2 prótons

Figure 15.14 Structure of the oxidized form of flavin adenine dinucleotide (FAD).

This electron carrier consists of a flavin mononucleotide (FMN) unit (shown in blue) and an AMP unit (shown in black).

Reações de óxido-redução (transferência de elétrons)

Coenzima (poder redutor) → síntese de moléculas ricas em energia (e.g. lipídios)



NADPH é igual ao NADH com um Pi na hidroxila 2' da adenosina. Usado em biossínteses redutoras (lipídios).

Um carreador ativado de fragmentos de dois ou mais carbonos

Acetil-CoA transporta um grupo acetila ativado analogamente ao ATP transportar um grupo fosfato ativado

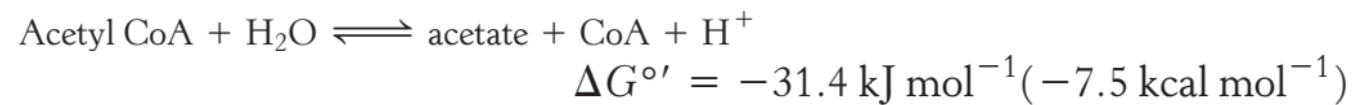
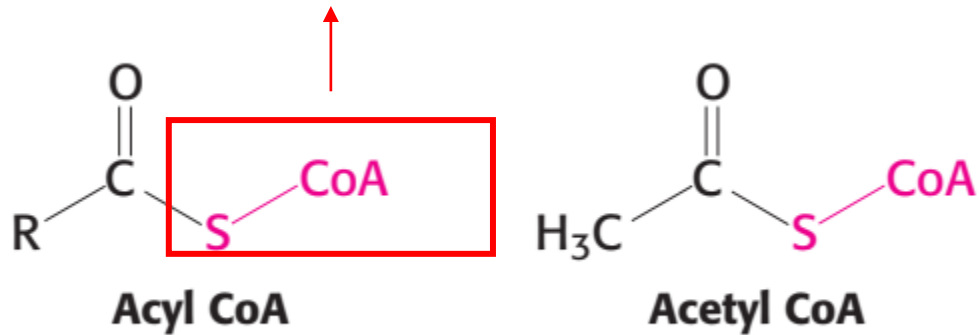
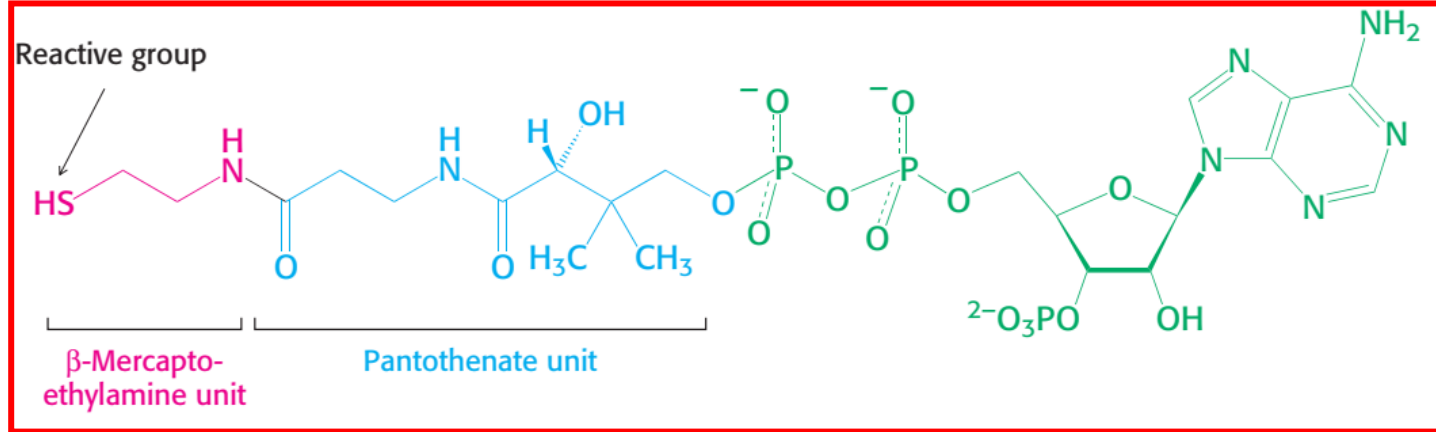


Table 15.2 Some activated carriers in metabolism

Carrier molecule in activated form	Group carried	Vitamin precursor
ATP	Phosphoryl	
NADH and NADPH	Electrons	Nicotinate (niacin)
FADH ₂	Electrons	Riboflavin (vitamin B ₂)
FMNH ₂	Electrons	Riboflavin (vitamin B ₂)
Coenzyme A	Acyl	Pantothenate
Lipoamide	Acyl	
Thiamine pyrophosphate	Aldehyde	Thiamine (vitamin B ₁)
Biotin	CO ₂	Biotin
Tetrahydrofolate	One-carbon units	Folate
S-Adenosylmethionine	Methyl	
Uridine diphosphate glucose	Glucose	
Cytidine diphosphate diacylglycerol	Phosphatidate	
Nucleoside triphosphates	Nucleotides	

Note: Many of the activated carriers are coenzymes that are derived from water-soluble vitamins.

Table 15.3 The B vitamins

Vitamin	Coenzyme	Typical reaction type	Consequences of deficiency
Thiamine (B ₁)	Thiamine pyrophosphate	Aldehyde transfer	Beriberi (weight loss, heart problems, neurological dysfunction)
Riboflavin (B ₂)	Flavin adenine dinucleotide (FAD)	Oxidation–reduction	Cheliosis and angular stomatitis (lesions of the mouth), dermatitis
Pyridoxine (B ₆)	Pyridoxal phosphate	Group transfer to or from amino acids	Depression, confusion, convulsions
Nicotinic acid (niacin)	Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD ⁺)	Oxidation–reduction	Pellagra (dermatitis, depression, diarrhea)
Pantothenic acid	Coenzyme A	Acyl-group transfer	Hypertension
Biotin	Biotin–lysine adducts (biocytin)	ATP-dependent carboxylation and carboxyl-group transfer	Rash about the eyebrows, muscle pain, fatigue (rare)
Folic acid	Tetrahydrofolate	Transfer of one-carbon components; thymine synthesis	Anemia, neural-tube defects in development
B ₁₂	5'-Deoxyadenosyl cobalamin	Transfer of methyl groups; intramolecular rearrangements	Anemia, pernicious anemia, methylmalonic acidosis

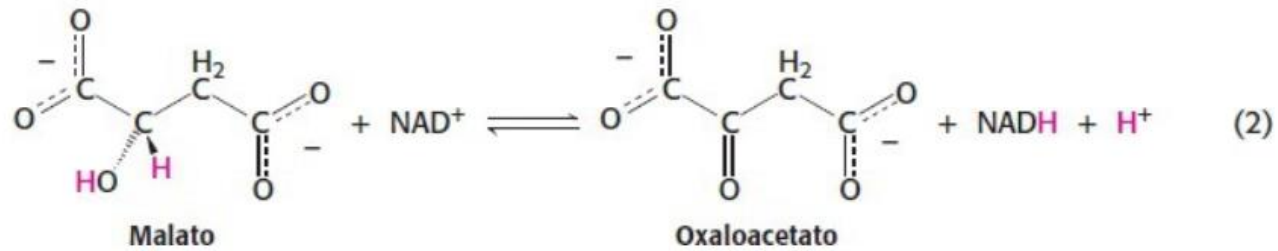
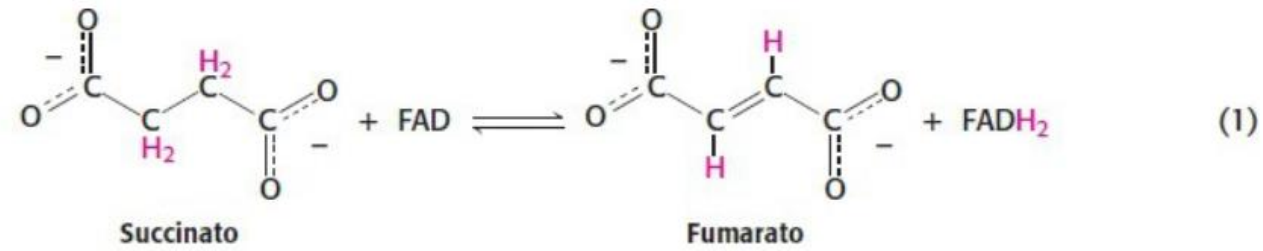
O uso de transportadores ativados ilustra dois aspectos centrais no metabolismo.

- 1) ***Na ausência de catalisadores***, NADH, NADPH e FADH₂ reagem lentamente com O₂. ATP e acetil-CoA são hidrolisados vagorosamente.
- 2) A maioria das trocas de grupos ativados no metabolismo é realizada por um conjunto pequeno de carreadores.

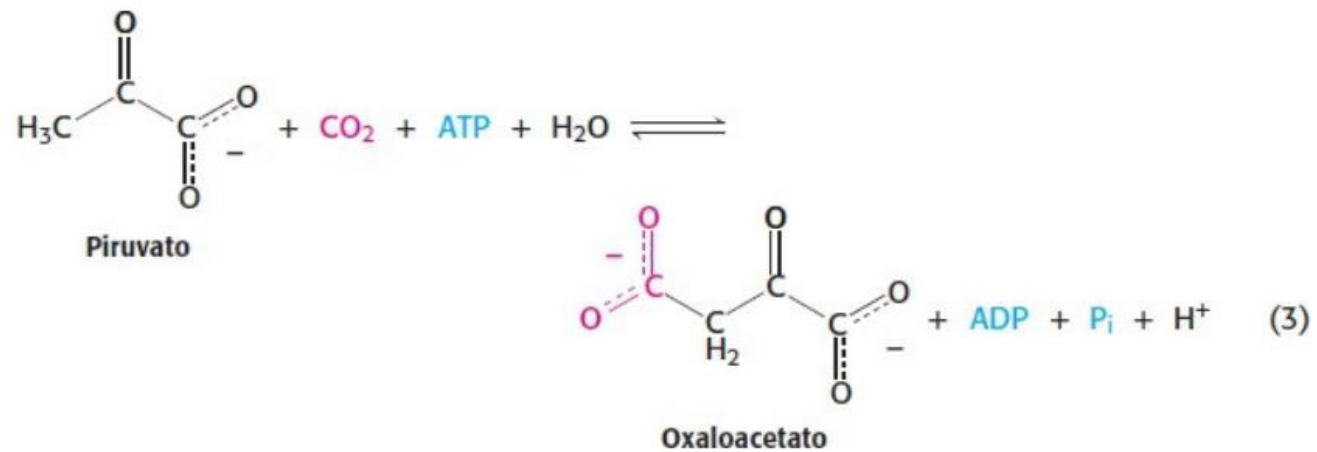
Table 15.5 Types of chemical reactions in metabolism

Type of reaction	Description
Oxidation–reduction	Electron transfer
Ligation requiring ATP cleavage	Formation of covalent bonds (i.e., carbon–carbon bonds)
Isomerization	Rearrangement of atoms to form isomers
Group transfer	Transfer of a functional group from one molecule to another
Hydrolytic	Cleavage of bonds by the addition of water
Addition or removal of functional groups	Addition of functional groups to double bonds or their removal to form double bonds

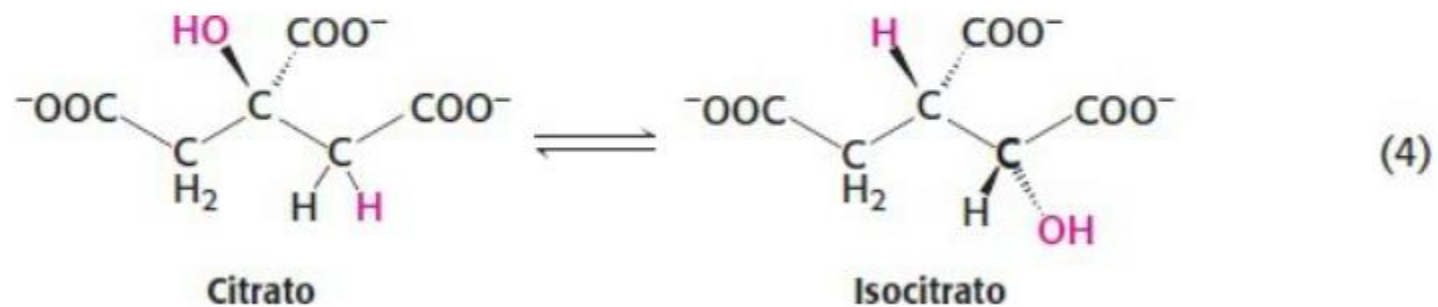
1. *Reações de oxirredução* são componentes essenciais de muitas vias. A energia utilizável geralmente provém da oxidação de compostos de carbono. Considere as duas reações seguintes:



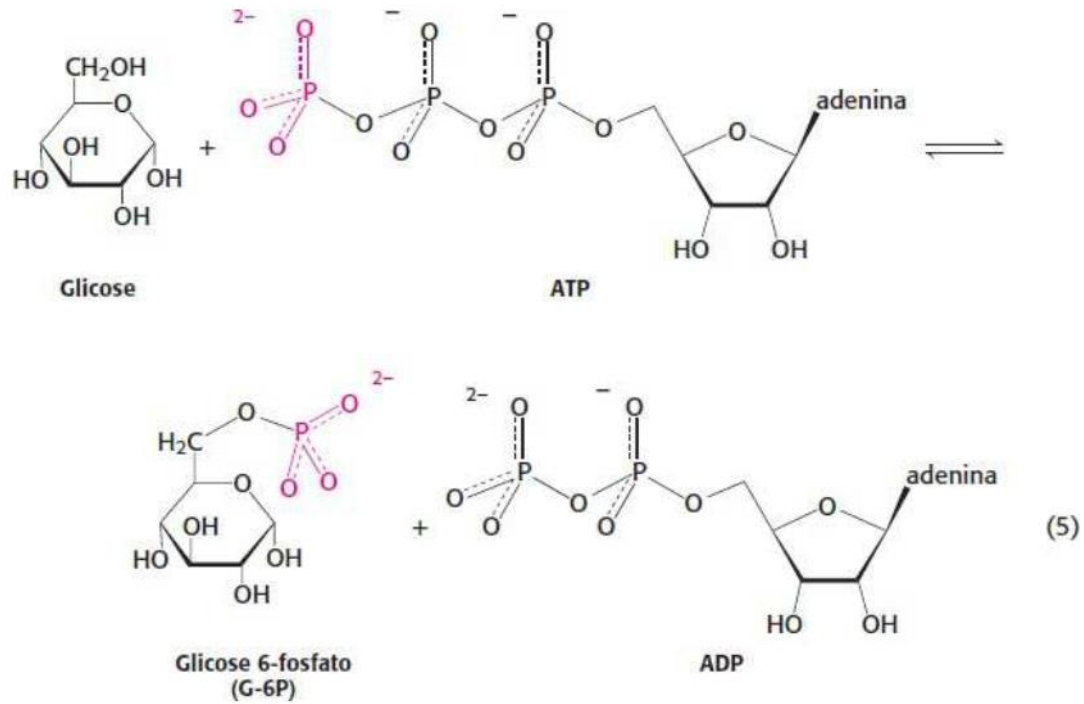
2. *Reações de ligação* formam ligações pela utilização da energia livre da clivagem do ATP. A reação 3 ilustra a formação de uma ligação carbono-carbono dependente de ATP, necessária para combinar pequenas moléculas e formar moléculas maiores. O oxaloacetato é formado a partir de piruvato e CO₂.



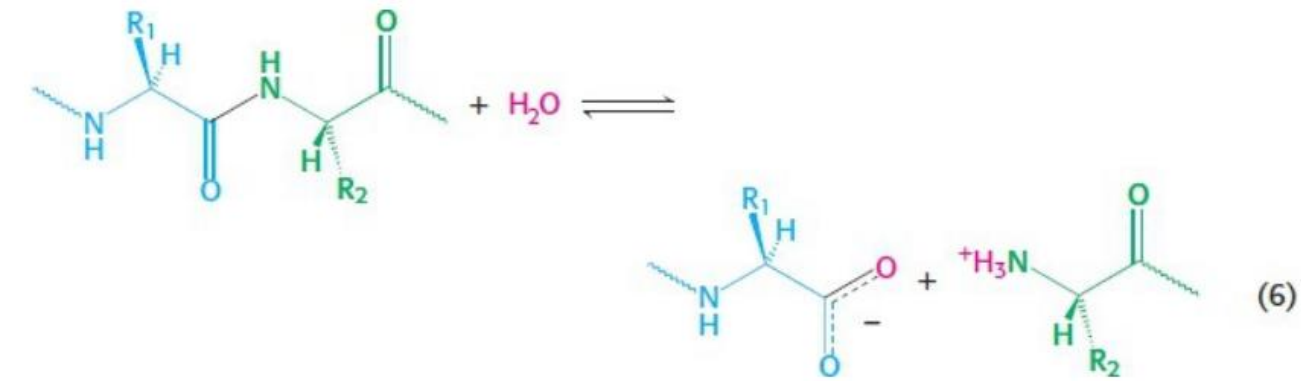
3. *Reações de isomerização* rearranjam átomos específicos em uma molécula. Muitas vezes preparam uma molécula para as reações seguintes, como as reações de oxirredução descritas no item 1.



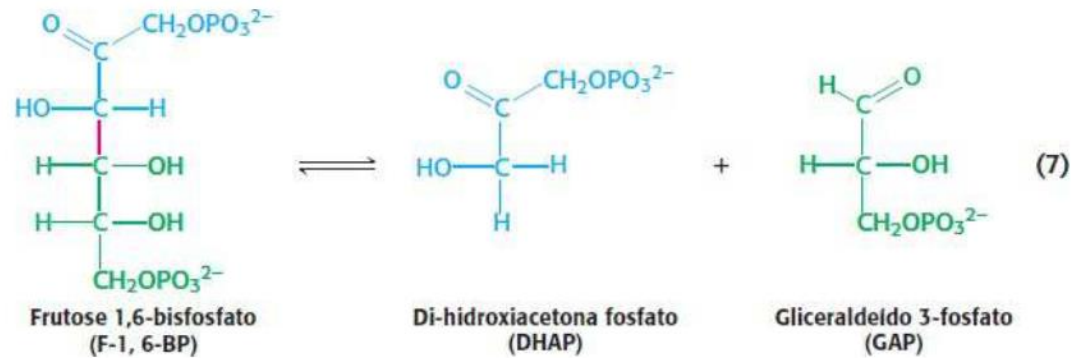
4. *Reações de transferência de grupo* desempenham vários papéis. A reação 5 representa uma de tais reações. Um grupo fosforila é transferido de um carreador de fosforila ativado, o ATP, para a glicose, a etapa inicial da glicólise, uma via importante para extrair energia da glicose (Capítulo 16). Esta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



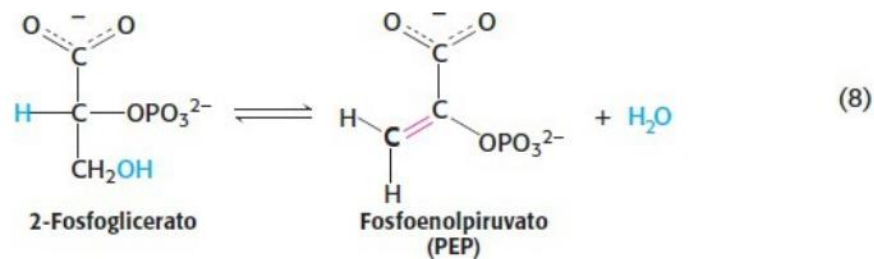
5. *Reações hidrolíticas* clivam ligações pela adição de água. A hidrólise é um mecanismo comumente empregado para clivar grandes moléculas, seja para facilitar seu metabolismo posterior ou para reutilizar alguns componentes para fins de biossíntese. As proteínas são digeridas por clivagens hidrolíticas (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). Desidratações 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.



Estratégias de Regulação do Metabolismo

- Regulação da **quantidade** das enzimas
expressão gênica, degradação
- Regulação da **atividade** das enzimas
inibição competitiva
regulação ***alostérica***
modificações covalentes
- Acessibilidade a substratos
compartimentalização (síntese de ácidos graxos citosol, degradação mitocôndria)
entrada de glicose na célula
- Ação hormonal
hormônios atuam nos níveis acima

Tabela 1. Dados relativos a homem típico (70 Kg) em repouso ou em esforço muscular.

Órgão	Massa (% total)	Consumo de ATP (% total)
Cérebro	2	25 (25 no esforço)
Músculo	40	30 (750 no esforço)

Tabela 2. Velocidade máxima de produção de ATP a partir de vários combustíveis:

Origem do combustível	Velocidade (mmol/s)
Fosfocreatina	73,3
Glicogênio até lactato	39,1
Glicogênio a CO ₂	16,7
Ácido graxo a CO ₂	6,7

Tabela 3. Reservas energéticas em um homem típico (70 Kg) expressas em Kcal.

Órgão	Glicogênio	Gordura	Proteínas mobilizáveis
Sangue	60 (glicose)	45	0
Fígado	400	450	400
Cérebro	8	0	0
Músculo	1200	450	24000
Tecido adiposo	80	135000	40

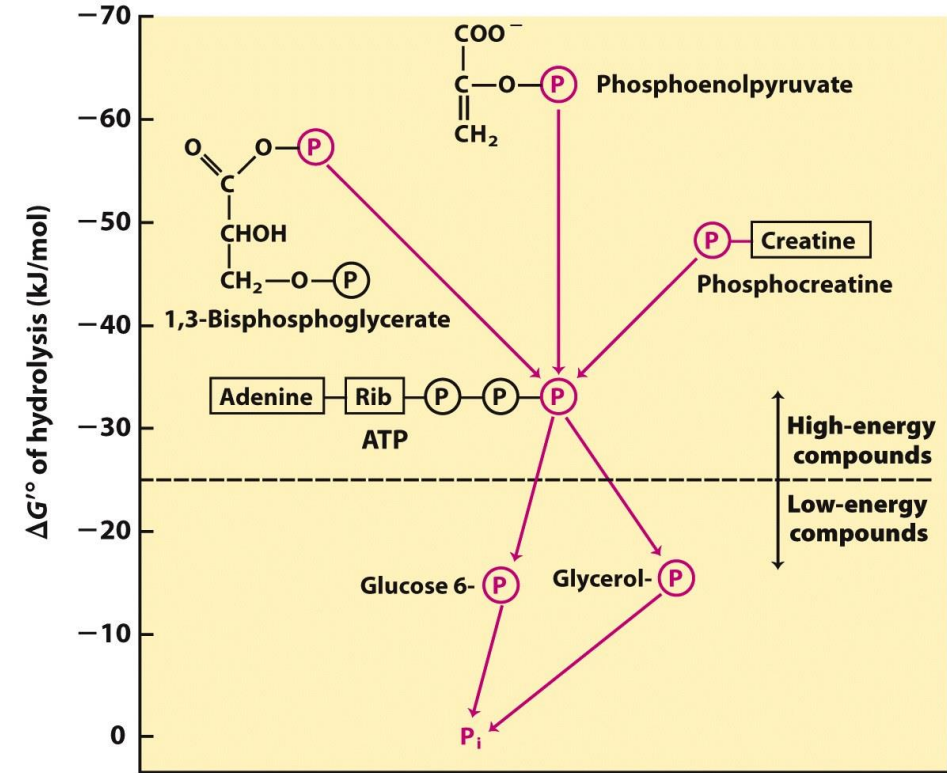
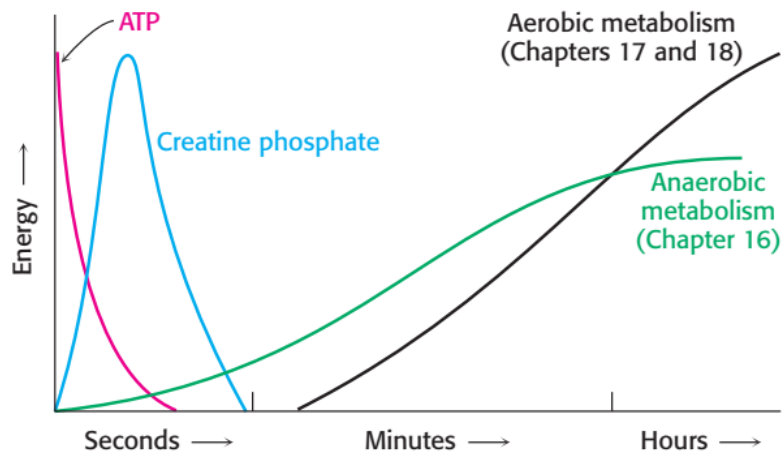


Figure 13-19
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Software metabolismo geral

Mapas metabólicos

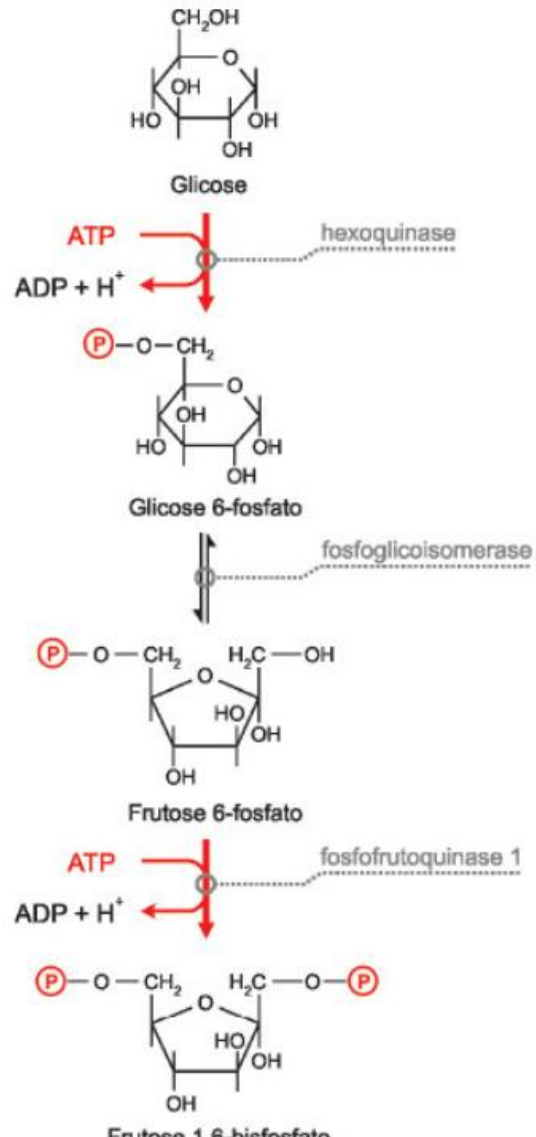
Reações que usam a energia do ATP têm mais de um passo

Uma reação endergônica $\Delta G > 0$ pode ser contornada pelo acoplamento de reações.

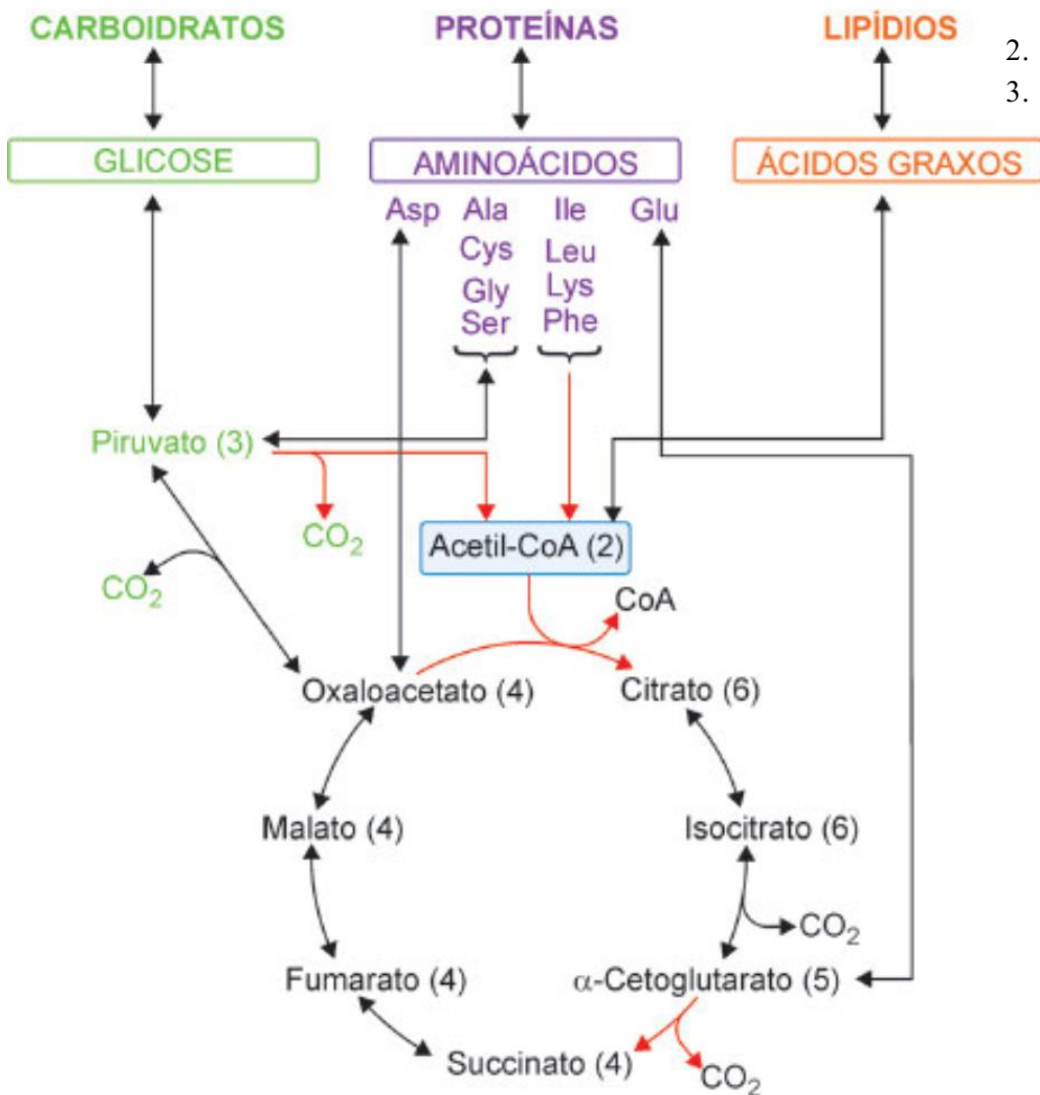
Trata-se de uma **reação irreversível** em vias metabólicas.

As reações reversíveis do metabolismo possuem ΔG perto de zero, portanto seu sentido pode ser alterado pela mudança nas concentrações de substratos.

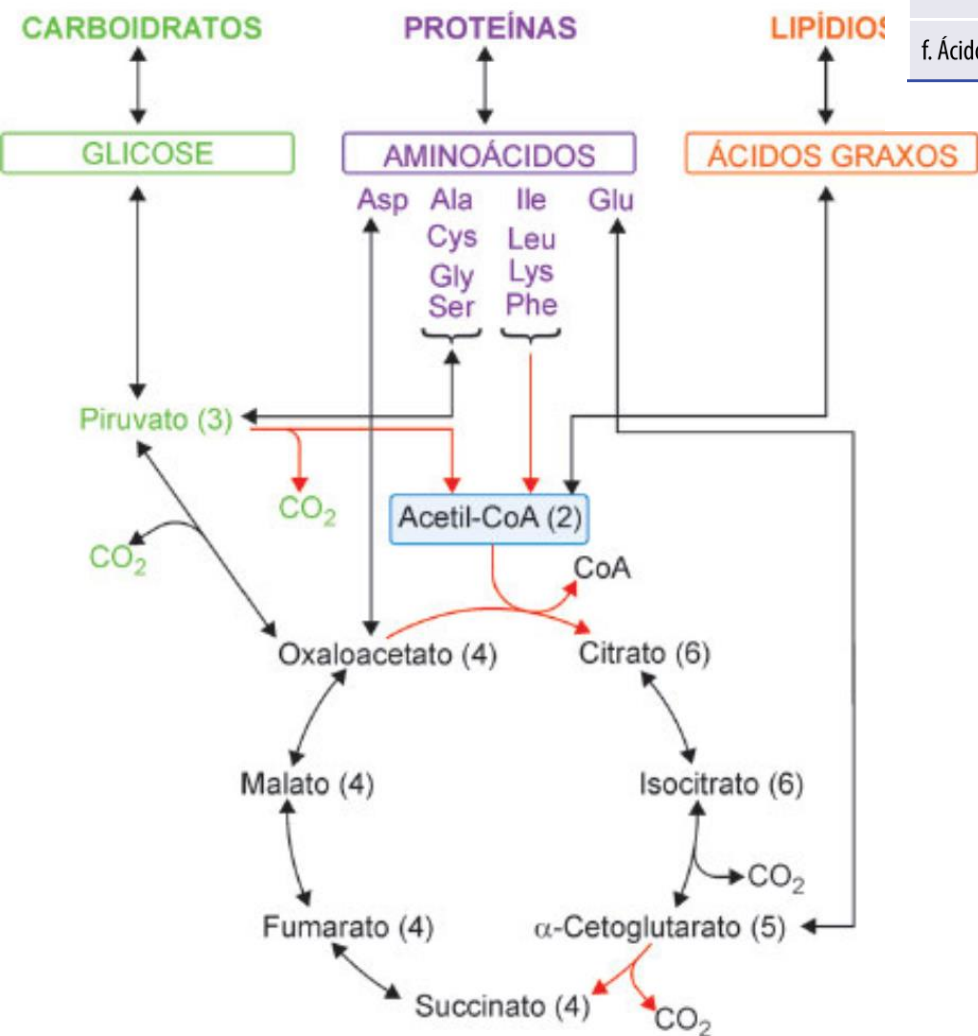
Para efeitos de tratamento cinético $E + P \rightarrow ES$ era desconsiderado, mas fora das exceções estabelecidas de $[S] \gg [P]$ a reação reversa pode ocorrer.



Via metabólica: série de reações relacionadas



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?
 - a. Glicose a partir de proteína
 - b. Ácido graxo a partir de proteína
 - c. Ácido graxo a partir de glicose
 - d. Proteína a partir de glicose
 - e. Glicose a partir de ácido graxo
 - f. Proteína a partir de ácido graxo.



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	Somente alguns aminoácidos
e. Ácido graxo → Glicose	Não	Acetil-CoA (2) → 2 CO ₂ + CoA
f. Ácido graxo → Proteína	Não	Acetil-CoA (2) → 2 CO ₂ + CoA

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