



Fundação

**CECIERJ**

Consórcio **cederj**

Centro de Educação Superior a Distância do Estado do Rio de Janeiro

## Bioquímica II

**Volume 1**  
2ª edição

Andrea Da Poian

Debora Foguel

Marília Dansa Petretski

Olga Lima Tavares Machado



**GOVERNO DO**  
**Rio de Janeiro**

**SECRETARIA DE CIÊNCIA,  
TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E  
DESENVOLVIMENTO SOCIAL**

**UNIVERSIDADE  
ABERTA DO BRASIL**

**MINISTÉRIO DA  
EDUCAÇÃO**



Apoio:



**FAPERJ**

Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo  
à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

# Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

www.cederj.edu.br

## Presidente

Carlos Eduardo Bielschowsky

## Vice-presidente

Marilvia Dansa de Alencar

## Coordenação do Curso de Biologia

UENF – Marilvia Dansa de Alencar

UERJ – Celly Cristina Alves do Nascimento Saba

UFRJ – Benedita Aglai Oliveira da Silva

## Material Didático

### ELABORAÇÃO DE CONTEÚDO

Andrea Da Poian

Debora Foguel

Marilvia Dansa Petretski

Olga Lima Tavares Machado

### COORDENAÇÃO DE DESENHO INSTRUCIONAL

Cristine Costa Barreto

### DESENHO INSTRUCIONAL E REVISÃO

Lúcia Beatriz da Silva Alves

Luiza São Thiago

Paulo César Alves

### COORDENAÇÃO DE REVISÃO

Maria Angélica Alves

### REVISÃO TÉCNICA

Marta Abdala

## Departamento de Produção

### COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO

Fábio Rapello Alencar

### COORDENAÇÃO DE REVISÃO

Cristina Freixinho

### REVISÃO TIPOGRÁFICA

Equipe CEDERJ

### ASSISTENTE DE PRODUÇÃO

Ronaldo d'Aguiar Silva

### DIRETOR DE ARTE

Alexandre d'Oliveira

### PROGRAMAÇÃO VISUAL

Andreia Villar

Bianca Lima

Janaína Sant'anna

### ILUSTRAÇÃO

Alessandra Nogueira

Jefferson Caçador

### CAPA

Eduardo Bordoni

### PRODUÇÃO GRÁFICA

Verônica Paranhos

Copyright © 2012, Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada, por qualquer meio eletrônico, mecânico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, da Fundação.

B615

Bioquímica 2. v.1 / Andrea da Poian... [et al.] –

Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2012.

324 p.; 19 x 26,5 cm.

ISBN: 978-85-7648-933-7

1. Bioquímica. 2. Metabolismo. 3. Bioenergética.

I. Foguel, Debora. II. Petretski, Marilvia Dansa.

III. Machado, Olga Lima Tavares. IV. Título.

CDD: 572

Referências Bibliográficas e catalogação na fonte, de acordo com as normas da ABNT.  
Texto revisado segundo o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

# Governo do Estado do Rio de Janeiro

Governador

Luiz Fernando de Souza Pezão

Secretário de Estado de Ciência, Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Social

Gabriell Carvalho Neves Franco dos Santos

## Universidades Consorciadas

**CEFET/RJ - Centro Federal de Educação Tecnológica  
Celso Suckow da Fonseca**

Diretor-geral: Carlos Henrique Figueiredo Alves

**FAETEC - Fundação de Apoio à Escola Técnica**

Presidente: Alexandre Sérgio Alves Vieira

**IFF - Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia Fluminense**

Reitor: Jefferson Manhães de Azevedo

**UENF - Universidade Estadual do Norte Fluminense  
Darcy Ribeiro**

Reitor: Luis César Passoni

**UERJ - Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Reitor: Ruy Garcia Marques

**UFF - Universidade Federal Fluminense**

Reitor: Sidney Luiz de Matos Mello

**UFRJ - Universidade Federal do Rio de  
Janeiro**

Reitor: Roberto Leher

**UFRRJ - Universidade Federal Rural do Rio  
de Janeiro**

Reitor: Ricardo Luiz Louro Barbara

**UNIRIO - Universidade Federal do Estado do  
Rio de Janeiro**

Reitor: Luiz Pedro San Gil Jutuca



### SUMÁRIO

<b>Introdução ao metabolismo</b>	<b>7</b>
<b>Aula 1</b> – Bioenergética – Primeira Lei da Termodinâmica	<b>11</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 2</b> – Bioenergética – Segunda Lei da Termodinâmica	<b>33</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 3</b> – Conceitos fundamentais do metabolismo	<b>63</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 4</b> – A glicose e seu potencial energético	<b>91</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 5</b> – Glicólise: como obter energia a partir da glicose?	<b>105</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 6</b> – Como a glicólise é regulada?	<b>133</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 7</b> – O destino anaeróbico do piruvato	<b>155</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 8</b> – O piruvato entra no caminho aeróbico	<b>169</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 9</b> – O ciclo do ácido cítrico finaliza a degradação da molécula de glicose	<b>199</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 10</b> – A via central de todo metabolismo precisa ser regulada	<b>227</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 11</b> – A cadeia transportadora de elétrons mitocondrial	<b>251</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	

<b>Aula 12</b> – O funcionamento da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial _____	<b>271</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Aula 13</b> – A fosforilação oxidativa: enfim, tudo para sintetizar ATP! _____	<b>291</b>
<i>Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado</i>	
<b>Referências</b> _____	<b>317</b>

# Introdução ao metabolismo



## A DINÂMICA DA VIDA

Você estudou na Bioquímica I a importância das enzimas como catalisadores específicos e agentes reguladores das atividades celulares e, portanto, reguladores da vida. A catálise enzimática é necessária para que muitas reações ocorram em condições fisiológicas, ou seja, a 37° C e a pressão próxima a 1 atmosfera. Em outras palavras, sem a presença destas enzimas, muitas reações não ocorreriam ou ocorreriam muito lentamente dentro das células.

Metabolismo, cujo prefixo grego *metabol* – significa “mudança”, pode ser definido como a totalidade dos processos químicos do organismo. Conseqüentemente, podemos admitir que a célula viva seja uma indústria química em miniatura, onde milhares de reações ocorrem em nível microscópico. (Adaptado de <http://www.flickr.com/photos/thejourney1972/1742325696/>, foto de 'thejourney1972'.)



Você pode pensar no metabolismo celular como um elaborado mapa rodoviário que representa as reações que ocorrem na célula. As reações são arranjadas em vias metabólicas emaranhadas e bifurcadas, que transformam moléculas por uma série de etapas. As enzimas aceleram seletivamente cada etapa no labirinto de reações. Em analogia aos sinais de trânsito, que controlam o fluxo do tráfego e previnem acidentes, existem mecanismos que controlam o metabolismo por regulação de enzimas e, conseqüentemente, mantêm o balanço metabólico, impedindo deficiências e excessos de metabólitos.

Poderíamos então começar os nossos estudos apresentando algumas questões:

1. Como as enzimas controlam todas estas reações?
2. Como os seres vivos produzem e armazenam energia?
3. De onde vem esta energia?
4. Como um sistema biológico realiza trabalho?
5. Por que algumas reações químicas liberam e outras absorvem calor?
6. Para que servem as vias metabólicas?

Tais questões serão respondidas ao longo de toda disciplina Bioquímica II.

Como você pode observar, uma célula viva é um sistema dinâmico; ela cresce, se move, sintetiza macromoléculas complexas e, seletivamente, direciona substratos para um ou outro compartimento. Todas estas atividades necessitam de energia. Assim, a célula deve obter energia do meio onde está e deve utilizar esta energia com a maior eficiência possível.

O Sol é a principal fonte de energia da Terra. Os organismos fotossintéticos captam a energia da luz do Sol, convertendo-a em energia química, que fica armazenada sob a forma de carboidratos. Os carboidratos são moléculas que geram parte da energia necessária à realização de todas as funções do organismo. Qualquer coisa que façamos exige gasto de energia, como por exemplo: andar, cantar, exercitar e até pensar! São as plantas que possuem a maior quantidade de energia porque absorvem-na diretamente do Sol. Os animais, ao comer a planta ou comer outro animal que comeu a planta, adquirem a energia necessária ao seu metabolismo. Logo, *energia* é o tema central do metabolismo, por isto é apropriado que comecemos o nosso estudo com uma introdução à *bioenergética*, a análise quantitativa de como o organismo ganha e utiliza energia. A bioenergética é uma parte especial de uma ciência que estuda as transformações da energia, que é chamada *termodinâmica*.

O módulo *Introdução ao metabolismo* é composto por três aulas:

Aula 1 – Bioenergética – Primeira Lei da Termodinâmica

Aula 2 – Bioenergética – Segunda Lei da Termodinâmica

Aula 3 – Conceitos fundamentais do metabolismo



# Bioenergética – Primeira Lei da Termodinâmica

*Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marilvia Dansa  
de Alencar Petretski / Olga Lima Tavares Machado*

AULA

1

## Meta da aula

Apresentar a Primeira Lei da Termodinâmica e sua importância para os sistemas vivos.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. definir sistema e ambiente;
2. diferenciar sistema aberto de sistema fechado;
3. definir e diferenciar os termos calor, temperatura, caloria, energia e trabalho;
4. identificar a Primeira Lei da Termodinâmica.

## Pré-requisitos

Para esta aula, você vai precisar de uma calculadora e um termômetro (de 0 a 100°C).

## TIPOS DE ENERGIA

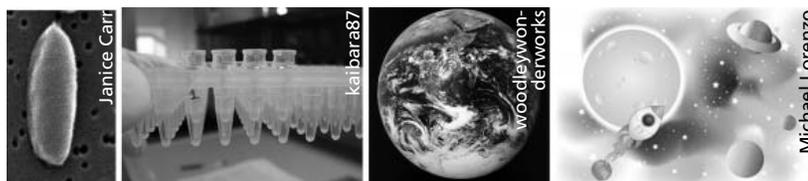
Você já reparou que na natureza existem várias formas de energia? Como exemplos, podemos citar a energia solar, a energia da queda d'água, a energia elétrica, a energia que movimenta uma máquina, a energia do vento. Muitas vezes, comentamos: preciso comer alguma coisa, pois está me faltando energia. Será que estas formas de energia podem ser interconvertíveis? Existe alguma forma de energia que possa ser considerada a fonte inicial para os demais tipos?

O assunto que estudaremos agora tem muito a ver com uma frase que você já deve ter ouvido: “Nada se cria, nada se perde, tudo se transforma.”

Essa ideia se aplica à energia. Se você, por exemplo, quer abrir um pote, a força do seu corpo colocada sobre a tampa faz o pote abrir. A energia não se perdeu. Ela foi transformada em trabalho. Esta é a Primeira Lei da Termodinâmica, tema da nossa aula.

## ENERGIA, CALOR E TRABALHO

Uma palavra que usaremos com frequência é *sistema*. Um *sistema* é um conjunto de elementos interconectados de modo a formar um todo organizado. Neste contexto, sistema é uma porção definida do espaço que foi selecionada para o nosso estudo. Pode ser uma simples bactéria, um tubo de ensaio contendo milhões de células, a Terra ou o universo.



Fontes: Da esquerda para a direita: bactéria – adaptado de [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vibrio\\_parahaemolyticus\\_01.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vibrio_parahaemolyticus_01.jpg); tubos de ensaio – <http://www.flickr.com/photos/kaibara/2072160194/>; planeta Terra – <http://www.flickr.com/photos/wwwworks/2222548359/>; universo – <http://www.sxc.hu/photo/1077596>

**AMBIENTE** é tudo o que estiver em volta do sistema.

Um sistema pode ser aberto ou fechado. O sistema que pode interagir com o meio **AMBIENTE** é declarado um *sistema aberto*. Um sistema que não troca matéria nem energia com o ambiente é um *sistema fechado*.

Os seres vivos são sistemas abertos, o que quer dizer que, além da energia, eles trocam também matéria com o seu meio ambiente. Ficam, porém, submetidos às mesmas leis físicas que todos os objetos no universo, inclusive as leis da termodinâmica. A Termodinâmica permite-nos explicar numerosos fenômenos biológicos. Falaremos destas leis ainda nesta aula.

Qualquer sistema pode conter uma quantidade de *energia*, que representamos por *E*. Assim, *energia* se refere ao potencial inato para executar um trabalho ou realizar uma ação. Podemos citar como exemplos de ações que consomem energia, o piscar de olhos e uma caminhada.

Os átomos e moléculas são estruturas que se movem, e todo movimento requer gasto de energia. Estas estruturas se movem de três jeitos: para ir de um local ao outro, para vibrar no mesmo local e para rodar no mesmo local. Assim, os átomos e moléculas do sistema têm energia cinética de movimento e energia de vibração e rotação. Além destas, nós poderíamos incluir toda a energia preservada nas ligações químicas entre os átomos e a energia de interação não covalente entre as moléculas.

A menos que um **sistema** seja **isolado**, ele pode, em princípio, trocar energia com o ambiente e, assim, mudar a sua energia interna. Esta mudança pode acontecer de duas maneiras:

- o **calor** pode ser transferido de um sistema para outro;
- o sistema pode realizar **trabalho** no seu ambiente ou pode sofrer um trabalho realizado pelo ambiente. O que denominamos trabalho, neste caso, pode ser, por exemplo, a contração muscular da sua perna ao sentar ou o movimento de um flagelo de um protozoário.

**Sistema isolado** é aquele que não troca nem calor nem massa com o meio ambiente.

**Calor** é representado por “Q”. Normalmente expressamos a quantidade de calor (Q) como “calorias/g x minuto”.

**Trabalho** é representado por “W”.

**ATIVIDADE**



**Atende aos Objetivos 1 e 2**

1. Observe as figuras a seguir e identifique os sistemas aberto, isolado e fechado. Justifique suas respostas.

(a)

(b)

(c)

Ar: meio exterior

Água

Água

Água fervendo




---



---



---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

O sistema **a** é fechado, pois não troca massa com o meio ambiente, mas pode trocar calor. Observe que a panela está fechada, impedindo que o vapor de água (massa) saia para o meio ambiente. No entanto, o calor da água pode passar para a panela e dela para o meio ambiente.

O sistema **b** é aberto, pois troca calor e massa com o meio ambiente. A panela estando aberta, o vapor de água (massa) é lançado para o exterior.

O sistema **c** é isolado, pois não permite a troca nem de massa (água) nem de calor.

**AGITAÇÃO TÉRMICA** refere-se ao movimento das moléculas em função da temperatura.

**ENERGIA CINÉTICA** é a energia de movimento das partículas.

**ANTES DE PROSEGUIRMOS, VAMOS ESCLARECER ALGUMAS CONFUSÕES QUE FAZEMOS NO NOSSO DIA A DIA: CALOR E TEMPERATURA SÃO A MESMA COISA?**

A temperatura pode ser entendida como sendo um valor numérico que expressa o estado de **AGITAÇÃO TÉRMICA** das moléculas de um mesmo corpo ou substância. Logo, quanto maior a **ENERGIA CINÉTICA** das partículas de um corpo, maior será sua temperatura.

Podemos dizer que a temperatura é a grandeza física que nos possibilita entender as sensações de quente e frio.

Por outro lado, calor é a energia térmica em trânsito, isto é, a energia transferida de um corpo para outro, quando existe diferença de temperatura entre eles. Portanto, essa energia denominada calor, só existe se estiver em movimento.

Para entendermos melhor esta história, pense no seguinte experimento: coloque duas chaleiras de mesmo formato, com capacidade de dois litros cada uma, sob chamas de mesma intensidade. Na primeira, coloque um litro de água e na segunda, coloque dois litros de água. Em qual recipiente a água atingirá a temperatura de  $100^{\circ}\text{C}$  (ou seja, ferverá) primeiro?

Nossa experiência cotidiana diz que a chaleira que contém menor quantidade de água atingirá  $100^{\circ}\text{C}$  mais rapidamente. Meça neste momento, utilizando um termômetro, a temperatura da água nas duas chaleiras. Às vezes, pensamos que quando a água começa a borbulhar, ela já está em estado de ebulição ( $100^{\circ}\text{C}$ ). Na verdade, não é exatamente isso. Confira! O termômetro, provavelmente, não está marcando  $100^{\circ}\text{C}$  na água borbulhando. Você observou que a temperatura é diferente nas duas chaleiras? Como explicar esta diferença, já que o calor transferido para ambas (calor da combustão do gás) foi o mesmo? Lembre-se de que na primeira chaleira colocamos um litro de água e na segunda, 2 litros de água. Fique atento, pois nos parágrafos seguintes explicaremos a relação entre massa e calor transferido. Até aqui você observou que a chaleira com maior massa de água (2 litros) demorou mais para ferver.

Com estas informações você consegue claramente distinguir temperatura de calor? Estaria correto dizermos “Está fazendo muito calor hoje!”?

Se você entendeu bem a diferença entre temperatura e calor, responderia: “Não.” O correto seria dizermos: “Nossa! Como a temperatura está elevada hoje!”

Observe o exemplo a seguir (Figura 1.1):



Rafael Fragoso

Fonte: <http://www.c.hu/browse.phtml?f=view&id=387392>



**Figura 1.1:** Atleta cuja temperatura corpórea é de  $36,5^{\circ}\text{C}$  num ambiente cuja temperatura é de  $20^{\circ}\text{C}$ . O calor ( $Q$ ) sai do sistema, que é o atleta, e vai para o ambiente.

Fonte: <http://www.flickr.com/photos/37117644@N00/1115753527/>

Exemplo:

Comparemos o que acontece entre uma panela e o atleta nas situações seguintes:

A temperatura corpórea do atleta é de  $36,5^{\circ}\text{C}$  e a do meio ambiente é de  $20^{\circ}\text{C}$ . Logo,  $T_s > T_0$ , onde  $T_s$  é a temperatura do sistema e  $T_0$  é a temperatura do ambiente.

O que acontece se colocarmos uma panela de água fervente à temperatura ambiente?

O calor é transferido da água para o meio ambiente e a água atinge a temperatura do ambiente. Dizemos então, que o equilíbrio térmico foi atingido.

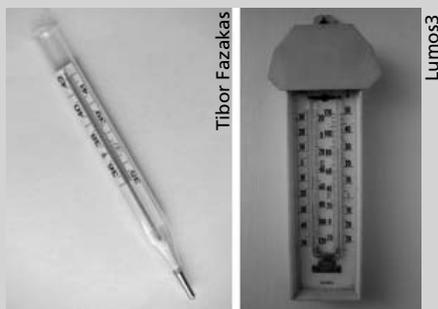
O mesmo ocorre com o ser humano quando ele é colocado em lugar frio? Certamente não. Nossa temperatura corpórea é sempre de  $36,5^{\circ}\text{C}$ , quer estejamos no Arizona ( $40^{\circ}\text{C}$ ), quer estejamos na Antártica ( $-20^{\circ}\text{C}$ ).

E por que nossa temperatura não cai, até ficarmos em equilíbrio térmico com o ambiente mais frio?

Vou dar uma dica: se não houvesse reações no organismo para manter constante nossa temperatura, em pouco tempo seríamos “resfriados”, assim como a panela de água fervente.

As reações químicas que mantêm a temperatura do nosso corpo fazem parte do metabolismo. Importante, não é? Por isso, vamos estudar o metabolismo correlacionando-o com as leis da Termodinâmica.

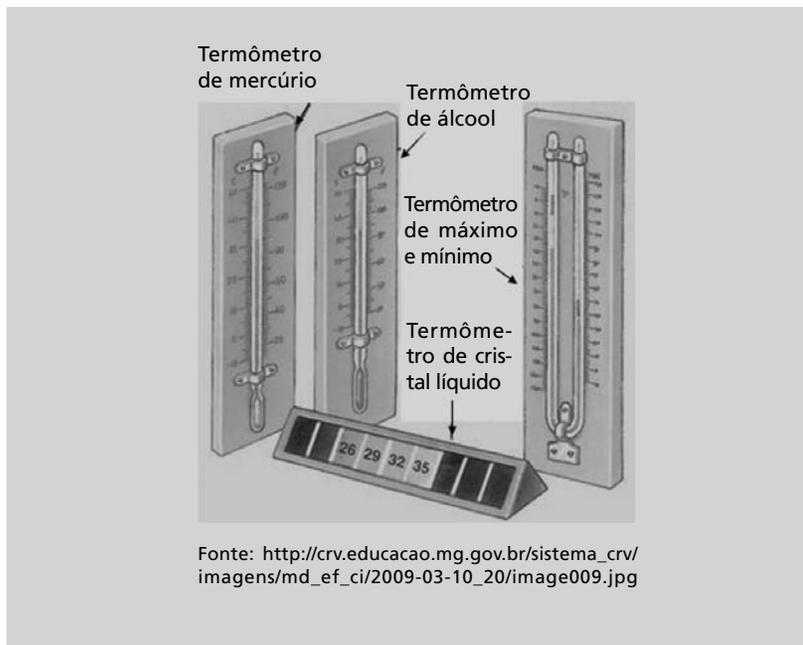
Nossa pele e especialmente nossas mãos distinguem um corpo quente de um corpo frio através do tato. Mas esse método de medir temperatura é bastante limitado, porque ele não nos fornece a temperatura exata, apenas nos promove a sensação de quente e frio. Para evitar certos enganos, usamos o termômetro, instrumento destinado a medir a temperatura dos corpos. Existem vários tipos de termômetros, como o clínico usado para medir febre (à esquerda) e o de máxima e mínima para registrar a temperatura do ar (à direita). Você conhece o princípio de funcionamento de um termômetro?



Fontes: foto à esquerda: <http://www.sxc.hu/foto/480932>; foto à direita: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Max\\_Min\\_Thermometer.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Max_Min_Thermometer.JPG)

### Termômetro de mercúrio

O termômetro de mercúrio é o mais usado entre nós. Ele consiste basicamente de um tubo capilar (fino como cabelo) de vidro, fechado a vácuo, e um bulbo (espécie de bolha arredondada) em uma extremidade contendo mercúrio. O mercúrio, como todos os materiais, dilata-se quando recebe calor, ou seja, quando aumenta a temperatura. Por ser extremamente sensível, ele aumenta de volume à menor variação de temperatura, mesmo próxima à do corpo humano, ou seja, entre 36 e 40°C. O volume do mercúrio aquecido se expande no tubo capilar do termômetro. E essa expansão é medida, dentro do tubo capilar, pelo seu comprimento mensurado pela escala graduada em graus Celsius (°C), que pode ter uma precisão de 0,05°C. É dessa forma, pela expansão do líquido, que observamos a variação da temperatura em geral.



**EXISTE UMA EQUAÇÃO MATEMÁTICA PARA TRADUZIR O FENÔMENO QUE DISCUTIMOS NO EXPERIMENTO DE AQUECIMENTO DE ÁGUA DAS CHALEIRAS. VAMOS DESENVOLVÊ-LA?**

Como vimos, calor é uma quantidade de energia térmica transferida. Quando o calor entra em um corpo, ele o aquece. Quando o calor sai do corpo, o corpo esfria. Para medir este aquecimento ou esfriamento, usamos um termômetro, o qual mediu a temperatura e não o calor.

Para relacionar calor e temperatura, devemos lembrar que:

Quanto maior a quantidade de calor transferida para um corpo, mais o corpo é aquecido, e, portanto, maior será a variação de temperatura nele. Ou seja, a variação da temperatura é proporcional à quantidade de calor.

Representamos matematicamente a última frase assim:

$\Delta T \propto Q$  (equação 1), onde:

$\Delta T$  é a variação de temperatura (“ $\Delta$ ” representa variação);

$\propto$  é o símbolo de proporcionalidade;

$Q$  é a quantidade de calor transferida.

Observe que  $T$  é inversamente proporcional à massa. Uma mesma quantidade de calor aquece muito um corpo pequeno e pouco um corpo grande. (Lembra-se da chaleira  $a$ , que tinha 2L de água, mais massa [2 kg, já que a densidade da água é 1], esquentou menos que a chaleira  $b$  de 1L [1 kg], quando recebeu a mesma quantidade de calor pelo mesmo período de tempo?). Podemos representar esta informação pela equação 2:

$$\Delta T \propto 1 / m \text{ (equação 2)}$$

Somando as equações 1 e 2, obteremos:

$$\Delta T \propto Q / m \text{ (equação 3)}$$

Podemos transformar esta última equação em uma igualdade, colocando uma constante de proporcionalidade “ $c$ ” no lugar do símbolo “ $\propto$ ”.

Assim, teremos:

$$c \Delta T = Q / m \text{ (equação 4)}$$

Esta equação pode ser finalmente reescrita como:

$$Q = m c \Delta T \text{ (equação 5)}$$

A constante “ $c$ ” chama-se **CALOR ESPECÍFICO** e depende do material do corpo que estamos aquecendo (água, ferro, etc.). O calor específico é medido em calorias (cal)/g°C.

## CALORIA

Você reparou que um novo termo – caloria – foi introduzido?

Caloria é a mesma coisa que calor?

Caloria (símbolo: cal) é uma unidade de medida de energia não pertencente ao Sistema Internacional de Unidades.

Historicamente, a definição de caloria era a quantidade de calor (energia) necessária para elevar em 1 grau Celsius à temperatura de 1 grama de água (o calor específico da água é, por definição, igual a 1).

Com a evolução das técnicas de medida, verificou-se que o calor específico não era constante com a temperatura. Por isso, buscou-se padronizá-lo para uma faixa estreita, e a caloria foi então redefinida como sendo o calor transferido para um grama de água, quando esta passa de 14,5°C para 15,5°C.

### CALOR ESPECÍFICO

é a quantidade necessária para aquecer 1,0g de uma substância de 1°C, a uma temperatura preestabelecida.

Exemplo: o calor específico da água é igual a 1,0cal/g°C. Significa que é necessário fornecer uma quantidade de calor de 1,0cal para aquecer 1,0g de água de 14,5°C para 15,5°C.

Contudo, com a evolução da técnica, sobretudo do desenvolvimento da eletricidade e da eletrônica, viu-se ser mais conveniente definir o Joule como unidade de energia. Assim, a necessidade de definir a caloria foi abolida. Entretanto, o Bureau Internacional de Pesos e Medidas, organismo responsável pela convenção do metro e pelo Sistema Internacional de Unidades, resolveu colocar a caloria como sendo:

$$1 \text{ cal} = 4,1868 \text{ J}$$

(exatamente)

Quando usamos caloria para nos referirmos ao valor energético dos alimentos, na verdade queremos dizer a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1 quilograma (equivalente a 1 litro) de água de 14,5°C para 15,5°C. O correto neste caso seria utilizar kcal (quilocaloria), porém o uso constante em nutrição fez com que se modificasse a medida. Assim, quando se diz que uma pessoa precisa de 2.500 calorias, na verdade são 2.500.000 calorias (2.500 quilocalorias). Hoje também é comum expressar quilocalorias escrevendo-se a abreviatura de caloria “Cal” com a letra C em maiúsculo.

Ex.: 1 Cal = 1.000 cal = 1 kcal.

(Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Caloria>)

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 3

2.a. Coloque uma panela de alumínio com água para esquentar no fogão. Considere que o alumínio e a água têm a mesma massa. Por que o alumínio se aquecerá mais rapidamente do que a água?

Dica: O calor específico do alumínio é 0,214 cal/g°C.

---



---

2.b. Agora que nós desenvolvemos uma equação para relacionar calor com temperatura (equação 5), voltemos a nossa experiência de aquecimento de água – aquela do aquecimento de uma chaleira de água contendo um litro e a outra, dois litros. Se quiséssemos que as águas das duas chaleiras fervessem ao mesmo tempo, o que deveríamos fazer? Demonstre sua resposta usando a equação 5. Nesta questão, não vamos fazer contas, apenas utilizar o raciocínio da equação para alcançar a resposta.

---



---

2.c. Ainda sobre nossa experiência com as chaleiras de água, será que você poderia determinar a quantidade de calor que a chama do fogão a gás forneceu para ferver a água da primeira chaleira?

Dicas:

I - Você deve utilizar a equação 5; os valores de massa, calor específico e variação de temperatura no experimento das chaleiras já foram falados durante a aula, basta voltar ao texto para encontrar;

II - Você precisa também de um relógio para marcar o tempo gasto para ferver a água. Isto é importante, pois, como mencionamos anteriormente, expressamos a quantidade de calor (Q) como calorias/g minuto;

III - Para calcular a variação de temperatura, você pode medir a temperatura da água da torneira com o auxílio de um termômetro ou admitir que a mesma era 22°C e, quando ferveu, a temperatura era de 100°C (mesmo que o aquecimento não pare, esta temperatura não poderá ultrapassar 100°C). Já mencionamos que para a água temos calor específico  $c = 1$  cal/g°C. Para achar a massa da água, lembre-se que, para este líquido, 1 litro tem a massa de 1 kg.

---



---



---

2.d. Agora você está preparado: qual foi o valor de Q para aquecer um litro de água?

---



---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

2.a. O alumínio se aquece mais rapidamente do que a água porque necessita de apenas 0,214 cal, enquanto que a água necessita de 1,0 cal para aquecer 1g de 1°C.

2.b. Como temos na segunda chaleira o dobro do volume, temos o dobro da massa. A variação de temperatura é a mesma em ambas as chaleiras. Logo, aplicando a equação  $Q = mc \Delta T$ , teremos que o calor (Q) para aquecer a água da segunda chaleira deverá ser o dobro do utilizado na primeira.

2.c. Substitua os dados apresentados no experimento das chaleiras ao longo da aula, na equação (5), ou seja:

$m =$  massa usada em gramas

$c = 1$

$\Delta T = T_{\text{final}} - T_0 = 100 - 22$

$\Delta T = 78$

A equação 5 é:  $Q = mc \Delta T$

O que temos que descobrir é a quantidade de calorias ( $Q$ ) que o fogão transmitiu para a água da chaleira. Então, tirando os valores para as outras variáveis do texto, temos:

$$m = 1.000 \text{ g}$$

$$c_{\text{água}} = 1 \text{ cal/g}^{\circ}\text{C}$$

$$\Delta T = T_{\text{final}} - T_0 = 100 - 22 = 78^{\circ}\text{C}$$

Inserindo os valores na equação 5:

$$Q = mc \Delta T = 1.000 \times 1 \times 78 = 78.000$$

2.d. Você obterá o valor de  $Q$  em calorias, para o tempo (em minutos) em que fez a experiência. Dividindo o resultado pelo tempo, você obterá o número de calorias por minuto que uma chama de fogão fornece: se demorarmos 30 minutos para ferver a água, teremos:

$$\text{Tempo} = t = 30 \text{ min}$$

$$Q = m c \Delta T / t$$

$$Q' = (1.000 \text{ g}) \times (1 \text{ cal/g } ^{\circ}\text{C}) \times (78^{\circ}\text{C}) / (30 \text{ min})$$

Devemos cortar  $g$  do numerador com  $g$  do denominador, então teremos:

$$Q = 2.600 \text{ cal/}^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}$$

No início do texto, informamos que as trocas de energia poderiam ser de duas maneiras: calor ou trabalho. Certas convenções foram adotadas para descrever estas trocas de energia:

1. Nós representamos calor pelo símbolo  $Q$ . Um valor positivo de  $Q$  indica que o calor do ambiente foi absorvido pelo sistema. Um valor negativo de  $Q$  indica que o sistema perdeu calor para o ambiente.
2. Nós representamos trabalho pelo símbolo  $w$ . Um valor positivo de  $w$  indica que o trabalho é realizado pelo sistema no seu ambiente. Um valor negativo significa que o ambiente realizou um trabalho sobre o sistema.

## A PRIMEIRA LEI DA TERMODINÂMICA – LEI DA CONSERVAÇÃO DE ENERGIA

Você já deve ter ouvido, em suas aulas de Ciências, a seguinte expressão: “Energia não se cria nem se perde, apenas se transforma.” A queda-d’água de uma cachoeira (energia mecânica) pode acionar um

dínamo (energia elétrica), que, por sua vez, pode movimentar um ventilador (energia mecânica), ou acender uma lâmpada (energia luminosa). Em todas essas transformações, a energia não foi criada nem perdida.



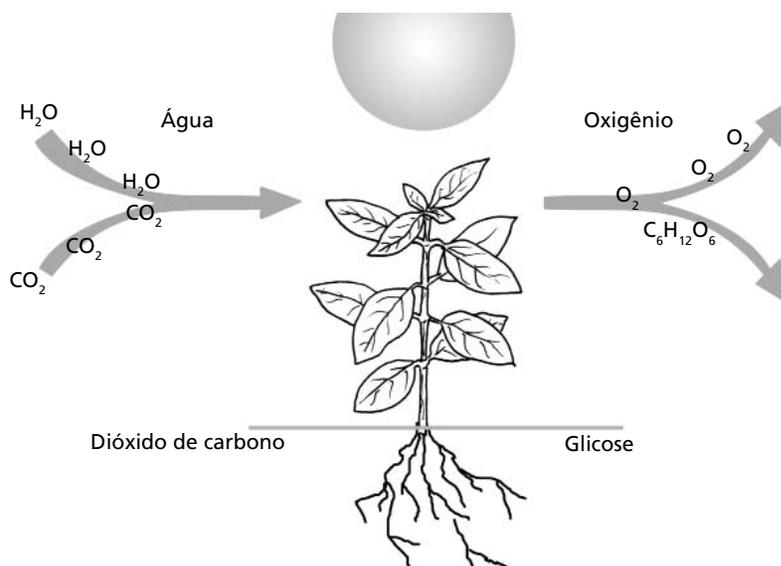
**Não esqueça!**

**Primeira Lei da Termodinâmica ou Lei da Conservação de Energia:**

A energia não pode ser criada, nem destruída, apenas transformada.

A quantidade total de energia num sistema fechado não se altera.

A luz do Sol é a fonte original de energia. No processo de fotossíntese, as plantas assimilam a energia da luz do Sol através de moléculas especiais. Açúcares são sintetizados utilizando essa energia. Observe esse processo na **Figura 1.2**.



**Figura 1.2:** Esta figura demonstra que a luz do Sol (fonte de energia) incidiu sobre a planta. Esta reuniu  $CO_2$  e água e formou uma molécula mais complexa, a glicose ( $C_6H_{12}O_6$ ), que será a fonte de energia para os seres que consumirem esta planta.

## Onde está a energia que o Sol transferiu para a planta?

A energia solar foi usada para formar as ligações covalentes entre os átomos de carbono, oxigênio e hidrogênio originando a molécula de glicose, ou seja, a energia solar foi transformada em energia química. A energia química passará a ser a fonte de energia química para formação de outras moléculas necessárias ao funcionamento da planta.

Será que é possível calcular a energia que foi armazenada na molécula de glicose? Este valor pode ser obtido ao queimarmos a molécula de glicose, ou seja, quando esta for reduzida a cinzas, empregando um calorímetro.

O princípio de funcionamento de um calorímetro de água está baseado na transferência do calor liberado durante a combustão do alimento para um recipiente contendo água. O aumento da temperatura ( $\Delta T$ ) permitirá a determinação do calor ( $Q$ ), como você viu na equação 5.

A construção de um calorímetro pode ser um projeto muito interessante para você realizar com seus alunos em sala de aula.



### A quantidade de calor absorvida ou liberada quando ocorre uma transformação física ou química pode ser medida

O calorímetro é um instrumento utilizado para medir a quantidade de calor e fazer análises das trocas de calor que acontecem entre dois corpos localizados em seu interior, e ainda determinar o calor específico de um determinado elemento, que pode ser, por exemplo, o cobre.

Esse equipamento é muito utilizado nos laboratórios de ensino quando se deseja realizar as análises citadas anteriormente. Ele pode ser comprado, como também construído. Com materiais simples e do cotidiano dos alunos, o professor de Ciências pode instruir os alunos na confecção desse instrumento. Assim, será possível fazer análises das quantidades de calor trocadas neste sistema isolado termicamente, ou seja, livre de trocas de calor com o meio ambiente.

### Construindo seu calorímetro

Você pode aprender a construir um calorímetro no *site*: <http://www.quimica.ufpr.br/eduquim/pdf/experimento8.pdf>, página 118 (item: Parte Experimental) (acesso em 21 de agosto de 2009) e vê-lo em funcionamento na animação apresentada no *site*: [http://www.esru.strath.ac.uk/EandE/Web\\_sites/06-07/Biodiesel/experimentp.htm](http://www.esru.strath.ac.uk/EandE/Web_sites/06-07/Biodiesel/experimentp.htm)

## ATIVIDADE



## Atende ao Objetivo 3

3. A tabela a seguir apresenta dados extraídos da queima da castanha-do-pará obtida em um calorímetro comercial.

Amostra	Massa (g)	Massa de água (g)	Temperatura inicial da água (°C)	Temperatura final da água (°C)	$\Delta T$ (°C)
Castanha-do-pará	4	120	16	93	77

Agora calcule a quantidade de energia liberada pela queima da castanha, na unidade de kcal/g.

---



---



---



---

## RESPOSTA COMENTADA

Basta aplicar a fórmula  $Q = mc\Delta T$ , onde os valores das variáveis podem ser retirados da tabela:

$$m = \text{massa de água} = 120\text{g}$$

$$c = \text{calor específico da água} = 1 \text{ cal/g } ^\circ\text{C}$$

$$\Delta T = T_{\text{final}} - T_0 = 93 - 16 = 77^\circ\text{C}$$

Teremos para a castanha-do-pará:

$$\text{Quantidade de energia liberada} = Q = mc\Delta T = 120 \times 1 \times 77 = 9.240 \text{ cal.}$$

Caloria é a quantidade necessária para elevar  $1^\circ\text{C}$  a temperatura de 1g de água (ou, mais precisamente, elevar de  $14,5^\circ\text{C}$  para  $15,5^\circ\text{C}$ ). Sabendo-se que 1.000 cal equivale a 1 kcal e que 1 cal equivale a 4,18J, podemos transformar os valores obtidos na equação anterior em kcal.

$$1.000 \text{ cal} \text{ ----- } 1 \text{ kcal}$$

$$9.240 \text{ cal} \text{ ----- } X \text{ ou seja, } X = 9,24 \text{ kcal}$$

Para calcular o valor energético do alimento, divide-se o valor encontrado pela massa do alimento (4g de castanha-do-pará).

Assim, teremos:

$$Q = 9,24/4 = 2,31 \text{ kcal/g}$$

A queima da castanha-do-pará liberou 2,31 kcal/g, ou de outra forma, cada um grama de castanha-do-pará liberou 2,31 kcal de energia.



## ATIVIDADE

### Atende ao Objetivo 3

#### Cálculo de calorias em alimentos

4. Sabendo que os carboidratos e as proteínas possuem 4.000 cal/g de energia e que os lipídeos possuem 9.000 cal/g, calcule a quantidade de calorias que podem estar contidas em um sanduíche de peito de frango, de 200g, no qual podemos admitir que 60% (120g) seja carboidrato, 30% (60g) proteínas e 10% (20g) seja lipídeo.

A energia contida neste alimento seria suficiente para permitir que fervêssemos 10 litros de água?

Para fazer o cálculo de calorias (cal) em alimentos basta multiplicar o peso/g de carboidratos e proteínas por 4 e o peso/g dos lipídios por 9.

#### RESPOSTA COMENTADA

Considerando que os valores do alimento são: carboidrato (60% de 200g) = 120g; proteínas (30 % de 200g) = 60g; lipídios (10% de 200g) = 20g

O cálculo de calorias é:

Proteínas e carboidratos:  $(120 + 60) \times 4.000 = 720.000$

Lipídios:  $20 \times 9.000 = 180.000$

Total de calorias que o sanduíche possui: 900.000 cal.

$Q = mc \Delta T$

$900.000 = 10.000g \cdot 1 \cdot \Delta T$

$\Delta T = 90^\circ C$ , ou seja, esta queima pode aumentar em 90 graus Celsius a temperatura de 10 litros de água. Logo, podemos concluir que, se for água de torneira a  $22^\circ C$ , a energia desta queima seria mais do que suficiente para ferver a água ( $100^\circ C$ ), pois:

$\Delta T = T_{final} - T_0$

$90 = T_{final} - 22$

$T_{final} = 90 + 22 = 112^\circ C$

Prepare-se, a qualquer momento você será arguido se a energia contida neste alimento seria suficiente para um atleta correr 100 metros em 10 segundos!



## ATIVIDADE

### Atende ao Objetivo 4

5. Durante o preparo de uma musse de maracujá, agitamos as sementes com o leite condensado e o creme de leite no liquidificador. À medida que aumentamos a velocidade da hélice do liquidificador no sentido horário, observamos que a temperatura da mistura formada dentro do copo do liquidificador aumenta. Aliás, este é um indicativo de que a musse está no ponto para ir para a geladeira.

Leia cada uma das três frases a seguir e pense se estão corretas ou não:

I - A energia interna do líquido aumenta.

II - Se fosse possível girar a hélice do liquidificador no sentido anti-horário, a temperatura diminuiria.

III - Ao girar a hélice em qualquer sentido, o calor do líquido aumenta.

Agora, marque a alternativa de acordo com as frases que você considerou corretas:

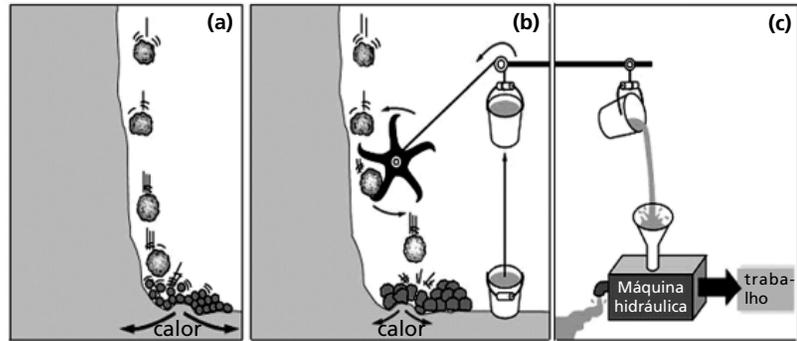
- (a) Apenas II e III são verdadeiras.
- (b) Apenas I e III são verdadeiras.
- (c) Apenas I é verdadeira.
- (d) Todas são verdadeiras.
- (e) Apenas I e II são verdadeiras.

### RESPOSTA COMENTADA

Letra c, apenas I é verdadeira. A energia mecânica, usada para girar o misturador foi convertida em energia cinética (energia de movimento das partículas, que contribuiu para elevar a temperatura).

## As transformações de energia podem ser calculadas

Ao estudarmos o metabolismo, tema central da disciplina, veremos que os seres vivos são transformadores naturais de energia. Veja exemplos de transformação de energia na **Figura 1.3**. Como mencionado anteriormente, a energia de um sistema pode ser mudada somente na forma de calor ou de trabalho. Na **Figura 1.3.a**, a energia liberada na queda da pedra, energia de movimento ou energia cinética, foi transformada somente em calor; em **(b)** parte da energia cinética foi usada para retirar a água, ou seja, a realização de um trabalho mecânico, e uma menor quantidade de energia foi liberada como calor; em **(c)** a energia cinética, estocada no balde d'água suspenso (energia potencial), pode ser usada para dirigir uma máquina hidráulica ou para qualquer outro trabalho.



**Figura 1.3:** Transformação de energia. Em (a) temos a energia cinética da queda de uma pedra. A energia liberada na queda foi transformada somente em calor; Em (b), parte da energia cinética foi usada para retirar a água (trabalho) e uma menor quantidade de energia foi liberada como calor; em (c), a energia cinética estocada no balde d'água suspenso pode ser usada para dirigir uma máquina hidráulica ou para qualquer outro trabalho.

Tal mudança da energia interna de um sistema, a qual chamamos  $\Delta E$ , pode ser matematicamente representada por:

$$\Delta E = Q - W$$

ou seja, a variação de energia livre é igual ao calor que foi transferimos a energia que foi utilizada para a realização de um trabalho.

Essa equação expressa a Primeira Lei da Termodinâmica. Considere, por exemplo, alguns processos em que certa quantidade de calor é absorvida por um sistema e este realize trabalho sobre o ambiente, tal como foi observado na **Figura 1.3**, na qual a queda da pedra liberou calor e parte deste foi utilizado para erguer o balde d'água. Neste caso, ainda sobrou energia na forma de calor. No caso onde  $Q$  for igual a  $W$ , a  $\Delta E$  será igual a zero, ou seja, se todo o calor produzido for utilizado para realizar trabalho (no exemplo, poderia se suspender o balde para uma posição mais alta), não haverá variação de energia.

### Dados experimentais que provam que a Primeira Lei da Termodinâmica aplica-se aos seres vivos

Um ser vivo foi colocado num calorímetro durante alguns dias e mediu-se:

- a) a natureza e a quantidade de comida absorvida, ou seja, o conteúdo energético destes alimentos. Este valor foi de 10.887 kJ/dia;

- b) a energia de combustão das fezes. Este valor foi de 1.025 kJ/dia;  
 c) a quantidade de energia térmica perdida pelo organismo.  
 O valor obtido foi 10.029 kJ/dia;  
 d) a quantidade de energia mecânica fornecida pelo organismo foi negligenciável, pois o indivíduo foi mantido em repouso absoluto.

### Verificação da obediência à Primeira Lei da Termodinâmica

Energia final = (10.029 kJ/dia + 1.025 kJ/dia) = 11.054 kJ/dia

Energia inicial = 10.887 kJ/dia

$\Delta E = 11.054 - 10.887 = 167$  kJ/dia

Como a energia total era de 10.887 kJ/dia, a variação de energia (167 kJ/dia) está próximo a zero, com um erro, que pode ser atribuído ao dado experimental, só de 1,6 %.



Saiba um pouco mais sobre James Prescott Joule, o físico inglês que estudou a natureza do calor e descobriu a sua relação com o trabalho mecânico, permitindo o desenvolvimento da Primeira Lei da Termodinâmica no *site*:

[http://www.wikienergia.pt/~edp/index.php?title=James\\_Prescott\\_Joule](http://www.wikienergia.pt/~edp/index.php?title=James_Prescott_Joule)



Henry Roscoe

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Joule\\_James\\_sitting.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Joule_James_sitting.jpg).

## CONCLUSÃO

Nesta aula, verificamos que sistema é uma porção definida do espaço que foi selecionada para o nosso estudo. Quando o sistema troca massa e/ou energia com o meio, ele é considerado um sistema aberto e quando ele está isolado do ambiente, ou seja, não troca massa nem energia, ele é considerado um sistema fechado. Pudemos observar que a energia do universo se mantém constante, sendo este o princípio da Primeira Lei da Termodinâmica. Esta lei se aplica a processos físicos (queda de uma pedra e movimentação da máquina hidráulica), químicos (transformação de substância) e biológicos (fotossíntese e indivíduo dentro do calorímetro).

## RESUMO

Nesta aula, você aprendeu que um sistema pode ser fechado, quando não troca energia ou massa com o meio ambiente, ou pode ser aberto, trocando energia ou massa com o meio ambiente. Ao trocar energia com o meio ambiente, ele muda, portanto, sua energia. Vimos que esta mudança pode ocorrer na forma de calor ( $Q$ , energia transferida de um corpo para outro) ou trabalho ( $W$  – realização de uma ação). Esclarecemos as diferenças entre calor e temperatura e demonstramos que estas grandezas estão relacionadas pela fórmula  $Q = mc\Delta T$ , ou seja, a variação do calor é diretamente proporcional à variação de temperatura, à massa e ao calor específico do corpo. Você deve ter em mente o seguinte conceito: a Primeira Lei da Termodinâmica é a Lei da Conservação da Energia, ou seja, energia não pode ser criada, não pode ser destruída, só transformada e que  $\Delta E = Q - W$ .

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, falaremos sobre a Segunda Lei da Termodinâmica e qual a importância desta lei para os organismos vivos.



# Bioenergética – Segunda Lei da Termodinâmica

Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia  
Dansa de Alencar / Olga Lima Tavares Machado

## AULA 2

### Metas da aula

Aplicar os princípios da Termodinâmica nas reações bioquímicas; evidenciar como os princípios da Termodinâmica podem ser aplicados nas reações bioquímicas.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. conceituar entropia;
2. conceituar entalpia e diferenciar reações endotérmicas de reações exotérmicas;
3. conceituar energia livre de Gibbs e diferenciar reações endergônicas de reações exergônicas;
4. relacionar as variações de energia livre com o sentido das reações;
5. explicar as vantagens do acoplamento de reações;
6. definir ligação rica em energia e identificar os principais tipos de ligações ricas em energia, presentes nos substratos do metabolismo celular;
7. descrever a molécula de ATP e explicar a sua função como unidade fundamental de energia bioquímica.

### Pré-requisitos

Conceitos de energia e sistema, adquiridos na Aula 1; calculadora científica para resolver algumas atividades.

## REAÇÕES QUE GASTAM ENERGIA E REAÇÕES QUE LIBERAM ENERGIA

Na aula anterior, definimos energia, calor e trabalho. Falamos ainda sobre a Primeira Lei da Termodinâmica, ou seja, sobre a Lei da Conservação de Energia. Agora podemos avançar um pouco mais, pensando no sentido das reações, ou seja, se elas ocorrem para a direita (formação de produtos, sentido direto) ou para a esquerda (utilização dos produtos, sentido reverso).

Para dar início, podemos fazer algumas comparações com as tarefas diárias e as reações químicas: organizar nosso quarto, nosso ambiente de trabalho são tarefas que gastam tempo e corriqueiramente dizemos que gastam energia. Às vezes, somos mais precisos e dizemos: “Isto consome ATP.” Outras tarefas são extremamente fáceis de ocorrer, não fazemos qualquer esforço e dizemos que foram feitas de forma espontânea.

Nesta aula, explicaremos o porquê de algumas reações ocorrerem espontaneamente e o de outras necessitarem de energia para acontecer. Veremos, ainda, como nosso organismo utiliza reações que liberam energia para promover reações que necessitam de energia. Veremos que a molécula de ATP tem uma estrutura bastante propícia, para que, em algumas situações, ela possa conservar energia, quando esta está disponível e, por outro lado, ela pode fornecer energia para que algumas reações aconteçam. Fique atento e bom proveito!

## CONCEITO DE ENTROPIA

A Primeira Lei da Termodinâmica não fornece nenhuma informação sobre o sentido de uma reação química ou sobre o sentido de transferência de energia. A lei diz que energia é conservada, mas não informa em qual sentido a reação ocorre. Qual é o corpo que recebe energia e qual é o que fornece a energia? Considere os exemplos: se colocarmos um cubo de gelo em um copo d’água à temperatura ambiente, ele derrete; por que o inverso não ocorre? Se queirmos um pedaço de papel, ele será transformado em  $\text{CO}_2$  mais água, mas se misturarmos  $\text{CO}_2$  com água, não formaremos um pedaço de papel. O tema comum nestes dois exemplos é este: processos favoráveis ocorrem espontaneamente em certas direções. O gelo derrete espontaneamente na água e o papel queima espontaneamente, mas o inverso destes processos não ocorre. Por quê?



Konrad Mostert

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/821541>



Andrew Kneebone

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hóa\\_vàng.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hóa_vàng.jpg)

A primeira explicação seria a de que os sistemas sempre caminham para o estado de energia mais baixa. Assim, objetos caem espontaneamente em virtude do campo gravitacional, ou seja, quando estão em posição mais alta caem para posições mais baixas, porque são de menor energia. Mas tal explicação não seria adequada para o caso do gelo que se derrete; de fato, energia é absorvida neste processo (o gelo recebe calor e por isto se derrete).

Nós podemos imaginar outro experimento muito simples que daria uma indicação clara do que está ocorrendo. Suponha que nós colocássemos, com muito cuidado, uma camada de água pura sobre uma solução de sacarose (açúcar de cozinha). Depois de algum tempo, nós verificaríamos que a solução estaria cada vez mais uniforme, ou seja, as moléculas de sacarose iriam se distribuir pelo recipiente. Nesse tipo de transformação, nenhuma mudança energética ocorreu. Certamente, o inverso, ou seja, uma solução uniforme de sacarose não se separaria da água pura. O que procuramos deixar claro aqui é que os sistemas formados por moléculas têm uma tendência natural a se distribuir randomicamente. O grau de distribuição randômica ou grau de desordem é chamado entropia. A entropia, também considerada a quantidade de energia que não realiza trabalho, é o tema central desta nossa aula. Para demonstrarmos a mudança de entropia em um processo simples, considere a facilidade para desorganizar um quarto e o esforço para reorganizá-lo. Para isso, veja a **Figura 2.1**. Diremos, então, que a variação de entropia  $\Delta S$  será a diferença entre a entropia do estado final ( $S_f$ ) e a entropia do estado inicial ( $S_i$ ), ou seja,

$$\Delta S = S_f - S_i.$$

Para o seu melhor entendimento,  $S_f$  seria o grau de desordem do quarto desorganizado e  $S_i$ , a entropia do quarto organizado; neste caso, o valor de  $S_f$  é maior do que o de  $S_i$ , por isto que é mais fácil “bagunçar” do que “arrumar”. Mas sabemos que é possível organizar, só temos de gastar mais energia!



**Figura 2.1:** a) Gabinete desorganizado – professora Olga com muitas provas para corrigir; b) provas corrigidas e notas lançadas na plataforma. A figura indica que reações onde há redução do grau de entropia (sentido da organização) necessitam de energia para ocorrer. Mas, que fique claro, estas reações podem ocorrer!

Normalmente, não medimos a entropia inicial ou final, mas sim a  $\Delta S$ . O aumento de entropia é representado por um  *sinal positivo* e a redução de entropia por um  *sinal negativo*. Com relação à entropia, dois aspectos devem ser ressaltados:

- a. A entropia total sempre aumenta. A entropia pode aumentar ou diminuir no sistema ou no ambiente, mas, em todos os processos reais, a soma entrópica sistema + ambiente é sempre crescente.
- b. O significado da quantidade de entropia está associado à quantidade de energia que não realiza trabalho. A entropia representa a energia inaproveitável em processos reais e é obtida pelo produto da variação da entropia ( $\Delta S$ ) pela temperatura absoluta do processo. Assim, teremos:

$$\text{Energia entrópica} = T\Delta S$$

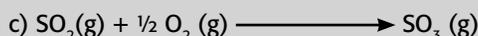
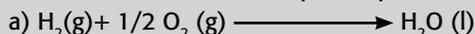
Esta é também a definição formal de entropia.

## ATIVIDADE



## Atende ao Objetivo 1

1. Observe as equações abaixo e responda, justificando, se a entropia aumenta ou diminui. Uma dica: observe que os estados físicos dos reagentes e dos produtos variam e você deve saber que as moléculas gasosas estão mais afastadas entre si do que as que estão no estado líquido ou sólido.



## RESPOSTA COMENTADA

a) Na primeira reação, temos 1 mol de  $\text{H}_2$  reagindo com  $1/2$  mol de  $\text{O}_2$  gasoso, formando 1 mol de  $\text{H}_2\text{O}$  no estado líquido.

b) Na segunda reação, 1 mol de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (etanol) no estado líquido reage com 3 mol de  $\text{O}_2(\text{g})$ , formando 2 mols de  $\text{CO}_2$  gasoso e 3 mols de  $\text{H}_2\text{O}$  no estado líquido.

c) Na terceira reação, 1 mol  $\text{SO}_2$  gasoso reage com  $1/2$  mol de  $\text{O}_2$  gasoso produzindo 1 mol  $\text{SO}_3$  gasoso.

Assim, nas três reações apresentadas, podemos observar que o número de mols de produtos no estado gasoso é menor que o número de mols de reagentes no mesmo estado. As moléculas no estado gasoso estão mais desordenadas do que nos estados líquido e sólido, e, por isso, possuem maior entropia. Consequentemente, a entropia dos reagentes nas reações a, b, c é maior que a entropia dos produtos, ou seja, a entropia em todas as reações apresentadas diminuiu.

Para entendermos a Segunda Lei da Termodinâmica, precisamos ainda conhecer dois conceitos: *entalpia e energia livre*.

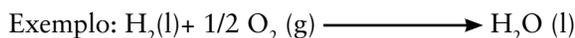
## CONCEITO DE ENTALPIA

A entalpia, que representamos por H, é o conteúdo de energia de cada substância participante da reação. A variação da entalpia de um

sistema é o calor liberado ou absorvido, quando uma transformação ocorre, sob pressão constante.

$$\Delta H_{\text{reação}} = H_{\text{produtos}} - H_{\text{reagentes}}$$

Equação termoquímica: é uma equação química onde é mencionada a entalpia da reação.

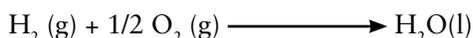


$$\Delta H = -68,5 \text{ kcal/mol}$$

Observe que o  $\Delta H$  da reação de formação da água (em estado líquido), a partir de hidrogênio (líquido) e oxigênio (gasoso), é um valor negativo. Este valor é negativo, pois a entalpia do produto (água) é menor do que a entalpia dos reagentes (hidrogênio e oxigênio), ou seja, houve uma liberação de energia na formação de água.

É importante notar que a variação de entalpia refere-se às quantidades de reagentes e produtos que aparecem escritas. Caso as quantidades dos reagentes e produtos sejam multiplicadas por qualquer número, o valor da variação da entalpia também sofrerá essa alteração.

Exemplo:



$$\Delta H = -68,5 \text{ kcal/mol (reação 1)}$$



$$\Delta H = -137 \text{ kcal/mol (reação 2)}$$

Ao dobrar as quantidades de  $\text{H}_2$ ,  $\text{O}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , o  $\Delta H$  também dobra ( $68,5 \times 2 = 137$ ).

Se você inverter a equação, você inverte o sinal da variação da entalpia. Assim, teríamos:



$$\Delta H = +68,5 \text{ kcal/mol (reação 3)}$$

Observe que as reações 1 e 2, de formação da água, liberam calor, enquanto a reação 3, de decomposição da água, absorve calor.

Eis algumas formas de mencionar entalpias importantes, em Bioquímica:

- entalpia de reação ( $\Delta H_r$ ) – energia liberada ou absorvida, quando ocorre uma reação química;
- entalpia de solução ( $\Delta H_s$ ) – energia liberada ou absorvida, quando uma substância dissolve-se em outra;

- entalpia de formação ( $\Delta H_f$ ) – energia liberada ou absorvida, quando se forma um composto.

Denominamos “estado padrão de entalpia”, quando esta é determinada à temperatura de 25°C e pressão de 1 atm. No estado padrão, o elemento químico tem entalpia igual a zero.

Se mudarmos as condições de temperatura e pressão, modificamos o nível de agitação das moléculas; portanto, mudamos o valor da entalpia.

Na forma cristalina, temos o estado físico mais estável e comum do composto ou elemento.

Entalpia padrão de formação de uma substância é a variação da entalpia que ocorre na formação de um mol da substância considerada, a partir das substâncias simples, todas no estado padrão. O exemplo a seguir mostra a entalpia padrão de formação da água.



Então, para formar água na temperatura de 25°C e pressão de 1 atm, a  $\Delta H$  padrão é - 68,5 kcal/mol. Se a temperatura fosse mais alta, as moléculas de  $\text{H}_2$  e de  $\text{O}_2$  estariam mais agitadas, certo? Então, mais energia seria necessária para unir estas moléculas, para produzir água. Consequentemente, o  $\Delta H$  seria maior (isto é,  $\Delta H$  menor do que - 68,5 kcal por por exemplo  $\Delta H = -50$  kcal.).

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

2. Podemos falar em entalpia de formação para a reação a seguir? Justifique.




---



---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

*Não. Nesta reação, forma-se um mol de produto, mas um dos reagentes ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ) é um composto. Para considerarmos entalpia de formação, todos os reagentes devem estar na forma de substâncias simples (formadas por um único elemento químico) e não como moléculas compostas, ou seja, formadas por mais de um elemento químico.*

A **Tabela 2.1** fornece os valores de entalpia padrão de formação de algumas substâncias.

**Tabela 2.1:** Valores de entalpia padrão de formação de algumas substâncias

Substância	$\Delta H_f^\circ, \text{kJ mol}^{-1}$
$\text{CH}_4(\text{g})$	-74,8
$\text{CH}_3\text{OH}(\text{l})$	-239,0
$\text{C}_2\text{H}_2(\text{g})$	226,8
$\text{C}_2\text{H}_4(\text{g})$	52,3
$\text{C}_2\text{H}_6(\text{g})$	-84,6
$\text{CO}(\text{g})$	-110,5
$\text{CO}_2(\text{g})$	-393,5
$\text{HCl}(\text{g})$	-92,3
$\text{H}_2\text{O}(\text{g})$	-241,8
$\text{H}_2\text{O}(\text{l})$	-285,8
$\text{H}_2\text{O}_2(\text{l})$	-187,6
$\text{H}_2\text{S}(\text{g})$	-20,6
$\text{H}_2\text{SO}_4(\text{l})$	814,0
$\text{NH}_3(\text{g})$	-46,1
$\text{NH}_4\text{Cl}(\text{s})$	-314,4
$\text{NaCl}(\text{s})$	-412,1
$\text{Na}_2\text{O}(\text{s})$	-415,9
$\text{O}_3(\text{g})$	143
$\text{SO}_2(\text{g})$	-296,8
$\text{SO}_3(\text{g})$	-395,7

Quando as reações perdem calor, vimos que o valor da variação da entalpia é negativo. Estas reações são denominadas exotérmicas. A perda de calor é indicada pelo sinal negativo do valor de  $\Delta H$ . Por exemplo, quando dissolvemos NaOH (soda cáustica) em água, ocorre aquecimento da solução em função do calor despreendido, fato que pode ser percebido pelo tato. Se você tiver soda cáustica em casa, dê uma paradinha e faça o teste! Este calor irradia, ou seja, perde-se pelo ambiente. Chamamos de reações endotérmicas aquelas que ganham calor, o que é indicado pelo sinal positivo de  $\Delta H$ . Quando dissolvemos o sal  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (cloreto de

amônia) em água, ocorre resfriamento do sistema pelo calor absorvido na dissolução, o que também pode ser percebido pelo tato. A liberação ou absorção de calor não está diretamente ligada à realização de trabalho pelo sistema. Este aspecto será visto ao falarmos de energia livre.



**Não esqueça!**

$\Delta H$  negativo = reações exotérmicas, ou seja, o sistema libera calor.

$\Delta H$  positivo = reações endotérmicas, ou seja, o sistema ganha calor.

Dizer que uma reação é endotérmica ou exotérmica não nos permite ainda dizer se ela ocorre de forma espontânea ou não espontânea.

## Lei de Hess

A Lei de Hess enuncia que a variação de entalpia numa reação química depende dos estados finais e iniciais da reação. Pela Lei de Hess, pode-se considerar que as equações termoquímicas podem ser somadas como se fossem equações matemáticas, lembrando que, invertendo-se uma equação termoquímica, inverte-se o sinal da variação da entalpia.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

3. A fotossíntese, reação representada abaixo, é uma reação endotérmica ou exotérmica? Justifique.




---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

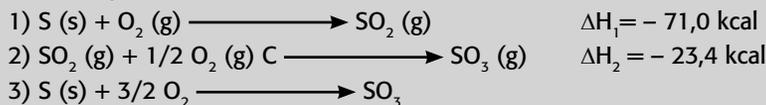
A reação requer energia; logo, é uma reação endotérmica.



**ATIVIDADE**

**Atende ao Objetivo 2**

4. Usando os conhecimentos adquiridos sobre entalpia, observe as equações 1 e 2. Calcule o valor da entalpia (H) da reação 3 e identifique se as reações apresentadas são endotérmicas ou exotérmicas.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

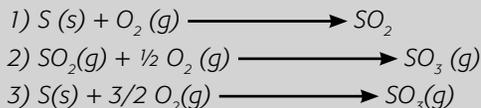
---

---

---

**RESPOSTA COMENTADA**

Utilizando a Lei de Hess, vemos que, ao somar as duas primeiras reações, obtemos a reação 3.



$$\Delta H = \Delta H 1 + \Delta H 2 = (-71,0) + (-23,4) = -71,0 - 23,4 = - 94,4 \text{ kcal}$$

Como as três reações apresentam  $\Delta H$  negativo (na 1ª reação, -71 kcal; na 2ª reação, -23,4 kcal e na 3ª reação, somatório das duas primeiras, -94,4 kcal), concluímos que são reações em que a entalpia final é sempre menor do que a entalpia inicial, ou seja, as reações liberam calor, sendo, portanto, exotérmicas.



**ATIVIDADE**

**Atende ao Objetivo 2**

5. Qual a entalpia da reação da formação de hematita (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)?



Sabendo-se:





## CONCEITO DE ENERGIA LIVRE – ENERGIA DE GIBBS “G”

### PROCESSOS

A mesma coisa que reação química.

As moléculas de uma célula viva possuem energia, devido às suas vibrações, rotações, translações e devido à energia que está estocada entre as ligações de seus átomos individuais. Na realidade, a energia livre, energia de Gibbs, é medida pela sua variação ( $\Delta G$ ) e é aquela energia capaz de realizar trabalho em **PROCESSOS** isotérmicos (processos que ocorrem à temperatura constante) e isobáricos (processos que ocorrem à pressão constante).

A variação da energia livre resulta da diferença entre a energia total (entalpia,  $\Delta H$ ) e a energia ineficaz (quantidade de entropia,  $T\Delta S$ ). Assim, teremos,

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Onde:

$\Delta G$  é a variação da energia livre (energia de Gibbs) que a célula pode e deve usar. A energia livre de Gibbs prediz a direção da reação e a quantidade de trabalho que pode ser realizado. Ela é sempre menor do que a energia teoricamente liberada, já que uma parte é dissipada como calor.

$\Delta H$  é a energia total

$T\Delta S$  é a energia inaproveitável

## DEFINIÇÃO DA SEGUNDA LEI DA TERMODINÂMICA

A Segunda Lei da Termodinâmica expressa essa mania da natureza de estabelecer um sentido para os processos naturais espontâneos. Existem vários modos de enunciar essa lei. Uma delas, devida a Rudolph Clausius, diz assim: “É impossível haver transferência espontânea de calor de um objeto frio para outro mais quente.”

Observe a condição “espontânea”. Em sua geladeira, a todo instante passa calor de dentro para fora, resfriando o interior e aquecendo o exterior. Mas isso só acontece se a geladeira estiver ligada na tomada e funcionando, isto é, consumindo energia elétrica. O processo, portanto, não é espontâneo, tem de ser induzido.

A Segunda Lei da Termodinâmica pode ser representada pela equação

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

## REAÇÕES ESPONTÂNEAS E NÃO ESPONTÂNEAS

A partir da determinação do valor  $\Delta G$ , podemos informar se uma reação é espontânea ou não. Um processo ou reação química ocorrerá espontaneamente quando  $\Delta G$  for negativo e não será espontâneo, quando  $\Delta G$  for positivo.

*$\Delta G$  negativo quer dizer reação espontânea, ou reação que libera energia, ou reação exergônica.*

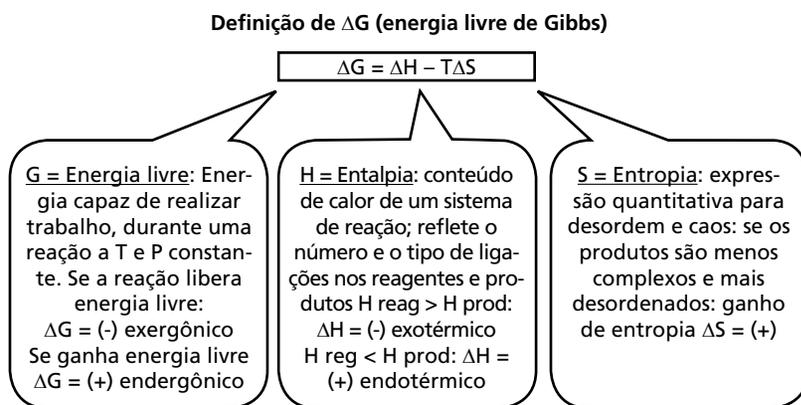
*$\Delta G$  positivo quer dizer reação não espontânea, ou reação que necessita de energia, ou reação endergônica.*

(Observe a Figura 2.2.)

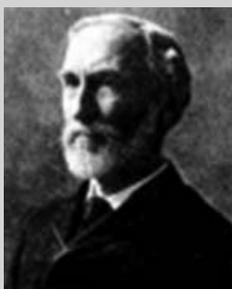


### Não caia nessa!

É comum confundirmos reações exotérmicas com reações espontâneas (exergônicas). Na realidade, quando  $\Delta H$  é negativo, a reação é exotérmica, ou seja, libera calor, mas não podemos informar o sentido da reação. Somente quando  $\Delta G$  for negativo, é que poderemos afirmar que a reação é espontânea no sentido apresentado.



**Figura 2.2:** Definição da variação da energia livre de Gibbs, enunciado da Segunda Lei da Termodinâmica.



**Saiba um pouco mais sobre Josiah Willard Gibbs, considerado por muitos como o mais ilustre desconhecido**

Notável físico-matemático americano, Josiah Willard Gibbs contribuiu enormemente no desenvolvimento de estudos teóricos sobre Termodinâmica, estabelecendo em bases científicas as noções a respeito do comportamento dos fluidos e da transferência de calor,

estabelecendo a conexão da Termodinâmica com a Química e assentando as bases definitivas da Físico-química. Introduzindo na Termodinâmica um novo parâmetro, representado por variáveis extensivas, tais como energia interna e entropia, para caracterização dos estados de equilíbrio de um sistema, concebeu o enquadramento por essas variáveis de um espaço afim, conhecido como espaço de Gibbs.

Veja mais sobre Gibbs no site: <http://www.fem.unicamp.br/~em313/paginas/person/gibbs.htm>, elaborado por Renato Galvão da Silveira Mussi – RA 931565.

## CONHEÇA A DEFINIÇÃO DE ALGUMAS UNIDADES DE MEDIDA DE ENERGIA

O que é um *joule*? É uma unidade de energia. A unidade básica de energia é o joule, nome dado em homenagem a um físico famoso. Um quilo joule (KJ) corresponde a 1.000 joules. A caloria é outra unidade de energia. Uma caloria corresponde a 4,184 joules. Veja um resumo destas informações:

Unidade básica de energia = Joule (J)
1 quilojoule (KJ) = 1.000 J
1 caloria (cal) = 4,184 J
1 Btu = 1.055 J = 252 cal
(Btu = "unidade térmica britânica")
1 Kcal = 1.000 cal = 4.186 J = 3,97 Btu

Quando os reagentes possuem uma energia livre menor do que o produto, como tornar possível a realização da reação?

A solução é usar reagentes que tenham maior energia livre. Veja alguns exemplos, acompanhando a sequência de eventos, representada nas Figuras 2.3. Veja que, no exemplo a seguir, um reagente foi trocado sucessivas vezes, ora usamos o reagente “U” (Figura 2.3.b), ora o “W” (Figura 2.3.c) e finalmente o “Y” (Figura 2.3.d), no sentido de aumentar

a energia livre total dos reagentes, até que a variação da energia livre de Gibbs pudesse se tornar negativa.

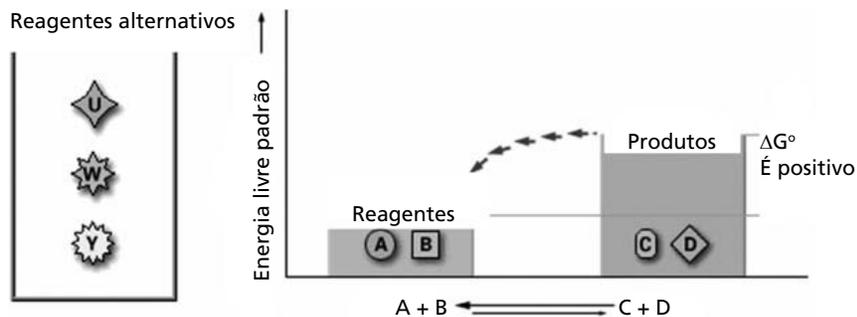


Figura 2.3.a:

- Os reagentes apresentam energia livre menor do que os produtos.
- O equilíbrio favorece a formação dos reagentes.

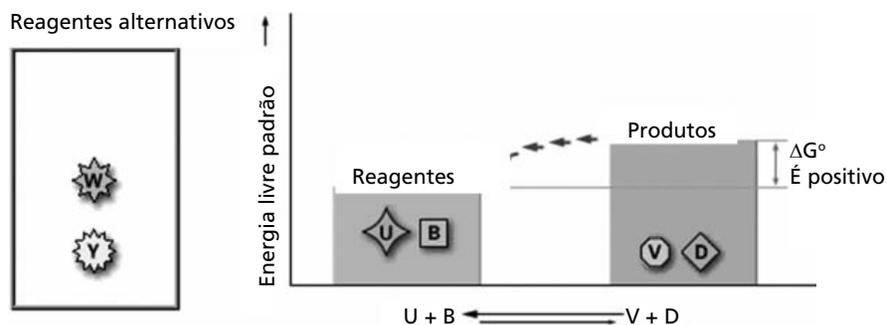


Figura 2.3.b:

- O reagente A foi trocado pelo reagente U e, ainda assim, os reagentes apresentam energia livre menor do que os produtos.
- O equilíbrio favorece a formação dos reagentes.

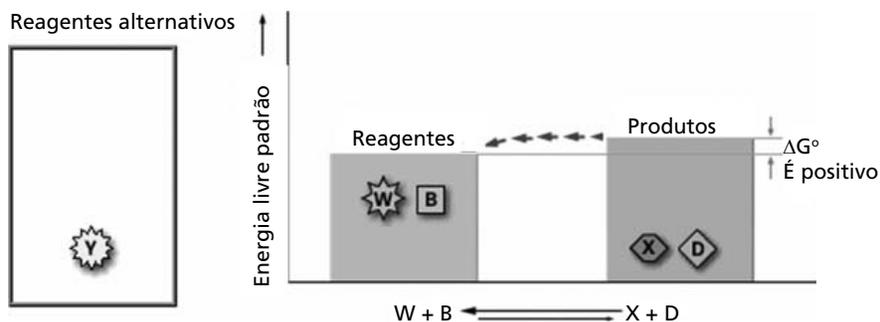
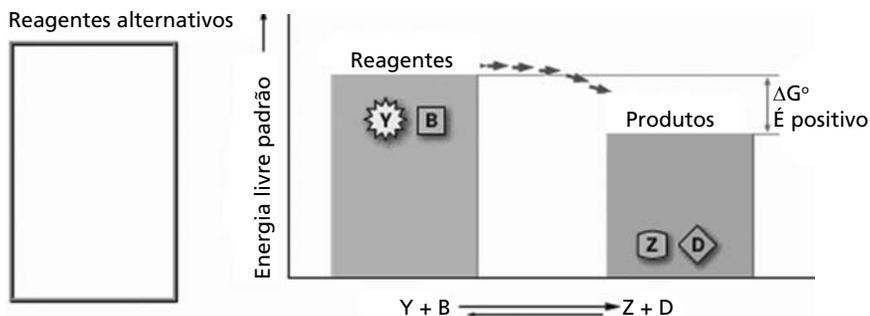


Figura 2.3.c:

- Ao utilizar o reagente W, a energia livre dos reagentes aumenta, mas continua menor que a energia livre dos produtos.
- O equilíbrio favorece a formação dos reagentes.



**Figura 2.3.d:**

- Agora sim: o reagente Y permitiu que a energia livre total dos reagentes fosse maior que a dos produtos.
- O equilíbrio favorece a formação dos produtos.

**Figuras 2.3:** Utilização de reagentes alternativos com diferentes valores de energia de Gibbs: (2.3.a) reação a ser considerada; (2.3.b) uso do reagente alternativo "U"; (2.3.c) uso do reagente alternativo "w"; (2.3.d) uso do reagente alternativo "y".

## SENTIDO DAS REAÇÕES



Uma reação será espontânea no sentido apresentado, quando  $\Delta G$  for negativo. Leia novamente a equação que rege a Segunda Lei da Termodinâmica, finalizada por Gibbs:  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  e responda à seguinte questão: uma reação endergônica ( $\Delta H$  positivo), ou seja, uma reação que requer energia pode ocorrer espontaneamente dentro de uma célula?

Se você respondeu que sim, desde que o valor em módulo para a entropia ( $T\Delta S$ ) seja maior do que  $\Delta H$ , você está acompanhando o nosso raciocínio. Vamos esclarecer melhor esta situação, resolvendo a Atividade 6. Se você teve dúvidas, talvez seja o momento de rever os conceitos de energia e sistema vistos na Aula 1 para, depois, reler a aula até aqui.

### ATIVIDADE

#### Atende aos Objetivos 3 e 4

6. Calcule o valor de  $\Delta G$  e indique se as reações apresentadas ocorrem de forma espontânea, ou seja, informe se são reações endergônicas ou exergônicas.

a. Fermentação da glicose a etanol



$\Delta H = -82 \text{ kJ/mol}$  e  $T\Delta S = 136 \text{ kJ/mol}$



Esta reação é \_\_\_\_\_ .

**b. Combustão do etanol**



$$\Delta H = -1.367 \text{ kJ/mol e } T\Delta S = -41 \text{ kJ/mol}$$

Esta reação é \_\_\_\_\_ .

**c. Decomposição do pentóxido de nitrogênio**



$$\Delta H = +110 \text{ kJ/mol e } T\Delta S = 140 \text{ kJ/mol}$$

Esta reação é \_\_\_\_\_ .

**RESPOSTA COMENTADA**

a. Para a fermentação da glicose a etanol, teremos:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = -82 - 136 = -218 \text{ kJ/mol}$$

Nesta reação, a variação de entalpia ( $\Delta H$ ) é negativa, ou seja, o sistema libera calor e a variação de entropia é positiva, formam-se moléculas gasosas que desorganizam o sistema. Assim, tanto  $\Delta H$  quanto  $T\Delta S$  contribuirão para a espontaneidade da reação. A reação final é exergônica, ou seja, libera energia.

b. Para a combustão do etanol, teremos:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = -1.367 + 41 = -1.326 \text{ kJ/mol.}$$

Nesta reação, apesar de o sistema organizar-se, visto que três mols de reagente ( $\text{O}_2$ ) no estado gasoso, dão 2 mols de produto ( $\text{CO}_2$ ) no estado gasoso, fazendo com que o fator  $T\Delta S$  seja negativo, a liberação de calor é muito elevada ( $\Delta H = -1.367 \text{ kJ/mol}$ ), garantindo, então, a espontaneidade da reação. A reação final é exergônica, ou seja, libera energia.

c. Para a decomposição do pentóxido de nitrogênio teremos:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = 110 - 140 = -30 \text{ kJ/mol}$$

Observamos que esta reação é endotérmica, requer calor ( $\Delta H = 110 \text{ kJ/mol}$ ), no entanto, o grau de desordem aumenta ( $T\Delta S = 140 \text{ kJ/mol}$ ) o suficiente para garantir a espontaneidade da reação. A reação final é exergônica, ou seja, libera energia.

## ENERGIA LIVRE E CONCENTRAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

Os valores que usamos até o momento, para calcular variação de energia livre, variação de entalpia e variação de entropia, foram valores tabelados e que ocorrem em condições padrões, previamente estabelecidas. No entanto, na célula não é bem assim: às vezes, temos oferta de reagentes, outras vezes estes são consumidos rapidamente para atender a outras demandas. Assim, precisamos aprender como calcular o valor da variação de energia livre em condições reais dentro da célula. Veremos que a energia livre de um sistema depende da quantidade dos vários componentes da mistura de reação.

Se nós tivermos uma mistura, contendo  $NA$  mols do componente A e  $NB$  moles do componente B, e assim sucessivamente, nós podemos escrever que a energia livre  $G = NAGA + NBGB + NCGC + \dots$  ou seja, a energia total do sistema é um somatório das energias parciais molares ou dos potenciais químicos dos vários componentes.

Para facilitar nossos estudos, químicos e bioquímicos determinaram a energia livre de alguns componentes de interesse químico/bioquímico, quando a concentração dos mesmos era 1 molar. Denominaram-na energia do estado fundamental, à qual chamaram  $G^0$ . Estes foram os valores que usamos anteriormente. Alguns destes valores você pode observar na **Tabela 2. 2**:

**Tabela 2.2:** Energia livre padrão de hidrólise, para alguns compostos fosforilados importantes no metabolismo

Composto	kcal mol <sup>-1</sup>	kJ mol <sup>-1</sup>
Fosfo-enol-piruvato	-14.8	- 61.9
1,3-bi-fosfo-glicerato	-11.8	- 49.4
Creatina-fosfato	-10.3	- 43.1
ATP (para ADP)	- 7.3	- 30.5
Glicose 1-fosfato	- 5.0	- 20.9
Pirofosfato	- 4.6	- 19.3
Glicose 6-fosfato	- 3.3	- 13.8
Glicerol 3-fosfato	- 2.2	- 9.2

Em qualquer outra situação de temperatura ou pressão, a energia desses componentes seria proporcional ao valor da energia livre padrão tabelado, conforme podemos expressar na seguinte equação:

$$G_A = G_A^0 + RT \ln[A]$$

$$G_B = G_B^0 + RT \ln[B],$$

Onde:

R é a constante absoluta dos gases (8.314 J/mol);

T é a temperatura absoluta expressa em graus Kelvin;

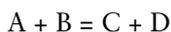
“ln” é logaritmo neperiano”;

[A] concentração do componente A;

[B] concentração do componente B.

A importância destas equações é que elas nos permitem aplicar princípios termodinâmicos em problemas práticos. Em particular, elas nos permitem prever a direção favorável dos processos reais.

Considere a reação reversível em equilíbrio:



A relação entre energia livre e energia padrão é dada pela equação:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[C] \times [D]}{[A] \times [B]} \quad (\text{equação 1})$$

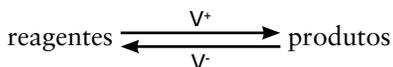
em quaisquer concentrações de A, B, C e D, quando a reação está em equilíbrio,

$\Delta G = 0$ , e portanto,

$$0 = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[C]_{\text{eq}} \times [D]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}} \times [B]_{\text{eq}}} \quad \text{K}$$

$$K = \frac{[C]_{\text{eq}} \times [D]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}} \times [B]_{\text{eq}}}$$

onde “K” é definida como a constante de equilíbrio. Este estado será atingido, quando a velocidade de formação dos produtos C e D for igual à velocidade de formação (v) dos reagentes A e B.



No equilíbrio  $v^+ = v^-$  e  $\Delta G = 0$ , substituindo estes dados na equação 1, teremos:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$



**ATIVIDADE**

**Atende ao Objetivo 5**

7. A variação da energia livre em condições intracelulares difere marcadamente daquelas determinadas em condições padrão. Assim,  $\Delta G^{\circ}$  para a hidrólise de ATP em ADP + Pi é -30,5 kJ/mol. Calcule o  $\Delta G'$  para a hidrólise do ATP em uma célula a 37°C, em que a concentração de ATP é 3 mM, a de ADP é 0,2 mM e a de Pi 50 mM. Explique se esta reação é espontânea no sentido apresentado, ou seja, o sentido de hidrólise do ATP.

Obs: 1 mM (milimolar) x 1.000 = 1 M (molar)

°C = K - 273



Ignacio Leonardi

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1109777>

**RESPOSTA COMENTADA**

Observe que as concentrações foram informadas em unidades “mM”. O primeiro passo é converter estes dados para concentração molar. Assim teremos:

$$[ATP] = 3\text{mM} \div 1.000 = 0,003 \text{ M}$$

$$[ADP] = 0,2 \text{ mM} \div 1.000 = 0,0002 \text{ M}$$

$$[PI] = 50 \text{ mM} \div 1.000 = 0,050 \text{ M}$$

Temos de converter, ainda, as unidades da temperatura e do R:

$$T = 37^{\circ}\text{C}, \text{ ou seja, } 37 + 273 = 310^{\circ} \text{ K}$$

$$R = 8.314 \text{ J/mol}, \text{ ou seja, } R = 8,13 \text{ kJ/mol}$$

Aplicando estes dados na equação 1, teremos:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C] \times [D]}{[A] \times [B]} \quad (\text{equação 1})$$

$$\Delta G = -30,5 + RT \ln \frac{(0,0002) \times (0,050)}{(0,003)} = -30,5 + RT \ln \frac{(0,00001)}{(0,003)} =$$

$$\Delta G = -30,5 + RT \ln (0,0033)$$

$$\Delta G = -30,5 + 8,31 \cdot 310 (-5,41)$$

$$\Delta G = - 13.967,20 \text{ kJ/mol}$$

*Comentário sobre a espontaneidade: observe que a concentração de ATP é muito superior às concentrações de ADP e de Pi. O valor de  $\Delta G$  real foi elevado e negativo, indicando que a concentração do reagente favoreceu a hidrólise do mesmo.*

## EQUILÍBRIO QUÍMICO E CONCENTRAÇÃO DE REAGENTES E PRODUTOS



Adam Ciesielski

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/264245>

Então, vamos ver agora uma outra situação? Será que podemos dizer que no equilíbrio químico a concentração dos reagentes é igual à concentração dos produtos?

A resposta é não. No equilíbrio químico, não é necessário que a concentração dos reagentes seja igual à concentração do produto. O equilíbrio químico ocorre quando a velocidade da reação nos dois sentidos é idêntica, mesmo que os reagentes estejam em concentrações diferentes dos produtos. No exemplo dado, **Figura 2.4**, o equilíbrio ocorre em uma situação em que existem mais moléculas de produtos do que moléculas de reagentes.



**Figura 2.4:** Representação de uma reação em equilíbrio, em que as concentrações dos produtos e dos reagentes são diferentes.

E a vida? Será que ela existe quando o equilíbrio químico entre ser vivo e meio ambiente é atingido? Questão intrigante, não?

A resposta para essa questão é negativa. Por mais incrível que possa parecer, somente quando um ser morre é que o equilíbrio químico é atingido.

Veja a **Figura 2.5:**



**Figura 2.5:** O equilíbrio entre sistema e meio é incompatível com a vida.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dead\\_pigeon\\_IMG\\_1282.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dead_pigeon_IMG_1282.jpg)

## COMPOSTOS RICOS EM ENERGIA E REAÇÕES ACOPLADAS

O papel central das mudanças de energia em determinadas direções favoráveis às reações químicas é de grande importância para a Bioquímica. Para que uma via metabólica ocorra, ela deve ser termodinamicamente favorável, entretanto reações individuais da via podem ter um  $\Delta G^0$  positivo e não ser, portanto, favoráveis. Como, então, as reações poderiam ocorrer de maneira eficiente? Em alguns casos *in vivo*, a chave é encontrada no fato de as concentrações entre os reagentes e produtos encontrarem-se muito distantes do equilíbrio, como vimos na Atividade 6. Assim, se os reagentes encontram-se em concentrações muito elevadas e se os produtos estiverem sendo continuamente removidos, o valor de  $\Delta G^0$  pode se tornar ligeiramente negativo, tornando possível a reação. Outras vezes, poderemos acoplar reações para tornar possível outras reações. Veja o tópico a seguir.

### Reações acopladas

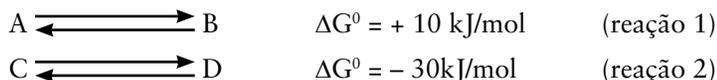
Embora muitas reações possam ser favorecidas pela remoção eficiente dos produtos, existem muitos casos em que isto não é suficiente. Há outro modo muito importante no qual reações intrinsecamente desfavoráveis podem acontecer. Suponha, por exemplo, que nós tenhamos uma reação endergônica, que seja parte essencial de uma via que, na sua totalidade, poderia gerar energia. Busquemos uma situação do nosso dia a dia para você entender melhor este processo: imagine que você queira montar uma loja para vender um produto de larga aceitação no mercado. Com certeza, você espera ter lucros, quando tudo estiver em pleno funcionamento. Sem dúvida, você deverá gastar alguns recursos para iniciar seu projeto.



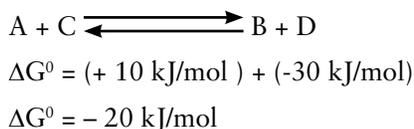
Billy Alexander

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1204230>

Assim funcionam algumas vias metabólicas: você gasta alguma energia para tornar possível uma das etapas da via que é endergônica, para que outras etapas que forneçam energia cubram esse “gasto” inicial e ainda liberem energia para outras funções metabólicas. Vejamos como isto fica passo a passo:



Para que a primeira reação aconteça, é preciso energia (reação endergônica). Já a segunda reação libera energia. Dizer que as duas reações ocorrem de maneira acoplada seria o mesmo que somarmos as equações. Assim, teríamos:



Acoplar reações endergônicas com reações exergônicas é um dos princípios mais importantes em Bioquímica. Tais ligações de processos favoráveis com processos desfavoráveis são usadas não somente para inúmeras reações, mas também para o transporte de materiais através de membranas, transmissão de impulsos nervosos e contração muscular.

### Compostos fosfatos de alta energia como estoque de energia

Como vimos, acoplar reações é muito importante nos processos vitais; por isto, existem diversas moléculas que conservam energia em sua estrutura e, assim, quando clivadas, podem liberar essa energia para permitir que uma reação endergônica aconteça.

As moléculas consideradas “estoque” de energia mais importantes no nosso organismo são compostos fosforilados, que, por hidrólise, liberam seu grupo fosfato. Alguns deles, como o fosfo-enol-piruvato (PEP), a creatina-fosfato (CP) e a adenosina tri-fosfato (ATP), quando **HIDROLISADOS**, liberam uma grande quantidade de energia ( $\Delta G^0$  muito negativo). Talvez o mais importante destes compostos, que você poderá encontrar com maior frequência nos livros, seja o ATP. Por isso, a estrutura dessa molécula, bem como as possíveis reações de hidrólises que ela pode sofrer, são apresentadas na **Figura 2.6** (a, b, c).

#### HIDRÓLISE

É a quebra de uma ligação química pela entrada de uma molécula de água.

### Compostos fosforilados

Compostos que contêm um grupo fosfato. Lembre-se de que fosfato é um íon formado por ligação entre um átomo de fósforo e quatro átomos de oxigênio ( $\text{PO}_4^{3-}$ ).

Molécula de fosfato:

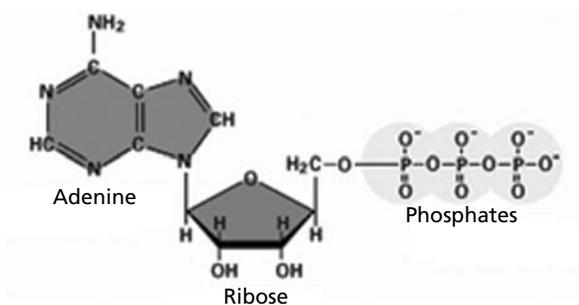
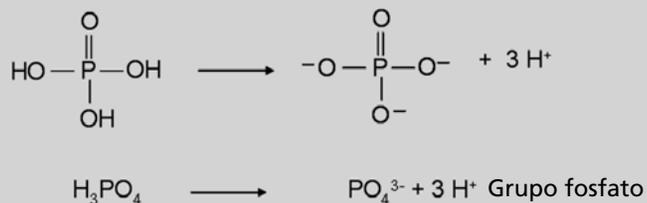


Figura 2.6.a: Estrutura da adenosina trifosfato (ATP).

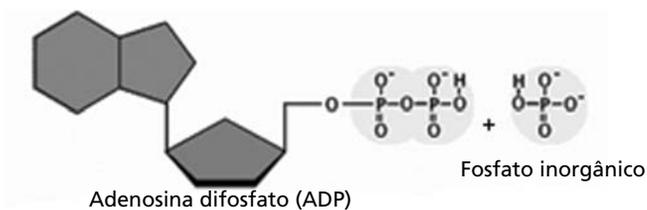


Figura 2.6.b: Hidrólise do ATP com clivagem do fosfato terminal.

- Libera 31 a 55 kJ/mol como calor
- Libera adenosina difosfato e fosfato inorgânico

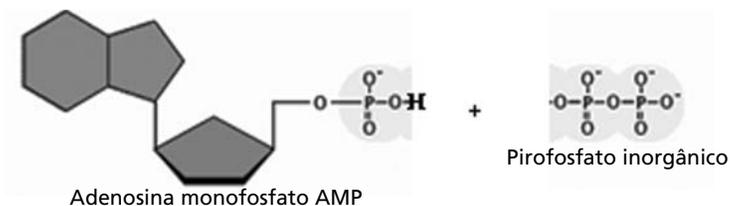


Figura 2.6.c: Hidrólise do ATP com clivagem na segunda ligação fosfo-di-éster.

- Libera 31 a 55 kJ/mol como calor
- Libera adenosina monofosfato e pirofosfato inorgânico

Como você pode observar, a hidrólise da molécula de ATP pode proceder de duas maneiras:

1) o fosfato terminal pode ser clivado, formando uma molécula de adenosina difosfato (ADP) e uma molécula de fosfato inorgânico (Pi) (Figura 2.6.b);

2) a clivagem pode ocorrer na segunda **LIGAÇÃO FOSFO-DI-ÉSTER** para formar uma molécula de adenosina mono-fosfato (AMP) e uma molécula de pirofosfato inorgânico (PPi) (Figura 2.6.c). A primeira reação ocorre com maior frequência *in vivo*, mas a energia liberada em ambas as clivagens é a mesma. A molécula de PPi também pode ser clivada e, neste caso, outra parcela de energia pode ser liberada.

A razão pela qual a molécula de ATP é considerada uma das mais importantes moléculas de transferência de energia é que ela fica bem no meio da escala de potenciais de transferência de energia (vide Tabela 2.2). Por isso, quando reações altamente exergônicas acontecem no nosso organismo, ou mesmo quando a luz incide sobre os organismos fotossintetizantes, podemos guardar parte dessa energia, formando uma molécula de ATP e, quando necessitamos de energia para a realização de uma reação exergônica ou para a realização de um trabalho, podemos utilizar a energia armazenada nessa molécula.

Resumindo, podemos dizer: a energia de acoplamento é usada para permitir que uma reação desfavorável aconteça. O processo substitui a reação desfavorável por duas reações favoráveis. Na primeira etapa, o ATP reage para formar um intermediário rico em energia. Na segunda etapa, o intermediário libera essa energia para formação do produto.

#### LIGAÇÃO FOSFO-DI-ÉSTER

É um tipo de ligação covalente que é produzida entre dois grupos hidroxila (-OH) de um grupo fosfato e duas hidroxilas de outras duas moléculas através de uma dupla ligação éster.

#### ATIVIDADE



##### Atende aos Objetivos 5, 6 e 7

8. Um dos processos para obter energia na célula é a degradação da molécula de glicose, por um processo denominado glicólise. A primeira reação da glicólise é a adição de um fosfato na molécula de glicose, cuja reação é apresentada a seguir:



Esta reação é um processo termodinamicamente desfavorável com  $\Delta G^{\circ} = +14 \text{ kJ/mol}$ .



a formação do ATP. Um detalhamento desses processos será visto nas aulas de fotossíntese, de glicólise, ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa.

## CONCLUSÃO

Entalpia e entropia são grandezas importantes para tornar uma reação favorável ou não. O acoplamento de reações que liberam energia com reações que necessitam de energia viabilizam as rotas do complexo sistema metabólico. Estes conceitos devem ser assimilados, pois serão usados no decorrer de toda a disciplina.

## RESUMO

Nesta aula, você aprendeu os conceitos de entropia, entalpia e energia livre de Gibbs. Você viu como essas grandezas relacionam-se, ou seja, você aprendeu a Segunda Lei da Termodinâmica e a identificar o sentido das reações químicas e a importância dos compostos ricos em energia e das reações acopladas. Vamos resumir esses conceitos.

- O conteúdo de energia de um sistema é denominado entalpia, no entanto, normalmente medimos sua variação durante uma transformação, ou seja, o  $\Delta H$ . Quando  $\Delta H$  é positivo, a reação é endotérmica, e quando  $\Delta H$  é negativo, a reação é exotérmica.
- Entropia é o grau de desordem; normalmente medimos a sua variação durante um processo, a uma determinada temperatura, ou seja, medimos o  $T\Delta S$ ; a entropia do universo é sempre crescente.
- A energia livre das moléculas é denominada G. Ela é a energia de rotação, de translação e a energia contida entre as ligações químicas. É a porção da energia total de um sistema que está disponível para realizar trabalho a temperatura e pressão constantes. Neste caso, também, em Bioquímica, usualmente medimos a sua variação, durante uma reação química, ou seja, medimos o  $\Delta G$ .
- A Segunda Lei da Termodinâmica dá informações sobre a espontaneidade de uma reação química, a qual pode ser visualizada pelo valor do  $\Delta G$ . Esta lei pode ser representada por  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ; qualquer processo pode apresentar uma

das seguintes características:  $\Delta G < 0$  (negativo), processo espontâneo;  $\Delta G = 0$ , quando o sistema atinge o equilíbrio;  $\Delta G > 0$  (positivo), processo não espontâneo.

- Se acoplarmos uma reação exotérmica a uma reação endotérmica, poderemos tornar possível a realização de uma reação termodinamicamente desfavorável.
- O ATP é o composto rico em energia mais utilizado nos organismos vivos. A energia contida em suas ligações é utilizada nas reações termodinamicamente desfavoráveis. Ele é reconstituído à custa da energia solar ou da energia contida em outras moléculas orgânicas.

### INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, após definirmos alguns conceitos importantes para o entendimento do metabolismo, voltaremos a falar da importância do ATP como transportador de energia.



# Conceitos fundamentais do metabolismo

*Andrea Da Poian / Debora Foguel /  
Marilvia Dansa de Alencar / Olga Lima  
Tavares Machado*

AULA

3

## Meta da aula

Apresentar os conceitos básicos, necessários ao entendimento do metabolismo – redução e oxidação, mecanismo de transporte de hidrogênios e mecanismos de regulação.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer as enzimas responsáveis pela digestão de cada tipo de macromolécula;
2. identificar características gerais do metabolismo, tais como moléculas carreadoras comuns e tipos de reações frequentemente utilizadas;
3. dividir o metabolismo em estágios, ressaltando a importância de cada um deles;
4. identificar a vantagem, em termos de economia metabólica, que o organismo possui ao organizar o metabolismo em três estágios diferentes;
5. diferenciar catabolismo e anabolismo;
6. identificar os principais mecanismos de regulação metabólica.

## Pré-requisitos

Conhecimentos sobre a estrutura do amido, de proteínas, lipídeos, lipoproteínas e de enzimas, que foram estudados na disciplina Bioquímica I.

## INTRODUÇÃO

### NUTRIENTES

São os componentes da dieta, por ex.: o amido presente na batata; triglicerídeos presentes na manteiga, e proteínas contidas nos alimentos. Após a digestão e a absorção, estas substâncias são degradadas, absorvidas e transportadas para as células.

### METABÓLITOS

São moléculas, que estão dentro das células e que participam do metabolismo.

### DIABETES MELLITUS

É uma doença causada pela deficiência do hormônio insulina.

A digestão e absorção de **NUTRIENTES** são processos fundamentais para a obtenção de moléculas que serão utilizadas pelo organismo. Alguns componentes da dieta, após a digestão e absorção, são transportados para o fígado e, de lá, distribuídos para outras células do corpo. A transformação destas moléculas, agora denominadas **METABÓLITOS**, dentro das células constitui o metabolismo intermediário. O metabolismo busca responder questões básicas, como: que mecanismos a célula emprega para extrair energia do meio e como ela converte esta energia em blocos construtores e em suas próprias macromoléculas?

Assim, podemos afirmar que o metabolismo consiste em um conjunto de reações químicas altamente integradas e reguladas. O metabolismo intermediário procura, portanto, não somente descrever a via metabólica percorrida individualmente pelas moléculas, mas também compreender suas interações e os mecanismos que regulam o fluxo de metabólitos através das vias metabólicas.

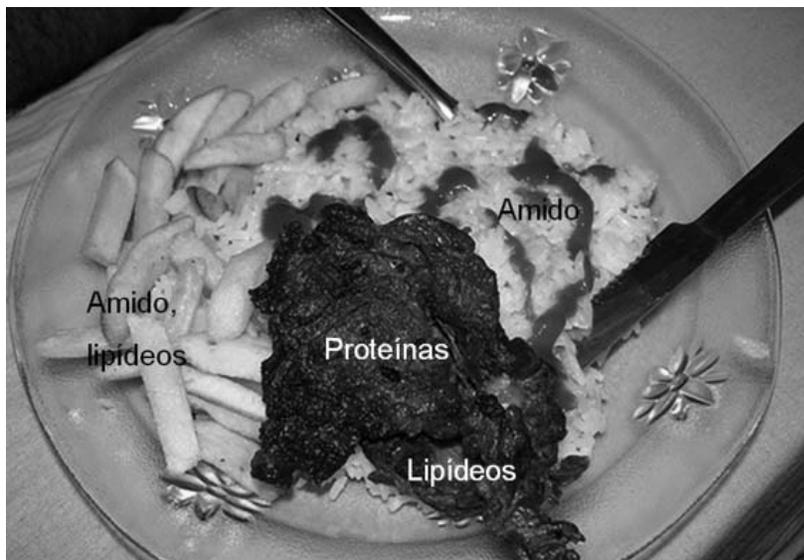
O conhecimento do metabolismo em um animal normal é um pré-requisito para o entendimento de muitas doenças. O metabolismo normal inclui as variações devido a períodos de jejum, exercícios, gravidez e lactação. Metabolismo anormal resulta, por exemplo, de deficiências enzimáticas e secreção anormal de hormônios. Um importante exemplo destas alterações é a **DIABETES MELLITUS**.

## DIGESTÃO E ABSORÇÃO

O processo digestivo e a absorção dos alimentos serão amplamente abordados pela disciplina Fisiologia. A intenção neste momento é mostrar como os nutrientes da dieta são transferidos para as células e, lá, transformados nas nossas próprias reservas ou aproveitados como fonte de energia.

Imagine uma refeição contendo todas as macromoléculas (polissacarídeo, proteínas e lipídeos) necessárias para o organismo animal. Para ficar mais fácil, pense no prato típico do carioca: arroz, feijão, bife e batatas fritas.

O que ocorre com cada uma das macromoléculas contidas nestes alimentos?



Fonte: <http://www.flickr.com/photos/danielellopes/4335626340/>

## Digestão e absorção do amido

Ao ingerir um alimento, a digestão do **AMIDO** contido nele já se inicia na boca, através do ato mecânico de mastigar e da ação da enzima **ALFA-AMILASE** presente na saliva. Os produtos desta degradação parcial vão ser degradados completamente até glicose, no intestino, pela ação da alfa-amilase produzida pelo pâncreas e por **DISSACARIDASES** intestinais. A glicose produzida será transportada pela veia porta até o fígado. Os destinos da glicose no fígado são dependentes das necessidades metabólicas.

## Digestão e absorção das proteínas

As proteínas começam a ser clivadas no estômago, onde o pH é ácido, pela ação da **PEPSINA**. Os produtos desta clivagem parcial, **OLIGOPEPTÍDEOS** e **POLIPEPTÍDEOS**, são levados para o intestino. Neste compartimento, o pH é alcalino e a pepsina não possui mais atividade. O pâncreas produz o suco pancreático que é constituído de bicarbonato de sódio (fundamental para alcalinizar o material que veio do estômago) e por enzimas. As principais enzimas produzidas pelo pâncreas são tripsina, quimotripsina e carboxipeptidases. Cada uma destas enzimas tem uma ação específica: a tripsina cliva as ligação peptídicas, após resíduos de

### AMIDO

É um polímero, formado de moléculas de glicose unidas por ligações alfa-1,4 e, nos pontos de ramificação, por ligações alfa-1,6.

### ALFA-AMILASE

É uma enzima que cliva ligações alfa-1,4.

### DISSACARIDASES

São enzimas que degradam dissacarídeos, neste caso, maltose (glicose-glicose, unidas por ligações alfa-1,4) e isomaltose (glicose-glicose, unidas por ligações alfa-1,6) formando moléculas de glicose.

### PEPSINA

É uma enzima que cliva ligações peptídicas com baixa especificidade, ou seja, atua sobre diferentes proteínas.

### OLIGOPEPTÍDEOS

São peptídeos, formados por dois a nove resíduos de aminoácidos unidos por ligações peptídicas.

### POLIPEPTÍDEOS

São peptídeos formados por dez a cinquenta resíduos de aminoácidos unidos por ligações peptídicas.

arginina e de lisina; a quimotripsina cliva as ligações após resíduos de aminoácidos aromáticos (triptofano, tirosina e fenilalanina) e após leucina. As carboxipetidases retiram aminoácidos a partir da extremidade C-terminal. A ação conjunta destas enzimas leva à formação de aminoácidos livres. Estes, pela ação de transportadores, são absorvidos pela mucosa intestinal e levados pela veia porta para o fígado. Estes aminoácidos serão utilizados para a síntese das diversas proteínas de que o organismo necessita.

## Digestão e absorção dos triglicerídeos

Triglicerídeos, ou triacilglicerol, são lipídeos formados por três moléculas de ácidos graxos associados, por ligação tipo éster, a uma molécula de glicerol. Os triglicerídeos são degradados no intestino, por ação de lipases, também produzidas pelo pâncreas, aos seus constituintes. Estes são absorvidos pela mucosa intestinal, onde são novamente transformados em triacilglicerol e vão formar o quilomícron para serem transportados pelos vasos linfáticos até o fígado ou tecido adiposo. O destino dos triacilgliceróis é totalmente dependente do estado metabólico da pessoa: será depositado como reserva energética ou poderá ser usado diretamente como fonte de energia.

Você poderá relembrar este processo de absorção de lipídeos relendo a seção “Lipoproteínas”, apresentado na disciplina Bioquímica I.

Agora, que você já sabe como todos os nutrientes foram transportados até o fígado, ou seja, estão internalizados nas células do organismo e são, portanto, metabólitos, podemos iniciar nosso estudo sobre o metabolismo propriamente dito. Isto é, o estudo de como glicose, aminoácidos e triglicerídeos (originados de polissacarídeos, proteínas e lipídeos, respectivamente) vão gerar energia, dentro da célula.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

1. Assinale a afirmação correta relativa à digestão e absorção de substâncias nutritivas no homem e reescreva as alternativas erradas de maneira correta.
  - a) O amido é digerido pela amilase existente na saliva, e o produto da digestão é absorvido principalmente na boca e no estômago.
  - b) As proteínas são digeridas pela pepsina e outras enzimas pancreáticas, e sua absorção ocorre, principalmente, no estômago.

- c) Os lipídeos são digeridos pela lipase, e sua absorção ocorre, principalmente, no intestino grosso.
- d) A glicose não necessita de desdobramento por enzimas digestivas, e sua absorção ocorre principalmente no intestino delgado.

---



---



---



---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

*A alternativa correta é a letra d.*

*Agora, vejamos como as alternativas erradas poderiam ser corrigidas:*

- a) O amido é digerido pela amilase existente na saliva, e o produto da digestão é absorvido principalmente no intestino delgado.*
- b) As proteínas são digeridas pela pepsina e outras enzimas pancreáticas, e sua absorção ocorre, principalmente, no intestino delgado.*
- c) Os lipídeos são digeridos pela lipase, e sua absorção ocorre, principalmente, no intestino delgado.*

## FUNÇÕES DO METABOLISMO

O metabolismo desempenha quatro funções básicas:

- Obter energia do ambiente, por captura de energia solar (no caso das plantas) ou por degradação de nutrientes ricos em energia (em plantas e animais).
- Converter moléculas de nutrientes (exógenas) em moléculas características do próprio organismo (endógenas).
- Transformar precursores monoméricos em produtos poliméricos, como proteínas, ácidos nucleicos, lipídeos, polissacarídeos e outros componentes celulares.
- Sintetizar e degradar biomoléculas requeridas em funções celulares especializadas.

## CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS VIAS METABÓLICAS

Em uma primeira análise, o estudo do metabolismo é um pouco assustador, pois apresenta muitos reagentes ou substratos, muitos produtos, muitas reações químicas e inúmeras enzimas. No entanto, existem temas unificadores que facilitam a compreensão deste emaranhado de reações. Entre os aspectos unificadores, podemos incluir alguns carreadores, algumas reações químicas, metabólitos comuns e alguns esquemas reguladores. Vamos analisar estas características comuns?

### Carreadores

O metabolismo consiste em um conjunto de reações de oxidor-redução, onde moléculas liberam elétrons (ou seja, oxidam-se), enquanto outras recebem estes elétrons (reduzem-se).

Em organismos aeróbicos, o acceptor final de elétrons é o oxigênio, entretanto estes elétrons não são transferidos diretamente para o  $O_2$ . Na realidade, as moléculas combustíveis transferem seus elétrons para carreadores específicos. Estes carreadores, ao receberem elétrons, tornam-se reduzidos e podem transferir seus elétrons para o  $O_2$ . Os principais carreadores de equivalentes redutores são o nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), o flavino adenina dinucleotídeo (FAD) e o nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP).

Outro carreador, não de equivalentes redutores, mas sim de radicais acetil (dois carbonos), que você observará com frequência, durante as reações metabólicas, é a coenzima A.

### Carreadores de elétrons

NAD: A estrutura do NAD, que normalmente é escrito como  $NAD^+$  é apresentada na **Figura 3.1**. A parte reativa do NAD é o anel nicotinamida, um derivado da piridina, sintetizado a partir da vitamina niacina, que é conhecida como Vitamina B3. Durante a oxidação do combustível (substrato: glicose ou ácido graxo), o anel nicotinamida do NAD recebe um íon hidrogênio e dois elétrons, que são equivalentes a um íon hidreto. O  $NAD^+$  é um acceptor de elétrons de diversas reações do tipo **DESIDROGENAÇÃO**. Nas reações de desidrogenação, um átomo de hidrogênio é diretamente transferido para o  $NAD^+$ , enquanto o outro aparece no solvente como um próton. Ambos os elétrons, retirados do substrato, são transferidos para o

#### DESIDROGENAÇÃO

Reações onde ocorre a retirada de hidrogênios.

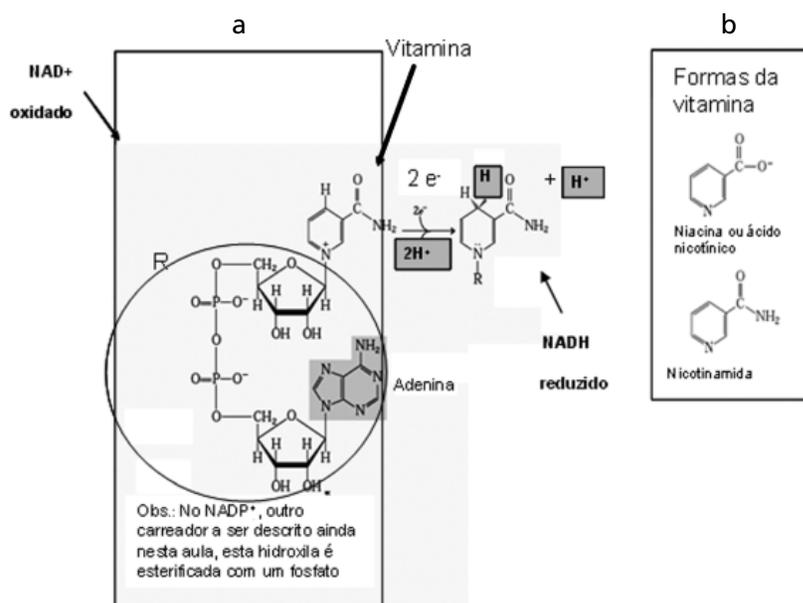
anel nicotinamida. Como houve transferência de elétrons (equivalentes redutores), podemos dizer que o substrato oxidou-se e que o  $\text{NAD}^+$ , **FORMA OXIDADADA**, ao receber estes elétrons e ser convertido a  $\text{NADH.H}^+$ , encontra-se agora na **FORMA REDUZIDA**. Observe o mecanismo de transferência de hidrogênios e as formas oxidadadas, e reduzidas, na **Figura 3.1**. As enzimas que catalisam reações de desidrogenação recebem a denominação de “desidrogenases”.

**FORMA OXIDADADA**

Forma menos hidrogenada.

**FORMA REDUZIDA**

Forma que está associada ao hidrogênio.



**Figura 3.1:** (a) Estrutura do  $\text{NAD}^+$  oxidado e reduzido; (b) estrutura das formas de vitamina B1.

FAD: A estrutura do FAD é apresentada na **Figura 3.2**, e as abreviações para as formas reduzidas e oxidadadas são FAD e  $\text{FADH}_2$ , respectivamente. As reações em que o FAD é um aceptor de elétrons também são do tipo desidrogenação. A parte reativa do FAD é o seu anel isoaloxazina, um derivado da vitamina riboflavina, também conhecida como Vitamina B2 (**Figura 3.2**). O FAD, assim como  $\text{NAD}^+$ , aceita dois elétrons, no entanto, o FAD é diferente do NAD, pois aceita também dois prótons, ou seja, na realidade o FAD aceita dois átomos de hidrogênio. Verifique o mecanismo de transferência de hidrogênios na **Figura 3.2**:

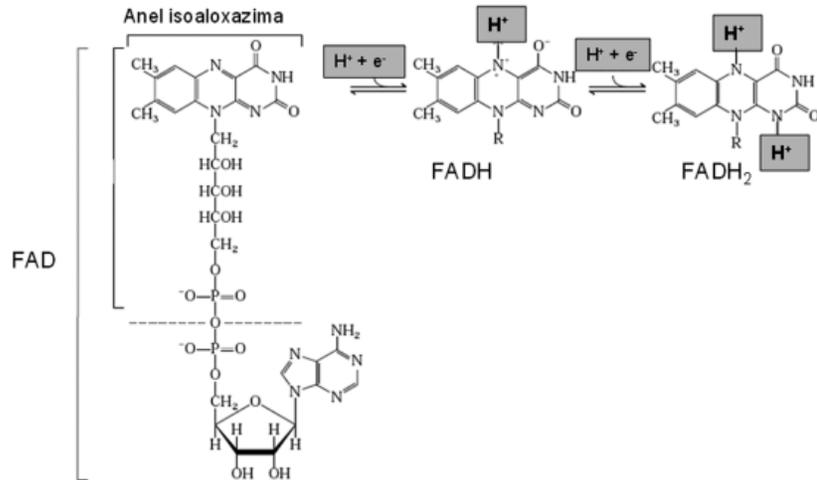


Figura 3.2: Estrutura do FAD (forma oxidada) e do FADH<sub>2</sub> (forma reduzida).

Observe que o FAD aceita um próton e um elétron e transforma-se em FADH. Este, por sua vez, recebe mais um próton e um elétron e transforma-se em FADH<sub>2</sub>.

Os elétrons do NADH.H<sup>+</sup> e do FADH<sub>2</sub> são transportados através da cadeia transportadora de elétrons até o oxigênio. Durante este transporte, liberam energia que será usada para a síntese de ATP. Este assunto será amplamente estudado nesta disciplina.

NADP: A forma reduzida do NADP é o NADPHH<sup>+</sup>. O NADPHH<sup>+</sup> difere do NADH.H<sup>+</sup> por possuir um grupamento fosfato esterificado à hidroxila do grupamento adenosina (veja a observação na Figura 3.1). O NADPHH<sup>+</sup> também é um carreador de hidrogênios. Diferente do NADH.H<sup>+</sup> e do FADH<sub>2</sub>, os elétrons transportados pelo NADPHH<sup>+</sup> serão usados para a biossíntese reductiva, onde os precursores são moléculas oxidadas. Um exemplo deste processo é a biossíntese de ácidos graxos, que você conhecerá em detalhes ainda nesta disciplina.

Bem, vejamos, estamos estudando que as partes reativas do NAD, do NADP e do FAD só podem ser formadas se houver disponibilidade das vitaminas niacina e riboflavina. A niacina está presente no bife de fígado, no atum e na carne de frango e a riboflavina, nos derivados de leite de um modo geral e de folhas verdes. Então, ao comer estes alimentos, estamos ingerindo as vitaminas que serão utilizadas para produzir NAD, NADP e FAD. Estes, por sua vez, vão capturar os elétrons das reações que

ocorrem dentro da célula, para (Ufa! Quase terminando!) produzir, no final das contas, energia para o corpo funcionar! Para conhecer outras fontes e utilizações destas vitaminas consulte os sites: [http://www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc\\_eng\\_bioq/trabalhos\\_pos2003/const\\_microorg/vitaminas.htm](http://www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc_eng_bioq/trabalhos_pos2003/const_microorg/vitaminas.htm) ou <http://www.icb.ufmg.br/biq/biq609/vit.doc>

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

2. Alguns aspectos comuns foram empregados ao apresentarmos as estruturas dos carreadores de elétrons. Para recordá-los, preencha as lacunas: O grupamento reativo do carreador, aquele responsável pela transferência de elétrons ou do átomo de hidrogênio, é derivado de uma \_\_\_\_\_. No caso do NAD e do NADP, a vitamina é \_\_\_\_\_ (vitamina \_\_\_\_\_), no caso do FAD, a vitamina é \_\_\_\_\_ (vitamina \_\_\_\_\_). Representamos a molécula de nicotinamida difosfato dinucleotídeo reduzida como sendo \_\_\_\_\_ e a da flavino adenino dinucleotídeo reduzida como \_\_\_\_\_."

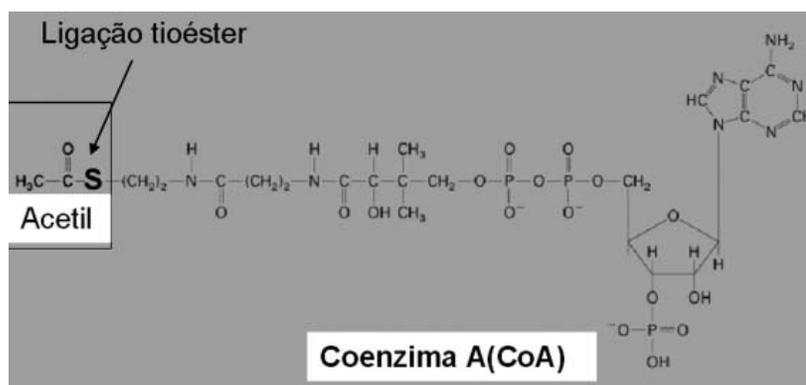
#### RESPOSTA COMENTADA

*O grupamento reativo do carreador, aquele responsável pela transferência de elétrons ou do átomo de hidrogênio, é derivado de uma vitamina. No caso do NAD e do NADP, a vitamina é niacina (vitamina B3), no caso do FAD, a vitamina é riboflavina (vitamina B2). Representamos a molécula de nicotinamida difosfato dinucleotídeo reduzida como sendo NADH.H<sup>+</sup> e a da flavino adenino dinucleotídeo reduzida como FADH<sub>2</sub>.*

### Carreadores de fragmentos de dois carbonos

A coenzima A é uma molécula importante no metabolismo, pois transporta grupos “acetil”. Grupos acetil são formados por dois carbonos importantes nas vias de degradação, como a oxidação da molécula de ácidos graxos, bem como nas vias de biossíntese, como, por exemplo, a síntese de lipídeos de membrana. Observe que a coenzima A, cuja estrutura está representada na **Figura 3.3**, apresenta um grupamento sulfidrila (SH) que é um sítio reativo. Os grupamentos “acetil” ficam associados à coenzima A por uma ligação tioéster. Por isto, muitas vezes, você obser-

vará que escrevemos *CoASH*, para evidenciar o grupo reativo (átomo de enxofre, “S”). Outras vezes, escrevemos *AcetilS-CoA*, para indicar que a coenzima A está transportando grupamentos acetil e que este está ligado ao enxofre. Observaremos, ao estudar as vias metabólicas, que, para ligarmos a coenzima A a um grupamento acetil, há consumo de energia, a qual fica armazenada na ligação tioéster (veja o destaque na **Figura 3.3**). Por conseguinte, sempre que houver clivagem da ligação tioéster, haverá liberação de energia, ou seja, teremos uma reação exergônica.



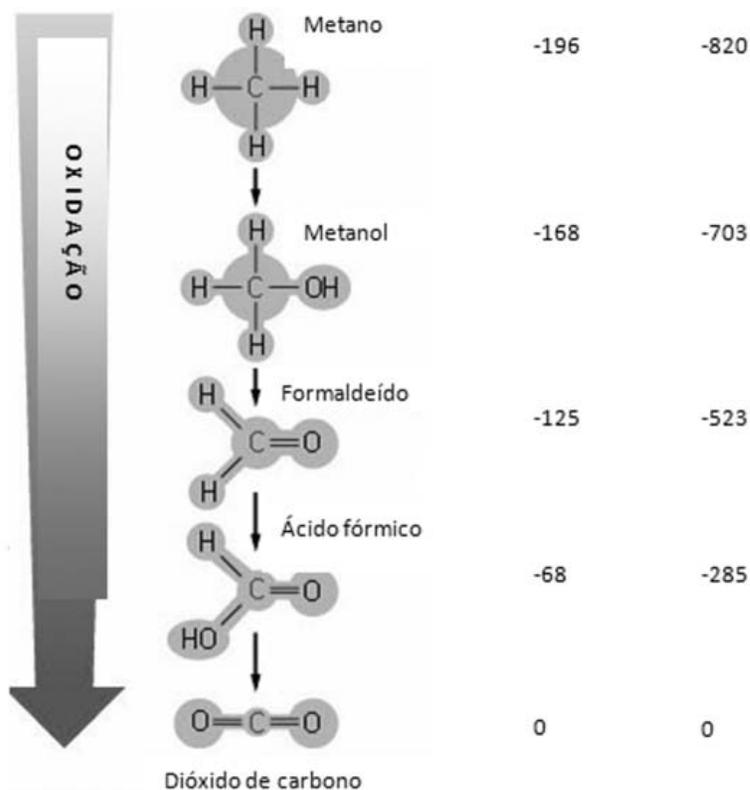
**Figura 3.3:** Estrutura da coenzima A associada ao grupamento acetil.

## Reações químicas comuns durante o metabolismo

Outra característica que podemos usar para classificar as reações químicas do metabolismo são os tipos de eventos que ocorrem nelas. Vamos destacar seis tipos de reações frequentes durante o metabolismo

### Reações de oxidorredução

Nestas reações, precisamos identificar a molécula doadora de elétrons (agente redutor ou componente que sofre oxidação) e a molécula aceptora de elétrons (aquela que sofre redução). Para facilitar esta identificação, observe a **Figura 3.4**:



**Figura 3.4:** Molécula doadora de elétrons (agente redutor ou componente que sofre oxidação) e molécula aceptora de elétrons.

Nela notamos que o átomo de carbono vai perdendo hidrogênios; portanto, vai se oxidando. Podemos então afirmar, na figura apresentada, que o metano ( $\text{CH}_4$ ) é a espécie mais reduzida, ou seja, o principal agente redutor, que possui maior número de elétrons ou prótons; ao passo que o gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) é a molécula mais oxidada, que já não possui nenhum elétron. É por isto que o metano apresenta um potencial de oxidação muito negativo, ou seja, libera mais energia do que a oxidação do formaldeído, ou do ácido fórmico. Por outro lado, o  $\text{CO}_2$  não pode mais se oxidar, apresentando, portanto, um potencial de oxidação igual a zero.

Como você pode observar, a energia de oxidação cai à medida que a molécula se oxida, ou seja, perde elétrons. A energia liberada na oxidação do carbono pode ser utilizada para a síntese de ATP. Este assunto será tratado em pormenores durante as próximas aulas. O importante até aqui é você notar que, quanto menos hidrogenado, mais oxidado está o carbono e menor fica o seu potencial de oxidação.

Observe também, no esquema a seguir, que quando uma molécula é oxidada, obrigatoriamente outra será reduzida. Associando esta informação com a importância dos carreadores, podemos afirmar que, em muitas reações metabólicas, a molécula reagente (substrato) transfere hidrogênios para o carreador. Ela se torna oxidada e o carreador, reduzido. Assim, teremos:



### Reações de ligação

Para que uma ligação química seja formada, necessita-se de energia. Esta energia normalmente vem da clivagem de uma molécula de ATP. Para relembrar destes aspectos, reveja os conceitos de reações acopladas apresentados na Aula 2 desta mesma disciplina. Naquela aula, afirmamos que, para formar uma ligação química entre a glicose e um grupamento fosfato, era necessária energia. Esta energia vinha da clivagem de uma molécula de ATP.

### Reações de isomerização

Isômeros são compostos que apresentam a mesma fórmula molecular, mas apresentam estruturas diferentes. Assim, reações de isomerização são reações onde ocorre um rearranjo de átomos dentro da mesma molécula, para que esta se converta em um substrato, adequado para a reação seguinte. Em diversas vias metabólicas, observaremos reações desta natureza, como, por exemplo, na utilização de monossacarídeos. Você se lembra, da disciplina Bioquímica I, que glicose, manose, frutose e lactose são monossacarídeos com seis carbonos? Imagine que, se para utilizarmos cada um destes componentes, fosse necessário uma via distinta? Nesta disciplina, você aprenderá que, por uma economia metabólica, todos estes monossacarídeos poderão, a partir de um dado momento, após a ação de enzimas do tipo “isomerases”, ser utilizados em uma via comum.

## Reações de transferência de grupos

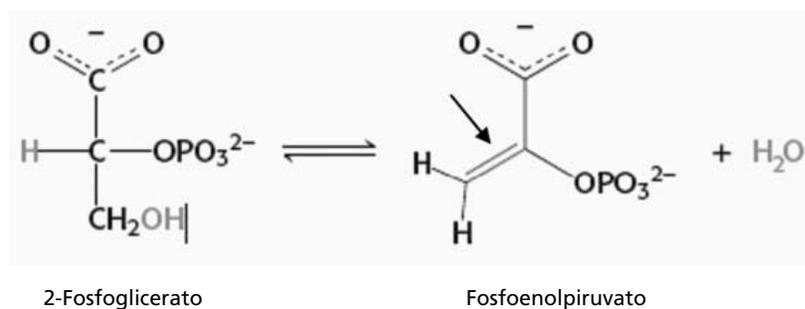
Esta reação apresenta várias finalidades. Como exemplo, podemos citar a transferência de grupo fosfato. O grupo fosforil, normalmente, é transferido de uma molécula de ATP para um substrato, como, por exemplo, para a glicose. Esta reação garante que uma molécula de glicose, após ser transferida da circulação sanguínea para dentro de uma célula, como, por exemplo, para o hepatócito (célula do fígado) permaneça dentro deste órgão, uma vez que compostos fosforilados não são permeáveis através das membranas celulares. Reações de transferência de fosfato são também muito importantes em processos de regulação e de sinalização celular.

## Reações hidrolíticas

Hidrólise são reações de clivagem pela entrada de uma molécula de água. Estas reações são frequentemente empregadas para quebrar moléculas maiores, ou para reutilizar alguns componentes para reações de biossíntese.

## Reações de adição de grupos funcionais em duplas ligações ou remoção de grupos para formar duplas ligações

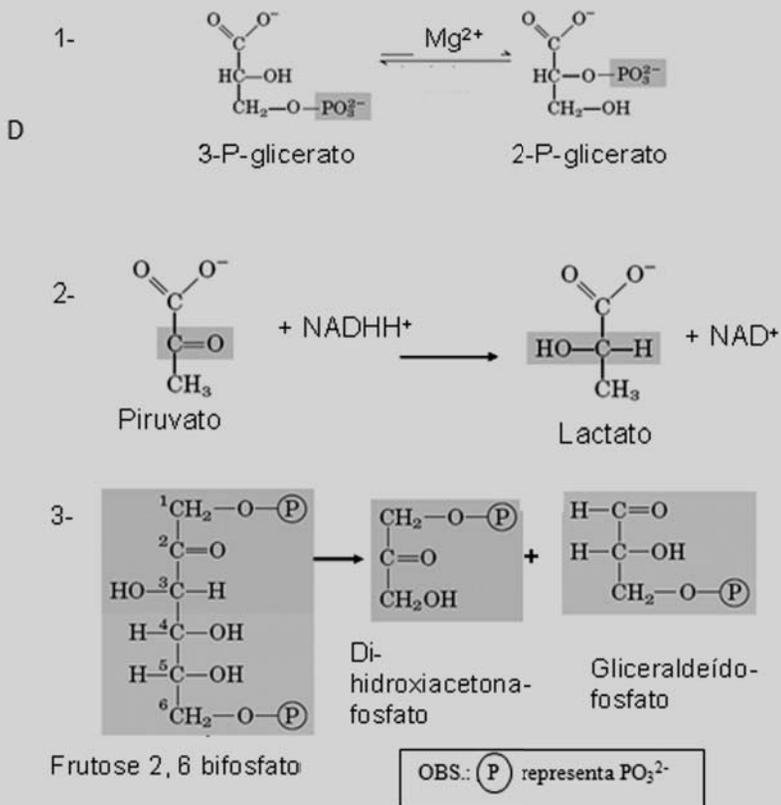
Um exemplo deste tipo de reação, mostrado a seguir, é a formação de um dos compostos mais ricos em energia, utilizado para a produção de ATP – o fosfoenolpiruvato.



**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 2**



3. Observe as três reações e responda as questões que vêm em seguida:

a) Identifique o tipo de reação que ocorre em cada uma delas.

Reação 1: \_\_\_\_\_

Reação 2: \_\_\_\_\_

Reação 3: \_\_\_\_\_

b) Para a reação 2, identifique também os componentes reduzidos e os componentes oxidados.

Componentes reduzidos: \_\_\_\_\_

Componentes oxidados: \_\_\_\_\_

c) Observe a reação 3: Você poderia informar que tipo de reação poderia converter o produto dihidroxiacetona-fosfato em gliceraldeído-fosfato? Vou dar uma dica: conte o número de átomos presentes em cada uma das moléculas.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





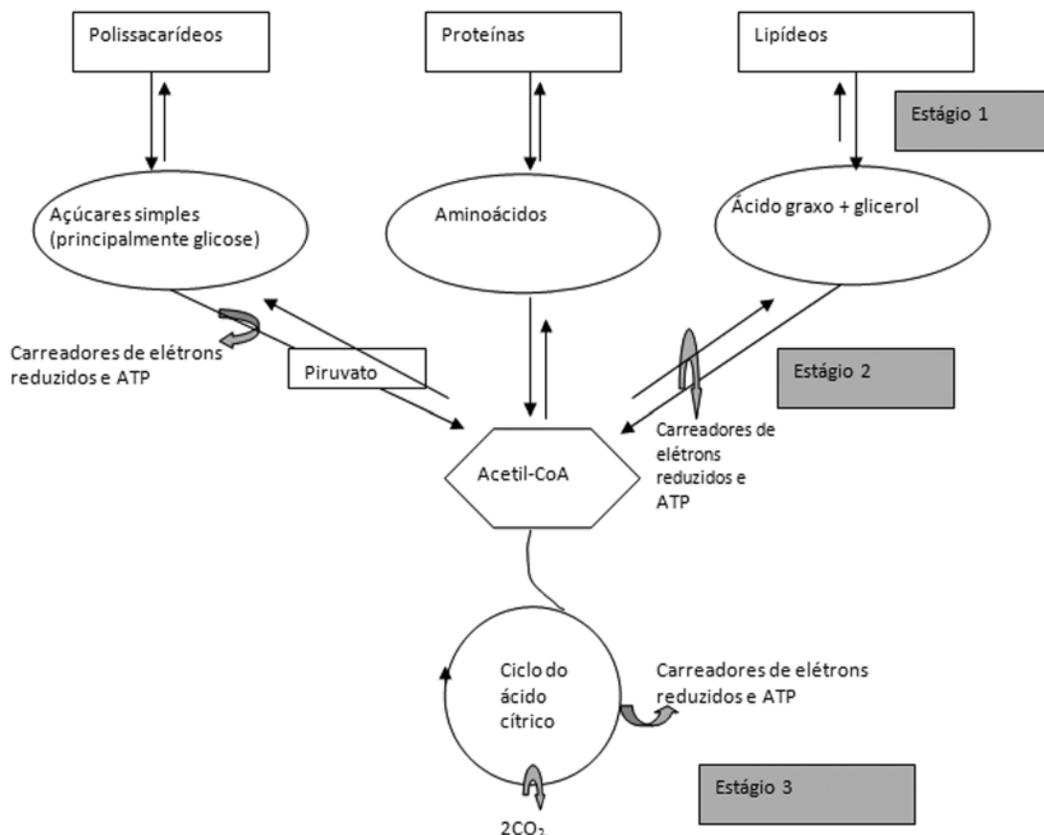
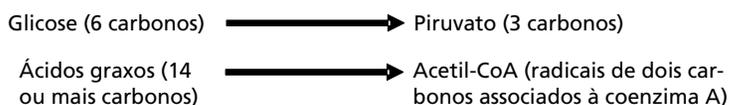


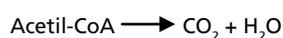
Figura 3.5: Esquema geral dos três estágios do metabolismo.

No nível 1, temos as reações químicas de conversão de metabólitos poliméricos, como: polissacarídeos, lipídeos e proteínas, em seus constituintes monoméricos, como: monossacarídeos, ácidos graxos + glicerol e aminoácidos, respectivamente.

No nível 2 do metabolismo, esses monômeros são quebrados em intermediários simples:



No nível 3, se tratarmos de organismos aeróbicos (aqueles que necessitam de oxigênio para sobreviver), a principal via é o ciclo de Krebs, onde o intermediário acetil-CoA do nível 2 sofre degradação completa, resultando ao final em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O.





**ATIVIDADE**

**Atende ao Objetivo 4**

5. Observe a **Figura 3.5**, verifique as rotas em que cada macromolécula (polissacarídeo, proteína e lipídeo) é degradada. Após esta análise, aponte uma possível vantagem, em termos de economia metabólica, para que a organização do metabolismo ocorra nos três estágios apresentados.

---



---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

*Observamos que os polissacarídeos, as proteínas e os lipídeos, após serem convertidos em seus monômeros constituintes (glicose, aminoácido e ácido graxo + glicerol, respectivamente), são finalmente transformados em acetil-coA. A partir deste ponto, acetil-coA é totalmente degradado em CO<sub>2</sub> no ciclo de Krebs. Assim, ao invés de termos uma via para degradação de cada macromolécula, estas podem ser convertidas em um mesmo catabólito final – o CO<sub>2</sub> –, em uma mesma via, mostrando uma economia metabólica. Se cada macromolécula fosse degradada em uma via diferente, o organismo gastaria muito mais energia ao produzir todas as enzimas necessárias, para que cada tipo de via metabólica acontecesse.*

**ORGANIZAÇÃO DAS VIAS METABÓLICAS**

**Vias metabólicas lineares ou cíclicas**

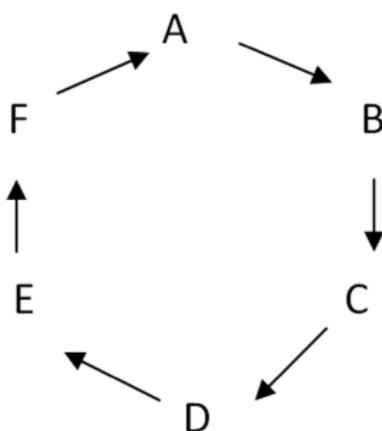
O metabolismo é formado por vias metabólicas que podem ser lineares ou cíclicas.

As vias metabólicas lineares podem ser representadas da seguinte forma:



Seus metabólitos são formados sequencialmente até o produto final (F). Neste caso, o aumento da concentração do substrato (A) ou o aumento de qualquer intermediário (B, C, D ou E) resulta no aumento da concentração do produto (F). Um exemplo de via metabólica linear é a glicólise, a via de degradação da glicose. Esta é a primeira via metabólica que você estudará, em pormenores e será abordada na próxima aula. Nesta via, a glicose é o substrato inicial e o piruvato é o produto final.

Nas vias metabólicas cíclicas, o produto final (F) pode regenerar o substrato inicial (A). Este tipo de via metabólica pode ser representado da seguinte forma:



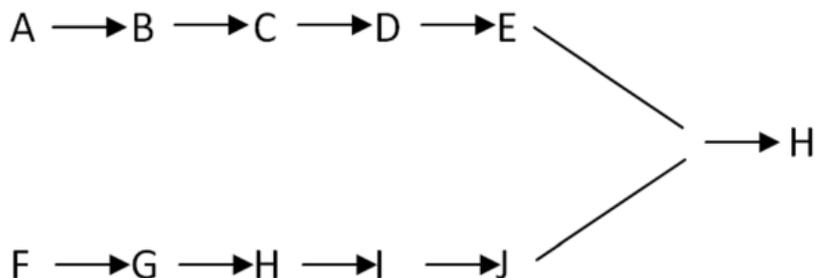
Um exemplo desta via é o ciclo de Krebs.

As vias cíclicas têm particularidades. Ao contrário das vias lineares, o aumento da concentração do substrato (A) não resulta necessariamente no aumento da concentração do produto final (F).

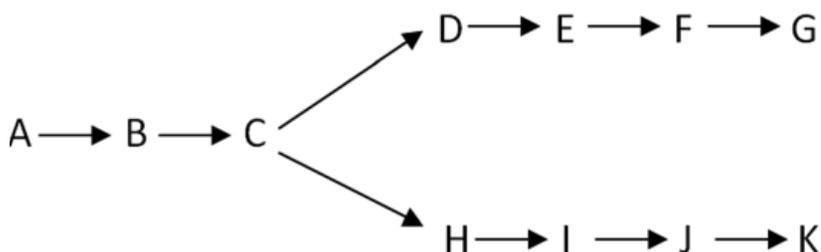
Na verdade, o aumento da concentração de qualquer um dos metabólitos desencadeia ativação ou aumento da velocidade da via como um todo.

### Vias convergentes e vias divergentes

Vias convergentes: no metabolismo, existem pontos de convergência de vias metabólicas diferentes. A molécula acetil-CoA é um desses pontos de convergência (observe a **Figura 3.5**) para as vias metabólicas do polissacarídeo, proteína e lipídeo, por exemplo. Isso significa que várias vias metabólicas têm como produto final acetil-CoA ou, em alguns casos, o produto final da via é convertido nessa molécula. Chamamos então de vias metabólicas convergentes aquelas que têm um produto comum.



Vias metabólicas divergentes: nestas vias, um mesmo substrato pode sofrer reações distintas que vão determinar a rota metabólica daquela molécula.



Vimos anteriormente que qualquer participante de uma reação metabólica, seja ele substrato, intermediário ou produto, é chamado de metabólito; já as moléculas que não podem mais ser utilizadas pelo organismo e, portanto, devem ser eliminadas, são denominadas catabólitos. Assim, no nosso organismo, as moléculas de  $\text{CO}_2$  que eliminamos pela respiração e a molécula de ureia que eliminamos na urina são exemplos de catabólitos.

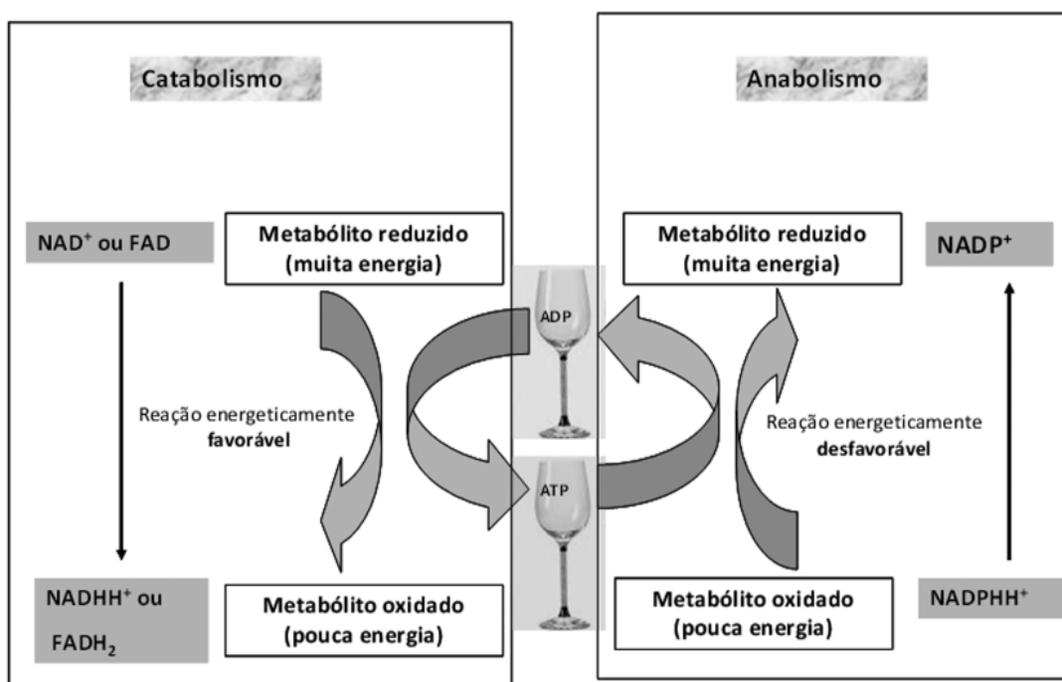
## CATABOLISMO E ANABOLISMO

O metabolismo pode ser dividido ainda em duas principais categorias: anabolismo e catabolismo.

*Anabolismo* – processos que envolvem primariamente a síntese de moléculas orgânicas complexas, como por exemplo, a síntese do glicogênio (uma de nossas reservas energéticas). Esses processos necessitam de energia, que pode ser fornecida por moléculas de ATP. Neste caso, o ATP é convertido em ADP ou AMP.

*Catabolismo* – processos relacionados à degradação de substâncias complexas com concomitante geração de energia, que muitas vezes pode ser armazenada na forma de ATP. A degradação dos lipídeos (triglicérides) armazenados no tecido adiposo faz parte do catabolismo.

Veja um resumo destas informações na **Figura 3.6**. No lado esquerdo da figura, mostramos que no catabolismo ocorrem reações de oxidorredução, onde o substrato (metabólito reduzido) sofre transformações, convertendo-se em metabólitos oxidados com menos energia interna. Ou seja, ocorrem reações energeticamente favoráveis. Para que tais processos aconteçam, observamos a redução dos carreadores (NAD e FAD). Neste processo, temos como saldo líquido a formação de ATP. O inverso acontece no anabolismo (lado direito da figura). Observe que, neste caso, enfatizamos a utilização do  $\text{NADPH.H}^+$ .



**Figura 3.6:** Aspectos gerais do catabolismo e do anabolismo.

A distinção entre catabolismo e anabolismo é arbitrária, especialmente porque muitos substratos das vias anabólicas são formados como intermediários nos processos catabólicos e vice-versa. Por

exemplo, o acetil-coA é produto do catabolismo de várias moléculas e é, ao mesmo tempo, substrato para a síntese dos ácidos graxos. Durante o catabolismo, observamos a oxidação das moléculas e, durante o anabolismo, verificamos redução das moléculas. Relembre que redução é um processo onde ocorre ganho de elétrons e oxidação envolve perda de elétrons. Discutimos amplamente este assunto quando apresentamos os carreadores,  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{FAD}$  e  $\text{NADP}^+$ . Definimos que quando estes carreadores estão associados ao hidrogênio, dizemos que eles estão nas suas formas reduzidas e quando perdem esses hidrogênios, eles estão nas suas formas oxidadas. Na **Figura 3.6**, você pode observar que durante o catabolismo ocorre a redução destas moléculas, ou seja, a transformação de  $\text{NAD}^+$  e  $\text{FAD}$  em  $\text{NADHH}^+$  e  $\text{FADH}_2$ , respectivamente. Por outro lado, no anabolismo ocorre a oxidação de  $\text{NADPHH}^+$  em  $\text{NADP}$ .

Ao contrário da primeira impressão, as vias de síntese e degradação de uma dada molécula não são as mesmas.

Quase sempre os dois caminhos são bastante distintos um do outro. Embora apresentem reações enzimáticas e intermediárias comuns, são vias diferentes por possuírem diferentes enzimas, catalisando pelo menos parte de suas reações.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 5

6. Preencha o quadro resumo a seguir para diferenciar o anabolismo do catabolismo. Neste quadro resumo, não se esqueça de informar se ocorre preferencialmente síntese ou degradação de moléculas, se há formação ou utilização de coenzimas reduzidas, se há necessidade de consumo ou se há liberação de energia. Complemente suas observações, analisando a **Figura 3.6** e identifique se neste esquema podemos associar reações divergentes e reações convergentes com catabolismo ou anabolismo.

Característica	Catabolismo	Anabolismo
Degradação ou síntese		
Carreadores		
Energia		
Divergente ou convergente?		

## RESPOSTA COMENTADA

<b>Característica</b>	<b>Catabolismo</b>	<b>Anabolismo</b>
<i>Degradação ou síntese</i>	<i>Degradação de moléculas</i>	<i>Síntese de moléculas</i>
<i>Carreadores</i>	<i>Entram carreadores oxidados (NAD<sup>+</sup>, FAD ou NADP<sup>+</sup>) e saem carreadores reduzidos.</i>	<i>Entram carreadores reduzidos (normalmente NADPHH<sup>+</sup>) e saem carreadores oxidados.</i>
<i>Energia</i>	<i>Libera energia, a qual normalmente é armazenada na forma de ATP.</i>	<i>Utiliza energia.</i>
<i>Divergente ou convergente?</i>	<i>Conjunto de reações convergentes. Ao avaliarmos a clivagem de polissacarídeos, proteínas e lipídeos, observamos a formação de uma molécula comum, o acetil-coA.</i>	<i>Conjunto de reações divergentes, pois acetil-coA pode, em última análise, ser utilizado para formar diversas moléculas.</i>

## PRINCIPAIS MECANISMOS DE REGULAÇÃO METABÓLICA

Como já mencionado, o metabolismo consiste em um conjunto de reações que precisam ser controladas. O organismo lança mão de diferentes tipos de controle, muitas vezes, regulando a atividade enzimática. Os principais mecanismos de regulação são:

- controle dos níveis das enzimas;
- controle da atividade enzimática;
- compartimento celular, onde ocorre uma determinada via;
- regulação hormonal.

### Controle dos níveis das enzimas

As concentrações das diversas enzimas intracelulares podem ser diferentes; assim, enzimas das vias centrais de produção de energia, como as da via glicolítica devem ser mais abundantes do que as que realizam funções limitadas ou especializadas dentro da célula.

Verificamos ainda que os níveis de uma mesma enzima podem variar em função das necessidades de um determinado momento. Imagine, por exemplo, o que ocorre durante a amamentação: durante este período, os níveis das enzimas envolvidas na síntese da galactose (açúcar do leite) e da caseína (proteína do leite) estão muito aumentados, retornando a níveis basais, quando a produção do leite não é mais necessária.

### Controle da atividade da enzima

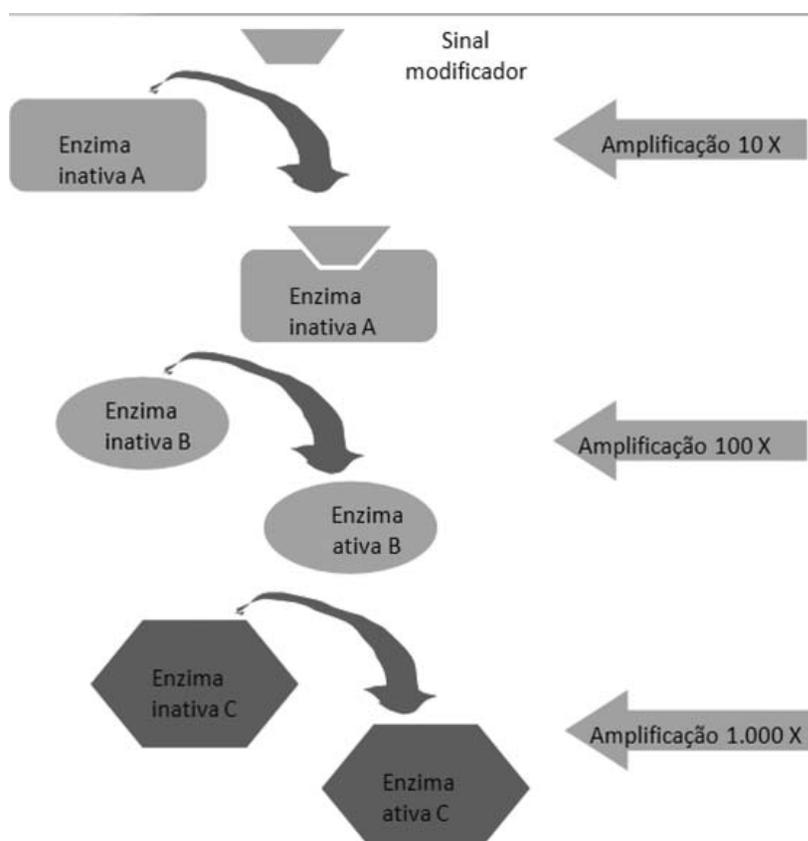
Controlar a atividade das enzimas é um dos mais importantes mecanismos de que a célula lança mão para regular todo o metabolismo. Este mecanismo é tão importante que, muitas vezes, é através dele que definimos se um indivíduo está saudável ou não, visto que alterações nas atividades de muitas enzimas provocam doenças. Basicamente, a atividade de uma enzima pode ser controlada de duas maneiras:

- 1) pela interação com um ligante;
- 2) pela modificação covalente de uma molécula.

Ligantes que controlam a atividade de uma enzima podem ser poliméricos, como por exemplo, interações de uma enzima, que é uma proteína, com um regulador proteico. Neste caso, dizemos que temos uma regulação proteína-proteína. No entanto, nós nos concentraremos nas interações com moléculas de baixo peso molecular, principalmente substratos e efetores alostéricos (veja a aula sobre enzimas, na Bioquímica I). Assim, de um modo geral, quando a concentração de um substrato estiver aumentada dentro de uma célula, a atividade da enzima que utiliza este substrato será aumentada e, uma vez formada a quantidade de produto desejado, mecanismos de inibição desta enzima serão ativados. Muitas vezes, o produto final de uma sequência de reações poderá se associar à primeira enzima da via, inibindo-a. Neste caso, dizemos que foi uma regulação por *feedback*.

Modificações covalentes de uma enzima representam outra forma efetiva de regulação da atividade de uma determinada enzima. Você verá que a adição de um grupamento fosfato (fosforilação) a uma enzima acarretará, para algumas delas, o aumento de sua atividade; no entanto, para outras, a fosforilação poderá acarretar inibição da atividade. Fique atento quando, mais adiante, você for estudar os mecanismos de ativação das enzimas envolvidas na degradação e biossíntese do glicogênio.

Controles através de ligações covalentes normalmente estão associados com regulações em cascata, ou seja, a modificação ativa uma enzima, a qual ativa uma segunda enzima, que pode ativar uma terceira enzima, que finalmente atua sobre um substrato. Na **Figura 3.7**, observamos que cada molécula da primeira enzima ativada pode ativar dez moléculas da segunda enzima, ou seja, uma amplificação do sinal de dez vezes. Cada uma dessas pode ativar dez moléculas da terceira enzima, amplificação do sinal em cem vezes e, por fim, cada uma destas pode ativar dez moléculas da quarta enzima. Teremos no final deste processo uma amplificação de mil vezes do sinal inicial.



**Figura 3.7:** Reações de ativação enzimática em cascata.

## Controle por compartimentalização

Outra estratégia eficiente para regulação das vias metabólicas é a compartimentalização. Em geral, a via de síntese de uma dada molécula ocorre em um compartimento celular, distinto daquele em que ocorre a sua via de degradação, tornando a regulação da via mais fácil. Imagine os casos em que o produto da via catabólica é também o substrato da via de síntese: como a célula decidiria por que caminho seguir? Assim, separar as vias em compartimentos, tais como citosol e mitocôndria, é uma importante estratégia de regulação. Isto é o que acontece, por exemplo, para as vias de degradação e biossíntese de ácidos graxos. Enquanto a degradação ocorre nas mitocôndrias, a via de síntese de ácidos graxos ocorre no citoplasma das mesmas células.

## Regulação hormonal

Sobrepondo e permeando os mecanismos que operam dentro de uma célula estão as mensagens disparadas de outro tecido ou órgão. Tais mensagens são transmitidas por hormônios. Um hormônio é um mensageiro químico, uma substância sintetizada em uma célula especializada que é transportada pela circulação até uma célula-alvo, onde interage com receptores, resultando em mudanças específicas na célula-alvo. Estas mudanças são efetivadas por mecanismos regulatórios, tais como:

- mudanças na atividade de uma enzima em particular;
- mudanças na concentração de uma enzima;
- mudanças na permeabilidade da membrana para um substrato em particular.

A ação dos hormônios será discutida em mais detalhes no último módulo desta disciplina.



### ATIVIDADE

#### Atende ao Objetivo 5

7. Em cada item, observe a via metabólica resumida e identifique o tipo de regulação apresentado.

a) Esta reação é inibida por aumento da concentração de glicose-6-fosfato. Então, o mecanismo de regulação desta reação é do tipo:

\_\_\_\_\_.

b) A síntese e a degradação de glicogênio ocorrem no citosol. A síntese ocorre quando há um aumento dos níveis de glicose, enquanto que a degradação é ativada quando os níveis de glicose caem. O mensageiro químico, insulina, aumenta a síntese do glicogênio, enquanto que outro mensageiro, o glucagon, aumenta a degradação do mesmo. Então, o mecanismo de regulação desta reação é do tipo: \_\_\_\_\_.

#### RESPOSTA COMENTADA

a) *Inibição da atividade enzimática pelo produto da via (regulação por feedback).*

b) *Regulação hormonal.*

### CONCLUSÃO

Concluimos, assim, o nosso material de “Introdução ao metabolismo”. Você deverá, nas próximas aulas, sempre aplicar, ou tentar identificar os momentos nos quais aplicar os conhecimentos adquiridos. Assim, sempre que estudar uma via metabólica, primeiro tente entender qual o objetivo principal daquela via, quais são os mecanismos de regulação, se os substratos estão sendo oxidados ou reduzidos; em paralelo, observe se há participação de coenzimas. Fique atento, também, para a variação energética da reação (Aulas 1 e 2) e se há consumo ou formação de ATP.

## RESUMO

O metabolismo é o conjunto de reações que ocorre dentro da célula, tendo como funções: obter energia química a partir da energia solar oferecida pelo ambiente; converter moléculas de nutrientes (exógenas) em moléculas características do próprio organismo (endógenas); sintetizar e degradar biomoléculas requeridas em funções celulares especializadas. Existem seis tipos reações básicas do metabolismo, que podem ocorrer em qualquer um dos sentidos, dependendo da energia livre padrão, da concentração de reagentes e produtos. O metabolismo pode ser dividido em três estágios: no nível 1, ocorrem as reações de conversão de metabólitos poliméricos em seus constituintes monoméricos; no nível 2, esses monômeros são quebrados em intermediários simples, tais como moléculas de acetil-CoA; no nível 3, essas moléculas são transformadas em catabólitos para excreção. As vias metabólicas podem ser lineares ou cíclicas, convergentes ou divergentes. As reações de degradação, normalmente, são convergentes e estão associadas com liberação de energia, com a formação de coenzimas reduzidas fazendo parte do que denominamos catabolismo. Por outro lado, as reações dependentes de energia e com utilização de coenzimas reduzidas fazem parte do anabolismo. O controle do metabolismo é feito por regulação dos níveis e das atividades das enzimas. Este controle é nortado por regulações alostéricas, por modulações covalentes, por compartimentalização.

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, iniciaremos nossos estudos sobre o metabolismo propriamente dito. Abordaremos a via glicólica, uma via que está presente em micro-organismos e em organismos superiores.

# A glicose e seu potencial energético

*Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa  
de Alencar Petretski / Olga Lima Tavares Machado*

AULA

# 4

## Meta da aula

Apresentar a glicose como molécula central do metabolismo energético celular.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a importância da glicose como substrato oxidável;
2. reconhecer as reações de oxirredução do NAD e sua importância no contexto da glicólise;
3. definir em que compartimento celular e em que situações fisiológicas ocorre a glicólise;
4. identificar as moléculas de piruvato, ATP e NADH como produtos da glicólise.

## Pré-requisitos

Para esta aula, é fundamental que você saiba o que são reações de oxirredução (Aula 3). Também é importante que você reveja a estrutura dos carboidratos, principalmente monossacarídeos, que foram vistos em Bioquímica I (Aula 29).

## GLICÓLISE: COMO UM SIMPLES DOCINHO CAUSA UMA SÉRIE DE REAÇÕES QUÍMICAS NAS NOSSAS CÉLULAS?

Nas aulas anteriores, nós estudamos conceitos gerais importantes sobre o metabolismo celular como, por exemplo, entropia, entalpia, energia livre de Gibbs, catabolismo e anabolismo, e reações de oxirredução. Estes conceitos são fundamentais para esta aula e continuarão a ser até o final da disciplina. Esta aula e as próximas (Aulas 5 e 6) serão dedicadas a uma importante via metabólica, a glicólise, que será a primeira de várias vias metabólicas que veremos na nossa disciplina.

*Não decore as vias, mas tente entender como e por que elas funcionam.*

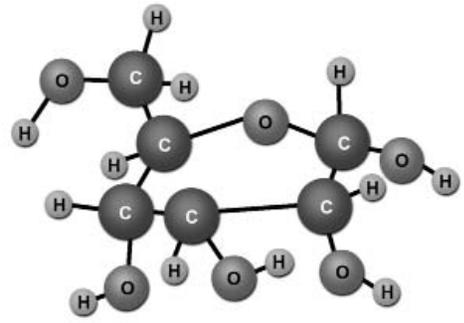
Agora dê uma olhadinha nas delícias desta página. Você sabia que todas estas guloseimas são ricas em carboidratos? Massas e batatas também. Os carboidratos são importantíssimos na nossa alimentação. São eles que fornecem a maior parte da energia de que precisamos para andar, estudar, trabalhar, namorar... Enfim, para viver!

A forma de energia utilizada em todas as nossas atividades é o ATP. E você sabe como estes carboidratos são convertidos em ATP? Por meio de vias metabólicas. A primeira que estudaremos é a glicólise. Vamos a ela?

As imagens ao fundo são exemplos de alimentos que contêm carboidratos, moléculas que fornecem uma significativa porção das necessidades calóricas humanas. Fontes: <http://www.multimedia-stock.com>  
morangos: Media ID 0005781 – Zsuzsanna Kilián; bala: Media ID 0004076; – Wilhei; bolinhos: Media ID 0006326 – Zela; mel: Media ID 0005605 – Zsuzsanna Kilián; macarrão: Media ID 0004240 – TouTouke

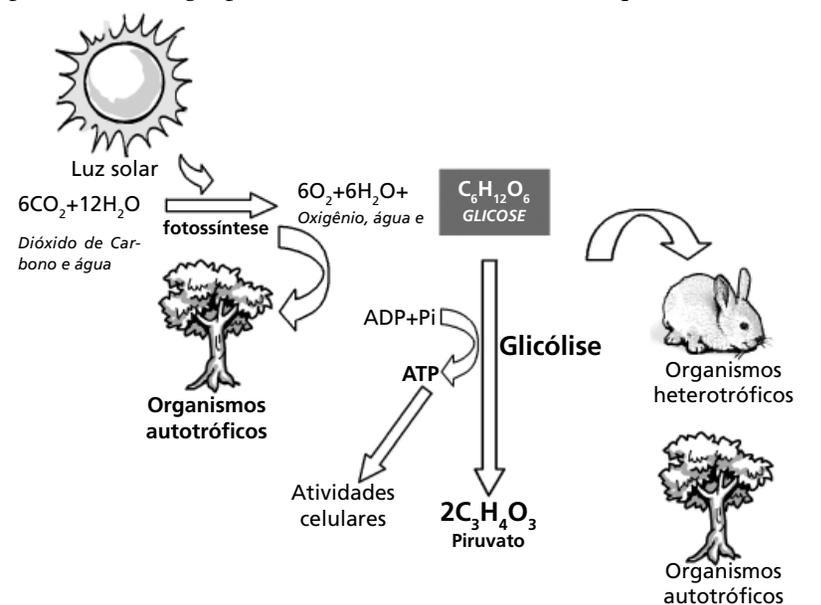
## GLICOSE: A FONTE DE ENERGIA MAIS IMPORTANTE PARA A VIDA

As células obtêm energia de diferentes fontes. Lipídeos, proteínas e carboidratos são as moléculas que nos servem de fonte de energia. Por isso, são chamadas de moléculas combustíveis. Qualquer célula pode usar a glicose (**Figura 4.1**), que é um tipo de carboidrato, como fonte de energia. Além disso, várias células são capazes de atender a todas as suas demandas energéticas usando apenas a glicose. Esse é o caso de hemácias neurônios, células para as quais esse açúcar é imprescindível, por constituir o único substrato que eles são capazes de utilizar para obter energia. Por isso, dizemos que a glicose é o mais importante substrato oxidável.



**Figura 4.1:** Estrutura da molécula de glicose ( $C_6H_{12}O_6$ ) em bola e bastão.  
 Fonte: Adaptado de <http://www.3dchem.com/moremolecules.asp?ID=59&othername=Complex%20Carbohydrates>. Acesse o site e veja a molécula numa visão tridimensional.

Você verá, nas Aulas 12 a 15, que a energia contida nas moléculas oxidáveis, como a glicose, é derivada, em última análise, da energia solar (radiação eletromagnética). A energia solar é transformada em energia química durante a síntese de moléculas orgânicas (principalmente glicose) na fotossíntese realizada pelos **ORGANISMOS AUTOTRÓFICOS**. A energia fica, então, armazenada nas ligações químicas das moléculas de glicose. Os organismos chamados **HETEROTRÓFICOS** são capazes de utilizar tal energia presente nas ligações químicas das moléculas orgânicas para realizar suas atividades celulares. Mas essa utilização não ocorre de forma direta: primeiro a energia precisa ser convertida em ATP (**Esquema 4.1**).



**Esquema 4.1:** Resumo das interrelações metabólicas entre organismos autotróficos e heterotróficos. A energia contida nas moléculas de glicose ( $C_6H_{12}O_6$ ) é derivada da energia solar, que ocorre pelo processo de fotossíntese. Heterotróficos utilizam a energia da glicose para sintetizar ATP. O ATP será, então, utilizado por organismos autotróficos e heterotróficos em suas atividades celulares (trabalho mecânico, osmótico, biossintético) como fonte direta de energia.

**ORGANISMOS AUTOTRÓFICOS OU AUTÓTROFOS**  
 Organismos que obtêm energia da luz solar, ou outra fonte de energia não orgânica, o que lhes possibilita a construção de suas moléculas orgânicas.

**ORGANISMOS HETEROTRÓFICOS OU HETERÓTROFOS**  
 Organismos que obtêm energia pelo consumo de moléculas orgânicas, o seu alimento.

**PROCESSO OXIDATIVO**

Processo de perda de elétrons, usado frequentemente como sinônimo de processo de degradação de moléculas. Em contraposição, temos o processo redutivo, em que existe ganho de elétrons; usado frequentemente como sinônimo de processo de síntese de biomoléculas.

A glicólise, também chamada via glicolítica ou via de Embden-Meyerhoff (Warburg), é uma das vias metabólicas utilizadas pelos organismos para obtenção de energia. Nela, a glicose é oxidada (degradada, quebrada) e, durante esse **PROCESSO OXIDATIVO**, a célula é capaz de utilizar a energia liberada para sintetizar duas moléculas de ATP.

**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 1**

1. Você se lembra da glicose e dos outros carboidratos da Bioquímica I? Para recordar, vamos fazer o seguinte: liste o que você ingeriu de carboidratos na sua alimentação nos dois últimos dias. Use as tabelas dadas para localizar os alimentos e seu teor de carboidratos. Se possível, identifique os diferentes carboidratos, olhando no rótulo da embalagem ou verificando por pesquisa se não houver embalagem (ver *sites* indicados no final da atividade).

Classifique os alimentos da sua lista em:

Alimentos ricos em carboidratos	+++	>10g
Alimentos que contêm carboidratos	++	5-10g
Alimentos pobres em carboidratos	+	0-5g

Para facilitar, a seguir apresentamos uma lista de alimentos com seu teor de carboidratos:

Alimento	Medidas usuais	Quantidade do alimento em g ou ml	Calorias (kcal)	Quantidade de carboidratos em gramas
Abacaxi	fatia média	75	43,65	10,28
Açúcar branco refinado	colher de sopa cheia	30	119,4	29,85
Arroz branco cozido	colher de sopa cheia	25	26,43	6,05
Azeite de oliva (extra)	colher de sopa cheia	8	72	0
Banana-prata crua	unidade média	40	39,64	9,12
Batata cozida sem casca e sem sal (picada)	colher de sopa cheia	30	26,33	6
Bife à milanesa	unidade média	80	229,55	5,97
Bife de boi	unidade média	100	380,05	0

Biscoito recheado	unidade	13	63,38	9
Bolo simples	fatia média	60	212,10	33,12
Caqui	unidade média	110	86,23	20,45
Cenoura amarela cozida (picada)	colher de sopa cheia	40	13	2,56
Cerveja	copo duplo cheio	240	39,36	9,12
Farinha de mandioca	colher de sopa cheia	16	54,72	13,32
Laranja, suco de (fresco)	copo duplo cheio	240	140,16	31,44
Leite condensado	colher de sopa cheia	15	49,13	8,16
Leite de vaca integral pasteurizado	copo duplo cheio	240	146,4	11,76
Linguiça de vaca/porco	gomo	60	235,35	1,62
Macarrão à bolonhesa	colher de arroz cheia	50	62,19	10,22
Margarina	colher de sopa cheia	32	245,39	0,26
Milho cozido	colher de sopa cheia	24	30,06	6,03
Mortadela	fatia média	15	45,93	0,46
Omelete	unidade (1 ovo)	65	104,52	1,43
Pão francês	unidade	50	142,5	27,7
Peixe cozido	filé médio	120	117,48	0
Queijo de minas	fatia média	30	72,9	0
Queijo-prato	fatia média	15	60,45	0,19
Salada de frutas	colher de sopa cheia	38	46,4	10,6
Salpicão de frango	colher de sopa cheia	25	60,91	2,12
Salsicha comum	unidade média	35	116,23	0
Vagem cozida	colher de sopa cheia	20	8,33	1,58

Se você não localizou algum alimento nessa lista, pode obter uma lista mais completa do conteúdo de carboidratos em alimentos consultando o *site* da Sociedade Brasileira de Diabetes:

[http://www.diabetes.org.br/aprendendo/contagem\\_carboidratos/tabeladecontagem.php](http://www.diabetes.org.br/aprendendo/contagem_carboidratos/tabeladecontagem.php)

Consulte também: <http://www.fcf.usp.br/tabela/>

---



---



---



---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

*Esta atividade não tem uma única resposta, pois varia de um aluno para outro e até de uma semana para outra, dependendo da sua alimentação. O importante é associar alimentos com a presença de combustíveis oxidáveis, no nosso caso, a glicose ou outros carboidratos. Vou dar o exemplo do meu almoço de hoje:*

*2 colheres de arroz – 12,10g de carboidratos (CHO) (++++)*

*1 bife à milanesa – 5,97g de carboidratos (++)*

*2 colheres de sopa cheias de cenoura cozida – 5,12g de carboidratos (++)*

*Minha sobremesa – 1 fatia de abacaxi – 10,28g de carboidratos (++++)*

*1 copo de suco de laranja – 31,44g de carboidratos (++++)*

*Total do meu almoço de hoje – 164,91g de carboidratos ingeridos*

*Repare na tabela que são poucos os alimentos que não contêm carboidratos.*

### UM DOCINHO É UMA SÉRIE DE REAÇÕES QUÍMICAS NA CÉLULA. MAS COMO? O QUE RESTA NO FINAL?

Como já falamos, a *via glicolítica* ou *glicólise* é uma via de degradação de glicose. Esta, uma molécula de seis carbonos (**Figura 4.2**), é quebrada parcialmente, produzindo duas moléculas de três carbonos denominadas piruvato (**Esquema 4.2**). A glicólise é um processo oxidativo, ou seja, a glicose é oxidada. Enquanto isso, nesse mesmo processo, duas moléculas de  $\text{NAD}^+$  (**Esquema 4.2**) são reduzidas a duas moléculas de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Veja a estrutura do  $\text{NAD}^+$  e do  $\text{NADH}$  na **Figura 4.3**. Na sua forma oxidada, o NAD tem uma carga positiva, e é representado como  $\text{NAD}^+$ . Ao ser reduzido, o  $\text{NAD}^+$  ganha um elétron, neutralizando essa carga. O NAD pode receber mais dois prótons e um elétron. Um elétron e um próton formam um hidrogênio, e o próton excedente fica na forma de  $\text{H}^+$ , que você vai encontrar sempre associado à estrutura da sua forma reduzida,  $\text{NADH.H}^+$  ou  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Para simplificar, muitas vezes usamos apenas  $\text{NADH}$  para representar a forma reduzida da molécula.

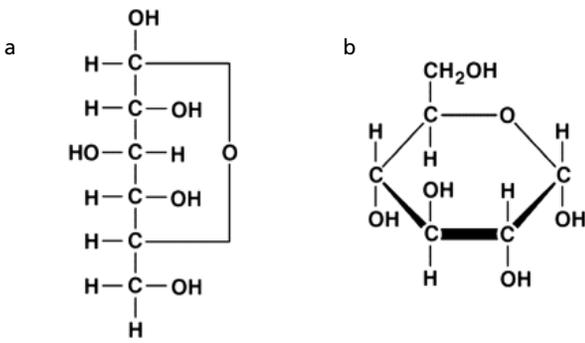
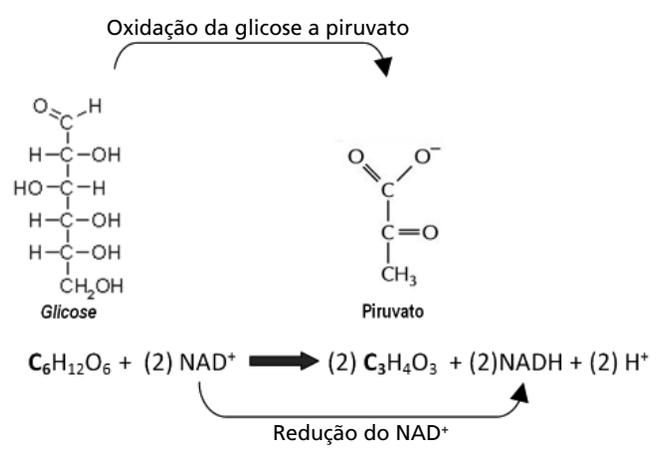


Figura 4.2: Estrutura da molécula de glicose ou  $\alpha$ -D-glicopiranosose: (a) estrutura linear (projeção de Fisher); (b) estrutura cíclica (projeção de Haworth).



Esquema 4.2: Durante a glicólise, a molécula de glicose é oxidada (a piruvato) enquanto a molécula de  $NAD^+$  é reduzida (a  $NADH$ ).

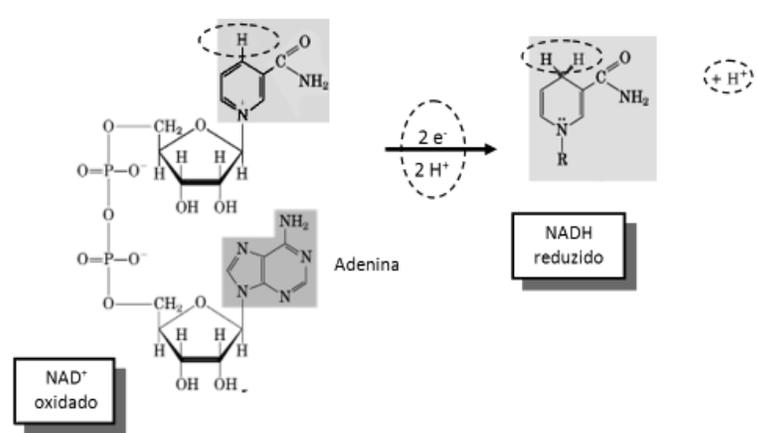


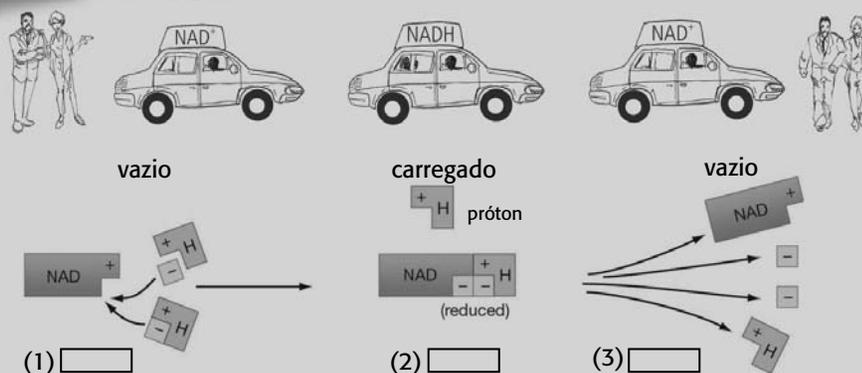
Figura 4.3: Nicotinamida adenina dinucleotídeo – NAD. O NAD pode estar na sua forma oxidada  $NAD^+$  ou na sua forma reduzida  $NADH \cdot H^+$ . Note que na forma reduzida do NAD só mostramos a região da molécula que ganhou elétrons, destacada em cinza. O restante da molécula está representado por um R, que significa radical.  
Fonte: adaptado de <http://marypfliieger.wordpress.com/2009/01/17/midterm1-study-guide/>

**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 2**

2. A figura a seguir representa o NAD e sua capacidade de transportar elétrons e prótons. Escreva *reduzido* ou *oxidado* nas caixas numeradas (1), (2) e (3). Explique a figura, descrevendo o que acontece com o NAD<sup>+</sup> ao ser reduzido. Explique também por que representamos o NAD reduzido como NADH. H<sup>+</sup>.




---



---



---



---



---

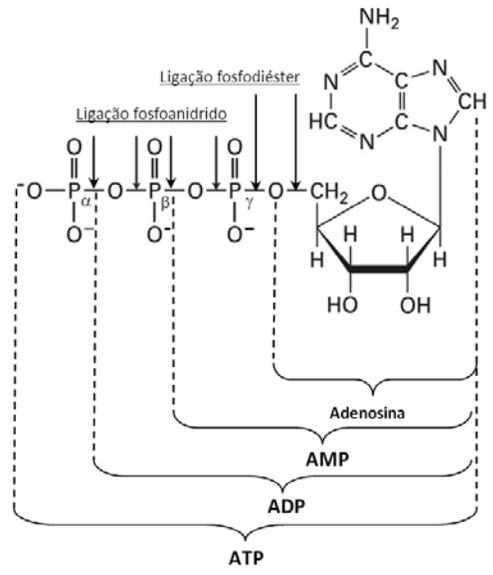
**RESPOSTA COMENTADA**

A figura associa o táxi sendo carregado por passageiros com o NAD sendo carregado de hidrogênios. Também mostra por que representamos o NAD reduzido como NADH.H<sup>+</sup>, por isso preste atenção à figura. Quando o NAD está associado a prótons e elétrons (NADH), ele está na sua forma reduzida. Quando não está associado e, portanto, está "vazio", o NAD está na sua forma oxidada NAD<sup>+</sup>. O táxi carregado de passageiros representa o NAD reduzido (NADH.H<sup>+</sup>), enquanto o táxi vazio representa o NAD na sua forma oxidada (NAD<sup>+</sup>).

**HIDRÓLISE**

Reação de quebra na presença de água. *Hidro* significa água e *lise* significa quebra.

Para que a glicólise ocorra, existem etapas que necessitam de energia (endergônicas) e etapas que liberam energia (exergônicas). Nas etapas endergônicas, a energia requerida é obtida por meio da **HIDRÓLISE** de ATP (Figura 4.4). Assim, a molécula de glicose é preparada para ser quebrada posteriormente. Após essas etapas, sucedem-se reações exergônicas, nas quais as moléculas de ATP são formadas a partir da energia liberada durante o processo oxidativo. O investimento inicial é de duas moléculas de ATP, para que seja possível a síntese de quatro moléculas de ATP nas reações posteriores.



**Figura 4.4:** Adenosina trifosfato – ATP. Repare nas indicações da ligação fosfodiéster entre a adenosina e o fosfato e as ligações fosfoanidrido (ou anidrido fosfóricas) entre fosfatos. Na quebra do ATP, a molécula pode perder um ou dois fosfatos formando ADP (adenosina difosfato) ou AMP (adenosina monofosfato), respectivamente. A energia liberada vem das ligações rompidas. Na síntese de ATP, a energia é guardada nas mesmas ligações fosfoanidrido. O ciclo do ATP você já viu na Aula 2.  
 Fonte: Modificado de <http://www.bio.miami.edu/~cmallery/255/255metab/255metab.htm>

**!** É comum pensarmos que a energia está presente nos fosfatos do ATP. Mas isso não é verdade. Lembre que a *energia está nas ligações químicas*, tanto da molécula de ATP quanto da molécula de glicose. As vias metabólicas trocam essa energia de lugar, rompendo algumas ligações e fazendo outras. A energia contida nas ligações químicas das moléculas de ATP é mais facilmente utilizada nas atividades celulares.



No processo completo, associando-se consumo e formação de ATP, temos um saldo líquido de duas dessas moléculas. Vale ressaltar que, na realidade, conservamos parte da energia liberada no processo oxidativo da glicólise na formação das ligações fosfoanidrido da molécula de ATP (ligações ricas em energia) (Figura 4.4).

Como produtos da glicólise, temos, além de ATP e NADH, duas moléculas de piruvato. O destino desse piruvato depende da presença ou ausência de oxigênio, como veremos mais tarde.



Um dos conceitos que não podem ser esquecidos após esta aula é de que a *glicólise é uma via de obtenção de energia*. A célula quebra glicose para fazer ATP. Cada molécula de glicose quebrada na via glicolítica gera duas moléculas de ATP para a célula. Mais importante do que o que ela investiu é o que ela ganhou no processo! Lembre-se de que o saldo final é positivo. Fique atento nas próximas aulas.

## MAIS ALGUMAS INFORMAÇÕES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A GLICÓLISE

### A glicólise é uma via catabólica

Glicólise é uma palavra composta pelo prefixo *glico*, que significa açúcar, e o sufixo *lise*, que significa quebra. Assim, a glicólise (*glico+lise*) nada mais é do que a via metabólica de quebra da glicose. Essa via usa principalmente glicose como substrato, mas pode usar também outros monossacarídeos como manose, frutose e galactose, para obtenção de energia.

### Todos os organismos vivos fazem glicólise

A glicólise é um via metabólica universal, o que significa que ela pode ser encontrada em todos os organismos vivos com organização celular, seja uma bactéria, um protozoário, uma planta ou um animal multicelular. Todos apresentam as mesmas enzimas, os mesmos intermediários e os mesmos produtos, com algumas pequenas diferenças que iremos analisar mais tarde. A glicólise, que ocorre no citoplasma das células, pode acontecer em **AEROBIOSE** ou em **ANAEROBIOSE**.

#### **AEROBIOSE**

Vida na presença de oxigênio.

#### **ANAEROBIOSE**

Vida na ausência de oxigênio.

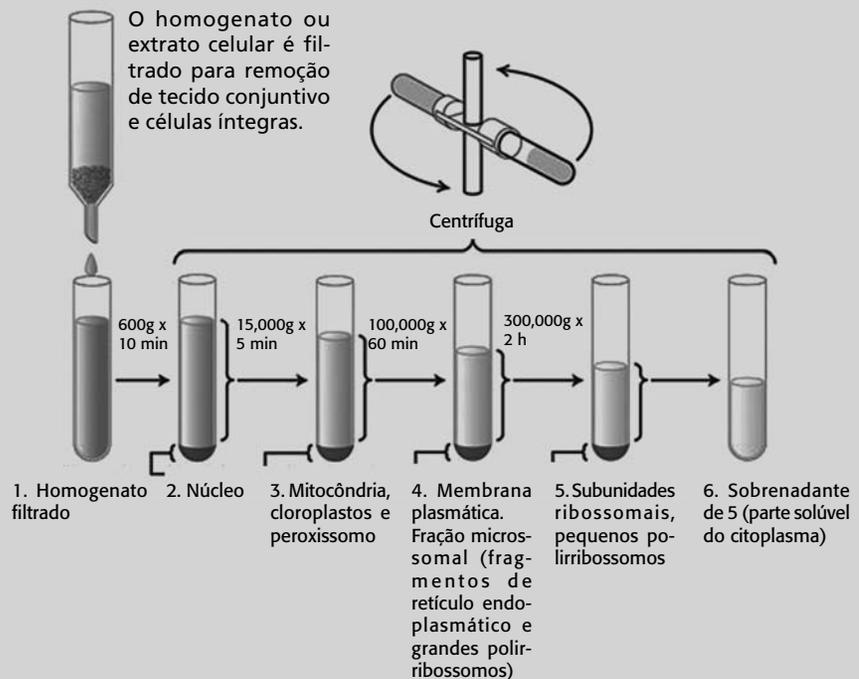
### **ATIVIDADE**



#### **Atende ao Objetivo 3**

3. A técnica conhecida por *fracionamento celular por centrifugação experimental* foi desenvolvida por Albert Claude e Christian De Duve, Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1974. Por meio dessa técnica, foi possível descobrir o compartimento celular em que cada via metabólica ocorre.

A técnica consiste em submeter um extrato celular (1), obtido por rompimento mecânico de um tecido e suas células, a diferentes forças centrífugas. Ao submeter o extrato celular a uma baixa força centrífuga ( $600 \times g$  ou 600 vezes a força da gravidade), obtém-se um sedimento contendo as organelas maiores e mais pesadas, principalmente núcleo (2). Todo o restante da célula continua em suspensão, no que chamamos de sobrenadante. Esse sobrenadante é agora submetido a uma força centrífuga maior ( $15.000 \times g$ ). Desta vez, o material que se sedimenta é constituído de mitocôndrias, cloroplastos e peroxissomas (3). Ao aumentarmos sequencialmente a força centrífuga, poderemos sedimentar componentes celulares menores ainda. Em outras palavras, à medida que a força centrífuga vai aumentando, organelas mais leves vão sendo depositadas no fundo do tubo. O tamanho da organela sedimentada é inversamente proporcional à força centrífuga empregada. Dessa forma, podem ser separados os diferentes compartimentos celulares. O esquema que explica o processo é mostrado a seguir.



Utilizando essa técnica, podemos obter seis frações de um homogenato de fígado segundo a numeração mostrada na figura. Em cada uma das frações, podemos medir a atividade de enzimas de diferentes vias metabólicas e localizar o compartimento celular onde estas ocorrem.

a. Em qual ou em quais dessas seis frações observaríamos atividade das enzimas da glicólise? Por quê?

---

b. Qual a força centrífuga correspondente a essa fração?

---

**RESPOSTA COMENTADA**

a. A fração 6 é onde iremos encontrar a atividade das enzimas da glicólise. Isso porque a glicólise e, conseqüentemente, todas as enzimas desta via são citoplasmáticas. E esta é a fração que contém o citoplasma.

b. 300.000xg.

Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!

### A glicólise é parte da respiração celular

Na presença de oxigênio, as células conseguem extrair o máximo de energia da molécula de glicose, quebrando-a totalmente no processo conhecido como respiração celular. A glicólise é a primeira das três etapas que compõem esse processo. Você verá mais sobre respiração celular nas Aulas 7 a 11.

### Sem a glicólise não teríamos pão, nem cerveja!

A glicólise é a principal via dos processos fermentativos. Ao contrário da respiração celular, que ocorre na presença de oxigênio, a fermentação ocorre na ausência de oxigênio. Assim, na fermentação, a célula conta apenas com a via glicolítica



Fonte: <http://www.multimedia-stock.com/6403>.

para obtenção de energia. Essa é a principal via metabólica que compõe os processos de fermentação de organismos anaeróbicos, como os lactobacilos e as leveduras. Os dois principais exemplos de processos fermentativos são a fermentação alcoólica e a fermentação láctica. A fermentação é um processo utilizado industrialmente na fabricação de vários alimentos, entre eles o pão, o vinho e a cerveja. Importante para nós, não é mesmo? Falaremos mais sobre fermentação na Aula 6.



**Figura 4.5:** Louis Pasteur, cientista francês que introduziu o conceito de vida no universo microscópico.

Fonte: <http://www.ccs-saude.gov.br/revolta/pessoas/pasteur.html>



**Figura 4.6:** Eduard Büchner. Primeiro prêmio Nobel de Química em 1907. (*A influência do oxigênio na fermentação*, publicado em 1885.)

Fonte: [http://www.ebeijing.gov.cn/feature\\_2/Noble\\_Forum\\_2008/Nobel\\_History/nobel\\_Prize\\_Chemistry/t999134.htm](http://www.ebeijing.gov.cn/feature_2/Noble_Forum_2008/Nobel_History/nobel_Prize_Chemistry/t999134.htm)

### Lá vem história

A glicólise foi a primeira via metabólica a ser elucidada e é provavelmente a via mais bem entendida até hoje. Tudo começou com Louis Pasteur, trabalhando para um amigo vinicultor nas imediações de Paris. Esse amigo tinha problemas com a qualidade do vinho produzido. Pasteur mostrou que a fermentação que resultava no vinho era resultado de um processo biológico, relacionado à presença de micro-organismos. Após alguns anos, Sir Eduard Büchner, tentando produzir um xarope para tuberculose, rompeu as células de levedura (os micro-organismos de Pasteur) para interromper o processo fermentativo. Nesse intento, acabou mostrando que, mesmo na ausência da levedura íntegra, ou seja, mesmo na ausência de vida (!), ainda era possível observar a fermentação. Essa descoberta muda completamente a visão de ciência da época e dá início à Bioquímica moderna.

## A glicólise é passagem para outras vias metabólicas

Além de participar da fermentação e da respiração celular, os intermediários da glicólise participam de outras vias metabólicas, como a via das pentoses fosfato, por exemplo (Aula 18 de Bioquímica II). Essa é uma via citoplasmática, mas fornece moléculas para vias que ocorrem também em outras organelas.

## CONCLUSÃO

A glicólise é uma via metabólica central. Por isso, escolhemos a glicólise como a primeira via metabólica a ser estudada na nossa disciplina. Os conceitos explorados aqui não devem se perder, pois serão essenciais em outros momentos da Bioquímica II. Fiquem atentos às nossas chamadas que identificarão conceitos fundamentais e pontos que não podem ser esquecidos!

## RESUMO

Nesta aula, você viu que a glicose é o principal produto oxidável na maior parte dos organismos vivos. Esses organismos extraem dessa molécula a energia necessária às suas atividades. Isso ocorre tanto na presença quanto na ausência de oxigênio. A glicólise é uma via universal que pode ser passagem para outras vias metabólicas, pois seus intermediários podem participar de vários processos celulares. A glicólise é, portanto, uma importante via catabólica que usa a glicose como substrato, quebrando-a parcialmente e gerando duas moléculas de piruvato, o produto final da glicólise. Durante esse processo são sintetizadas duas moléculas de ATP e são reduzidas duas moléculas de  $\text{NAD}^+$ , originando  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, nós detalharemos a via glicolítica, cada intermediário, cada enzima, cada uma das reações que compõem essa via metabólica. Você quer saber exatamente o que o bolinho que você comeu no início da aula vai virar? Não perca, então, a próxima aula!

# Glicólise: como obter energia a partir da glicose?

*Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marilvia Dansa  
de Alencar Petretski / Olga Lima Tavares Machado*

AULA

5

## Meta da aula

Mostrar como acontece a quebra parcial da molécula de glicose.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. identificar as enzimas da via glicolítica, sua atividade catalítica e a afinidade por seus substratos;
2. descrever as reações químicas que compõem a via glicolítica e suas particularidades cinéticas e termodinâmicas;
3. identificar a estrutura dos intermediários da via glicolítica e suas características moleculares;
4. reconhecer as moléculas de alta energia sintetizadas na glicólise;
5. avaliar o significado biológico da via glicolítica.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental ter claro o conceito de oxidação e redução (Aula 3) e ser capaz de reconhecer a estrutura de carboidratos (Aula 29, Bioquímica I).



Mike Hughes

**Figura 5.1:** Sacarose, aquele açúcar que usamos em doces e no cafezinho, é um dissacarídeo composto de glicose e frutose, dois substratos da via glicolítica.

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/545234>

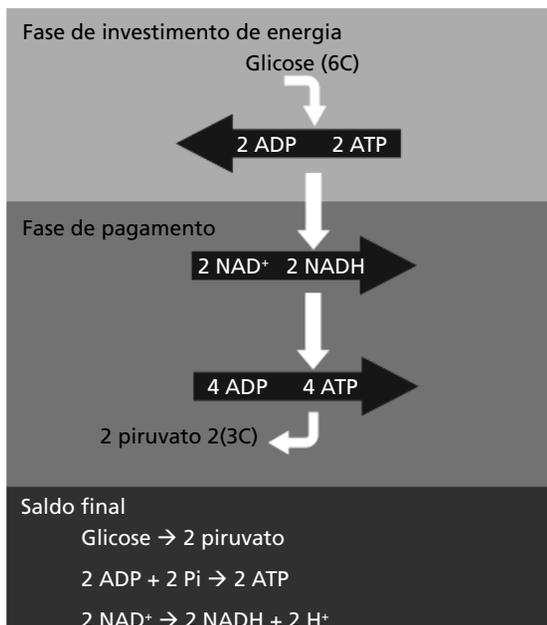
## QUEBRAR GLICOSE SIGNIFICA SINTETIZAR ATP

Na última aula, vocês viram que a glicose é o principal substrato oxidável para a maior parte dos seres vivos. Viram também que a glicólise é uma via universal que ocorre no citoplasma das células. Falamos, ainda, que a degradação da glicose tem por objetivo extrair energia dessa molécula e armazenar essa energia em ATP. Portanto, da próxima vez que estiver comendo alimentos que contenham glicose (ou qualquer um dos carboidratos utilizados na via glicolítica), lembre-se de que fazemos isso para fornecer ATP para nossas atividades celulares.

Nesta aula, vamos estudar a glicólise com mais detalhe, identificando cada uma das suas reações e as enzimas que as catalisam isoladamente. Não tente decorá-las. Entenda o que acontece com a molécula de glicose durante sua oxidação e em que momentos a célula usa a energia liberada nesse processo para sintetizar compostos ricos em energia, como o ATP.

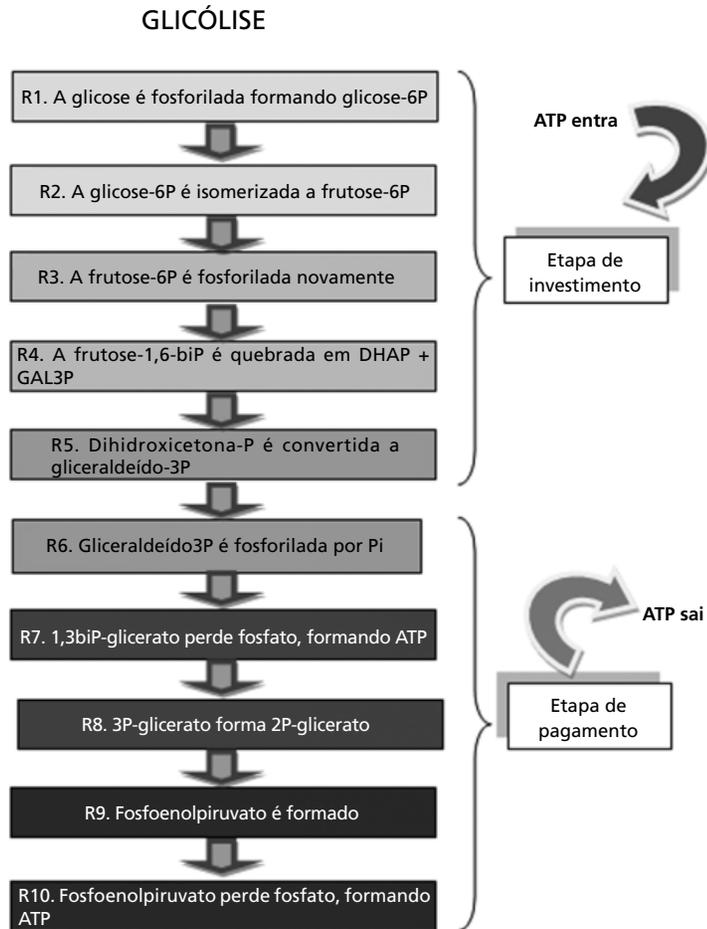
## A CÉLULA EMPRESTA ENERGIA PARA A GLICÓLISE ACONTECER E DEPOIS RECEBE ESSA ENERGIA EM DOBRO

A via glicolítica pode ser vista de várias maneiras. Aqui, vamos dividi-la em duas etapas para facilitar o entendimento da dinâmica dessa via (**Figura 5.2**). A primeira etapa da glicólise tem o nome de etapa de ativação. Ela também pode ser chamada de etapa preparatória, etapa de investimento de energia ou etapa endergônica. A segunda etapa denomina-se etapa de pagamento, etapa de síntese de ATP ou etapa exergônica. A ideia de dividir a glicólise em etapas (investimento e pagamento) é mostrar que a célula prepara a molécula de glicose na primeira fase para ser reconhecida e utilizada na segunda etapa. Sem isso, a glicose pode seguir outros caminhos metabólicos e não cumprir a função primordial da via glicolítica, a de sintetizar ATP. Esse objetivo da via só é alcançado na segunda fase, quando de fato a via sintetiza seu produto mais importante, o ATP. Vamos saber como isso acontece? Então, vamos lá.



**Figura 5.2:** A glicólise pode ser dividida em etapa de investimento e etapa de pagamento. Na primeira fase, a célula usa duas moléculas de ATP e na segunda fase ela sintetiza quatro moléculas de ATP. Saldo final = 2 moléculas de ATP para cada glicose utilizada na via.

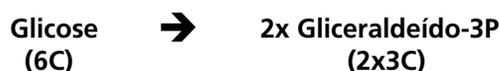
A glicólise é composta de dez reações químicas catalisadas por dez enzimas específicas. A primeira etapa (ativação) é composta de cinco reações. E a segunda etapa (pagamento), pelas cinco reações restantes. As etapas da via glicolítica são mostradas na **Figura 5.3**. Cada reação química da glicólise precisa de um “empurrãozinho” para acontecer. Quem dá esse “empurrãozinho” são as enzimas (ver Bioquímica I para lembrar o que são enzimas). Nós também vamos falar delas.



**Figura 5.3:** Esquema mostrando a sequência de eventos que ocorrem na via glicolítica. R significa reação. As reações estão numeradas de R1 a R10. Na etapa de investimento, a célula empresta ATP. Na fase de pagamento, a célula paga o ATP investido com “juros” para a célula.

### ETAPA DE INVESTIMENTO DA GLICÓLISE: A CÉLULA EMPRESTA ENERGIA

Na primeira etapa da glicólise, encontramos cinco reações que culminam com a transformação da glicose em duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato (gliceraldeído-3P) (Esquema 5.1). Você se lembra (Bioquímica I) de que o gliceraldeído é a menor aldose que existe? Essa molécula tem três carbonos e, portanto, é na primeira etapa da glicólise que ocorre a quebra da molécula de glicose.



**Esquema 5.1:** Primeira fase da glicólise ou fase de investimento de energia. Nessa fase, a molécula de glicose, que tem 6 carbonos, é quebrada em duas moléculas de gliceraldeído-3P, que tem 3 carbonos cada uma.

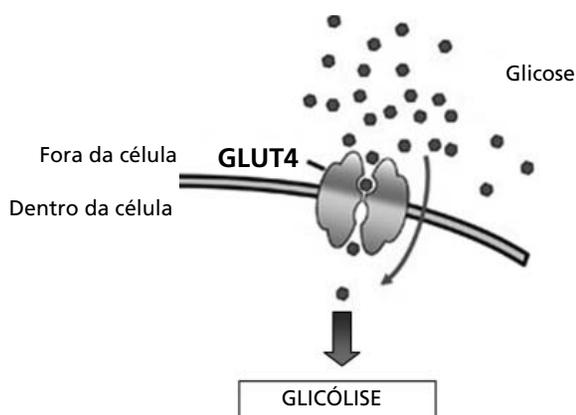


É muito comum o estudante confundir os termos químicos que utilizamos em Bioquímica. Um dos erros mais comuns é achar que gliceraldeído 3-fosfato é uma molécula de gliceraldeído com três grupos fosfato, ou que frutose 6-fosfato é uma frutose com seis grupos fosfato. Não esqueça! Os números indicam a posição do fosfato na molécula. Portanto, gliceraldeído 3-fosfato é um gliceraldeído com um grupo fosfato no carbono 3. Frutose 1,6-bifosfato é uma molécula de frutose com dois grupos fosfato ligados. Um dos grupos fosfato está ligado no carbono 1 da frutose e o outro grupo fosfato está ligado no carbono 6 da frutose, e assim por diante. Procure nos livros de Bioquímica da biblioteca do seu polo e desenhe a molécula de gliceraldeído e a molécula de gliceraldeído-3-fosfato. Faça o mesmo sempre que tiver dúvida sobre a estrutura da molécula. Observe com calma e atenção. Se tiver alguma dúvida, não demore a procurar ajuda.



### A primeira reação da via (R1): a glicose é fosforilada

A glicose que ingerimos durante a alimentação é absorvida pelas células do nosso epitélio intestinal e, de lá, é enviada para as outras células do corpo pela corrente sanguínea. A entrada da glicose nas células acontece por um sistema de transporte conhecido por você, o transporte passivo (ver Biologia Celular, Aula 11). A glicose é transportada a favor do gradiente de concentração, sem gasto de energia, graças à presença de uma proteína carreadora específica, chamada GLUT (Figura 5.4).



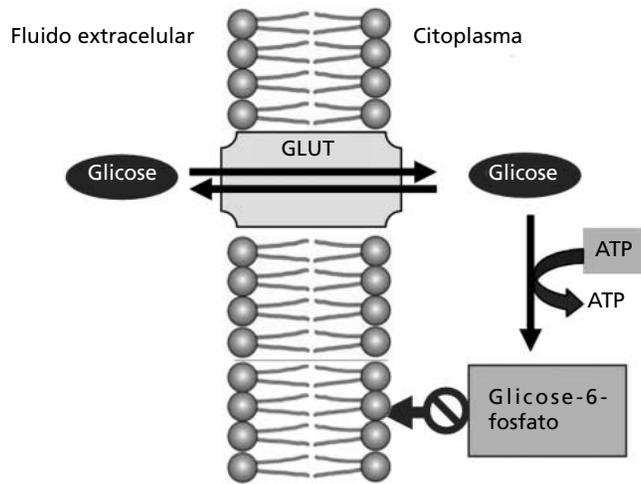
**Figura 5.4:** O transporte de glicose: a glicose entra na célula através de uma proteína específica, cujo nome é GLUT4. A quantidade de GLUT4 é que determina a quantidade de glicose que vai entrar na célula.

Fonte: Adaptado de [http://www.betacell.org/documents/managed/article\\_panel\\_images/insulin-receptor-GLUT4\\_w500.jpg](http://www.betacell.org/documents/managed/article_panel_images/insulin-receptor-GLUT4_w500.jpg)

**FOSFORILAÇÃO**

Reação de adição de um fosfato a uma molécula. Na glicólise, você verá várias reações de fosforilação de diferentes substratos.

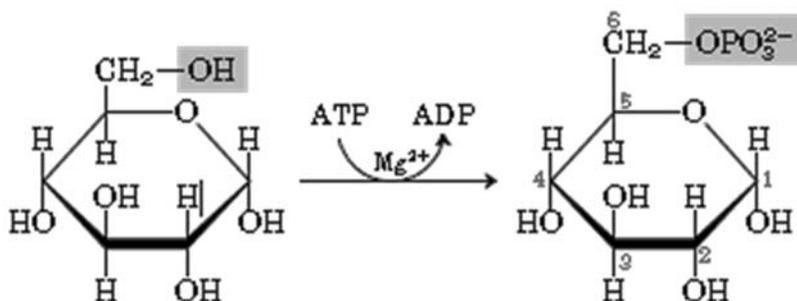
Após entrar na célula, a glicose é imediatamente **FOSFORILADA** no carbono 6, tornando-se glicose-6-fosfato (glicose-6P ou G6P). Essa é uma reação irreversível, pois seu  $\Delta G$  é bastante negativo. A fosforilação da glicose é a primeira reação da via glicolítica (**Esquema 5.2**) e uma das mais importantes dessa via. Quem fornece o fosfato para essa reação é o ATP, que é hidrolisado a adenosina di fosfato (ADP). O ATP não está sozinho nessa reação: ele forma um complexo com o  $Mg^{++}$  (magnésio), formando ATP- $Mg^{++}$ . A fosforilação da glicose impede que ela retorne pelo mesmo transportador, quando os níveis de glicose na célula são maiores que na corrente sanguínea. Isso ocorre porque GLUT não é capaz de transportar glicose-6P (**Figura 5.5**).



**Figura 5.5:** A glicose é mantida na célula por sua fosforilação a glicose-6P. Quando a glicose recebe um fosfato, não pode sair da célula. Assim, a célula garante que a glicose ficará dentro dela.

A reação de fosforilação da glicose é catalisada pela enzima chamada hexoquinase na maior parte dos tecidos. Apenas no fígado, em vez da hexoquinase, é a glicocinase que catalisa a mesma reação. A interação da enzima com seu substrato é um exemplo do mecanismo de encaixe induzido (esse mecanismo você viu em Bioquímica I e pode relembrar no boxe explicativo).

Reação 1:



**Esquema 5.2:** A primeira reação da via glicolítica é a fosforilação da glicose no carbono 6, formando glicose-6-fosfato (G6P). Essa reação é catalisada pela enzima hexoquinase.  $\Delta G^\circ = -16,7 \text{ kJ/mol}$ .

**Mecanismo do encaixe induzido**

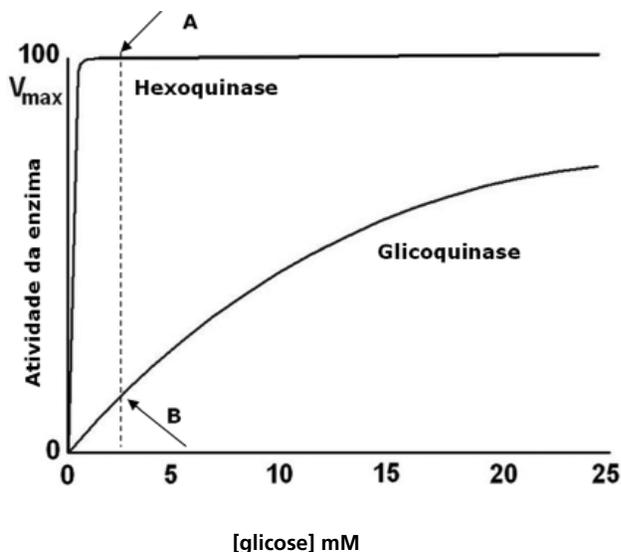
(a) aberto                      (b) fechado                      (b) fechado

**MUDANÇA CONFORMACIONAL** da enzima hexoquinase induzida pela ligação do substrato (glicose). Em (a), a enzima está na sua forma inativa, sem o substrato ligado. Em (b), a ligação da glicose induz uma reorientação dos resíduos de aminoácidos do sítio catalítico, que leva a enzima à sua forma ativa, possibilitando a ligação do ATP e a catálise (c). Esse mecanismo é conhecido como encaixe induzido. Para ver uma animação desse processo, acesse: [http://www.chem.ucsb.edu/~molvisual/ABLE/induced\\_fit/index.html](http://www.chem.ucsb.edu/~molvisual/ABLE/induced_fit/index.html)  
Ao entrar na página, vá até a figura 2 – Induced Fit Movie.

**MUDANÇA CONFORMACIONAL**

Este é um termo usado para falar de mudanças na estrutura tridimensional de uma proteína.

As enzimas hexoquinase e glicoquinase apresentam diferenças marcantes que determinam um comportamento diferenciado entre os tecidos que as contêm. Essa diferença está na afinidade das duas enzimas pelo seu substrato, glicose. A hexoquinase tem um  $K_m$  para glicose de 0,1 mM, enquanto a glicoquinase tem um  $K_m$  de 10 mM (**Figura 5.6**). Isso quer dizer que a hexoquinase tem uma afinidade maior pela glicose que a glicoquinase.



**Figura 5.6:** Atividade das enzimas glicoquinase e hexoquinase em função da concentração do substrato ([glicose]). Observe a linha tracejada. Para uma mesma concentração de glicose, a enzima hexoquinase tem uma atividade bem maior que a glicoquinase. Em outras palavras, o ponto A indica maior atividade enzimática da hexoquinase do que a glicoquinase (ponto B) para a mesma concentração de substrato (aproximadamente 2,5 mM).



Fique atento ao conceito de  $K_m$ , ou constante de Michaelis-Menten, que você estudou em Bioquímica I. Esse é um conceito que utilizaremos bastante na Bioquímica II. O  $K_m$  de uma enzima por seu substrato é definido como a concentração de substrato necessária para que uma enzima atinja a metade da sua velocidade máxima ( $V_{1/2max}$ ). O  $K_m$  representa, portanto, a afinidade da enzima por seu substrato: quanto maior o  $K_m$ , menor a afinidade. E vice-versa.

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 1**

1. Já falamos sobre o  $K_m$  da hexoquinase (0,1 mM) e da glicoquinase (10mM) por seu substrato, a glicose. E já sabemos que o  $K_m$  é inversamente proporcional à afinidade da enzima pelo substrato (quanto maior o  $K_m$ , menor a afinidade da enzima pelo substrato e vice-versa). Sabendo que, normalmente, a concentração de glicose na corrente sanguínea é 4mM, discuta qual das duas enzimas funciona sempre em sua velocidade máxima. Diga também qual delas só funciona bem em altas concentrações de glicose.

---



---



---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

*A hexoquinase tem um  $K_m$  menor e, portanto, uma afinidade maior pela glicose. A concentração de glicose no sangue normalmente é maior que o  $K_m$  da hexoquinase. Isso significa que, nessas condições, a hexoquinase trabalhará a maior parte do tempo em sua velocidade máxima ou próximo a isso.*

*Já a glicoquinase tem um  $K_m$  muito alto. Isso significa que, para que a glicoquinase atinja a metade da sua velocidade máxima, a concentração de glicose precisa atingir 10 mM, uma concentração bastante elevada. Isso significa que a glicoquinase normalmente trabalha em uma velocidade muito baixa e só em condições de alta concentração de glicose no sangue ela trabalha bem.*

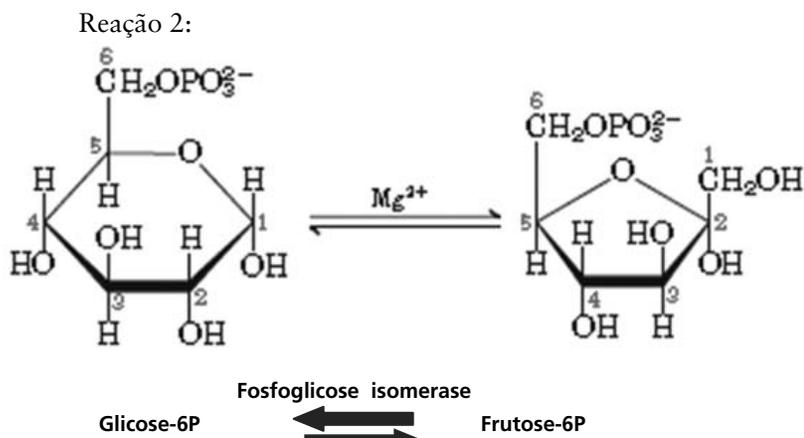
*Pense nas consequências disso para os tecidos... O fígado é, portanto, um tecido generoso e altruísta, pois em baixas concentrações de glicose, sua enzima (a glicoquinase) trabalha em velocidade baixa, deixando a glicose para os outros tecidos.*

**A segunda reação da via (R2): a glicose sofre isomerização**

Você se lembra de que na primeira reação da glicólise, a glicose foi fosforilada e passou a ser denominada glicose-6P? Então, agora veremos o que acontece com a glicose-6P.

A reação 2 da glicólise é uma reação de isomerização que transforma a glicose-6P em frutose-6-fosfato (frutose-6P ou F6P) (Esquema 5.3).

A enzima que catalisa essa reação é a fosfoglicose-isomerase, uma enzima dimérica. Cada monômero contém dois domínios de tamanhos diferentes. O sítio ativo é formado pela associação das duas subunidades.



**Esquema 5.3:** A segunda reação da via glicolítica é a isomerização da glicose-6P em frutose-6P. Essa reação é catalisada pela enzima fosfoglicose-isomerase ou fosfohexose-isomerase.  $\Delta G^{\circ} = 1,7$  kJ/mol.

### A terceira reação da via (R3): a frutose-6P é fosforilada

A terceira reação da via glicolítica é a mais importante porque ela é o principal ponto de regulação da glicólise, que será visto mais detalhadamente na próxima aula. Nessa reação, a frutose-6P será fosforilada novamente e receberá o fosfato no carbono 1, formando frutose-1,6-bifosfato (frutose-1,6-biP, F1,6biP ou FBP).

Essa reação é catalisada pela enzima fosfofrutoquinase ou PFK1 (Esquema 5.4). Essa é a segunda reação irreversível da via. Seu  $\Delta G^{\circ}$  mostra que nessa reação existe uma considerável liberação de energia.

A PFK é tanto uma **ENZIMA ALOSTÉRICA** quanto uma **ENZIMA INDUZÍVEL**, cuja atividade é considerada o principal ponto de regulação da velocidade da via glicolítica. Esse é o motivo pelo qual a PFK1 é considerada uma das enzimas mais importantes da glicólise. Na próxima aula, cujo tema é especificamente a regulação da glicólise, você verá como a PFK1 é regulada e como ela determina, em última análise, a velocidade de toda a via.

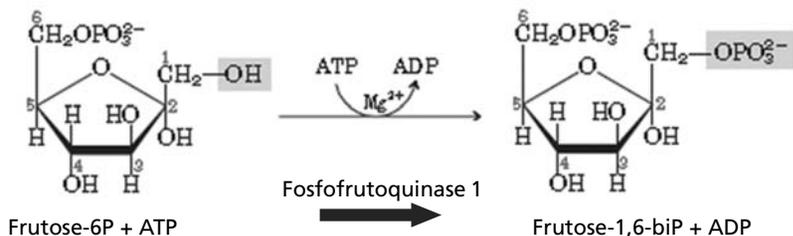
#### ENZIMA ALOSTÉRICA

Enzima que apresenta, além do sítio catalítico, um outro sítio chamado sítio regulador ou alostérico. É nele que os reguladores alostéricos se ligam controlando a atividade da enzima, ativando-a ou inibindo-a. Para relembrar outros exemplos de enzima alostérica, veja as aulas de enzimas da Bioquímica I.

#### ENZIMA INDUZÍVEL

Enzima cuja síntese pode ser aumentada (induzida) em uma determinada situação metabólica. Em contraposição, é utilizado o termo enzima constitutiva para enzimas cujo nível é constante e que são produzidas independentemente da situação metabólica. Para relembrar outros exemplos de enzimas induzíveis e de enzimas constitutivas, veja as aulas de enzimas da Bioquímica I.

Reação 3:



**Esquema 5.4:** A terceira reação da via glicolítica é uma nova fosforilação que converte a frutose-6P em frutose-1,6-bifosfato. Essa reação é catalisada pela enzima fosfofrutoquinase 1 (PFK1).  $\Delta G^\circ = -10$

Note que esta é a segunda reação da via em que uma molécula de ATP é utilizada em uma reação de fosforilação. Pode parecer contraditório que uma via de síntese de ATP gaste duas moléculas de ATP inicialmente. Não se preocupe! Como já dissemos anteriormente, pense nisso como um empréstimo. É um investimento que a célula faz para preparar a molécula de glicose para ser quebrada. Em etapas posteriores, esse investimento será devolvido à célula em quantidade dobrada.

**ATIVIDADE**



**Atende aos Objetivos 1 e 2**

2.a. Sobre a enzima fosfofrutoquinase (PFK1), responda por que a reação 3 da glicólise é irreversível? Comente, utilizando as informações dadas no texto.

---

2.b. Associe o nome da enzima à reação que ela catalisa.

---

**RESPOSTAS COMENTADAS**

2.a. A terceira reação da glicólise é a conversão de frutose-6P em frutose-1,6-biP, uma reação de fosforilação. Esta é uma das três reações irreversíveis da glicólise. Essa irreversibilidade é resultado do  $\Delta G$  da reação, muito negativo (-18,8 kJ/mol no eritrócito).

2.b. A fosfofrutoquinase catalisa esta reação. Seu nome indica que uma fosfofrutose (frutose-6P) é fosforilada. As reações de fosforilação são sempre catalisadas por enzimas do grupo das quinases.

2.b. A fosfofrutoquinase catalisa esta reação. Seu nome indica que uma fosfofrutose (frutose-6P) é fosforilada. As reações de fosforilação são sempre catalisadas por enzimas do grupo das quinases.

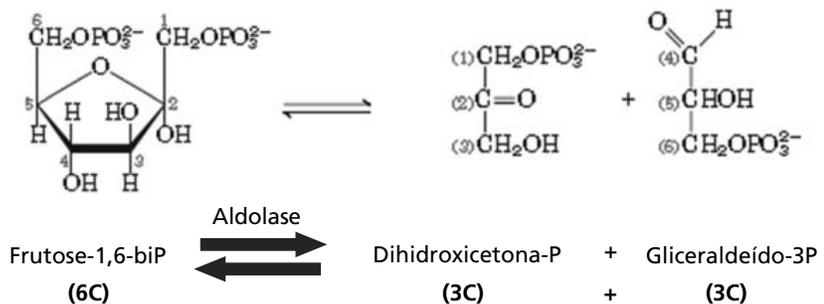
### A quarta reação da via (R4): a frutose-1,6-biP (6C) é quebrada em duas moléculas de 3 carbonos

Até este momento da glicólise, a glicose só estava ganhando energia ao ser fosforilada. Agora ela ficou pronta para ser quebrada, gerando duas moléculas menores. É nessa reação (R4) que a molécula de 6 carbonos (6C) finalmente é quebrada, gerando duas moléculas de 3 carbonos (3C). A clivagem da molécula de frutose-1,6-biP gera o gliceraldeído-3-fosfato (ou G3P) e a dihidroxicetona-P (ou DHCP), um **ALDOL**. Por isso, o nome da enzima é aldolase. Lembre sempre que o nome das enzimas está diretamente relacionado à ação catalítica dela.

#### ALDOL

Molécula que tem um grupo aldeído (C=O) e um grupamento hidroxila (OH).

Reação 4:

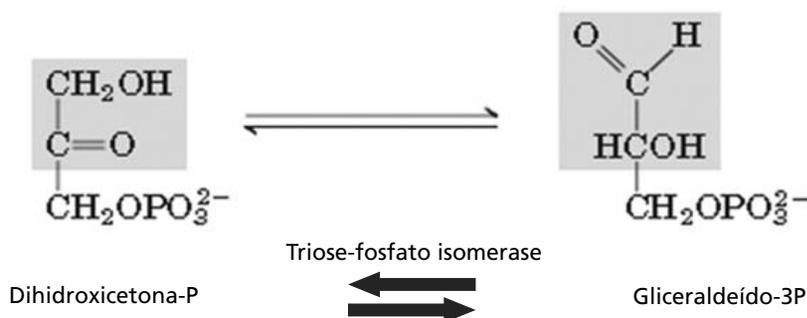


**Esquema 5.5:** A quarta reação da via glicolítica é a clivagem da molécula de frutose-1,6-bifosfato, gerando dihidroxicetona-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato. Essa reação é catalisada por uma aldolase.  $\Delta G^{\circ} = 23,9 \text{ kJ/mol}$ .

### A quinta reação da via (R5): Dihidroxicetona-P é convertida em G3P

A DHCP formada na reação anterior será agora convertida também em G3P, pela ação de uma enzima chamada triose-fosfato isomerase. Então, há um G3P formado na R4 e outro G3P formado na R5. Ao final da R5, teremos duas moléculas de G3P.

Reação 5:



**Esquema 5.6:** A quinta reação da via glicolítica é uma nova isomerização, que converte a dihidroxicetona-fosfato em gliceraldeído-3-fosfato. Essa reação é catalisada por uma triose-fosfato isomerase.  $\Delta G^{\circ} = +7,56$  kJ/mol.

Esta é a última reação do que chamamos de etapa de investimento da via glicolítica. São cinco reações que convertem uma molécula de glicose em duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato. Assim, a partir daqui, teremos sempre duas moléculas de todos os próximos intermediários.

Desde que a glicose entrou na célula, você reparou se ocorreu síntese de ATP? Não, né? Pelo contrário, a célula gastou duas moléculas de ATP (reações 1 e 3). Por esse motivo, essa primeira fase é chamada etapa de investimento ou etapa preparatória. Tal etapa é fundamental, pois nela a célula coloca à disposição do processo a energia que já possui sob forma de ATP. Esse investimento possibilita, em etapas posteriores, não só a recuperação do investimento inicial como também a síntese de mais ATP. Isso acontece por meio de um conjunto de reações conhecido por etapa de pagamento ou etapa de conversão de energia ou simplesmente etapa de síntese de ATP.

### ETAPA DE PAGAMENTO DA GLICÓLISE: A CÉLULA DEVOLVE COM “JUROS” O INVESTIMENTO DE ATP

A glicólise é composta de dez reações químicas catalisadas por dez enzimas específicas. Na primeira etapa, nós vimos cinco dessas reações, que culminam com a transformação da glicose em duas moléculas de gliceraldeído-3P. As próximas etapas começam, então, a partir de duas moléculas de gliceraldeído-3P. As duas moléculas de gliceraldeído-3P serão convertidas em duas moléculas de piruvato, o produto final do processo de quebra parcial da glicose (Esquema 5.7). Portanto, lembre que, a partir de agora, todos os intermediários e produtos serão contados em dobro.



A molécula resultante dessa reação, o 1,3-bifosfoglicerato, é uma molécula de alta energia. Ela possui um delta G de hidrólise ( $\Delta G^\circ$ ), bastante negativo, possibilitando a síntese de ATP na próxima reação. Portanto, a energia que dirige a próxima reação (síntese de ATP) fica transitoriamente armazenada nas ligações covalentes da molécula de 1,3-biP-glicerato.

Mas de onde vem a energia para formar uma ligação covalente entre o G3P e o Pi, formando essa molécula de alta energia (1,3-bifosfoglicerato)?

Certa quantidade de energia é liberada na transformação de gliceraldeído (gliceraldeído-3P) em glicerato (1,3-biP-glicerato). Mas outra parte da energia liberada nesse processo oxidativo é conservada na formação de uma molécula de 1,3-bifosfoglicerato, que possui um potencial energético maior do que o G3P. Nessa reação, uma molécula de  $\text{NAD}^+$  é reduzida a  $\text{NADH.H}^+$ . Essa é uma reação típica, catalisada por uma classe de enzimas denominadas desidrogenases ligadas ao  $\text{NAD}^+$ . Lembre que uma molécula de glicose quebra gera duas (2) moléculas de gliceraldeído-3P e, portanto, duas moléculas de 1,3-bifosfoglicerato. Consequentemente, 2  $\text{NAD}^+$  são reduzidos a 2  $\text{NADH.H}^+$  nesta etapa.



1,3-bifosfoglicerato é a primeira molécula de alta energia formada na glicólise. Nessa via, os compostos de alta energia formados numa reação possibilitam, na próxima reação, a síntese de uma molécula de ATP.

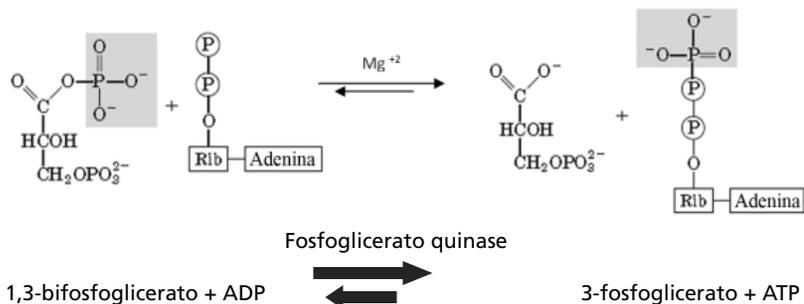
### **A sétima reação da via (R7): 2 ATPs são sintetizados!**

Na reação 7, a energia conservada na molécula de 1,3-bifosfoglicerato (1,3BPG) será utilizada na formação de uma molécula de ATP (ligação anidrido fosfórica entre  $\text{ADP} + \text{Pi}$ , ver Aula 4). O 1,3-bifosfoglicerato é convertido, então, em 3-fosfoglicerato (3PG) (**Esquema 5.9**).

Essa reação é catalisada pela enzima fosfoglicerato quinase. Uma vez que duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são formadas por molécula de glicose, duas moléculas de ATP são geradas nesse estágio. Esse processo de formação de ATP é um exemplo de fosforilação em nível de substrato.

Note no **Esquema 5.9** que essa é uma reação dependente de magnésio.

Reação 7:



**Esquema 5.9:** A sétima reação da via glicolítica é uma nova fosforilação, mas desta vez a molécula que é fosforilada é o ADP, que é convertido então em ATP. O fosfato vem do 1,3-bisfosfoglicerato. Essa reação é catalisada pela fosfoglicerato quinase.  $\Delta G^{\circ} = -18,9$  kJ/mol.

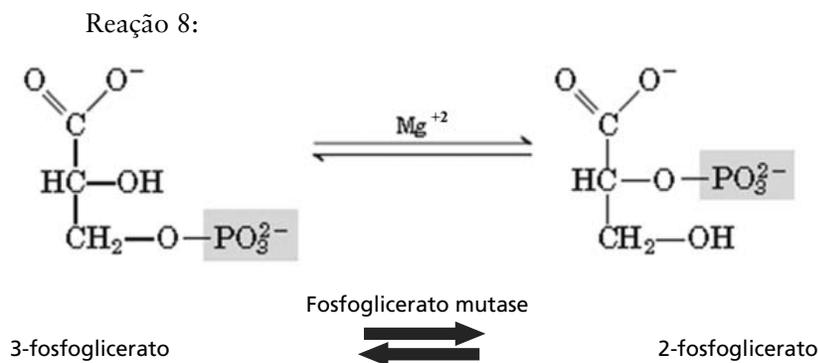
Fosforilação em nível de substrato é chamado o processo de síntese de ATP que ocorre diretamente, usando o fosfato ligado ao substrato da reação pra transformar ADP em ATP. Isso se contrapõe à fosforilação oxidativa, que também sintetiza ATP por outro processo que você verá na Aula 10.

### A oitava reação da via (R8): 3-fosfoglicerato é convertido em 2-fosfoglicerato

Na reação 8 (R8) da via glicolítica, o 3-fosfoglicerato (3PG) será convertido em 2-fosfoglicerato (2PG). Atenção: o que muda aqui é a posição do fosfato na molécula! No 3-fosfoglicerato, o fosfato está ligado ao carbono 3 do glicerato. Após a ação da enzima fosfoglicerato **MUTASE**, o fosfato passa a ficar ligado ao carbono 2, originando 2-fosfoglicerato. Observe o **Esquema 5.10**:

#### MUTASES

Enzimas que mudam a posição de um grupo-mento na molécula.



**Esquema 5.10:** A oitava reação da via glicolítica é a transformação de 3-fosfoglicerato em 2-fosfoglicerato, ou seja, a posição do fosfato na molécula muda do carbono 3 para o carbono 2. Essa reação é catalisada pela fosfoglicerato mutase.  $\Delta G^{\circ} = + 4,4 \text{ kJ/mol}$ .

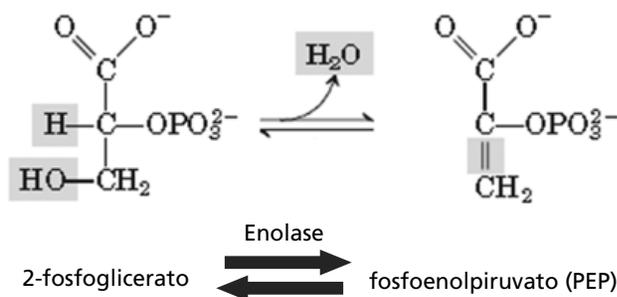
### A nona reação da via (R9): outro composto de alta energia é produzido

A nona reação da glicólise é uma reação catalisada pela enolase e envolve uma desidratação. A proximidade do grupamento funcional hidroxila com o íon fosfato favorece a formação de um enol-fosfato, o fosfoenolpiruvato (PEP) (observe a estrutura do PEP no **Esquema 5.11** e no boxe explicativo). Essa simples mudança na estrutura causa uma redistribuição da energia dentro da molécula. Assim, o produto da reação (PEP) é também considerado um composto de alta energia. Isso é fundamental para a etapa seguinte em que ocorrerá síntese de ATP.

O fosfoenolpiruvato é uma molécula de quem ouviremos falar muito. Não se esqueça dela! É a segunda molécula de alta energia formada na via glicolítica.

O que é um enol? É uma molécula que possui uma dupla ligação (“en” do enol) e mais uma hidroxila (“ol” do enol). Observe a molécula de fosfoenolpiruvato (**Esquema 5.11**): ela tem uma dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 e um grupamento hidroxila fosforilado no carbono 2, ou seja, na posição 2, um fosfato substitui o hidrogênio da hidroxila.

Reação 9:



**Esquema 5.11:** A nona reação da via glicolítica é a formação do segundo composto de alta energia, fosfoenolpiruvato, a partir do 2-fosfoglicerato. Essa reação é catalisada pela enzima enolase.  $\Delta G^0 = +1,8$  kJ/mol.



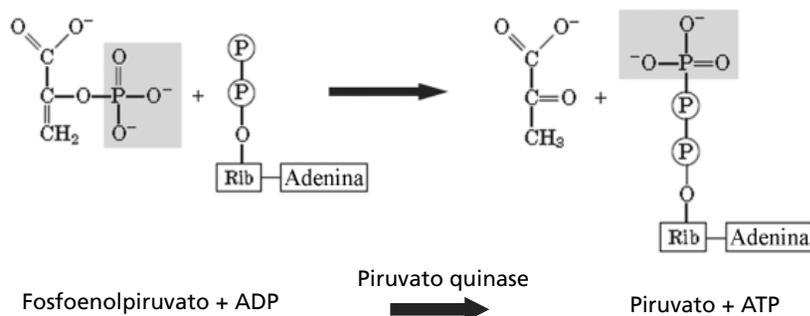
Fosfoenolpiruvato (PEP) é a segunda molécula de alta energia formada na glicólise. Você se lembra da primeira? Era o 1,3-bifosfoglicerato. Não se esqueça dos dois compostos de alta energia formados na via glicolítica!

### A décima reação da via (R10): formação do piruvato e ATP

Pronto, chegamos ao final da glicólise. A reação 10 é a última da via. Ela também é uma fosforilação no nível do substrato, como a reação 7. Nessas duas reações, há, portanto, síntese de ATP. Aqui, o fosfoenolpiruvato, molécula de alta energia, transfere seu grupo fosfato para o ADP, formando ATP e piruvato. Como as reações 1 e 3, esta também é uma reação com  $\Delta G^0$  bastante negativo e você já sabe o que isso significa... mais uma reação irreversível.

A reação é catalisada pela piruvato quinase. A atividade da enzima depende de magnésio e potássio, cofatores da reação enzimática (Esquema 5.12).

Reação 10:



**Esquema 5.12:** A décima e última reação da via glicolítica é a formação piruvato, produto final da glicólise. Nessa reação, a energia da hidrólise do fosfoenolpiruvato dirige a síntese de uma molécula de ATP, reação catalisada pela enzima piruvato quinase.  $\Delta G^{\circ} = -31,7 \text{ kJ/mol}$ .

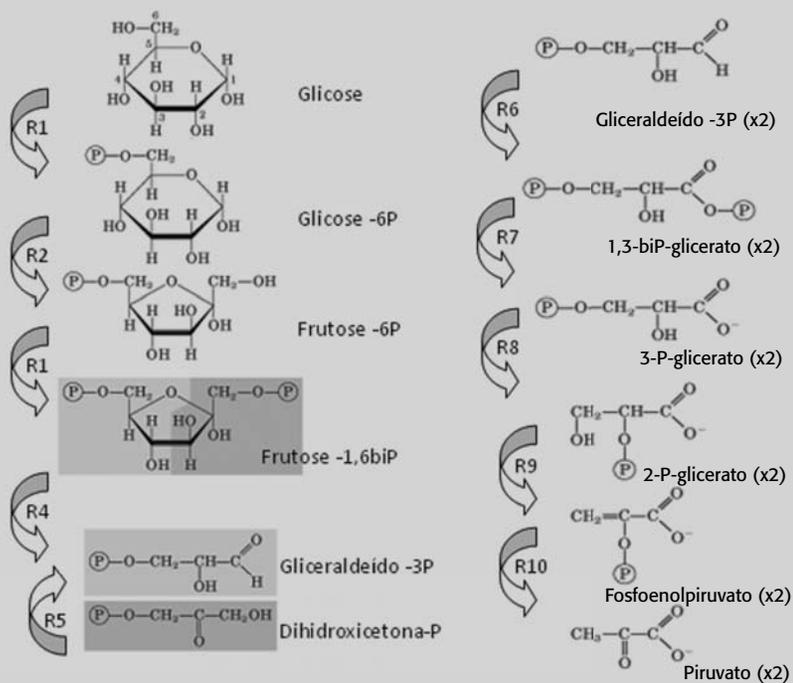
Devemos lembrar que, nessa segunda etapa, partimos de duas moléculas de gliceraldeído-3P e, portanto, foram formadas duas moléculas de piruvato, duas de  $\text{NADH.H}^+$  e quatro moléculas de ATP. Ao calcularmos o rendimento energético em termos de formação de ATPs, veremos que foram gastas duas moléculas de ATP na primeira etapa da via (etapa de ativação ou investimento) e que foram sintetizadas quatro moléculas na segunda etapa (etapa de pagamento). O saldo total da quebra parcial da molécula de glicose são duas moléculas de ATP.

**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 3**

3. Observe a via glicólica dada a seguir. Exceto o sustrato (glicose) e o produto (piruvato), todos os intermediários da glicólise têm uma característica estrutural comum. Você pode identificar essa característica?



**RESPOSTA COMENTADA**

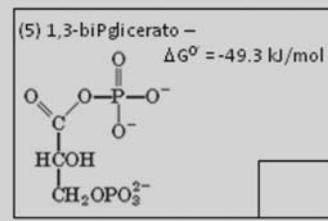
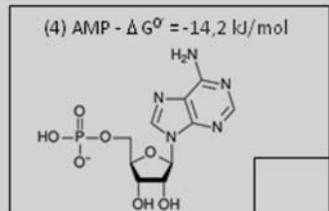
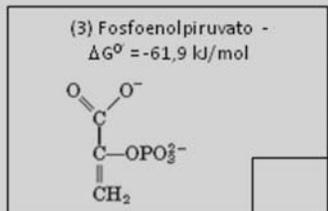
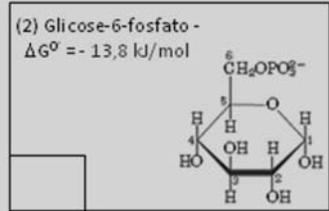
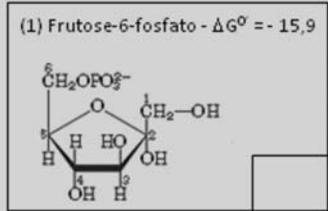
*Todos os intermediários da via glicólica são compostos fosforilados.*

**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 4**

4.a. Entre as moléculas mostradas a seguir, qual(is) poderia(m) fornecer energia para a síntese de ATP ( $\Delta G^{\circ} = -30,5 \text{ kJ/mol}$ )? Justifique com base na informação sobre o  $\Delta G^{\circ}$  de hidrólise das diferentes moléculas apresentadas.




---



---



---

4.b. Identifique, das moléculas mostradas, quais são sintetizadas durante a glicólise e a que propósito elas servem.

---



---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

4.a. Entre as moléculas mostradas, apenas o fosfoenolpiruvato (PEP) e o 1,3-biP-glicerato apresentam um  $\Delta G^{0'}$  mais negativo que o  $\Delta G^{0'}$  do ATP. Isso significa que as reações de hidrólise desses compostos liberam energia suficiente para a síntese de ATP.

4.b. Na glicólise, exatamente essas moléculas (fosfoenolpiruvato e 1,3-biP-glicerato) são utilizadas como compostos de alta energia que fornecem energia para a síntese de ATP. A síntese dessas duas moléculas precede as reações em que as moléculas de ATP são formadas.



Um erro comum é assumir que apenas as reações 1 e 3 formam a fase de investimento da glicólise, porque são elas que consomem ATP. Na verdade, consideramos como fase de investimento todas as reações que transformam a glicose em duas moléculas de gliceraldeído-3P. Da mesma forma, a etapa de conversão de energia (ou etapa de pagamento) é o conjunto de reações que convertem as duas moléculas de gliceraldeído-3P em duas moléculas de piruvato. Fique ligado!



Você pode ver a glicólise completa com animações de cada uma das reações em <http://bcs.whfreeman.com/lehninger/default.asp>

Nesta página inicial, escolha o Capítulo 14 (Chapter 14) para visualizar essa via. Aperte o botão "PLAY" para começar.



**ATIVIDADE**

**Atende aos Objetivos 1 e 2**

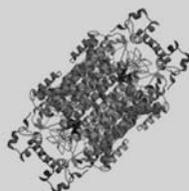
5. Ao longo desta aula, foram estudadas dez reações químicas, cada uma catalisada por uma enzima diferente. Vamos agora lembrar algumas questões sobre essas enzimas. A seguir, você pode visualizar imagens de seis enzimas (imagens obtidas em <http://www.rcsb.org/pdb/>):



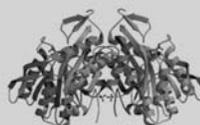
(1) Fosfoglicerato mutase.  
Estrutura 3eoz. Wernimoont et al., 2009



(2) Gliceraldeído 3P desidrogenase.  
Estrutura 2yzy. Malay et al., 2009



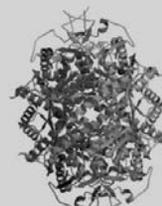
(3) Fumarase.  
Estrutura 1yfm. Weaver et al., 2009



(4) Dihidroxicetona quinase.  
Estrutura 1uod. Siebold et al., 2009



(5) Piruvato quinase.  
Estrutura 3e0w. Tullock et al., 2009



(6) Fosfofrutoquinase 1.  
Estrutura 1uod. Siebold et al., 2009

5.a. Identifique entre as enzimas mostradas aquelas que atuam na glicólise.

---



---

5.b. Escreva a reação que cada enzima escolhida no item (a) catalisa.

---



---



---



---

5.c. Identifique, entre os grupos a seguir, aquele aos quais as enzimas marcadas por você em (a) pertencem. Faça isso com cada uma das enzimas da via glicolítica.

Subclasses	Nome	Enzimas
EC 1	Oxidoredutases	
EC 2	Transferases	
EC 3	Hidrolases	
EC 4	Liases	
EC 5	Isomerases	
EC 6	Ligases	

#### RESPOSTA COMENTADA

5.a. As enzimas 1, 2, 5 e 6 são enzimas da via glicolítica. Das enzimas apresentadas, a fumarase e a dihidroxicetona quinase não são enzimas da via glicolítica. Você verá, em aulas posteriores, que a fumarase é uma enzima do ciclo do ácido cítrico.

5.b. Enzimas e reações:

(6) Fosfofrutoquinase 1 – fosforilação da frutose-6P em frutose-1,6bP

(2) Gliceraldeído 3P desidrogenase – formação de 1,3-biP-glicerato e NADH.H<sup>+</sup>

(1) fosfoglicerato mutase – transformação de 3-fosfoglicerato em 2-fosfoglicerato

(5) Piruvato quinase – formação de piruvato e ATP

5.c.

Subclasses	Nome	Enzimas
EC 1	Oxidoredutases	Gliceraldeído3P desidrogenase
EC 2	Transferases	PFK1, piruvato quinase
EC 3	Hidrolases	
EC 4	Liases	
EC 5	Isomerases	Fosfoglicerato mutase
EC 6	Ligases	



As classes de enzimas são estabelecidas por um comitê internacional chamado Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). Para recuperar as classes de enzimas apresentadas na Bioquímica I, visite o site <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>

**ATIVIDADE****Atende aos Objetivos 1 e 2**

6. Observe as reações da via glicolítica e identifique aquelas que são irreversíveis. Comente sobre a irreversibilidade dessas reações e sua relação com o  $\Delta G^0$  dessas reações.

---

---

---

---

**RESPOSTA COMENTADA**

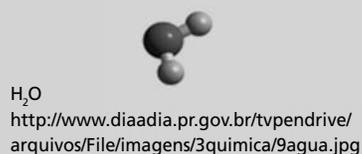
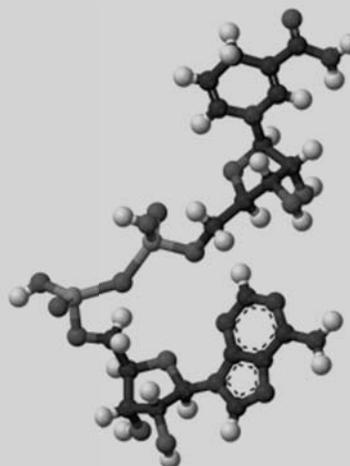
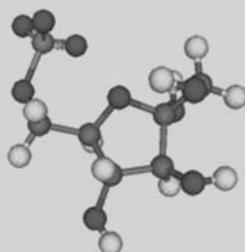
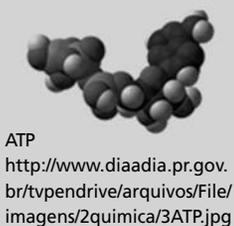
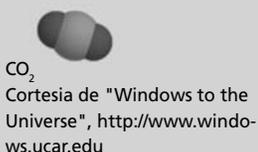
As reações irreversíveis da via glicolítica são aquelas catalisadas pela hexoquinase ( $\text{glicose} + \text{ATP} \bullet \text{glicose-6-P} + \text{ADP}$ ); pela fosfofrutoquinase 1 ( $\text{frutose-6-P} + \text{ATP} \bullet \text{frutose-1,6-biP} + \text{ADP}$ ) e piruvato quinase ( $\text{fosfoenolpiruvato} + \text{ADP} \bullet \text{piruvato} + \text{ATP}$ ). Estas são as três reações com  $\Delta G^0$  mais negativos, o que significa reações altamente exergônicas.

## ATIVIDADE



### Atende ao Objetivo 5

7. Suponha um organismo que tem como única via metabólica a glicólise. Dos produtos dados a seguir, quais podem ser obtidos na degradação parcial de uma molécula de glicose a piruvato?



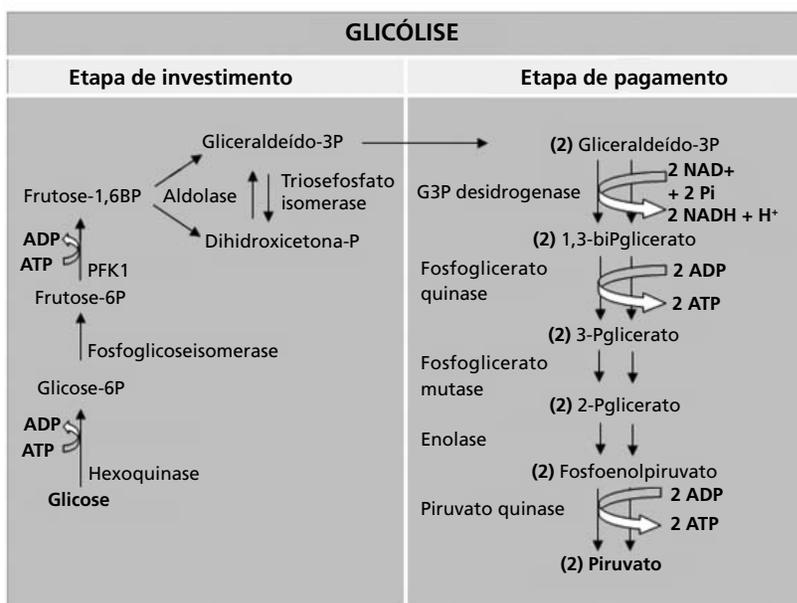
### RESPOSTA COMENTADA

*Os produtos da via glicolítica, além das duas moléculas de piruvato, são duas moléculas de ATP e duas moléculas de NADH.H<sup>+</sup>. Em outras palavras, esta é uma via de obtenção de energia.*

Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!

## CONCLUSÃO

A via glicolítica é formada por dez reações catalisadas por enzimas específicas. O conjunto destas reações resulta na formação de duas moléculas de piruvato, duas moléculas de ATP e duas moléculas de NADH.H<sup>+</sup> para a célula, por molécula de glicose utilizada como substrato inicial da via. Todas as reações que estudamos estão compiladas no quadro a seguir. Observe:



As cinco primeiras reações quebram uma glicose de 6 carbonos em duas moléculas de 3 carbonos, usando a energia de 2 ATPs. Por consumirem energia, são chamadas de reações endergônicas.

As próximas cinco reações produzem duas moléculas de piruvato, reduzem 2 NAD<sup>+</sup> a NADH.H<sup>+</sup> e produzem quatro moléculas de ATP. Por liberarem energia, são chamadas de reações exergônicas.

## RESUMO

A glicólise é uma sequência de 10 reações catalisadas por enzimas e por meio das quais uma molécula de glicose (6C) é convertida em duas moléculas de piruvato (2X 3C), com a produção de duas moléculas de ATP e duas de NADH + H<sup>+</sup>. A via glicolítica pode ser dividida em uma etapa de investimento e uma etapa de pagamento. Na primeira etapa, a célula investe dois ATPs e quebra a glicose em duas moléculas de gliceraldeído-3P. Na segunda etapa, duas moléculas de alta energia são produzidas: 1,3-bifosfoglicerato e fosfenolpiruvato. A formação dessas moléculas é fundamental para a síntese de quatro moléculas de ATP. Além de ATP, dois NAD<sup>+</sup> são reduzidos a NADH + H<sup>+</sup>, para cada molécula de glicose quebrada.

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Até aqui você viu a totalidade da via glicolítica e seu papel no metabolismo energético da célula. Você agora conhece todas as etapas, intermediários e enzimas. A próxima aula é muito importante. Nela você verá a regulação desta via, em que situações fisiológicas ela estará ativa e quando ela estará inibida. Veremos também como a via é regulada, quais as enzimas-chave (aquelas cujos nomes você não pode esquecer). Discutiremos a energética desta via e o destino dos produtos da glicólise na célula.

# Como a glicólise é regulada?

*Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa  
de Alencar Petretski / Olga Lima Tavares Machado*

AULA

# 6

## Meta da aula

Apresentar a regulação e o balanço energético da via glicolítica.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. descrever a teoria da glicólise oscilatória;
2. identificar as reações e enzimas-chave da glicólise e sua importância na regulação da via;
3. reconhecer os mecanismos de regulação das enzimas-chave da via glicolítica;
4. aplicar o conceito de energia livre e energia livre padrão para as reações da via glicolítica.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental conhecer os mecanismos de regulação enzimática (Aula 3) e o conceito de energia livre ( $\Delta G^0$ ) (Aula 2).

## PRECISANDO DE UM POUCO DE ENERGIA OU DE MUITA ENERGIA?

Na aula passada nós descrevemos a via glicolítica, suas dez reações e as enzimas que as catalisam. Mas se você acha que a via glicolítica é apenas uma relação das dez reações sequenciais que precisam ser decoradas, você se enganou.



Fontes: <http://www.sxc.hu/1191072>, foto: Jan Willem Geertsma; adaptado de <http://www.sxc.hu/1012552>, foto: Mark Normand; adaptado de <http://www.sxc.hu/674934>, foto: lancu Oaida; adaptado de <http://www.sxc.hu/1133296>, foto: Gabriella Fabbri; adaptado de <http://www.sxc.hu/1136532>, foto: Gabriella Fabbri.

Dentro da célula, acontecem várias atividades como, por exemplo, a síntese de proteínas no ribossomo ou o transporte de substâncias pela membrana. Para realizar estas e outras atividades, a célula precisa de energia armazenada em moléculas de ATP. Da mesma forma que o motor de um carro precisa de combustível para se movimentar, nossas células precisam de combustível para as atividades que as mantêm vivas. O combustível das células é a glicose, cuja degradação (Aula 5) resulta na síntese de ATP. O carro precisa de mais ou menos combustível,



**Figura 6.1:** A glicose que você ingere é o que alimenta a via glicolítica.

Fonte: <http://www.multimedia-stock.com/1825>.

Clown

dependendo do “esforço” que irá ser exigido dele (se ele vai mais ou menos longe). Isso vai determinar a quantidade e também a velocidade de utilização do combustível usado na viagem. Da mesma maneira, a célula quebra mais ou menos glicose de acordo com suas necessidades. A velocidade de formação de ATP na glicólise requer rigorosos mecanismos de controle da via glicolítica. Este é o assunto desta aula.

Ah, você lembra que no final da glicólise foram produzidas duas moléculas de piruvato? E para onde será que elas vão? Isto também será assunto desta aula. Ufa, quanta coisa não? Então, mãos à obra.

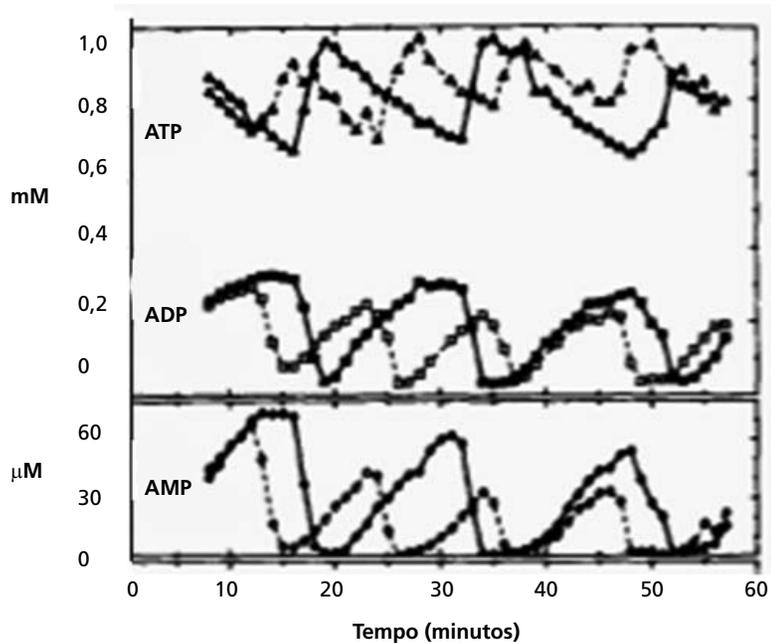
## **A GLICÓLISE PODE ESTAR MAIS OU MENOS ATIVA, MAS NUNCA PARADA!**

A regulação da glicólise ocorre segundo o princípio da máxima economia. Este é um princípio válido para todo o metabolismo. Ele diz que a célula trabalha sem desperdício, produzindo apenas o necessário para suas atividades. As vias metabólicas têm suas velocidades controladas para impedir o ciclo fútil, situação na qual a mesma molécula é sintetizada e simultaneamente degradada. Ao contrário disso, vias antagônicas têm suas velocidades reguladas para atender a demandas fisiológicas específicas.

No caso específico da glicólise, ela será inibida se o organismo estiver em um estado fisiológico energeticamente favorável, ou seja, quando o balanço ATP/ADP for positivo. Em outras palavras, se a célula tem muito ATP, a glicólise e outras vias metabólicas de síntese de ATP serão inibidas. Em baixas concentrações de ATP (altas concentrações de ADP), essas vias serão ativadas. Entretanto, não se engane... não existe nenhuma situação fisiológica em que a glicólise esteja parada. Ela pode funcionar a uma velocidade maior ou menor. Mas qualquer inibidor ou situação metabólica que paralise a via glicolítica certamente levará o organismo à morte. Uma reação – e conseqüentemente uma via metabólica – só cessa totalmente se não houver substrato, se não houver enzima ou se a enzima estiver completamente inibida. Estas situações não acontecem normalmente numa célula viva.

A glicólise é uma via extremamente dinâmica, que pode alternar entre mais ou menos ativa em questão de segundos, conforme as necessidades de energia da célula. Essas necessidades mudam constante e rapidamente. A velocidade da via acompanha essas mudanças para manter uma quantidade de ATP relativamente constante na célula ao longo do tempo. Este é um conceito importante, pois nos diz que a via não está simplesmente ligada ou desligada. Ele diz que sua velocidade é finamente modulada por reguladores do metabolismo celular.

Essa ideia foi explorada pela teoria da glicólise oscilatória. Esta teoria diz que a atividade da glicólise oscila numa determinada frequência, de maneira a manter relativamente constante o nível de ATP na célula. Relativamente constante significa que a concentração de ATP varia em função do tempo, mas se mantém dentro de uma faixa definida de concentração. A representação desse comportamento oscilatório da glicólise resulta no comportamento variante da concentração de ATP e ADP (NDP) ou AMP, que pode ser visto na **Figura 6.2**. Note, na figura, que as concentrações de cada um dos nucleotídeos variam dentro de uma faixa estreita. Por exemplo, o ATP varia entre 0,7 e 1 mM, enquanto o AMP varia entre 0 – 80  $\mu$ M, ou seja, uma ordem de grandeza menor que as concentrações de ATP. A concentração de ADP, por sua vez, também varia na célula, mas sempre dentro de uma faixa entre 0-0,4 mM. Isto significa que, mesmo em baixa carga energética, a célula sempre terá mais ATP que ADP ou AMP.



**Figura 6.2:** Variações de concentração de ATP e AMP em função do tempo, em extratos de músculo esquelético. Note que as concentrações aumentam e diminuem num comportamento oscilatório que mantém os níveis desses nucleotídeos dentro de uma faixa de concentração mais ou menos estável.

ATP – adenosina trifosfato; AMP – adenosina monofosfato; NDP – nucleotídeo difosfato.

Fonte: Tornheim et al., 1991.

Assim, no contexto da glicólise, não podemos dizer que a via em nenhum momento está completamente inibida ou desligada. Isto porque sua atividade é regulada de maneira sutil para aumentar ou diminuir a sua velocidade. Consequentemente, a oferta de ATP para a célula também é aumentada ou diminuída. Os níveis relativos de ATP, AMP e ADP, isto é, a relação entre a concentração de ATP ([ATP]), de ADP ([ADP]) e de AMP ([AMP]), indica a carga energética da célula. A carga energética da célula pode ser expressa da seguinte maneira:

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

A carga energética da célula é o fator primordial que vai determinar a velocidade da via glicolítica. Se a carga energética estiver baixa, a célula precisa de mais energia para realizar suas atividades e, então, a velocidade da glicólise aumenta. E a velocidade da glicólise diminui, se a carga energética da célula estiver baixa, ou seja, se já houver ATP em quantidade suficiente.

Mas então... como a glicólise é regulada para responder prontamente a estas pequenas mudanças das concentrações relativas de ATP, AMP e ADP?

É exatamente isso que veremos agora.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

1. Sobre a teoria da glicólise oscilatória, responda:
  - a) Por que não podemos dizer em nenhuma situação fisiológica que a glicólise está parada ou desligada?
  - b) Qual o sentido fisiológico do comportamento oscilatório da via glicolítica?

#### RESPOSTA COMENTADA

a) A velocidade de qualquer via metabólica é influenciada diretamente pela atividade das enzimas, que podem estar catalisando as reações com uma velocidade maior ou menor. Fisiologicamente as enzimas de uma via não estão completamente inativas e, em geral, mesmo quando a via está inibida, existe uma atividade enzimática residual. Em consequência disso, a via correspondente nunca estará

*totalmente parada. O significado disso para a célula é que a glicólise nunca está completamente inibida.*

*b) O comportamento oscilatório permite um ajuste fino da velocidade da via para atender a necessidades específicas da célula.*

## COMO A GLICÓLISE É REGULADA?

Você se lembra dos mecanismos de regulação enzimática que analisamos na Aula 3? Pois é, quando falamos de regulação de uma via metabólica, estamos falando de regulação enzimática. Isso se aplica à glicólise. Os fatores que determinam a velocidade da glicólise são aqueles que influenciam a velocidade das reações catalisadas por suas enzimas, particularmente daquelas consideradas enzimas-chave. Das dez enzimas da via glicolítica, 3 são consideradas enzimas-chave. São elas: a hexoquinase, a fosfofrutoquinase (1) e a piruvato quinase. Sobre essas enzimas, vão atuar os mecanismos de regulação da glicólise, aumentando ou diminuindo sua velocidade. Dessas três enzimas, portanto, você não pode esquecer!

Só para você lembrar: a hexoquinase é a primeira enzima da glicólise e catalisa a reação de fosforilação da glicose, a glicose-6P (R1). A fosfofrutoquinase-1 é a terceira enzima da via e catalisa a reação de fosforilação da frutose-6P em frutose-1,6-biP (R3). A piruvato quinase é a última enzima da via e catalisa a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato com a síntese de uma molécula de ATP (R10).

Uma dica: o nome das três enzimas termina com quinase. As quinases são enzimas envolvidas em reações de fosforilação ou transferência de fosfato. Em geral, catalisam reações onde existe síntese ou utilização de ATP. Ficou mais fácil, não é?

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 2**

2. Você leu aqui sobre as três enzimas-chave da glicólise. Complete as lacunas com as informações que faltam sobre as enzimas-chave e as reações que elas catalisam.

a) GLICOQUINASE E \_\_\_\_\_

R1: Glicose + ATP → Glicose -6P + ADP

b) FOSFOFRUTOQUINASE 1

R3: Frutose 6-P + \_\_\_\_\_ → \_\_\_\_\_ + ADP

c) \_\_\_\_\_

R10: Fosfoenolpiruvato + ADP → Piruvato + ATP

**RESPOSTAS**

a) GLICOQUINASE E HEXOQUINASE

R1: Glicose + ATP → Glicose -6P + ADP

b) FOSFOFRUTOQUINASE 1

R3: Frutose 6-P + ATP → Frutose-1,6-biP + ADP

c) PIRUVATO QUINASE

R10: Fosfoenolpiruvato + ADP → Piruvato + ATP

Como discutiremos no final desta aula, embora a maioria das reações da via glicolítica seja reversível, as três enzimas-chave apresentam  $\Delta G$  bastante negativo. Portanto, as reações que estas enzimas catalisam são consideradas irreversíveis do ponto de vista termodinâmico.

**Mecanismos de regulação da via glicolítica**

A velocidade da via glicolítica aumenta ou diminui para manter a concentração de ATP em uma faixa relativamente constante, certo? Mas o que será que provoca o aumento ou a redução da velocidade da glicólise? Como você viu na Aula 3, existem vários mecanismos de regulação enzimática. E é principalmente através da regulação das enzimas que toda a via é regulada. Este conceito serve para qualquer via metabólica. No caso da glicólise, quatro fatores são essenciais na sua regulação. São eles:

1. Disponibilidade do substrato.
2. Concentração das enzimas.
3. Atividade enzimática.
  - 3.1 Regulação alostérica das enzimas-chave.
  - 3.2 Modificação covalente das enzimas.

Estes quatro mecanismos somados vão definir a velocidade da glicólise e, conseqüentemente, quanto de glicose vai ser consumido e quanto de ATP, NADH.H<sup>+</sup> e piruvato serão produzidos.

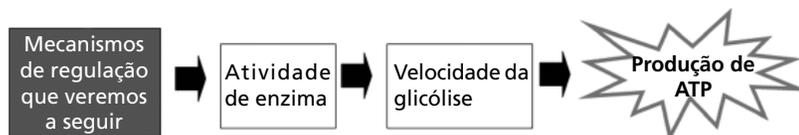


Os mecanismos de regulação enzimática, que você já viu na Aula 3, são essenciais no controle da velocidade das vias metabólicas. Você terá contato com estes conceitos e esta nomenclatura com muita frequência daqui pra frente. Portanto, não passe desse ponto se permanecer alguma dúvida. Se você não entendeu ou algo não ficou muito claro, peça ajuda ao seu tutor presencial ou tutor a distância. Não esqueça que você tem diferentes formas de se comunicar com eles.

## COMO AS ENZIMAS DA GLICÓLISE SÃO REGULADAS?

Embora tenhamos listado quatro mecanismos de regulação da velocidade de uma via metabólica, falaremos aqui mais especificamente do principal mecanismo, a regulação da atividade enzimática, principalmente dos reguladores alostéricos. Embora a concentração do substrato possa interferir na velocidade da via, são as enzimas, em última análise, que determinam se o substrato vai ser utilizado mais rápida ou mais lentamente. Então, para entender como uma via é regulada, olhe as enzimas e os fatores que influenciam a sua atividade.

O que vamos ver agora é como as três enzimas-chave da glicólise são reguladas. A regulação individual de cada enzima resulta na regulação de toda a via glicolítica e, conseqüentemente, no controle da produção de ATP.



## O primeiro ponto de regulação: a hexoquinase

A hexoquinase (Figura 6.3) é uma enzima importante, como já vimos na aula passada. Ela adiciona um fosfato ao carbono 6 da molécula de glicose e, assim, evita a saída da glicose da célula através da proteína transportadora GLUT. Esta reação catalisada pela hexoquinase é a primeira reação irreversível da glicólise e, portanto, é o primeiro sítio regulador desta via.



**Figura 6.3:** Estrutura tridimensional da hexoquinase, mostrando o dímero. Cada monômero apresenta dois domínios interconectados por uma alfa-hélice. Para ver a imagem da enzima colorida acesse o *link* a seguir. Mulichak & Garavito, 2009.

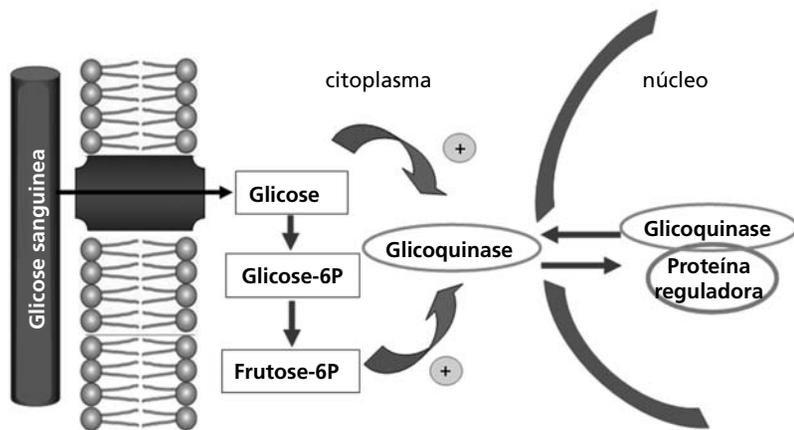
Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=1BG3>

A atividade da enzima hexoquinase é modulada pelo próprio produto da reação, glicose-6P. Em altas concentrações de glicose-6P, a atividade da enzima é inibida. Entretanto, a isoforma desta enzima presente no fígado, a glicoquinase, não sofre este tipo de regulação. A glicoquinase é, portanto, insensível à glicose-6P, ao passo que a hexoquinase é sensível a este composto.

A hexoquinase, no ser humano, é um dímero. Os domínios N e C terminal de um monômero interagem respectivamente com os domínios N e C terminal do outro monômero. Os dois domínios de um mesmo monômero são interconectados através de uma única alfa-hélice. A inibição da hexoquinase pelo seu produto (glicose-6P) se dá através da ligação do grupo fosfato da glicose-6P. Quando ligada no domínio C terminal,

a glicose-6P ocupa o sítio de ligação do ATP, impedindo a fosforilação de novas moléculas de glicose. (Para relembrar estrutura de proteínas, dê uma olhada no seu material de Bioquímica I).

A hexoquinase também sofre outro tipo de regulação não mencionado até agora. A sua isoforma glicoquinase, presente no fígado, sofre inibição pela ligação reversível com uma proteína reguladora específica. Durante o jejum, quando os níveis de glicose sanguíneo caem para 5 mM, a enzima é inibida pela proteína reguladora. O mecanismo de inibição é interessante: a proteína ancora a glicoquinase dentro do núcleo da célula, isolando-a das outras enzimas da glicólise presentes no citoplasma. Quando o nível de glicose aumenta, a glicose causa a dissociação entre a proteína reguladora e a glicoquinase. Isto causa um retorno da enzima ao citoplasma reativando a via glicolítica (Figura 6.4).



**Figura 6.4:** Regulação da glicoquinase por sequestro no núcleo. A proteína inibidora da glicoquinase é uma proteína de ligação nuclear. Ela mantém a enzima no núcleo quando a concentração de frutose-6P no fígado é alta, e libera a enzima no citoplasma quando a concentração de glicose na célula é alta.

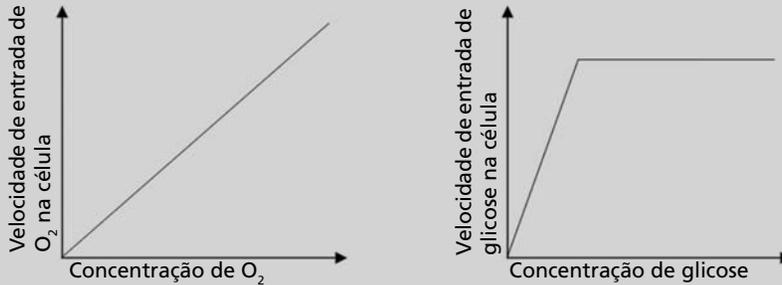
### ATIVIDADE

#### Atende aos Objetivos 2 e 3

3. A seguir, apresentamos um gráfico que representa a entrada de glicose na célula, comparada à entrada de  $O_2$ . No caso do oxigênio, existe uma correlação direta e linear entre a concentração de  $O_2$  no meio extracelular e a velocidade de entrada deste  $O_2$  na célula. Por outro lado, esta correlação não é observada quando medimos a velocidade de entrada de glicose na célula em função da concentração de glicose extracelular. Neste caso,



existe uma dependência da concentração até certo ponto. A partir de uma determinada concentração, a velocidade não se altera.



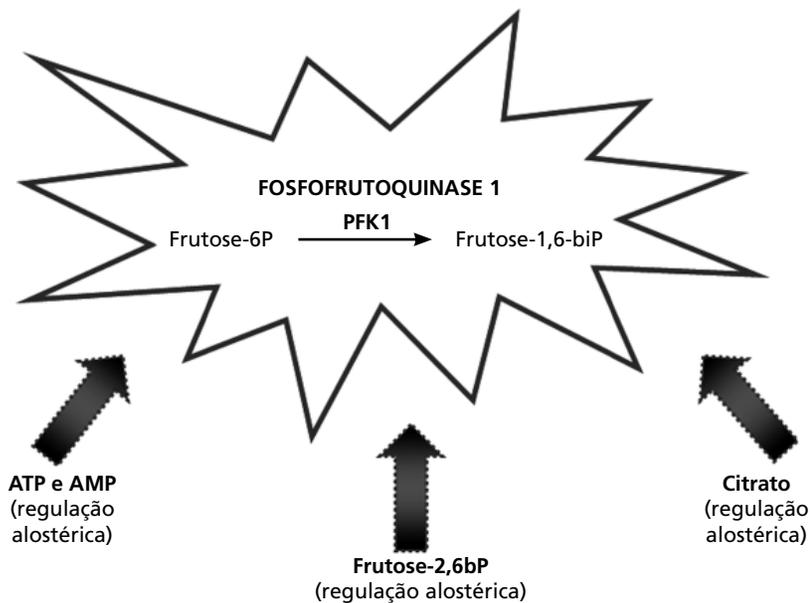
Qual a importância da hexoquinase (glicoquinase) para manter alta a velocidade de entrada da glicose na célula?

#### RESPOSTA COMENTADA

A entrada de glicose na célula é dependente de um transportador específico. A fosforilação da glicose, sua transformação imediata em glicose-6P, mantém os níveis intracelulares de glicose baixos, permitindo a continuidade do gradiente de concentração de glicose. Este gradiente é fundamental para que a glicose continue passando pela membrana no sentido do meio extracelular para o meio intracelular, ou seja, preferencialmente entrando na célula, por difusão facilitada. Para ver uma animação do processo de transporte de glicose, acesse: <http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/transport/secondary%20active%20transport.swf>

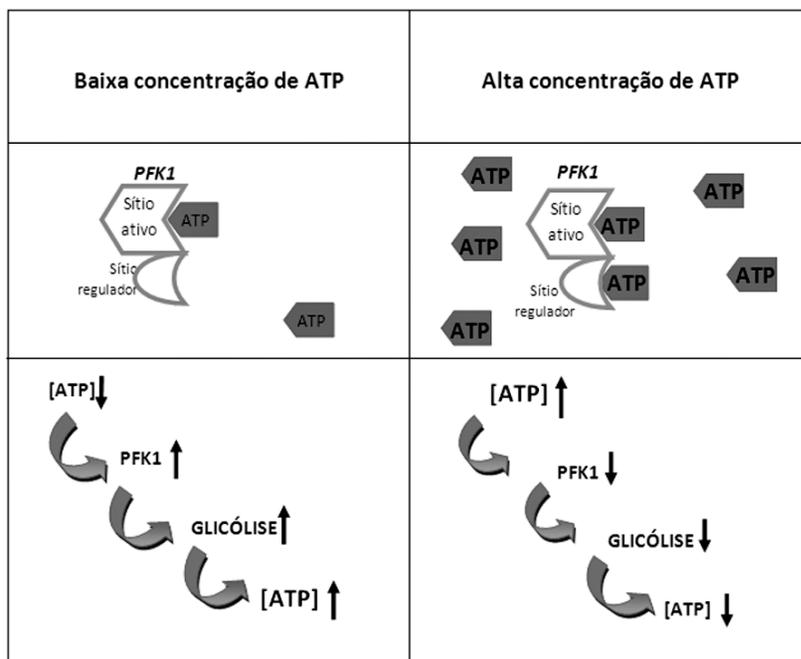
## A fosfofrutoquinase 1 é o mais importante sítio de regulação da glicólise

Você se lembra da fosfofrutoquinase (PFK1)? Ela é a enzima que catalisa a terceira reação da via glicolítica: a conversão de frutose-6P a frutose-1,6-biP. A PFK1 é também um ponto de regulação. A PFK1 é a enzima mais importante da glicólise por ser a enzima mais regulada. Ela é o passo limitante, o marca-passo da via. Isso significa dizer que a velocidade da PFK1 determina, em última análise, a atividade glicolítica da célula. Esta é uma enzima submetida a diferentes tipos de regulação.



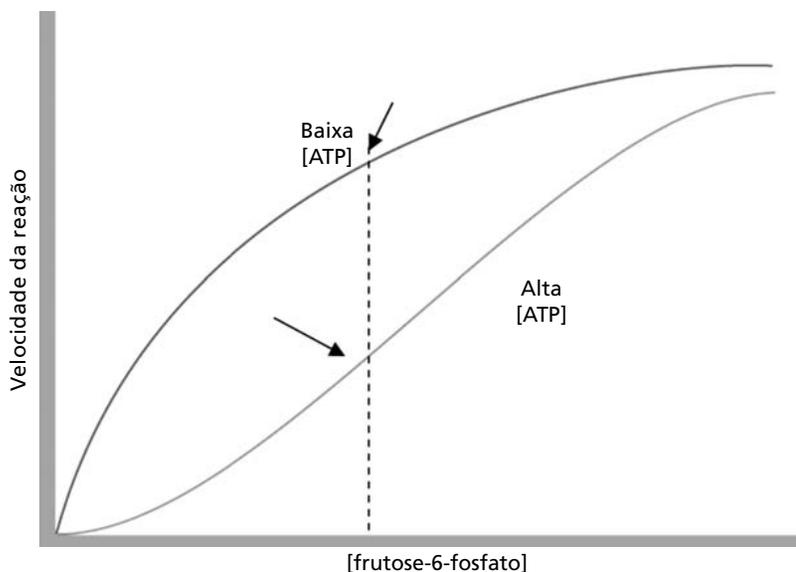
### A *pfk1* é regulada pela carga energética da célula

A PFK1 é regulada por ATP. Esta é uma regulação alostérica. Em baixas concentrações de ATP, o substrato ATP liga somente no sítio ativo da PFK1. Neste caso, o ATP é utilizado como substrato e não como regulador da atividade da enzima. Em altas concentrações de ATP, o ATP também liga no sítio ativo, mas, além disso, o ATP liga no sítio regulador, de menor afinidade. A ligação do ATP no sítio regulador promove uma mudança na conformação da enzima, provocando uma tensão na molécula. Nesta conformação, a PFK1 tem uma menor afinidade por seu outro substrato, a frutose-6P. Tendo menor afinidade pela frutose-6P, o ATP ligado no sítio regulador da PFK1 causa a redução da atividade da enzima e, conseqüentemente, uma redução na velocidade da via glicolítica (Esquema 6.1).



**Esquema 6.1:** Modelo de interação do ATP com a PFK1 em baixas concentrações ou altas concentrações de ATP. Note que em baixa concentração de ATP, esta molécula liga apenas no sítio catalítico da enzima. Quando os níveis de ATP são altos, este, além de ligar no sítio catalítico, liga no sítio regulador, inibindo a enzima e, portanto, inibindo a velocidade da via glicolítica. Nos quadros de baixo, os efeitos das concentrações de ATP sobre a atividade da PFK1, a glicólise e, conseqüentemente, a concentração de ATP na célula.

A regulação alostérica exercida pelo ATP sobre a PFK1 pode ser representada graficamente (**Figura 6.5**). O gráfico mostra a relação entre a velocidade da reação e a concentração do substrato da enzima, a frutose-6P. Note que a curva apresenta um comportamento sigmoidal (em forma de S) quando em altas concentrações de ATP. A inibição da fosfofrutoquinase 1, quando a concentração de ATP é alta, previne a quebra da glicose em uma via cujo principal objetivo é produzir ATP. O AMP, que está presente em níveis significativos somente quando existe hidrólise extensiva de ATP, antagoniza o efeito da alta concentração de ATP, sendo, portanto, um ativador da PFK1.



**Figura 6.5:** Efeito da concentração de ATP na atividade da fosfofrutoquinase. Repare que, para uma mesma concentração de frutose-6P, a velocidade da PFK1 é menor quando a concentração de ATP é alta, o que nos leva a concluir que a afinidade da enzima pelo substrato (frutose-6P) diminui. Pense nisso em termos de  $K_m$ .

Fonte: Modificado de <http://web.virginia.edu/Heidi/chapter19/chp19.htm>

**!**

**ATP: substrato e inibidor da PFK1?**



Ivan Petrov

Você viu que o ATP pode ser, ao mesmo tempo, substrato da PFK1 e inibidor da mesma enzima. Isso parece contraditório, não é mesmo? Mas lembre-se que isso depende da concentração do ATP na célula. Basta ter um pouco de ATP para a enzima usar essa molécula como substrato. Neste caso, o ATP se ligará no sítio ativo (também chamado de sítio catalítico) da enzima. Se o ATP estiver em altas concentrações, aí sim, o ATP, além de interagir com o sítio catalítico, onde a reação está ocorrendo, passa a interagir com o sítio regulador (também chamado de sítio alostérico). Só neste último caso o ATP atuará como inibidor.

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1084630>

### A PFK1 é regulada pelo citrato

Outro regulador alostérico da atividade da PFK1 é o citrato. O citrato inibe a enzima quando em altas concentrações. Isto ocorre quando a carga energética da célula está alta. Você aprenderá a importância deste regulador após estudar o ciclo do ácido cítrico (Aula 8). E verá a relação entre carga energética e altas concentrações de citrato

na aula de síntese de ácidos graxos (Aula 26). Por ora, lembre que o aumento de citrato só ocorre quando a carga energética da célula é alta. Portanto, este tipo de regulação se soma à regulação exercida pelo ATP. Assim, podemos dizer que a atividade da PFK1 aumenta quando o status energético (ou a carga energética) está baixo e diminui quando o *status* energético está alto.

### A PFK1 é regulada pela frutose-2,6-bifosfato

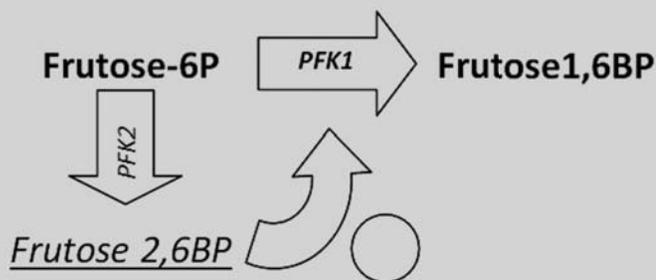
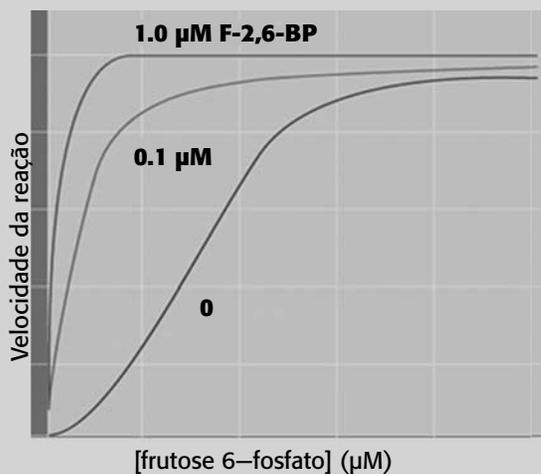
Em adição à regulação por ATP/AMP e citrato, a PFK1 é ainda regulada por frutose-2,6-bifosfato. A frutose-2,6-bifosfato é produzida por uma segunda enzima chamada fosfofrutoquinase 2 (PFK2). Esta regulação envolve a ação dos hormônios adrenalina e glucagon. Como se dá esta regulação e importância dela e da modulação da PFK1 por frutose-2,6-biP, você verá com mais detalhe na Aula 17.



#### ATIVIDADE

##### Atende ao Objetivo 3

4. Vimos como se comporta a PFK1 em função da concentração de ATP. Agora observe o gráfico abaixo e depois responda qual o efeito da frutose 2,6 bifosfato (F-2,6-BP) na atividade da PFK1. Complete com **(+)** para ativador ou **(-)** para inibidor no círculo próximo à seta no esquema abaixo do gráfico.



**RESPOSTA COMENTADA**

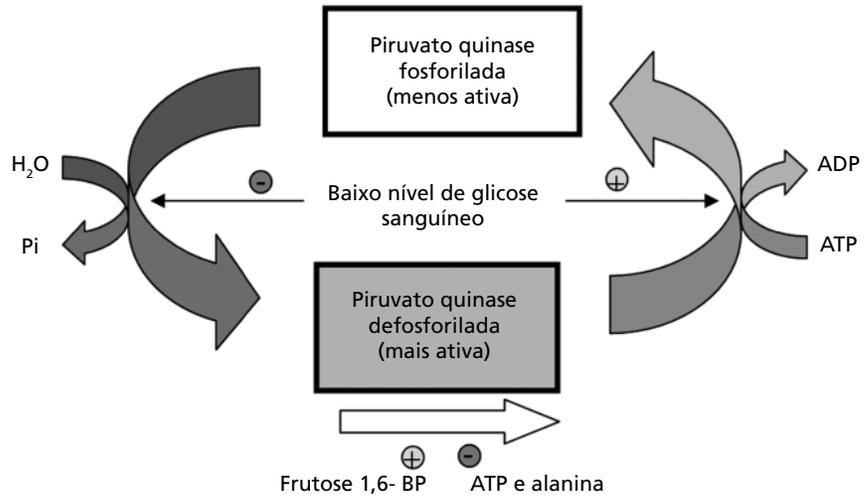
Frutose-2,6-biP é um ativador da PFK1. O gráfico mostra que, na presença deste regulador, a enzima diminui o  $K_m$  e, portanto, aumenta a sua afinidade pelo substrato, frutose-6P. Este efeito é dependente da concentração do ativador. Esta conclusão pode ser tirada do fato de que duas curvas são apresentadas. Uma usando  $0,1 \mu\text{M}$  do ativador e outra  $1,0 \mu\text{M}$ . Na maior concentração ( $1,0 \mu\text{M}$ ) o  $K_m$  da enzima diminui ainda mais. Consequentemente, a afinidade aumenta.

## A piruvato quinase também é fortemente regulada

Por fim, vamos falar sobre um outro ponto de regulação da glicólise, a enzima piruvato quinase. Esta enzima catalisa a conversão de fosfoenolpiruvato (PEP) em piruvato com a síntese de uma molécula de ATP. Uma das regulações que a piruvato quinase sofre tem o mesmo sentido fisiológico que a regulação da PFK1. A enzima é inibida em alta carga energética e ativada em baixa carga energética. Você já deve estar imaginando o que isso significa: um dos indicadores de carga energética (ATP, AMP ou ADP) é regulador da piruvato quinase. E é verdade! A piruvato quinase é inibida alostericamente pelo ATP. Veja que os mecanismos de regulação agem com os mesmos princípios sobre as enzimas-chave da glicólise, de maneira a estabelecer um padrão de comportamento único na via. A carga energética, então, regula da mesma forma a atividade da fosfofrutoquinase e da piruvato quinase.

Além do ATP, a piruvato quinase também é inibida alostericamente por alanina (um produto biossintético do piruvato) e ativada por um dos intermediários da via, a frutose-1,6-bifosfato.

Adicionalmente, a piruvato quinase é regulada por fosforilação. Este é um mecanismo de regulação enzimática por modificação covalente. A enzima fosforilada torna-se inibida. E a enzima tem sua atividade aumentada quando defosforilada. A conversão da forma ativa (fosforilada) para inativa (defosforilada) depende de enzimas quinases (fosforilam) e fosfatases (defosforilam). A atividade dessas enzimas depende do nível de glicose sanguíneo (glicemia) e da ação do hormônio glucagon (**Figura 6.6**). Os detalhes desse mecanismo de regulação você verá no final da Bioquímica 2, quando discutiremos a integração do metabolismo.



**Figura 6.6:** Mecanismos de regulação da piruvato quinase. Além dos reguladores alostéricos frutose-1,6BP (ativador), ATP e alanina (inibidores), a piruvato quinase é regulada por fosforilação. Este processo de modificação covalente da enzima ocorre em resposta aos níveis de glicose no sangue. Baixos níveis de glicose levam à liberação de glucagon, um hormônio que promove a fosforilação da piruvato quinase tornando-a menos ativa.

Por ora, vamos lembrar que a velocidade de quebra da glicose depende da velocidade com que estas três enzimas – hexoquinase, fosfofrutoquinase1 e piruvato quinase – usam seus respectivos substratos, e essa velocidade é finamente regulada. Você reparou que os mecanismos de regulação são redundantes? Pra que tanta coisa? É que, se um dos mecanismos falha, ainda permanecem os outros que vão garantir que a via funcione de forma coerente com as necessidades da célula.



Marilvia Dansa

Acervo pessoal.

A regulação da atividade da piruvato quinase tem particularidades em organismos diferentes. Em trypanossomatídeos, a piruvato quinase também é ativada por frutose-2,6BP (VAN SCHAFTINGEN, 1985). Em bananas, além da sua inibição por ATP, a piruvato quinase é regulada por dois aminoácidos: enquanto Asp ativa, Glu inibe sua atividade (TURNER; PLAXTON, 2000).

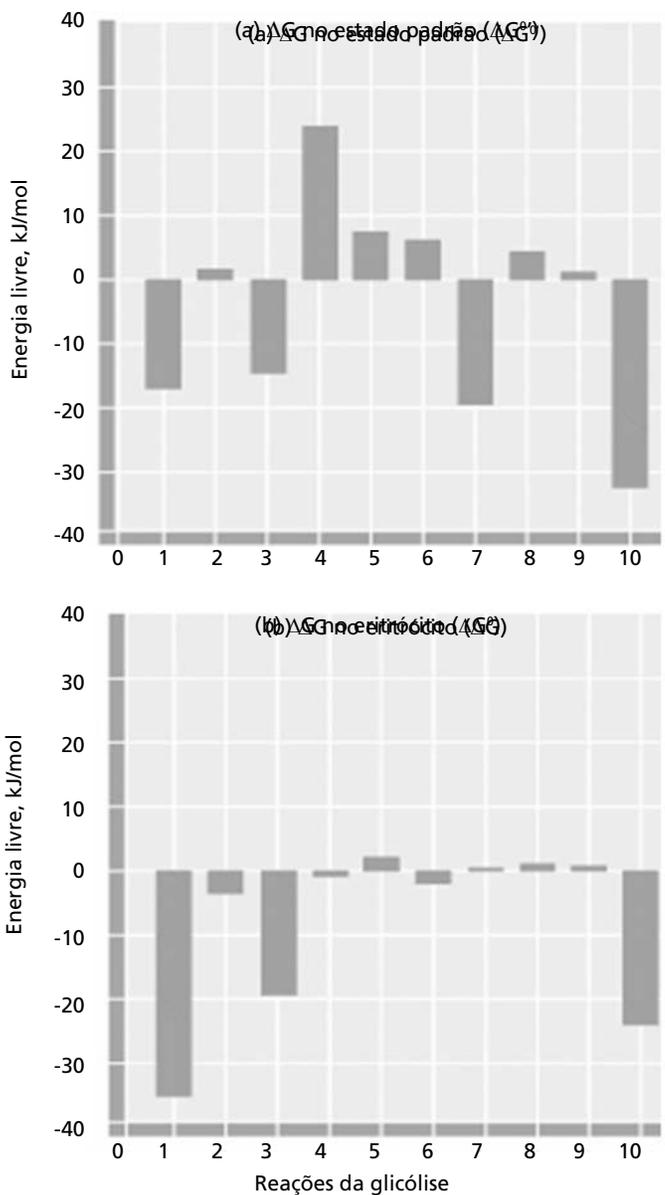
## A ENERGÉTICA DA GLICÓLISE

Na Aula 5, vocês viram cada uma das reações da glicólise separadamente e, para cada uma delas, os seus respectivos  $\Delta G^0$ . Já mencionamos anteriormente que três das dez enzimas catalisam reações irreversíveis. Quais são mesmo? Hexoquinase, fosfofrutoquinase 1 e piruvato quinase. Se observarmos bem os  $\Delta G^0$  das três reações catalisadas pelas enzimas-chave da glicólise, vamos perceber que são bastante negativos. Isto significa dizer que as reações ocorrem espontaneamente. Na **Tabela 6.1**, listamos as energias livres de todas as reações da glicólise. Observe.

**Tabela 6.1:** Energia livre ( $\Delta G$ ) e energia livre padrão ( $\Delta G^0$ ) das reações da glicólise

Enzimas da Glicólise	$\Delta G^0$ (kJ/mol)	$\Delta G$ (kJ/mol)
<b>Hexoquinase</b>	<b>-16,5</b>	<b>-33</b>
Fosfoglicose Isomerase	+2,2	-1,4
<b>Fosfofrutoquinase</b>	<b>-13,7</b>	<b>-25,9</b>
Aldolase	+22,8	-1
Triose-fosfato Isomerase	+5,6	+0,7
Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase	+6,3	+0,6
Fosfoglicerato Quinase	-18,8	-1
Posfoglicerato Mutase	+4,7	+0,8
Enolase	+3,2	+1,0
<b>Piruvato Quinase</b>	<b>-31,6</b>	<b>-17</b>
<b>Total</b>	<b>-35,8</b>	<b>-74,8</b>

Diversos experimentos têm sido realizados para se medir o  $\Delta G$  das reações da glicólise *in vivo*. Esses cálculos, como já discutidos na Aula 2, dependem da concentração de substratos e produtos de cada uma das reações. Os dados, portanto, podem variar de uma para outra fonte de informação. Mas, de modo geral, eles mostram que as três enzimas-chave catalisam reações que são bastante favoráveis termodinamicamente. Os dados mostram também que a maior parte das reações está próxima ao equilíbrio com  $\Delta G$ s próximos de zero. As três reações-chave apresentam  $\Delta G$ s mais negativos no início do que no final da via, o que determina a direção da via (**Figura 6.7**).



**Figura 6.7:** Energia livre padrão e energia livre das enzimas da glicólise. Note que a maior parte dos  $\Delta G$  está próxima de zero em condições fisiológicas. Observe também que os  $\Delta G$  das enzimas-chave são os mais negativos (reações 1, 3 e 10), dirigindo as reações no sentido de formação do piruvato.

A Tabela 6.1 apresenta, ainda, o somatório dos  $\Delta G$  das reações. Esta informação é importante porque mostra que a via como um todo é termodinamicamente favorável, já que o somatório dos  $\Delta G$ s dá um valor negativo. Portanto, o fluxo de glicose através da via glicolítica ocorre sempre em direção à formação de piruvato, fornecendo para a célula um caminho seguro de obtenção de energia na forma de ATP.

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 4**

5. O  $\Delta G^\circ$  da via glicolítica é -35,8 e o  $\Delta G$  na hemácia é -74,8.

a) Qual o significado desta diferença?

---



---

b) Que fatores podem determinar esta diferença?

---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

a)  $\Delta G$  e  $\Delta G^\circ$  são valores que mostram se uma reação ou um conjunto de reações é mais ou menos favorável termodinamicamente. Os valores negativos apresentados mostram que as reações da via glicolítica como um todo são favoráveis no sentido de formação do piruvato. Entretanto um  $\Delta G^\circ$  menos negativo que o  $\Delta G$  significa que na célula, ou seja, em condições fisiológicas a energia livre liberada é muito maior.

b) O que determina esta diferença são as condições em que as reações ocorrem. Isto inclui temperatura e concentração de substratos e produtos.

Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!

**CONCLUSÃO**

Sintetizar ATP é o objetivo final da via glicolítica. Além de ATP, um importante produto é o NADH.H<sup>+</sup>. Veremos, ao longo da disciplina, que muitos outros caminhos metabólicos dependem desta importante via. Os conceitos estudados aqui serão de fundamental importância em todos os momentos da nossa disciplina e, certamente, depois dela.

## RESUMO

Nesta aula, falamos da regulação da via glicolítica, analisando as situações metabólicas em que a via está inibida ou ativada, segundo a carga energética da célula. Identificamos os três pontos de regulação da via: as reações catalisadas pelas enzimas hexoquinase, fosfofrutoquinase 1 e piruvato quinase. Embora cada uma delas seja regulada por diferentes mecanismos, o sentido geral está baseado no princípio da máxima economia. As reações catalisadas pelas enzimas-chave da glicólise são irreversíveis e espontâneas, o que pode ser visto pelos  $\Delta G$ s bastante negativos que possuem.

## INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, falaremos dos destinos do piruvato em condições anaeróbicas, ou seja, na ausência de oxigênio. Vamos analisar os processos fermentativos mais importantes: a fermentação alcoólica e a fermentação láctica. Vamos falar também da eficiência energética deste caminho de obtenção de energia.

# O destino anaeróbico do piruvato

*Andrea Da Poian/Debora Foguel/Marília Dansa  
de Alencar Petretski/Olga Lima Tavares Machado*

AULA

7

## Meta da aula

Apresentar os possíveis desdobramentos metabólicos da glicólise em condições anaeróbicas e o papel anfibiótico desta via metabólica.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. identificar a fermentação como uma via anaeróbica de síntese de ATP;
2. diferenciar fermentação alcoólica de fermentação láctica;
3. identificar os possíveis destinos dos produtos da via glicolítica;
4. definir a glicólise como uma via anfibiótica.

## Pré-requisitos

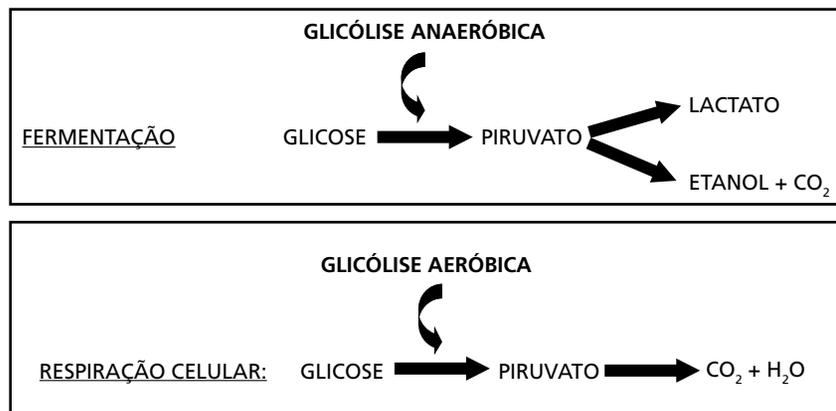
Para acompanhar esta aula, é fundamental conhecer intermediários e produtos da via glicolítica, bem como localizar a etapa de redução de  $\text{NAD}^+$  (Aulas 4, 5 e 6).

## QUAL O DESTINO DOS PRODUTOS DA GLICÓLISE?

A glicólise é a quebra parcial da glicose. São dez reações químicas que transformam uma molécula de glicose em duas moléculas de piruvato, com o saldo de duas moléculas de ATP. Bom, mas se a quebra é parcial, o piruvato não é “o fim da linha”, certo? Ele pode continuar a ser degradado para fornecer mais energia à célula. Entretanto, a sequência de reações que vêm após o piruvato depende de se o organismo ou a célula do corpo é capaz de utilizar o oxigênio ou não e se existe oxigênio disponível ou não. Na ausência de oxigênio ou em organismos incapazes de utilizar oxigênio, o piruvato segue a via anaeróbica, chamada fermentação. Se houver oxigênio e o organismo for capaz de utilizá-lo, o piruvato segue a via aeróbica, chamada respiração celular. A glicólise é então uma via universal, porque com oxigênio ou não ela vai acontecer!

Na fermentação, a ausência de oxigênio interrompe a degradação da glicose e desvia o piruvato para reações em que ele será transformado em um produto com o número de carbonos igual ou semelhante ao que tinha antes (3C). Assim, na fermentação láctica, o piruvato será convertido em lactato, e na fermentação alcoólica o piruvato será convertido em etanol (2C) e  $\text{CO}_2$ . Não existe síntese de ATP adicional na conversão do piruvato no produto final da fermentação.

Na presença de oxigênio, o piruvato vai seguir outros caminhos metabólicos que o levarão à sua degradação completa em moléculas de  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  e à geração de um número bem maior de moléculas de ATP. O caminho aeróbico de utilização do piruvato, nós discutiremos nas próximas aulas. Vejamos então o caminho anaeróbico de utilização dos produtos da glicólise.



## O CAMINHO DA FERMENTAÇÃO LÁCTICA

A fermentação láctica é o processo de obtenção de energia que ocorre em algumas bactérias anaeróbicas. Este processo ocorre também em células do nosso corpo. As hemácias, por exemplo, usam apenas a fermentação láctica como via de obtenção de energia. Nossos músculos, quando em atividade intensa, também fazem fermentação láctica.

Na fermentação láctica, a glicose é degradada até lactato, passando por todos os intermediários, que já conhecemos, da via glicolítica até piruvato. Adicionalmente, a fermentação tem uma reação a mais, além daquelas da via glicolítica. É a reação que converte o piruvato em lactato.



Iancu Oaida

**Figura 7.1:** O músculo em exercício físico intenso usa glicose anaerobicamente, produzindo 2 moléculas de lactato e 2 de ATP.

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/674935>

Você se lembra das últimas Olimpíadas? Em toda Olimpíada é recorrente o atendimento médico a atletas, principalmente maratonistas, com sintomas de fadiga muscular. São cenas incríveis de superação, em que atletas chegam às últimas consequências para completar a maratona. Você já se perguntou o que acontece no músculo? O exercício físico extenuante leva o músculo a um quadro metabólico de fadiga muscular. Fadiga muscular é um estado no qual o músculo exerce uma atividade intensa, incompatível com a capacidade respiratória do organismo. Nesta situação, o músculo vai além dos seus limites e passa a quebrar glicose muito rapidamente para atender à demanda de ATP no exercício. Mas o corpo não está preparado para usar todo o piruvato produzido pela glicólise. Somente parte deste piruvato é completamente degradado a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , fornecendo ATP ao músculo. O excesso de piruvato, que o organismo não consegue degradar totalmente por limitação de oxigênio, se acumula no músculo e ali é convertido em lactato. Neste momento, o músculo tem parte do seu metabolismo acontecendo em anaerobiose e faz simultaneamente fermentação e respiração. O resultado deste esforço, para atender às demandas de ATP acima da sua capacidade, leva o músculo à exaustão. Este estado inclui dor muscular intensa, resultado de acidose severa, que leva a um distúrbio temporário da atividade contrátil.

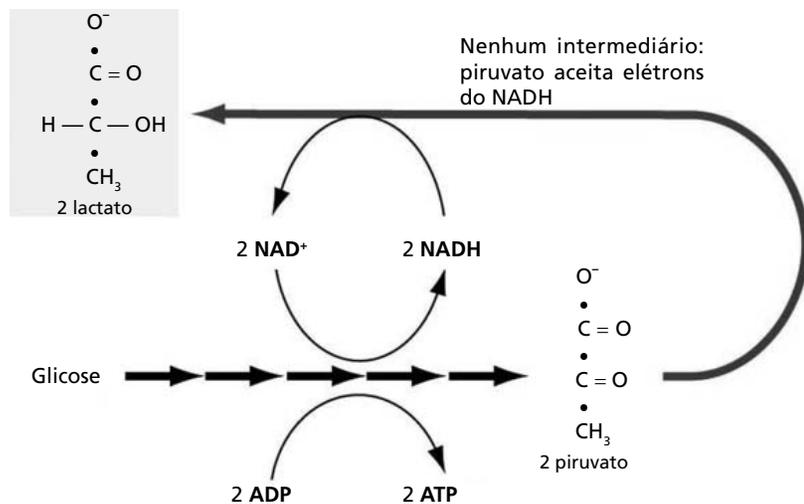


Christophe Libert

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/458554>

Na fermentação láctica, após a glicólise, o piruvato será utilizado em uma reação que tem como produto o lactato. Lembre-se de que tanto o piruvato quanto o lactato são moléculas de 3 carbonos. O que muda, então, de uma molécula para a outra? Dois hidretos se ligam ao piruvato para formar lactato. E de onde vêm os hidretos? Do NADH que se originou na glicólise. Isto quer dizer que o NADH reduzido na glicólise é reoxidado nesta etapa da fermentação láctica, devolvendo os íons hidreto para o piruvato que, então, se transforma em lactato (**Figura 7.2**).

A enzima que catalisa esta reação é a lactato desidrogenase, e, como já vimos, as desidrogenases estão envolvidas em processos de oxir-redução. Neste caso, a enzima catalisa a redução do piruvato a lactato e à oxidação do NADH em NAD<sup>+</sup>. Assim, a glicólise anaeróbica, que leva à produção de lactato, não tem como produto NADH, porque este é reoxidado. Olhe com atenção a **Figura 7.2**:



**Figura 7.2:** Fermentação láctica. Neste caso, a glicose é quebrada até piruvato e o piruvato (3C) é convertido em lactato (3C). Nesta última etapa da fermentação láctica, o NADH que foi reduzido pela enzima gliceraldeído-3P desidrogenase volta a ser oxidado pela enzima lactato desidrogenase. Isso permite a continuidade da via, pois disponibiliza NAD<sup>+</sup> e impede que a via paralise.

Fonte: modificado de <http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lecturesf04am/lect12.htm>



Não esqueça: a fermentação inclui a glicólise. Portanto, a fermentação tem o saldo de 2 ATP sintetizados por molécula de glicose quebrada. Não esqueça também que, na glicólise, uma molécula de glicose é quebrada em duas moléculas de piruvato e, portanto, duas moléculas de lactato são produzidas na fermentação láctica.

**ATIVIDADE****Atende aos Objetivos 1 e 3**

1. Procure pensar na vantagem da hemácia, a célula que transporta o oxigênio, em usar a via anaeróbica de obtenção de energia. O que determina que a hemácia tenha este tipo de metabolismo?

---



---



---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

*A vantagem de a hemácia usar a via anaeróbica de obtenção de ATP é que ela não usa o oxigênio que ela mesma transporta para benefício próprio, poupando este recurso para as outras células. Se ela transportasse e usasse ao mesmo tempo, talvez o transporte não fosse tão eficiente. É como se o caixa do banco usasse o dinheiro com o qual trabalha.*

*O que determina que a hemácia tenha este tipo de metabolismo é o conjunto de enzimas que ela contém.*

**O CAMINHO DA FERMENTAÇÃO ALCOÓLICA**

A fermentação alcoólica é a via de obtenção de energia encontrada em leveduras, organismos unicelulares e eucariontes. Várias espécies de leveduras são organismos anaeróbicos facultativos, ou seja, podem viver na presença ou ausência de oxigênio. Na presença de oxigênio, a levedura tem a respiração celular como forma de obtenção de ATP, mas, na ausência de oxigênio, a levedura também é capaz de sobreviver, usando a via anaeróbica de obtenção de energia: a fermentação. Entretanto, diferentemente das bactérias anaeróbicas, que fazem fermentação láctica, as leveduras fazem fermentação alcoólica.

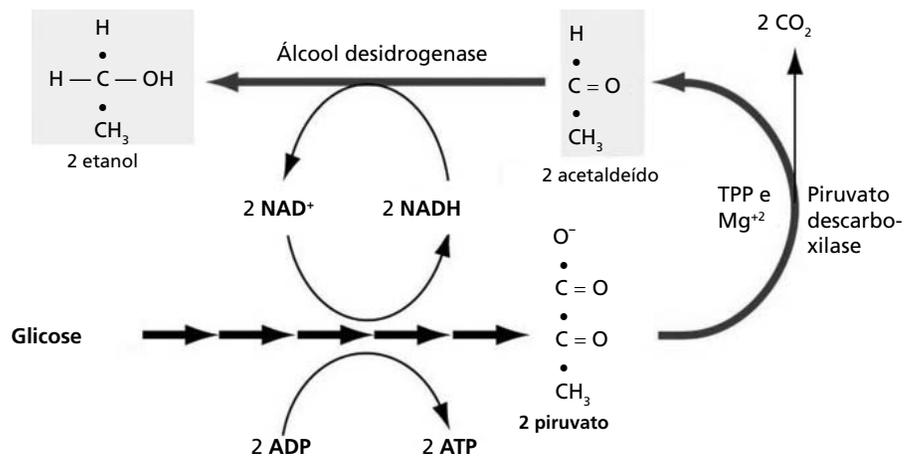
Na fermentação alcoólica, a glicose será degradada formando duas moléculas de etanol (álcool etílico) (Figura 7.3). Para isso, são necessárias duas reações adicionais, que convertem o piruvato a acetaldeído e, a seguir, a etanol. Neste caso, uma molécula de 3C, o piruvato, perde



Trish Hughes

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1013937>

um carbono para formar uma molécula de 2C, o etanol. No metabolismo, sempre que isso acontece, o carbono perdido sai na forma de  $\text{CO}_2$ . É o que ocorre também na fermentação alcoólica. A enzima que retira o carbono do piruvato é a piruvato descarboxilase. Portanto, os produtos da fermentação alcoólica são duas moléculas de etanol, duas moléculas de ATP e duas moléculas de  $\text{CO}_2$  para cada molécula de glicose quebrada. E o NADH? O NADH também é reoxidado a  $\text{NAD}^+$  como na fermentação láctica pela enzima álcool desidrogenase.



**Figura 7.3:** Fermentação alcoólica. O processo fermentativo inclui a glicólise e mais 2 reações: a conversão de piruvato em acetaldeído com a produção de  $\text{CO}_2$  seguida da conversão do acetaldeído em etanol, com a reoxidação do NADH reduzido na glicólise. TPP = tiamina pirofosfato e magnésio são cofatores da piruvato descarboxilase.

Fonte: Modificado de <http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lecturesf04am/lect12.htm>

Note que o piruvato não é convertido diretamente em etanol. Entre eles, há a formação de um intermediário acetaldeído e, conseqüentemente, temos na fermentação alcoólica uma enzima adicional, a piruvato descarboxilase. Novamente, não se esqueça de que na fermentação alcoólica estamos quebrando uma molécula de glicose. A conseqüência disso é que duas moléculas de piruvato são o produto da glicólise que será convertido em etanol e  $\text{CO}_2$ . Assim, duas moléculas de etanol e duas moléculas de  $\text{CO}_2$  são os produtos da quebra da glicose na fermentação alcoólica.

A fermentação alcoólica é a via de obtenção de energia utilizada por algumas leveduras. Este processo é usado industrialmente na fabricação de cerveja, vinho e pão.



Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1209276>



Um dos erros mais comumente observados, a partir desta aula, é a afirmação de que a fermentação é apenas a reação que converte piruvato a lactato (ou a etanol +  $\text{CO}_2$ ). Nada disso! A fermentação é o processo de degradação da glicose até lactato (ou etanol +  $\text{CO}_2$ ) e, portanto, inclui as 10 reações da glicólise.



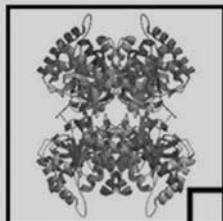
### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

2. E o que o destino anaeróbico do piruvato tem a ver com a minha vida? Vimos que o piruvato, na ausência de oxigênio, segue a via da fermentação. Mas são dois tipos de fermentação, lembra? Fermentação alcoólica e fermentação láctica.

(a) Classifique as imagens, reações químicas e enzimas a seguir, escrevendo (1) para fermentação alcoólica e (2) para fermentação láctica.



Ho et al., 2009

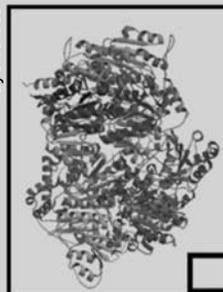
Lactato desidrogenase.

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=3D00>



Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1213061>

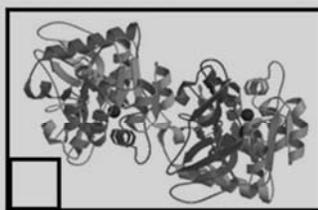
Tayohorse3



Kutter et al., 2009

Piruvato descarboxilase.

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2VK4>



Damodharan et al., 2009

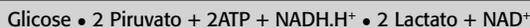
Álcool desidrogenase.

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=3GAZ>



Gaston THAUVIN

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/477299>



(b) Estabeleça se há semelhança ou diferença entre as fermentações alcoólica e láctica quanto às seguintes características:

- b.1. Quantidade e atuação de enzimas adicionais à glicólise.
- b.2. Reoxidação do NADH.
- b.3. Número de carbonos do produto final. Seria possível que os produtos finais fossem ainda mais degradados?
- b.4. Descarboxilação, isto é, em qual das duas vias o piruvato perde carbono? Qual a forma pela qual o carbono perdido sai da via?
- b.5. Qual o estado físico (líquido, sólido ou gasoso) do carbono perdido?

(c) Veja a receita de pão caseiro a seguir:

Ingredientes:

½ kg de farinha de trigo

500 ml de água fria

Sal a gosto

10 g de fermento biológico seco

Modo de fazer:

Misture tudo e sove bem a massa.

Divida em duas partes e sove mais.

Faça duas bolas e deixe em um recipiente tampado.

Espere crescer até dobrar de tamanho.

Asse em forno préaquecido.



Joe Ziomek

<http://www.sxc.hu/photo/890649>



Peter Galbraith

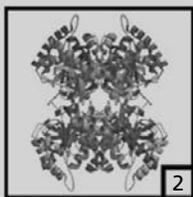
<http://www.sxc.hu/photo/683767>

O fermento biológico seco é o fermento apropriado à preparação de pães e massas porque ele contém a levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta levedura é o organismo que causa o crescimento do pão (na penúltima etapa da receita). Com base no que você aprendeu sobre fermentação e no que você respondeu no item (b) desta atividade, diga que tipo de fermentação a levedura realiza. Diga também qual produto desta fermentação é responsável pelo crescimento do pão.

**RESPOSTA COMENTADA**

2.a.

(1) fermentação alcoólica e (2) para fermentação láctica



Ho et al., 2009

2

Lactato desidrogenase.

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=3D00>



Tayohorse3

2

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1213061>

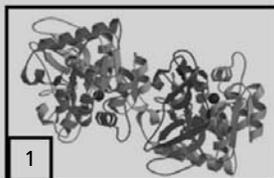


Kutter et al., 2009

1

Piruvato descarboxilase.

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2VK4>



Damodharan et al., 2009

1

Álcool desidrogenase.

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=3GAZ>



Gaston THAUVIN

1

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/477299>



2.b.

	<b>Fermentação alcoólica</b>	<b>Fermentação láctica</b>
Quantidade de enzimas adicionais à glicólise	<b>2 (Piruvato descarboxilase e álcool desidrogenase)</b>	<b>1 (Lactato desidrogenase)</b>
Atuação das enzimas adicionais	<b>Piruvato • acetaldeído + CO<sub>2</sub></b> <b>Acetaldeído + NADH.H<sup>+</sup> • etanol + NAD<sup>+</sup></b>	<b>Piruvato + NADH.H<sup>+</sup> → lactato + NAD<sup>+</sup></b>
Re-oxidação do NADH	<b>Sim – álcool desidrogenase</b>	<b>Sim – lactato desidrogenase</b>
Número de carbonos do produto final. Seria possível que os produtos finais fossem ainda mais degradados?	<b>2 carbonos – etanol</b> <b>Sim, seria possível que este produto fosse ainda degradado</b>	<b>3 carbonos - lactato</b> <b>Sim, seria possível que este produto fosse ainda mais degradado</b>
Descarboxilação, isto é, em qual das duas vias o piruvato perde carbono? Qual a forma pela qual o carbono perdido sai da via?	<b>O piruvato perde um carbono na forma de CO<sub>2</sub></b>	<b>O piruvato não perde nenhum carbono</b>
Qual o estado físico (líquido, sólido ou gasoso) do carbono perdido?	<b>Gasoso</b>	<b>–</b>

2.c.

A levedura realiza fermentação alcoólica e o CO<sub>2</sub> produzido durante a reação de formação de acetaldeído é responsável pelo crescimento do pão.

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 3**

3.O piruvato é uma molécula formada pela degradação da glicose e pode seguir caminhos diferentes na célula. Que caminhos são esses? O que determina o destino do piruvato por um desses caminhos?



Christopher Rayan

<http://www.sxc.hu/photo/335922>

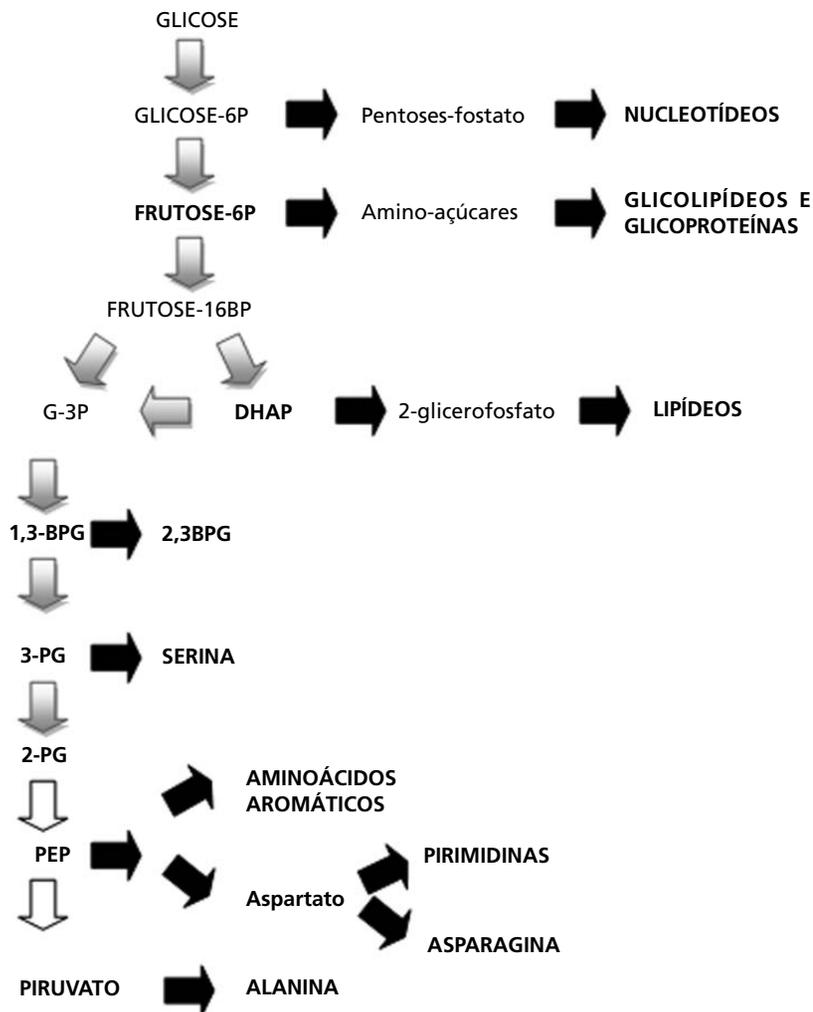
**RESPOSTA COMENTADA**

*Os três possíveis caminhos metabólicos são a fermentação láctica, a fermentação alcoólica e a respiração celular. O piruvato vai seguir um destino ou outro dependendo do conjunto de enzimas que apresenta o organismo ou a célula.*

## A GLICÓLISE É UMA VIA CATABÓLICA, MAS PODE FUNCIONAR ANABOLICAMENTE

A via glicolítica tem um claro papel catabólico, pois sua principal função é degradar a glicose para extrair dela parte da energia contida em suas ligações químicas.

Entretanto, os intermediários da via podem ser utilizados em vias paralelas para sintetizar diferentes compostos e, por isso, a glicólise também tem um papel anabólico. Este é um dos motivos pelos quais esta via precisa ser regulada em mais que um ponto. A **Figura 7.4** mostra as vias metabólicas para as quais os intermediários da glicólise são desviados para a síntese de outros compostos.



**Figura 7.4:** Principais destinos alternativos de intermediários da via glicolítica em vias biossintéticas. A utilização dos intermediários da glicólise por vias biossintéticas faz desta uma via anfibólica. Na figura, as setas brancas indicam a via glicolítica. As setas pretas indicam os caminhos alternativos dos intermediários da glicólise.

Além das vias que usam os intermediários da glicólise como substratos, existem vias que podem fornecer moléculas que serão transformadas em intermediários da glicólise. Por exemplo, nucleotídeos, que constituem o DNA, são sintetizados por vias que usam a glicose-6P como substrato; o aminoácido asparagina é formado a partir do intermediário PEP (fosfoenolpiruvato) e, a partir deste intermediário, a célula também pode obter asparagina. Assim, a célula tem um substancial fluxo metabólico.



## ATIVIDADE

### Atende ao Objetivo 4

4. Durante uma fase específica da embriogênese de um artrópode, observa-se uma alta atividade da enzima hexoquinase. Isto poderia sugerir uma alta atividade da via glicolítica. Entretanto, a atividade da enzima piruvato quinase não é alta o suficiente para justificar um aumento desta via como um todo. Observando a **Figura 7.4**, você verá que os intermediários da via glicolítica podem seguir outros caminhos metabólicos. Medindo a atividade de diferentes enzimas, você poderia chegar à conclusão sobre o destino destes intermediários na célula? Explique.



Dave Dyet

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1224761>

---



---



---

### RESPOSTA COMENTADA

*Sim, a medida da atividade de algumas enzimas da via glicolítica podem fornecer informações sobre que caminho metabólico está ativo nesta situação. Assim, se a atividade da PFK1, por exemplo, estiver baixa, intermediários da glicólise devem estar sendo desviados para a síntese de pentoses-fosfato ou amino açúcares. Se a atividade da enzima glicose6P isomerase estiver baixa, provavelmente a glicose 6P estará sendo desviada apenas para a síntese de pentoses-fosfato e assim sucessivamente.*

*Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!*

## CONCLUSÃO

A glicólise é uma via de obtenção de energia presente tanto em organismos aeróbicos quanto em anaeróbicos. Esta via utiliza principalmente glicose como substrato, mas pode utilizar também frutose, galactose e outros carboidratos obtidos da dieta. A capacidade da glicólise de fornecer ATP na ausência de oxigênio permite aos músculos esqueléticos um desempenho de alto nível, mesmo quando a concentração de oxigênio é insuficiente.

Esta via garante também o fornecimento de ATP, que permite que os tecidos sobrevivam por algum tempo em anoxia. Nas células cancerosas em rápido crescimento, a glicólise é muito ativa e é grande a formação de piruvato e lactato. Esta é uma das características do hipermetabolismo observado nestas células. Finalmente, a glicólise é uma importante via metabólica que tem como função fornecer ATP para as células. Nas células em que a maior parte do ATP é obtida em presença de oxigênio, a glicólise fornece a possibilidade de continuar a degradação da glicose, através do suprimento de piruvato.

## RESUMO

Nesta aula, falamos dos destinos do piruvato em condições anaeróbicas, ou seja, na ausência de oxigênio. Nestas circunstâncias, o piruvato pode ser transformado em lactato, num processo que compõe juntamente com a glicólise a fermentação láctica. O piruvato pode ser, ainda, transformado em etanol e  $\text{CO}_2$  no processo conhecido como fermentação alcoólica. Nos dois casos, a quebra parcial da molécula de glicose gera 2 ATP e é este o saldo energético da fermentação. Nesta aula, ainda vimos que os intermediários da glicólise servem a outras vias metabólicas, o que significa que esta via tem um papel anfibólico.

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, veremos o caminho metabólico que pode seguir o piruvato na presença de  $\text{O}_2$ . Neste caminho aeróbico, a glicose será completamente degradada a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . Durante os processos que compõem a respiração celular, a célula converte a energia de quebra total da molécula de glicose em 30 – 32 ATPs. Bem mais vantajoso que a fermentação, você não acha?

# O piruvato entra no caminho aeróbico

Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marilvia Dansa  
de Alencar Petretski / Olga Lima Tavares Machado

AULA

8

## Meta da aula

Apresentar a respiração celular como um caminho aeróbico de obtenção de energia, que envolve reações químicas que ocorrem dentro da célula e que se integra ao processo fisiológico do qual participam os pulmões.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. estabelecer a relação entre células e o sistema respiratório no processo da respiração;
2. definir respiração celular como a integração de diferentes vias metabólicas e compartimentos celulares;
3. descrever a reação catalisada pela PDH e o papel das coenzimas;
4. descrever a estrutura do complexo PDH e sua regulação;
5. reconhecer a reação catalisada pelo complexo PDH como uma ponte entre a glicólise e o ciclo do ácido cítrico.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental ter claros os conceitos de oxidação e de redução (Aula 3 de Bioquímica II), saber reconhecer e identificar os compartimentos mitocondriais (Biologia Celular) e conhecer bem a via glicolítica e seus produtos (Aulas 4, 5 e 6 de Bioquímica II).

## MENINO, VOCÊ TEM QUE COMER PARA NÃO FICAR DOENTE!



Raissa Damasa

Fonte: Acervo pessoal.

É fácil saber por que precisamos nos alimentar. Mas você já parou para pensar por que precisamos respirar? Claro, sem respirar nós morreremos. Mas... Por quê? Será que isso tem alguma coisa a ver com alimentação? (Discuta em grupo esta questão, antes e depois desta aula e veremos se alguma coisa mudou.)

### O QUE É RESPIRAÇÃO?

Se procurarmos no dicionário a definição de respiração, encontraremos o seguinte:

Sf. 1. Movimento duplo dos pulmões, de inspiração e expiração; fôlego 2. BIO função pela qual as células vivas absorvem oxigênio e expelem gás carbônico e água, resultando da liberação de energia 3. O ar que sai pela boca durante a expiração; bafo; hálito (HOUAISS, 2004).

Voltemos à segunda definição (2) do texto anterior. Leia novamente. Respiração é: “Função pela qual as células vivas absorvem oxigênio e expelem gás carbônico e água, resultando na liberação de energia” (HOUAISS, 2004).

Será que está faltando alguma coisa nesta definição?

Então, vamos aprofundar um pouco. A respiração é um processo fisiológico através do qual nós obtemos oxigênio. Este oxigênio serve para aumentar a eficiência da extração de energia dos alimentos que ingerimos. A respiração tem como produtos finais o gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) e a água ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Esses elementos são, portanto, os produtos da quebra total das moléculas combustíveis presentes nos alimentos, como a glicose, por exemplo. Assim, podemos dizer que não existe respiração sem alimento e que de pouco nos serve o alimento sem respiração.

Este processo começa nos pulmões e continua nas células. Ao que ocorre nas células chamamos de respiração celular. Esta etapa celular da respiração requer um conjunto de vias catabólicas. Estas vias têm como objetivo degradar completamente as moléculas combustíveis em  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  e transformar a energia liberada em moléculas de ATP. Por isso, respiramos: para obter o ATP necessário às nossas atividades celulares.



A história da respiração é bastante interessante porque mostra como o pensamento científico evoluiu em uma determinada área e como ele é mutável. Isso depende não só da disponibilidade de tecnologias, mas também de como a humanidade vê o mundo, suas crenças etc. Para saber um pouco mais da história da respiração, consulte: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/respira%E7%E3o.htm>

Neste *site*, o autor menciona o nome dos principais personagens da história da respiração e a contribuição científica e filosófica de cada um deles.



Fonte: <http://www.es.gov.br/site/noticias/show.aspx?noticiald=99695052>

Na Idade Média, **Leonardo da Vinci** registrou, em um de seus cadernos de nota, que a chama de uma vela se apaga na ausência do ar.

**Robert Boyle** (1627-1691), físico inglês, confirmou a observação de Da Vinci, extraíndo o ar de dentro de uma redoma de vidro por meio de uma bomba de aspiração. Verificou que a vida era impossível na atmosfera rarefeita dentro da redoma e que um pequeno animal ali colocado, morria rapidamente. Por-



Fonte: <http://www.nlm.nih.gov/exhibition/harrypottersworld/images/details/OB0062.jpg>

tanto, alguma coisa havia no ar que alimentava, ao mesmo tempo, o fogo e a vida.

Em 1789, com Armand Séguin (1767-1835), **Lavoisier** estudou a respiração

do homem e de alguns animais. Ele mediu o oxigênio consumido, o vapor-d'água, o gás carbônico e o calor produzidos. Concluíram que "a respiração é uma forma lenta de combustão que ocorre no interior dos pulmões sem produzir luz perceptível". Lavoisier foi, assim, um dos fundadores da Bioquímica. Mas ele não conseguiu definir se o calor é uma substância material (que ele chamava de "o calórico") ou uma forma de energia. Foi um dos cientistas máximos da humanidade. O matemático Joseph Louis de Lagrange (1736-1813) tinha razão quando afirmou, no dia seguinte ao da sua execução: "Bastou um instante para cortar sua cabeça, mas cem anos talvez não sejam suficientes para produzir outra igual."



**Figura 8.1:** Marie e Antonie-Laurent Lavoisier, óleo sobre tela de Jacques-Louis David. Coleção da Rockefeller University, Nova York.

Fonte: <http://www.incois.gov.in/Tutor/science+society/lectures/illustrations/lecture24/lavoisier.html>

## INSPIRA, O OXIGÊNIO ENTRA. EXPIRA, O GÁS CARBÔNICO SAI

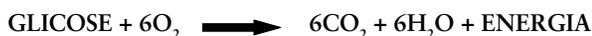
O processo de respiração começa nos pulmões. Os pulmões recebem o oxigênio da atmosfera (inspirado pelo nariz) e o envia às células através do sangue. É através do pulmão, também, que o  $\text{CO}_2$ , produzido pelas células e liberado no sangue, é retirado do organismo e transferido para a atmosfera. Este esquema básico é um processo fisiológico bastante conhecido. Mas na fisiologia que vimos até agora, o que acontece com o oxigênio que respiramos no momento em que ele chega às nossas células é quase um mistério insondável.



Harald Wittmaack

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/770416>

Nesta e nas próximas aulas, nós conheceremos detalhes desse mistério. Por enquanto, vamos definir o que chamamos de respiração celular: um processo pelo qual a célula degrada completamente a glicose em  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e energia, utilizando o oxigênio. O Esquema 8.1 mostra um resumo do processo.



**Esquema 8.1:** Equação geral da respiração celular em que uma molécula de glicose é degradada totalmente em  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  na presença de oxigênio. A energia liberada será disponibilizada na forma de ATP.

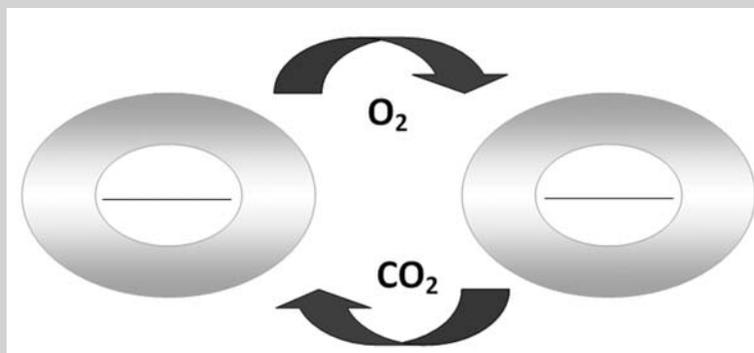
### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

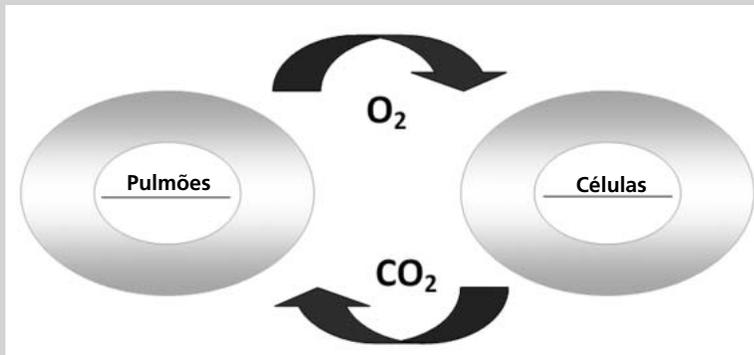
1. Qual a relação entre as células do corpo e os pulmões quanto à respiração?

As setas representam o sangue. Escreva nos círculos “células” ou “pulmões”. Um envia oxigênio ( $\text{O}_2$ ) através do sangue, para o segundo. E o segundo envia dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), também através do sangue, para o primeiro.



**RESPOSTA COMENTADA**

Os pulmões enviam o  $O_2$  para as células do corpo, através do sangue, pra que possam realizar a respiração celular. As células absorvem o oxigênio que utilizam durante seu metabolismo. Ao final da respiração celular, é produzido  $CO_2$ . Este produto da respiração celular é transportado, então, pelo sangue até os pulmões. O esquema da atividade deve ser completado da seguinte forma:



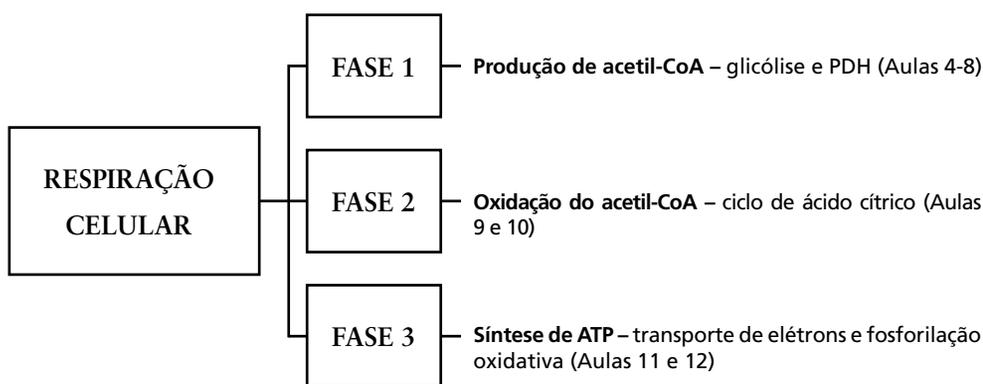
### RESPIRAÇÃO CELULAR: TRÊS VIAS PARA QUEBRAR TOTALMENTE A GLICOSE

Lembra-se da fermentação que vimos na aula passada? Na fermentação láctica, o piruvato (3C) originava a molécula de lactato, que também tinha três carbonos. Na fermentação alcoólica, o piruvato era mais degradado, originando o etanol, que tinha dois carbonos. Se o lactato tem 3 carbonos e o etanol tem dois carbonos, significa que a glicose do início da via não foi completamente degradada. Desta forma, a fermentação quebra a glicose apenas em parte. Já na respiração celular, a glicose é degradada completamente. Se você olhar novamente o **Esquema 8.1**, vai notar que o  $CO_2$  produzido tem apenas 1 carbono!

Na fermentação, uma única via metabólica, a glicólise, é utilizada para quebrar parcialmente a glicose. Na respiração celular, você pode imaginar que vias adicionais serão necessárias para a quebra total desta molécula. É isso que acontece. O processo de respiração celular conta com três vias metabólicas distintas. São elas:

- glicólise;
- ciclo do ácido cítrico;
- cadeia de transporte de elétrons/fosforilação oxidativa.

A glicólise você já conhece bem (Aulas 4, 5, 6 e 7). No final da Aula 7, nós comentamos que o piruvato, o produto final da glicólise, pode ter destinos metabólicos diferentes. O destino do piruvato, em condições anaeróbicas, é se transformar em lactato (fermentação láctica) ou em etanol e  $\text{CO}_2$  (fermentação alcoólica). No caminho aeróbico, o piruvato continuará o caminho metabólico que o levará à degradação completa. Neste caminho, teremos a formação de  $\text{CO}_2$ , que é a forma através da qual a célula libera os carbonos da molécula que está sendo degradada. Este é um dos produtos da reação catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase (PDH), que veremos ainda nesta aula, e do ciclo do ácido cítrico, que veremos com mais detalhes nas Aulas 9 e 10. A água, outro produto da respiração celular (Esquema 8.1), é formada na cadeia de transporte de elétrons, num processo que veremos na Aula 11. A energia liberada neste processo de transporte de elétrons será utilizada para a síntese de ATP na fosforilação oxidativa (Aula 12). Um resumo da respiração celular você poderá ver na Figura 8.2.



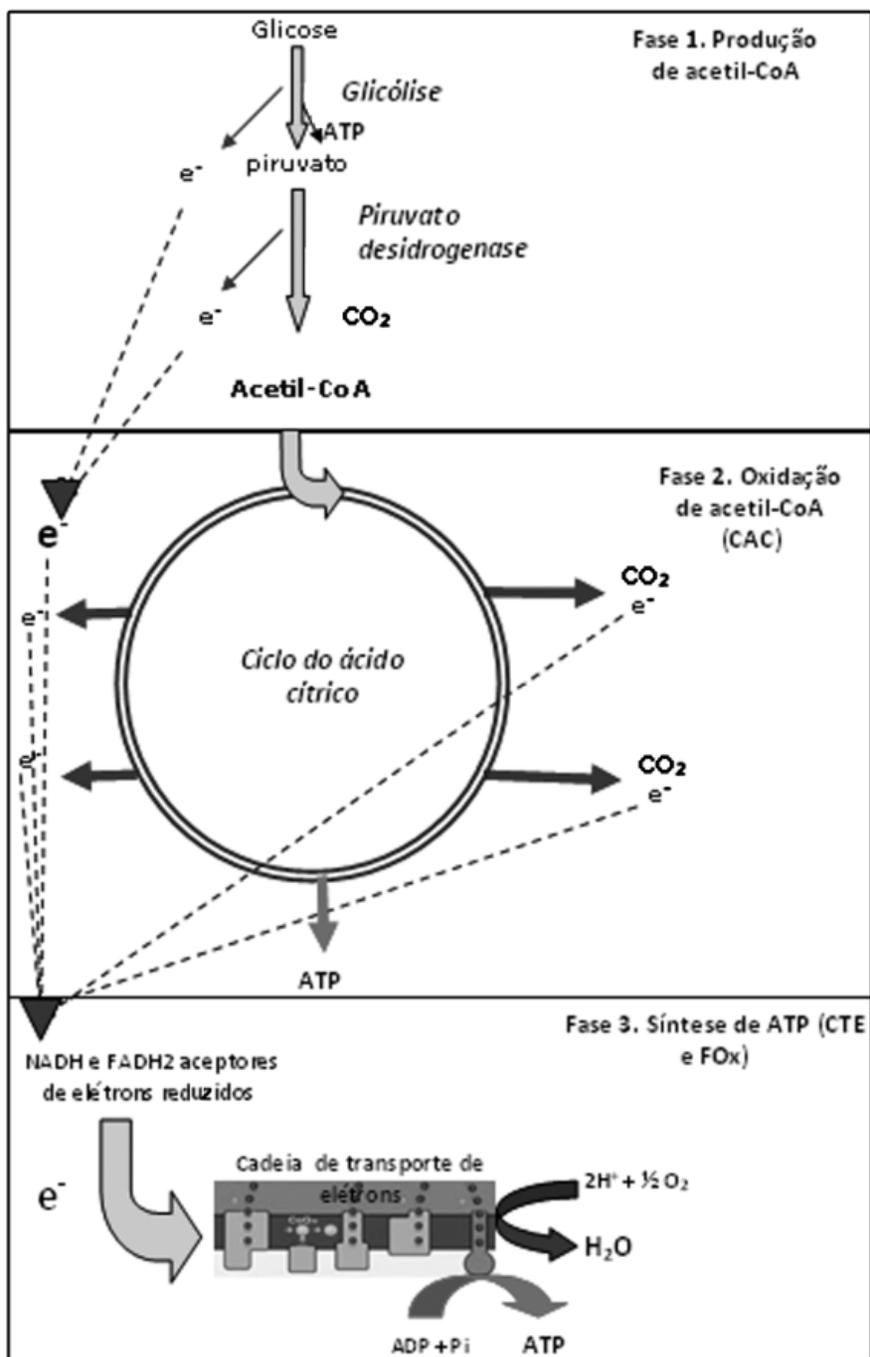


Figura 8.2: As três fases da respiração celular. Na primeira fase, a molécula de glicose é oxidada a acetil-CoA. A segunda fase usa acetil-CoA, degradando completamente esta molécula a  $CO_2$ . Finalmente, na terceira fase, os elétrons são utilizados na síntese de ATP e  $H_2O$ .

O quadro mostra os produtos que são gerados em cada etapa da respiração celular. Note que cada via metabólica é responsável por produzir diferentes moléculas. Algumas, como o  $\text{CO}_2$ , serão excretadas pela célula. Outras, como o  $\text{NADH.H}^+$  e o  $\text{FADH}_2$ , serão utilizadas em etapas posteriores da própria respiração celular. Outra, ainda, será o produto final, o grande objetivo de todo o processo, o ATP.

Produtos da respiração celular*	$\text{CO}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{NADH.H}^+$	$\text{FADH}_2$	ATP
<b>Via metabólica</b>					
Glicólise	Não	Não	2	Não	2
Piruvato desidrogenase	2	Não	2	Não	Não
Ciclo do ácido cítrico	4	Não	6	2	2
Cadeia transportadora de elétrons	Não	6	Não	Não	Não
Fosforilação oxidativa	Não	Não	Não	Não	28
Respiração celular (total)	6	6	10	2	32

\* por molécula de glicose quebrada

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

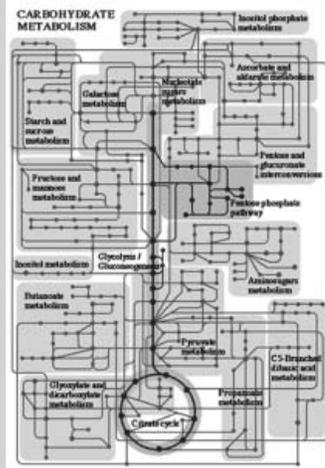
2. Agora você já pode discutir com o seu grupo novamente sobre sua definição de respiração. Ela mudou? Elabore um texto que explique o processo respiratório, levando em consideração a respiração celular e o uso metabólico da glicose. Use os termos e as imagens a seguir para ajudar nessa composição.



Michal Zacharzewski

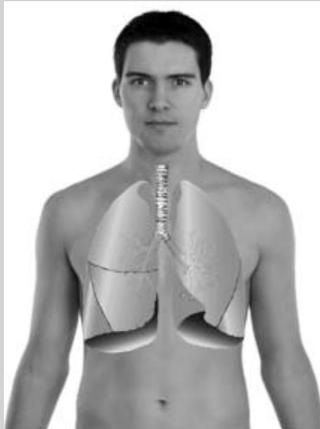
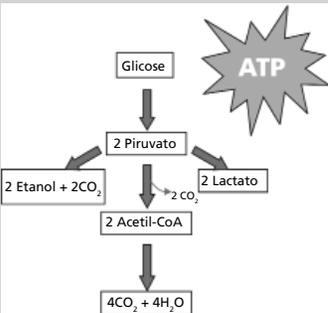
**Figura 8.3:** Transporte.

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1119802>



**Figura 8.4:** Metabolismo.

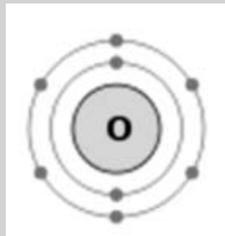
Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carbohydrates\\_metabolism.gif](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carbohydrates_metabolism.gif)



Mikael Häggström

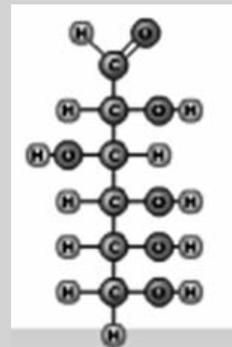
**Figura 8.5:** Respiração.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/template:H%C3%A4ggstr%C3%B6m\\_diags#Respiratory](http://commons.wikimedia.org/wiki/template:H%C3%A4ggstr%C3%B6m_diags#Respiratory)



**Figura 8.6:** Oxigênio.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Electron\\_shell\\_008\\_Oxygen.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Electron_shell_008_Oxygen.svg)



**Figura 8.7:** Glicose.

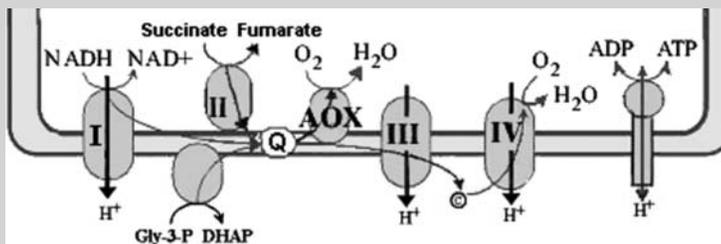
Fonte: <http://ppsus.cederj.edu.br/site/visualizar?codigo=1569>



Marcia Attias

**Figura 8.8:** Mitocôndria.

Fonte: <http://ppsus.cederj.edu.br/site/visualizar?codigo=694>



Tim Vickers

**Figura 8.9:** Cadeia transportadora de elétrons.

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aox.png>

**RESPOSTA COMENTADA**

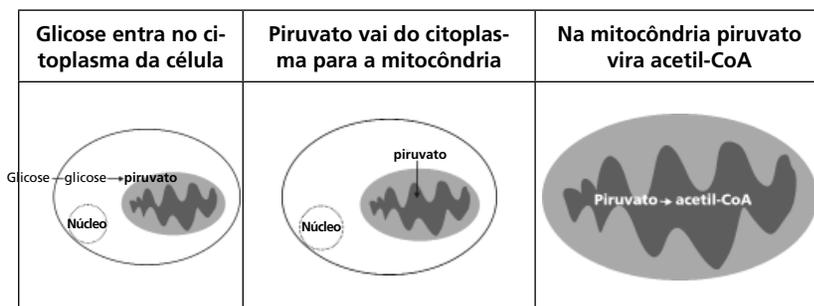
*A resposta deve conter o entendimento da sequência de eventos que se iniciam na respiração fisiológica de obtenção do oxigênio integrado com a respiração celular e esta integração possibilitando um aumento na eficiência de extração de energia das moléculas combustíveis obtidas na forma de alimento. Por exemplo:*

*O metabolismo celular dos organismos aeróbicos usa glicose como molécula combustível através da qual a célula obtém energia na forma de ATP. Este processo inclui a glicólise citoplasmática, e a reação catalisada pela PDH e o ciclo do ácido cítrico. Estes últimos ocorrem na mitocôndria. Com esse conjunto de reações, a glicose é completamente degradada. Esta degradação envolve a liberação de elétrons pela molécula que são associados ao NADH. Esta molécula será utilizada posteriormente na cadeia transportadora de elétrons, gerando energia que será convertida em moléculas de ATP.*

## **RESPIRAÇÃO CELULAR: ONDE OCORRE? POR ONDE COMEÇA?**

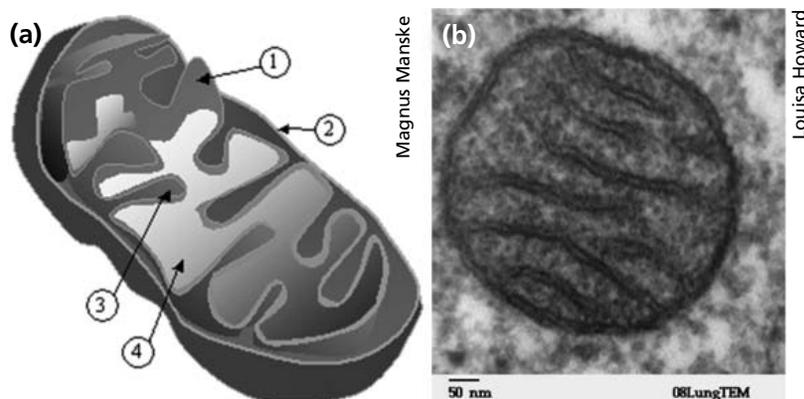
### **A compartimentalização da respiração celular**

Já mencionamos em aulas anteriores que uma parte da respiração celular, a glicólise, acontece no citoplasma da célula. Entretanto, as etapas seguintes ocorrem na mitocôndria, uma organela celular que você conhece bem (Esquema 8.2). No citoplasma da célula, a glicose é parcialmente degradada a piruvato. Este piruvato vai para a mitocôndria, como vimos anteriormente. É na mitocôndria que ocorre a reação da piruvato desidrogenase, que converte piruvato a acetil-CoA. É na mitocôndria também que ocorrem o ciclo do ácido cítrico, a cadeia transportadora de elétrons e a fosforilação oxidativa. O ciclo do ácido cítrico ocorre na matriz mitocondrial. A cadeia transportadora de elétrons e a fosforilação oxidativa ocorrem na membrana interna mitocondrial.



**Esquema 8.2:** Parte da respiração celular ocorre no citoplasma e parte ocorre na mitocôndria.

A estrutura da mitocôndria você vê com mais detalhes nas Aulas 26 e 27 de Biologia Celular I. Na **Figura 8.10**, você poderá localizar os diferentes compartimentos mitocondriais.



**Figura 8.10:** Estrutura da mitocôndria. Em (a) uma representação esquemática e em (b) uma fotografia obtida por microscopia eletrônica de transmissão. (1) membrana interna mitocondrial; (2) membrana externa mitocondrial; (3) espaço intermembranar; (4) matriz mitocondrial.

Fontes: (a) <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mito.png> e (b) [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mitochondria,\\_mammalian\\_lung\\_-\\_Tem.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mitochondria,_mammalian_lung_-_Tem.jpg)

Resumindo:

- Glicólise – ocorre no citoplasma.
- Reação catalisada pela piruvato desidrogenase – ocorre na matriz mitocondrial.
- Ciclo do ácido cítrico – ocorre na matriz mitocondrial.
- Cadeia transportadora de elétrons e fosforilação oxidativa – ocorrem nas cristas da membrana interna mitocondrial.

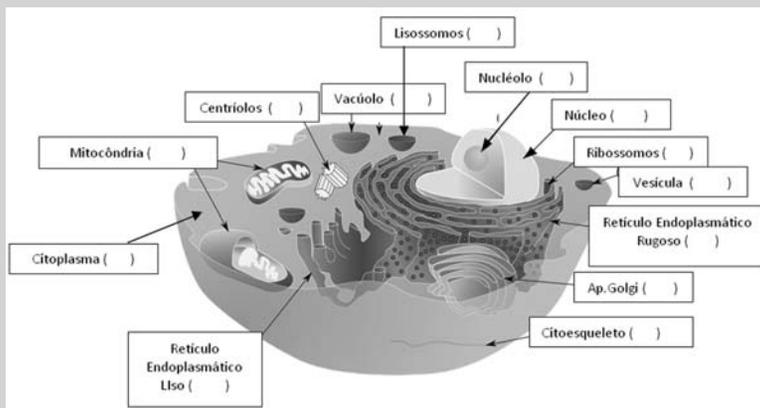
**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 2**

3. A seguir, apresentamos uma célula com seus compartimentos. Indique, nos espaços deixados ao lado do nome das estruturas celulares, que via metabólica corresponde a que compartimento celular. Use:

- 1 para glicólise;
- 2 para reação catalisada pelo complexo PDH;
- 3 para ciclo do ácido cítrico;
- 4 para cadeia transportadora de elétrons.

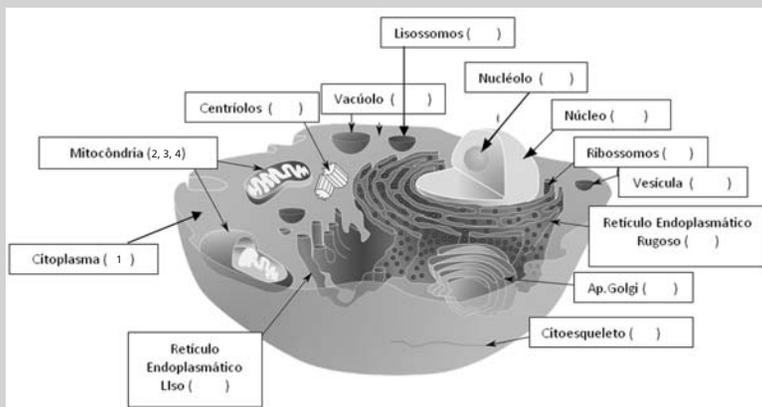


MesserWoland e Szczepan

**Figura 8.11:** Os compartimentos celulares.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biological\\_cell.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biological_cell.svg)

**RESPOSTA**



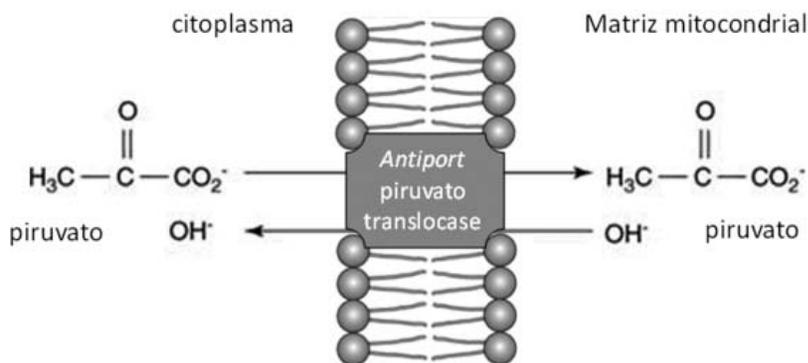
MesserWoland e Szczepan

**Figura 8.12:** Os compartimentos celulares.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biological\\_cell.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biological_cell.svg)

## Como o piruvato citoplasmático entra na mitocôndria?

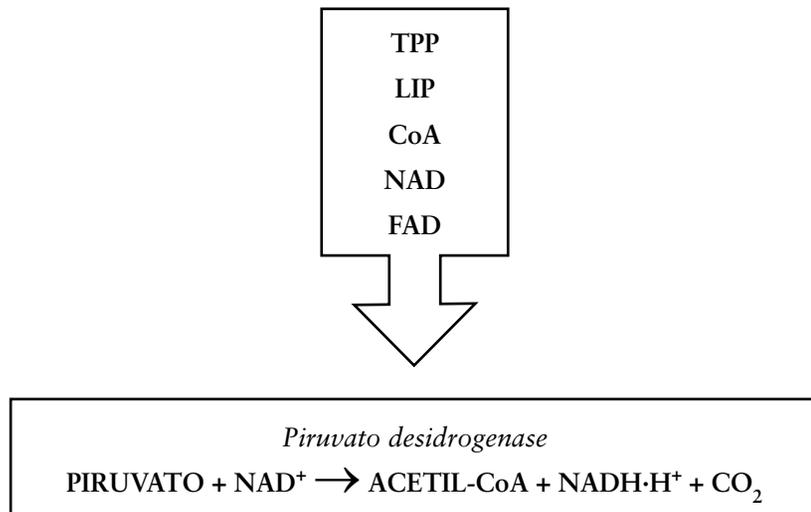
Então já sabemos que a glicólise, que ocorre no citoplasma, tem como produto final, o piruvato. O piruvato precisa entrar na matriz mitocondrial para ser utilizado pela piruvato desidrogenase e depois pelo ciclo do ácido cítrico, onde ocorrerá sua oxidação completa. O piruvato passa facilmente pela membrana externa mitocondrial, mas a membrana interna é mais seletiva (Figura 8.10). Assim, para ultrapassar a membrana interna, o piruvato conta com um transportador específico chamado translocase, que é uma proteína de membrana. Esta transporta piruvato através da membrana interna mitocondrial, à custa da translocação de um íon hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) no sentido oposto (*antiport*) (Figura 8.13).



**Figura 8.13:** O transporte de piruvato do citoplasma para a matriz mitocondrial é mediado por uma translocase. O custo deste transporte é levar uma hidroxila no sentido contrário – da matriz para o citoplasma.

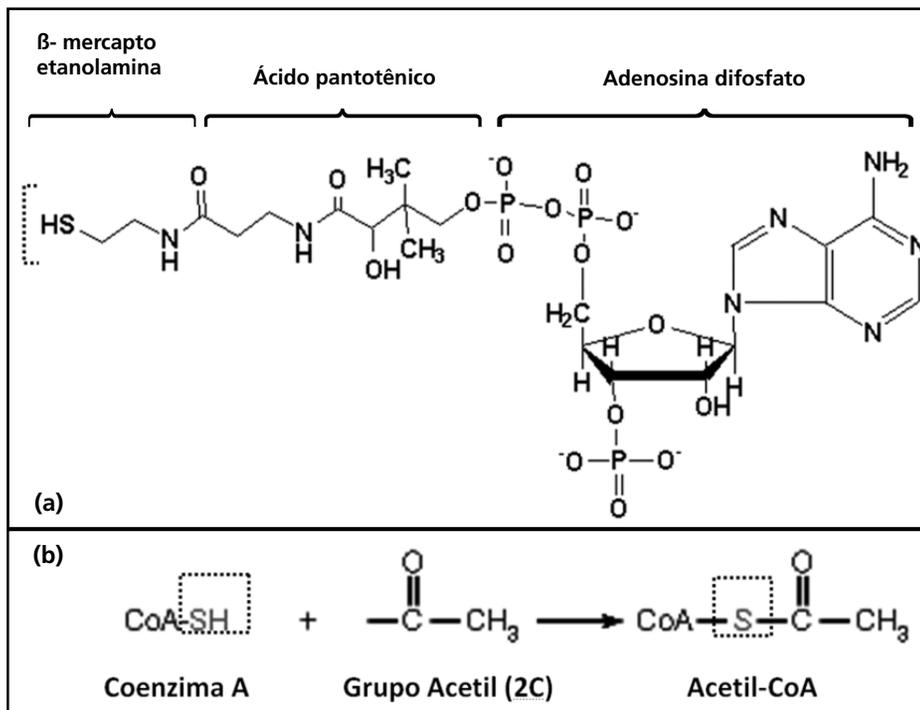
## Uma vez na mitocôndria, o piruvato vira acetil-CoA

O piruvato foi transportado do citoplasma para a matriz mitocondrial. Na mitocôndria, ele continuará participando das reações químicas da respiração celular. Ali a enzima piruvato desidrogenase (PDH) catalisa a reação mostrada no Esquema 8.3.



**Esquema 8.3:** Ponte entre a glicólise e o ciclo do ácido cítrico, a reação catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase (PDH) forma Acetil-CoA, NADH.H<sup>+</sup> e CO<sub>2</sub>. Este último produto é parte do CO<sub>2</sub> que nossos pulmões eliminam na respiração. A PDH precisa da ajuda de cinco coenzimas para esta reação: TPP = tiamina pirofosfato; LIP = ácido lipoico; CoA = coenzima A; NAD= nicotinamida adenina dinucleotídeo; FAD = flavina adenina dinucleotídeo.  $\Delta G^{\circ} = -33,4 \text{ kJ/mol}$ .

O acetil-CoA é, portanto, um produto desta reação. E será fundamental para iniciar a próxima fase da respiração celular que resulta na sua oxidação. O acetil-CoA é formado por uma unidade de 2 carbonos, o acetato, ligada a coenzima A, que é uma molécula bastante importante do metabolismo celular. A estrutura da coenzima A é mostrada na **Figura 8.14**.



**Figura 8.14:** Estrutura da coenzima A (a) e a reação de formação da molécula de acetil-CoA através da ligação da coenzima A com unidades acetil (2C). Veja o tamanho da molécula de coenzima A. Grande, não é? Ela tem três componentes estruturais: adenosina difosfato, ácido pantotênico e  $\beta$ -mercaptoetanolamina. (b) A coenzima A (CoA) se liga ao grupo acetil (2C) originando acetil-CoA. Isto faz com que o acetil possa participar de uma série de reações químicas que veremos mais tarde. Os dois carbonos podem ter vários doadores. No caso da degradação de glicose, o doador dos carbonos é o piruvato.

Essa coenzima complexa é abreviada como CoA ou CoASH. Ela é composta por  $\beta$ -mercaptoetanolamina, pela vitamina B<sub>5</sub> (ácido pantotênico) e pela adenosina difosfato (ADP). A coenzima A atua como transportadora de grupos acil de 2 a 4 carbonos. O grupo acetil é um grupo acil com 2 carbonos. A formação de acetil-CoA é uma reação que não pertence à glicólise nem ao ciclo do ácido cítrico e é considerada uma ponte entre as duas vias metabólicas. Entretanto, esta é uma reação importante, com um  $\Delta G^0$  bastante negativo e, conseqüentemente, irreversível.

### A piruvato desidrogenase é um complexo enzimático

A PDH é um complexo enzimático (ver boxe multimídia para detalhes da estrutura) formado por três enzimas chamadas E1, E2 e E3. Cada uma das enzimas do complexo tem uma atividade específica:

E1 é uma piruvato desidrogenase;

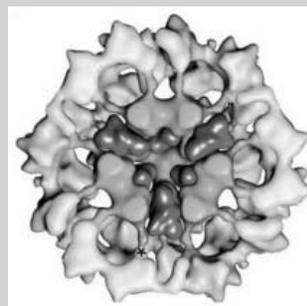
E2 apresenta uma atividade dihidrolipoil transacetilase;  
e, finalmente,

E3, que tem uma atividade dihidrolipoil desidrogenase.

Não se preocupe com esses nomes agora. Mais tarde ficará claro o que eles representam.



**Imagem tridimensional do complexo PDH**, mostrando a estrutura das subunidades: E1, piruvato desidrogenase; E2, dihidrolipoil transacetilase; e E3, dihidrolipoil desidrogenase. Esta imagem foi reconstruída pela análise de um grande número de imagens de microscopia eletrônica combinadas com estudos de cristalografia das subunidades individuais (ZHOU et al., 2001). Para ver a estrutura colorida, acesse: <http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/structure-of-pyruvate-dehydrogenase.html>. Ao entrar na página, clique em cima da enzima amarela. Ela aparecerá em tamanho maior na tela. A subunidade E1 está na cor amarela, a subunidade E2 na cor verde e a subunidade E3 na cor vermelha.



A reação catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase é constituída por etapas nas quais o grupo carboxila do piruvato (3C) é removido formando uma molécula de  $\text{CO}_2$  e os dois carbonos remanescentes formam o grupo acetil da molécula de acetil-CoA (veja o Esquema 8.2).

Nesta reação, ocorre também a formação de uma molécula de NADH.  $\text{H}^+$ . Os elétrons transportados por essa molécula serão transferidos para o oxigênio na cadeia transportadora de elétrons, levando à formação de ATP, como veremos nas Aulas 11 e 12.



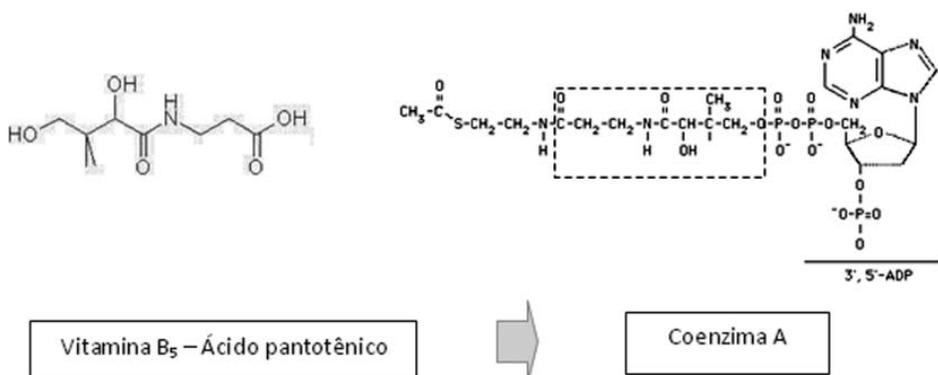
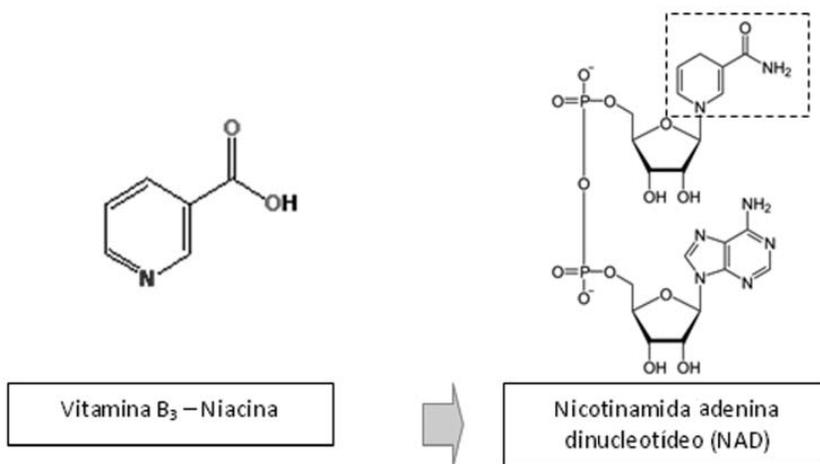
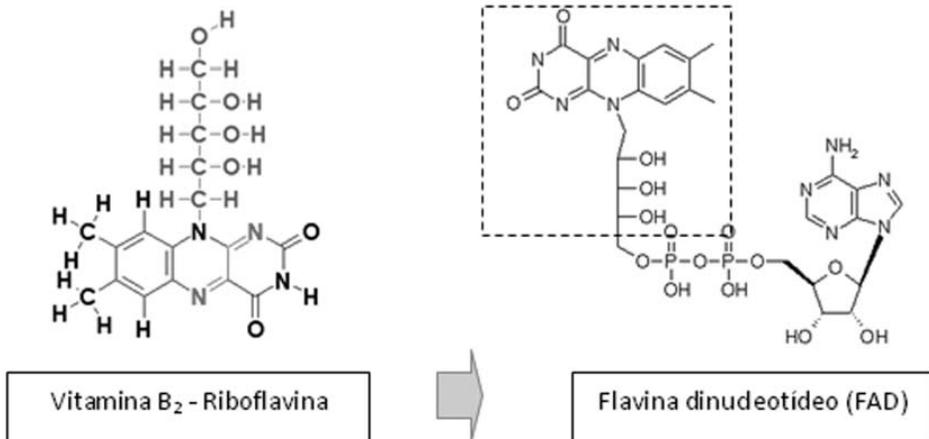
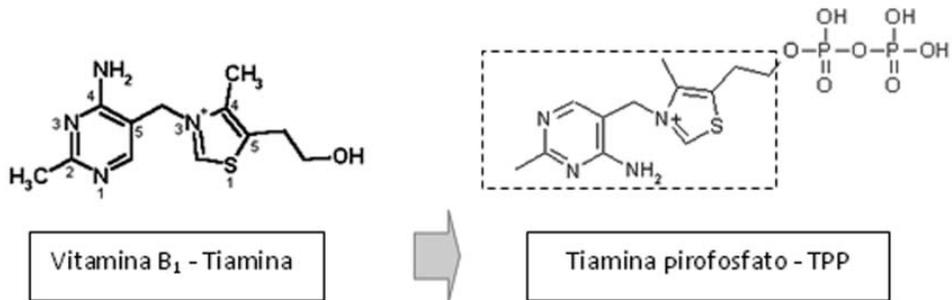
Etapas da reação catalisada pela PDH:

1. **Descarboxilação** – piruvato (3C) perde um carbono ( $\text{CO}_2$ ) e os dois carbonos remanescentes formam o grupo acetil da molécula de acetil-CoA.
2. **Desidrogenação** – oxidação da molécula de piruvato com a redução de uma molécula de  $\text{NADH.H}^+$ .

A reação catalisada pelo complexo PDH é, portanto, uma descarboxilação oxidativa. A desidrogenação combinada com a descarboxilação da molécula de piruvato, formando acetil-CoA, requer a ação sequencial das três enzimas do complexo. Além disso, ainda são necessárias cinco coenzimas diferentes, que são:

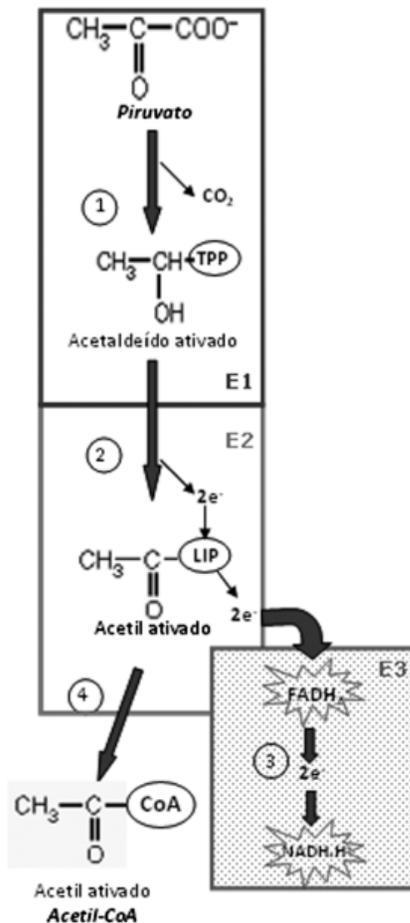
- tiamina pirofosfato (TPP);
- flavina adenina dinucleotídeo (FAD);
- coenzima A (CoA);
- nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD);
- ácido lipoico.

A tiamina pirofosfato (TPP) é um derivado da vitamina  $\text{B}_1$ , que recebe o nome de tiamina ou aneurina. A flavina adenina dinucleotídeo (FAD) é um derivado da vitamina  $\text{B}_2$ , também conhecida como riboflavina. E como você já viu na **Figura 8.14**, a coenzima A apresenta na sua estrutura uma região derivada do ácido pantotênico, a vitamina  $\text{B}_5$ . A nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) é derivada da vitamina  $\text{B}_3$ , também conhecida como niacina ou ácido nicotínico ou nicotinamida. As estruturas destas coenzimas e suas respectivas vitaminas precursoras estão mostradas a seguir:





Note que os derivados de vitaminas utilizados como coenzimas, não são consumidos nas reações. Isso significa que elas são reutilizadas, assim como as enzimas. Portanto, não é necessário o consumo de grande quantidade dessas vitaminas, para a eficiência metabólica das vias das quais elas participam. É frequente que os problemas derivados da deficiência dessas vitaminas na alimentação estejam associados ao alcoolismo crônico ou situações fisiológicas especiais. Exceto em situações particulares, como doenças específicas, uma alimentação saudável é sempre muito mais eficiente do que a ingestão de suplementos alimentares. Uma grande parte das vitaminas possui toxicidade quando ingeridas em grande quantidade. Portanto, a deficiência na alimentação pode ser tão grave quanto o excesso!



**Figura 8.15:** Coenzimas do complexo piruvato desidrogenase e seu papel na sequência de reações catalisadas pela PDH. Observe as coenzimas auxiliando o complexo PDH a transformar piruvato em acetil-CoA: (1) Em E1 temos a descarboxilação do piruvato, com a saída de  $\text{CO}_2$  e a formação de um acetaldeído ligado a TPP (acetaldeído ativado); (2) a LIP atua junto a E2 na oxidação do acetaldeído e a transferência de elétrons para o  $\text{FADH}_2$ ; (3) o  $\text{FADH}_2$  atua em E3 com receptor transitório de elétrons que depois serão transferidos para o NAD formando  $\text{NADH.H}^+$ ; (4) LIP é trocado pela Coenzima A, formando acetil-CoA. TPP = tiamina pirofosfato; LIP = ácido lipoico;  $\text{FADH}_2$  = FAD reduzido;  $\text{NADH.H}^+$  = NAD reduzido; CoA = coenzima A.

### Saiba mais!

#### Erros do metabolismo decorrentes da deficiência de vitaminas

1. Síndrome de Wernicke-Korsakoff é o problema neurológico relacionado ao sistema nervoso central mais comum em alcoólatras. Fraqueza no movimento dos olhos, incapacidade de seguir uma fonte de luz (oftalmoplegia), ataxia (perda do controle dos movimentos musculares voluntários) e distúrbio mental são sintomas frequentes. A síndrome de Wernicke-Korsakoff é tratada com administração de Tiamina. Esta substância também tem sido usada com sucesso no tratamento de depressão.

2. Estomatite angular é uma doença rara causada pela deficiência de riboflavina. Os sintomas incluem glossite, seborreia, queilose, fotofobia e estomatite. A riboflavina sofre decomposição pela luz visível. Esta característica pode levar à deficiência em neonatos tratados com fototerapia.



Figura 8.16: Estomatite angular.

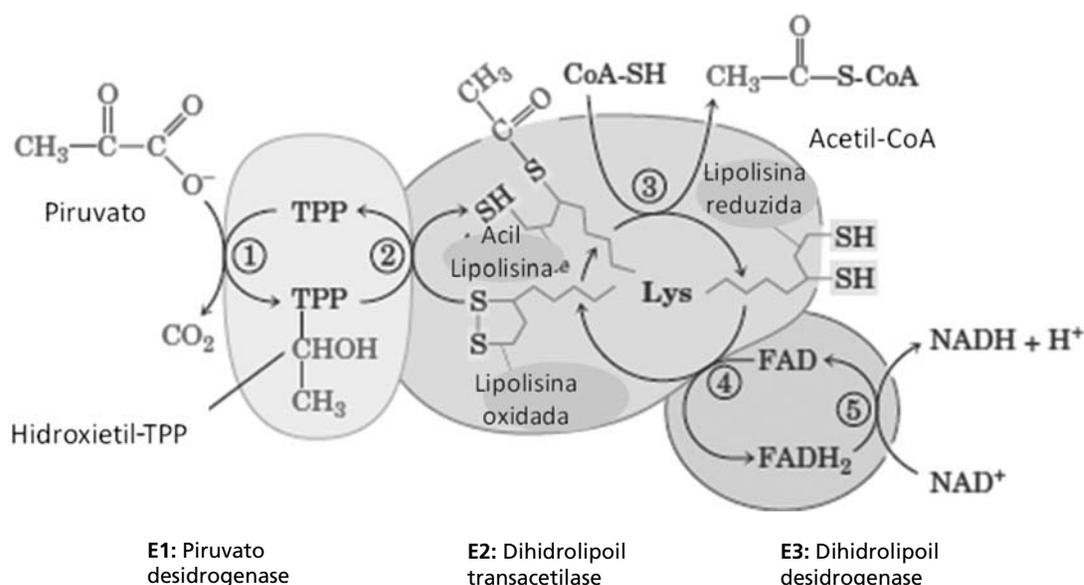
Fonte: <http://aplicativos.pgr.mpf.gov.br/saude/odonto/doencasbucalis.htm>

## O papel das coenzimas: mais detalhes

Na reação catalisada pela piruvato desidrogenase, cada coenzima tem um papel específico. Veja a Figura 8.17. As coenzimas NAD e FAD são transportadoras de elétrons; a tiamina tem um papel importante na clivagem de ligações adjacentes a grupos carbonila e, portanto, participa da formação do  $\text{CO}_2$ ; a coenzima A contém pantotenato (derivado do ácido pantotênico – vitamina B5), que possui um grupo tiol reativo. O grupo tiol reativo é crítico nesta reação, pois permite a formação de uma ligação tioéster com o grupo acetil e, em consequência, permite a formação de acetil-CoA. No metabolismo, é através dessa associação que o grupo acetil (e outros grupos acil) é transportado. A energia de hidrólise ( $\Delta G$  de hidrólise) da ligação tioéster é relativamente alta, permitindo a doação de grupamentos acil para diversos compostos. Assim, podemos dizer que a molécula de coenzima A, associada ao grupo acetil, atua como uma molécula ativada para transferência desses grupos a outros compostos. Veremos isso acontecer na próxima aula, na primeira reação do ciclo do ácido cítrico.

A outra coenzima associada à E2 da PDH, o lipoato, possui dois grupos tíois (SH) que são importantes na oxidação reversível de uma

ponte de enxofre semelhante àquelas das cisteínas em proteínas (ver Bioquímica I). A ação do lipoato e das outras coenzimas pode ser vista na **Figura 8.17**, que mostra esquematicamente como o complexo PDH conduz as cinco reações consecutivas que culminam na descarboxilação e desidrogenação da molécula de piruvato.



**Figura 8.17:** Mecanismo de ação do complexo piruvato desidrogenase. Na figura estão representadas as enzimas E1, E2 e E3 do complexo piruvato desidrogenase. As reações consecutivas estão marcadas como (1), (2), (3), (4) e (5). Note em E2 o braço de lipoamida formado pelo ácido lipoico (lipoato) ligado à enzima através de um resíduo de lisina (Lys). Este braço da enzima é móvel e o círculo central indica a direção do movimento do braço flexível.

## ATIVIDADE



### Atende ao Objetivo 3

4. O complexo piruvato desidrogenase é uma grande estrutura proteica à qual estão associadas diferentes coenzimas. A presença destas coenzimas permite uma sequência de reações, cujo resultado é a síntese de acetil-CoA, a redução do NAD (NADH.H<sup>+</sup>) e a liberação de CO<sub>2</sub>. A atividade da PDH depende, portanto, das coenzimas que são derivadas de vitaminas. Estas vitaminas podem ser obtidas através de uma alimentação saudável e completa. A seguir, apresentamos uma lista das coenzimas e das reações de que elas participam no complexo PDH. Logo depois, você vai encontrar quadros que contêm vitaminas e fontes alimentares onde essas vitaminas podem ser encontradas. Complete cada um dos quadros, escrevendo a sigla da coenzima e o tipo de reação de que ela participa no complexo PDH.

**Coenzimas:**

- NAD
- FAD
- CoA
- TPP

**Reações:**

1. Carreador de unidades acil
2. Descarboxilação
3. Transferência de elétrons

a)

CC(O)CC(=O)NCCC(=O)O



Megan Stevens

Ácido pantotênico

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/341980>

b)

O=C1NC(=O)C2=C(N1)C=NC(=O)C2O



Zsuzsanna Kilián

Riboflavina

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1170293>

c)

CC1=CC=NC=C1C(=O)O



Anandin

Ácido nicotínico

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1129471>

d)

CC1=CNC(=CN1)CC2=CNC(=S2)CCOC



Ove Topfer

Tiamina

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/731630>

**RESPOSTA COMENTADA**

Recuperação da informação contida no texto:

Ácido pantotênico forma a coenzima A, que participa de reações de transferência de grupos acil como a acetil, por exemplo.

Tiamina forma a tiamina pirofosfato (TPP), que participa da reação de descarboxilação do piruvato nesta enzima.

Ácido nicotínico e riboflavina compõem respectivamente o NAD e o FAD, que são coenzimas envolvidas em transferência de elétrons, por isso são chamadas de aceptores de elétrons.

a)

CC(O)CC(=O)NCCC(=O)O



Ácido pantotênico

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/341980>

Megan Stevens

Coenzima A  
Reação 1

b)

C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3C4C(C(C(CO4)O)O)O



Riboflavina

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1170293>

Zsuzsanna Kilián

FAD  
Reação 3

c)



Ácido nicotínico

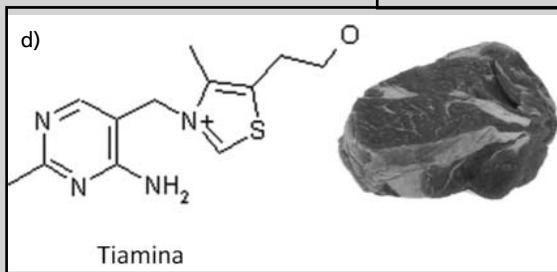
Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1129471>

Anandim

NAD

Reação 3

d)



Tiamina

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/731630>

Ove Töpfer

Tiamina Pirofosfato

Reação 2

### Juntando as reações e as coenzimas, a PDH trabalha em 6 etapas

Para acompanhar as etapas, veja a **Figura 8.17**. Na etapa 1, o piruvato é descarboxilado e, na forma de aldeído, é ligado ao grupamento hidroxila da tiamina, formando TPP-CHOH-CH<sub>3</sub>, um grupo chamado hidroxietil-TPP. Na etapa 2, o grupamento aldeído é oxidado em acetato. Os dois elétrons removidos nessa oxidação reduzem o grupamento -S-S- do lipoil na enzima E2 a dois grupamentos tióis (-SH). O acetato produzido nessa reação de oxirredução é esterificado em um dos grupos SH do lipoil e, então, transesterificado na coenzima A para formar o acetil-CoA (etapa 3). A energia de oxidação leva à formação de uma ligação tioéster de alta energia (acetil-CoA). As reações remanescentes catalisadas pelo complexo PDH (etapas 4 e 5) são de transferências de elétrons necessárias para regenerar a forma oxidada do grupo lipoil da

enzima E2 e assim preparar a enzima do complexo para um novo ciclo de oxidação. Os elétrons removidos do grupo hidroxietil, derivado do piruvato, passam através do FAD para o NAD, formando NADH.H<sup>+</sup>.

Os produtos da reação catalisada pela PDH são, portanto, CO<sub>2</sub>, NADH.H<sup>+</sup> e acetil-CoA. Cada um desses produtos terá um destino metabólico diferente. O CO<sub>2</sub> será excretado pela respiração, acetil-CoA será utilizado no ciclo do ácido cítrico e NADH.H será usado na cadeia transportadora de elétrons. O resultado final é que os produtos da PDH serão essenciais para os mecanismos celulares de síntese de ATP, como veremos nas aulas seguintes.



### ATIVIDADE

#### Atende ao Objetivo 3

5. Explique o nome das enzimas que compõem o complexo piruvato desidrogenase, associando-as com o tipo de reação que catalisam.

E1, piruvato desidrogenase

---

---

---

---

---

E2, dihidrolipoil transacetilase

---

---

---

---

---

E3, dihidrolipoil desidrogenase

---

---

---

---

---

**RESPOSTA COMENTADA**

*E1, piruvato desidrogenase – tem como substrato o piruvato e catalisa uma reação de oxiredução com remoção de hidrogênios. O piruvato é descarboxilado e forma um aldeído, que é então oxidado a acetato. Os 2 elétrons que restam são transferidos para E2.*

*E2, dihidrolipoil transacetilase – pela ação desta enzima, o lipoil é reduzido e o acetato é transferido para o grupo tiol resultante da redução do lipoil. A seguir esse acetato é transesterificado na coenzima A, formando acetil-CoA.*

*E3, dihidrolipoil desidrogenase – pela ação desta enzima, ocorre transferência dos elétrons para o FAD. A transferência destes elétrons será necessária para regenerar a forma oxidada do lipoil da enzima E2. Isto prepara a enzima para uma nova reação. Os elétrons, removidos do grupo hidóxil-etil derivado do piruvato, passam através do FAD para o NAD, formando NADH.H<sup>+</sup>.*



No início da Bioquímica II, apresentaremos a você algumas vias e moléculas que aparecerão ao longo de toda a disciplina. São nomes que você não pode esquecer. Acetil-CoA é uma dessas moléculas que você verá muitas vezes ao longo da disciplina. Não esqueça esse nome, nem o que ele representa.

### **Como toda enzima importante, a PDH é eficientemente regulada**

A PDH é uma enzima sujeita a uma eficiente regulação. Esta regulação influencia a velocidade de formação de acetil-CoA e, conseqüentemente, as vias metabólicas que usam este acetil-CoA, como o ciclo do ácido cítrico, por exemplo. A enzima é inibida por seus produtos acetil-CoA e NADH.H<sup>+</sup> e também inibida por ATP. Assim, quando os níveis de acetil-CoA, NADH.H<sup>+</sup> ou ATP estão altos na célula, a PDH é inibida. Quando os níveis destas moléculas estão baixos, ela é ativada. Além disso, esta enzima é ativada por AMP. Você percebeu que a carga energética da célula também regula a atividade desta enzima?



## ATIVIDADE

### Atende ao Objetivo 4

6. Comente sobre a regulação do complexo piruvato desidrogenase no que diz respeito a:

a) O sentido fisiológico da sua regulação, levando em consideração o que você aprendeu a respeito de carga energética regulando a velocidade de determinadas vias metabólicas.

---

---

b) Qual o sentido da regulação da PDH por seus produtos?

---

---

### RESPOSTA COMENTADA

a) A PDH é regulada negativamente por ATP e ativada por AMP. Da mesma forma que as enzimas da glicólise, PFK1 e PK, esta enzima também tem sua regulação em função da carga energética da célula. Então, se a célula está com carga energética alta, a concentração de ATP será maior que a de AMP e, portanto, a enzima estará inibida. Ao contrário, quando a carga energética estiver baixa, a concentração de AMP será maior do que a de ATP e, em consequência, a enzima estará ativa.

b) A regulação pelos produtos acetil-CoA e  $\text{NADH.H}^+$  tem o sentido de impedir a produção de moléculas em uma concentração maior do que aquela de que a célula necessita e reflete o princípio da máxima economia. Assim, quando a célula já tem altas concentrações do produto, a enzima diminui sua velocidade, regulando assim a velocidade de formação do produto. No caso especificado, acetil-CoA e  $\text{NADH.H}^+$  são inibidores do complexo piruvato desidrogenase, regulando assim a quantidade disponível destes produtos na célula.

**ATIVIDADE**



**Atende ao Objetivo 5**

7. Complete o esquema apresentado a seguir com os personagens do processo de respiração celular que você já viu até aqui. Escreva a via metabólica na ordem em que ela ocorre e, na caixa de texto, escreva o substrato e o(s) produto(s) de cada uma das etapas.

Via metabólica/reação	Substrato/Principal produto
Etapa 1: _____	Substrato: _____ Produtos: _____
Etapa 2: _____	Substrato: _____ Produtos: _____
Etapa 3: _____	Substrato: _____

**RESPOSTA COMENTADA**

Via metabólica/reação	Substrato/Principal produto
Etapa 1: <u>Glicólise</u>	Substrato – Glicose Produtos – Piruvato, NADH.H <sup>+</sup> , ATP
Etapa 2: <u>PHD</u>	Substrato – Piruvato Produtos – Acetil-CoA, NADGH.H <sup>+</sup> e CO <sub>2</sub>
Etapa 3: <u>Ciclo do ácido cítrico</u>	Substrato – Acetil-CoA

Se tiver qualquer dificuldade não deixe de procurar a tutoria a distância. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Seu contato é muito importante! Estamos esperando por você.

## CONCLUSÃO

Lembra que uma molécula de glicose gera, na glicólise, duas moléculas de piruvato? Pois é, então para cada molécula de glicose que é quebrada aerobicamente, duas moléculas de acetil-CoA, 2 NADH.H<sup>+</sup> e 2 CO<sub>2</sub> serão produzidos pela PDH. O CO<sub>2</sub> você pode imaginar para onde vai? Ele sairá da célula por difusão e, através da circulação sanguínea, chegará aos pulmões, de onde será liberado pela expiração. O acetil-CoA e o NADH.H<sup>+</sup> ficarão na célula e seguirão por outros caminhos metabólicos. O acetil-CoA, molécula que contém ainda 2 carbonos da molécula inicial da glicose, será o ponto de partida para a próxima etapa da respiração celular, o ciclo do ácido cítrico. Portanto, é a reação catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase que permite que o piruvato gerado na glicólise possa ser utilizado no ciclo do ácido cítrico. Dizemos, então, que esta reação é a ponte entre estas duas importantes vias metabólicas.

## RESUMO

A respiração é um processo que integra aspectos fisiológicos, que envolvem eventos que ocorrem nos pulmões e no sangue, com aspectos celulares e moleculares que ocorrem nos compartimentos da célula. A respiração celular começa quando a glicose que ingerimos na alimentação, por exemplo, é degradada na via glicolítica formando piruvato. O piruvato entra na mitocôndria através de um translocador específico. Em sequência, o piruvato é utilizada pelo complexo piruvato desidrogenase (PDH), reponsável por catalisar a reação de conversão deste em acetil-CoA. O complexo PDH presente na matriz mitocondrial catalisa a reação que é a ponte entre a glicólise e o ciclo do ácido cítrico. Os produtos da reação são Acetil-CoA, NADH.H<sup>+</sup> e CO<sub>2</sub>. O NADH.H<sup>+</sup> continua na célula e será usado em etapas posteriores da respiração celular. O CO<sub>2</sub> retorna pelo sangue até os pulmões e volta à atmosfera no momento da expiração. O acetil-CoA será utilizado no ciclo do ácido cítrico.

### INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, vamos continuar este papo. Você verá o acetil-CoA sendo completamente degradado no ciclo do ácido cítrico, uma via que tem como produtos  $\text{CO}_2$ , GTP,  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ . Não se esqueça nunca de que cada molécula de glicose oxidada na glicólise gera duas moléculas de piruvato e, portanto, duas moléculas de acetil-CoA são obtidas na reação catalisada pela PDH. Então, nosso ponto de partida na próxima aula será as duas moléculas de acetil-CoA. Vamos saber o que acontece com elas?

# O ciclo do ácido cítrico finaliza a degradação da molécula de glicose

*Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marilvia Dansa de  
Alencar / Olga Lima Tavares Machado*

## AULA 9

### Meta da aula

Apresentar o ciclo do ácido cítrico como uma etapa da respiração celular.

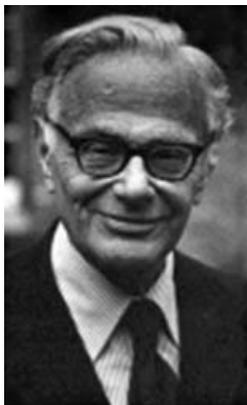
## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. listar as reações do ciclo do ácido cítrico, seus intermediários, produtos e enzimas;
2. reconhecer as reações de descarboxilação oxidativa e sua importância, assim como as enzimas que as catalisam;
3. identificar o ciclo do ácido cítrico como a etapa da respiração celular que finaliza a degradação completa da molécula de glicose.

### Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula é fundamental ter claro o conceito de oxidação e redução (Aula 3), saber reconhecer e identificar os compartimentos mitocondriais (Biologia celular I, Aulas 26 e 27) e conhecer bem a via glicolítica e seus produtos (Aulas anteriores de Bioquímica II).



**Figura 9.1:** Sir Hans Krebs, 1900-1981.

Fonte: <http://www.pub-medcentral.nih.gov/article-render.fcgi?artid=1158308>

## O QUE RESTOU DA MOLÉCULA DE GLICOSE SERÁ COMPLETAMENTE DEGRADADO A CO<sub>2</sub>!

Já discutimos nas aulas passadas o que acontece com o piruvato em condições aeróbicas. Falamos da enzima piruvato desidrogenase (PDH) e da formação da molécula de acetil-CoA. Nas aulas de Biologia Celular I, você já ouviu falar de mitocôndria e de ciclo de Krebs (Biologia Célula I, Aulas 26 e 27). Nesta aula, vamos apenas explorar um pouco mais esses assuntos, agora do ponto de vista bioquímico. Esperamos que, com esta aula, você possa ter uma visão mais completa do que acontece na mitocôndria, esta organela tão importante para a célula e para a vida.

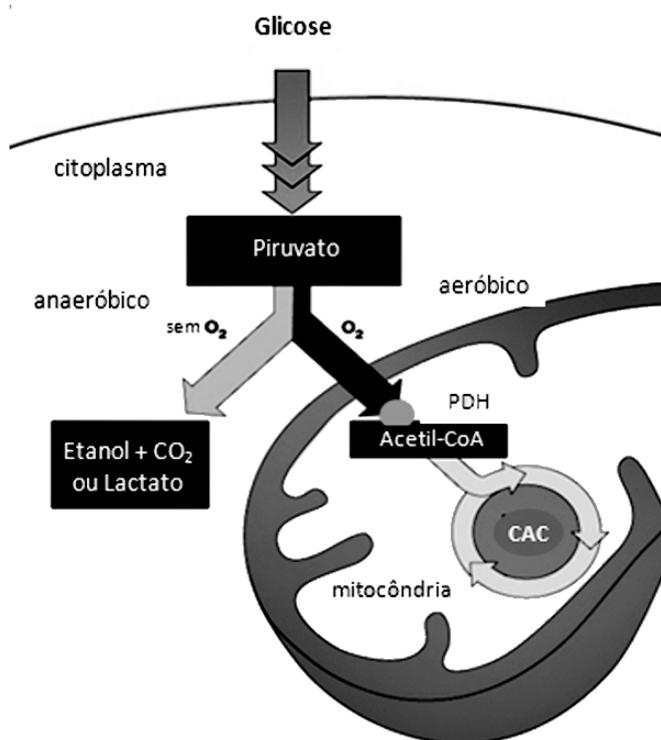
### SITUANDO O CICLO DE KREBS NA CÉLULA

O ciclo do ácido cítrico (CAC), também conhecido como ciclo de Krebs (CK) ou ciclo dos ácidos tricarbóxicos (TCA), é uma via para a qual convergem várias outras. Veremos em aulas posteriores que amino-ácidos, ácidos graxos e carboidratos podem ser convertidos a acetil-CoA. É este acetil-CoA a molécula que inicia o ciclo do ácido cítrico. Não se esqueça do acetil-CoA, pois ele aparecerá em outras vias metabólicas e será fundamental quando discutirmos integração metabólica (Aulas 31-33). Por enquanto, vamos tentar entender o papel da molécula de acetil-CoA no contexto da degradação da molécula de glicose.

Como vimos nas últimas aulas, na via glicolítica, a molécula de glicose (6C) é convertida em duas moléculas de piruvato (3C) (**Figura 9.2**). Estas moléculas de piruvato, produzidas no citoplasma da célula, podem entrar na mitocôndria graças à presença de translocadores específicos na membrana interna mitocondrial.

Na mitocôndria, estas moléculas de piruvato (3C) serão transformadas em duas moléculas de acetil-CoA (2C), em uma reação de descarboxilação oxidativa, catalisada pela piruvato desidrogenase (PDH). Já vimos que, quando ocorre descarboxilação, o carbono sai sob a forma de CO<sub>2</sub>. Como duas moléculas de piruvato são geradas a cada molécula de glicose quebrada, duas moléculas de acetil-CoA serão produzidas pela PDH e duas moléculas de CO<sub>2</sub> serão liberadas. Estas moléculas contêm o carbono e os oxigênios que originalmente faziam parte da molécula de glicose. Portanto, a reação catalisada pelo complexo PDH foi a primeira reação na qual a molécula de glicose no seu processo de oxidação perdeu carbonos.

O que sobra agora da molécula original da glicose está associada à coenzima A, na forma de acetil-CoA. Portanto, ainda restam na célula 4 dos 6 carbonos da molécula original da glicose, na forma de 2 moléculas de acetil-CoA. Cada molécula de acetil-CoA é utilizada pelo ciclo do ácido cítrico, fazendo com que o ciclo se complete uma vez. Consequentemente, as 2 moléculas de acetil-CoA geradas por molécula de glicose, fazem o CAC girar duas vezes. Isto é importante, pois, no final desta aula, quando fizermos os balanços energético e dos produtos do ciclo, teremos que pensar em dobro!



**Figura 9.2:** O caminho do piruvato na célula, na ausência e na presença de oxigênio ( $O_2$ ). Na mitocôndria o piruvato será convertido a acetil-CoA pela piruvato desidrogenase e, assim, poderá participar do ciclo do ácido cítrico.

Fonte: Adaptado de <http://www.bio.miami.edu/~cmallery/150/makeatp/makeatp.htm>

## O CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO É UMA VIA CATABÓLICA

Já falamos que é no CAC que o restante da molécula de glicose é completamente degradado. Por este motivo, ela é uma via catabólica. Nesta etapa da respiração celular, teremos a produção de 4 moléculas de

$\text{CO}_2$ , o resíduo da respiração celular. Este resíduo é um gás e, portanto, é facilmente permeado pela membrana interna mitocondrial, saindo da mitocôndria. Em seguida, este gás sai da célula, caindo na circulação sanguínea e atingindo os pulmões, de onde será expelido quando expirarmos. Portanto, a partir de agora, quando você respirar lembre-se de que o  $\text{CO}_2$  que você está expelindo nada mais é que o “lixo” da respiração celular e que os átomos que compõem o  $\text{CO}_2$  são, na verdade, parte das moléculas que você ingeriu na sua alimentação.

Do CAC, além do  $\text{CO}_2$ , a célula obtém produtos importantes como  $\text{NADH.H}^+$ ,  $\text{FADH}_2$  e GTP. Estes produtos são formados pela transferência da energia liberada durante a oxidação do acetil-CoA. Os  $\text{NADH.H}^+$  e o  $\text{FADH}_2$  podem ser usados na cadeia transportadora de elétrons (Aulas 9, 10 e 11) e o GTP é prontamente convertido a ATP, como veremos ainda nesta aula.



Não esqueça... os produtos do ciclo do ácido cítrico são:

3  $\text{NADH.H}^+$   
1  $\text{FADH}_2$   
1 GTP  
2  $\text{CO}_2$

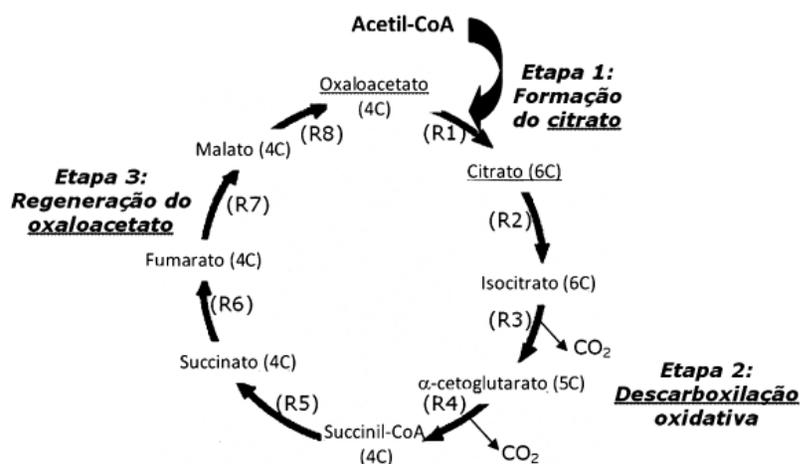


É muito comum confundirmos o conceito de via anabólica e catabólica. No caso do CAC, isso é ainda mais frequente. O ciclo do ácido cítrico, como temos visto até aqui, é uma via catabólica porque participa do processo de degradação completa da glicose. Produzir GTP,  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$  não faz dela um via anabólica. Mais tarde discutiremos o papel anabólico desta via.

## O CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO PODE SER DIVIDIDO EM TRÊS ETAPAS

Para entendermos melhor o CAC, dividimos as reações em três etapas distintas e interconectadas (Figura 9.2):

1. formação do citrato;
2. descarboxilações oxidativas;
3. regeneração do oxaloacetato.



**Figura 9.3:** O ciclo do ácido cítrico e as reações químicas que o constituem. Estão indicadas as 3 etapas: 1. síntese do citrato; 2. descarboxilação oxidativa; e 3. regeneração do oxaloacetato. R1 – R8 mostra a sequência das reações do CAC. As setas apresentam entre parênteses R, que significa reação, seguido de um número que é o número da reação. Após o nome de cada intermediário está, entre parênteses, o número de carbonos da molécula.

A primeira etapa é a formação do citrato, uma molécula chave desta via. Além da sua função no CAC, o citrato pode regular a atividade de algumas enzimas de outras vias como, por exemplo, a piruvato quinase, enzima da glicólise, lembra? (Veja Aula 6). Você ainda vai ouvir falar do citrato em outras vias metabólicas.

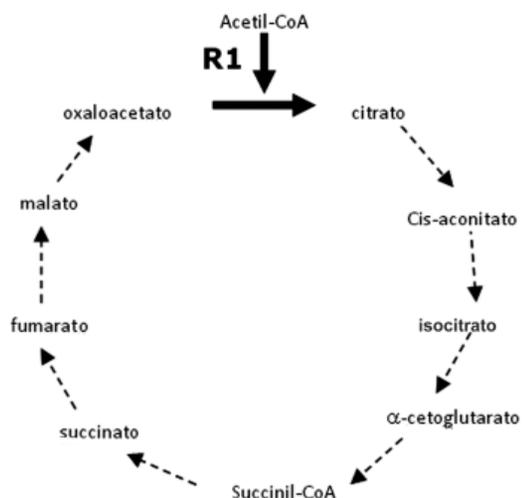
A segunda etapa do CAC é formada por duas reações de descarboxilação oxidativa. Nesta etapa, haverá a saída dos dois carbonos que entraram no ciclo na forma de acetil-CoA. Como já mencionamos, estes carbonos saem na forma de CO<sub>2</sub>.

A terceira etapa do CAC é chamada de fase de regeneração do oxaloacetato, o primeiro intermediário da via. Esta etapa permite que o ciclo reinicie, utilizando outra molécula de acetil-CoA. Como todo ciclo, então, o primeiro componente e, portanto, um dos substratos da primeira reação da via, é também o produto da última reação da mesma via, fechando o ciclo.

### AS REAÇÕES DO CAC: VAMOS ENTENDER UMA A UMA?

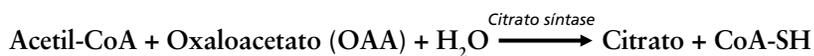
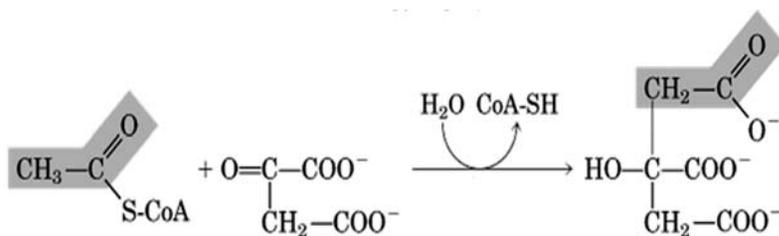
Como fizemos na glicólise, agora vamos mostrar uma a uma as reações que compõem o ciclo do ácido cítrico: substratos, produtos, enzimas e o  $\Delta G^0$  de cada reação. Os conceitos que valeram para a glicólise valem para o CAC e todas as outras vias metabólicas. Assim, observe se o  $\Delta G^0$  tem valor positivo ou negativo. Repare nas setas que nos dão a indicação da reversibilidade ou irreversibilidade das reações. Fique atento aos produtos importantes da via e as reações em que esses produtos são formados. Então, vamos lá!

### A primeira reação do CAC (R1): dois carbonos mais quatro carbonos, quantos carbonos dá?



O ciclo do ácido cítrico se inicia com a condensação de uma molécula de 2 carbonos, associada à coenzima A – o acetil-CoA – com uma molécula de 4 carbonos formando uma molécula de 6 carbonos (Esquema 9.1). Esta molécula de 4 carbonos é o oxaloacetato e você ainda ouvirá falar dela muitas vezes em Bioquímica II. O oxaloacetato, portanto, reage com o acetil-CoA, formando citrato, a molécula de seis carbonos.

## Reação 1:



**Esquema 9.1:** Primeira reação do CAC. Note os dois carbonos em destaque. Na reação estes dois carbonos serão adicionados à molécula de oxaloacetato formando o citrato. Esta reação é catalisada pela enzima citrato sintase.  $\Delta G^{\circ} = -32,2 \text{ kJ/mol}$ .

Você já percebeu que as enzimas têm um nome que descreve a reação que elas catalisam? Então, você pode adivinhar o nome da enzima que catalisa a reação de síntese do citrato. Esta reação é catalisada pela enzima citrato sintase.

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 1**

1. Sobre a reação 1 do ciclo do ácido cítrico, responda:

a) Qual a importância desta reação?

---



---

b) Qual o papel da coenzima A?

---



---

c) Qual a origem do acetil-CoA?

---



---

d) Descreva a reação em relação aos carbonos que participam dela.

---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

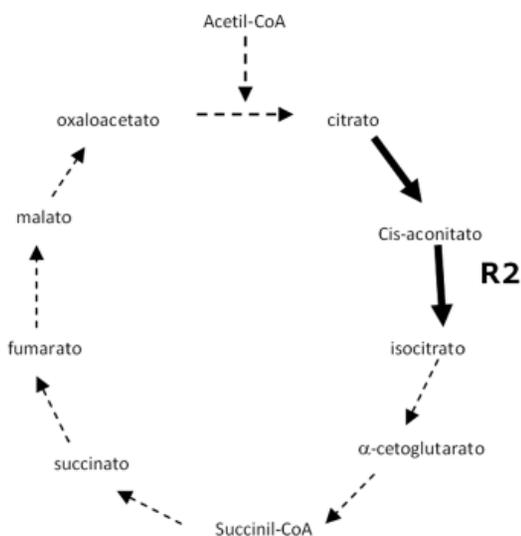
- a) A importância da reação é formar o citrato, molécula que inicia o ciclo do ácido cítrico.
- b) O papel da coenzima A é doar uma unidade de 2 carbonos (acetato) que se condensará com o oxaloacetato formando citrato.
- c) A origem do acetil-CoA é a reação catalisada pela PDH que, por sua vez, tem como substrato o piruvato, produto final da glicólise. Portanto, o acetil-CoA transporta os 2C que ainda restam da molécula da glicose.
- d)  $2C \text{ (acetil-CoA)} + 4C \text{ (oxaloacetato)} \rightarrow 6C \text{ (citrato)}$ .



**Figura 9.4:** Marilvia Dansa de Alencar.  
Fonte: Arquivo pessoal.

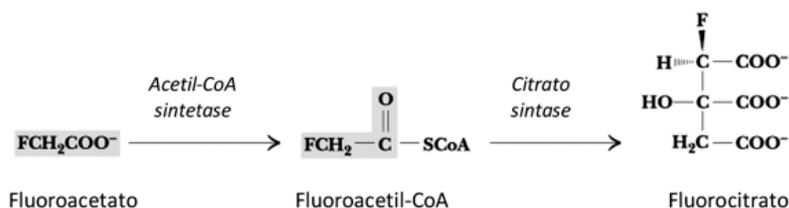
**Saiba mais!**

Quando o oxaloacetato se liga à enzima citrato sintase, causa uma drástica mudança na conformação da enzima. Com esta mudança, é criado um novo sítio de ligação para o acetil-CoA, o segundo substrato da enzima. Isto permite que os substratos se encontrem no sítio ativo e, conseqüentemente, que a reação ocorra. Para ver a enzima em movimento, acesse <http://www.chem.ucsb.edu/~molvisual/movies.html> e selecione a enzima citrato sintase (*citrate synthase*).



O fluoracetato é um inibidor do ciclo do ácido cítrico. Isto faz dele um veneno metabólico. O fluoracetato pode ser usado como substrato pela enzima acetil-CoA sintase, que o converte em fluoroacetil-CoA. Esta molécula, por sua vez, inibe a enzima citrato sintase, primeira enzima do CAC. A inibição da citrato sintase ocorre porque o fluoroacetil-CoA compete com o substrato acetil-CoA pelo sítio catalítico da enzima, levando vantagem. A enzima, quando usa fluoroacetil-CoA, em vez de formar citrato, forma fluorocitrato. Entretanto, a próxima

enzima do CAC, a aconitase, não é capaz de reconhecer este fluorocitrato como seu substrato e, por conseguinte, o ciclo todo é inibido. O ciclo do ácido cítrico inibido tem consequências graves pra célula, como você pode imaginar. A ação do fluoroacetato como inibidor do CAC e, conseqüentemente, da respiração celular pode ser vista na **Figura 9.5**:

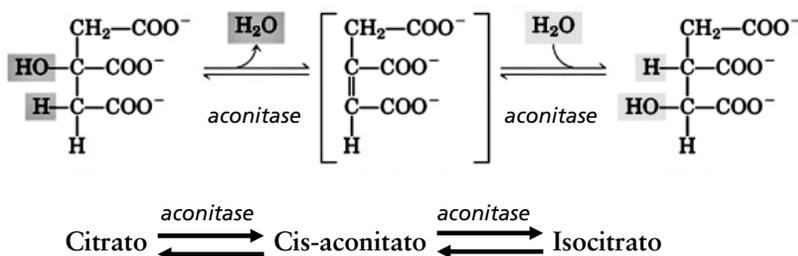


**Figura 9.5:** Ação do fluoroacetato, um inibidor do ciclo do ácido cítrico e, conseqüentemente, da respiração celular.

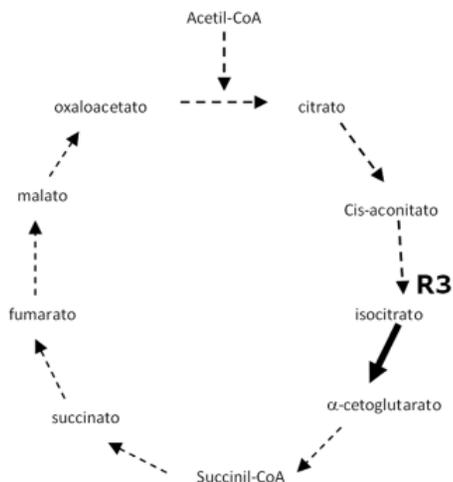
### A segunda reação do CAC (R2): uma isomerização para formar a molécula certa

A segunda reação do CAC é uma isomerização do citrato (6C) a isocitrato (6C) (**Esquema 9.2**). Nesta reação, a molécula mantém o número de carbonos, mas sofre uma isomerização que muda uma hidroxila de posição. Isso facilita o trabalho da próxima enzima, pois a posição da hidroxila no isocitrato permite que a molécula seja mais facilmente oxidada do que no citrato.

#### Reação 2:



**Esquema 9.2:** Segunda reação do CAC, a isomerização do citrato a isocitrato. Note a mudança de posição da hidroxila. Reação catalisada pela enzima aconitase.  $\Delta G^0 = +13,3\text{kJ/mol}$ .

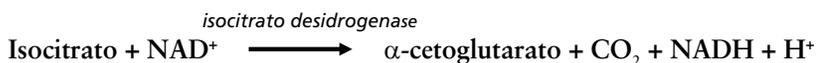
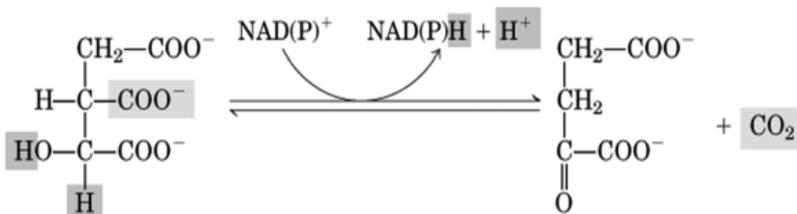


A reação acontece formando um intermediário, cis-aconitato, produto de uma desidratação. O isocitrato é formado após a entrada de uma molécula de água. Note que as hidroxilas mudam de lugar, formando um isômero do citrato (compare as duas moléculas).

### A terceira reação do CAC (R3): Atenção! Esta é a primeira descarboxilação oxidativa

A terceira reação do ciclo é uma das duas descarboxilações oxidativas. Nesta reação temos a oxidação do isocitrato e a redução simultânea do  $\text{NAD}^+$ , formando, respectivamente,  $\alpha$ -cetoglutarato e  $\text{NADH.H}^+$ .

#### Reação 3:



**Esquema 9.3:** Terceira reação do CAC é a primeira descarboxilação oxidativa. Aqui sai uma molécula de  $\text{CO}_2$  e um  $\text{NADH.H}^+$  é formado. A enzima que catalisa esta reação é a isocitrato desidrogenase.  $\Delta G^0 = -20,9\text{kJ/mol}$ .

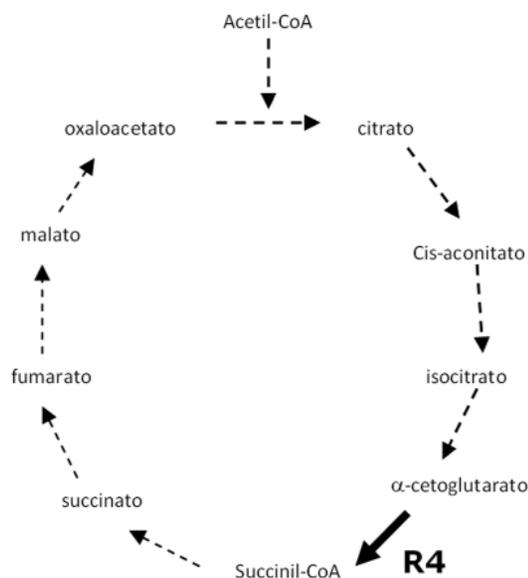
Note que o isocitrato, que tem 6 carbonos, perde um carbono nesta reação. Assim aparece o  $\alpha$ -cetoglutarato, uma molécula com 5 carbonos. O carbono removido na reação sai na forma de  $\text{CO}_2$ . A enzima que catalisa esta reação é a isocitrato desidrogenase.



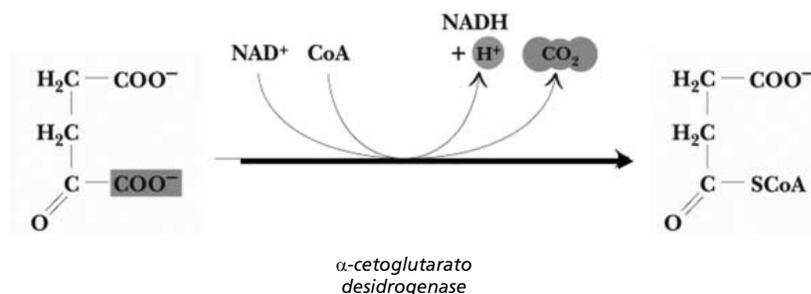
As reações de descarboxilação oxidativa são etapas que não podem ser esquecidas, nem as reações e as enzimas que as catalisam. Veremos na próxima aula que estes são importantes pontos de regulação da velocidade desta via metabólica.

### A quarta reação do CAC (R4): Atenção! Esta é a segunda descarboxilação oxidativa

Na quarta reação do CAC, ocorre outra descarboxilação oxidativa, na qual o  $\alpha$ -cetogluturato é convertido em succinil-CoA e  $\text{CO}_2$ , pela ação do complexo  $\alpha$ -cetogluturato-desidrogenase (Esquema 9.4).



#### Reação 4:



**Esquema 9.4:** A quarta reação e a segunda descarboxilação oxidativa do CAC. Nesta reação catalisada pela  $\alpha$ -cetogluturato desidrogenase são formados, além de  $\text{CO}_2$  e  $\text{NADH.H}^+$ , o succinil-CoA, uma molécula de alta energia, que permitirá na reação seguinte a síntese de uma molécula de GTP.  $\Delta G^0 = -33,5\text{kJ/mol}$ .

Nesta reação, o NAD serve como acceptor de elétrons e a coenzima A como um carreador do grupo succinil (4C). A energia de oxidação do  $\alpha$ -cetogluturato é conservada na formação da ligação tio-éster da molécula de succinil-CoA. Você já viu este tipo de ligação antes? Na formação do acetil-CoA, certo? Pois é, essa reação é semelhante à catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase, tanto na estrutura quanto na função. Ele inclui enzimas e coenzimas homólogas às do complexo piruvato desidrogenase, que nós vimos com detalhes na Aula 8.



### ATIVIDADE

#### Atende aos Objetivos 2 e 3

2. Note que as enzimas que catalisam as duas reações de descarboxilação oxidativa são *desidrogenases*. Você já viu uma desidrogenase antes?

a) Compare as reações das desidrogenases que apareceram até agora nas nossas aulas.

b) Enumere o que as reações que elas catalisam têm em comum e o que cada uma tem de específico.

---

---

---

---

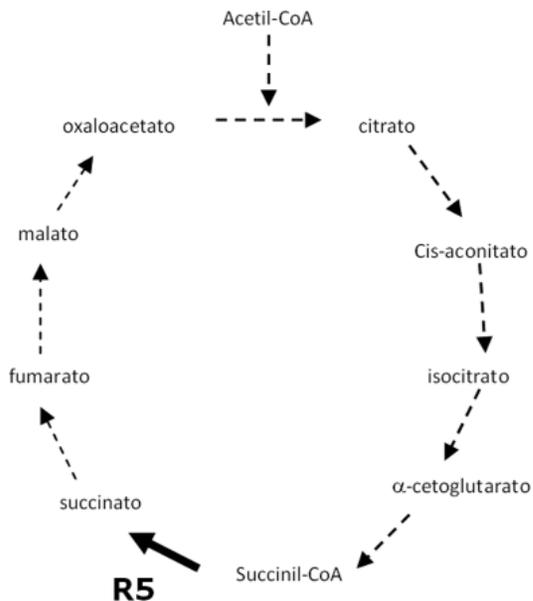
#### RESPOSTA COMENTADA

a) As desidrogenases que apareceram até agora são a piruvato desidrogenase, a isocitrato desidrogenase e a alfa-cetogluturato desidrogenase. As três reações catalisadas por essas enzimas são descarboxilações oxidativas, ou seja, têm como produtos  $\text{CO}_2$  e  $\text{NADH.H}^+$ . Entretanto, cada uma delas tem um substrato diferente e um produto específico: a piruvato desidrogenase converte piruvato em acetil-CoA; a isocitrato desidrogenase converte isocitrato em  $\alpha$ -cetogluturato e a  $\alpha$ -cetogluturato desidrogenase converte  $\alpha$ -cetogluturato em succinil-CoA.

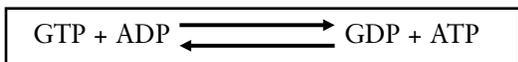
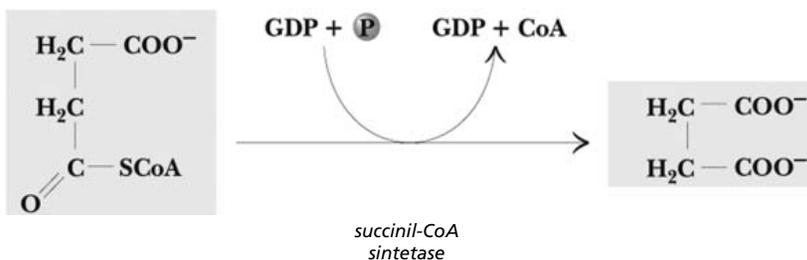
b) As mesmas coenzimas utilizadas na piruvato desidrogenase:  $\text{NAD}^+$ , FAD, TPP e lipoato (ou ácido lipoico).

**A quinta reação do CAC (R5): uma ligação tio-éster de alta energia é rompida. Adivinhe quem vem de troco?**

A molécula de succinil-CoA tem uma ligação tio-éster semelhante à da molécula de acetil-CoA, ou seja, uma ligação com uma energia livre de hidrólise bastante negativa ( $\Delta G^\circ = -36\text{kJ/mol}$ ). Na quinta reação do CAC, esta energia será liberada pela quebra da ligação. Em seguida, a energia liberada será utilizada para a síntese de uma ligação fosfoanidrido de uma molécula de GTP (guanosino tri-fosfato), liberando ainda  $2,9\text{kJ/mol}$ . Succinato é o produto desta reação. A enzima que catalisa essa reação é a succinil-CoA sintetase, também chamada de tioquinase succínica. Os dois nomes desta enzima indicam a participação de um nucleotídeo trifosfato na reação (ver o boxe explicativo). A reação completa pode ser vista no Esquema 9.5.

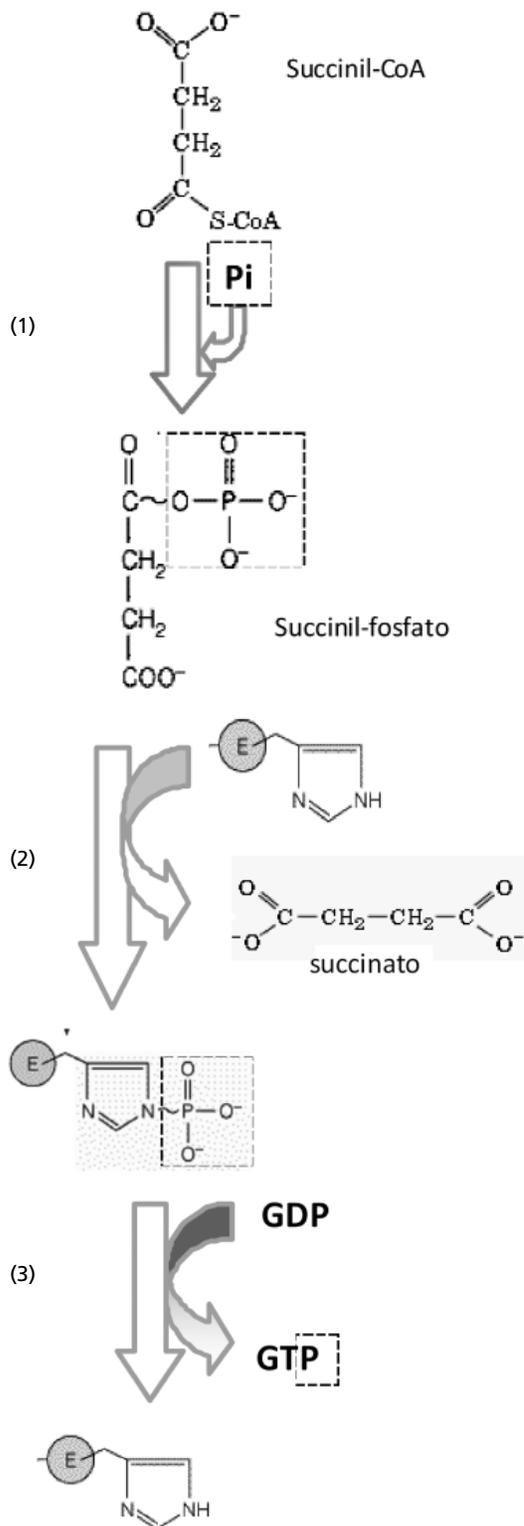


**Reação 5:**



**Esquema 9.5:** A quinta reação do CAC. Nesta reação o succinil-CoA ao ser transformado em succinato fornece energia para a síntese de uma molécula de GTP. Reação catalisada pela succinil-CoA sintetase, também chamada de tioquinase succínica.  $\Delta G^\circ = -2,9\text{kJ/mol}$ . O GTP sintetizado nesta etapa é imediatamente convertido em ATP pela ação da nucleosídeo trifosfato quinase.  $\Delta G^\circ = 0\text{kJ/mol}$ .

A Figura 9.6 mostra as etapas da reação que forma um intermediário succinil-fosfato. Este transfere seu fosfato para um resíduo de histidina da enzima, formando uma fosfohistidina. A seguir, este fosfato é transferido para o GDP formando GTP.



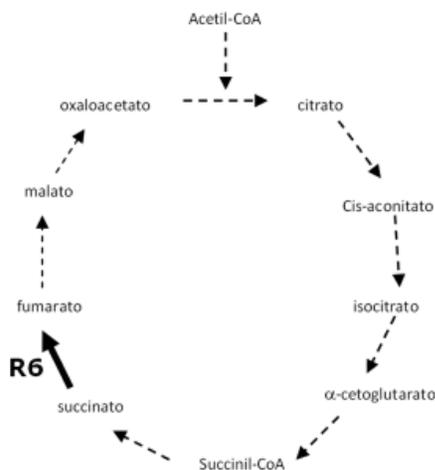
**Figura 9.6:** Sequência de reações catalisadas pela succinil-CoA sintetase. O succinil-CoA é fosforilado quando a ligação tio-éster é rompida, liberando CoA (1); o succinil-fosfato transfere o fosfato para um resíduo de histidina da enzima (E) formando uma fosfohistidina e liberando succinato (2); finalmente o fosfato ligado à enzima é transferido para o GDP formando GTP (3).

A formação de GTP, à custa da energia liberada na descarboxilação oxidativa do  $\alpha$ -cetoglutarato, é uma fosforilação em nível de substrato, semelhante às reações de síntese de ATP que você viu na via glicolítica. Em animais, existem duas isoformas desta enzima: uma sintetiza ATP e a outra sintetiza GTP. Se GTP é formado na reação, este perde seu grupamento fosforil terminal para uma molécula de ADP, formando uma molécula de ATP. Esta reação é catalisada por outra enzima que recebe o nome de nucleosídeo trifosfato quinase. Desta maneira, qualquer que seja a isoforma da succinil-CoA sintetase, a célula terá sempre (direta ou indiretamente) uma molécula de ATP como produto da quinta reação do CAC.

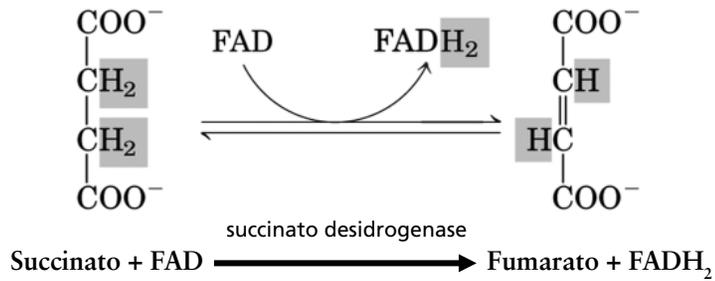
Você deve ter reparado que enzimas que catalisam reações de síntese, às vezes, são chamadas sintases, como o caso da citrato sintase. Outras vezes, estas enzimas são chamadas de sintetases, como no caso da succinil-CoA sintetase. Esta diferença não é aleatória. As sintases catalisam reações de síntese em que não ocorre produção ou utilização de nucleotídeos trifosfato (GTP, ATP). Nas reações catalisadas pelas sintetases, ocorre síntese ou utilização de ATP ou GTP. No caso da reação 5 do CAC, a succinil-CoA sintetase catalisa uma reação que tem como um dos produtos GTP.

### A sexta reação do CAC (R6): o succinato é convertido a fumarato

Na sexta reação do CAC, o succinato é oxidado em fumarato pela flavoproteína succinato desidrogenase (Esquema 9.6).

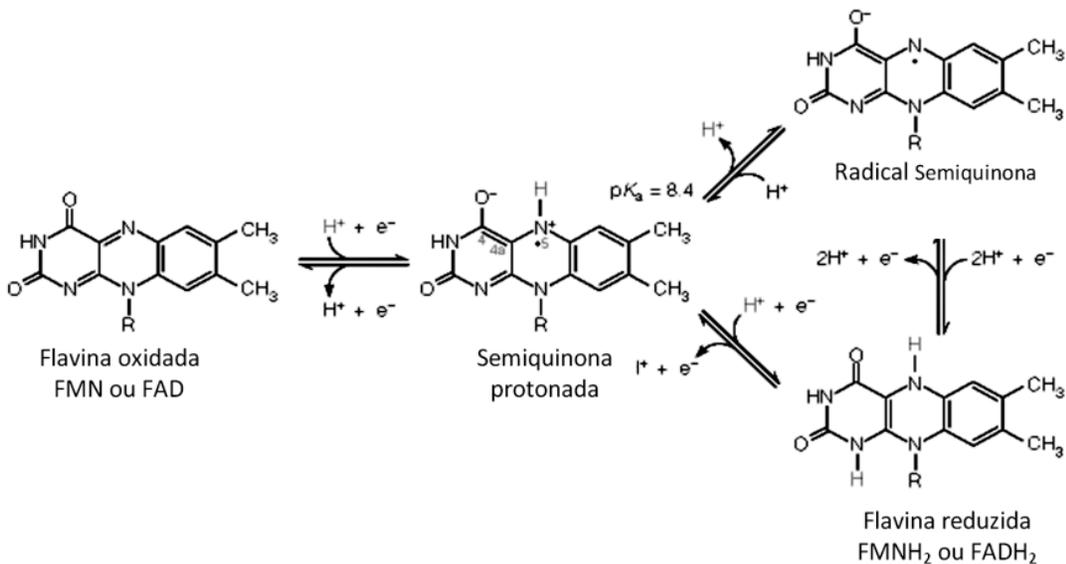


Reação 6:



**Esquema 9.6:** A sexta reação do CAC converte succinato a fumarato, uma oxidação. Esta oxidação é dependente da redução do FAD a FADH<sub>2</sub>. A enzima que catalisa esta reação é a succinato desidrogenase. ΔG°= 0kJ/mol.

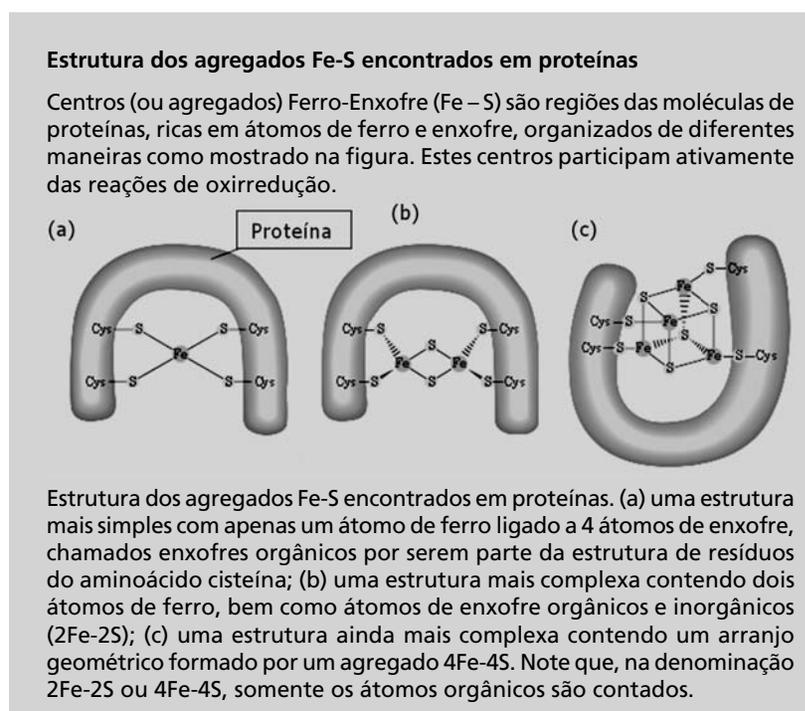
A succinato desidrogenase é a única enzima do CAC associada à membrana, ou seja, a enzima é uma proteína inserida na membrana celular. Em eucariotos, a succinato desidrogenase está fortemente associada à membrana interna mitocondrial. Em procariotos, esta mesma enzima está associada à membrana plasmática da célula. A succinato desidrogenase possui uma flavina adenino dinucleotídeo (FAD) ligada covalentemente. A estrutura dessa coenzima (FAD) no estado reduzido e no estado oxidado é apresentada na **Figura 9.7**.



**Figura 9.7:** Estrutura da coenzima FAD oxidada e reduzida (FADH<sub>2</sub>). A estrutura completa desta coenzima você já viu na Aula 3. Aqui destacamos apenas a região da molécula que sofre redução ao ganhar 2 elétrons (e<sup>-</sup>) e 2 prótons (H<sup>+</sup>) formando FADH<sub>2</sub>. Esta mesma molécula pode ainda ser reduzida parcialmente por 1 elétron e 2 prótons e formar o radical semiquinona, um radical livre.

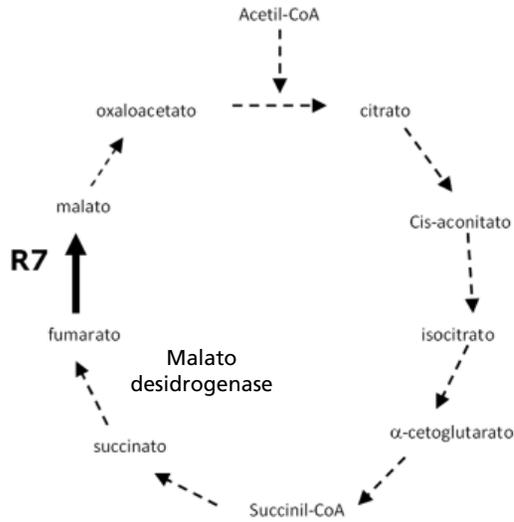
Esta é a única das quatro reações catalisadas por desidrogenases em que o aceptor de elétrons não é o NAD. Neste caso, o aceptor dos elétrons é o FAD. Portanto, um  $\text{FADH}_2$  será formado no CAC.

Esta reação de oxirredução tem uma particularidade importante. Na formação do  $\text{FADH}_2$ , que ocorre nessa reação, os elétrons passam do succinato através do FAD e centros ferro-enxofre (Fe-S) antes de entrar na cadeia de transporte de elétrons. Em outras palavras, a succinato desidrogenase é ao mesmo tempo uma enzima do CAC e um componente da cadeia transportadora de elétrons. Você verá o funcionamento da cadeia de transporte de elétrons e as consequências desta característica da succinato desidrogenase na Aula 11.

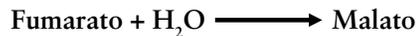
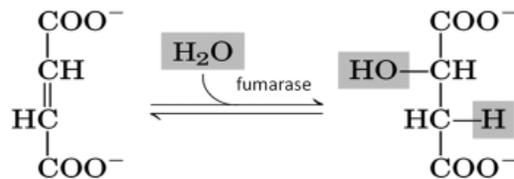


### A sétima reação do CAC (R7): o fumarato sofre hidrólise, formando malato

A hidratação do fumarato que resulta em malato é uma reação reversível catalisada pela enzima fumarase, também chamada de fumarato hidratase (Esquema 9.7).

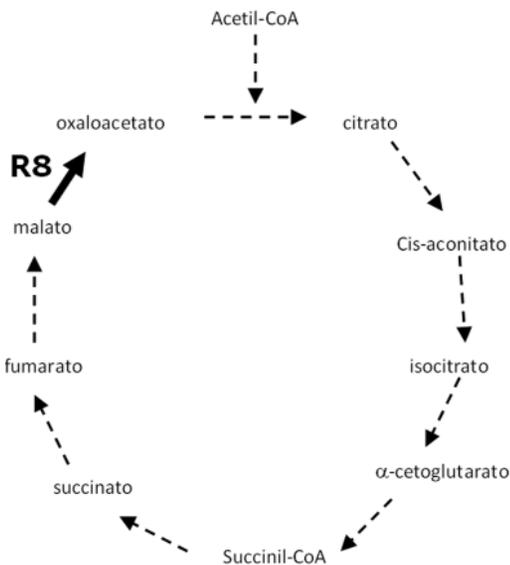


Reação 7:



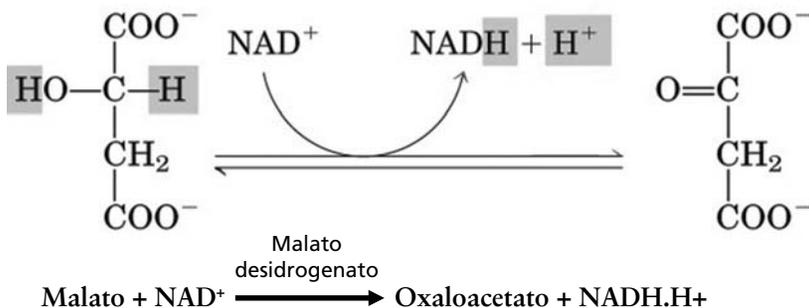
**Esquema 9.7:** Sétima reação do CAC. Nesta reação o fumarato sofre hidratação e é convertido assim em malato. A reação é catalisada pela enzima fumarase.  $\Delta G'_0 = -3,8\text{kJ/mol}$ .

**A oitava reação do CAC (R8): malato é convertido a oxaloacetato (OAA), que reinicia o ciclo**



Na última reação do ciclo, a enzima malato desidrogenase, ligada ao NAD, catalisa a oxidação do malato em oxaloacetato (Esquema 9.8). O equilíbrio dessa reação fica muito longe das condições de equilíbrio termodinâmico. Entretanto, como nas células intactas, o oxaloacetato é constantemente removido pela reação seguinte, altamente exergônica, catalisada pela citrato sintase (reação 1), suas concentrações permanecem muito baixas. Isto impulsiona a reação catalisada pela malato desidrogenase no sentido de formação do oxaloacetato.

## Reação 8:



**Esquema 9.8:** Oitava reação do CAC. O malato é convertido no primeiro intermediário, o oxaloacetato, fechando o ciclo. Esta oxidação é acoplada à redução do  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH.H}^+$ . A enzima que catalisa a reação é a malato desidrogenase.  $\Delta G'^0 = +29,7 \text{ kJ/mol}$ .

Note que esta é uma das quatro desidrogenases do CAC. E uma das três desidrogenases que usam  $\text{NAD}^+$  na reação, convertendo este  $\text{NAD}$  em  $\text{NADH.H}^+$ . Esta também é a última das três reações que compõem a etapa de regeneração do oxaloacetato. Após esta reação, o ciclo pode recomeçar, pois o substrato inicial, oxaloacetato, está pronto para ser utilizado novamente.

**ATIVIDADE****Atende aos Objetivos 1 e 2**

3. Você viu até aqui as 8 reações que compõem o CAC. Nós falamos anteriormente que esta é apenas uma etapa da respiração celular. Utilizando somente as informações dadas até aqui, diga:

a) Quais as vias metabólicas que determinam a degradação completa da molécula de glicose?

---



---

b) Relacione os produtos finais da respiração celular até o final do CAC, levando em consideração que a respiração celular é a degradação completa de uma molécula de glicose.

---



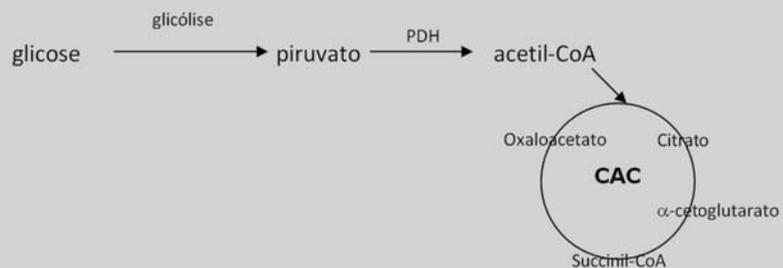
---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

a) Listar as reações da glicólise, PDH e CAC, como o conjunto de reações que determinam a degradação completa da molécula de glicose. Este exercício de recuperação da informação de várias aulas é importante para a memorização das reações envolvidas no processo de degradação completa da molécula de glicose. Você pode usar as vias de maneira resumida, sem detalhar cada reação. Assim:



b) Os produtos finais são: ATP,  $\text{NADH.H}^+$ ,  $\text{FADH}_2$  e  $\text{CO}_2$ . Vamos aos números:

Na glicólise – 2 ATPs e 2  $\text{NADH.H}^+$

Na PDH – 2  $\text{NADH.H}^+$  e 2  $\text{CO}_2$  por molécula de glicose

No CAC – 1 GTP (ATP), 3  $\text{NADH.H}^+$ , 1  $\text{FADH}_2$  e 2  $\text{CO}_2$  (x2 voltas) = 2 GTP (ATP), 6  $\text{NADH.H}^+$ , 2  $\text{FADH}_2$ , 4  $\text{CO}_2$

Total de produtos obtidos pela degradação completa de uma molécula de glicose:

4 ATPs

10  $\text{NADH.H}^+$

2  $\text{FADH}_2$

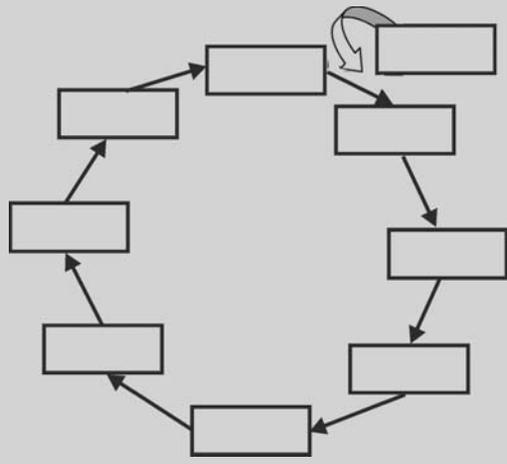
6  $\text{CO}_2$

**ATIVIDADE**



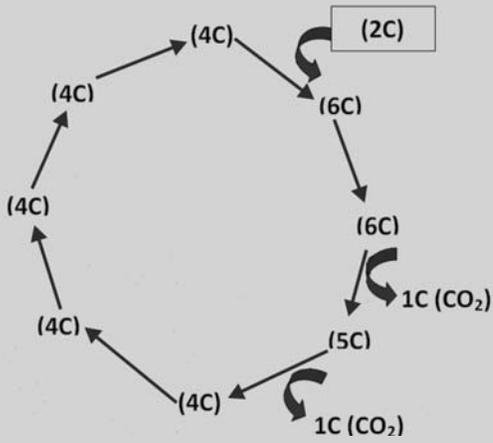
**Atende ao Objetivo 2**

4. Preencha o ciclo do ácido cítrico, usando apenas o número de carbonos de cada intermediário. Indique os pontos de saída de carbono na forma de CO<sub>2</sub>.



**RESPOSTA COMENTADA**

O ciclo do ácido cítrico usando apenas o número de carbonos de cada intermediário.





É comum a gente achar que a degradação completa da molécula de glicose, que ocorre ao final das duas voltas do CAC, gera água como um dos seus subprodutos. Procure nas reações apresentadas se existe alguma síntese de água. Não existe, certo? Pois é. E de onde vem a água metabólica que a gente vê quando fala que a degradação da glicose gera  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ? A água só será sintetizada em etapas posteriores da respiração celular. Mais especificamente, na cadeia transportadora de elétrons. Então, não se esqueça: água não é sintetizada nem na glicólise, nem na reação catalisada pelo complexo PDH e nem no CAC. Só depois disso tudo!

## O CAC PODE SER RESUMIDO EM TRÊS ETAPAS

### Etapa de condensação ou de síntese do citrato

→ citrato sintase

acetil-CoA + oxaloacetato → citrato

→ aconitase

citrato → isocitrato

### Etapa de descarboxilação oxidativa

→ isocitrato desidrogenase

isocitrato (6C) +  $\text{NAD}^+$  →  $\alpha$ -cetoglutarato (5C) +  $\text{NADH.H}^+$  +  $\text{CO}_2$

→  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase

$\alpha$ -cetoglutarato (5C) +  $\text{NAD}^+$  → succinil-CoA (4C) +  $\text{NADH.H}^+$  +  $\text{CO}_2$

### Regeneração do oxaloacetato

→ succinil-CoA sintetase

succinil-CoA (4C) +  $\text{GDP} + \text{Pi}$  → succinato (4C) +  $\text{GTP}$

→ succinato desidrogenase

succinato (4C) +  $\text{FAD}$  → fumarato (4C) +  $\text{FADH}_2$

→ fumarase

fumarato (4C) +  $\text{H}_2\text{O}$  → malato (4C)

→ malato desidrogenase

malato (4C) +  $\text{NAD}^+$  → oxaloacetato (4C) +  $\text{NADH} + \text{H}^+$



Você encontra uma animação do ciclo do ácido cítrico completo, com todas as suas reações no *site* de John Kyrk. O *site* foi traduzido para o português pelo Dr. Luis Fernando Marques-Santos, professor do Departamento de Biologia Molecular e pela estudante de Medicina Larissa Cunha Rodrigues. Ambos são da Universidade Federal da Paraíba. O endereço do *site* é:

<http://www.johnkyrk.com/index.pt.html>.

Ao entrar no *site*, observe uma lista à esquerda de "Animações em Biologia Celular". Clique em "Ciclo de Krebs". Aparecerá uma janela. Ao clicar nas moléculas intermediárias na janela à direita, aparecem as reações do CAC. Observe o medidor de energia. Ele mostra a energia liberada em equivalentes de ATP.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 3

5. Volte em cada uma das reações do ciclo do ácido cítrico e identifique as 3 reações com  $\Delta G$ s mais negativos. Coloque aqui o nome das enzimas, as reações que elas catalisam e os seus  $\Delta G$ s. Não se esqueça dessas reações!

---

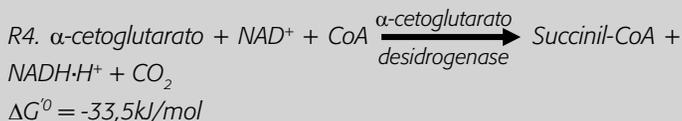
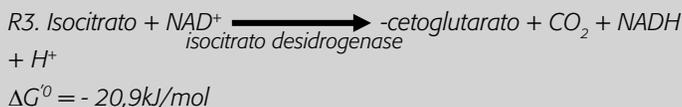
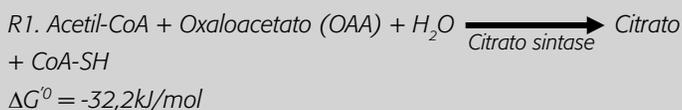


---



---

#### RESPOSTA COMENTADA



## ALUNO AJUDANDO ALUNO!



Kristal Lindo

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/193035>

Este macete é uma contribuição da Lenilda Gomes dos Santos Souza, do polo de Volta Redonda. Ela usou duas frases para memorizar os intermediários e as enzimas do ciclo do ácido cítrico. Claro que ela teve a ajuda dos filhos... Valeu, Lenilda!

### Intermediários:

“Ovo Cru. Isso Ainda Será Sua Fama, Maluco!”

Oxaloacetato, Citrato, Isocitrato, Alfa-cetoglutarato, Succinil-CoA, Succinato, Fumarato, Malato.

### Enzimas:

"Como Sim Arroz Importado. Depois Arrumo Dinheiro. Sei Como, Sim. Sem Dinheiro, Farei Muito Dinheiro."

Citrato Sintase, Aconitase, Isocitrato Desidrogenase, Alfa-cetoglutarato Desidrogenase, Succinil-CoA Sintase, Succinato Desidrogenase, Fumarase, Malato Desidrogenase.

P.S.: Se você também tem um macete, uma dica, pra estudar Bioquímica II, entre em contato com a gente e mande sua ideia.

## ATIVIDADE



### Atende ao Objetivo 3

6. Na **Figura 9.8**, mostramos o CAC completo. Se você prestar atenção a esta figura, verá que os dois carbonos que entram no CAC na forma de acetil-CoA estão destacados nas moléculas seguintes. Discuta em grupo:

a) Que moléculas perdem carbonos na forma de  $\text{CO}_2$  no CAC?

---

b) Quantos carbonos entram no CAC a cada volta e quantos saem na forma de  $\text{CO}_2$ ?

c) Os mesmos carbonos que entram na forma de acetil-CoA saem nas reações de descarboxilação? Justifique.

---

---

---

### RESPOSTA COMENTADA

a) As moléculas que perdem carbonos na forma de  $\text{CO}_2$  e, portanto, sofrem descarboxilação oxidativa são o isocitrato e o  $\alpha$ -cetogluturato.

b) Entram no ciclo 2 carbonos unidos à Coenzima A, formando acetil-CoA.

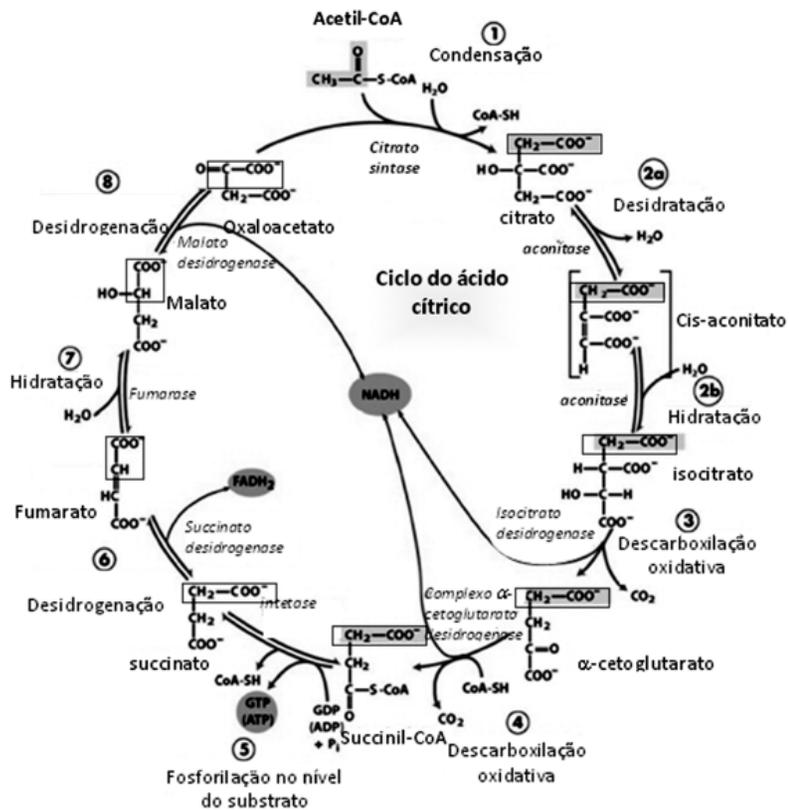
c) Não. Os carbonos que entram no ciclo estão localizados no carbono 1 das moléculas de isocitrato e  $\alpha$ -cetogluturato. Na **Figura 9.8** são os carbonos em destaque nas moléculas. Os carbonos que sofrem descarboxilação são os últimos carbonos dos intermediários isocitrato e  $\alpha$ -cetogluturato (o carbono 6 do isocitrato e carbono 5 do  $\alpha$ -cetogluturato). Desta forma, serão necessárias duas voltas no CAC para que estes carbonos estejam localizados na posição que sofrerá descarboxilação.

Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!

## CONCLUSÃO

No final do ciclo do ácido cítrico, quando termina a sequência de reações iniciadas pelo acetil-CoA, teremos na célula: 3  $\text{NADH.H}^+$ , 1  $\text{FADH}_2$ , 2  $\text{CO}_2$  e 1 GTP (1ATP), produtos do ciclo do ácido cítrico. Mas devemos lembrar sempre que estamos falando da degradação completa de uma molécula de glicose. Esta molécula de glicose foi quebrada em duas moléculas de piruvato na glicólise, você se lembra? Estas duas moléculas de piruvato foram utilizadas na reação catalisada pela PDH, gerando duas moléculas de acetil-CoA. Portanto, o ciclo do ácido cítrico funciona duas vezes com o substrato gerado pela quebra de uma molécula de glicose.

O balanço energético desse processo nós veremos na próxima aula, assim como a regulação dessa importante via metabólica. A **Figura 9.8** mostra o CAC completo, com todos os intermediários, produtos e enzimas, incluindo a estrutura das moléculas e o nome do grupo a que pertence cada uma das reações. Não tente decorar a via. Acompanhe passo a passo o que acontece nela e tente entender por que a célula precisa dessas reações. O que a célula ganha após uma volta no CAC?



**Figura 9.8:** O ciclo do ácido cítrico mostrando intermediários, produtos, enzimas e, em destaque, o grupo a que pertence cada uma das reações. Note que quando um intermediário perde um carbono este sai na forma de  $\text{CO}_2$ . Siga os dois carbonos que entram no ciclo.

ATENÇÃO! Não deixe suas dúvidas para depois. O conteúdo de Bioquímica II é grande e as aulas são todas conectadas. Se você entender o primeiro módulo da disciplina, ela vai ficar cada vez mais fácil e prazerosa.

**RESUMO**

Nesta aula falamos do ciclo do ácido cítrico (CAC), também conhecido como ciclo de Krebs (CK). O CAC é uma via metabólica que usa, como substrato, o acetil-CoA produzido pela piruvato desidrogenase a partir do piruvato obtido na glicólise. O acetil-CoA é a molécula que inicia o ciclo e, portanto, é fundamental para que ele aconteça. O CAC é composto por oito reações catalisadas por 8 diferentes enzimas. O ciclo pode ser dividido em três etapas: a formação do citrato, as descarboxilações oxidativas e a regeneração do oxaloacetato. Nas etapas de descarboxilação oxidativa são produzidas moléculas de  $\text{CO}_2$  e  $\text{NAD}^+$  é reduzido a  $\text{NADH.H}^+$ . Além dessas reações, duas outras desidrogenases catalisam reações que têm como produto  $\text{FADH}_2$  e  $\text{NADH.H}^+$ . No total são 2 moléculas de  $\text{CO}_2$ , 1GTP, 3  $\text{NADH.H}^+$  e 1  $\text{FADH}_2$  produzidos no ciclo do ácido cítrico.

**INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA**

Bem, até aqui tratamos de listar as reações do CAC. Mas já sabemos que algumas das reações apresentadas têm um  $\Delta G$  muito negativo e outras não. Isso você lembra o que significa? Tem regulação por aí, certo? Como nas outras vias existem enzimas-chave e estas são reguladas. Estes mecanismos de regulação vão controlar a velocidade da via. Se você entendeu a regulação da glicólise, já deve ter adivinhado como o CAC é regulado. É disso que vamos falar na próxima aula.



# A via central de todo metabolismo precisa ser regulada

Andrea Da Poian/Debora Foguel / Marilvia Dansa  
de Alencar Petretski / Olga Lima Tavares Machado

AULA

# 10

## Meta da aula

Apresentar a energética e a regulação do ciclo do ácido cítrico, o seu papel como via central do metabolismo, sua função anfibólica e vias alternativas que usam intermediários do ciclo do ácido cítrico.

## objetivos

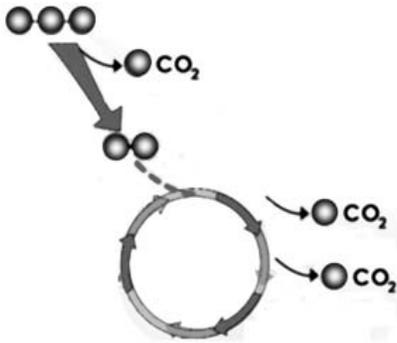
Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. relacionar os  $\Delta G^\circ$ s das reações do CAC e sítios de regulação da via;
2. listar os ativadores e os inibidores das enzimas-chave do CAC;
3. reconhecer o CAC redutivo (CACr) como uma via derivada do ciclo do ácido cítrico e sua importância evolutiva;
4. diferenciar o papel catabólico e o papel anabólico do ciclo do ácido cítrico;
5. reconhecer o CAC redutivo (CACr) como uma via derivada do ciclo do ácido cítrico e sua importância evolutiva;
6. definir a importância do ciclo do glioxilato.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental ter claros os conceitos de oxidação e redução (Aula 3), saber reconhecer os mecanismos de regulação enzimática (Aula 3) e identificar as reações do CAC (Aula 9).

## O CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO É A VIA CENTRAL DE TODO O METABOLISMO



Na aula passada, falamos das oito reações que compõem o ciclo do ácido cítrico (CAC), os intermediários, as enzimas e os produtos desta importante via metabólica. O CAC é uma via central do metabolismo. Você verá, ao longo da disciplina, que o CAC aparece várias vezes e será fundamental na integração do metabolismo. Por isso, você precisa saber bem o ciclo do ácido cítrico, suas funções, seus produtos e sua regulação.

O CAC é um ponto de convergência de todo o metabolismo energético. É nesta via que a maior parte das moléculas combustíveis termina sua degradação. Por enquanto estamos falando da degradação da molécula de glicose, mas ouviremos falar do CAC quando estivermos vendo a degradação de ácidos graxos e de aminoácidos. Portanto, saber como o CAC funciona, o que produz e como produz é fundamental para se entender os caminhos pelos quais a célula obtém energia.

## O CAMINHO É AERÓBICO, MAS OXIGÊNIO NÃO SE VÊ POR AQUI

Pra relembrar a aula passada, vamos começar com a **Figura 10.1**, que representa o ciclo do ácido cítrico completo. Volte a ele sempre que precisar no decorrer desta aula. A figura apresenta as oito etapas do CAC, com as estruturas dos compostos formados. Podemos observar o grupo com dois carbonos (acetil), que entra no ciclo por combinação com o oxaloacetato. Você se lembra de que este acetil está associado à coenzima A e, portanto, chama-se acetil-CoA, certo? Os dois carbonos saem do ciclo, na forma de  $\text{CO}_2$ , em duas reações consecutivas: na descarboxilação do isocitrato e na descarboxilação do  $\alpha$ -cetoglutarato. A energia liberada dessas descarboxilações é conservada na redução de três  $\text{NAD}^+$  ( $\text{NADH.H}^+$ ) e um  $\text{FAD}$  ( $\text{FADH}_2$ ) e na produção de um ATP ou GTP. No final do ciclo, uma molécula de oxaloacetato foi regenerada. Embora somente um ATP tenha sido formado no nível de substrato, as coenzimas reduzidas – três  $\text{NADH.H}^+$  e um  $\text{FADH}_2$  – fornecem um

fluxo de elétrons na cadeia de transporte de elétrons. Este fluxo de elétrons possibilita a formação de um grande número de moléculas de ATP durante a fosforilação oxidativa, como veremos com mais detalhes nas Aulas 11 e 12.

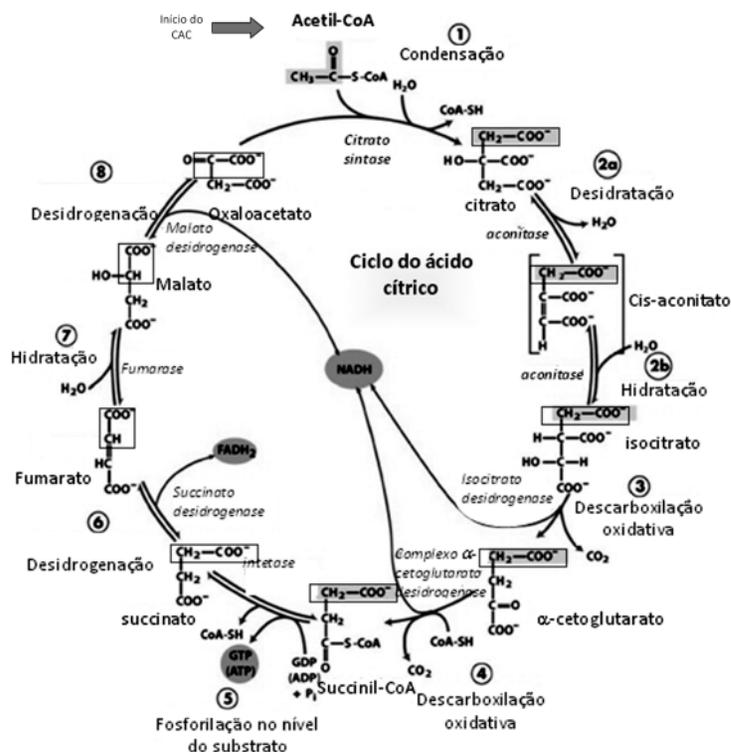


Figura 10.1: O ciclo do ácido cítrico (CAC) com o nome e a estrutura de todos os intermediários, as enzimas e os produtos. Note que, quando um intermediário perde um carbono, este sai na forma de  $\text{CO}_2$ .

**!** Reveja as enzimas do CAC que pertencem ao grupo das desidrogenases e as reações catalisadas por elas. Isto será muito importante nesta aula.

Repare que, no CAC, o oxigênio não é utilizado em nenhuma das reações e em nenhuma das reações aparece água como produto. Se voltarmos à equação geral da respiração celular (Esquema 10.1), veremos que, desta equação, o CAC é responsável apenas pela produção de  $\text{CO}_2$ .

É claro que, além do  $\text{CO}_2$ , uma parte da energia liberada até aqui é convertida em ATP. Mas o principal produto do ciclo do ácido cítrico, que permitirá a síntese de ATP em etapas posteriores da respiração celular, está conservada em elétrons de alta energia, associados aos  $\text{NADH.H}^+$  e ao  $\text{FADH}_2$ .



**Esquema 10.1:** Equação geral da respiração celular, em que uma molécula de glicose é degradada totalmente. A energia liberada será disponibilizada na forma de ATP. As 6 moléculas de  $\text{CO}_2$  são liberadas nas etapas da PDH (2  $\text{CO}_2$ ) e no CAC (4  $\text{CO}_2$ ).

### **ENERGIA DE OXIDAÇÃO DO CAC É CONSERVADA EFICIENTEMENTE: BALANÇO ENERGÉTICO**

Até aqui, vimos o envolvimento de duas vias metabólicas na degradação completa da molécula de glicose: a glicólise e o CAC. A glicólise tem como produtos finais duas moléculas de ATP e duas moléculas de  $\text{NADH.H}^+$ . O CAC tem como produtos finais: 2 moléculas de  $\text{CO}_2$ , 3  $\text{NADH.H}^+$ , 1  $\text{FADH}_2$  e 1 ATP (GTP).

Além desses produtos, não podemos nos esquecer daqueles gerados na reação catalisada pelo complexo PDH, que são  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{CO}_2$  (para lembrar, ver Aula 8). Estes produtos finais têm destinos específicos na célula. O  $\text{CO}_2$ , por exemplo, sai da célula e cai na circulação para ser expelido pelos pulmões. Os ATPs, gerados por fosforilação no nível do substrato, podem ser diretamente utilizados pela célula em suas atividades dependentes de energia. Restam para a célula os aceptores de elétrons reduzidos,  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ . Estes aceptores de elétrons serão utilizados na cadeia transportadora de elétrons, promovendo a síntese de ATP por fosforilação oxidativa, como veremos na Aula 12.

Nas próximas aulas (Aulas 11 e 12), veremos o destino dos  $\text{NADH.H}^+$  e dos  $\text{FADH}_2$  na célula e o processo pelo qual a energia conservada nestas moléculas é convertida em ATP. Só para se ter ideia da importância deste processo, basta adiantarmos que cada  $\text{NADH.H}^+$ , que transfere seus elétrons para a cadeia transportadora de elétrons, possibilita com isso a síntese de 2,5 moléculas de ATP; e cada  $\text{FADH}_2$ , a síntese de 1,5 molécula de ATP. O balanço total do número de ATPs produzidos neste processo pode ser visto na **Tabela 10.1**.

**Tabela 10.1:** Balanço da formação de ATP na oxidação aeróbica de uma molécula de glicose por fosforilação no nível do substrato (FSu) e por fosforilação oxidativa (FOx)

Reação	Número de coenzimas reduzidas ou ATPs produzidos diretamente na reação	Número final de ATPs formados
Glicose → glicose-6P	-1	-1
Frutose-6P → F1, 6BP	-1	-1
(2) G3P ↔ (2) 1,3bPG	2 NADH.H <sup>+</sup>	3-5 * (FOx)
(2) 1,3bPG ↔ (2) 3PG	2ATP	2 (FSu)
(2) PEP → (2) piruvato	2ATP	2 (FSu)
(2) piruvato → (2) acetil-CoA	2 NADH. H <sup>+</sup>	5 (FOx)
(2) isocitrato → (2) α-cetoglutarato	2 NADH. H <sup>+</sup>	5 (FOx)
(2) α-cetoglutarato → (2) succinil-CoA	2 NADH. H <sup>+</sup>	5 (FOx)
(2) succinil-CoA → (2) succinato	2ATP	2 (FSu)
(2) succinato → (2) fumarato	2 FADH <sub>2</sub>	3 (FOx)
(2) malato → (2) axoloacetato	2 NADH. H <sup>+</sup>	5 (FOx)
Total (FSu + FOx)		30-32* ATPs



Se você prestou atenção à nossa tabela, verificou que o número total de ATPs formados por molécula de glicose quebrada na respiração celular varia de 30 a 32. Isso está em discordância com o que encontramos em muitos livros didáticos, principalmente nos livros do Ensino Médio e Fundamental. O que encontramos com

frequência é que 38 moléculas de ATP são produzidas por molécula de glicose quebrada na respiração celular. Esta discrepância se deve ao fato de que, antes dos anos 1990, se assumia que, durante o transporte de elétrons, uma molécula de NADH.H<sup>+</sup> gerava energia para a síntese de 3 ATPs e a molécula de FADH<sub>2</sub> gerava energia para a síntese de 2 ATPs. Hoje se sabe que estes números não estão corretos. O transporte de elétrons do NADH.H<sup>+</sup> gera energia para a síntese de 2,5 ATPs e o transporte dos elétrons do FADH<sub>2</sub> gera energia para a síntese de 1,5 molécula de ATP. Portanto, aqui vamos utilizar os valores corretos. O processo pelo qual isso acontece você verá nas próximas aulas.



A utilização do que resta da molécula de glicose pelo CAC transforma energia química, que ainda permanece associada a ela, em ATP, NADH.H<sup>+</sup> e FADH<sub>2</sub>. Estas moléculas são a base para a produção de 30-32 ATP. Isso só é possível porque o CAC é uma via altamente

exergônica. Assim, a liberação de energia que ocorre durante o CAC é a base para as etapas posteriores da respiração celular. Isto significa que o somatório dos  $\Delta G^0$ s das reações que compõem o CAC é bastante negativo. Na aula passada (Aula 9), apresentamos todas as reações do CAC e seus respectivos  $\Delta G^0$ s. Note, a seguir, a lista de reações e  $\Delta G^0$ s. A localização das reações cujos  $\Delta G^0$ s são mais negativos permite a localização das enzimas candidatas à regulação.

1. citrato sintase,  $\Delta G^0$ s = - 32,2
2. aconitase,  $\Delta G^0$ s = 13,3
3. isocitrato desidrogenase,  $\Delta G^0$ s = - 20,9
4.  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase,  $\Delta G^0$ s = - 33,5
5. succinil-CoA sintetase,  $\Delta G^0$ s = - 2,9
6. succinato desidrogenase,  $\Delta G^0$ s = 0,0
7. fumarase,  $\Delta G^0$ s = - 3,8
8. malato desidrogenase,  $\Delta G^0$ s = 29,7

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

1. Com base nos  $\Delta G^0$ s fornecidos, identifique os prováveis sítios de regulação do ciclo do ácido cítrico. Discuta as consequências do  $\Delta G^0$  da malato desidrogenase.

---

---

---

---

---

**RESPOSTA COMENTADA**

Os prováveis pontos de regulação do CAC são as enzimas que catalisam as reações com  $\Delta G^\circ$  mais negativos: citrato sintase ( $\Delta G^\circ -32,2$ ), isocitrato desidrogenase ( $\Delta G^\circ -20,9$ ) e a  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase ( $\Delta G^\circ = -33,5$ ). A enzima malato desidrogenase catalisa uma reação com  $\Delta G^\circ$  bastante positiva (+29,7), ou seja, a direção favorável da reação é no sentido inverso ao que ela ocorre no CAC. Entretanto, nós já vimos que a alta concentração de um substrato (no caso o malato, gerado pelas reações anteriores) e a baixa concentração do produto (oxaloacetato, que está sendo utilizado nas reações posteriores) muda o  $\Delta G$  da reação e garante o fluxo do CAC em direção à formação de oxaloacetato.

## VOCÊ LEMBRA COMO UMA VIA METABÓLICA É REGULADA?

A Lei da Máxima Economia propõe que as vias metabólicas funcionem de acordo com as necessidades da célula. Para que isso aconteça, é necessário que exista a coordenação das atividades das diferentes vias metabólicas. Isso ocorre através da regulação das enzimas-chave de cada via metabólica, através da ação de **EFETORES ALOSTÉRICOS** e por modulação covalente. Isto assegura a produção de intermediários e de produtos na velocidade requerida para manter a célula em um estado de equilíbrio dinâmico. Desta forma, a célula evita a superprodução dos produtos. No caso específico do CAC, três fatores determinam sua regulação:

- disponibilidade de substratos;
- inibição por acúmulo de produtos;
- inibição alostérica das enzimas.

Nesta aula, vamos explorar preferencialmente a regulação da via por modulação alostérica das enzimas.

Lembre-se de que existem três reações altamente exergônicas no CAC. Estas reações são catalisadas pela *citrato sintase*, *isocitrato desidrogenase* e  *$\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase*. Além disso, parte do controle do CAC ocorre pelo controle do complexo piruvato desidrogenase.

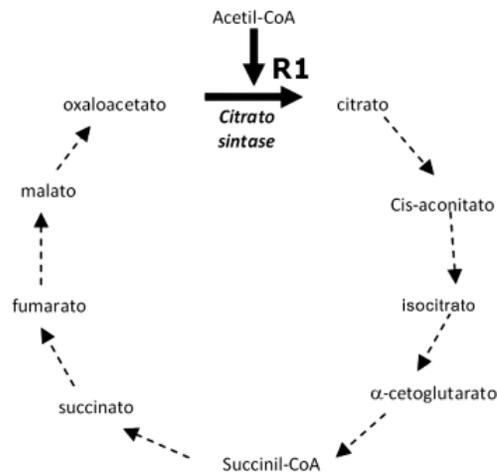
### EFETORES ALOSTÉRICOS

Este termo você certamente viu em Bioquímica I, nas aulas de enzimas. Ele se refere a moléculas que atuam como ativadores ou inibidores não competitivos das enzimas. Em outras palavras, são moléculas que ligam no sítio regulador das enzimas e não no sítio catalítico.

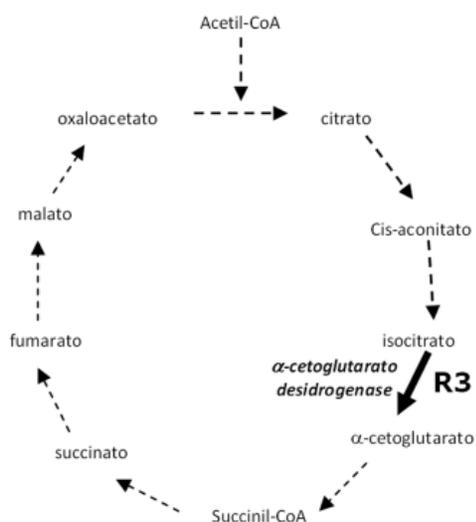
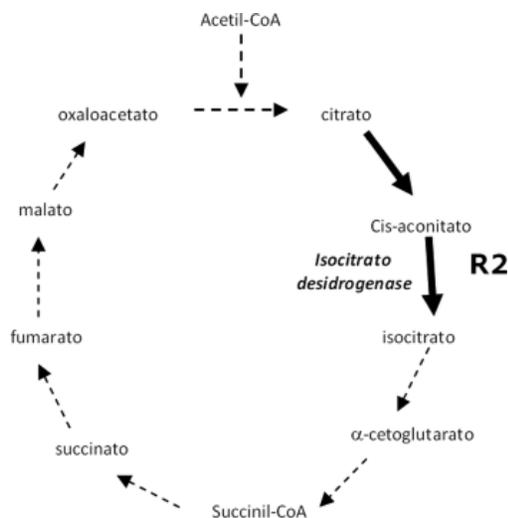
Embora esta não seja uma reação do CAC, a velocidade desta reação determina a velocidade de produção de acetil-CoA. Como o acetil-CoA é o substrato do CAC, sua concentração é um dos fatores preponderantes na velocidade desta via.

## A REGULAÇÃO DO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO

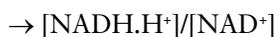
A primeira enzima do ciclo propriamente dito a sofrer regulação é a *citrato sintase*, enzima que catalisa a reação de condensação do oxaloacetato (OAA) com acetil-CoA (R1). A citrato sintase é inibida por ATP, e esta inibição é revertida por ADP, um ativador alostérico da enzima. A enzima também é inibida pelo produto, citrato, por succinil-CoA e por NADH.H<sup>+</sup>.



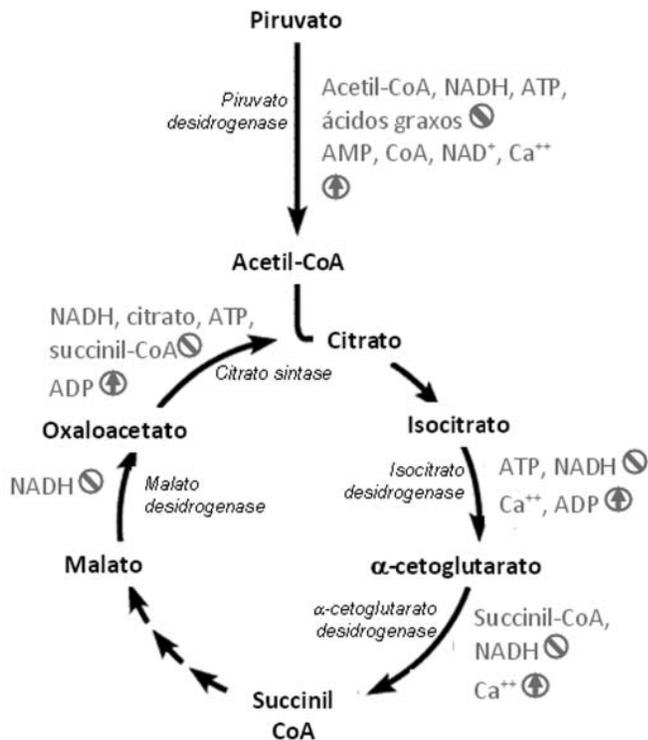
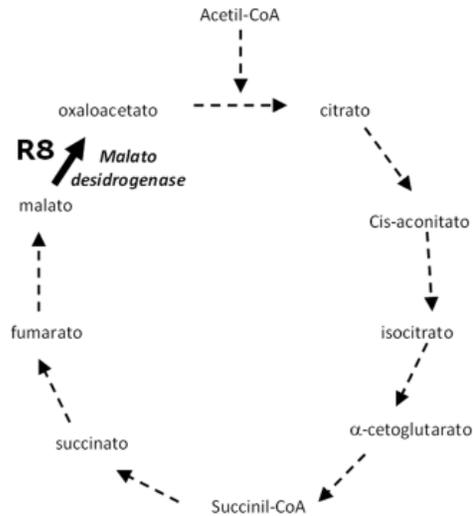
Além do controle sobre a PDH e a citrato sintase, a velocidade da via é determinada ainda através da regulação das enzimas que catalisam as duas reações de descarboxilação oxidativa: *isocitrato desidrogenase* (R2) e *α-cetoglutarato desidrogenase* (R3). O principal fator que controla a velocidade das reações catalisadas por estas enzimas é o balanço  $[NADH.H^+]/[NAD^+]$ , ou seja, o poder redutor da célula. As duas reações são inibidas por NADH.H<sup>+</sup> pela ação das massas. Isto significa que o NADH.H<sup>+</sup> inibe a enzima porque o NAD<sup>+</sup> é substrato das reações e, por isso, é fundamental para que elas ocorram.



A lei da ação das massas controla também outra desidrogenase dependente de  $\text{NAD}^+$ , a enzima *malato desidrogenase*. Um resumo dos ativadores e inibidores do ciclo do ácido cítrico pode ser visto na **Figura 10.2**. Note que os principais fatores que influenciam a velocidade da via são os balanços:



Em última análise, estes são indicativos do estado energético da célula.



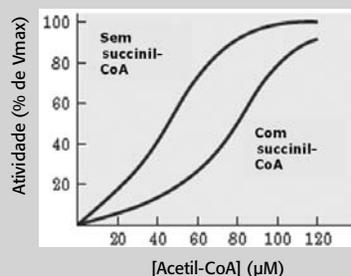
**Figura 10.2:** Regulação do CAC. Esta inclui a regulação do complexo piruvato desidrogenase, além da regulação de três enzimas do próprio ciclo: a citrato sintase, a isocitrato desidrogenase e a α-cetoglutarato desidrogenase. Adicionalmente a malato desidrogenase também sofre controle pela disponibilidade de NAD<sup>+</sup>. O símbolo ⊖ significa inibição e o símbolo ⊕ significa ativação.

## ATIVIDADE



## Atende ao Objetivo 2

2. Na presença de uma quantidade saturante de oxaloacetato, a atividade da citrato sintase do tecido cardíaco de porco mostra uma dependência sigmoideal da concentração de acetil-CoA, como mostrado no gráfico. Quando o succinil-CoA é adicionado, a curva sofre um desvio para a direita e a dependência sigmoideal do acetil-CoA é mais pronunciada.



Com base nestas observações:

a. Sugira como o succinil-CoA regula a atividade da citrato sintase.

---



---

b. Por que o succinil-CoA é um sinal apropriado para a regulação do CAC?

---



---

c. Como a regulação da citrato sintase controla a taxa de respiração celular no tecido cardíaco do porco?

---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

a. Succinil-CoA é um inibidor da enzima citrato sintase. Sua ação resulta em um aumento do  $K_m$  da enzima pelo substrato acetil-CoA. Isto significa uma diminuição na afinidade da enzima por seu substrato.

b. O succinil-CoA é o primeiro intermediário após as etapas de descarboxilação oxidativa. Se este intermediário se acumula, significa que o ciclo como um todo não está sendo capaz de utilizá-lo nas etapas subsequentes, com a mesma velocidade em que este está sendo produzido. Assim, este tipo de regulação é adequado para controlar o fluxo dos intermediários através do ciclo do ácido cítrico.

c. A velocidade da enzima citrato sintase influencia diretamente a velocidade do ciclo do ácido cítrico e consequentemente na velocidade de redução dos aceptores de elétrons, NAD e FAD. Estes, no seu estado reduzido, serão os substratos da cadeia transportadora de elétrons. Isto significa que a atividade desta enzima é um fator importante da taxa de respiração celular.



**ATIVIDADE**

**Atende aos Objetivos 2 e 3**

3. Estudamos como o CAC é regulado. Sabemos que a regulação de uma via metabólica está diretamente relacionada ao seu papel no metabolismo.

a) Descreva o sentido fisiológico da regulação das enzimas do ciclo do ácido cítrico e relacione com o seu papel no metabolismo energético.

---



---



---

b) Circule as enzimas reguladoras da via no quadro a seguir. Depois, escreva o ativador e o inibidor de cada uma delas no quadro. Você pode consultar a lista ao lado.

Enzima	Ativador(es)	Inibidor(es)
Citrato sintase		
Isocitrato desidrogenase		
Aconitase		
$\alpha$ -cetogluturato desidrogenase		
Fumarase		
Succinil-CoA sintetase		
Succinato desidrogenase		
Malato desidrogenase		

1. ATP
2. AMP
3. ADP
4. CoA
5. acetil-CoA
6. Succinil-CoA
7. Citrato
8. ácidos graxos
9. NAD<sup>+</sup>
10. NADH.H<sup>+</sup>

**RESPOSTA COMENTADA**

a) O papel do CAC no metabolismo energético é finalizar a oxidação completa de moléculas biológicas, como a glicose, por exemplo. Este processo gera principalmente poder redutor na forma de NADH.H<sup>+</sup> e FADH<sub>2</sub>. A regulação do CAC é feita, sobretudo, pelo balanço NADH.H<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup>. Esta regulação é uma resposta ao funcionamento da via, aumentando sua velocidade quando mais NAD<sup>+</sup> que NADH.H<sup>+</sup> está presente, e diminuindo sua velocidade quando há altas concentrações de NADH.H<sup>+</sup> dentro da célula.

b) Esta regulação se dá sobre as enzimas citrato sintase, isocitrato desidrogenase e  $\alpha$ -cetogluturato desidrogenase.

<b>Enzima</b>	<b>Ativador(es)</b>	<b>Inibidor(es)</b>
<i>Citrato sintase</i>	<i>ADP</i>	<i>NADH.H<sup>+</sup>, citrato, ATP, succinil-CoA</i>
<i>Isocitrato desidrogenase</i>	<i>ADP, Ca<sup>++</sup></i>	<i>ATP</i>
<i>Aconitase</i>		
<i>α-cetoglutarato desidrogenase</i>	<i>Ca<sup>++</sup></i>	<i>NADH.H<sup>+</sup>, succinil-CoA</i>
<i>Fumarase</i>		
<i>Succinil-CoA sintetase</i>		
<i>Succinato desidrogenase</i>		
<i>Malato desidrogenase</i>		<i>NADH.H<sup>+</sup></i>

## UM CICLO TÃO COMPLEXO DEVE SERVIR PARA MAIS ALGUMA COISA

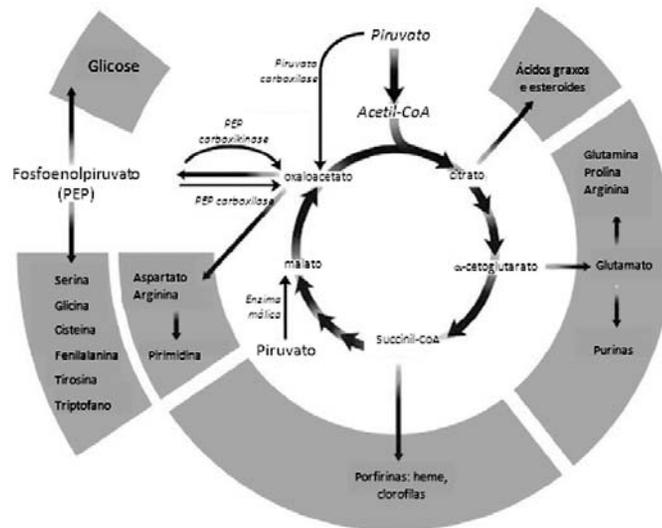
Um processo cíclico, com oito etapas, parece ser, à primeira vista, uma via muito complexa apenas para a oxidação de uma molécula de dois carbonos (acetato) em CO<sub>2</sub>. Já sabemos que este acetato se encontra na forma de acetil-CoA e pode ser obtido a partir do metabolismo de carboidratos (glicose), ácidos graxos ou aminoácidos. No entanto, o papel do ciclo do ácido cítrico não está limitado à oxidação do acetato. Essa via desempenha um papel central no metabolismo: seus intermediários de quatro e cinco carbonos, em determinadas circunstâncias metabólicas, servem como substratos para outras vias. Por outro lado, estes mesmos intermediários podem também ser pontos de entrada de moléculas formadas em outras vias de degradação; por exemplo, oxaloacetato e a α-cetoglutarato são produzidos a partir do aspartato e do glutamato, respectivamente, quando proteínas são degradadas (Figura 10.3). Da mesma forma como observamos na glicólise, o CAC também tem um papel anabólico. Por isso, dizemos que o ciclo do ácido cítrico é uma **VIA ANFIBÓLICA**, ou seja, pode funcionar catabolicamente, participando da degradação da glicose (ou outras moléculas combustíveis) ou pode funcionar anabolicamente, fornecendo intermediários que participam de vias biossintéticas. A Figura 10.3 mostra o fluxo metabólico do CAC, destacando as moléculas que podem ser formadas a partir dos

### VIA ANFIBÓLICA

É uma via que tem papel anabólico e catabólico. O prefixo *anfi* significa duplo, dúbio.

seus intermediários. Como exemplo, podemos destacar o citrato, que é utilizado na biossíntese de ácidos graxos, e esteroides; o succinil-CoA, que pode ser utilizado na biossíntese de porfirinas (por exemplo: o grupo heme e clorofilas); além dos intermediários envolvidos com a síntese de aminoácidos glicogênicos, como o oxaloacetato e o  $\alpha$ -cetoglutarato.

Uma palavra que veremos com frequência quando falarmos de CAC é reação *anaplerótica*. Palavra estranha, não é mesmo? Na sua origem latina, a palavra anaplerose significa “encher de”. Reações anapleróticas, então, são reações para a reposição de intermediários do ciclo que são removidos para vias biossintéticas. Em mamíferos, a reação mais importante para reposição de intermediários do CAC é a reação catalisada pela piruvato carboxilase, que transforma piruvato em oxaloacetato. Ela ocorre no fígado e nos rins. Outras reações anapleróticas importantes você pode observar na **Figura 10.3** e na **Tabela 10.2**:



**Figura 10.3:** Caminhos biossintéticos dos quais participam intermediários do ciclo do ácido cítrico. Note o intenso fluxo metabólico dos intermediários desta via. Eles podem ser utilizados na síntese de ácidos graxos (citrato), na síntese de porfirinas (succinil-CoA) e na síntese de diversos aminoácidos ( $\alpha$ -cetoglutarato e oxaloacetato). Note as reações anapleróticas catalisadas pela piruvato carboxilase, PEP carboxilase e enzima málica.

Tabela 10.2: Reações anapleróticas do ciclo do ácido cítrico.

Reações Anapleróticas	
Reação	Tecido/organismo
$\text{Piruvato} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{Piruvato carboxilase}} \text{OAA}^* + \text{ADP} + \text{Pi}$	Fígado e rim
$\text{PEP} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxiquinase}} \text{OAA}^* + \text{GTP}$	Coração e músculo esquelético
$\text{PEP} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxilase}} \text{OAA}^* + \text{Pi}$	Plantas, leveduras e bactérias
$\text{Piruvato} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{Enzima málica}} \text{Malato} + \text{NAD(P)}^+$	Largamente distribuídos em eucariontes e procariontes

A coluna da direita indica o tecido ou organismo em que a reação acontece. A coluna da esquerda mostra a reação, a enzima que a catalisa e, em negrito, o intermediário do CAC produzido pela reação.

\*OAA = oxaloacetato

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 4

4. Complete o texto com as palavras dadas no quadro.

ATP	NADH.H <sup>+</sup>
CO <sub>2</sub>	Porfirinas
Aminoácidos	Ácidos graxos
Glicose	

O ciclo do ácido cítrico é uma via anfibólica. Ela é uma via com “1001 utilidades”. Quando a célula precisa de energia, ela funciona produzindo \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_ num processo de degradação de \_\_\_\_\_. Quando a célula precisa de \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ou \_\_\_\_\_, o ciclo funciona fornecendo seus intermediários para as vias de biossíntese dessas biomoléculas.

#### RESPOSTA COMENTADA

O ciclo do ácido cítrico é uma via anfibólica. Ela é uma via com “1001 utilidades”. Quando a célula precisa de energia, ela funciona produzindo *ATP*, *NADH.H<sup>+</sup>* e *CO<sub>2</sub>* num processo de degradação de *glicose*. Quando a célula precisa de *aminoácidos*, *ácidos graxos* ou *porfirinas*, o ciclo funciona fornecendo seus intermediários para as vias de biossíntese dessas biomoléculas.

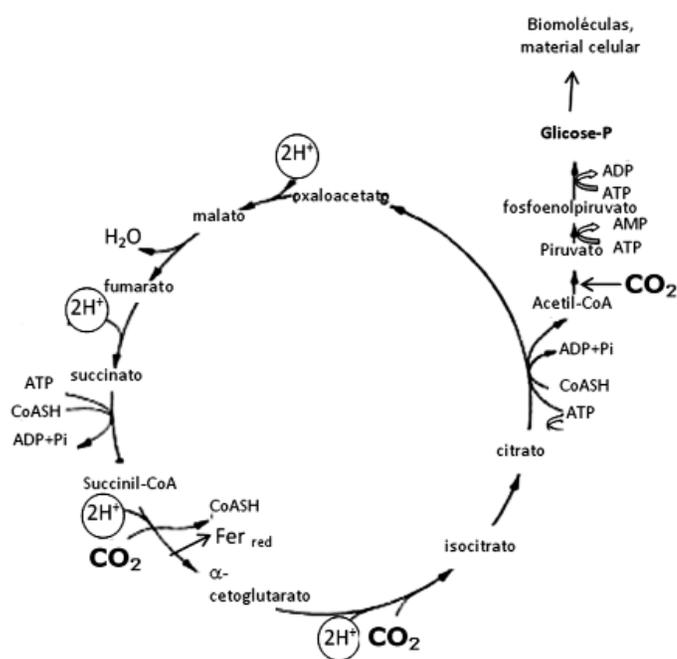
## VARIAÇÕES DO MESMO TEMA: O CAC É A BASE DE OUTRAS VIAS METABÓLICAS

O ácido cítrico presente em grande parte dos organismos de hoje é produto de um processo evolutivo, durante o qual muita coisa aconteceu antes do surgimento dos organismos aeróbicos. Esta via metabólica não é certamente o caminho mais curto do acetato até  $\text{CO}_2$ , mas é a via que confere maior vantagem seletiva. Além desse papel catabólico, já vimos que o CAC pode funcionar como uma via anabólica, fornecendo intermediários para vias biossintéticas. Agora veremos algumas outras variações do ciclo do ácido cítrico que podem ser encontradas nos dias de hoje, mas que certamente tiveram um papel evolutivo importante.

### O REVERSO DO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO OU CAC REDUTIVO (CACR)

Alguns seres anaeróbicos usaram algumas das reações do CAC em processos biossintéticos. Alguns micro-organismos modernos ainda usam o ciclo de Krebs de modo incompleto, não como via de obtenção de energia, mas como um caminho metabólico de fixação de  $\text{CO}_2$  menos complexo que a fotossíntese. Os exemplos mais bem conhecidos de organismos que apresentam esta variação do CAC são: uma bactéria verde sulfurosa chamada *Chlorobium limicola* (Figura 10.4); algumas bactérias termófilas que crescem em ambientes ricos em hidrogênio, como *Hydrogenobacter thermophilus*; e certas bactérias que crescem em ambientes ricos em sulfato, como *Desulfobacter hydrogenophilus*.

Nestas espécies, o CAC é usado no sentido inverso e, por isso, é chamado de ciclo do ácido cítrico redutivo ou reverso (CACr) (Figura 10.4). Este pode ter sido o primeiro caminho metabólico que permitiu a síntese de moléculas orgânicas a partir de compostos inorgânicos como o  $\text{CO}_2$ , antes do surgimento dos organismos fotossintetizantes.



**Figura 10.4:** O reverso do CAC ou CACr. Nesta via presente em algumas bactérias, as reações são revertidas de maneira que a via caminhe em direção à utilização de  $\text{CO}_2$ , para a construção de moléculas orgânicas.  $\text{Fer}_{\text{red}}$  indica a reação de carboxilação que requer ferredoxina reduzida.

Grande parte das reações do CACr é exatamente igual às encontradas no CAC. Repare nas duas reações de fixação de  $\text{CO}_2$  no CACr: elas são as reações de descarboxilação oxidativa do CAC. No CACr, o succinil-CoA ganha um  $\text{CO}_2$  e forma  $\alpha$ -cetoglutarato. Este ganha outro  $\text{CO}_2$ , gerando um isocitrato. Este processo permite a estes organismos sintetizarem moléculas orgânicas como a glicose, por exemplo, a partir destes intermediários.

Enzimas-chave do CACr incluem uma ATP citrato liase e duas enzimas fixadoras de  $\text{CO}_2$ :  $\alpha$ -cetoglutarato:ferredoxina oxidoreductase e uma piruvato:ferredoxina oxidoreductase. Estas enzimas catalisam reações que permitem que o CACr aconteça tornando possível a inversão das reações irreversíveis do CAC. Por exemplo, a ATP citrato liase catalisa a clivagem do citrato em acetil-CoA e oxaloacetato numa reação dependente de CoA-SH e ATP.



As vias catabólicas liberam energia que é utilizada na síntese de ATP ou coenzimas reduzidas. Nas vias biossintéticas, como no caso do CAC redutivo, a energia é necessária para que as reações aconteçam. O CAC como via catabólica libera energia na forma de ATP, NADH.H<sup>+</sup> e FADH<sub>2</sub>. O CAC redutivo requer energia na forma de ATP e elétrons fornecidos pela ferredoxina reduzida.



### ATIVIDADE

#### Atende ao Objetivo 5

5. Você já conhece o ciclo do ácido cítrico e já leu sobre a regulação desta via, que etapas são reversíveis e que etapas são irreversíveis. Com base nestas informações, aponte que enzimas do CAC são mantidas no CAC redutivo e que reações necessitam um caminho enzimático alternativo.

---

---

---

---

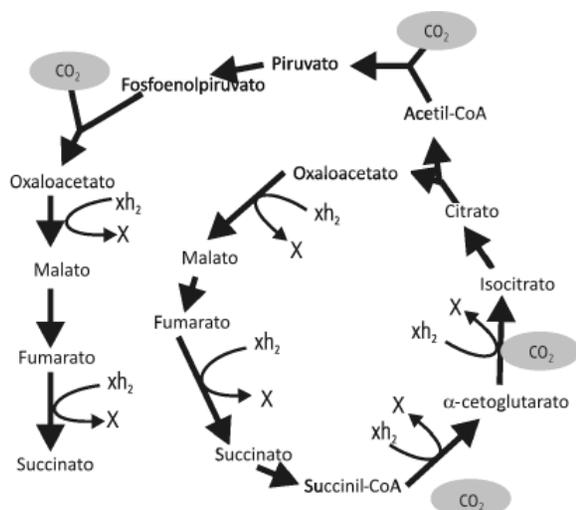
---

#### RESPOSTA COMENTADA

*As reações que apresentam  $\Delta G$  negativos no sentido do CAC são irreversíveis (citrato sintase, isocitrato desidrogenase e  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase) e, portanto, requerem um caminho alternativo para que a reação inversa ocorra. Todas as outras podem ser mantidas (malato desidrogenase, fumarase, succinato desidrogenase, succinil-CoA sintetase).*

Se observarmos com atenção o ciclo do ácido cítrico, podemos concluir que se o ciclo libera CO<sub>2</sub>, o inverso do ciclo (CACr) poderia assimilar CO<sub>2</sub>. No sentido inverso, o CAC poderia ter sido utilizado com via de síntese de glicose antes mesmo do advento da fotossíntese (Aulas 13 a 17). Mas se o ciclo é uma via de geração de energia na forma de ATP, NADH.H<sup>+</sup> e FADH<sub>2</sub>, o inverso deveria requerer energia. No CACr dos organismos que existem hoje, vimos que a ferredoxina pode doar elétrons para as reações de carboxilação. Na Terra primitiva, supõe-se

que esta energia tenha sido obtida de reações envolvendo  $\text{FeS}$  com  $\text{H}_2\text{S}$ , formando  $\text{FeS}_2$  (pirrita de ferro). A pirrita de ferro era abundante na Terra primitiva e pode ter sido uma versão antiga dos agregados ferro-enxofre. Um modelo geral do caminho metabólico que provavelmente compôs o CACr ancestral está mostrado na **Figura 10.5**. Nesta figura, estão indicadas as reações em que poder redutor ( $\text{XH}_2$ ) seria necessário para as reações e os prováveis pontos de carboxilação no CACr.



**Figura 10.5:** O reverso do CAC. No ciclo redutivo, as reações se iniciam no oxaloacetato e vão no caminho oposto fixando  $\text{CO}_2$ . Note que os aceptores de elétrons reduzidos ( $\text{XH}_2$ ) teriam sido essenciais para fornecer elétrons para as reações.

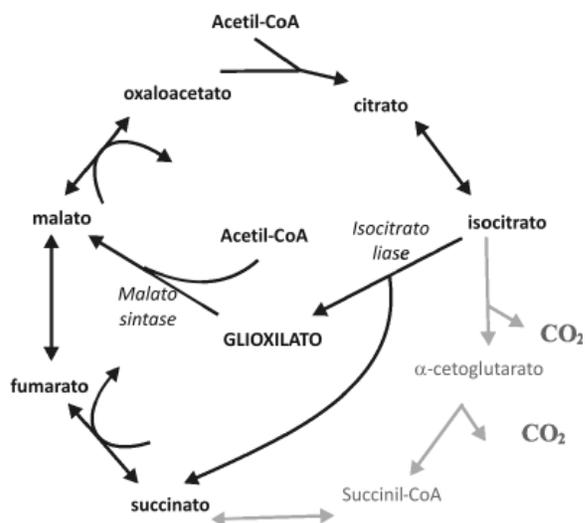
## INTERMEDIÁRIOS DO CAC SÃO USADOS NO CICLO DO GLIOXILATO

Outra via metabólica que usa os intermediários e enzimas do CAC é a *via do glioxilato*. Este é um caminho metabólico presente em plantas, certos invertebrados e alguns micro-organismos. Nesta via, a célula converte acetato a succinato e outros intermediários de 4 carbonos do CAC (Esquema 10.2).



**Esquema 10.2:** Resumo do ciclo do glioxilato, que usa 2 moléculas de acetil-CoA na construção de moléculas de 4 carbonos.

A via do glioxilato utiliza acetil-CoA como fonte de carbonos e permite a síntese de carboidratos a partir destes. Isto é possível porque as enzimas do ciclo do glioxilato “pulam” as reações em que o dióxido de carbono é liberado, mantendo os carbonos que entram na forma de acetil-CoA nos intermediários subsequentes. O ciclo do glioxilato ocorre em tecidos ricos em lipídeos, como as sementes em germinação, porque a degradação de lipídeos gera acetil-CoA em grande quantidade. A via do glioxilato é mostrada na **Figura 10.6**. Note que as etapas iniciais do ciclo do glioxilato são exatamente iguais às reações iniciais do CAC, com a formação de citrato e isocitrato. Entretanto, a partir daí, a via forma glioxilato e succinato e, então, regenera o oxaloacetato. As etapas de descarboxilação oxidativa do CAC não existem no ciclo do glioxilato.



**Figura 10.6:** Via do glioxilato, presente em bactérias e plantas, permite a síntese de glicose a partir de acetil-CoA. Esta via utiliza vários intermediários do CAC, mas “pula” as descarboxilações oxidativas (em cinza). Portanto, o ciclo mantém os carbonos carregados pela coenzima A, como parte integrante de suas moléculas. Fonte: Modificado de: <http://www.chemistry.uoguelph.ca/educmat/Chm452/gif/glycycle.gif>

Sumário do ciclo do glioxilato:

1. acetil-CoA + OAA + H<sub>2</sub>O → citrato + CoASH + H<sup>+</sup> (citrato sintase, ΔG<sup>0</sup>= - 32,2 kJ/mol)
2. citrato ↔ cis-aconitato + H<sub>2</sub>O ↔ isocitrato (aconitase, ΔG<sup>0</sup>= + 6,3 kJ/mol)

3. isocitrato  $\leftrightarrow$  succinato + glicoxilato (isocitrato liase)
4. glicoxilato + acetil-CoA  $\leftrightarrow$  malato + CoA-SH + H<sup>+</sup> ( malato sintase)
5. succinato + FAD  $\leftrightarrow$  fumarato + FADH<sub>2</sub> (succinato desidrogenase,  $\Delta G^0 = 0$  kJ/mol)
6. fumarato + H<sub>2</sub>O  $\leftrightarrow$  malato (fumarato hidratase,  $\Delta G^0 = - 3,8$  kJ/mol)
7. malato + NAD<sup>+</sup>  $\leftrightarrow$  oxaloacetato + NADH.H<sup>+</sup> (malato desidrogenase,  $\Delta G^0 = + 29,7$  kJ/mol)

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 6

6. Acetil-CoA, substrato do CAC, pode ser obtido a partir da degradação de glicose ou de ácidos graxos. Mamíferos não podem transformar ácidos graxos em glicose, porque a reação de formação do acetil-CoA, a partir de piruvato, não é reversível. Mamíferos não têm outro caminho metabólico através do qual possam reverter essa reação. Além disso, a energia necessária para reverter as duas reações de descarboxilação oxidativa seria muito grande. Como, a partir do ciclo do glicoxilato, isso é possível?

---



---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

No ciclo do glicoxilato, a célula não precisa reverter as duas reações de descarboxilação oxidativa altamente exergônicas. A alternativa metabólica é utilizar enzimas que convertem isocitrato em glicoxilato e succinato (isocitrato liase). Em seguida, a via converte o glicoxilato em malato, pela ação da enzima malato sintase. Com isso, os carbonos que entram no ciclo na forma de acetil-CoA (2C) não saem nas reações de descarboxilação, permanecendo como parte da estrutura das moléculas intermediárias.



### ATIVIDADE

#### Atende ao Objetivo 4

7. O ciclo do ácido cítrico é uma via que compõe a respiração celular. Ela faz parte do caminho aeróbico de utilização do piruvato, como vimos na Aula 7 e, portanto, depende da presença de oxigênio. Com base no que vimos até aqui, responda: organismos anaeróbicos podem apresentar um ciclo do ácido cítrico funcional? Justifique sua resposta.

---

---

---

#### RESPOSTA COMENTADA

O CAC é uma via anfibólica e, como tal, pode ser usada quando a célula precisa de energia, participando das reações que levam à síntese de ATP (papel catabólico). Além deste papel, os intermediários do ciclo podem participar de vias anabólicas, que não dependem da presença de oxigênio. Por isso, vários organismos anaeróbicos possuem e utilizam o CAC em seu metabolismo biossintético.

Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!

### CONCLUSÃO

O ciclo do ácido cítrico é parte do processo de respiração celular, colaborando para a degradação completa da molécula de glicose. Além disso, o CAC é uma via que integra o metabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos. A partir dos intermediários do CAC, outras vias como o CAC redutivo e o ciclo do glioxilato foram desenvolvidas ao longo da evolução. Este panorama mostra a importância deste ciclo para organismos aeróbicos e anaeróbicos. Portanto, vamos nos referir muitas vezes ao CAC durante nossa disciplina. Certifique-se de não ter dúvidas sobre esta via, antes de seguir adiante.

**RESUMO**

Nesta aula, estudamos a regulação do CAC e seu papel anabólico como base para a construção de outras vias metabólicas. Entre as reações do CAC, 3 apresentam  $\Delta G^\circ$ s bastante negativos. São aquelas catalisadas pelas enzimas citrato sintase, isocitrato desidrogenase e  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase. Estes são importantes pontos de regulação do CAC. O ciclo é finamente regulado por: disponibilidade de substrato, inibição por acúmulo de produtos e regulação alostérica das enzimas. O último tipo de regulação é mediado pelo balanço  $[\text{NADH.H}^+]/[\text{NAD}^+]$ ,  $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$  e  $[\text{acetil-CoA}]/[\text{CoA-SH}]$ , que são, em última análise, indicativos do estado energético da célula. Além do seu papel no metabolismo energético, o CAC tem uma função fundamental de fornecer intermediários para vias biossintéticas, como a síntese de porfirinas, aminoácidos e ácidos graxos. Embora o CAC seja parte da respiração celular e, portanto, ocorra na presença de oxigênio, organismos anaeróbicos também podem apresentar o CAC ou variações desta via, como o CACr e o ciclo do glicoxilato.

**INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA**

Na próxima aula, veremos como as moléculas de  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ , geradas durante a glicólise, na reação catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase e, sobretudo, no CAC, são utilizadas na cadeia transportadora de elétrons. Neste processo, veremos que os hidrogênios se combinam com o oxigênio molecular que respiramos, para formar água. É isso mesmo. Água é o principal produto da cadeia transportadora de elétrons! Vamos ver como isso acontece? Até lá!



# A cadeia transportadora de elétrons mitocondrial

*Andrea Da Poian, Debora Foguel, Marílvia Dansa Petretski, Olga Lima Tavares Machado*

AULA

11

## Meta da aula

Apresentar a cadeia transportadora de elétrons (CTE) e seus componentes como um caminho de reoxidação dos aceptores de elétrons reduzidos na glicólise, na PDH e no CAC.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a CTE como parte do processo de respiração celular;
2. reconhecer o compartimento celular das células animais em que ocorre a CTE;
3. identificar a origem dos aceptores de elétrons utilizados na CTE e o papel das lançadeiras;
4. relacionar os componentes da cadeia transportadora de elétrons;
5. diferenciar os componentes da CTE quanto ao seu potencial redutor.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental ter claro o conceito de oxirredução (Aula 3) e reconhecer a origem dos aceptores de elétrons quanto à via metabólica e quanto ao compartimento celular onde são produzidos (Aulas 4-10).

## AINDA NO CAMINHO DA RESPIRAÇÃO CELULAR: A CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS



Gabriella Fabbri

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/984792>

Não é preciso dizer como é bom e importante respirar! A partir de agora, nossa respiração ganhará um significado especial. Como vimos anteriormente, a respiração é um processo que envolve vários eventos e, dentro da célula, várias vias metabólicas, que ocorrem em diferentes compartimentos. Nós já vimos: a *glicólise*, que ocorre no citoplasma da célula e degrada a molécula de glicose parcialmente, gerando duas moléculas de piruvato; o *complexo PDH*, que ocorre na matriz mitocondrial e transforma as duas moléculas de piruvato em duas moléculas de acetato na forma

de acetil-CoA, liberando  $\text{CO}_2$ ; e o CAC, que usa este grupo acetato do acetil-CoA e termina sua degradação, também liberando os carbonos como  $\text{CO}_2$ . Até o final das duas voltas no CAC, todos os 6 carbonos da molécula de glicose foram liberados na forma de  $\text{CO}_2$ . Restou para a célula, como “herança” da degradação da glicose, poucos ATPs: aqueles gerados na glicólise (2) e no CAC (2) e várias coenzimas carregando elétrons de alta energia que foram removidos durante a degradação da glicose.

É do destino metabólico das coenzimas com papel metabólico de aceptores de elétrons, que falaremos nesta aula.

## NO CAMINHO AERÓBICO, ACEPTORES DE ELÉTRONS SÃO UTILIZADOS PARA A SÍNTESE DE ÁGUA



Karunakar Rayker

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/873649>

As coenzimas NAD e FAD atuam no metabolismo celular, como aceptores de elétrons. Elas carregam elétrons de alta energia, dos processos catabólicos, como a glicólise e o CAC, até a cadeia transportadora de elétrons (CTE), onde vão ser utilizados. No final da CTE, estes elétrons vão encontrar o oxigênio molecular – aquele que você respira! – e, juntos, vão finalmente formar água. Portanto, o principal produto da CTE é a água. A esta água,

chamamos de água metabólica. Ela é importante para muitos organismos que vivem em ambientes inóspitos, com pouca água disponível, como em desertos ou regiões áridas e semi-áridas. Isso porque a água produzida metabolicamente pode ser usada nas várias reações celulares que requerem água. Como consequência, há uma redução no requerimento de ingestão de água nestes animais.

Mas além de produzir água, a cadeia transportadora de elétrons tem um papel mais importante, que é fornecer energia para a síntese de ATP.

A CTE não sintetiza ATP, ela apenas promove eventos que irão possibilitar a síntese de ATP na última etapa da respiração celular, a fosforilação oxidativa. A CTE é uma das etapas da respiração celular e a única onde o oxigênio é utilizado.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

1. A equação que representa todo o processo de RESPIRAÇÃO CELULAR é:



Dos produtos mostrados na equação, identifique qual deles é formado nas etapas da respiração celular listadas a seguir:

Etapa da respiração celular	Produto (somente aqueles mostrados na equação)
1. Glicólise	
2. Complexo piruvato desidrogenase	
3. Ciclo do ácido cítrico	
4. Cadeia transportadora de elétrons	
5. Fosforilação oxidativa	

#### RESPOSTA COMENTADA

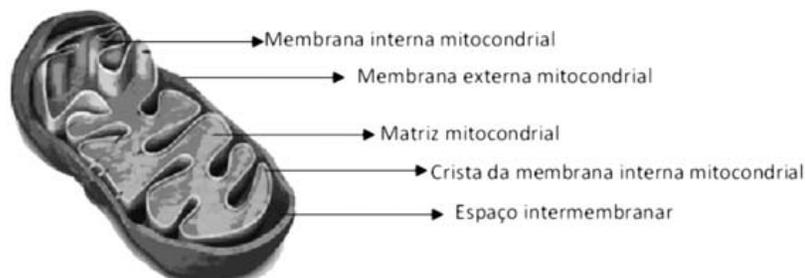
Os números se referem à degradação completa de uma molécula de glicose

Etapa da respiração celular	Produto (somente aqueles mostrados na equação)
1. Glicólise	2 ATPs
2. Complexo piruvato desidrogenase	2 CO <sub>2</sub>
3. Ciclo do ácido cítrico	4 CO <sub>2</sub> ; 2 ATP
4. Cadeia transportadora de elétrons	6 H <sub>2</sub> O
5. Fosforilação oxidativa	28 ATP

A cadeia transportadora de elétrons, também chamada de cadeia respiratória, utiliza os aceptores  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ , reduzidos em outras vias metabólicas, tais como glicólise e ciclo do ácido cítrico. A CTE é um conjunto de reações fundamentais que fornece energia para o processo de fosforilação oxidativa. Portanto, cadeia transportadora de elétrons e fosforilação oxidativa são eventos relacionados, ou melhor, acoplados. Por outro lado, cada um destes eventos pode ocorrer independentemente e tem componentes e produtos diferentes. Nós trataremos apenas da cadeia transportadora de elétrons nesta aula. Na próxima aula (Aula 12) falaremos de fosforilação oxidativa e como seu acoplamento com a CTE leva à síntese de ATP.

### O TRANSPORTE DE ELÉTRONS OCORRE NA MEMBRANA INTERNA MITOCONDRIAL

A CTE e a fosforilação oxidativa ocorrem na membrana interna mitocondrial, especificamente nas cristas mitocondriais. Você se lembra da estrutura de uma mitocôndria? Na **Figura 11.1**, você lembrará alguns detalhes sobre os diferentes compartimentos da mitocôndria.



**Figura 11.1:** Estrutura básica de uma mitocôndria com a identificação dos principais compartimentos mitocondriais.

Fonte: Banco de imagens CEDERJ.

A maior parte dos aceptores de elétrons que serão utilizados na CTE foi gerada na matriz mitocondrial durante o ciclo do ácido cítrico. Estes estão em contato direto com a membrana interna mitocondrial, onde estão presentes os componentes da cadeia de transporte de elétrons.

Entretanto, parte dos aceptores de elétrons, gerados durante a degradação da glicose foi gerada na glicólise, que ocorre fora da mitocôndria, no citoplasma das células.

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 2**

2. As hemácias, as células vermelhas do sangue, são células repletas de hemoglobina, proteína responsável pelo transporte de oxigênio a todos os tecidos do corpo. Nesta célula, estão ausentes o núcleo, o retículo endoplasmático e a mitocôndria. Observe a figura a seguir que mostra estas células:



O que impede a hemácia de realizar a cadeia transportadora de elétrons e, conseqüentemente, de respirar aerobicamente?

---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

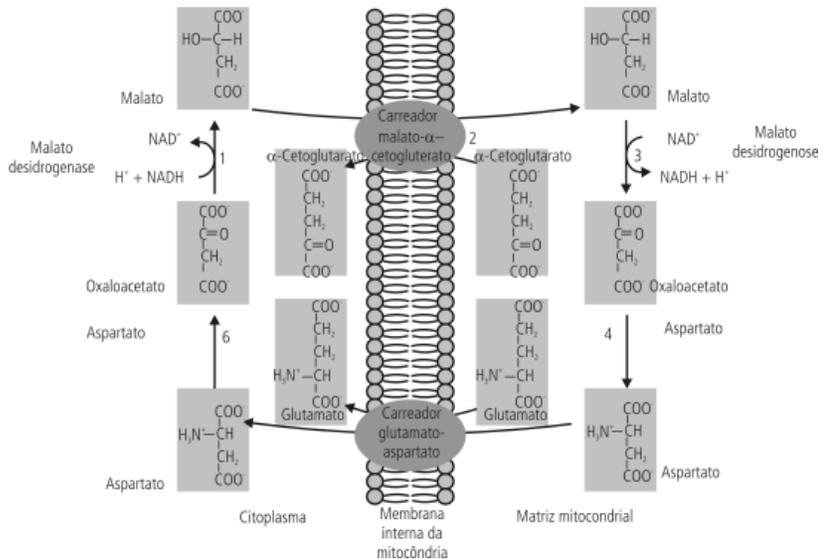
*Na ausência de mitocôndria, não é possível realizar ciclo do ácido cítrico, cadeia transportadora de elétrons ou fosforilação oxidativa. Estas são as etapas mitocondriais da respiração celular.*

## OS NADH.H<sup>+</sup> DA GLICÓLISE SÃO TRANSPORTADOS POR LANÇADEIRAS

Os elétrons associados aos 2 NADH.H<sup>+</sup>, gerados na glicólise para serem utilizados pela CTE, precisam ser transportados para dentro da mitocôndria. Para isso, existem transportadores específicos na membrana interna mitocondrial. Os NADH.H<sup>+</sup> glicolíticos podem transferir seus elétrons para a matriz mitocondrial por dois caminhos diferentes, ou seja, existem dois transportadores capazes de carregar elétrons associados ao NAD do citoplasma para a matriz mitocondrial. Estes transportadores são chamados *lançadeira malato-aspartato* e *lançadeira do glicerofosfato*.

## A lançadeira malato-aspartato

Este sistema usa as moléculas de malato e aspartato para transportar os elétrons e prótons que estão associados ao  $\text{NADH.H}^+$  no citoplasma da célula (Figura 11.2). Este sistema de transporte envolve também outras moléculas normalmente presentes na matriz mitocondrial e no citoplasma. Você se lembra do oxaloacetato do ciclo do ácido cítrico? Pois é. Um íon hidreto ligado ao  $\text{NADH.H}^+$  é transferido para o oxaloacetato, formando malato no citoplasma da célula. A membrana interna mitocondrial tem um transportador de malato do tipo *antiporter*, que leva o malato do citoplasma para dentro da mitocôndria e, simultaneamente, transporta um  $\alpha$ -cetoglutarato da matriz mitocondrial para o citoplasma. Na matriz mitocondrial, o malato volta a oxaloacetato, transferindo o íon hidreto para o  $\text{NAD}^+$  mitocondrial, formando novamente  $\text{NADH.H}^+$ . Note que apenas o íon hidreto foi transportado. O  $\text{NAD}^+$  citoplasmático não é capaz de atravessar a membrana interna mitocondrial. O oxaloacetato é convertido em aspartato, que pode, então, sair da mitocôndria por um transportador (*antiporter*) que, em troca, transfere glutamato do citoplasma para a matriz mitocondrial.

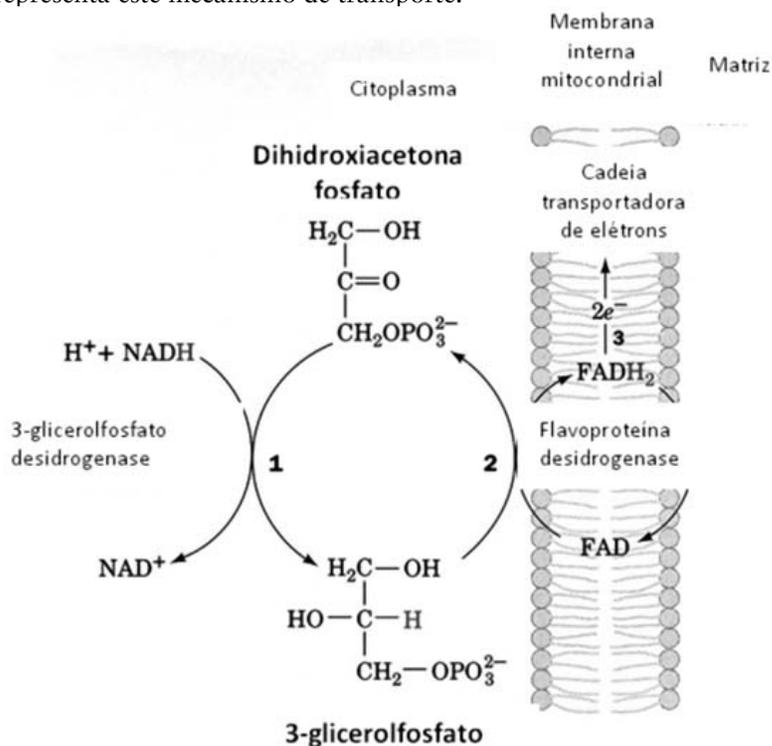


**Figura 11.2:** A lançadeira malato-aspartato utiliza várias moléculas que também funcionam como intermediários de vias metabólicas importantes, como o oxaloacetato e o malato do CAC, por exemplo. Este sistema de transporte permite que os  $\text{NADH.H}^+$  gerados no citoplasma durante a glicólise possam ser usados na CTE que ocorre dentro da mitocôndria.

Após este processo, os  $\text{NADH.H}^+$  reduzidos na glicólise passam a estar disponíveis na matriz mitocondrial para participar da cadeia transportadora de elétrons.

### A lançadeira do glicerolfosfato

O segundo caminho para entrada dos elétrons na matriz mitocondrial é a lançadeira do *glicerolfosfato* ou *fosfoglicerol*. Neste caso, elétrons e prótons associados aos  $\text{NADH.H}^+$ , reduzidos na glicólise, são transferidos para a dihidroxiacetona-fosfato (DHAP), formando o 3-fosfoglicerol no citoplasma. A enzima que catalisa esta reação é a 3-fosfoglicerol desidrogenase. A enzima flavoproteína desidrogenase catalisa a transferência deste hidrogênio para o  $\text{FADH}_2$ . A Figura 11.3 representa este mecanismo de transporte.



**Figura 11.3:** A lançadeira do glicerolfosfato utiliza várias moléculas que também funcionam como intermediários de vias metabólicas importantes, como dihidroxiacetona-fosfato, da glicólise, por exemplo. Este sistema de transporte permite que os  $\text{NADH.H}^+$  gerados no citoplasma durante a glicólise possam ser usados na CTE que ocorre dentro da mitocôndria. Entretanto, neste caso, os hidrogênios associados ao  $\text{NADH.H}^+$  durante a glicólise estarão presentes na mitocôndria na forma de  $\text{FADH}_2$ .

Assim, cada  $\text{NADH.H}^+$  reduzido na glicólise será transformado em  $\text{FADH}_2$  para participar da CTE na mitocôndria. Neste caso, portanto, temos uma diferença essencial quanto ao saldo de ATPs após a CTE. Lembre que cada  $\text{NADH.H}^+$  gera energia suficiente para a síntese de 2,5 ATPs, enquanto o  $\text{FADH}_2$  apenas para 1,5 ATP.



### ATIVIDADE

#### Atende ao Objetivo 3

3. Sobre o trabalho das lançadeiras, responda:

Por que as lançadeiras são importantes no processo de respiração celular?

---

O transporte de elétrons mitocondrial ocorreria sem a presença das lançadeiras? Explique.

---

---

---

#### RESPOSTA COMENTADA

*A importância das lançadeiras é possibilitar a reoxidação dos  $\text{NADH.H}^+$ , reduzidos durante a glicólise citoplasmática, através da sua utilização na cadeia transportadora de elétrons.*

*O transporte de elétrons não depende das lançadeiras, pois a cadeia transportadora pode utilizar como fonte de elétrons, os  $\text{NADH.H}^+$  e o  $\text{FADH}_2$ , reduzidos pelas reações mitocondriais (PDH e ciclo do ácido cítrico). O trabalho das lançadeiras permite a síntese de ATPs adicionais a partir dos  $\text{NADH.H}^+$  citoplasmáticos.*

Agora, após o trabalho das lançadeiras, temos todo  $\text{NADH.H}^+$  na matriz mitocondrial, além do  $\text{FADH}_2$ , é claro. Estes aceptores são o ponto de partida para a síntese de ATP. Cada  $\text{NADH.H}^+$  e cada  $\text{FADH}_2$  que transfere seus hidrogênios para a cadeia transportadora gera energia para a síntese de ATP. Antes de falar do processo pelo qual isso acontece, que você verá na próxima aula, vamos entender a organização da cadeia de transporte de elétrons e as características dos seus componentes.

## A CADEIA RESPIRATÓRIA É UMA SEQUÊNCIA DEFINIDA DE COMPLEXOS PROTEICOS

A membrana interna mitocondrial é rica em proteínas, que são, em sua grande parte, componentes da cadeia transportadora de elétrons. A cadeia de transporte de elétrons existe nesta membrana como um conjunto de partículas organizadas em uma sequência definida. Esta organização obedece a um padrão baseado no **POTENCIAL REDOX** de cada um dos componentes. Alguns componentes são complexos proteicos integrais de membrana, outros são componentes menores e móveis.

As proteínas que integram a cadeia de transporte de elétrons estão organizadas em quatro complexos proteicos transmembranas, responsáveis pelas reações de oxirredução que ocorrem durante este processo. Os complexos são considerados os componentes fixos da cadeia, devido ao grande tamanho que apresentam. São eles:

*Complexo I* – também chamado NADH desidrogenase ou NADH:CoQ oxidorreductase.

*Complexo II* – também chamado succinato desidrogenase ou succinato:CoQ oxidorreductase.

*Complexo III* – também chamado citocromo  $bc_1$ .

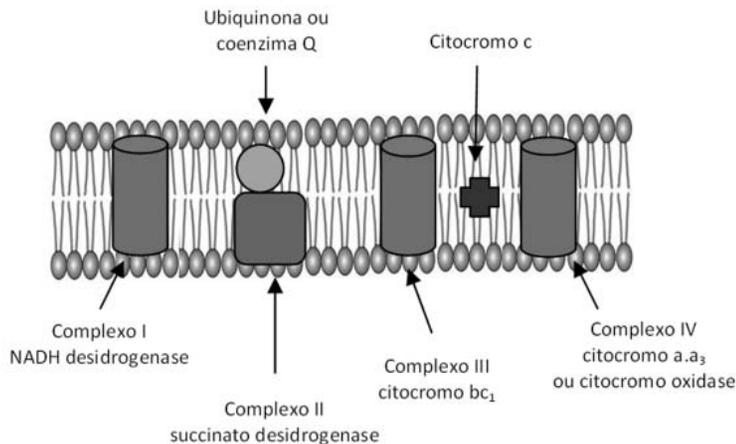
*Complexo IV* – também chamado citocromo oxidase ou citocromo  $aa_3$ .

Além dos complexos proteicos fixos, existem ainda dois componentes móveis na cadeia transportadora de elétrons: a ubiquinona (também chamada coenzima Q e representada como UQ ou CoQ) e o citocromo c. Estes são menores que os quatro componentes fixos e, por isso, são considerados os componentes móveis da cadeia transportadora de elétrons.

A sequência em que os componentes fixos e móveis estão organizados na membrana interna mitocondrial está mostrada na **Figura 11.4**, a seguir:

### POTENCIAL REDOX

Também chamado de potencial de oxidação/redução. É a tendência de uma espécie química de ganhar elétrons e, portanto, de ser reduzida. Quanto mais positivo o potencial redox, maior a afinidade da espécie química por elétrons e, conseqüentemente, a tendência de ser reduzida.



**Figura 11.4:** Sequência dos componentes da cadeia de transporte de elétrons na membrana interna mitocondrial. O complexo I, ou NADH desidrogenase, e o complexo II, ou succinato desidrogenase, são os dois primeiros componentes fixos, seguidos da ubiquinona, o primeiro componente móvel. A seguir, estão os citocromos: o complexo III ou citocromo  $bc_1$ , o citocromo c, segundo componente móvel e, finalmente, o complexo IV ou citocromo oxidase.

## CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS E FÍSICO-QUÍMICAS DA CTE

Cada um dos componentes da cadeia transportadora de elétrons tem características estruturais e físico-químicas particulares. Nós, agora, falaremos um pouco destas características.

### Estrutura dos componentes da CTE

Os componentes da CTE apresentam diferentes características estruturais. Estas características serão fundamentais no papel que cada um desses componentes desempenha no transporte de elétrons. Vamos agora lembrar um pouco da Bioquímica I, quando discutimos estrutura de proteínas. Aqui, aqueles conceitos serão fundamentais.

Como já falamos anteriormente, os componentes da CTE são 6 no total: 2 móveis e 4 fixos. Os fixos são:

- Complexo I  
– NADH: Coenzima Q (CoQ) Redutase (oxirredutase)  
ou NADH desidrogenase
- Complexo II  
– Succinate: CoQ Redutase  
ou succinato desidrogenase
- Complexo III  
– CoQ: Citocromo c Redutase ou citocromo  $bc_1$

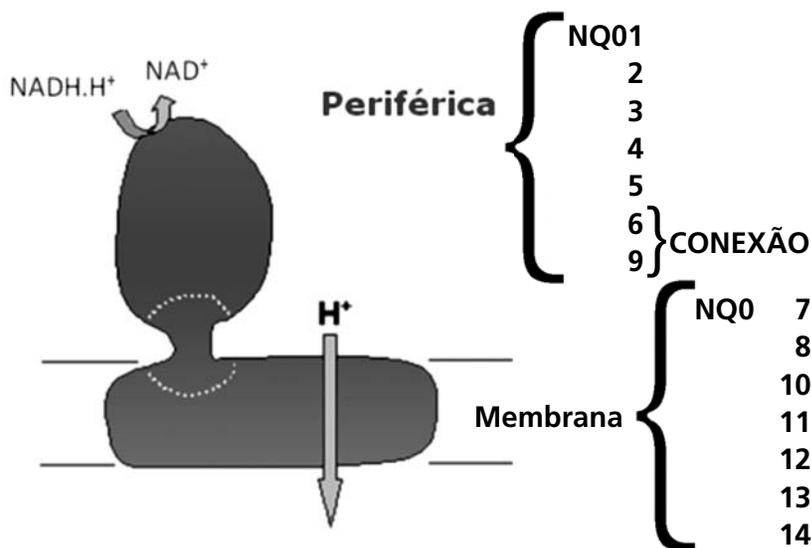
- Complexo IV  
– Citocromo *c* Oxidase ou citocromo *a.a.*<sub>3</sub>

E os componentes móveis são:

- Coenzima Q – CoQ  
ou ubiquinona (UQ)
- Citocromo *c* – cit.*c*

O complexo I ou *NADH desidrogenase* é um complexo proteico composto por mais de 40 subunidades, totalizando uma massa molecular de aproximadamente 850 **κDa**. A estrutura tridimensional do complexo tem o formato de uma bota e pode ser dissociada em dois subcomplexos, que correspondem, respectivamente, ao pé ou parte inferior da bota e ao tornozelo ou parte superior da bota (**Figura 11.5**). A parte superior está em contato com o ambiente aquoso da matriz mitocondrial, enquanto a região inferior está completamente mergulhada na membrana interna mitocondrial.

**κDa ou QUILODALTON**  
É uma unidade de medida de massa molecular. Um Dalton (Da) equivale à massa de um hidrogênio. Um **κDa** é igual a 1.000 daltons. Esta é a unidade mais usada para expressar massa molecular de proteínas.



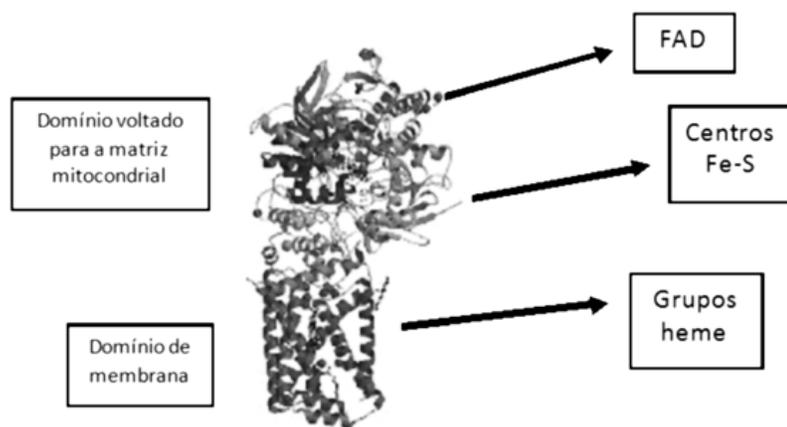
**Figura 11.5:** Estrutura tridimensional do complexo I da CTE, com a indicação da região periférica e a região de membrana. A região periférica é composta por 5 subunidades (NQ1, NQ2, NQ3, NQ4, NQ5) e a região de membrana composta por 7 subunidades (NQ0 7, NQ0 8, NQ0 10, NQ0 11, NQ0 12, NQ0 13, NQ0 14). Duas subunidades formam uma região de conexão (NQ6 e NQ9) entre a região periférica e a região de membrana. Note que uma região de ligação do NADH está presente no subcomplexo superior, enquanto o subcomplexo inferior é responsável pelo bombeamento de prótons.



Para ver detalhes da estrutura do complexo I da cadeia transportadora de elétrons, consulte o *site*: [http://www.life.illinois.edu/crofts/bioph354/complex\\_i.html](http://www.life.illinois.edu/crofts/bioph354/complex_i.html) Neste *site*, você encontra duas fotos do complexo proteico obtidas por microscopia eletrônica (as duas primeiras imagens da página), seguidas de diferentes imagens de modelos do mesmo complexo. Note que a proteína apresenta a forma de uma bota.

Além disso, o complexo apresenta no mínimo seis centros ferro-enxofre e uma subunidade que contém flavina mononucleotídeo (FMN). Esta última é derivada de uma vitamina chamada riboflavina, cuja estrutura é semelhante ao FAD que você já conhece. Os centros ferro-enxofre, você também já viu na Aula 9.

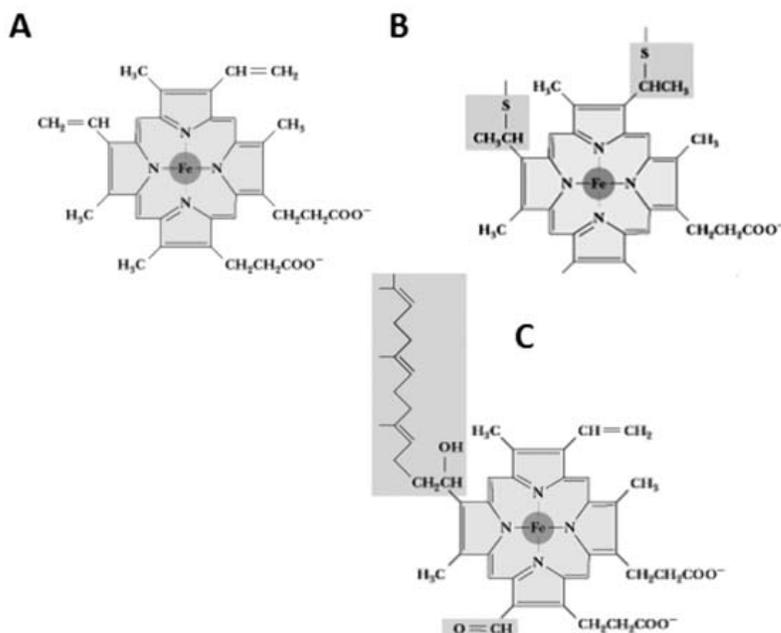
O complexo II, também chamado succinato desidrogenase, está presente na membrana interna mitocondrial. É o mesmo que participa do ciclo do ácido cítrico, catalisando a conversão de succinato a fumarato, com a redução de uma molécula de FAD (Figura 11.6). Na sua estrutura, estão presentes quatro cadeias polipeptídicas, incluindo duas proteínas ferro-enxofre e flavoproteínas 2 (FP<sub>2</sub>), onde o FAD (flavina dinucleotídeo) encontra-se covalentemente ligado. Na Aula 9, nós mostramos que existem diferentes tipos de centros ferro-enxofre ligados a proteínas. Estes podem ser do tipo 4Fe-4S, 3Fe-4S ou 2Fe-2S, dependendo do número de átomos de ferro e de enxofre presentes nos complexos.



**Figura 11.6:** Estrutura tridimensional da succinato desidrogenase (complexo II da CTE) mitocondrial de ave. Note uma região de membrana e um domínio voltado para a matriz mitocondrial, onde esta enzima participa do ciclo do ácido cítrico.

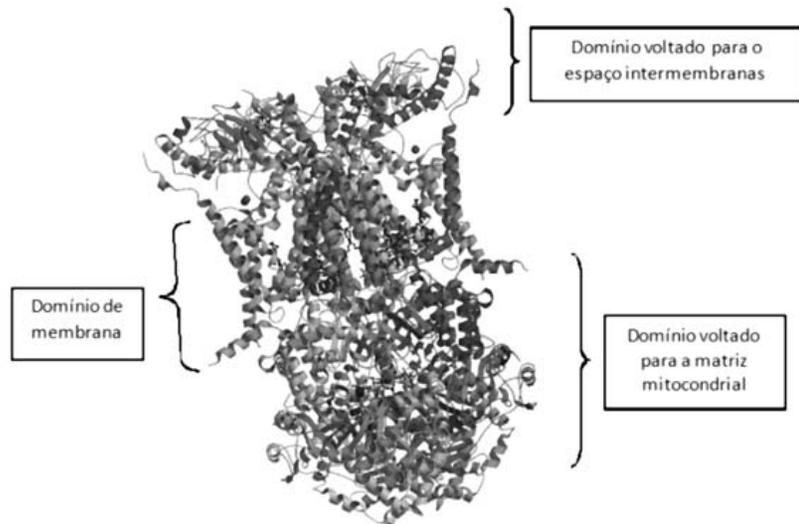
Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=2H88>. Autores: Haung et al. Modificado em 24 de fevereiro de 2009.

O principal componente do complexo III é uma proteína transmembrana chamada de citocromo b. Este citocromo se caracteriza por apresentar como grupo prostético um grupamento heme  $b_L$  e outro grupamento heme  $b_H$ . Alguns dos diferentes tipos de grupos heme são apresentados na **Figura 11.7** e diferem apenas nas cadeias laterais.



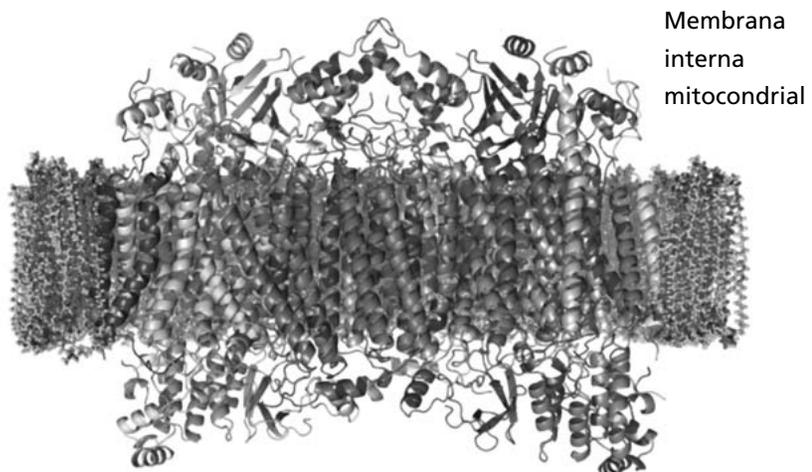
**Figura 11.7:** O grupamento heme ou ferro-protoporfirina IX é o grupo prostético dos citocromos. A) grupo heme do tipo b, encontrado nos citocromos b, hemoglobina e mioglobina; B) grupo heme do tipo c, encontrado nos citocromos c; e C) grupo heme do tipo a, encontrado nos citocromos a.

Além dos grupamentos heme, o complexo III também apresenta centros Fe-S. A estrutura tridimensional do complexo III pode ser vista na **Figura 11.8**.



**Figura 11.8:** Estrutura tridimensional do complexo III, citocromo bc<sub>1</sub>, de galinha. Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=3H1H>. Autores: Zhang et al. 28 de abril de 2009.

O complexo IV, também chamado de citocromo oxidase, é composto de treze diferentes subunidades. Mas grande parte da sua estrutura ainda hoje é desconhecida. Sabe-se que a citocromo oxidase utiliza dois grupos hemes (a, a<sub>3</sub>) e dois sítios de cobre. A **Figura 11.9** apresenta a estrutura do complexo IV.

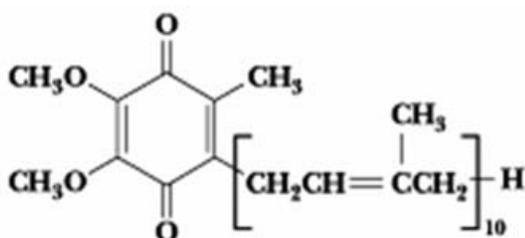


**Figura 11.9:** Estrutura tridimensional do complexo IV, a citocromo oxidase bovina. O complexo IV é uma grande proteína multimérica que funciona como um dímero com uma massa molecular de 400 kDa, compreendendo 2 cópias de 13 diferentes subunidades. Ver figura original colorida no [site](#).

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cytochrome\\_C\\_Oxidase\\_1OCC\\_in\\_Membrane\\_2.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cytochrome_C_Oxidase_1OCC_in_Membrane_2.png). Autor: Richard Wheeler.

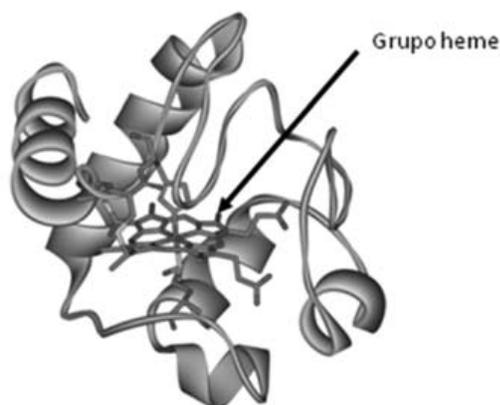
Já falamos dos quatro componentes fixos da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. Vamos falar agora sobre os componentes móveis da cadeia.

Os dois componentes móveis da cadeia são a ubiquinona e o citocromo c. Estes componentes não formam complexos, nem participam deles. A ubiquinona (UQ) ou coenzima Q (CoQ) é uma benzoquinona ligada a várias **UNIDADES ISOPRENOIDES** (normalmente 10 em células de mamíferos e 6 em bactérias) (Figura 11.10). A cauda isoprenoide dá à molécula seu caráter apolar, que permite à CoQ difundir-se rapidamente pela membrana interna mitocondrial, também apolar.



**Figura 11.10:** Estrutura da ubiquinona (UQ) ou coenzima Q (CoQ). Note a estrutura em anel, benzoquinona, e a cauda lateral formada por 10 unidades isoprenoídes.

O outro componente móvel, o citocromo c, é uma pequena heme-proteína monomérica, com 13kDa. Seu pequeno tamanho permite que ela se mova entre o complexo III e o complexo IV (Figura 11.11).



**Figura 11.11:** Estrutura do citocromo c mitocondrial de músculo cardíaco de *Equus caballus*. A seta indica o heme, grupo prostético da proteína. Para ver a estrutura colorida, consulte o *site*.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cytochrome\\_c.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cytochrome_c.png). Autor: Klaus Hoffmeier.

### UNIDADES ISOPRENOIDES

As unidades isoprenoídes formam os terpenos, grupo de lipídeos que você viu em Bioquímica I. Deste grupo, fazem parte diversas moléculas importantes, como a vitamina A, a vitamina K, e a coenzima Q da CTE.

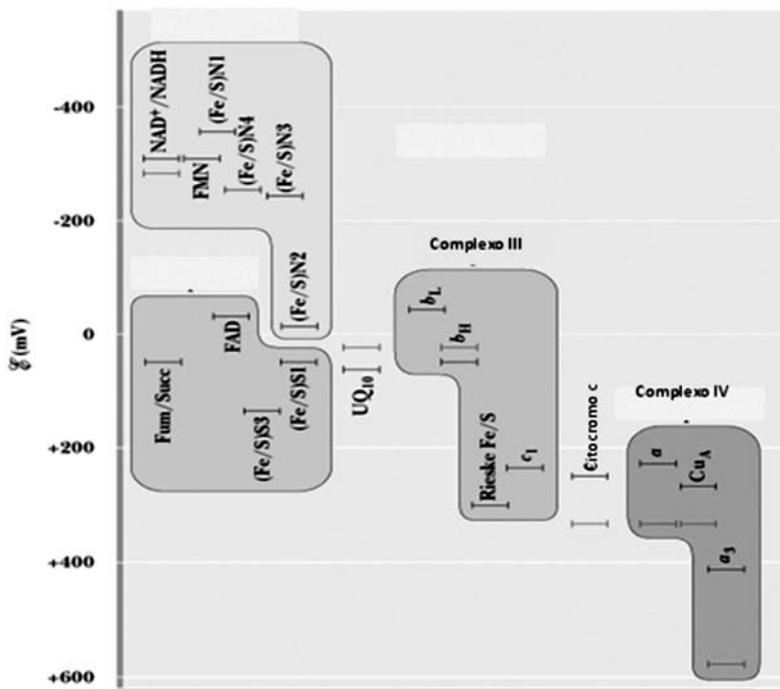
**Tabela 11.1:** Componentes proteicos da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial

Complexo enzimático/ proteína	Massa molecular (kDa)	Número de subunidades*	Grupo(s) prostético(s)
CI. NADH desidrogenase	850	43 (14)	FMN, Fe-S
CII. succinato desidrogenase	140	4	FAD, Fe-S
CIII. ubiquinona citocromo c oxidorreductase	250	11	Hemes, Fe-S
Citocromo c	13	1	Heme
CIV. citocromo oxidase	160	13 (3-4)	Hemes, Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

\* Número de subunidades em bactérias em parênteses.

### Potencial redox dos componentes da CTE

Entre as características físico-químicas, a mais importante é seu potencial de oxirredução padrão ou potencial redox (**Figura 11.12**). O potencial redox expressa a tendência de uma determinada espécie química de ganhar elétrons, ou seja, de ser reduzido. Isso tem a ver com a eletroafinidade dos átomos que compõem aquela espécie química. No caso da CTE, os primeiros componentes da cadeia têm um potencial redox menor do que os últimos componentes. Isto quer dizer que os últimos componentes da CTE têm uma maior tendência de ser reduzidos. Consequentemente, os primeiros componentes têm uma maior tendência de se oxidarem, ou seja, de perder seus elétrons para os componentes seguintes. Com esta explicação, fica fácil saber o caminho dos elétrons associados às coenzimas. Os elétrons, então, vão do componente de menor potencial redox (mais negativo) para o componente de maior potencial redox (mais positivo).



**Figura 11.12:** Potencial de redução padrão dos componentes da cadeia transportadora de elétrons. Note que o complexo I tem o potencial de redução mais negativo, seguido pelo complexo III, o complexo II e a ubiquinona, que têm o potencial de redução semelhante. A seguir vem o citocromo c e o complexo IV. Note que cada complexo é composto de várias estruturas que têm diferentes potenciais redox. Estas estruturas serão explicadas mais tarde.

Fonte: <http://web.virginia.edu/Heidi/chapter21/chp21.htm>

**ATIVIDADE**

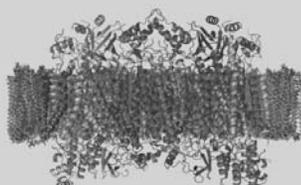


**Atende aos Objetivos 4 e 5**

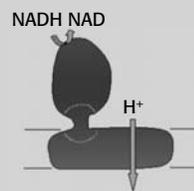
4. A cadeia transportadora de elétrons é formada pelos componentes mostrados a seguir:



Citocromo c

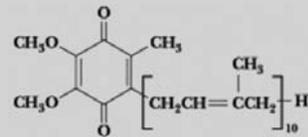
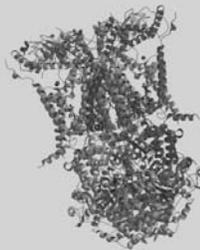


Citocromo oxidase



NADH desidrogenase

Ubiquinona



Succinato desidrogenase    Citocromo bc<sub>1</sub>

a. Qual a sequência do transporte de elétrons entre os componentes mostrados?

---

b. Que fator determina o caminho que os elétrons percorrem na cadeia transportadora mitocondrial?

---

c. Como este fator influencia na sequência de transporte de elétrons?

---

**RESPOSTA COMENTADA**

- a. A sequência do transporte de elétrons entre os componentes é:
- b. NADH desidrogenase → ubiquinona → citocromo bc<sub>1</sub> → citocromo c → citocromo oxidase.
- c. O caminho percorrido pelos elétrons na CTE é determinado pela proximidade e organização dos componentes da cadeia transportadora na membrana interna mitocondrial e pelo potencial redox destes seus componentes.
- d. A influência do potencial redox se dá da seguinte forma: o primeiro componente tem o menor potencial redox e, portanto, a menor tendência de ganhar elétrons. Por conseguinte, ele doa elétrons com muita facilidade. O último componente da cadeia tem o maior potencial redox, logo ele terá maior tendência de ganhar elétrons que os componentes anteriores. Desta forma, o caminho natural é que os elétrons caminhem do primeiro para o último componente da CTE.
- Não esqueça, se você tem alguma dúvida, não deixe de procurar a tutoria presencial ou a tutoria a distância.

## CONCLUSÃO

A organização dos componentes da CTE permite que esta funcione eficientemente, levando os elétrons de alta energia do  $\text{NADH.H}^+$  ou do  $\text{FADH}_2$  até o oxigênio, aceptor final dos elétrons. Ao se ligar ao oxigênio, estes elétrons formarão água. Os complexos proteicos fixos, o citocromo c e a ubiquinona são elementos fundamentais para extrair o máximo de energia possível das moléculas combustíveis, entre elas a glicose. Nesta aula, vimos as principais características estruturais desses componentes da CTE. Essas características serão importantes para entendermos como se dá o processo de transporte de elétrons, que veremos na próxima aula.

## RESUMO

A cadeia transportadora de elétrons é uma etapa da respiração celular. Nesta etapa, os aceptores de elétrons reduzidos na glicólise, na reação catalisada pelo complexo PDH e no CAC, serão reoxidados ao transferirem seus elétrons para os componentes desta cadeia. Os  $\text{NADH.H}^+$  reduzidos pelo complexo PDH e ciclo do ácido cítrico já se encontram na matriz mitocondrial. Por outro lado, aqueles reduzidos no citoplasma, durante a glicólise, serão transferidos para a matriz por meio da lançadeira malato-aspartato ou da lançadeira glicerol-fosfato. A cadeia transportadora é formada por 4 componentes fixos e 2 móveis. Os componentes fixos são os complexos I, II, III e IV, e os componentes móveis são o citocromo c e a ubiquinona. Os complexos fixos são proteínas de alto peso molecular e apresentam grupos prostéticos específicos. Os demais componentes da CTE são menores e se movimentam livremente na membrana interna mitocondrial. Os componentes estão organizados segundo seu potencial redox, que possibilita o fluxo de elétrons em uma direção predefinida, sempre do componente de menor poder redox para o componente de maior poder redox. Esta organização permite que os componentes trabalhem sempre numa mesma sequência.

### INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Após conhecer os componentes da CTE, na próxima aula você verá a sequência de reações que envolvem estes componentes e o resultado do processo de transporte de elétrons mitocondrial.

# O funcionamento da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial

Andrea Da Poian / Debora Foguel / Marílvia Dansa Petretski / Olga Lima Tavares Machado

AULA

# 12

## Meta da aula

Apresentar a cadeia transportadora de elétrons (CTE) como um caminho de reoxidação dos aceptores de elétrons reduzidos na glicólise, na PDH e no CAC.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

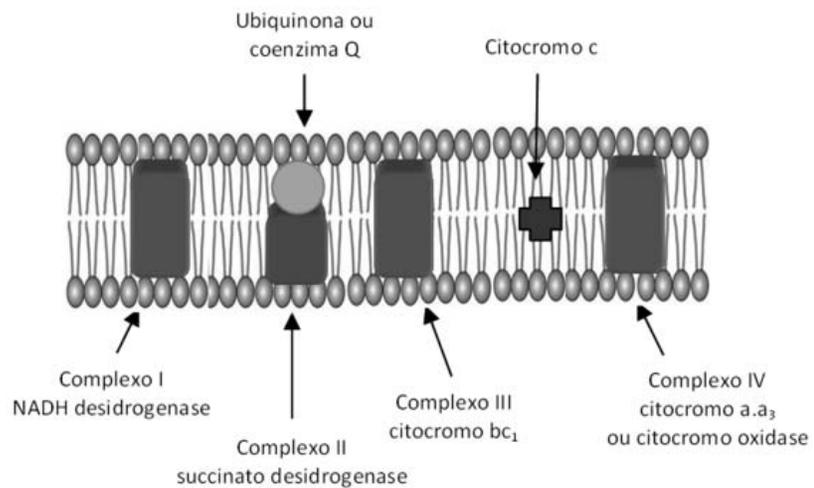
1. descrever a sequência de transporte de elétrons dos aceptores até o oxigênio molecular;
2. diferenciar o caminho percorrido pelos elétrons do NADH.H<sup>+</sup> e do FADH<sub>2</sub>;
3. localizar os pontos de bombeamento de prótons;
4. definir a CTE como uma via de síntese de água;
5. definir o papel do oxigênio molecular como acceptor final de elétrons e sua importância na manutenção do metabolismo ativo.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental ter claros os conceitos de oxidação e de redução (Aula 3) e reconhecer os componentes da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (Aula 11).

## CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS MITOCONDRIAL: AGORA COMO TUDO FUNCIONA

Na aula passada, vimos que o transporte de elétrons depende dos aceptores reduzidos em etapas anteriores do metabolismo. Estas etapas nós já sabemos quais são: glicólise, complexo piruvato desidrogenase (PDH) e ciclo do ácido cítrico (CAC). Nestas etapas da respiração celular, NADs e FADs foram reduzidos a  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$  e serão o substrato para a cadeia transportadora de elétrons (CTE) que ocorre na membrana interna mitocondrial. Nós também conhecemos os componentes da CTE (Figura 12.1), suas características moleculares e, sobretudo, seu potencial redox. Nesta aula, vamos ver como este sistema funciona e qual o resultado do processo de transporte de elétrons.

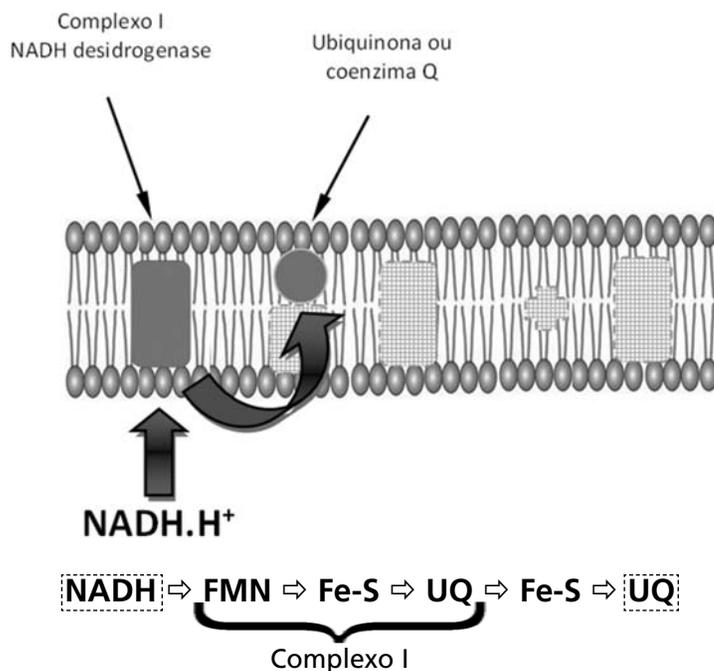


**Figura 12.1:** A cadeia transportadora de elétrons mitocondrial e a sequência dos seus componentes fixos (complexos I, II, III e IV) e os componentes móveis (ubiquinona e citocromo c).

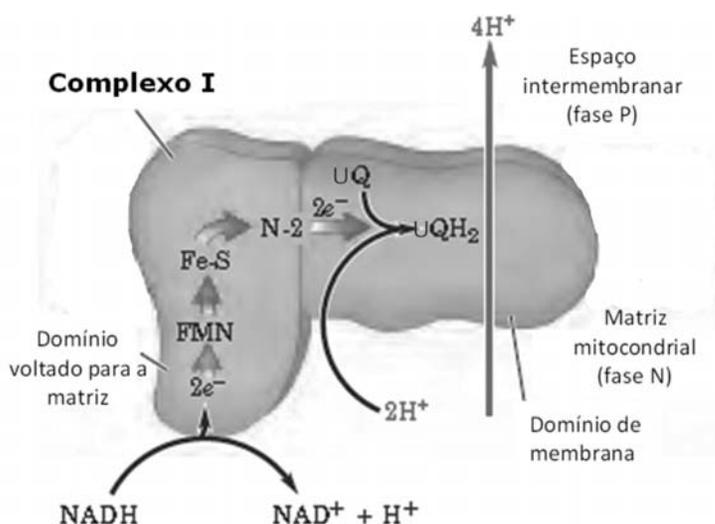
### A SEQUÊNCIA DE REAÇÕES NA CTE: $\text{NADH.H}^+$ COMO DOADOR DE ELÉTRONS

Como falamos anteriormente, o primeiro componente da CTE é o complexo I. O complexo I tem atividade NADH desidrogenase, ou seja, usa  $\text{NADH.H}^+$  como substrato, para uma reação de *desidrogenação*. Isto significa que o complexo I remove elétrons do  $\text{NADH.H}^+$  e transfere estes elétrons para o próximo componente da cadeia, a ubiquinona (UQ).

No complexo I, os elétrons passam primeiro pela flavina mononucleotídeo (FMN) e depois pelos agregados Fe-S. O percurso dos elétrons no complexo I está representado no Esquema 12.1 e Figura 12.2.



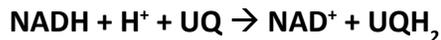
**Esquema 12.1:** Percurso dos elétrons do NADH no complexo I da cadeia transportadora de elétrons até a ubiquinona (UQ).



**Figura 12.2:** O complexo I da cadeia transportadora de elétrons. Os elétrons são transferidos do NADH para o FMN, formando FMNH<sub>2</sub>. Dois elétrons percorrem ainda os centros ferro-enzofre até atingirem a ubiquinona (UQ) formando ubiquinona reduzida (UQH<sub>2</sub>). Quatro prótons são bombeados da matriz mitocondrial para o espaço entre as membranas interna e externa.

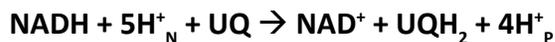
O complexo I catalisa dois processos que ocorrem simultaneamente:

a) a transferência de um íon hidreto mais um próton do NADH. H<sup>+</sup> para a ubiquinona (Esquema 12.2).



**Esquema 12.2:** Transferência de um íon hidreto do NADH para a ubiquinona.

b) a transferência endergônica de quatro prótons da matriz para o espaço intermembranas (Esquema 12.3).



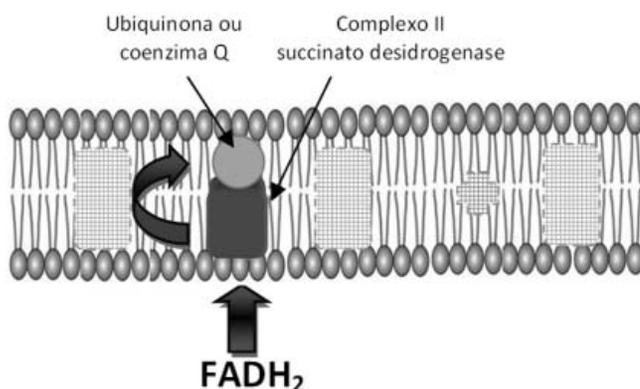
**Esquema 12.3:** Bombeamento de prótons do NADH.H<sup>+</sup> da matriz (H<sup>+</sup><sub>N</sub>) para o espaço intermembranas (H<sup>+</sup><sub>P</sub>).

Assim, podemos dizer que, além de participar do processo de transporte de elétrons, o complexo I funciona como uma bomba de prótons. O complexo bombeia prótons com a energia liberada no transporte de elétrons. Este bombeamento de prótons é vetorial, ou seja, sempre acontece no sentido da matriz mitocondrial para o espaço intermembranas (Esquema 12.3 e Figura 12.2).

### **A SEQUÊNCIA DE REAÇÕES NA CTE: FADH<sub>2</sub> COMO DOADOR DE ELÉTRONS**

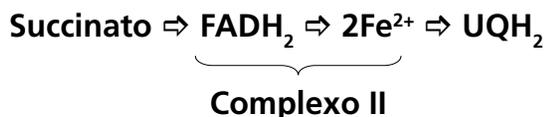
O complexo II é um complexo que aceita elétrons apenas do FADH<sub>2</sub>. Assim como o complexo I, o complexo II transfere estes elétrons também para a ubiquinona. Este complexo proteico está presente na membrana interna mitocondrial e é uma enzima do ciclo do ácido cítrico. No ciclo, este complexo atua através de sua atividade succinato desidrogenase. Na CTE, este complexo usa o próprio FADH<sub>2</sub> reduzido no CAC e transfere os elétrons para o próximo componente da CTE, iniciando o processo.

A reação que ocorre no complexo II está mostrada no **Esquema 12.4**. Lembre que o succinato doa seus elétrons para o FAD, formando  $\text{FADH}_2$  no CAC. O produto da reação é o fumarato. O FAD e o complexo II são, portanto, os intermediários entre os elétrons do succinato e a ubiquinona.



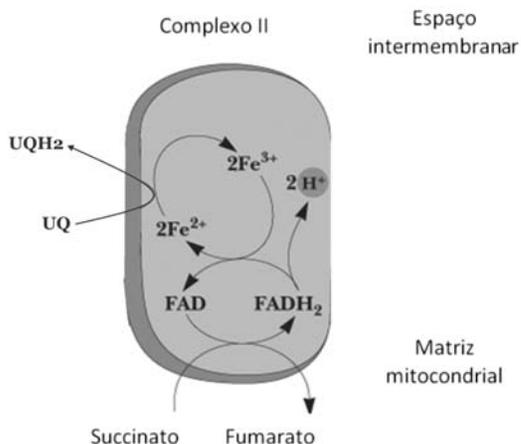
**Esquema 12.4:** Resumo do transporte dos elétrons que ocorre no complexo II até a ubiquinona (UQ). Lembre que na conversão de succinato a fumarato, que ocorre durante o CAC, temos a redução de um  $\text{FADH}_2$ , a fonte dos elétrons que irão reduzir a ubiquinona UQ a  $\text{UQH}_2$ .

O percurso dos elétrons no complexo II ocorre como mostrado no **Esquema 12.5**.



**Esquema 12.5:** Caminho dos elétrons do succinato até a ubiquinona (UQ), através do complexo II.

Veja como ocorre a passagem de elétrons do  $\text{FADH}_2$  para o complexo II na **Figura 12.3**.



**Figura 12.3:** O complexo II da CTE. Este complexo recebe os elétrons do  $\text{FADH}_2$  reduzido no ciclo do ácido cítrico e os transfere para a ubiquinona (UQ) através de seu centro ferro-enzofre.



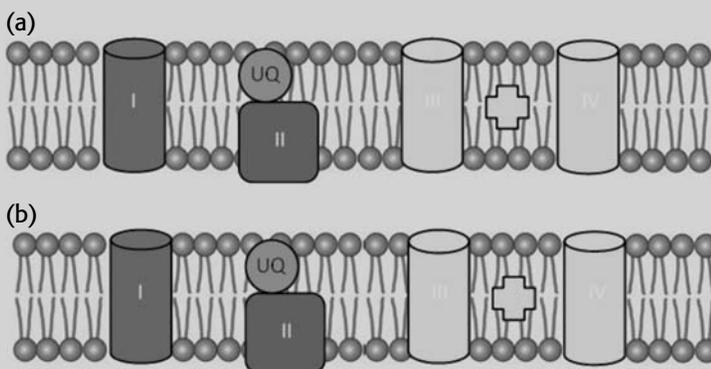
Você acabou de conhecer os dois pontos de entrada de elétrons na CTE. Você viu que o  $\text{NADH.H}^+$  transfere seus elétrons para o complexo I e o  $\text{FADH}_2$  transfere seus elétrons para o complexo II da CTE. Ambos agora seguirão o mesmo caminho a partir da ubiquinona, mas a diferença na entrada dos elétrons tem suas consequências. Enquanto os elétrons do  $\text{NADH.H}^+$  entram em um complexo que, além de transportar elétrons, bombeia prótons, o  $\text{FADH}_2$  entra por um complexo que não bombeia prótons. Fique atento, pois mais tarde voltaremos a falar disso.

### ATIVIDADE



#### Atende aos Objetivos 1 e 2

1. Nas Atividades 1, 2 e 3, você construirá a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial passo a passo. Aqui na Atividade 1, você deverá completar a parte inicial, que você viu até o momento e depois as etapas seguintes, conforme elas forem aparecendo no texto. Então, aqui, complete os desenhos dados a seguir, identificando em (a) o caminho percorrido pelos elétrons transferidos pelo  $\text{NADH.H}^+$  e em (b) o caminho percorrido pelos elétrons transferidos pelo  $\text{FADH}_2$ . Identifique, em cada caso, se há pontos de bombeamento de prótons. Note que o desenho mostra somente a parte da cadeia transportadora de elétrons da qual falamos no texto. Utilize somente as informações dadas até aqui.

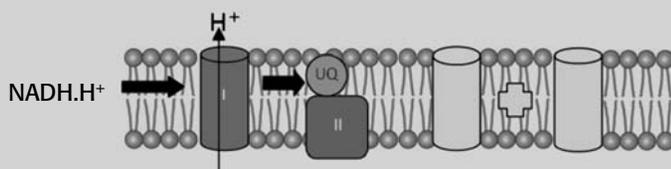


**RESPOSTA COMENTADA**

As Atividades 1, 2 e 3 são atividades relacionadas, ao longo das quais você irá construindo a cadeia transportadora de elétrons.

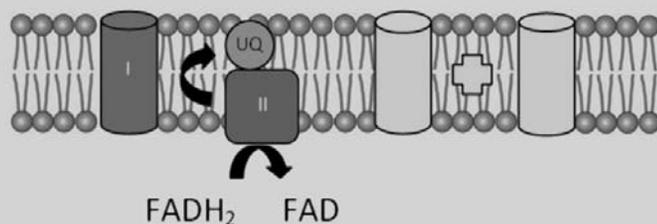
Na Atividade 1, você deverá ser capaz de identificar em (a) o ponto de entrada dos elétrons do  $\text{NADH.H}^+$  e a primeira etapa do processo de transporte destes elétrons do NAD para a ubiquinona através do complexo I. Assim:

(a)



Em (b) o ponto de entrada dos elétrons do  $\text{FADH}_2$  e a primeira etapa do processo de transporte de elétrons do FAD para a ubiquinona, passando pelo complexo II. Você deve representar assim:

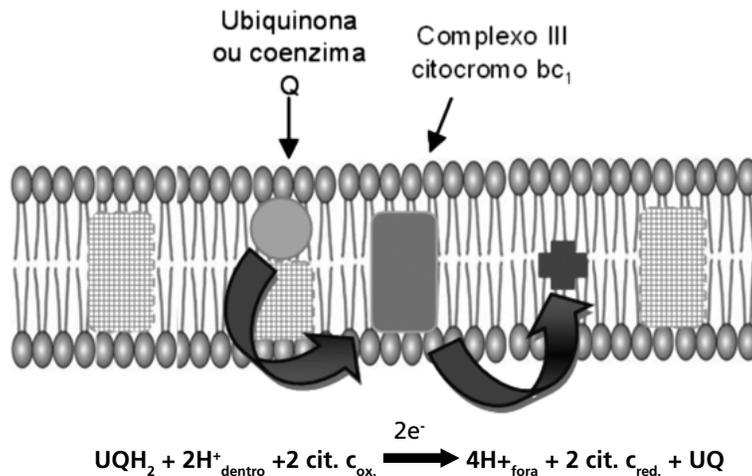
(b)



Não esqueça que você deverá indicar que apenas o complexo I, porta de entrada dos elétrons do  $\text{NADH.H}^+$ , bombeia prótons; enquanto o complexo II, porta de entrada dos elétrons do  $\text{FADH}_2$ , não é capaz de bombear prótons.

## UM CAMINHO DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS ÚNICO DEPOIS DAS DUAS PORTAS DE ENTRADA

Você percebeu que os elétrons que chegaram da CTE a partir do NADH.H<sup>+</sup> (complexo I) ou a partir do FADH<sub>2</sub> (complexo II) são transferidos para a ubiquinona? Pois é, este é o destino dos elétrons, independentemente da sua origem. É como um funil, um ponto de convergência. A partir daí, o caminho destes elétrons será o mesmo, não importando se eles vieram do NADH.H<sup>+</sup> ou do FADH<sub>2</sub>. Você já viu anteriormente que a ubiquinona é um dos componentes móveis da CTE. É esta coenzima, no seu estado reduzido (UQH<sub>2</sub>), que vai agora transferir os elétrons para o próximo componente da cadeia: o complexo III (Esquema 12.6).

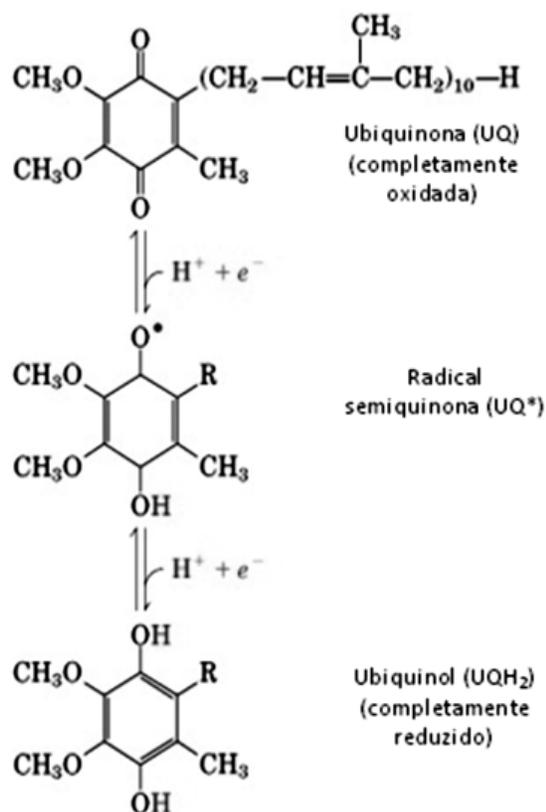


**Esquema 12.6:** Resumo do transporte de elétrons da ubiquinona, ou coenzima Q, para o citocromo c (cit.c), através do complexo III ou citocromo bc<sub>1</sub>. Este processo não ocorre em uma única etapa, mas envolve uma sequência de reações chamadas ciclo Q. Prótons são bombeados da matriz mitocondrial (H<sup>+</sup><sub>dentro</sub>) para o espaço intermembranas (H<sup>+</sup><sub>fora</sub>).

### O ciclo Q

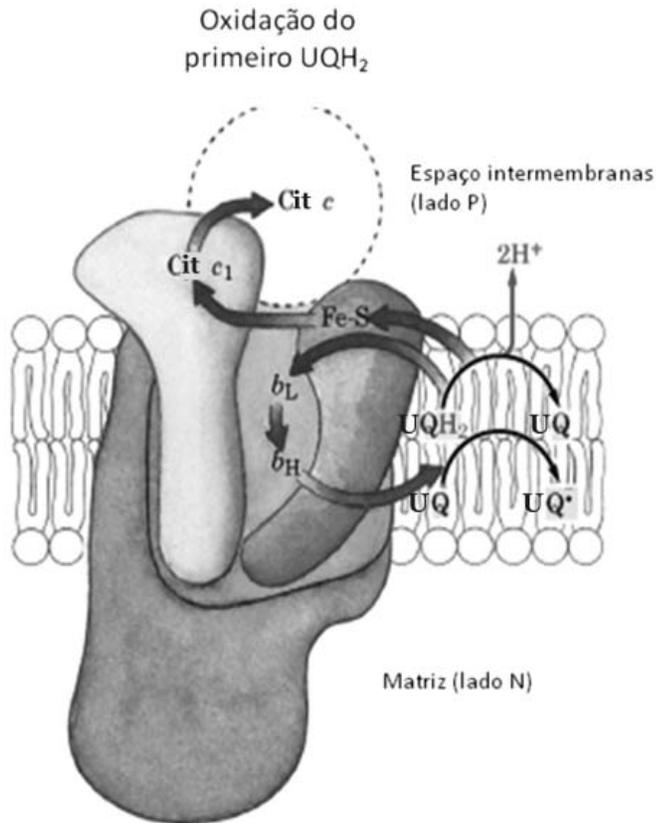
O ubiquinol passa seus elétrons para o complexo III num ciclo redox chamado *ciclo Q*. O ciclo recebe este nome por causa da ubiquinona (UQ), também conhecida como coenzima Q. Lembre que esta coenzima possui uma cauda isoprenoide que dá à molécula seu caráter apolar, permitindo a ela difundir-se rapidamente pela membrana interna mitocondrial.

A UQ tem a habilidade de aceitar um par de elétrons (aceptor dieletrônico) e passá-los, um de cada vez, através de um intermediário semiquinona (**Figura 12.4**) até o complexo III. Isso ocorre em duas etapas. Vamos a elas?



**Figura 12.4:** Ubiquinona é parcialmente reduzida formando um radical semiquinona, que é novamente reduzido, formando ubiquinol.

A primeira etapa é a migração do ubiquinol (UQH<sub>2</sub>) em direção ao complexo III. Dois elétrons e dois prótons são liberados, resultando na reoxidação do ubiquinol. Neste processo de reoxidação, forma-se primeiro um intermediário semiquinona (UQH<sup>•</sup>) e, finalmente, ubiquinona (UQ), fazendo o caminho inverso daquele mostrado na **Figura 12.5**. A ubiquinona agora deixa o complexo III e pode voltar ao seu sítio original, o complexo II.



**Figura 12.5:** A primeira etapa do ciclo Q. Transferência de dois elétrons do ubiquinol ( $QH_2$ ) para o citocromo c. Forma-se, então, um intermediário semiquinona. Dois prótons são bombeados da matriz para o espaço intermembranar. Cit c = citocromo c;  $b_L$  e  $b_H$  = grupamentos heme dos citocromos b presentes na estrutura com complexo III; Fe-S = agregados ou centros ferro-enxofre; UQ = ubiquinona;  $UQ^*$  = semiquinona;  $UQH_2$  = ubiquinol.

No complexo III, um elétron é passado a uma proteína ferro-enxofre através do citocromo  $c_1$ . O destino deste elétron é, finalmente, deixar o complexo III e se ligar ao citocromo c, componente móvel da CTE localizado no espaço intermembranar. Outro elétron passa através dos citocromos  $b_L$  e  $b_H$ , reduzindo a ubiquinona a semiquinona em outro sítio da enzima. Podemos resumir a primeira etapa do ciclo Q, através da Equação 12.7:

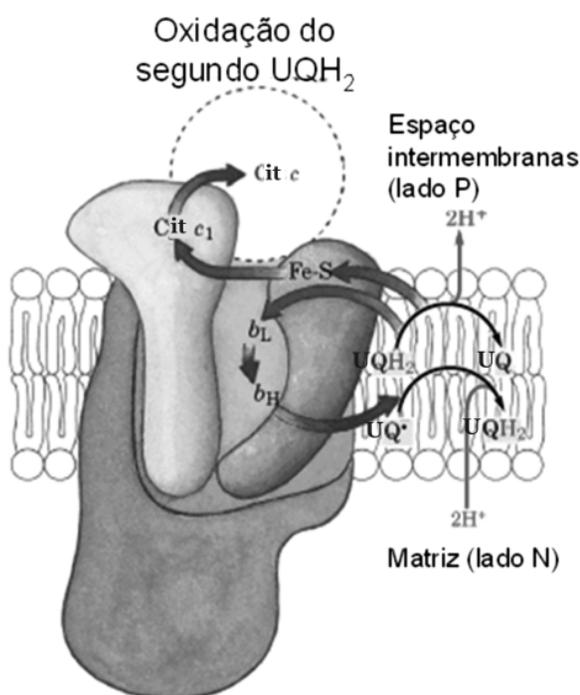


**Esquema 12.7:** Na primeira etapa do ciclo Q, o ubiquinol transfere seus elétrons para o citocromo c (ox. = oxidado; red.=reduzido). Esta etapa da cadeia transportadora de elétrons ocorre no complexo III.

Na segunda etapa do ciclo, outro ubiquinol é oxidado a ubiquinona, doando um novo par de elétrons para o citocromo c. Entretanto, desta vez o segundo elétron é usado para reduzir o intermediário semiquinona a ubiquinol, bombeando dois prótons da matriz para o espaço intermembranas. O resultado final dessas reações é o bombeamento de quatro prótons para cada molécula de ubiquinol que é oxidada. A razão para a complexidade deste processo é que a cadeia precisa transferir dois elétrons do ubiquinol para duas moléculas carreadoras de um elétron (acceptor monoelétrônico), o citocromo c. A segunda etapa do ciclo Q pode ser resumida no Esquema 12.8 e na Figura 12.6.



**Esquema 12.8:** Na segunda etapa do ciclo Q, um segundo ubiquinol transfere um par de elétrons para o citocromo c. Esta etapa da cadeia transportadora de elétrons ocorre no complexo III.



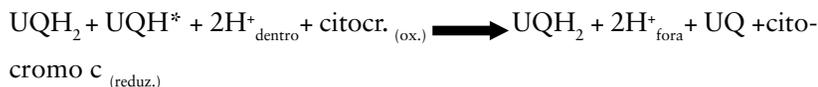
**Figura 12.6:** Na segunda etapa do ciclo Q, ocorre a transferência de um par de elétrons de outro ubiquinol, formando ubiquinona. Mais dois prótons são bombeados da matriz para o espaço intermembranas. Cyt c = citocromo c; b<sub>L</sub> e b<sub>H</sub> = grupamentos heme dos citocromos b presentes na estrutura com complexo III; Fe-S = agregados ferro-enzofre; Q = ubiquinona; Q\* = semiquinona; QH<sub>2</sub> = ubiquinol.

Um resumo do ciclo Q está mostrado a seguir:

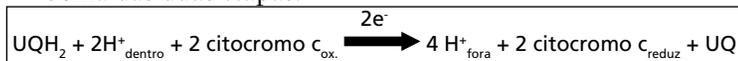
Na etapa 1:



Na etapa 2:



Soma das duas etapas:

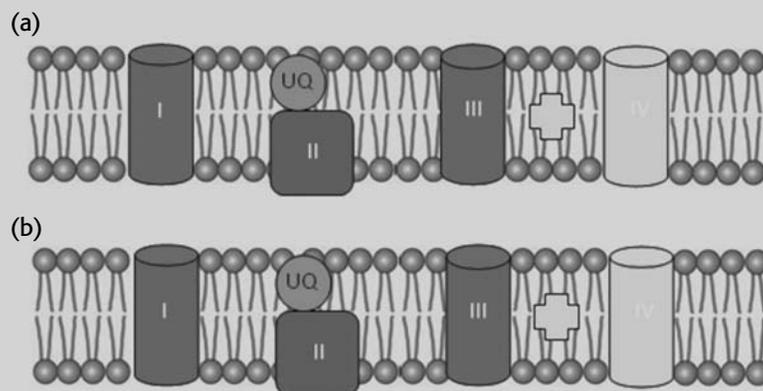


### ATIVIDADE



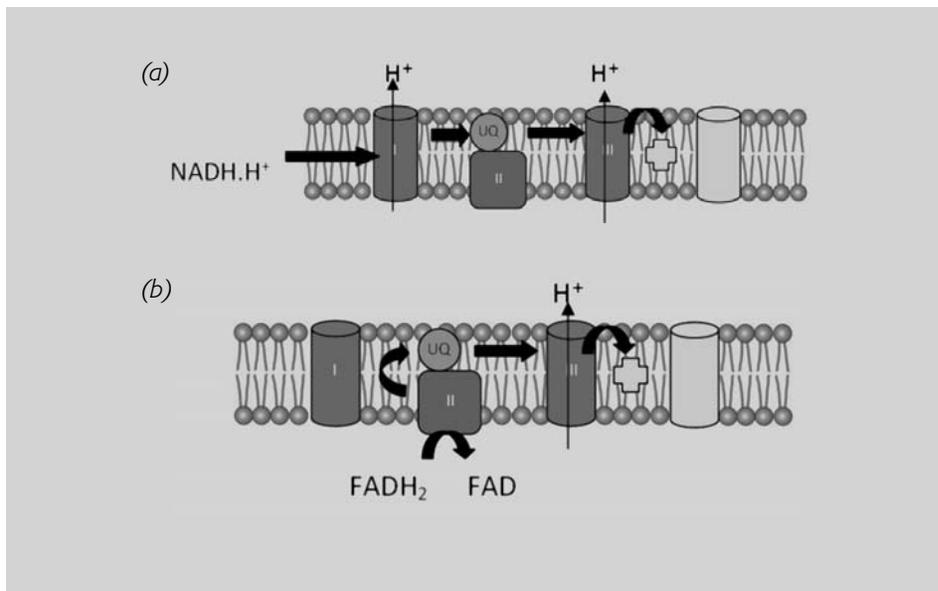
#### Atende aos Objetivos 1 e 2

2. Complete os desenhos dados a seguir, identificando em (a) o caminho percorrido pelos elétrons transferidos pelo  $NADH.H^+$  e em (b) o caminho percorrido pelos elétrons transferidos pelo  $FADH_2$ . Identifique em cada caso se há pontos de bombeamento de prótons e quais são eles. Lembre-se do que você já fez na Atividade 1. Utilize somente as informações dadas até aqui.



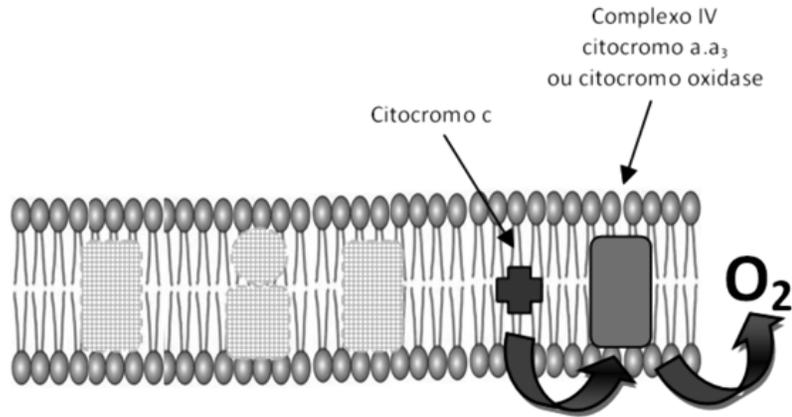
#### RESPOSTA COMENTADA

Na Atividade 2, você deverá repetir o caminho feito pelos elétrons do  $NADH.H^+$  e do  $FADH_2$  indicados como na Atividade 1 e mostrar que na próxima etapa os elétrons tomam um caminho comum, no qual eles são transferidos da ubiquinona para o citocromo c, passando pelo complexo III. Não se esqueça de indicar que esse é um outro ponto de bombeamento de prótons da CTE.

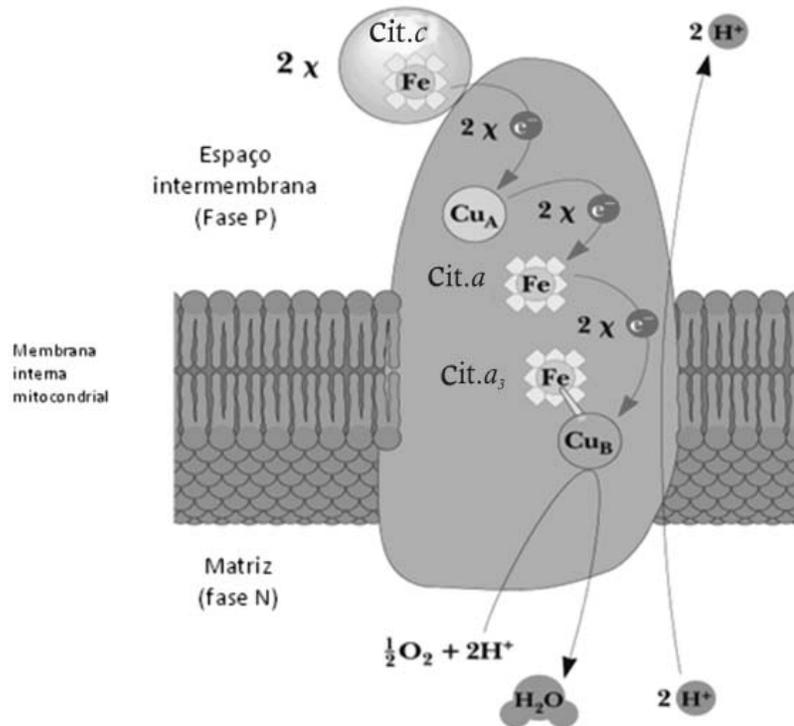


### Do citocromo c até o oxigênio molecular

Os elétrons foram, portanto, passados do complexo III para o citocromo c, um componente móvel da CTE. Na sequência da cadeia transportadora, temos, até agora, dois citocromos reduzidos. Estes componentes móveis da cadeia, em seguida, sofrerão oxidação, ao passarem seus elétrons para o próximo componente, o complexo IV, também chamado de citocromo oxidase. O papel da citocromo oxidase é aceitar elétrons do citocromo c e usá-los para reduzir o oxigênio molecular, formando duas moléculas de água (Esquema 12.9 e Figura 12.7). O complexo é responsável também pelo último ponto de bombeamento de prótons da cadeia.



**Esquema 12.9:** O citocromo c reduzido passa seus elétrons para o oxigênio molecular, acceptor final de elétrons da CTE. Neste percurso, os elétrons passam pelo complexo IV, ou citocromo oxidase. A passagem dos elétrons para o oxigênio molecular tem como consequência a formação de água.



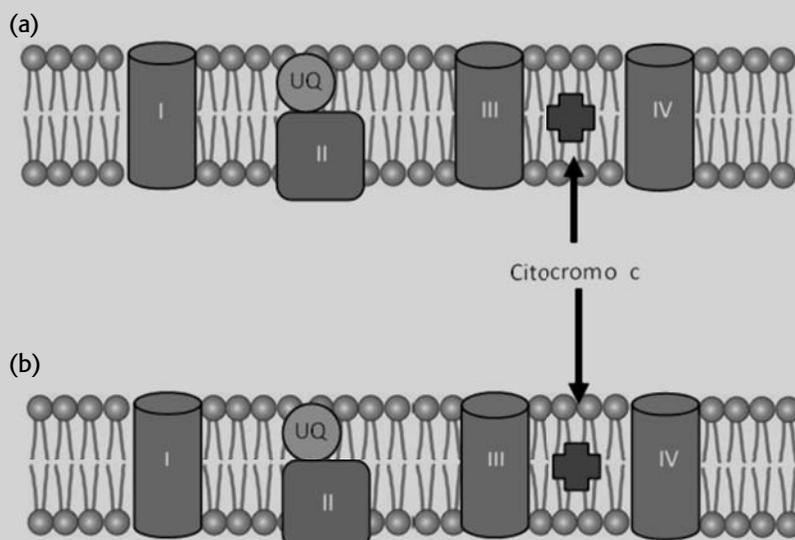
**Figura 12.7:** O transporte de elétrons do citocromo c (cit c) até o oxigênio molecular (O<sub>2</sub>) através do complexo IV (citocromo oxidase ou citocromo aa<sub>3</sub>). Note a formação de água no final do processo.



**ATIVIDADE**

**Atende aos Objetivos 1 e 2**

3. Complete os desenhos dados a seguir, identificando em (a) o caminho percorrido pelos elétrons transferidos pelo  $\text{NADH.H}^+$  e em (b) o caminho percorrido pelos elétrons transferidos pelo  $\text{FADH}_2$ . Identifique em cada caso quais são os pontos de bombeamento de prótons. Lembre-se de que você começou a montar a cadeia transportadora de elétrons nas Atividades 1 e 2. Aqui você finaliza com a sequência completa de informações.

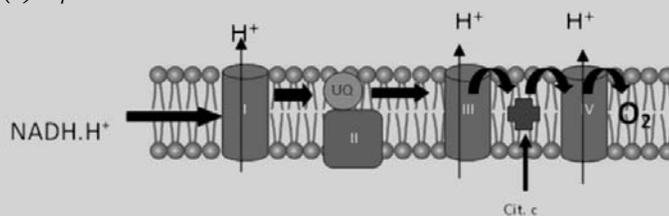


**RESPOSTA COMENTADA**

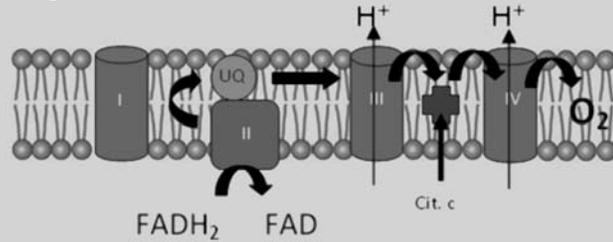
Na Atividade 3, finalmente você deverá completar o percurso dos elétrons, indicando que, na última etapa, eles são transferidos do citocromo c para o oxigênio molecular, através do complexo IV, o último ponto de bombeamento de prótons.

A imagem a seguir resume as informações que você irá acumular nas três atividades, completando a figura.

(a) A partir do  $\text{NADH.H}^+$



(b) A partir do  $FADH_2$



No final das três atividades, note que menos prótons são bombeados quando os elétrons são transferidos do  $FADH_2$  para o complexo II, pois este não é capaz de bombear prótons. No caminho dos elétrons doados pelo  $FADH_2$ , apenas o complexo III e o complexo IV são bombas de prótons. No caso do  $NADH.H^+$  no caminho percorrido pelos elétrons, três pontos são bombas de prótons: o complexo I, o complexo III e o complexo IV. Portanto, mais prótons são bombeados para o espaço intermembranar se os elétrons são transferidos para a CTE pelo  $NADH.H^+$ .

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 3

4. Volte à **Figura 12.3**, ao **Esquema 12.6** e à **Figura 12.7**. Neles temos informações sobre o bombeamento de prótons pelos complexos.

Agora, responda:

a) Quantos prótons são bombeados quando elétrons são transferidos para o complexo I, até chegar ao oxigênio molecular?

b) Quantos prótons são bombeados quando elétrons são transferidos para o complexo II, até chegar ao oxigênio molecular?

c) Em que compartimento mitocondrial, os prótons bombeados por estes complexos se acumulam?

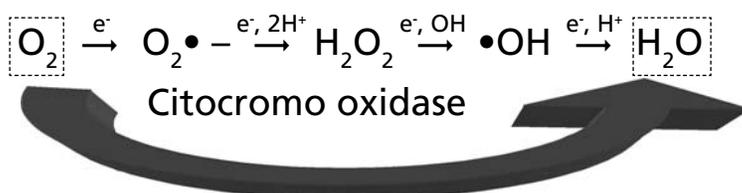
#### RESPOSTA COMENTADA

(a) 10 prótons são bombeados ( $CI = 4 H^+$ ;  $CIII = 4H^+$ ;  $CIV = 2H^+$ )

(b) 6 prótons são bombeados ( $CIII = 4H^+$ ;  $CIV = 2H^+$ )

(c) Os prótons são bombeados da matriz mitocondrial para o espaço entre a membrana interna e a membrana externa, onde se acumulam como resultado do funcionamento da CTE.

A redução de uma molécula de oxigênio para formar duas moléculas de água requer quatro elétrons. Entretanto, o citocromo c, como vimos anteriormente, transporta apenas um elétron de cada vez, como representado na **Figura 12.7**. A redução incompleta do oxigênio pode gerar peróxidos ou radicais livres de oxigênio, espécies altamente reativas que podem causar diversos danos às estruturas celulares. O funcionamento eficiente da citocromo oxidase impede a formação desses radicais pela incompleta redução do oxigênio (**Esquema 12.10**).



**Esquema 12.10:** Caminho metabólico de geração de espécies reativas de oxigênio, mostrando, em sequência, a formação do ânion superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e, finalmente, água. O funcionamento eficiente da citocromo oxidase reduz o risco de geração de radicais livres de oxigênio na cadeia transportadora de elétrons.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 4

5. Se olharmos agora para a reação dada no esquema a seguir, podemos identificar substratos e produtos da respiração celular.



A partir do que você leu nesta aula, responda:

- Qual dos produtos dados é específico da cadeia transportadora de elétrons?
- Por que este produto pode ser sintetizado no final do processo de transporte de elétrons?

#### RESPOSTA COMENTADA

(a) Dos produtos dados na equação que representa a respiração celular, apenas a água é um produto específico da cadeia transportadora de elétrons.

(b) A água pode ser sintetizada no final do processo de transporte de elétrons porque os elétrons se associam com o oxigênio molecular.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 5

6. Quando era criança, você brincava com seus amigos para ver quem conseguia ficar mais tempo embaixo da água sem respirar? Você lembra a sensação que tinha? Agora, vamos pensar em termos bioquímicos o que ocorre quando ficamos sem respirar.

- Qual o papel do oxigênio molecular no processo de respiração?
- O que ocorreria com a CTE, se não houvesse suprimento de oxigênio às células?
- Que eventos deixariam de ocorrer na mitocôndria na ausência de oxigênio molecular?

#### RESPOSTA COMENTADA

(a) O oxigênio molecular é o aceptor final de elétrons da cadeia transportadora mitocondrial.

(b) Na ausência de oxigênio molecular, a CTE estaria inibida e as células morreriam. Isso ocorreria porque, sem o aceptor final de elétrons, toda a cadeia estaria saturada de elétrons e, portanto, seus componentes se manteriam no estado reduzido. Assim, a reoxidação de  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$  não ocorreria e isso inibiria também o ciclo do ácido cítrico e a glicólise. Todo o metabolismo ficaria prejudicado e a consequência disso seria uma baixa produção de ATP. Sem ATP, as células morreriam.

(c) A reoxidação dos componentes da cadeia transportadora de elétrons, a formação de água e a manutenção do gradiente de prótons.

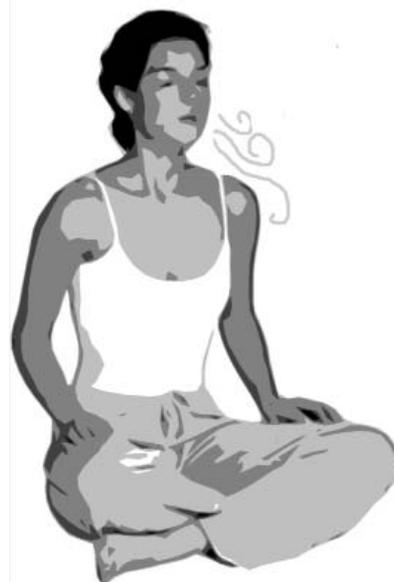
Qualquer dúvida ou dificuldade em responder a qualquer uma das atividades apresentadas, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800. Você pode e deve fazer isso sempre que precisar. Não existe dúvida boba, sua dúvida é sempre muito importante!



A cadeia transportadora de elétrons pode ser visualizada no site da universidade americana, North Dakota State University: <http://vcell.ndsu.edu/animations/etc/movie-flash.htm> Vale a pena dar uma olhada. Se você não consegue acompanhar a narração em inglês, desligue o som e acompanhe o que acontece na cadeia transportadora de elétrons pelas imagens animadas.

## CONCLUSÃO

O oxigênio é, portanto, o aceptor final dos elétrons na cadeia transportadora. A redução do oxigênio resulta na síntese de água, o produto final desta etapa da respiração celular. É por isso que respiramos! Na ausência de oxigênio, os componentes da CTE se manteriam no seu estado reduzido, engarrafando o processo. Com o tempo, os  $\text{NADH.H}^+$  também ficariam no seu estado reduzido, o que impediria as vias metabólicas anteriores (glicólise, PDH e CAC) de continuarem. Isto aconteceria porque reações destas vias metabólicas dependem destes aceptores no seu estado oxidado. No final, as vias metabólicas estariam paralisadas e a célula não seria mais capaz de converter a energia das moléculas combustíveis em ATP, o que resultaria na morte da célula e, em seguida, na morte do organismo.



## RESUMO

A cadeia transportadora de elétrons é uma etapa da respiração celular. Nesta etapa, os aceptores de elétrons reduzidos na glicólise, na reação catalisada pelo complexo PDH e no CAC, serão reoxidados ao transferirem seus elétrons para os componentes da cadeia.  $\text{NADH.H}^+$  doa seus elétrons para o complexo I, enquanto o  $\text{FADH}_2$  doa seus elétrons para o complexo II. Tanto o complexo I quanto o complexo II transferem seus elétrons para a ubiquinona, formando ubiquinol. Além de transferir seus elétrons, o complexo I também bombeia prótons da matriz para o espaço intermembranas. O complexo II não é capaz de bombear prótons. Em seguida, o ubiquinol se oxida, ao transferir seus elétrons para o complexo III, intermediário entre o ubiquinol e o citocromo c. Citocromo c e ubiquinona são componentes menores da cadeia e possuem mobilidade na membrana interna mitocondrial. Isto permite que estes componentes caminhem de um complexo para o outro levando elétrons. O citocromo c transfere elétrons do complexo III para o complexo IV. Este último componente da CTE transfere seus elétrons para o

acceptor final de elétrons, que é o oxigênio molecular, trazido às células pela respiração. Além do complexo I, os complexos III e IV também são bombas de prótons, cuja atividade é promovida pela passagem dos elétrons através destes complexos.

### **INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA**

Na próxima aula, você verá como os prótons bombeados pelos complexos I, III e IV da cadeia transportadora de elétrons são utilizados no processo conhecido como fosforilação oxidativa. É durante esta etapa final da respiração celular que entenderemos o sentido final de tudo que vimos até aqui: como a célula transforma a energia química contida na molécula inicial (glicose) em energia química disponível para as atividades celulares na forma de ATP. É da síntese de ATP por fosforilação oxidativa que falaremos na próxima aula.

# A fosforilação oxidativa: enfim, tudo para sintetizar ATP!

*Andrea Da Poian, Debora Foguel, Marílvia  
Dansa de Alencar, Olga Lima Tavares Machado*

AULA

# 13

## Meta da aula

Apresentar o papel da fosforilação oxidativa e seu acoplamento com o transporte de elétrons como etapa final da respiração celular e sítio de síntese de ATP.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

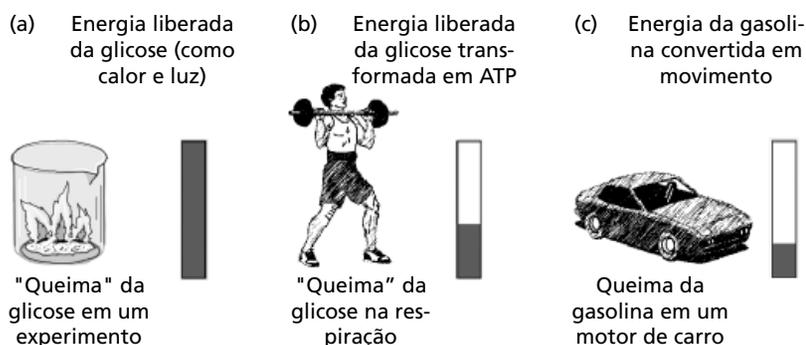
1. estabelecer a relação entre degradação completa da molécula de glicose e síntese de ATP;
2. identificar a fosforilação oxidativa como etapa da respiração celular em que ocorre a síntese de ATP;
3. descrever a Teoria Quimiosmótica de Peter Mitchell e associá-la ao processo de acoplamento entre a CTE e a FOx;
4. associar o uso do oxigênio na respiração com a capacidade da célula obter eficientemente ATP para suas atividades;
5. comparar a ação dos desacopladores químicos e biológicos.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é fundamental ter claros os conceitos de oxirredução e de reações de fosforilação e saber reconhecer a origem dos aceptores de elétrons quanto à via metabólica e quanto ao compartimento celular onde são produzidos. Todos estes pré-requisitos são parte das aulas anteriores de Bioquímica II.

## AS CÉLULAS PRECISAM DE ATP PARA SUAS ATIVIDADES

Como vimos nas nossas primeiras aulas, as células precisam converter energia química contida nas moléculas de glicose em energia química utilizável pelos processos celulares. A forma química mais usual nas atividades celulares é o ATP (trifostato de adenosina). A **Figura 13.1** mostra a eficiência de transformação de energia da respiração celular, quando comparada à eficiência de transformação de energia em outros processos. No exemplo, temos a combustão da glicose e a transformação da energia química em luz e calor, com uma eficiência de 100%, e a conversão de energia química em movimento pelo motor de um carro, cuja eficiência é muito menor. No meio do caminho, está o sistema biológico, que não é tão eficiente quanto a combustão, mas tem uma eficiência maior que o motor do carro.



**Figura 13.1:** Eficiência de três sistemas de transformação de energia. (a) Na combustão da glicose, 100% da energia química contida nas ligações químicas desta molécula são convertidas em calor e luz; (b) na respiração celular, aproximadamente 40% da energia química dos alimentos é convertida em ATP; (c) o motor do carro tem uma eficiência bem menor que o sistema biológico: por volta de apenas 20% da energia química da molécula combustível (gasolina) é convertida em energia cinética (movimento).

## ATP É A PALAVRA-CHAVE DA RESPIRAÇÃO CELULAR!

Nós já falamos em várias ocasiões anteriores que o caminho aeróbico da degradação de glicose leva à síntese de várias moléculas de ATP. Se compararmos com a fermentação, que possibilita a síntese de duas moléculas de ATP por molécula de glicose quebrada, veremos que a respiração celular é um processo muito mais eficiente. Para lembrar os números, veja a **Tabela 13.1**.

**Tabela 13.1:** Número de moléculas de ATP sintetizadas em cada etapa da respiração celular

Via metabólica	ATP
Glicólise	2
Piruvato desidrogenase	–
Ciclo do ácido cítrico	2
Cadeia transportadora de elétrons	–
Fosforilação oxidativa	28
Respiração celular (total)	32

Enquanto a fermentação, ou seja, o caminho anaeróbico de degradação de glicose, leva à síntese de apenas duas moléculas de ATP através das reações da glicólise, a respiração celular leva à síntese de 32 moléculas.

Até agora já falamos de glicólise, complexo piruvato desidrogenase, ciclo do ácido cítrico e cadeia transportadora de elétrons. Estas etapas são parte do processo de respiração celular, mas até o momento apenas quatro moléculas de ATP foram produzidas (veja novamente a Tabela 13.1). Todas estas etapas são essenciais para que agora, na última etapa da respiração, a célula consiga sintetizar muito mais ATP. A última etapa, você já sabe, é a fosforilação oxidativa. Neste processo, a célula usará toda a energia acumulada até agora para sintetizar 28 moléculas de ATP. É muito, não é? Para compreender o processo pelo qual a célula sintetiza ATP, é essencial que você conheça as etapas anteriores da respiração celular. É a partir do que acontece nas etapas anteriores que a célula consegue a energia para a síntese de ATP nesta última etapa da respiração celular.

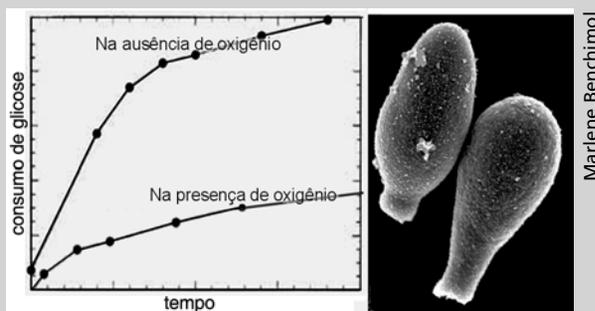
### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

##### 1. O Efeito Pasteur

A **Figura 13.2**, representa o consumo de glicose em leveduras anaeróbicas facultativas. Estas leveduras podem realizar fermentação alcoólica, na ausência de oxigênio, ou respiração celular, na presença de oxigênio. O gráfico mostra que na presença de oxigênio, a levedura *Saccharomyces cerevisiae* consome menos glicose que na presença de oxigênio. Por quê?



Marlene Benchimol

**Figura 13.2:** Imagem da levedura *Saccharomyces cerevisiae* no fundo preto ao lado do gráfico, obtida por microscopia eletrônica de varredura.

Fonte: <http://ppsus.cederj.edu.br/site/visualizar?codigo=664>.

#### RESPOSTA COMENTADA

A fermentação da glicose produz duas moléculas de ATP e a respiração celular, 32 moléculas de ATP por molécula de glicose quebrada. Portanto, para se obter a mesma quantidade de ATP pelo processo anaeróbico, é necessário quebrar um maior número de moléculas de glicose que no processo aeróbico.

#### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

2. Se olharmos agora para a reação dada no esquema a seguir, podemos identificar os produtos da respiração celular. Você saberia dizer qual dos produtos é específico da fosforilação oxidativa?



#### RESPOSTA COMENTADA

Energia na forma de ATP é o único produto da última etapa da respiração celular, a FOx.

**Lá vem história...**

Em 1949, devido ao desenvolvimento tecnológico propiciado pela Segunda Grande Guerra, E. P. Kennedy e A. L. Lehninger puderam utilizar centrifugas refrigeradas para fracionar a célula. O fracionamento celular por centrifugação diferencial você já viu na Aula 8. Usando esta mesma técnica, Kennedy & Lehninger obtiveram frações de células de hepatócito. Veja o processo na tabela a seguir:

Aceleração	Fração celular
1.000 x g	Precipita células íntegras e núcleo.
de 5.000 até 15.000 x g	Precipita grandes vacúolos, cloroplastos e mitocôndrias.
de 50.000 até 150.000 x g	Precipita microssomas de retículo endoplasmático.
Acima de 500.000 x g	Precipita algumas proteínas solúveis.

Kennedy & Lehninger usaram estas frações e mediram o consumo de oxigênio, usando como substrato para a respiração celular citrato ou  $\alpha$ -cetogluturato.

Fração	Substrato	Consumo de oxigênio
Mitocôndria	Citrato	7.1
	$\alpha$ -cetogluturato	6.3
	Sem substrato	0.18
Precipitado Nuclear	Citrato	1.9
	$\alpha$ -cetogluturato	1.7
	Sem substrato	0.0
Sobrenadante	Citrato	0.54
	$\alpha$ -cetogluturato	0.0
	Sem substrato	0.31

Os resultados obtidos por Kennedy & Lehninger mostraram que o consumo de oxigênio ocorre, principalmente, na fração mitocondrial e pode usar citrato ou  $\alpha$ -cetogluturato como substrato.

## MITOCÔNDRIAS E ATIVIDADE RESPIRATÓRIA

Vários parâmetros são determinantes para a atividade respiratória de uma célula. O número de mitocôndrias e também o tamanho das mitocôndrias celulares são proporcionais à atividade respiratória. Assim, quanto maior o número de mitocôndrias ou maior o tamanho das mitocôndrias em uma célula, maior será sua atividade respiratória. Além disso, outro parâmetro que reflete a atividade respiratória de uma célula é a densidade de proteínas na membrana interna mitocondrial. Nas Aulas 11 e 12, nós falamos de algumas das proteínas da membrana interna mitocondrial envolvidas com o processo de respiração celular. Você se lembra delas? São as proteínas que fazem parte da cadeia transportadora de elétrons. Então, se a membrana interna mitocondrial é rica nestes componentes, maior sua capacidade de realizar o transporte de elétrons e, conseqüentemente, maior sua capacidade respiratória.

Entre as proteínas presentes nas cristas da membrana interna mitocondrial, uma das mais importantes é, sem dúvida, a ATP sintase. Esta é a enzima responsável pela síntese de ATP no processo de fosforilação oxidativa. O processo de síntese de ATP por fosforilação oxidativa ocorre nas cristas da membrana interna mitocondrial. A densidade proteica da membrana interna mitocondrial também está relacionada à presença da ATP sintase.

### O respirossomo e a Síndrome de Barth

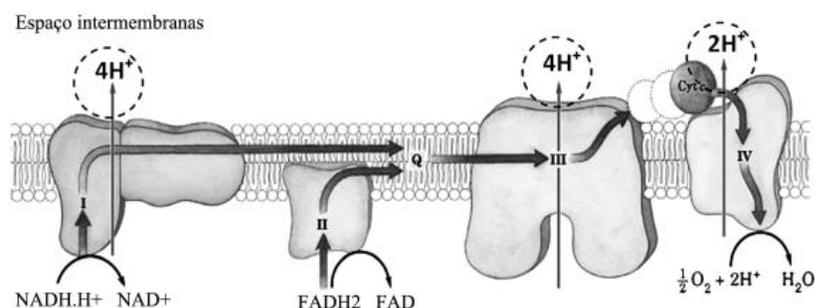
Os componentes da CTE e a ATP sintase funcionam como um único supercomplexo respiratório, chamado *respirossomo*. Neste sistema, os componentes estão intimamente relacionados e são interdependentes. Cardiolipina, um fosfolípido presente na membrana interna mitocondrial, parece ser importante para manter a estabilidade estrutural dos respirossomos. Esta estabilidade é importante para a manutenção da saúde de células e tecidos. Defeitos nesta estrutura causam doenças devastadoras como a Síndrome de Barth, uma doença metabólica rara, passada da mãe para o filho. Os sintomas estão relacionados a múltiplos efeitos no corpo e podem incluir defeitos como redução do tônus muscular (hipotonia), fadiga crônica, cardiomiopatia, retardo no crescimento, sistema imune debilitado, hipoglicemia, úlceras bucais, diarreia, entre

outros sintomas. Infecções severas e doenças cardiovasculares são as maiores causas de morte nas crianças afetadas pela doença.

### COMO OCORRE A SÍNTESE DE ATP POR FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA: A TEORIA QUIMIOMÓTICA DE PETER MITCHELL

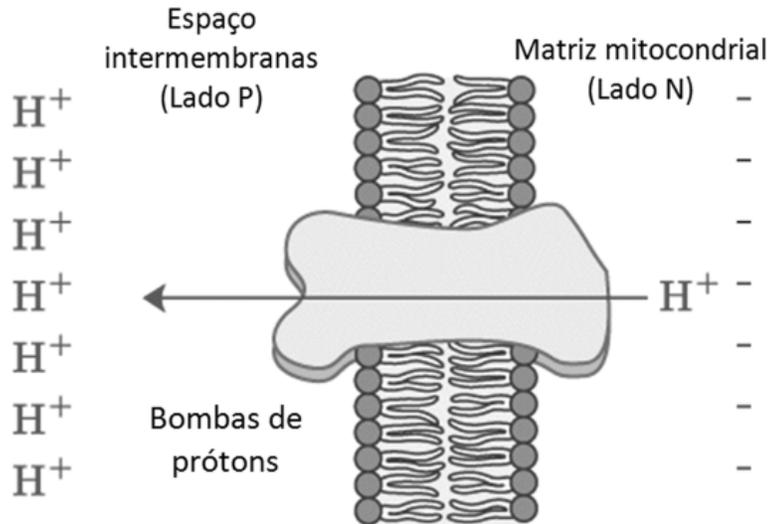
A ATP sintase é uma enzima que catalisa a síntese de ATP. Na respiração celular, esta enzima é responsável pela etapa chamada *fosforilação oxidativa*. Nesta etapa, a energia do fluxo de elétrons da cadeia transportadora de elétrons (CTE) é convertida em ATP.

Nós vimos na aula anterior (Aula 12) que o resultado da cadeia transportadora de elétrons é a síntese de moléculas de água e um aumento da concentração de prótons no espaço intermembranas. Lembre que, durante a CTE, prótons foram bombeados pelos complexos I, III e IV, presentes na membrana interna mitocondrial. Os complexos usam a energia de passagem de elétrons para bombear esses prótons. O bombeamento de prótons estabelece um gradiente através da membrana mitocondrial interna (veja na **Figura 13.3**).



**Figura 13.3:** Os pontos de bombeamento de prótons da matriz para o espaço intermembranas, durante a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial.

O gradiente protônico ( $\Delta pH$ ) é um gradiente de concentração, mas também é um gradiente eletroquímico. Isto porque, ao ser estabelecido, promove uma diferença de potencial ( $\Delta \psi$ ) entre um lado e outro da membrana interna mitocondrial (**Figura 13.3**). Em outras palavras, como o próton tem carga positiva, a concentração de prótons no espaço intermembranas determina que este lado seja mais positivo que o lado da matriz mitocondrial.

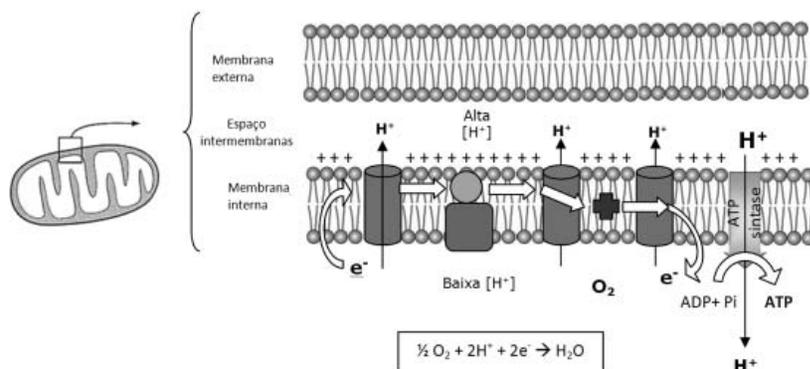


**Figura 13.4:** O gradiente de prótons ( $\Delta pH$ ) formado durante a cadeia transportadora de elétrons. O bombeamento de prótons estabelece uma diferença de potencial elétrico entre os dois lados da membrana interna mitocondrial: o lado da matriz mitocondrial, lado N, é relativamente negativo se comparado ao lado P, intermembranas, positivo pela presença de prótons. As bombas de prótons responsáveis por estabelecer este gradiente são os complexos I, III e IV da CTE (ver Aula 12).

A membrana mitocondrial interna não é permeável a prótons e, portanto, qualquer movimento de prótons através da membrana requer um transportador específico. É através da ATP sintase que os prótons bombeados na CTE encontram seu caminho de volta à matriz mitocondrial, a favor do gradiente de concentração.

A ATP sintase tem uma estrutura complexa: parte da enzima funciona como um canal de prótons e é por ali que estes retornarão à matriz mitocondrial, desfazendo o gradiente. Segundo Peter Mitchell, a ATP sintase usa esta energia do gradiente de prótons para sintetizar ATP, a partir de ADP e  $P_i$ . Esta teoria é chamada Teoria Quimiosmótica e é a mais aceita nos dias de hoje.

À associação entre o transporte de elétrons e a fosforilação oxidativa, chamamos acoplamento. Um esquema completo, representando o acoplamento entre a cadeia transportadora de elétrons e a fosforilação oxidativa, está mostrado na **Figura 13.5**.

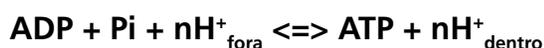


**Figura 13.5:** Acoplamento entre a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial e a fosforilação oxidativa. O transporte de elétrons fornece energia para o bombeamento de prótons nos complexos I, III e IV. O gradiente de prótons é usado como fonte de energia para a síntese de ATP quando os prótons passam de volta à matriz pela ATP sintase.

### ATP SINTASE (O COMPLEXO V)

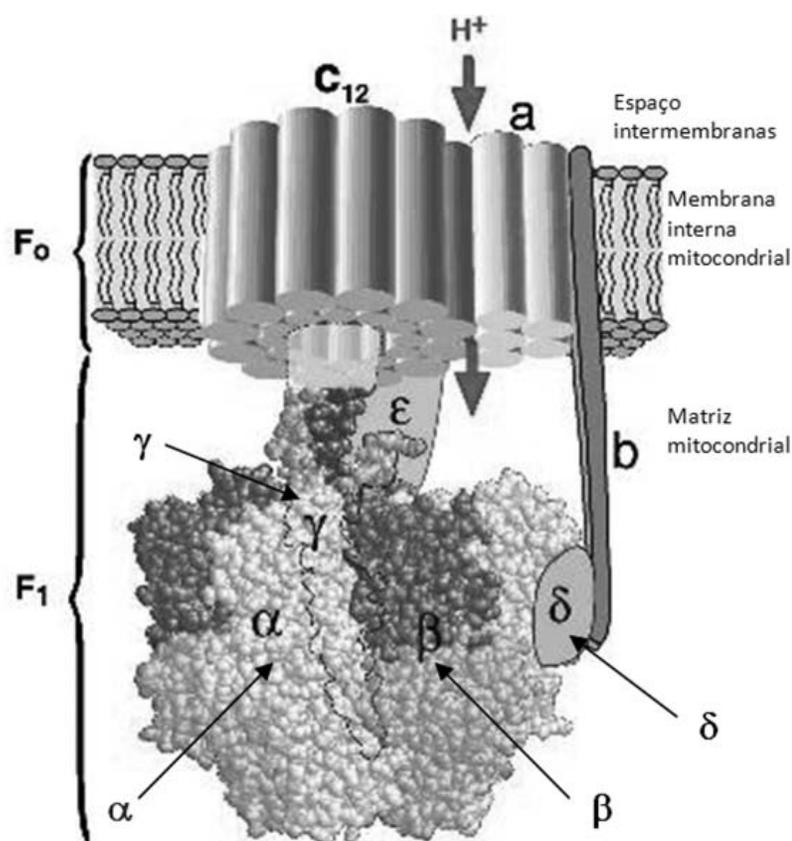
A ATP sintase é uma enzima muito conservada ao longo da evolução. A enzima de bactérias é muito semelhante à enzima encontrada em mitocôndrias de fungos, animais e plantas e semelhante também à enzima encontrada no cloroplasto de plantas. Em *Archeobacteria*, foi observada também uma enzima estruturalmente semelhante, mas que apresenta diferenças marcantes da enzima de *Eubacteria*. Uma próton-ATPase de vacúolo de células eucarióticas é muito similar à ATP sintase de *Archea*, indicando que provavelmente elas tiveram origem em um ancestral comum.

Na maior parte dos organismos, a ATP sintase é uma proteína de membrana que catalisa a síntese de ATP, a partir de ADP e Pi. Esta atividade é dirigida sempre por um fluxo de prótons que passa através da enzima a favor de um gradiente de concentração. A reação catalisada pela ATP sintase é reversível, o que significa que a mesma enzima pode hidrolisar ATP no caminho oposto, utilizando a energia do ATP para bombear prótons. Em algumas bactérias, esta é a principal função da enzima. A reação catalisada pela ATP sintase pode ser vista na **Equação 13.1**.



**Equação 13.1:** Reação catalisada pela ATP sintase. Note que a enzima pode funcionar como uma ATP sintase ou como uma ATPase:  $n\text{H}^+_{\text{fora}}$  é o número de prótons no espaço intermembranar e  $n\text{H}^+_{\text{dentro}}$  é o número de prótons dentro da matriz mitocondrial.

Existem pequenas diferenças estruturais entre as ATP sintases de mitocôndrias, cloroplastos e bactérias. O sistema mais simples é de *E. coli*. A ATP sintase pode ser dissociada em duas frações por tratamento relativamente brando com sais. Estas duas frações apresentam atividades distintas e são chamadas de F1 e Fo. Por este motivo, a enzima também é chamada F1Fo – ATPase. A fração Fo se encontra mergulhada na membrana, enquanto a porção F1 está voltada para a matriz mitocondrial. A imagem da estrutura tridimensional da proteína pode ser vista na **Figura 13.6**.



**Figura 13.6:** Estrutura tridimensional da ATP sintase. A figura mostra a porção F1 voltada para a matriz mitocondrial, e a porção Fo, uma região inserida na membrana. Também está indicado o sentido da passagem dos prótons pela porção Fo da ATP sintase. A porção F1 promove a síntese de ATP. Note o arranjo das subunidades. Fonte: WANG & OSTER (1998). In: *Nature*, 396, p. 279-282.

A porção solúvel F1 da ATP sintase (também chamada de F1 ATPase), contém cinco subunidades. Estas cinco subunidades são desig-

nadas pelas letras gregas  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gama),  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (épsilon). As subunidades se organizam segundo a ESTEQUIOMETRIA  $3\alpha:3\beta:1\gamma:1\delta:1\epsilon$ , o que significa que uma unidade funcional da enzima é composta por três subunidades  $\alpha$ , três subunidades  $\beta$ , uma subunidade  $\gamma$ , uma subunidade  $\delta$  e uma subunidade  $\epsilon$ . Três sítios de ligação do substrato estão nas subunidades  $\beta$ . Os sítios de ligação de nucleotídeos presentes nas subunidades  $\alpha$  são também sítios regulatórios. Veja a localização das subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$  na **Figura 13.7**.

A dissociação da porção F1 da membrana de bactérias ou da membrana interna mitocondrial expõe a fração embebida na membrana, chamada  $F_0$ . Esta porção  $F_0$  consiste de 3 subunidades a, b e c, com estequiometria relativa de 1:2:9-12. A subunidade c é muito hidrofóbica e forma uma alfa-hélice que atravessa a membrana duas vezes, com uma alça hidrofílica no lado onde a F1 está ancorada. A porção  $F_0$  funciona como um canal de prótons. A localização e a organização das subunidades da  $F_0$  podem ser vistas na **Figura 13.6**.

A ATP sintase é também conhecida como *F1F<sub>0</sub>-ATPase*. Nesta designação “F” significa “fator de acoplamento”, “o” significa “sensibilidade à oligomicina” (um antibiótico que bloqueia a enzima) e “1” representa “primeiro sítio catalítico”, local da enzima onde ocorre a síntese de ATP, a partir de ADP e Pi.

### ESTEQUIOMETRIA

É um termo muito utilizado em Química. Entretanto, em Bioquímica, quando falamos de estequiometria, estamos falando da relação quantitativa entre os elementos que compõem uma reação ou molécula complexa. Em outras palavras, estequiometria é a combinação de proporções definidas dos elementos que compõem uma reação ou molécula complexa. No caso apresentado, estequiometria se refere à relação molar entre as subunidades que formam a ATP sintase.



Existem vários sites com animações da cadeia transportadora de elétrons e fosforilação oxidativa. Para acompanhar o funcionamento destes processos, consulte os sites a seguir:

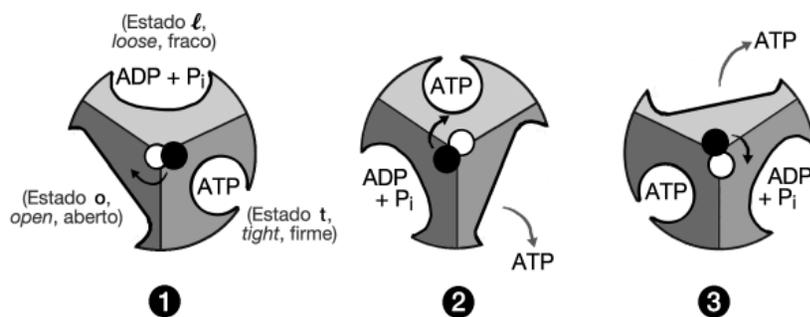
1. [http://www.brookscole.com/chemistry\\_d/templates/student\\_resources/sharedresources/animations/oxidative/oxidativephosphorylation.html](http://www.brookscole.com/chemistry_d/templates/student_resources/sharedresources/animations/oxidative/oxidativephosphorylation.html) – Site, em inglês, que mostra a fosforilação oxidativa. Para iniciar a animação, clique em *forward*, abaixo e à direita da figura da mitocôndria. Para voltar, clique em *back*, abaixo e à esquerda da página.
2. [http://www.nature.com/nrg/journal/v2/n5/animation/nrg0501\\_342a\\_swf\\_MEDIA1.html](http://www.nature.com/nrg/journal/v2/n5/animation/nrg0501_342a_swf_MEDIA1.html) – Site, em inglês, que mostra todo o percurso dos elétrons na CTE. A animação começa sozinha. Siga o que acontece com os elétrons (bolinhas azuis) e o que acontece com os prótons (bolinhas maiores laranjas).

## O MECANISMO DA F1FO – ATP SINTASE

O mecanismo usado pela ATP sintase foi primeiro proposto por Paul Boyle. A ATP sintase opera através de um mecanismo no qual os três sítios ativos da enzima sofrem mudanças na sua conformação e, conseqüentemente, na afinidade com os componentes da reação, ATP, ADP e Pi (Figura 13.7). Uma mudança na afinidade por estes componentes é acompanhada por uma mudança na posição das subunidades e conseqüentemente um movimento de rotação da enzima.

No sentido da síntese do ATP, a rotação da enzima é promovida pelo fluxo de prótons, a favor do gradiente de concentração. A passagem dos prótons e a torção que esta passagem causa na enzima modificam o estado dos sítios ativos. Os estados dos sítios ativos são: estado *o* (*de open*, em inglês, aberto), estado *l* (*de loose*, em inglês, frouxo) e estado *t* (*de tight*, em inglês, firme). O fluxo de prótons muda o estado dos sítios ativos, de modo que o sítio ativo no estado *t* (firme) passa ao estado *o* (aberto); o sítio no estado *l* (frouxo, contendo ADP e Pi) passa ao estado *t* (firme, com ATP) e o sítio no estado *o* (aberto) passa ao estado *l* (frouxo). Essa “dança das cadeiras” quer dizer que o ADP e o Pi entram no sítio frouxo da enzima. Este sítio, então, se torna firme, ou seja, ele se fecha, forçando a reação química que origina o ATP.

Depois de formado o ATP, o sítio se abre e o ATP é liberado na matriz mitocondrial. O processo ocorre até que todo o ADP seja convertido em ATP ou até que o gradiente de prótons seja dissipado. Mas, lembre, isso não acontece fisiologicamente, enquanto você permanecer vivo. Seu estoque de ADP e Pi e o seu gradiente de prótons só se esgotam se você morrer.



**Figura 13.7:** Mecanismo catalítico de síntese de ATP pela ATP sintase, proposto por Paul Boyle, Prêmio Nobel de Química. O modelo propõe a existência de três sítios catalíticos em F1. Na posição 1, um dos centros ativos está vazio (estado o, de *open*, aberto), outro sítio contém ADP+Pi frouxamente ligados (estado l, de *loose*, frouxo) e o terceiro sítio contém ATP firmemente ligado (estado t, de *tight*, firme). Os sítios sofrem alterações na sua conformação e cada um deles pode assumir qualquer um dos três estados descritos. O sítio no estado l, em 1, passa ao estado t em 2, promovendo a síntese de ATP. Em 3, o mesmo sítio assume seu estado o, liberando ATP. Cada um dos três sítios passa por estas mesmas alterações subsequentes, alternando ligação, reação e liberação de ATP. Cada ciclo requer a passagem de mais prótons.



Veja no site, em inglês, a animação de todo este processo que estudamos agora sobre o mecanismo catalítico da enzima ATP sintase. Para iniciar a animação, clique em *animate*, abaixo e à direita da página. Para avançar lentamente, por etapas, clique em *step*, abaixo e à esquerda da página:  
<http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/metabolism/atpsyn2.swf>

Este movimento de rotação da enzima foi demonstrado experimentalmente, em 1997, por Jungle, Lill & Engelbrecht. Os autores demonstraram que a enzima trabalha como um rotor. Para observar os resultados deste experimento, assista ao filme com a movimentação da enzima, disponível na nossa aula da web.

### Resumindo a Teoria Quimiosmótica:

Peter Mitchell propôs que o bombeamento de próton que acontece durante a CTE gera um gradiente protônico e, em consequência disso, estabelece um potencial eletroquímico através da membrana interna mitocondrial. Os prótons retornam do espaço intermembranas em direção à matriz mitocondrial, passando pela F1Fo – ATP sintase. Durante seu percurso de volta à matriz, os prótons movimentam a enzima, gerando

energia para a síntese de ATP. Este movimento que o fluxo de prótons provoca na F<sub>1</sub>F<sub>o</sub> – ATP sintase é a “mola propulsora” que dirige a síntese de ATP.

## A REGULAÇÃO DA CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

A cadeia transportadora de elétrons é regulada pela disponibilidade dos substratos NADH.H<sup>+</sup>, FADH<sub>2</sub>, ADP, Pi e oxigênio. A fosforilação oxidativa (FOx) é regulada basicamente pela disponibilidade de ADP e Pi, mas indiretamente pelo estado redox dos componentes da CTE. Assim, CTE e fosforilação oxidativa estarão inibidas nas seguintes situações:

a) NADH/NAD<sup>+</sup> baixa – o poder redutor é baixo e existe uma baixa concentração de doadores de elétrons para a CTE. Nesta situação, a CTE e a FOx estarão inibidas, pois não há muitos elétrons de alta energia disponíveis para o funcionamento da CTE e, conseqüentemente, da FOx.

b) ATP/ADP alta – a carga energética da célula é alta, e, portanto, a síntese de ATP não precisa ser estimulada. Altas concentrações de ATP são acompanhadas de baixa disponibilidade de ADP e Pi livres, que são substratos da ATP sintase.

c) O<sub>2</sub> baixo – o oxigênio é o aceptor final dos elétrons e, na ausência dele, os transportadores ficam saturados e não são mais capazes de aceitar novos elétrons, paralisando a cadeia transportadora. É por isso que precisamos respirar oxigênio!

### ATIVIDADE



#### Atende aos Objetivos 2 e 3

3. Recém-nascidos que passaram por sofrimento fetal podem apresentar sequelas em vários tecidos, resultando em patologias como surdez, cegueira, problemas cardíacos, entre outros. As sequelas mais comuns são aquelas decorrentes de anoxia, ou seja, o fornecimento de oxigênio aos tecidos foi interrompido por algum tempo. Explique em termos bioquímicos as conseqüências da interrupção do fornecimento de oxigênio para as células.



Agastecheq

Fonte imagem do bebê: <http://www.sxc.hu/photo/1111648>.

---

---

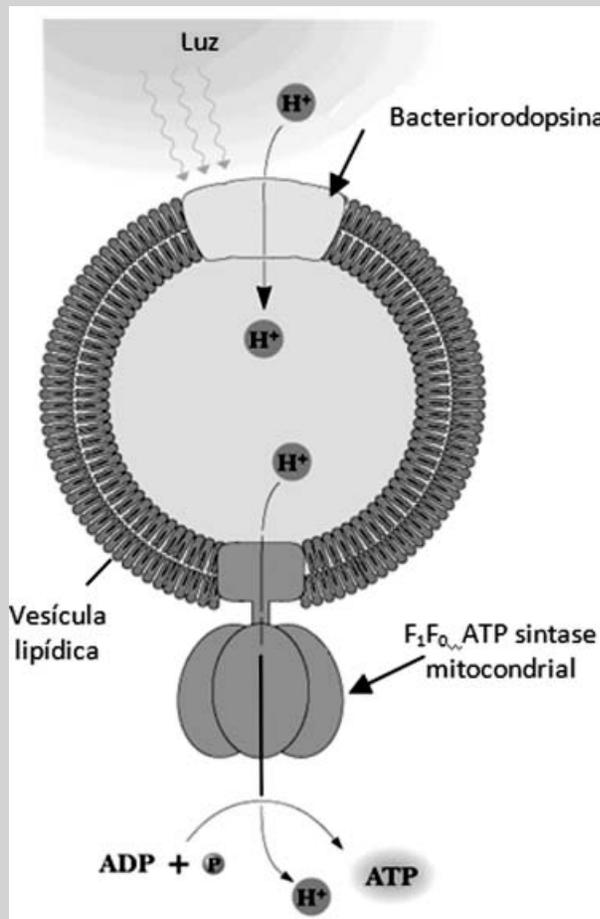
---

#### **RESPOSTA COMENTADA**

*Quando o fornecimento de oxigênio é interrompido, as células param de produzir ATP, pois a CTE fica saturada e para de funcionar. Neste caso, a ATPase também não funciona, interrompendo a síntese de ATP, pois esta é dependente do transporte de elétrons. Desta maneira, a célula tem o suprimento de ATP cada vez menor. Como o ATP é fundamental para as atividades celulares, atividades cruciais para a célula deixam de ser realizadas e, conseqüentemente, a manutenção da célula fica comprometida. A morte celular pode ocorrer em pouco tempo, assim como o colapso do sistema.*

**Lá vem história...**

Quando Peter Mitchell propôs, em 1961, a Teoria Quimiosmótica, havia pouca evidência experimental que suportasse a teoria. Por isso, a teoria foi olhada com ceticismo pela comunidade científica da época. Com o passar dos anos, um conjunto considerável de evidências se acumulou dando sustentação ao modelo. Um dos experimentos mais relevantes foi realizado em 1974, por Efraim Racker e Walther Stoeckenius. Eles usaram uma ATP sintase mitocondrial bovina, que foi isolada e reconstituída em uma vesícula lipídica que continha também bacteriorodopsina. A bacteriorodopsina é uma proteína de *Halobacterium halobium*, que bombeia prótons à custa de energia luminosa.



**Figura 13.8:** Vesícula lipídica contendo ATP sintase bovina e rodopsina.

A bacteriorodopsina, sob iluminação, bombeou prótons no interior da vesícula. O gradiente gerado foi, então, utilizado pela ATP sintase bovina na síntese de ATP. Como as duas únicas proteínas presentes no sistema eram uma bomba de prótons e uma ATP sintase, então se pode concluir que um processo era dependente do outro. Este experimento possibilitou a comprovação da Teoria Quimiosmótica de Mitchell.



## ATIVIDADE

### Atende ao Objetivo 4

4. Todas as frases a seguir se referem à Teoria Quimiosmótica, exceto:
- O movimento de elétrons está acoplado à síntese de ATP.
  - A CTE é acoplada à fosforilação do ADP por um gradiente de prótons.
  - O gradiente de prótons contém a energia que dirige a síntese de ATP.
  - A energia no gradiente de prótons dirige a hidrólise de ATP.
  - A fosforilação oxidativa é reversível.

### RESPOSTA COMENTADA

*A frase que não está relacionada à Teoria Quimiosmótica é a alternativa d: A energia no gradiente de prótons dirige a hidrólise de ATP. O correto seria dizer que a energia do gradiente de prótons dirige a síntese de ATP.*

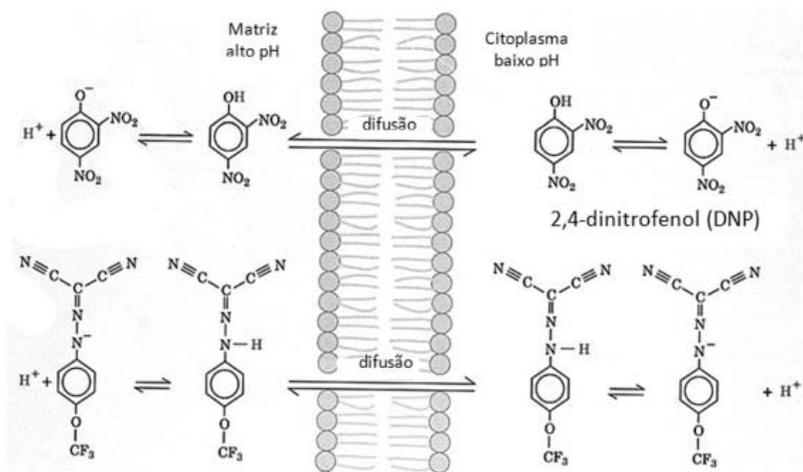
## DESACOPLAMENTO

Nós vimos até aqui que a CTE e a fosforilação oxidativa são eventos acoplados, interdependentes. Para que a mitocôndria sintetize ATP, é necessário que os elétrons passem através dos componentes da cadeia e que os prótons sejam bombeados.

Entretanto, em alguns casos, é possível desacoplar os dois processos. Isso pode ocorrer com a utilização de substâncias químicas ou por processos naturais, através dos desacopladores.

### Desacopladores químicos

Os desacopladores químicos, como o 2,4-dinitrofenol (DNP) ou o carbonilcianeto-p-trifluorometoxifenilhidrazona (FCCP) (Figura 13.9), são moléculas capazes de atravessar facilmente a membrana interna mitocondrial, por difusão. Desta maneira, podem levar os prótons do espaço intermembranas de volta para a matriz mitocondrial, desfazendo o gradiente eletroquímico. Na presença dessas substâncias, então, a cadeia transportadora de elétrons funciona sem que haja síntese de ATP.



**Figura 13.9:** Mecanismo de ação dos desacopladores DNP e FCCP. Em ambos os casos, os desacopladores podem sofrer protonação e se difundir através da membrana interna mitocondrial, levando os prótons de volta à matriz e, portanto, desfazendo o gradiente prótônico.

Alguns inibidores da síntese de ATP são a oligomicina e o ciclohexilcarbodimida (DCCD). Estes são inibidores clássicos da síntese de ATP, diretamente no complexo funcional  $F_1F_0$  – ATPase. Evidências do mecanismo de inibição foram obtidos por dissociação das porções  $F_1$  e  $F_0$ . Após a dissociação, as membranas se tornam permeáveis a prótons. Esta passagem de prótons pela porção  $F_0$  é interrompida pelo uso dos inibidores. A oligomicina liga na interface entre  $F_0$  e  $F_1$  e o DCCD liga covalentemente a um resíduo de aminoácido ácido na subunidade c da  $F_0$ .

A ação desses inibidores indica que a permeabilidade a prótons da  $F_0$  é uma parte importante do seu mecanismo funcional. No experimento citado, a saída de prótons pela  $F_0$  pode ser interrompida, se a ATP sintase funcional for reconstituída, adicionando-se a porção  $F_1$  à membrana.

**ATIVIDADE****Atende ao Objetivo 5**

5. O DNP você já conhece: é um desacoplador químico, já mencionado em nossa aula. O DNP foi utilizado, por algum tempo, no tratamento da obesidade. A lógica do tratamento era que a síntese de lipídios é uma via metabólica que requer energia na forma de ATP.



Byron Solomon

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/434803>

a) Por que o uso de um desacoplador leva à redução da disponibilidade de ATP?

---



---

b) Por que o uso do desacoplador não mata com a mesma velocidade que a interrupção do fornecimento de oxigênio às células?

---



---

c) Por que você acha que este tipo de tratamento foi proibido depois de algum tempo?

---



---



---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

a) O uso do desacoplador leva à redução da disponibilidade de ATP por desfazer o gradiente de prótons. Desta forma, sem o gradiente,

a) *F<sub>1</sub>F<sub>o</sub>-ATP sintase não pode se movimentar e, conseqüentemente, não tem energia disponível para a síntese de ATP.*

b) *O uso do desacoplador diminui a formação de ATP por desfazer o gradiente, mas não interfere na CTE. Conseqüentemente, a CTE pode reoxidar os aceptores de elétrons e a célula pode continuar fazendo glicólise, ciclo do ácido cítrico e outras vias de obtenção de energia. Por isso, mesmo que o desacoplador diminua a disponibilidade de ATP, a célula tem caminhos alternativos. Estes caminhos, no entanto, não são suficientes para suprir todas as necessidades celulares. A ausência de oxigênio inibe tanto a formação do gradiente protônico, como a reoxidação dos aceptores, levando à paralisação de todo o metabolismo celular.*

c) *O tratamento com desacopladores para tratamento de obesidade é baseado na baixa disponibilidade de ATP. Entretanto, além da síntese de lipídios, diretamente relacionada ao estado obeso, a baixa disponibilidade de ATP interfere em muitas outras funções celulares. Provavelmente, muitas outras atividades ficam prejudicadas, causando danos mais sérios às células dos indivíduos tratados com o desacoplador.*

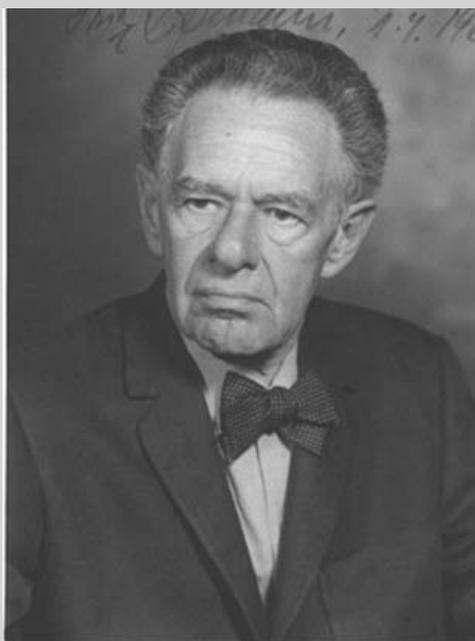
### ATIVIDADE



#### Atende aos Objetivos 4 e 5

6. Na tabela a seguir, temos um experimento realizado, em 1948, por Loomis & Lipmann. Eles usaram extrato de fígado de rato e investigaram o acoplamento entre o consumo de oxigênio e a reação de fosforilação, através do uso do 2,4-dinitrofenol (DNP). Foram medidos o consumo de oxigênio e o consumo de fosfato pelo extrato na ausência ou presença do desacoplador. Com os resultados anteriores, foi calculada a razão:  $P_i$ /oxigênio.

Adições	Consumo de oxigênio	Consumo de fosfato	Razão $P_i$ : oxigênio
Sem DNP	8.0	17.5	2.2
Com DNP	7.9	1.3	0.2



**Figura 13.10:** Fritz Albert Lipmann (1899-1996).

Fonte: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Portrait\\_of\\_Fritz\\_Albert\\_Lipmann\\_\(1899-1986\),\\_Biochemist\\_\(2551001689\).jpg](http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Portrait_of_Fritz_Albert_Lipmann_(1899-1986),_Biochemist_(2551001689).jpg)

Como os resultados apresentados contribuem para o fortalecimento da Teoria Quimiosmótica de Peter Mitchell?

---

---

#### **RESPOSTA COMENTADA**

*Os resultados mostram que, na mitocôndria, o consumo de oxigênio é acompanhado de consumo de fosfato. O uso de um desacoplador, molécula que desfaz o gradiente protônico, interrompe o consumo de fosfato e, portanto, a síntese de ATP. Este comportamento está de acordo com a Teoria Quimiosmótica, que diz que o gradiente de prótons, gerado durante a cadeia transportadora de elétrons, é a força motriz para a síntese de ATP.*

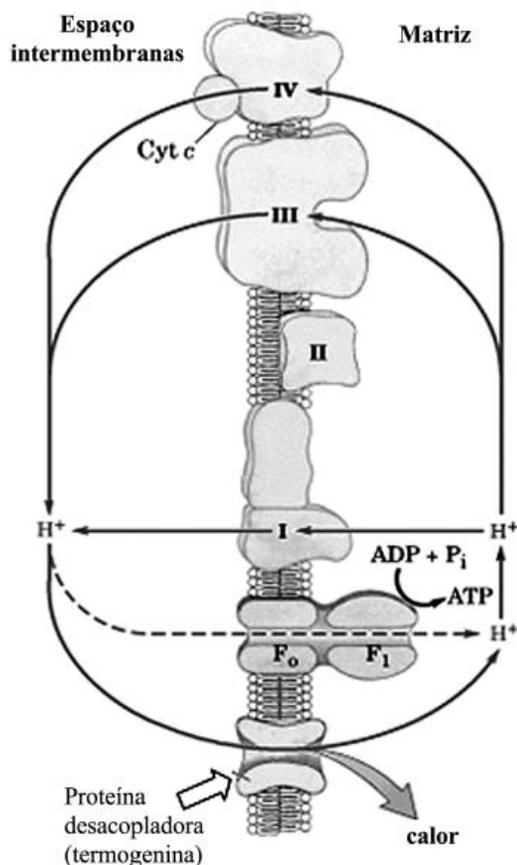
*Você já sabe... Qualquer dúvida ou dificuldade em responder qualquer uma das atividades ou no entendimento da aula, procure a tutoria a distância na plataforma ou pelo 0800.*

## Desacopladores naturais ou biológicos



Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1069902>.

Existem situações fisiológicas especiais em que o desacoplamento ocorre naturalmente, sem o uso de qualquer agente exógeno, como o DNP, por exemplo. Esse é o caso do tecido adiposo marrom de recém-nascidos e organismos hibernadores. Nestes casos, o desacoplamento é um importante mecanismo para manter o corpo aquecido durante a hibernação. O desacoplamento é possível quando a membrana interna mitocondrial apresenta uma proteína desacopladora. Uma das proteínas desacopladoras conhecidas é a termogenina ou UCP (do inglês, *UnCoupling Protein*). Esta proteína é um canal de prótons que, como os desacopladores químicos, deixa passar prótons de volta para a matriz mitocondrial, desfazendo o gradiente eletroquímico. A energia, neste caso, é dissipada em forma de calor (Figura 13.11). A geração de calor, resultante do desacoplamento, é essencial para a sobrevivência dos organismos que hibernam durante o inverno.



**Figura 13.11:** A termogenina, proteína desacopladora presente na membrana interna mitocondrial do tecido adiposo marrom. Neste tecido, a energia do transporte de elétrons é desviada para a produção de calor. Note que a F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> – ATP sintase não utiliza o gradiente de prótons, já que os prótons passam pela termogenina.

Hibernação é um estado de inatividade e depressão metabólica, caracterizado por queda da temperatura corporal e da taxa respiratória, e diminuição da velocidade das reações celulares, como forma de conservar energia. No estado de hibernação, a temperatura corporal pode cair à metade, o animal não se move e não acorda rapidamente. A hibernação acontece predominantemente durante o inverno, quando a disponibilidade de alimentos diminui. Um organismo pode se manter em hibernação por dias ou semanas, dependendo da espécie, da temperatura ambiente e da época do ano. Entre os hibernadores verdadeiros, encontram-se abelhas, tartarugas, morcegos, sapos, serpentes, esquilos, hamsters, marmotas, lêmures, entre outros. Os ursos não são hibernadores verdadeiros. Na realidade, eles passam o inverno em outro estado, conhecido como torpor. No estado de torpor, a temperatura corporal e o batimento cardíaco caem, mas não com a mesma intensidade como nos hibernadores verdadeiros.



Guillermo Ossa

**Figura 13.12:** Esquilo, um hibernador verdadeiro.  
Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1225014>.

## CONCLUSÃO

A fosforilação oxidativa é um processo de transdução de energia essencialmente endergônico, ao contrário da cadeia transportadora de elétrons, que é um processo exergônico. A energia necessária para que a fosforilação oxidativa ocorra vem do gradiente protônico gerado durante a cadeia transportadora de elétrons. Este processo depende de oxigênio apenas porque está acoplado ao transporte de elétrons mitocondrial. O ATP é o objetivo final e o mais importante produto desta etapa da respiração celular. Desacopladores químicos e biológicos desfazem o gradiente protônico e, conseqüentemente, inibem a síntese de ATP. A ATP sintase, enzima responsável pela síntese de ATP por fosforilação oxidativa é considerada como um motor molecular. Esse conceito pode ser visto nas aulas de Bioquímica II da web. Não deixe de consultá-las.

**RESUMO**

A respiração celular é o processo pelo qual uma molécula de glicose é quebrada totalmente em  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  na presença de  $\text{O}_2$ . Este processo resulta na conversão da energia contida nas moléculas de glicose em ATP. A síntese de ATP ocorre principalmente nas mitocôndrias por fosforilação oxidativa (FOx). A FOx é um evento dirigido pela energia do gradiente de prótons, formado durante o transporte de elétrons mitocondrial. A cadeia transportadora de elétrons (CTE) tem como substratos o  $\text{NADH.H}^+$  e o  $\text{FADH}_2$ , gerados no ciclo do ácido cítrico e na glicólise. Os elétrons passam através dos componentes da CTE, gerando um gradiente de prótons. A F1Fo-ATP sintase, presente na membrana interna mitocondrial, é capaz de utilizar a energia deste gradiente eletroquímico e convertê-la em energia química, na forma de ATP. O processo é regulado pela disponibilidade de substratos (ADP, Pi,  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$ ). Assim, os próprios substratos dos processos acoplados CTE/FOx regulam a velocidade destas etapas da respiração celular. Muito ATP,  $\text{NAD}^+$  e FAD inibem a CTE e a FOx, enquanto estas mesmas etapas terão sua velocidade aumentada quando ADP, Pi,  $\text{NADH.H}^+$  e  $\text{FADH}_2$  estiverem em altas concentrações. Mas, lembre-se sempre: na célula viva, as vias podem estar mais ou menos ativas, mais ou menos inibidas... mas NUNCA paradas!

**CONCLUSÃO DO MÓDULO**

A Aula 13 apresentou para você o processo de fosforilação oxidativa (FOx). As aulas até aqui fecham o primeiro módulo da Bioquímica II. Elas mostraram, primeiramente, conceitos fundamentais da Bioenergética e depois o metabolismo oxidativo dos carboidratos. Falamos basicamente de degradação de glicose, por fermentação ou por respiração celular, e sobre mecanismos de transdução de energia. Nestas aulas, você viu conceitos que vão estar presentes no próximo módulo, em todas as outras vias metabólicas das quais ainda vamos falar. O metabolismo é integrado. Não existem vias metabólicas isoladas. Portanto, não se esqueça do que viu até aqui. No próximo bloco, nós voltaremos muitas vezes à glicólise, ao ciclo do ácido cítrico e à CTE/FOx. Intermediários,

enzimas, reações e mecanismos de regulação dos quais falamos nesta etapa vão aparecer insistentemente nas aulas seguintes. Assim, você vai observar que a célula tem um repertório limitado de soluções para enfrentar muitas situações fisiológicas distintas.

### **INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA**

Nas próximas aulas, iniciaremos o segundo módulo de Bioquímica II. A partir de agora, você verá a limitação do arsenal bioquímico que as células carregam. Perceberá, também, que vários conceitos e intermediários que vimos até aqui desempenham diferentes papéis em outras etapas do metabolismo. Nosso próximo passo é o metabolismo de aminoácidos. No metabolismo de aminoácidos, veremos principalmente vias de degradação de aminoácidos e excreção de amônia. Estas vias são importantes não só no metabolismo energético, mas como um importante mecanismo de detoxificação de amônia em mamíferos. Vamos ver como é isso?

**Bioquímica II**

Referências

## Aula 1

---

CALORIA. In: WIKIPÉDIA: a enciclopédia livre. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Caloria>>. Acesso em: 15 abr. 2010.

CALORIAS: a energia contida nos alimentos. Disponível em: <<http://www.quimica.ufpr.br/eduquim/pdf/experimento8.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2009.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27.. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

PODERES caloríficos: calorímetro – experimento em laboratório. BIODISEL: barreiras, potenciais e impactos. Disponível em: <[http://www.esru.strath.ac.uk/EandE/Web\\_sites/06-07/Biodiesel/experimentp.htm](http://www.esru.strath.ac.uk/EandE/Web_sites/06-07/Biodiesel/experimentp.htm)>. Acesso em: 15 abr. 2010.

## Aula 2

---

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE K. E., AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd Edition. California: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2007.

NELSON D. L.; Cox M. M. *Lehninger, principles of biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

## Aula 3

---

MURRAY, R. K.; GRANNER D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2007.

NELSON D. L.; COX M. M. *Lehninger, principles of biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

DE DUVE C. Tissue fractionation: past and present. *The Journal of Cell Biology*. New York, v. 50, p. 22D–55D, 1971.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. [S. l.]: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th ed. New York: W. H. Freeman, 2004.

TABELA brasileira de composição de alimentos: projeto integrado de composição de alimentos. Tbcasup 5.0. Disponível em: <<http://www.fcf.usp.br/tabela/>>. Acesso em: 25 jan. 2010.

DE DUVE C. Tissue fractionation: past and present. *The Journal of Cell Biology*. New York, v. 50, p. 22D–55D, 1971.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. [S. l.]: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th ed. New York: W. H. Freeman, 2004.

INDUCED Fit and Hexokinase. Disponível em: <[http://www.chem.ucsb.edu/~molvisual/ABLE/induced\\_fit/index.html](http://www.chem.ucsb.edu/~molvisual/ABLE/induced_fit/index.html)>. Acesso em: 25 jan. 2010.

## Aula 6

---

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. [S.l.]: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

MULICHAK, A. M. Et al. The structure of mammalian hexokinase-1. *Nature Struct. Biol.*, n. 5, p. 555-560, 1998.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th ed. New York: W. H. Freeman, 2004.

SECONDARY active transport. Disponível em: <<http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/transport/secondary%20active%20transport.swf>>. Acesso em: 25 jan. 2010.

TORNHEIM, K.; ANDRE, Vicente; SCHULTZ, Vera. Modulation by citrate of glycolytic oscillations in skeletal muscle extracts. *Journal of Biological Chemistry*, Boston, v. 266, n. 24, p. 15675-15678, 1991.

TURNER, W. L.; PLAXTON, W. C. Purification and characterization of cytosolic pyruvate kinase from banana fruit. *Biochem. J.*, [S.l.], n. 352, p. 875-882, 2000.

VAN SCHAFTINGEN, E.; OPPERDOES, F. R.; HERS, H.G. Stimulation of Trypanosoma brucei pyruvate kinase by fructose 2,6-bisphosphate. *Biochem J.*, [S.l.], n. 153, p. 403-406, 1985.

## Aula 7

---

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. [S.l.]: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th ed. New York: W. H. Freeman, 2004.

HOUAISS, Antonio. *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*, 2. ed. Rio de Janeiro: Objetiva, 2004.

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. Redwood City, CA: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of Biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

ANIMAÇÕES em biologia celular. Disponível em: <<http://www.johnkyrk.com/index.pt.html>>. Acesso em: 08 abr. 2010.

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd. ed. Redwood City, CA: The Benjamin: Cummings Publishing Company, 1999.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. *Harper: bioquímica ilustrada*. 27. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th. ed. New York: W. H. Freeman, 2004.

TEACHING Dynamics in Biochemistry, Dynamically. March 15, 2004. Disponível em: <<http://www.chem.ucsb.edu/~molvisual/movies.html>>. Acesso em: 08 abr. 2010.

BUCHANAN, B. B.; ARNON D. I. *A reverse Krebs cycle in photosynthesis: consensus at last*. PUBMED.gov. – U. S. National Library of Medicine. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11540925>>. Acesso em: 08 abr. 2010.

CAMPBELL. American Society for microbiology. Disponível em: <<http://aem.asm.org//col/content/full/70/10/6282-COR1#COR1BJ>>. Acesso em: ago. 2009.

CRAIG, C. S. Abundance of reverse Tricarboxylic acid cycle genes in Free-Living microorganisms at deep-sea hydrothermal vents. *Applied Envir. Microbiol.*, [S.l.], v. 70, n. 10, p. 6282-6289, 2004.

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. Redwood City, CA: The Benjamin Cummings Publishing Company, 1999.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger, Principles of Biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

## Aula 11

---

MATHEWS, C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. Redwood City, CA: The Benjamin Cummings Publishing Company, 1999.

NADH: ubiquinone oxidoreductase: complex I. Disponível em: <[http://www.life.illinois.edu/crofts/bioph354/complex\\_i.html](http://www.life.illinois.edu/crofts/bioph354/complex_i.html)>. Acesso em: 09 abr. 2010.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger: principles of Biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

## Aula 12

---

MATHEWS, C.K.; VAN HOLDE, K.E.; AHERN, K.G. *Biochemistry*. 3rd ed. Redwood City: Ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., 1999.

NELSON, D.L.; COX, M.M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th ed. New York: Ed. W. H. Freeman, 2004.

## Aula 13

---

JUNGLE W.; SIELAFF; H.; ENGELBRECHT S. *Torque generation and elastic power transmission in the rotatory F(0)F(1)-ATPase*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458712>>. Acesso em: 07 fev. 2011.

MARQUES I. et al. *Supramolecular organization of the respiratory chain of neurospora crassa mitochondria*. Disponível em: <<http://ec.asm.org/cgi/content/abstract/6/12/2391>>. Acesso em: 07 fev. 2011.

MATHEWS C. K.; VAN HOLDE, K. E.; AHERN K. G., *Biochemistry*. 3. ed. Redwood City, CA: The Benjamin Cummings Publ., 2000. 1. 186 p.

NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE: National Institute of Health. Disponível em: <[http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder\\_index.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm)>. Acesso em: 07 fev. 2011.

NELSON D. L.; COX, M. M. *Lehninger, principles of biochemistry*. 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2004.

<http://www.ninds.nih.gov/disorders/barth/barth.htm>. Acesso em 01/10/2009

<http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/metabolism/atpsyn2.swf>

