



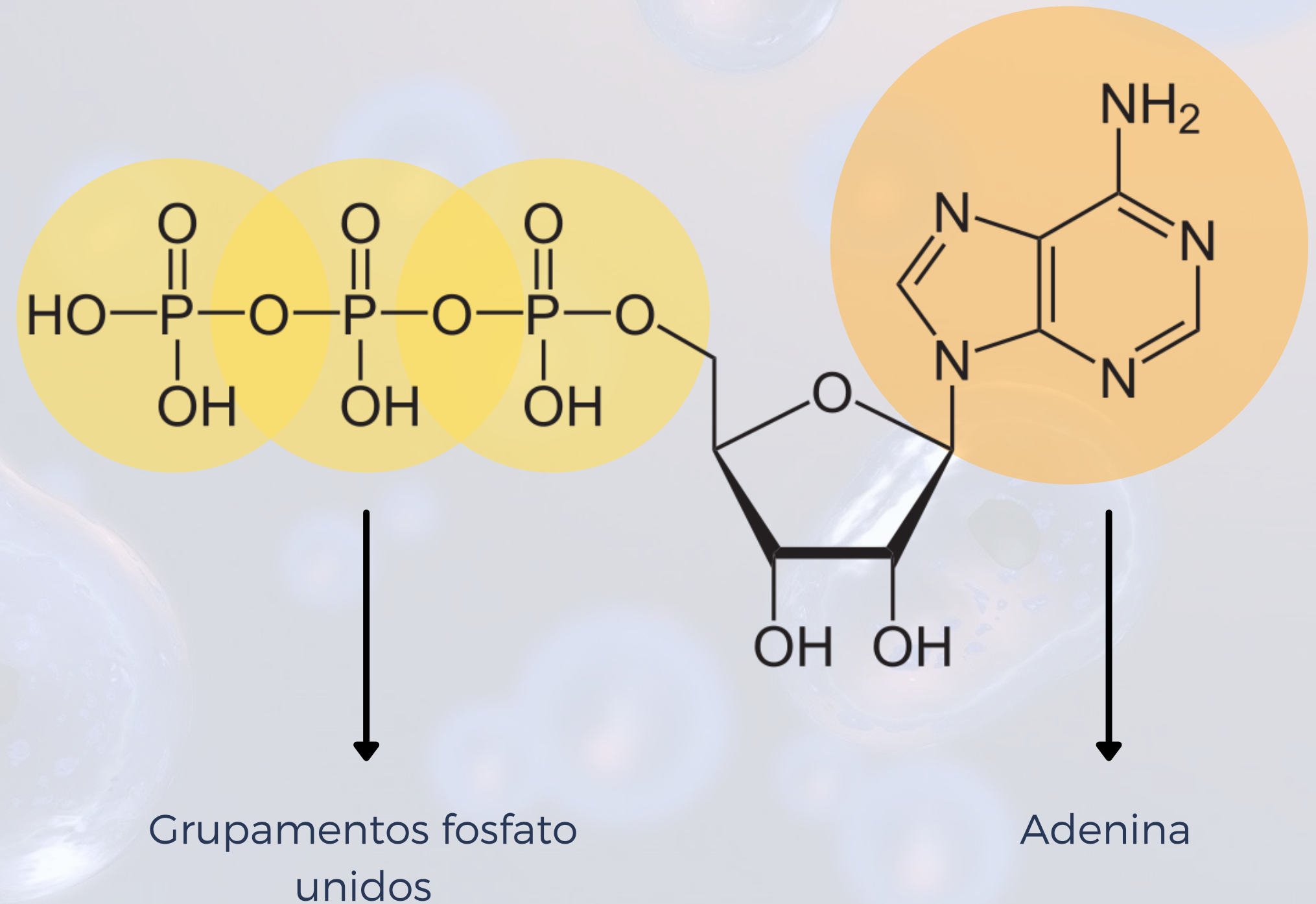
CITOLOGIA E GENÉTICA

Metabolismo energético funcional

O QUE É METABOLISMO CELULAR?



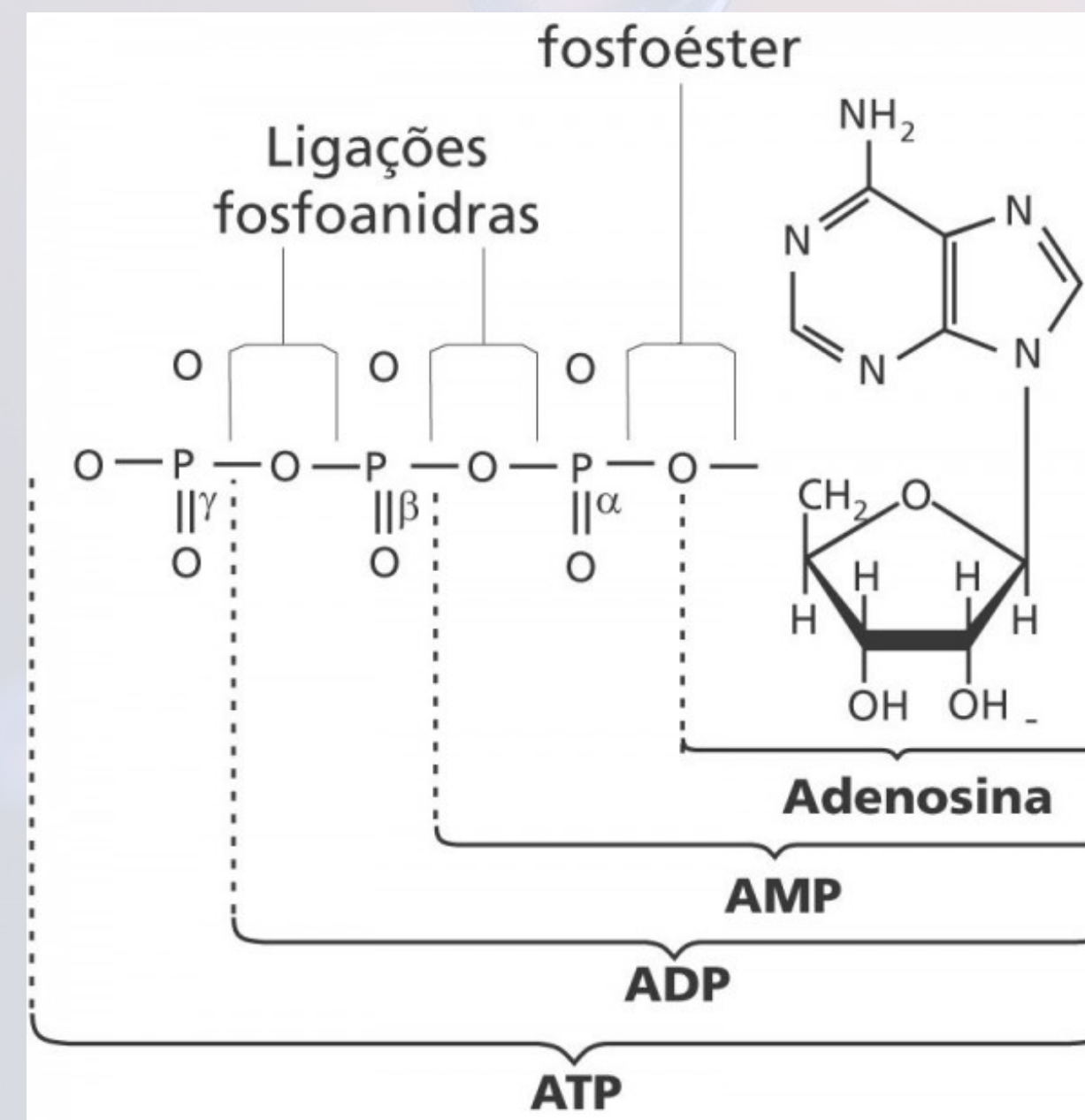
Para sobreviverem e conseguirem realizar suas funções básicas, todos os seres vivos utilizam uma mesma molécula disponibilizadora de energia biológica: a **Adenosina Trifosfato** ou **ATP**. O ATP é uma molécula produzida pelo próprio maquinário do ser vivo, por um complexo de reações que utiliza para tal biomoléculas diversas, principalmente **carboidratos**.



O QUE É METABOLISMO CELULAR?



A energia biológica proveniente do ATP vem da quebra de uma das ligações entre os grupamentos fosfato que formam a molécula. Essa ligação, denominada **ligação de fosfoanidrido**, é altamente energética e viável, fornecendo assim o conteúdo energético adequado para a realização de funções citológicas, como transportes celulares, comunicação, sinalização, sínteses e quebras de moléculas etc.



Quando a quebra ocorre entre o 2° e 3° fosfato, há a origem de dois produtos: ADP e Pi (fosfato inorgânico); quando a quebra ocorre entre o 1° e o 2° fosfato, há a formação de dois produtos diferentes: AMP e P₂ (difosfato inorgânico).

O QUE É METABOLISMO CELULAR?



Essas moléculas básicas, que são utilizadas para a formação do ATP podem chegar ao organismo por dois meios diferentes. Esses meios definem os seres vivos em **seres autotróficos** e **heterotróficos**.

Os **seres autotróficos** obtém essa energia por meio da **fotossíntese**, processo que tem como principal finalidade a **produção de carboidratos**, sobretudo **sacarose** e **amido**.



O QUE É METABOLISMO CELULAR?



Já os **seres heterotróficos** obtém essa energia por **meio externo**, fagocitando ou se alimentando de outros seres vivos/partículas.



O QUE É METABOLISMO CELULAR?



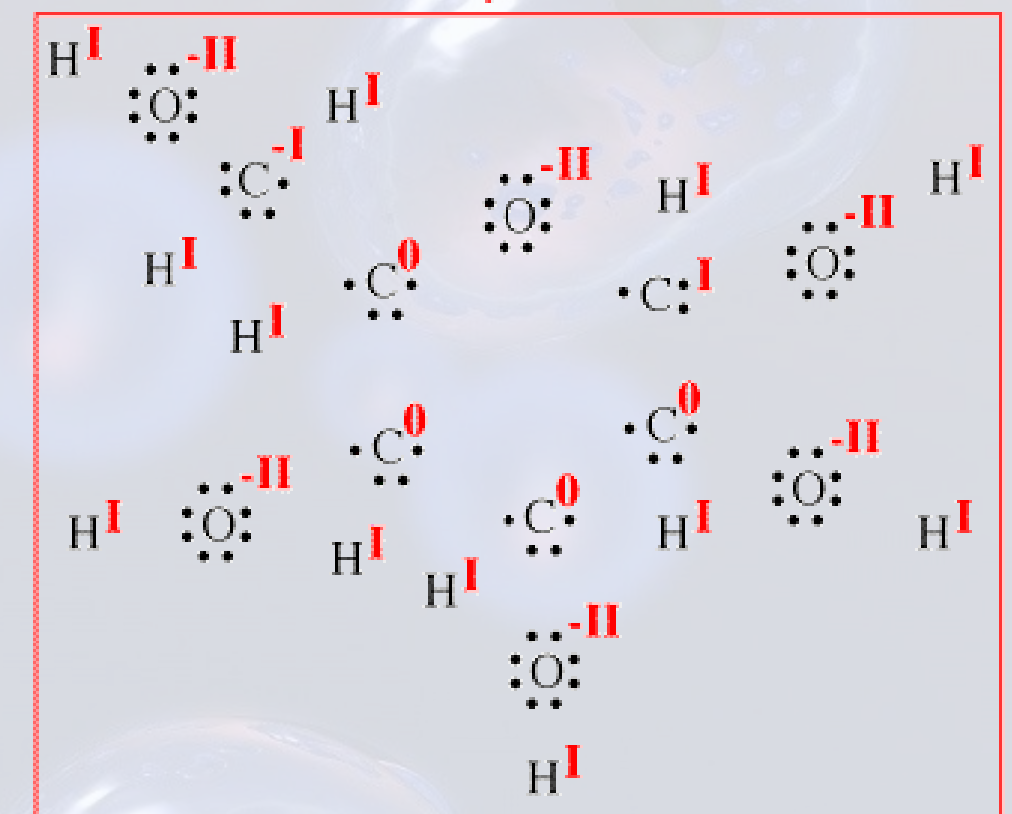
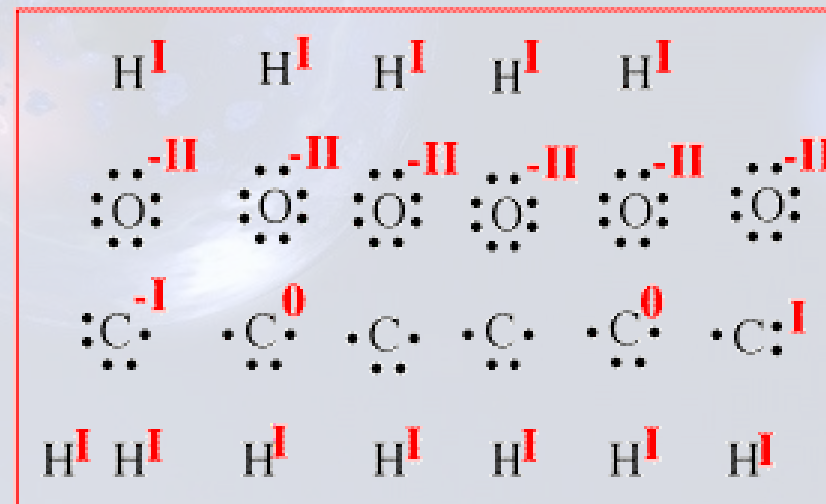
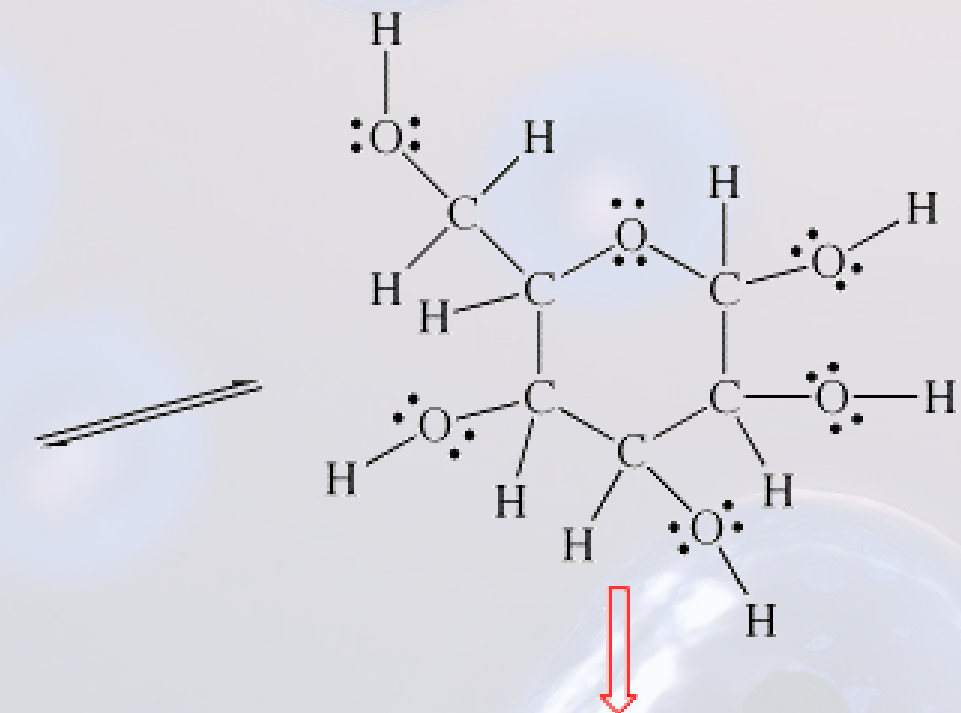
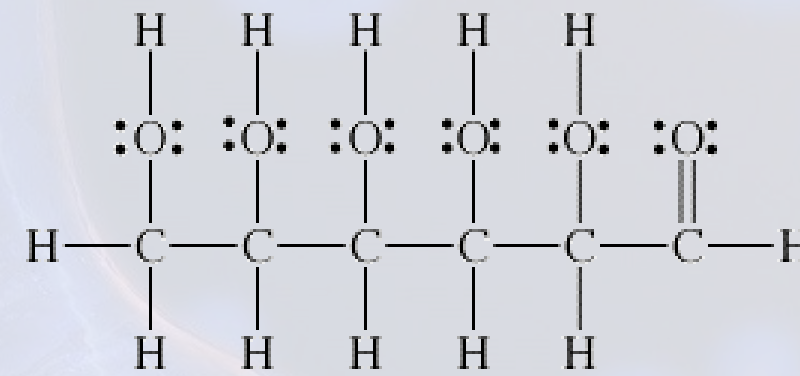
Como dito anteriormente, os carboidratos são as principais moléculas utilizadas para formação do ATP. Contudo, em **situações de escassez de carboidratos ou de uma grande necessidade de ATP, lipídios e aminoácidos** podem ser utilizados nesse processo.



O QUE É METABOLISMO CELULAR?



As biomoléculas utilizadas para geração de ATP são ricas em cargas (positivas e negativas), sendo este o motivo de serem utilizadas para geração de ATP. Como consideramos o ATP como a molécula de energia biológica dos seres vivos, podemos definir que **as biomoléculas disponibilizam energia química (CARGAS) para a formação de energia biológica (ATP).**

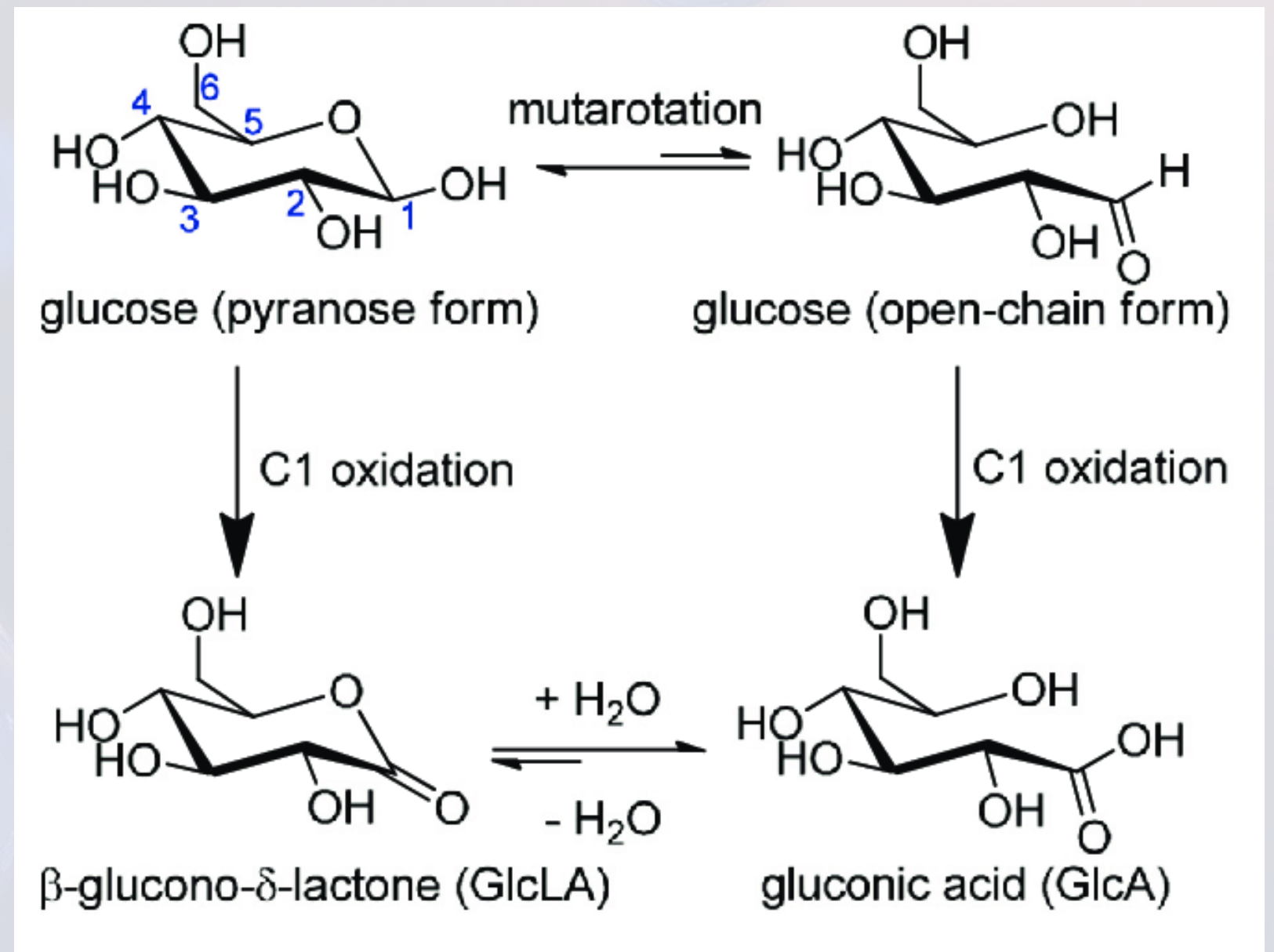


O QUE É METABOLISMO CELULAR?



A disponibilização das cargas das biomoléculas para geração de ATP ocorre principalmente por **reações de oxidação e redução**.

As reações de oxidação e redução (**oxirredução**) são vias químicas nas quais sempre há entidades que **doam elétrons** (os **oxidados**) e que **recebem elétrons** (os **reduzidos**), de modo a estabelecer a estequiometria correta da reação.

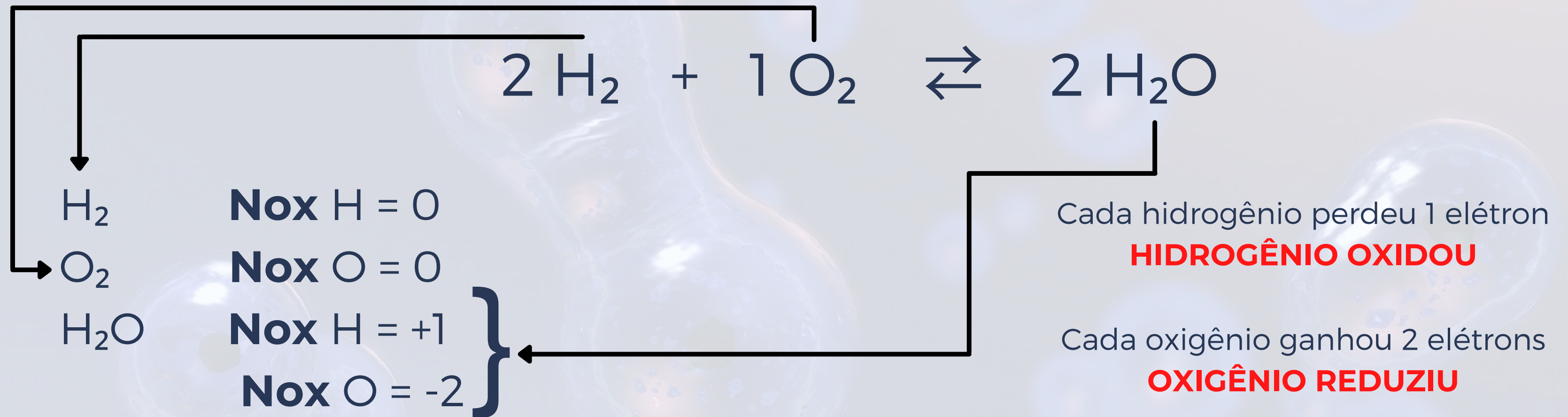


Exemplo de algumas das várias reações de oxidação que a glicose pode sofrer, ocorrendo perda de cargas e de átomos.

O QUE É METABOLISMO CELULAR?



Exemplo de reação de oxirredução



O QUE É METABOLISMO CELULAR?



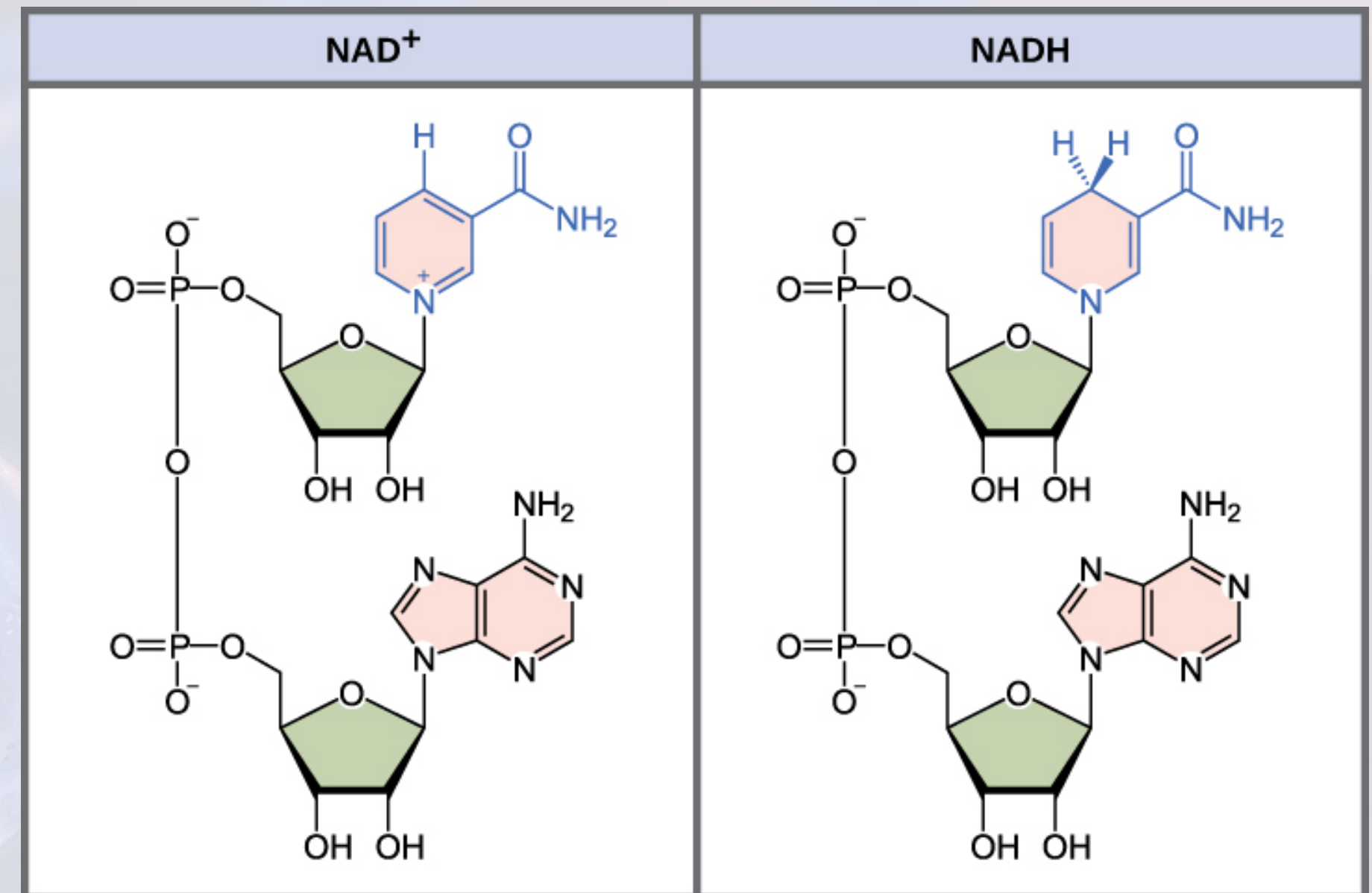
As cargas das biomoléculas podem estar em dois estados: **elétrons livres** (e^- , negativas) e em **estado protonado**, na forma de H^+ (cargas positivas).



O QUE É METABOLISMO CELULAR?



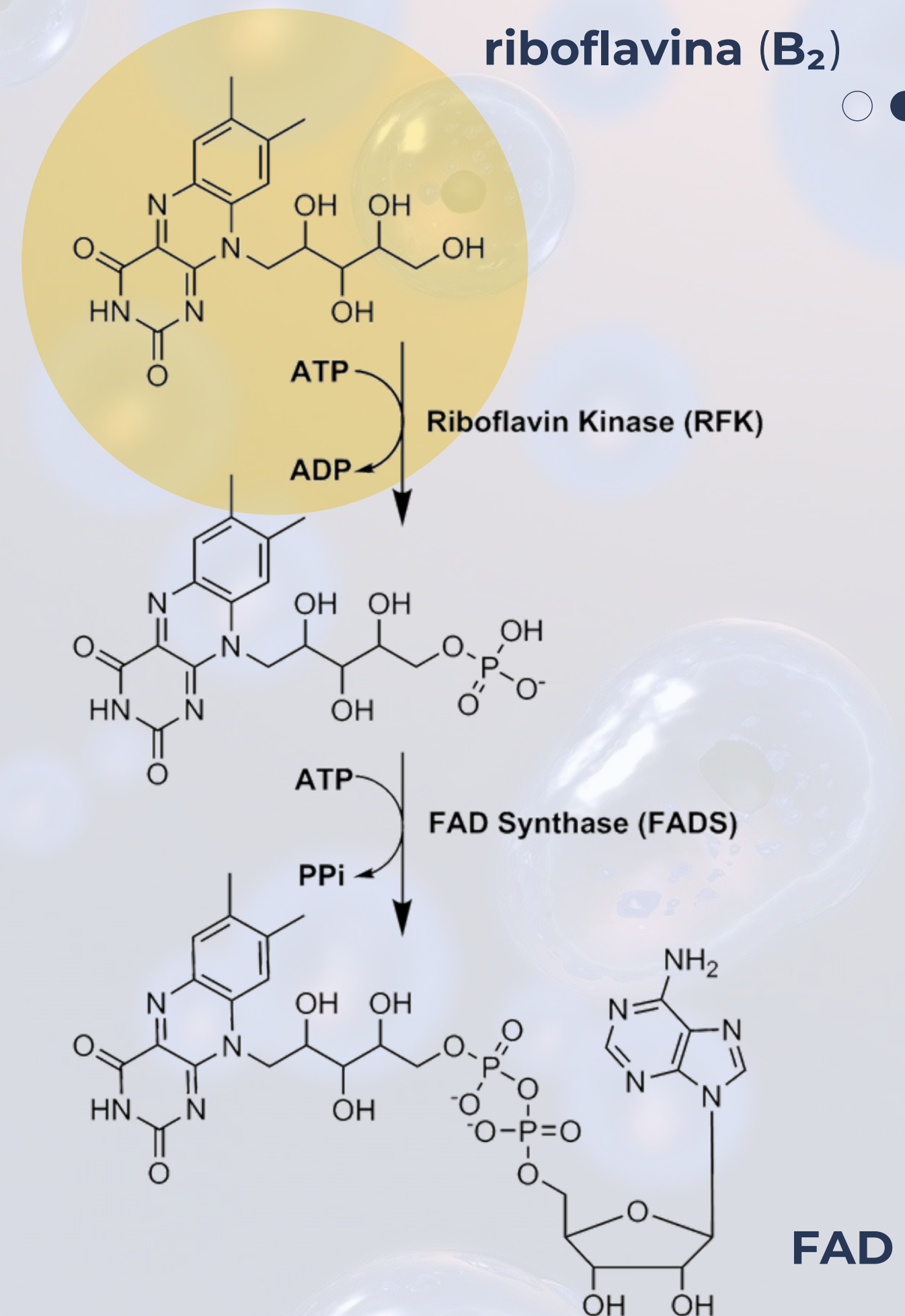
As cargas disponibilizadas pelas biomoléculas são **altamente energéticas**. Por esta razão, elas não podem estar disponíveis no ambiente celular (ou no meio externo) em grandes quantidades, com risco de lesão e morte celular. Assim, sempre que há liberação de cargas nos processos de metabolismo, elas são imediatamente recolhidas por moléculas carreadoras. As duas principais **moléculas carreadoras** das células são **NAD** e **FAD**.



O QUE É METABOLISMO CELULAR?

NAD (dinucleotídeo de nicotinamida-adenina) e FAD (dinucleotídeo de flavina-adenina) são cofatores nucleotídicos derivados das **vitaminas niacina (B₃)** e **riboflavina (B₂)**, respectivamente. São moléculas que sofrem facilmente reduções quando estão em processos químicos que disponibilizam elétrons e prótons (na forma de H⁺), **aprisionando estes** até sua posterior utilização para síntese de ATP.

riboflavina (B₂)

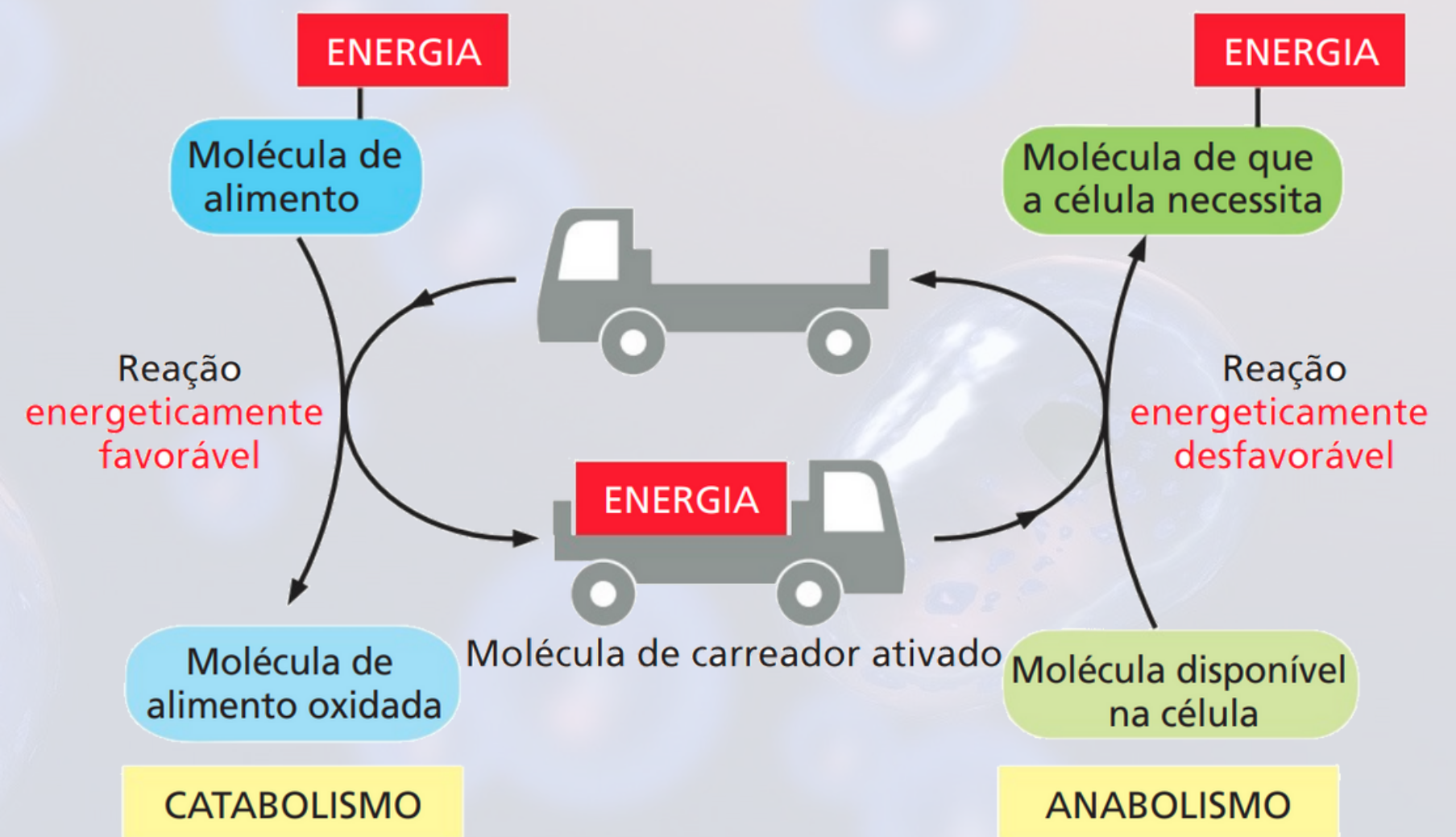


O QUE É METABOLISMO CELULAR?



Em suma, o metabolismo celular pode assim ser definido como um **conjunto de reações anabólicas e catabólicas que ocorrem para liberação de cargas** (ou seja, formação de energia química livre) **que são utilizadas na formação de ATP** (ou seja, formação de energia biológica).

Intrinsecamente associado ao processo de produção de ATP, o metabolismo celular também tem **mecanismos complexos para se manter equilibrado**.



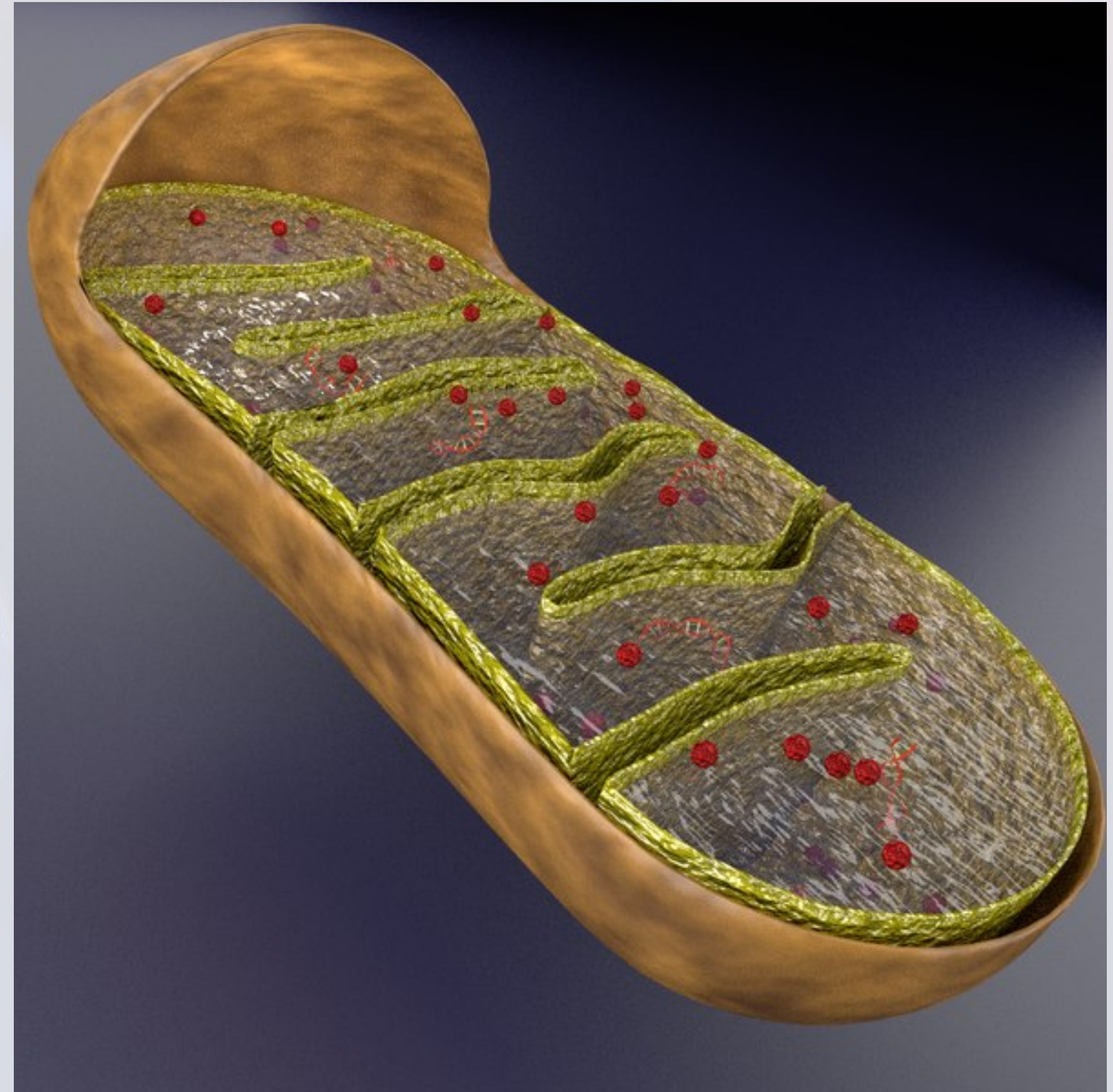
A RESPIRAÇÃO CELULAR



Respiração celular é o nome dado para o processo de obtenção de energia biológica (ATP) a partir da utilização primária de carboidratos ou outras biomoléculas.

Esse processo pode ocorrer de duas formas nos seres vivos: aquela que **utiliza** gás oxigênio (O_2) e a que **não o utiliza**.

O processo que utiliza O_2 é denominado **respiração celular aeróbica**, enquanto o que não utiliza recebe o nome de **respiração celular anaeróbica** ou **fermentação**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



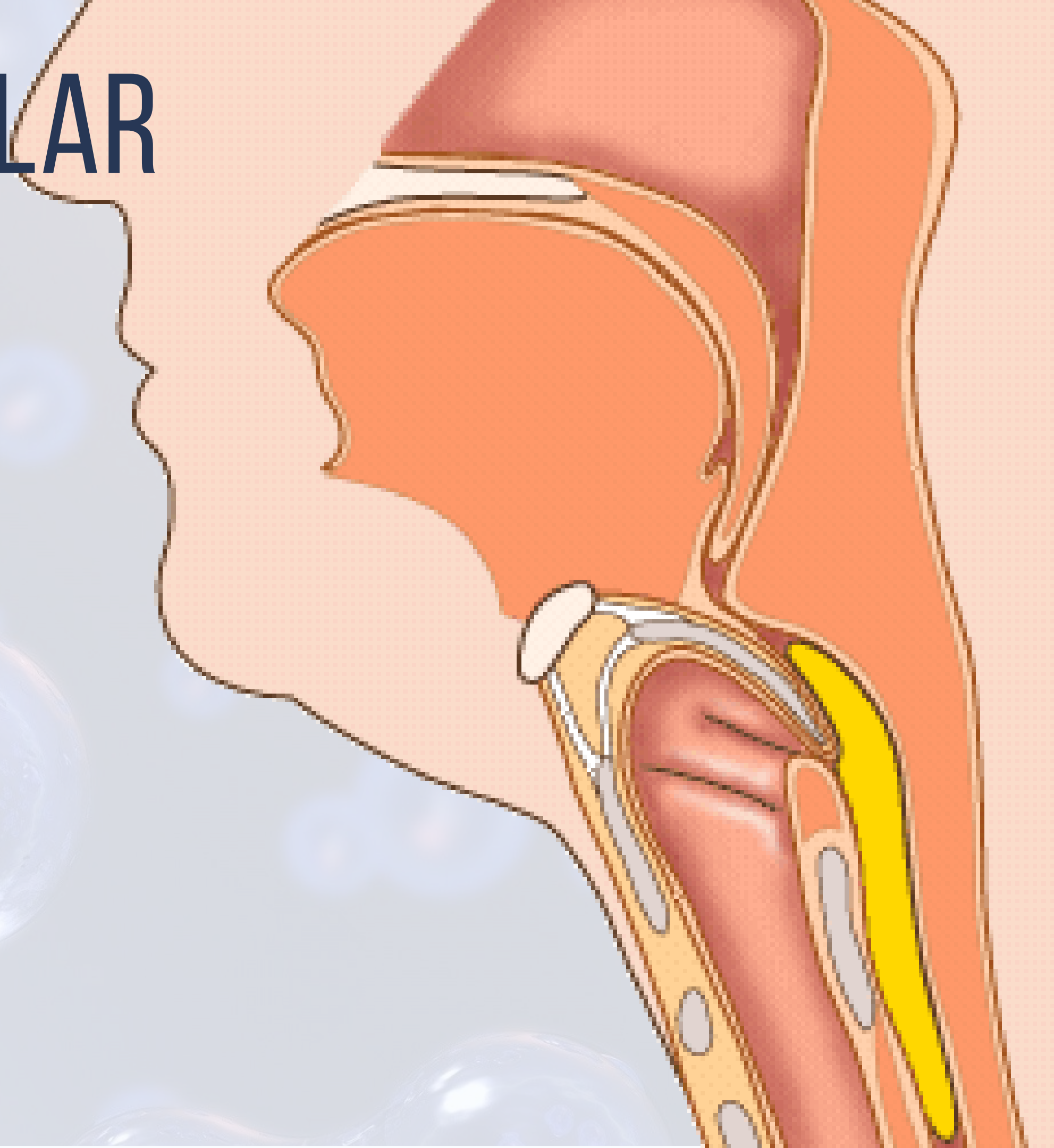
Partimos do ponto no qual os carboidratos já estão disponíveis no organismo do ser vivo: no caso dos **autotróficos**, produzidos por meio da **fotossíntese** (sacarose inicialmente que, para utilização na respiração celular, sofre quebra, formando glicose) e no caso do **heterotróficos**, disponibilizado por meio da **dieta** (polissacarídeos são quebrados por ação do trato gastrintestinal, formando glicose que é enviada pela corrente sanguínea aos órgãos e sistemas).



A RESPIRAÇÃO CELULAR

A partir da **absorção da glicose** pelas células (majoritariamente por transporte passivo mediado) o processo de respiração celular pode acontecer.

Iremos aqui abordar primeiro o processo de respiração celular aeróbico, seguido do anaeróbico. Utilizaremos como organismo modelo o ser humano, para facilitar o entendimento da fisiologia do processo.

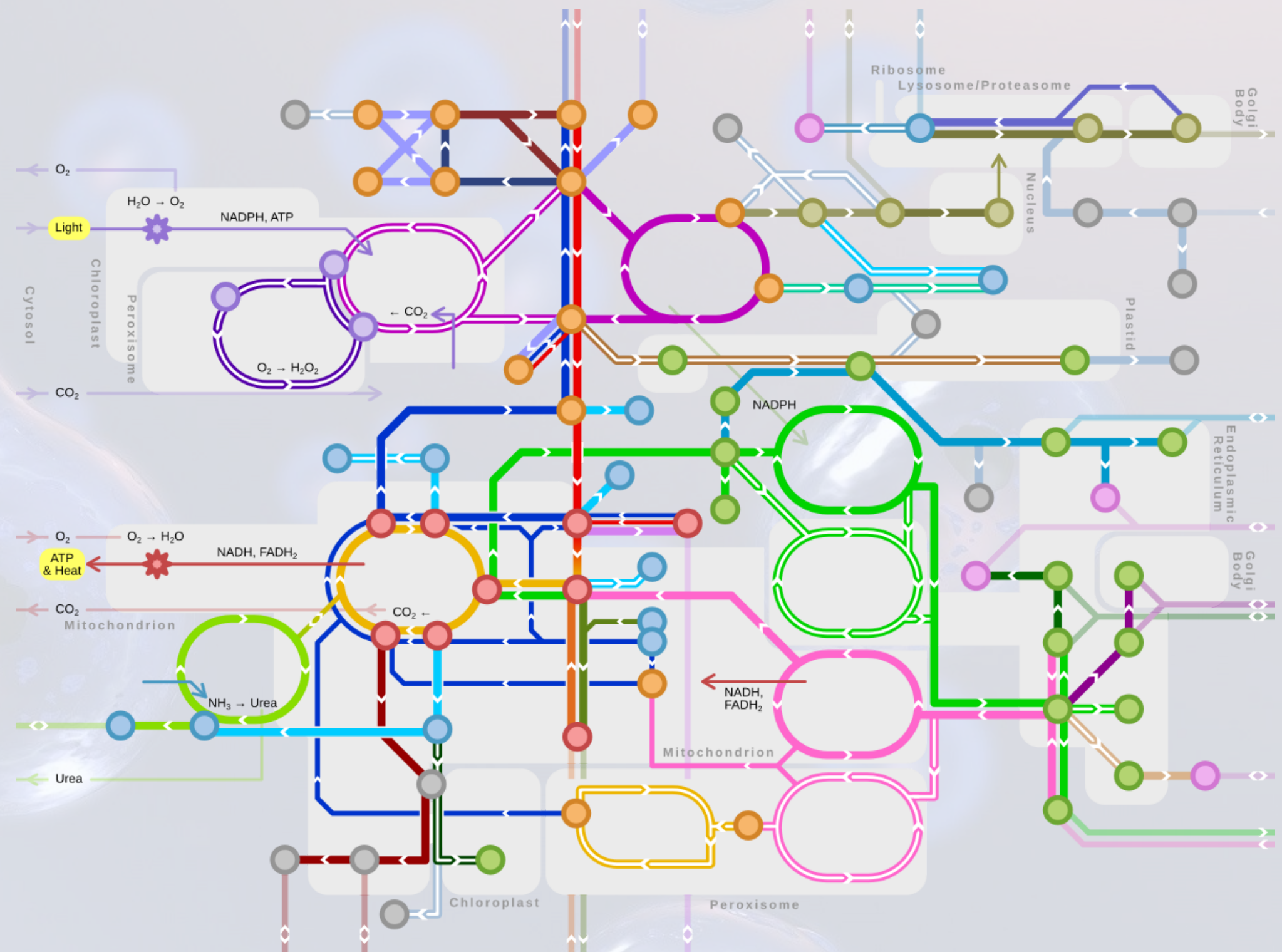


A RESPIRAÇÃO CELULAR AERÓBICA



O processo de respiração aeróbica ocorre em quase todas as células de nosso organismo e, como já dito várias vezes, ocorre para a síntese de ATP, utilizando para tal as cargas (elétrons e prótons) obtidas de processos de oxirredução de biomoléculas, sobretudo carboidratos.

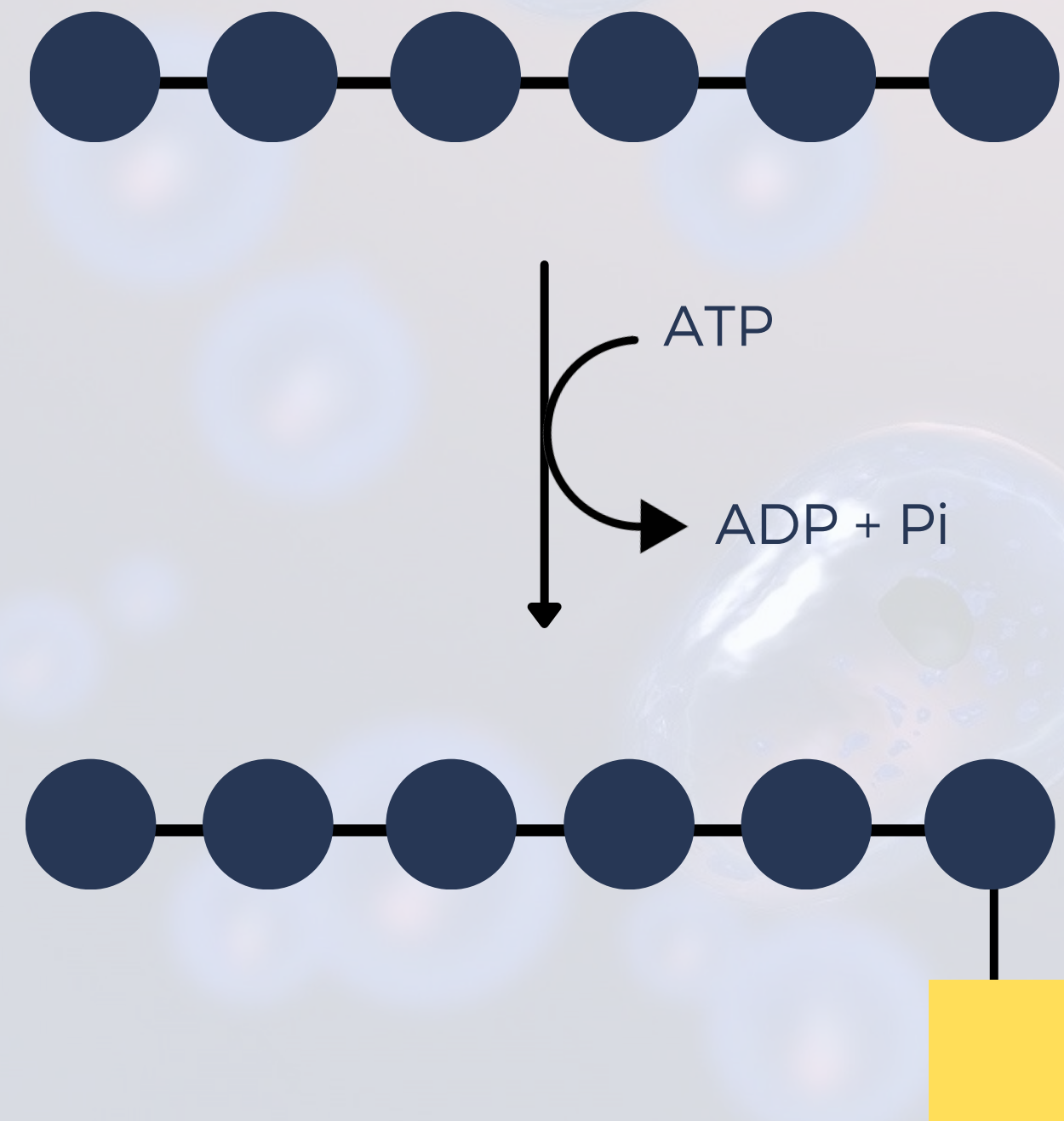
O processo de respiração aeróbica é complexo, tanto pela quantidade de reações ocorrentes quanto pelos locais onde estas ocorrem.



A RESPIRAÇÃO CELULAR

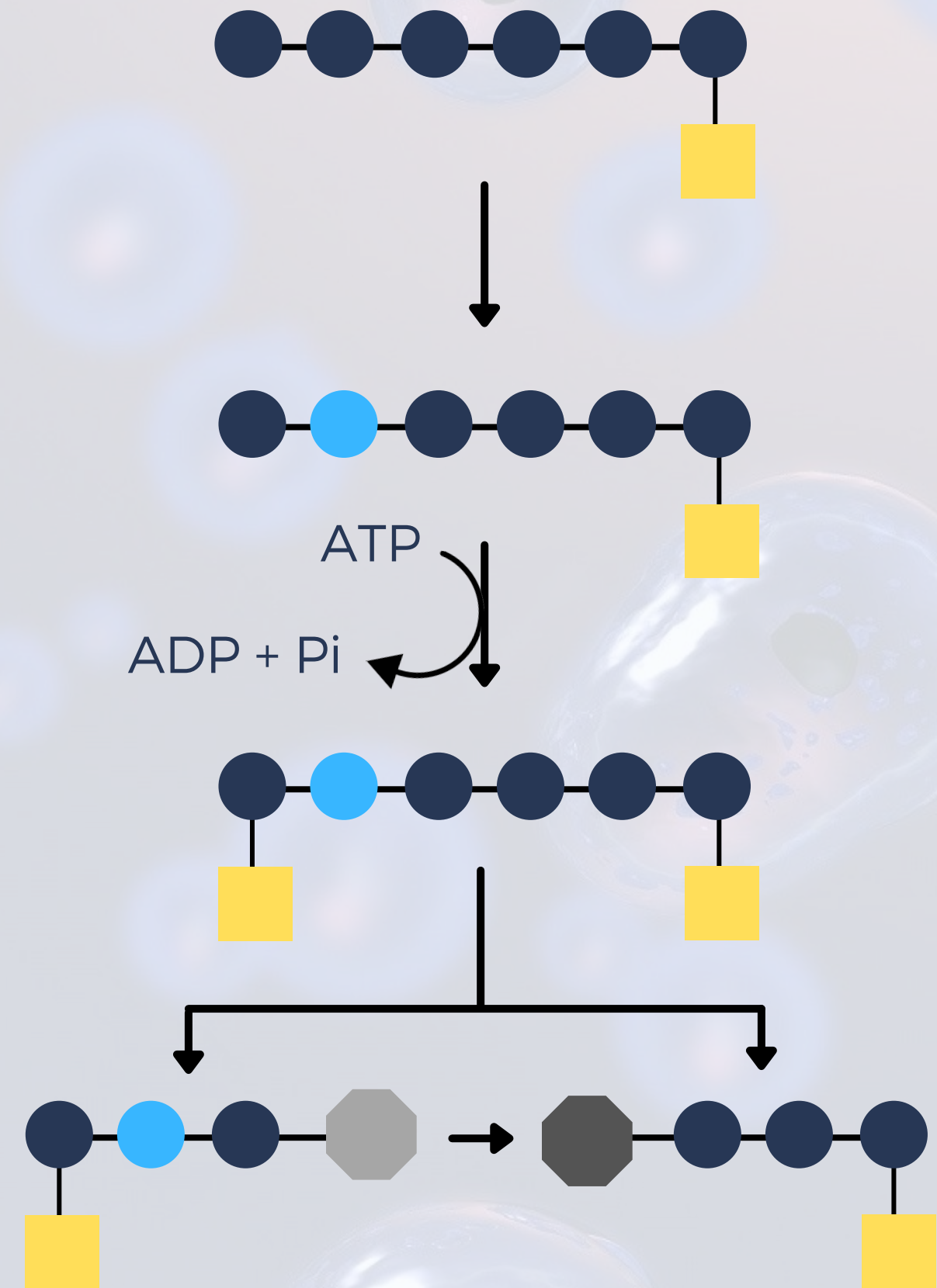
Tudo se inicia no próprio citoplasma celular. A glicose é uma molécula muito requerida e que possui transporte muito facilitado, tanto para fora quanto para dentro. Assim, para o primeiro processo de reações ocorrer bem, **é preciso que a glicose continue dentro da célula.** Para isso, uma reação (a primeira do primeiro processo de reações) ocorre de modo que seja feita uma mudança na glicose, impedindo-a de sair da célula.

● CARBONO ■ GRUPAMENTO FOSFATO



A RESPIRAÇÃO CELULAR

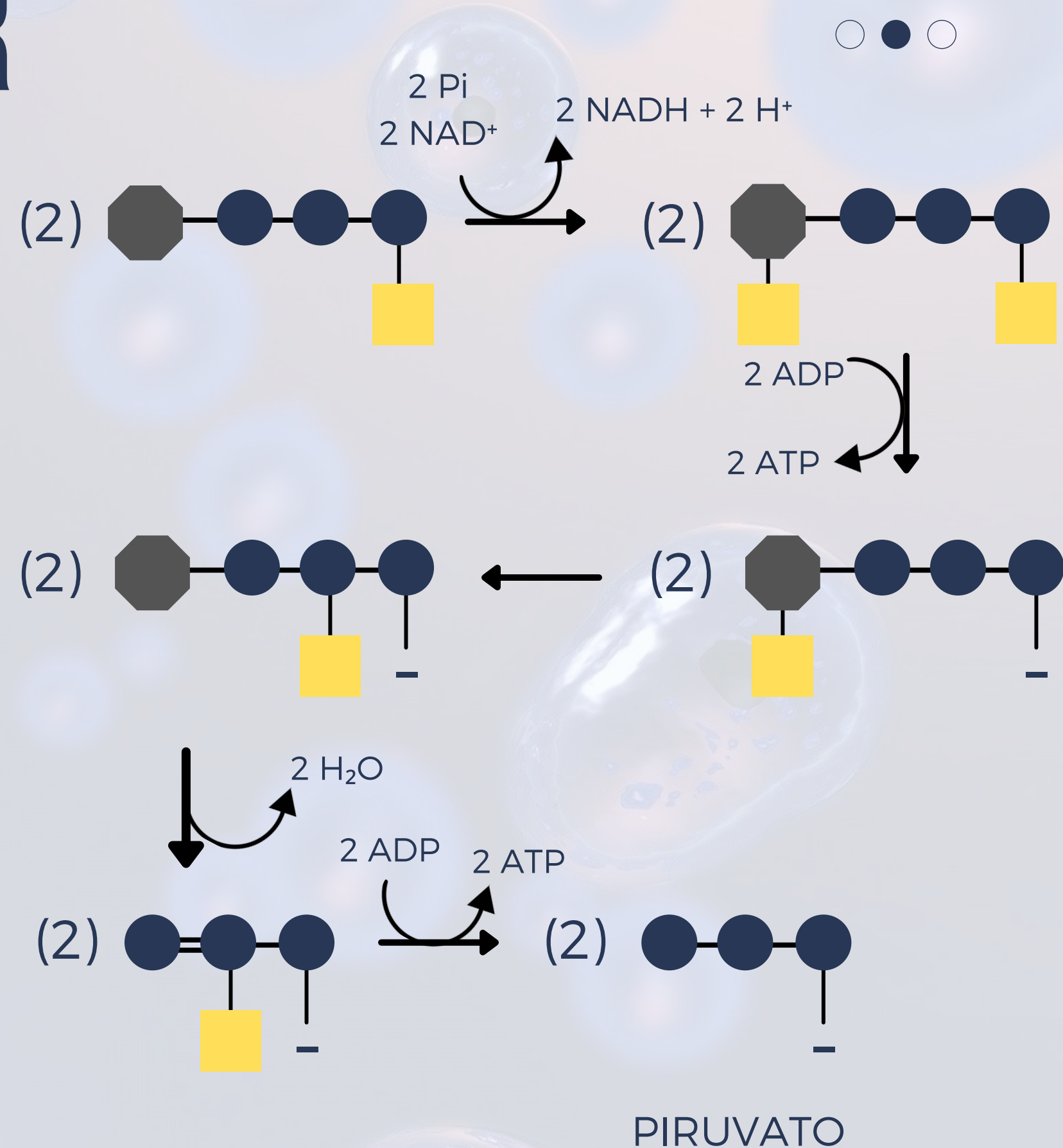
Após a reação que impede a saída da glicose da célula, essa nova molécula modificada é transformada, de modo que as modificações que aconteçam a preparem energeticamente para os processos seguintes. Essa **fase**, chamada **preparatória**, corresponde as reações 2, 3, 4 e 5, que **utilizam energia** ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$), mas que será recompensada nas reações seguintes (6, 7, 8, 9, 10), classificadas como reações de **fase de pagamento**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR

Ao final da fase de preparação, a molécula já muito modificada sofre uma quebra formando, a partir de 6 carbonos, **duas moléculas de 3 carbonos**.

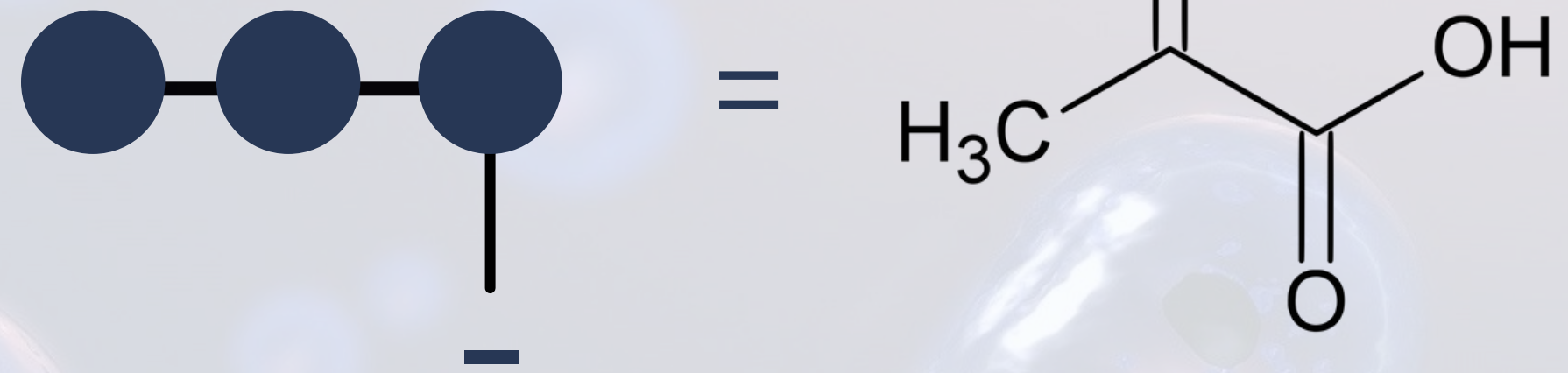
Após a formação dessas duas moléculas de 3 carbonos, outras reações acontecem. Essas reações compensam o gasto de energia, formando **ATP** ($\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$), aprisionando cargas por meio do **NAD** ($\text{NAD} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$) além de formar duas moléculas finais idênticas, o **piruvato**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



O **piruvato** é uma molécula que guarda quase toda a energia potencial química da glicose. Sua formação dita o **fim da primeira etapa de processos** da respiração aeróbica. Contudo, apesar de sua quantidade de energia química ser alta, a célula não o consegue utilizar de modo imediato. Para que esse piruvato seja utilizado, ele precisa de um **cotransportador**.

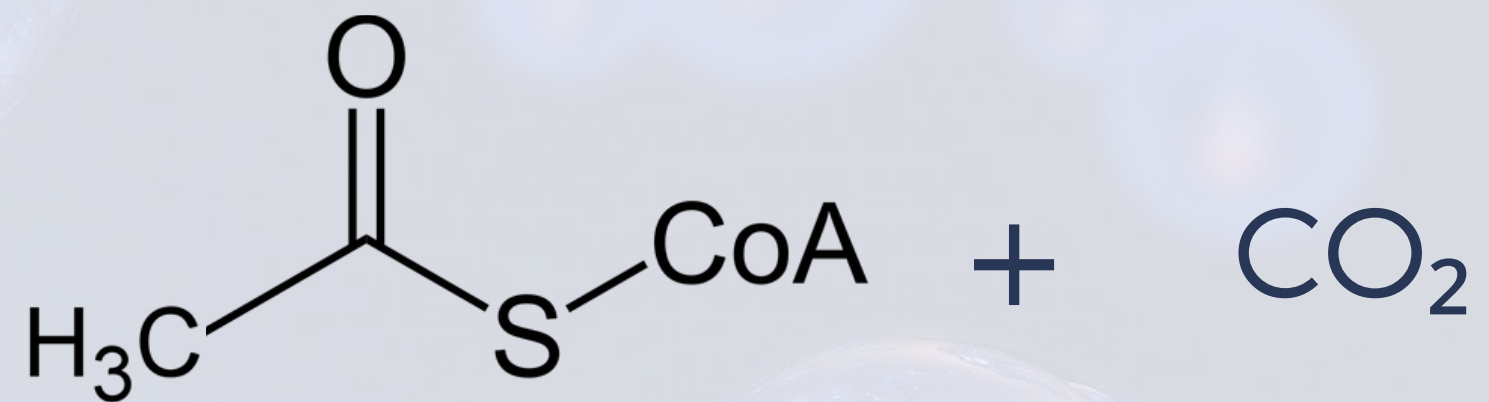
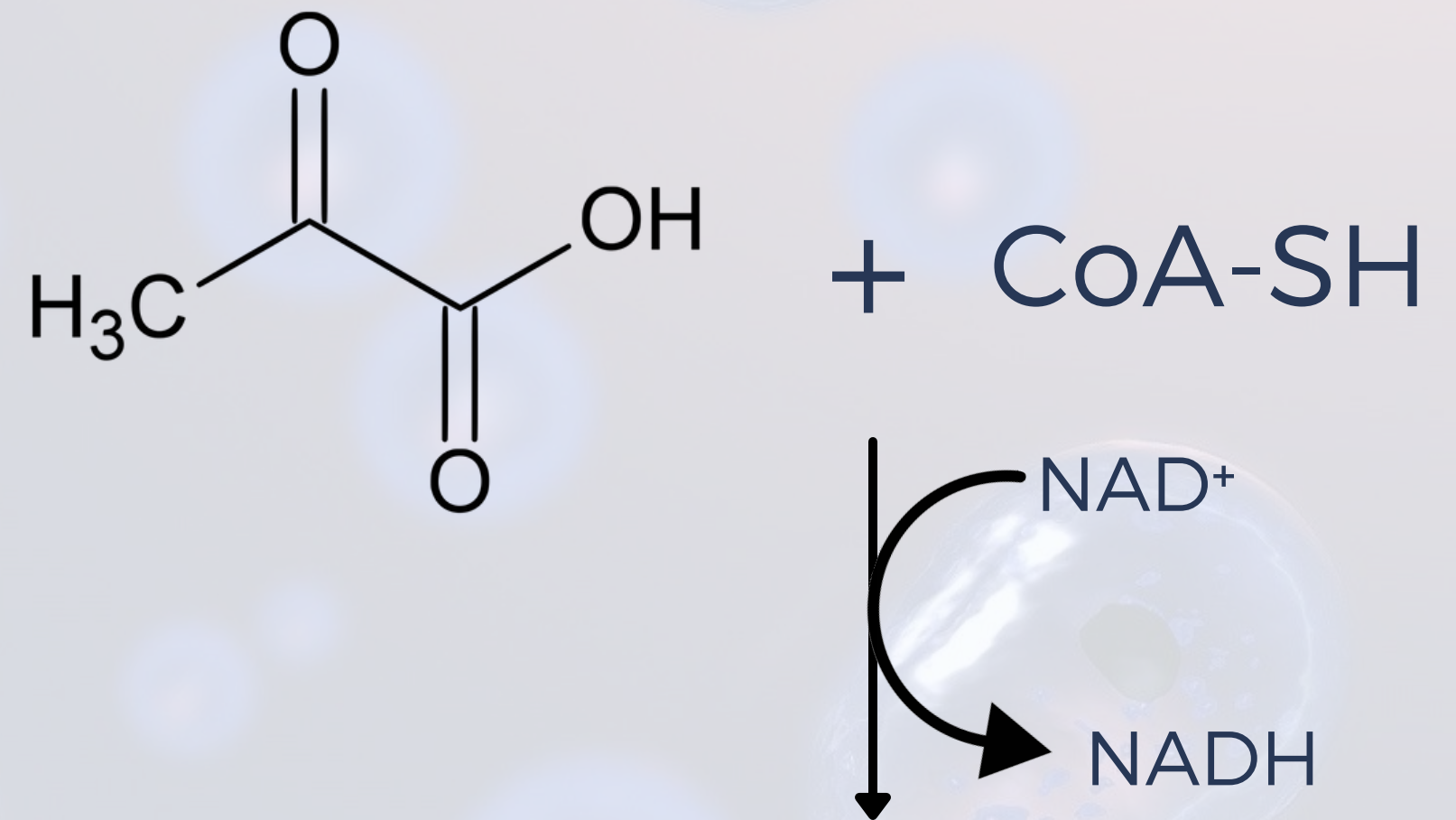


PIRUVATO

A RESPIRAÇÃO CELULAR

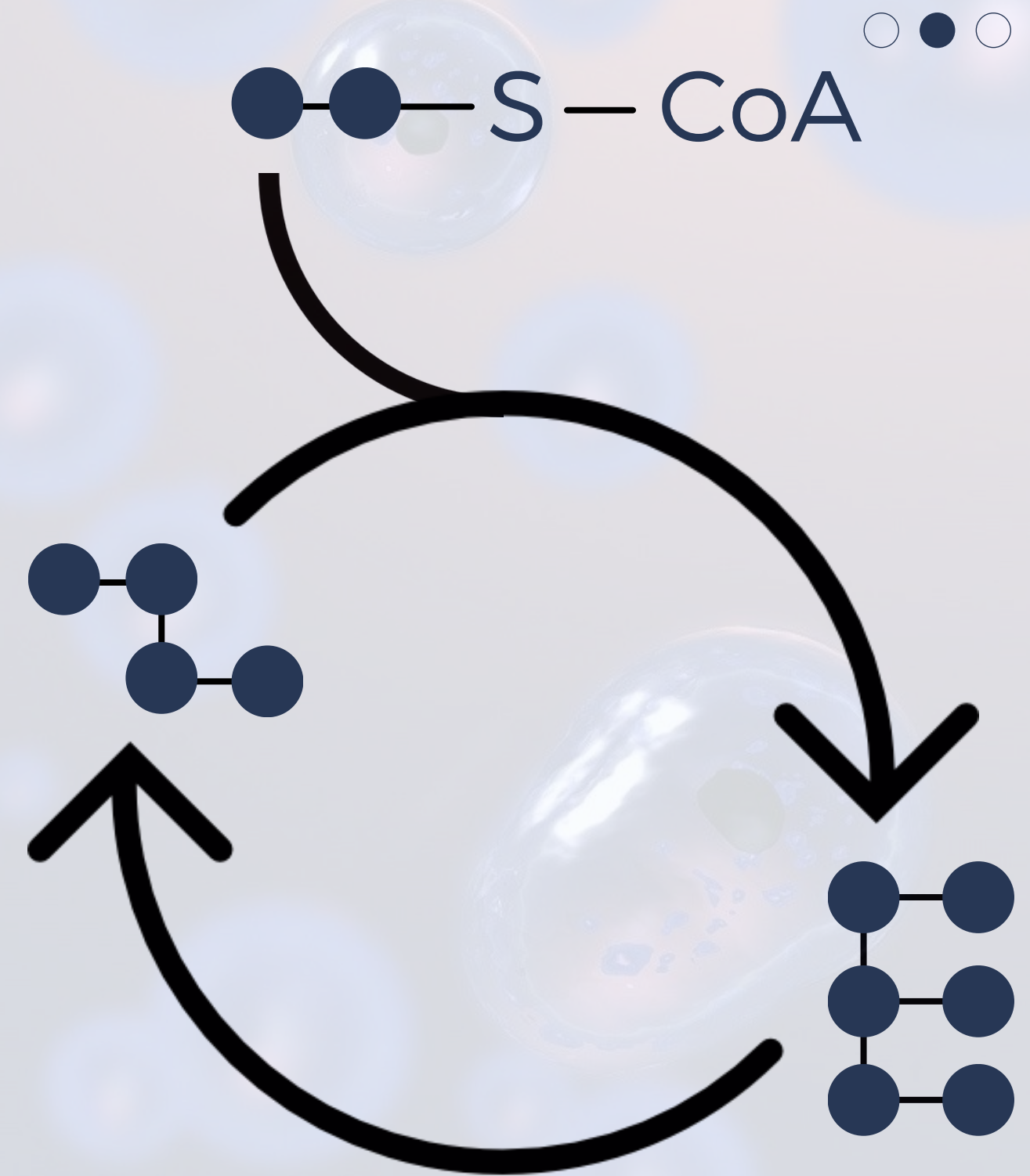


O cotransportador é acoplado ao piruvato também por reações de oxirredução. Nesse processo, o piruvato é transformado em um grupo químico chamado **Acetil**, para que assim o cotransportador (chamado **Coenzima-A** ou **CoA**) se associe à sua estrutura. Com isso, nessa etapa, **que ocorre dentro da mitocôndria**, o piruvato é transformado em **Acetil-CoA**, pronto para entrar no **segundo processo de reações**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR

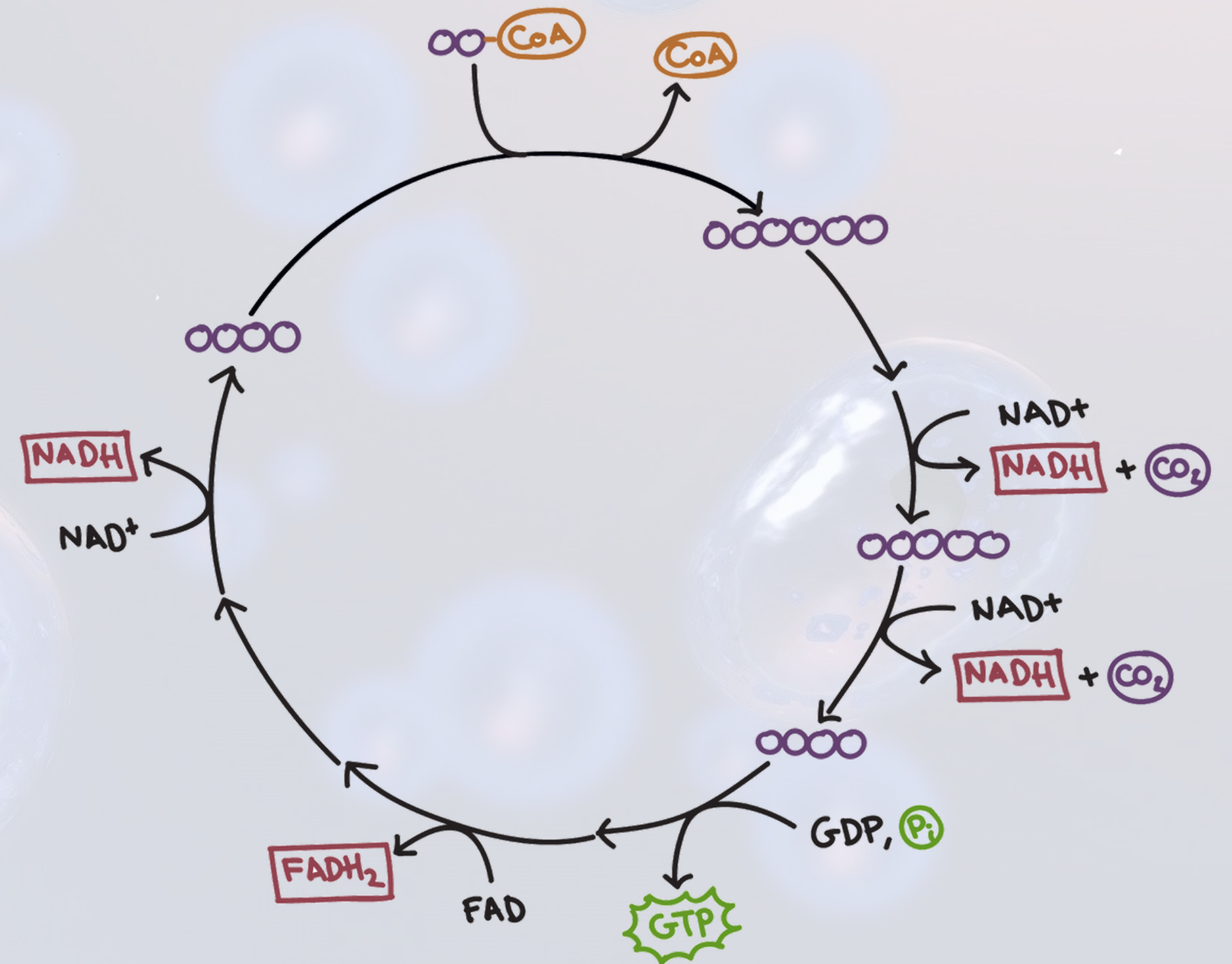
O **segundo processo de reações**, que também ocorre na mitocôndria, é **cíclico**. A alimentação desse ciclo vem justamente pelo ingresso do grupo **Acetil**, disponibilizado pelo cotransportador CoA. Nesse ciclo, o Acetil (estrutura de **2 carbonos**) se associa com outra molécula, chamada **oxaloacetato** (com **4 carbonos**). A reação entre os dois inicia o ciclo, que tem como principal função a **utilização de todo potencial energético presente nas moléculas**, de forma que elas liberem quantidades significativas de cargas para sintetizar posteriormente ATP.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



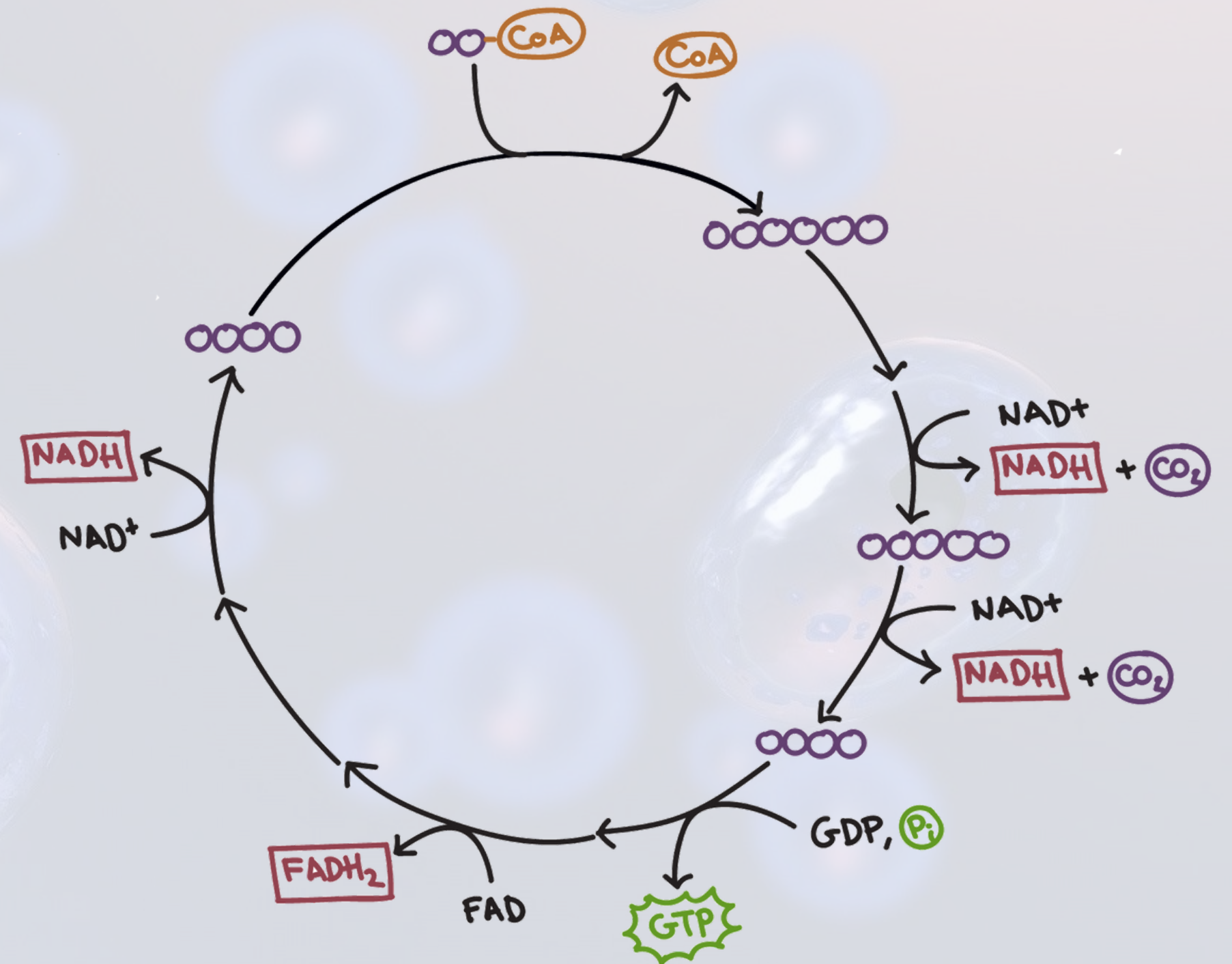
O ciclo também impede que a oxidação das moléculas (Acetil-CoA e Oxaloacetato) ocorra diretamente, formando moléculas nocivas ao organismo. Esse ciclo, que possui oito reações, gera, além das cargas citadas, um resíduo inerte facilmente liberado pelo corpo: o **gás carbônico** (que como visto, também é liberado na formação do Acetil-CoA).



A RESPIRAÇÃO CELULAR



Durante várias etapas do ciclo são liberadas cargas, positivas e negativas, que são prontamente aprisionadas pelos carreadores **NAD** e **FAD**, formando complexos de cargas **NADH** e **FADH₂**. Essas cargas possuem altíssima energia potencial química, não sendo utilizadas imediatamente. É preciso de **um complexo**, que realizará a **ordenação** dessa energia, para que ela possa ser utilizada da melhor maneira.

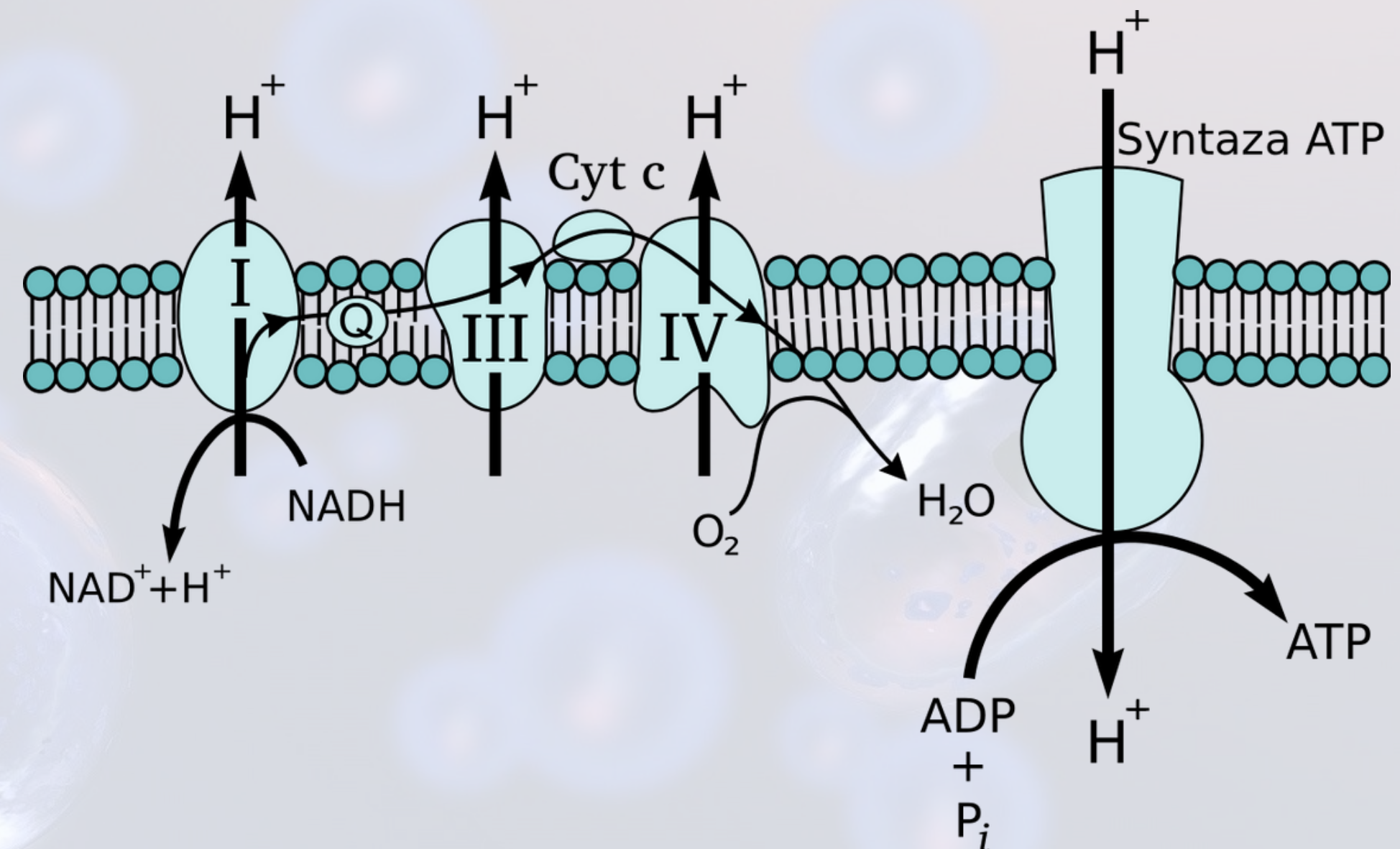


A RESPIRAÇÃO CELULAR



Esse complexo trabalha em **cadeia**, ou seja, transferindo as cargas recebidas pelo NAD e FAD de modo que elas possam ser melhor utilizadas.

Essa melhor utilização, em um ponto de vista químico, ocorre por meio da **formação de água**. Para a formação de água, são disponibilizados elétrons do NAD e FAD para o O_2 , conhecido aqui como **aceptor final de elétrons**. A reação de formação da água por meio deles libera uma quantidade de energia ótima, que favorece a **locomoção de íons H^+** , do interior da mitocôndria para o espaço entre as duas membranas que a forma.

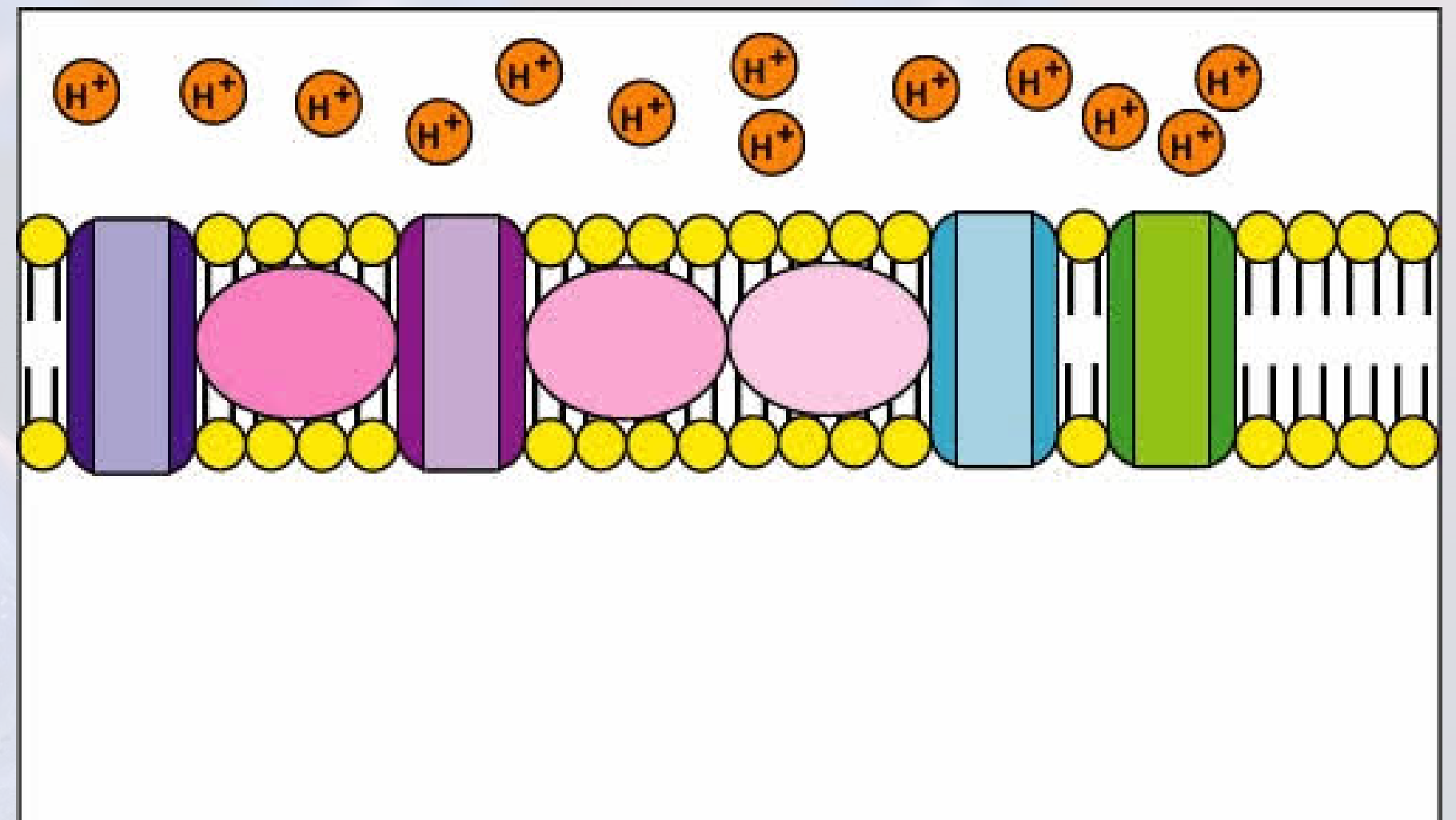


A RESPIRAÇÃO CELULAR



A locomoção dos íons H^+ para esse espaço entre membranas origina uma força que, por sua vez, é determinante para o aparecimento de uma **diferença de potencial**, ou seja, de **corrente elétrica**.

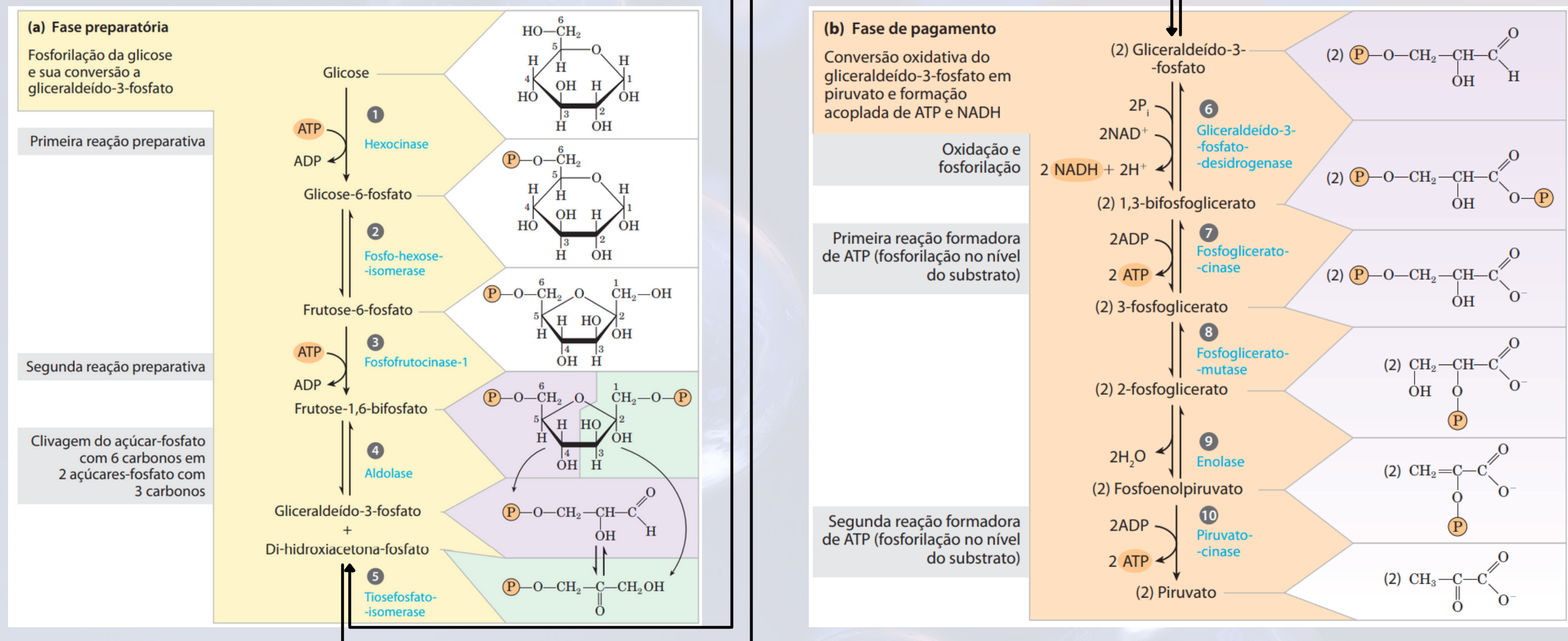
Essa corrente elétrica ativa uma enzima já citada, a **ATP-sintase**. A ATP-sintase tem nela **ADP** e **Pi** associados. Quando estimulada por essa energia, há sua **ativação**, gerando a **reação de síntese entre ADP e Pi**, formando assim **ATP**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



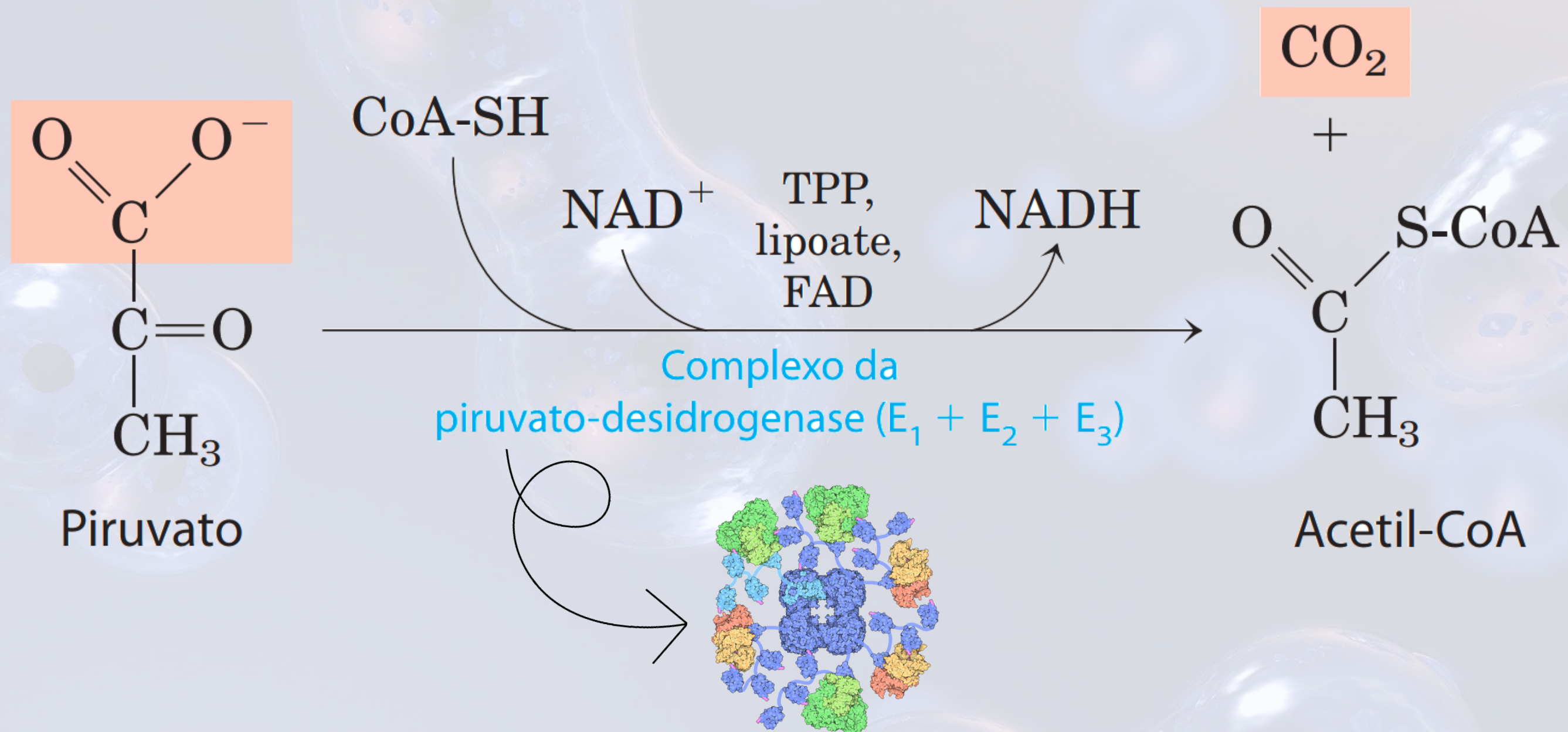
O primeiro processo de reações é chamado de **via glicolítica** ou **glicólise**. Nesse processo, há a transformação de **1 molécula de glicose em 2 de Piruvato**, além da geração de **NADH** e **ATP**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



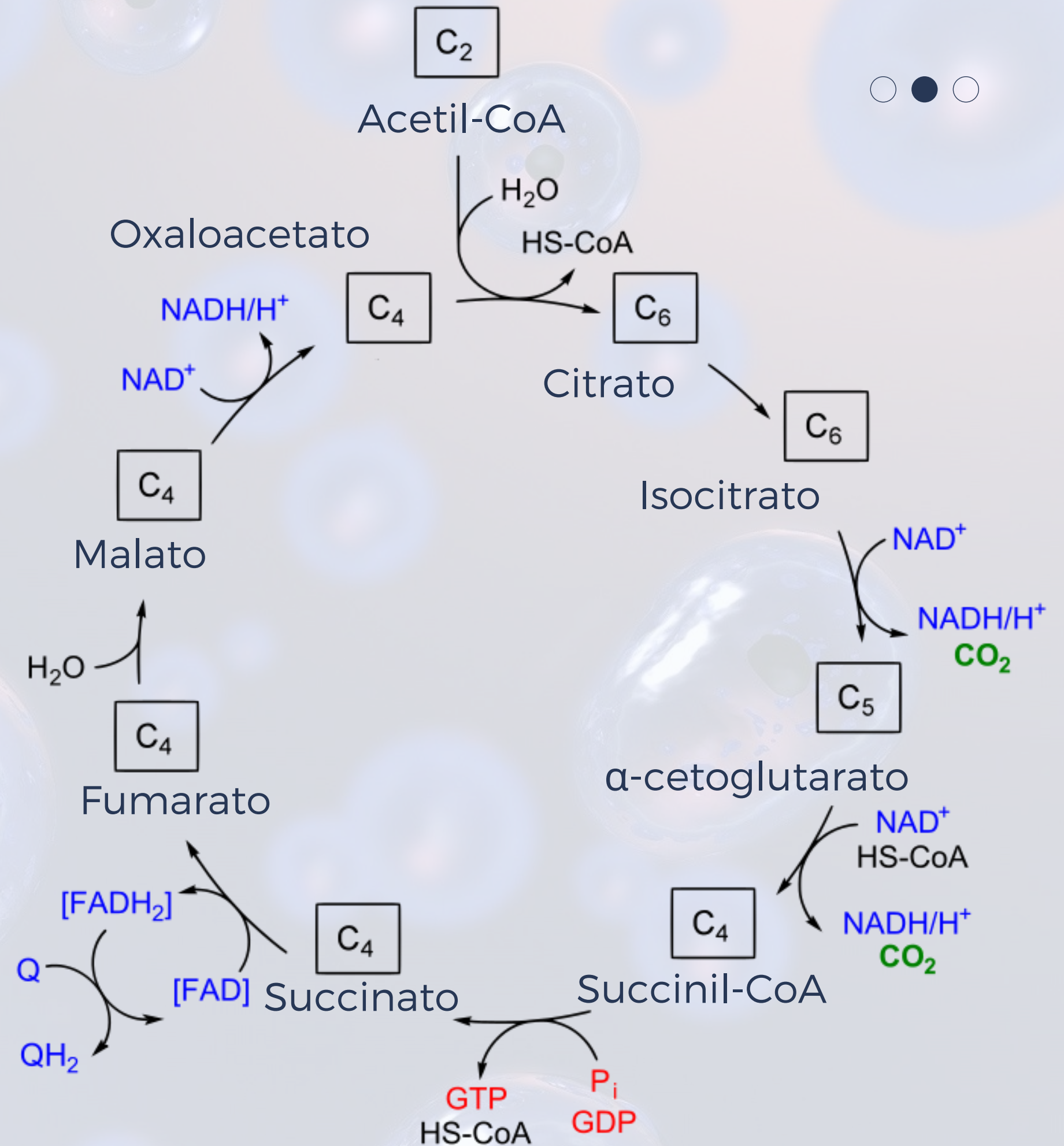
A transformação do Piruvato em Acetil-CoA ocorre por um processo de **decarboxilação**, que ocorre por um complexo enzimático chamado **complexo da piruvato-desidrogenase**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR

O segundo processo de reações, cíclico, é chamado de **Ciclo de Krebs**, em homenagem ao cientista que o descobriu.

TAMBÉM PODE SER CHAMADO DE CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO.



A RESPIRAÇÃO CELULAR

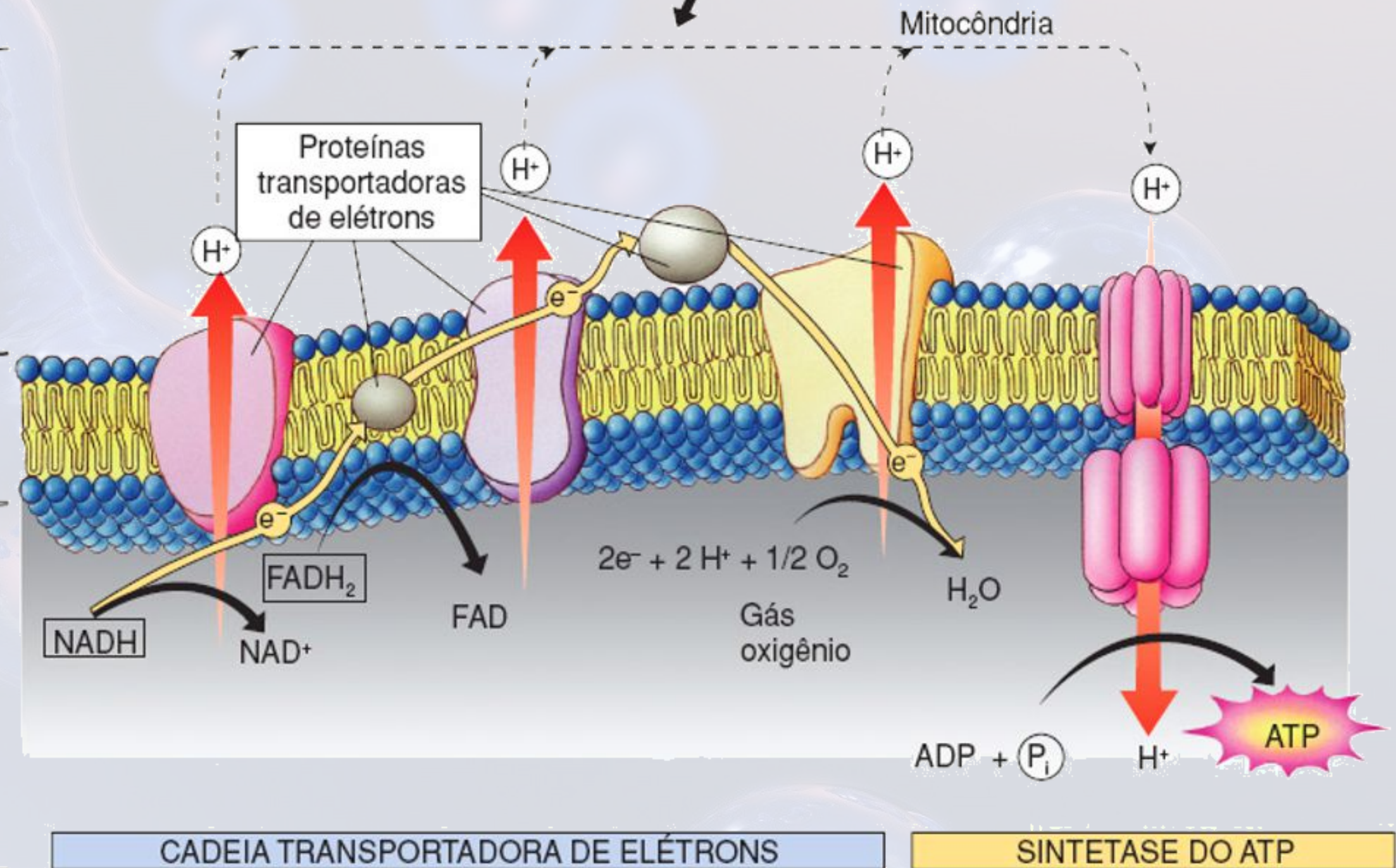
A cadeia citada é chamada de **cadeia transportadora de elétrons**. A acepção final dos elétrons, na formação de água, pelo O_2 é que define esse tipo de respiração como aeróbica.



Espaço intermembranar mitocondrial

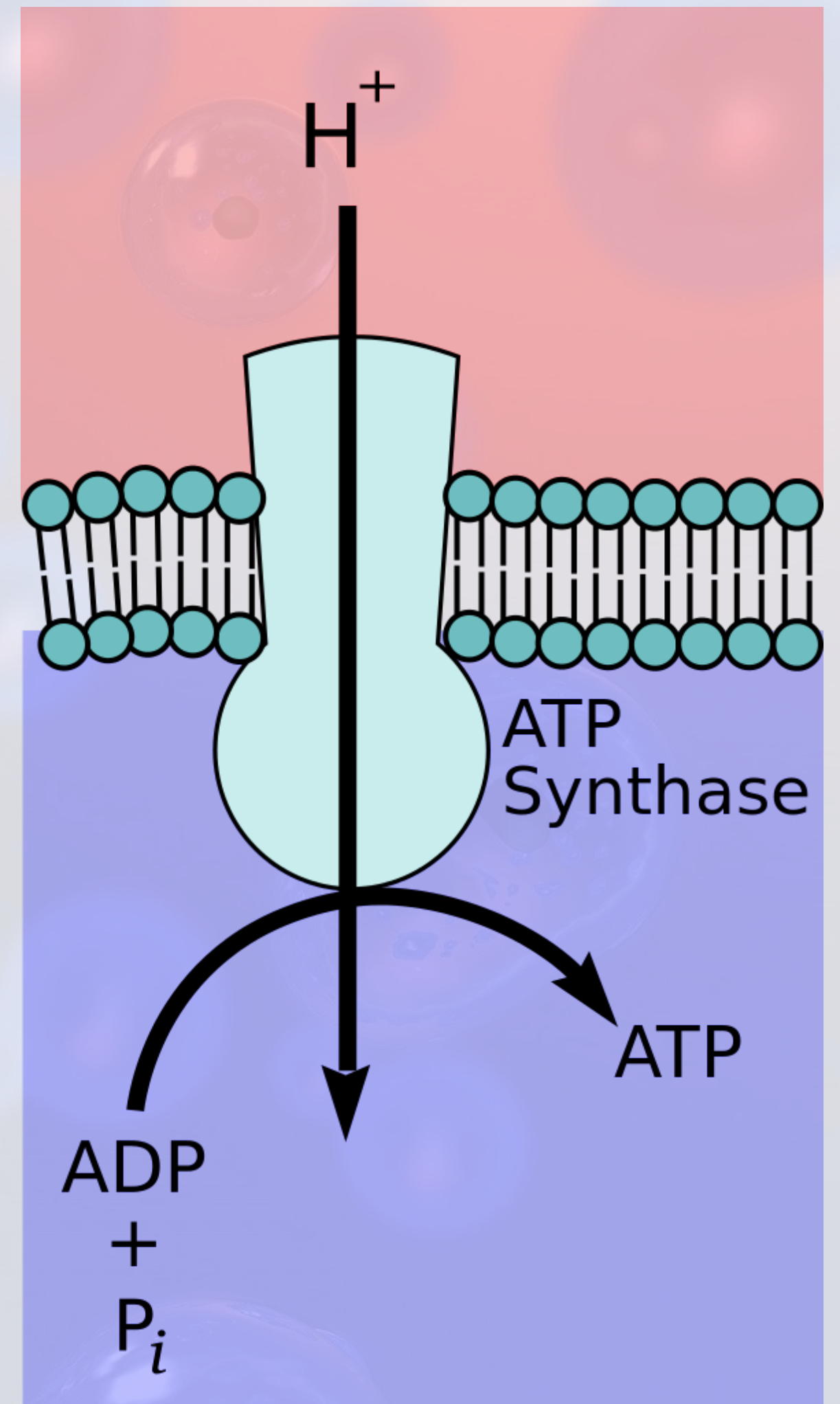
Membrana interna mitocondrial

Matriz mitocondrial



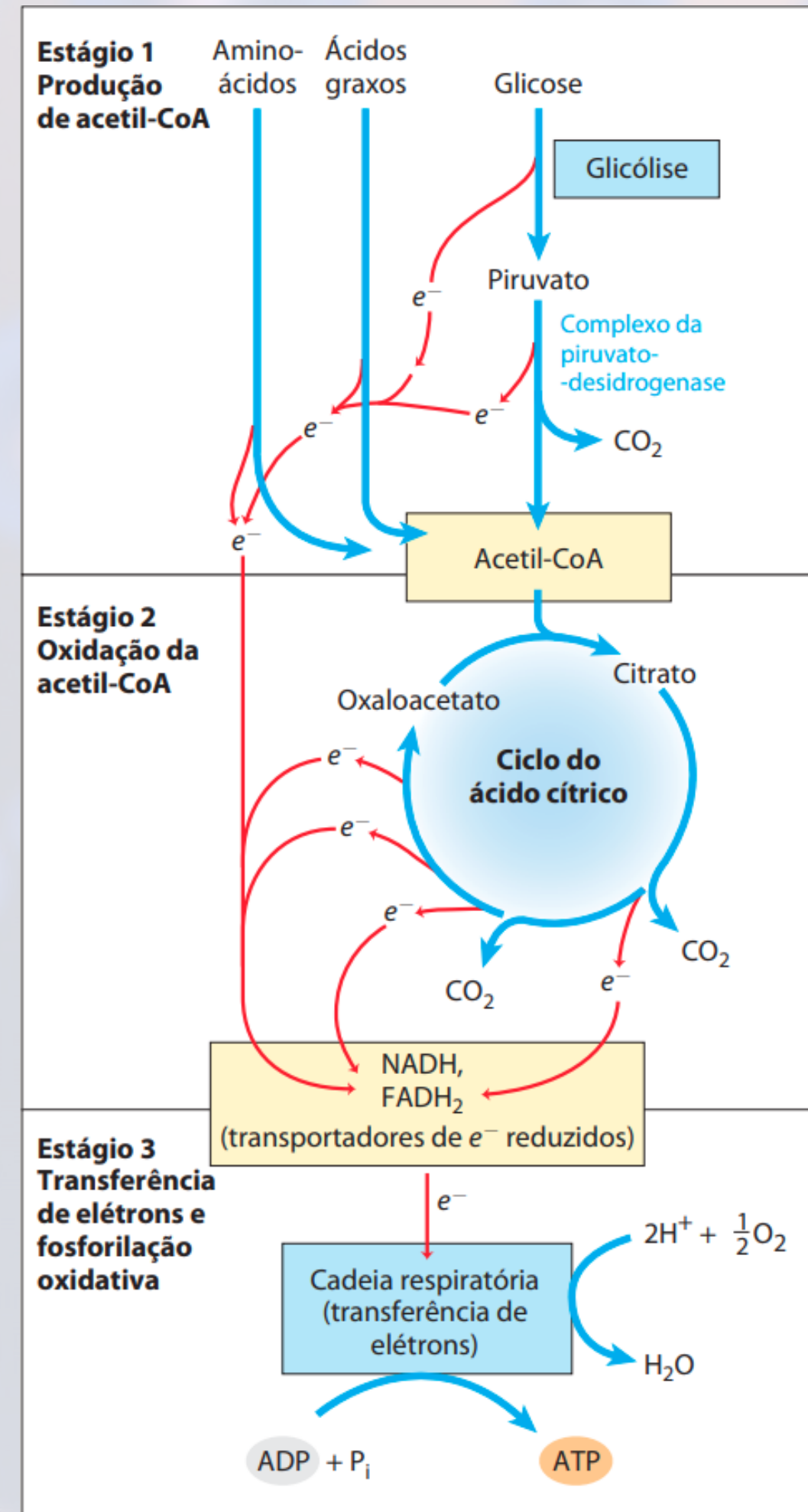
A RESPIRAÇÃO CELULAR

A última etapa, de formação do ATP, ocorre pela fosforilação do ADP com um P_i . Ela só ocorre devido a oxidação das moléculas nas etapas anteriores. É por isso que esse processo também pode ser chamado de **Fosforilação Oxidativa**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR

Todas as reações listadas na **glicólise**, **decarboxilação do piruvato**, **ciclo de Krebs** e **fosforilação oxidativa** só ocorrem devido à presença de **enzimas**, que **catalisam** toda a respiração e **regulam** todo o processo, de modo que o corpo sempre consiga realizar a síntese de ATP.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



Por meio desse processo, é possível estimar a **quantidade média de ATP formado** a partir de uma única molécula de glicose.

Glicólise: $\text{Glicose} + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ Pi} \longrightarrow 2 \text{ Piruvato} + 2 \text{ NADH} + 2 \text{ H}^+ + 4 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$

$2 \text{ Piruvato} \longrightarrow 2 \text{ Acetil-CoA}$

Ciclo de Krebs: $2 \text{ Acetil-CoA} + 2 \text{ Oxaloacetato} + 6 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ FAD}^+ + 2 \text{ GDP} + 2 \text{ Pi} \longrightarrow 4 \text{ CO}_2 + 6 \text{ NADH} + 2 \text{ FADH}_2 + 2 \text{ GTP} + 2 \text{ CoA}$

$2 \text{ NADH} \longrightarrow 5 \text{ ATP}$

$2 \text{ FADH}_2 \longrightarrow 3 \text{ ATP}$

A RESPIRAÇÃO CELULAR

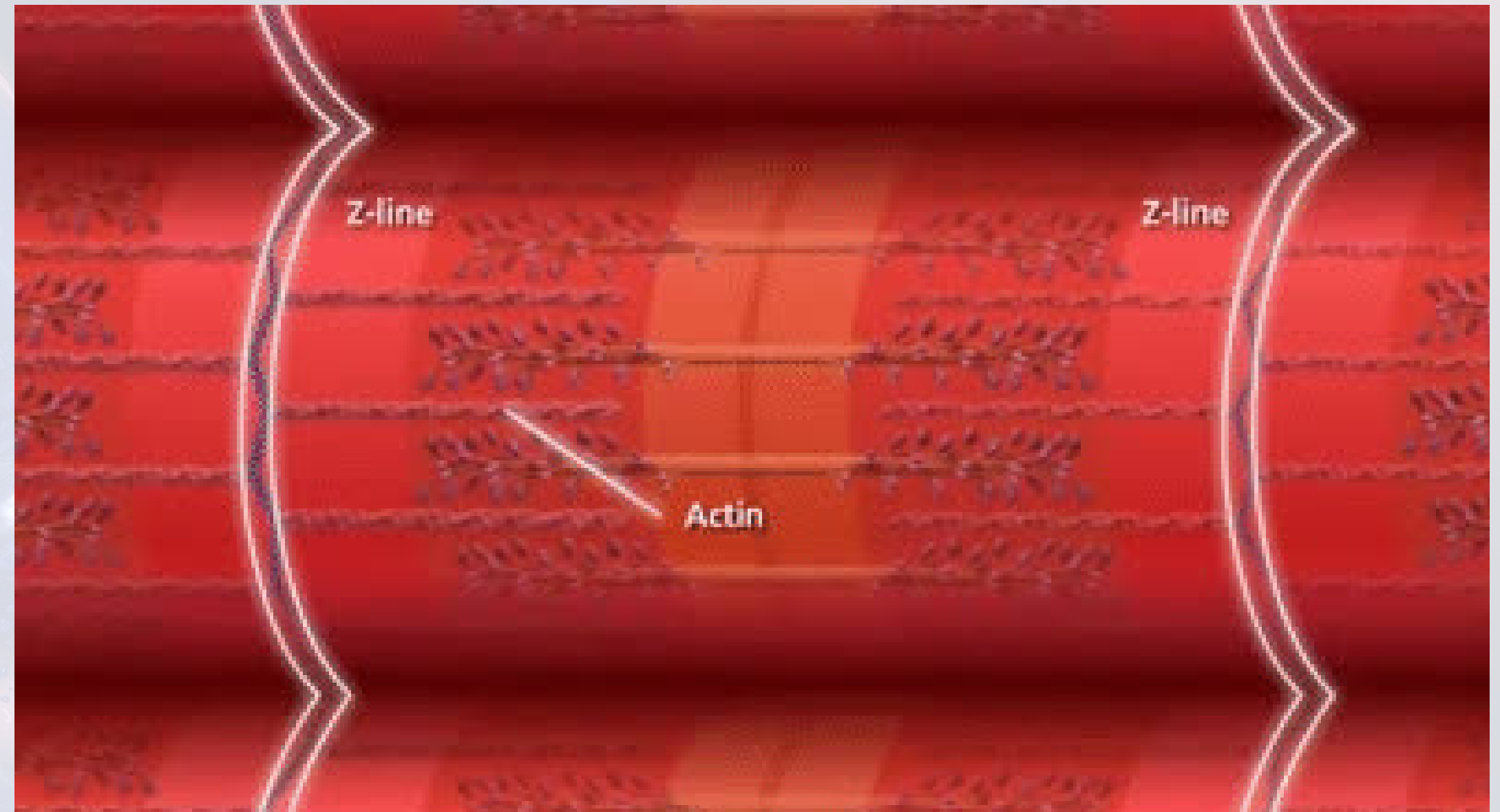


Reação	Número de ATP ou coenzimas reduzidas diretamente formados	Número de ATP formados no final do processo*
Glicose \longrightarrow glicose-6-fosfato	-1 ATP	-1
Frutose-6-fosfato \longrightarrow frutose-1,6-bifosfato	-1 ATP	-1
2 Gliceraldeído-3-fosfato \longrightarrow 2 1,3-bifosfoglicerato	2 NADH	3 ou 5 [†]
2 1,3-Bifosfoglicerato \longrightarrow 2 3-fosfoglicerato	2 ATP	2
2 Fosfoenolpiruvato \longrightarrow 2 piruvato	2 ATP	2
2 Piruvato \longrightarrow 2 acetil-CoA	2 NADH	5
2 Isocitrato \longrightarrow 2 α -cetoglutatarato	2 NADH	5
2 α -Cetoglutatarato \longrightarrow 2 succinil-CoA	2 NADH	5
2 Succinil-CoA \longrightarrow 2 succinato	A ATP (ou 2 GTP)	2
2 Succinato \longrightarrow 2 fumarato	2 FADH ₂	3
2 Malato \longrightarrow 2 oxaloacetato	2 NADH	5
Total		<u>30-32</u>

A RESPIRAÇÃO CELULAR



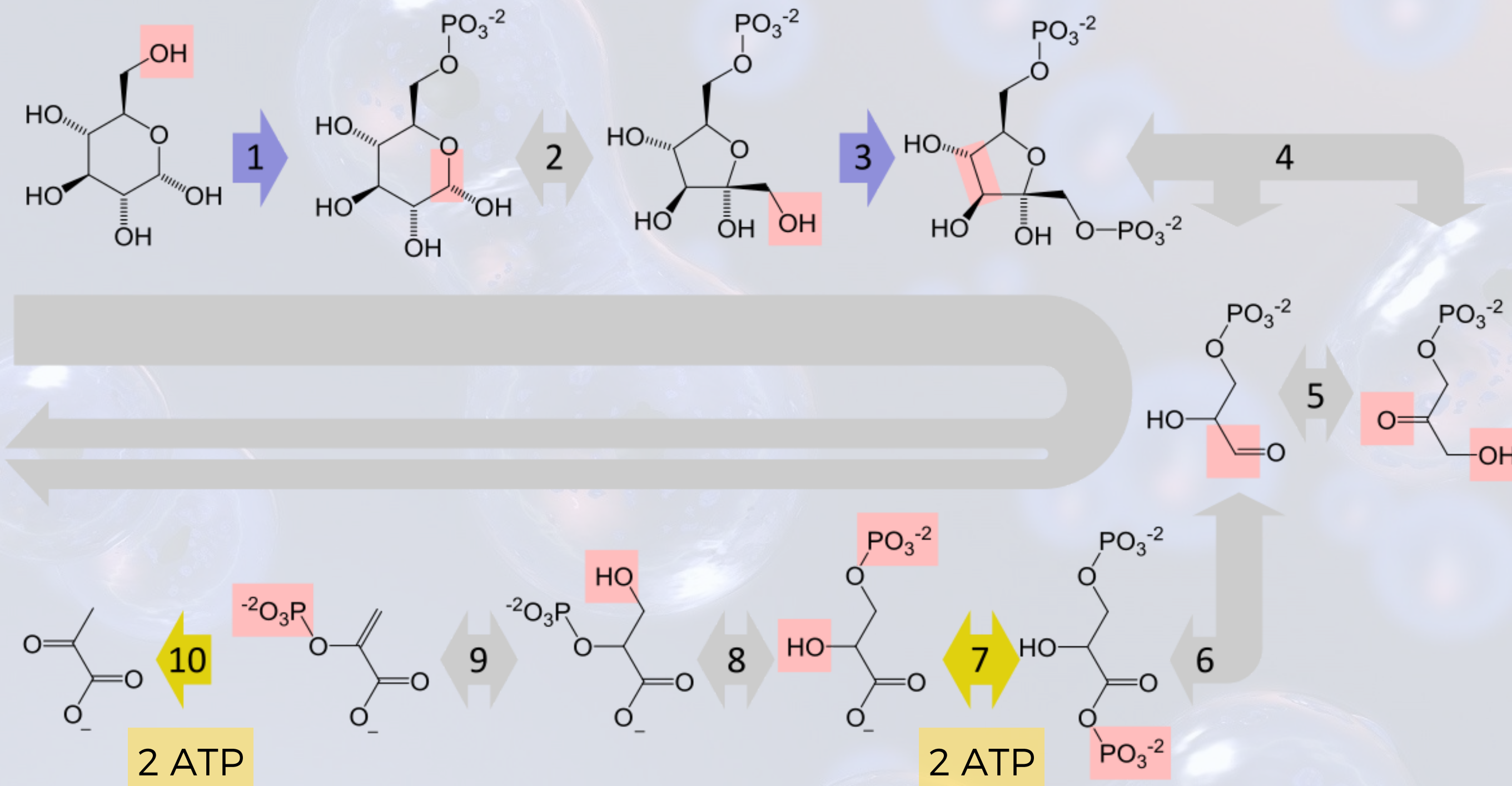
Em células que possuem baixa/nula concentração de mitôcondrias ou baixa/nula irrigação sanguínea (como alguns tipos de tecidos musculares), os processos realizados pela mitocôndria, por motivos óbvios, não ocorrem. Assim, esses tecidos realizam apenas a via glicolítica (glicólise).



A RESPIRAÇÃO CELULAR



A via glicolítica produz ATP, como visto. Mas o que ocorre com o Piruvato formado?

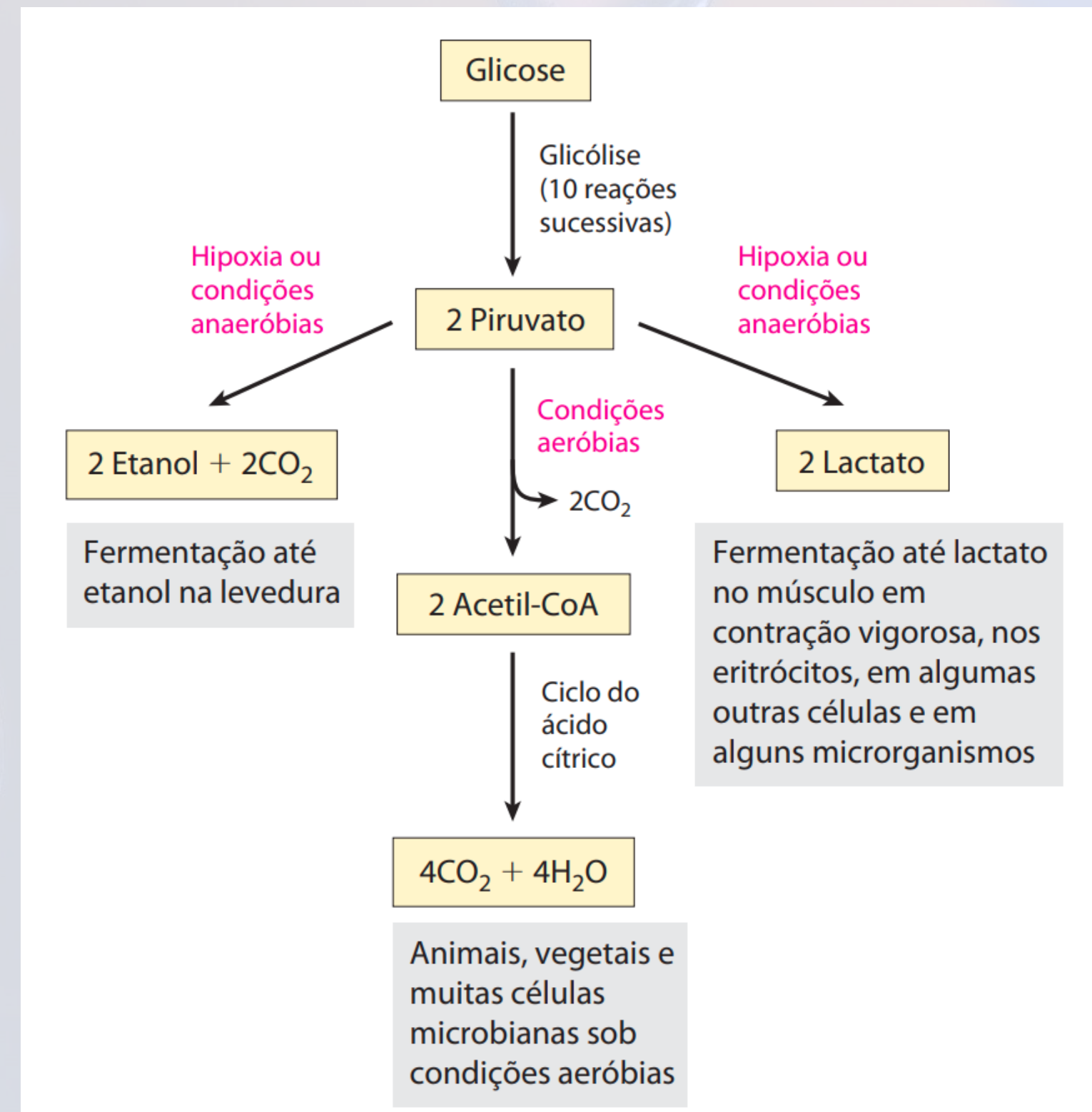


A RESPIRAÇÃO CELULAR



O piruvato formado é utilizado para regeneração de NAD^+ .

Na respiração aeróbica, o NADH libera sua carga para a cadeia transportadora de elétrons, assim formando NAD^+ , que entra para as reações novamente. Como isso não ocorre na respiração anaeróbica, a regeneração do NAD^+ tem que ser feita de outra forma. Aqui, a regeneração é feita por um processo denominado **fermentação**.



A RESPIRAÇÃO CELULAR



Na fermentação, o Piruvato, por meio de enzimas, é convertido em outras moléculas. Nessas reações, há necessidade de íons H^+ e elétrons, de modo que eles possam ser utilizados para a formação dessas moléculas. A única molécula que possui esses íons é o NAD reduzido (NADH), que prontamente os disponibiliza para a reação, sendo assim regenerado. São dois tipos de fermentação: a **lática**, com formação residual de **lactato** e a **alcoólica**, com formação residual de etanol.

