

Aula de **Bioquímica II**

Tema:

Bioenergética e Metabolismo

Prof. Dr. Júlio César Borges

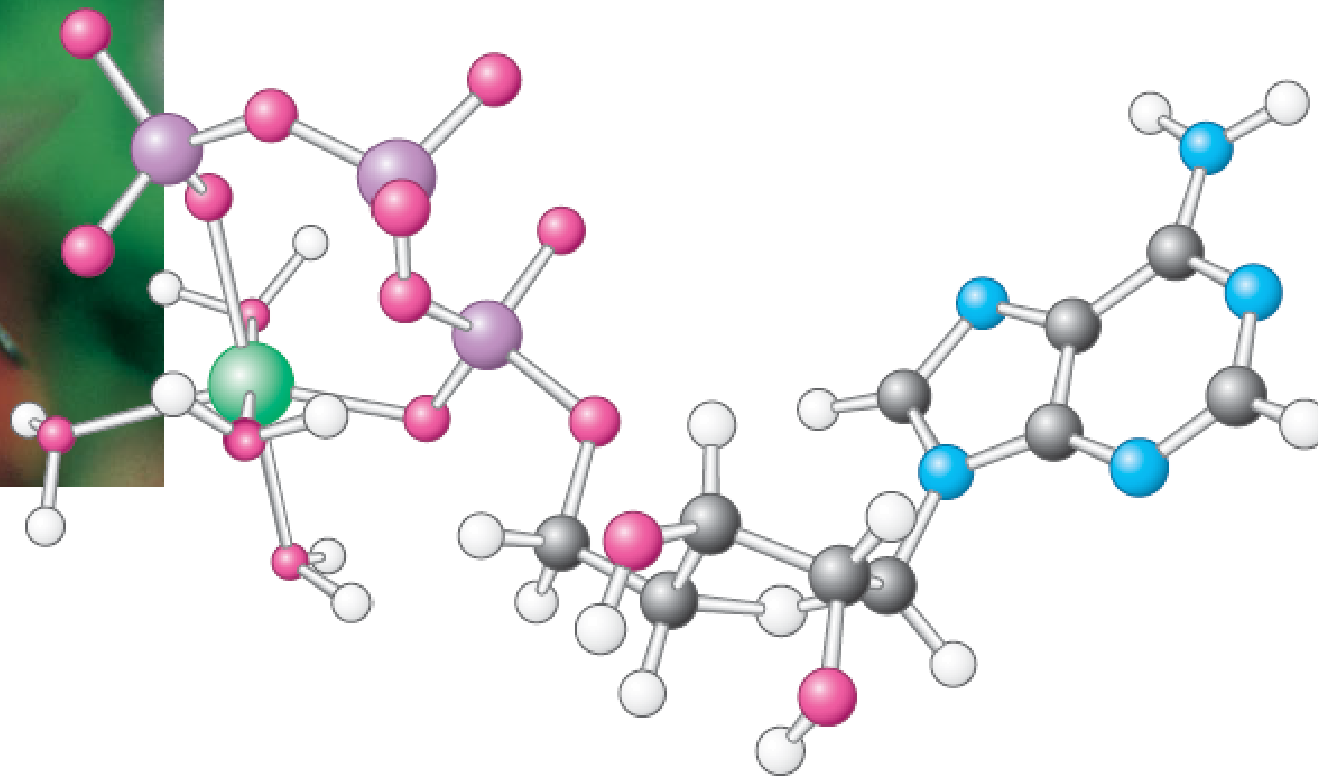
Depto. de Química e Física Molecular – DQFM

Instituto de Química de São Carlos – IQSC

Universidade de São Paulo – USP

E-mail: borgesjc@iqsc.usp.br

Como a energia move a vida?



ENERGIA

É necessária para os organismos vivos executarem diversas funções biológicas



- 1) Movimento
- 2) Transporte ativo
- 3) Síntese

MAS, qual é a fonte de *energia*?

Como obter *energia*?

Como utilizar *energia*?

Classificação dos organismos

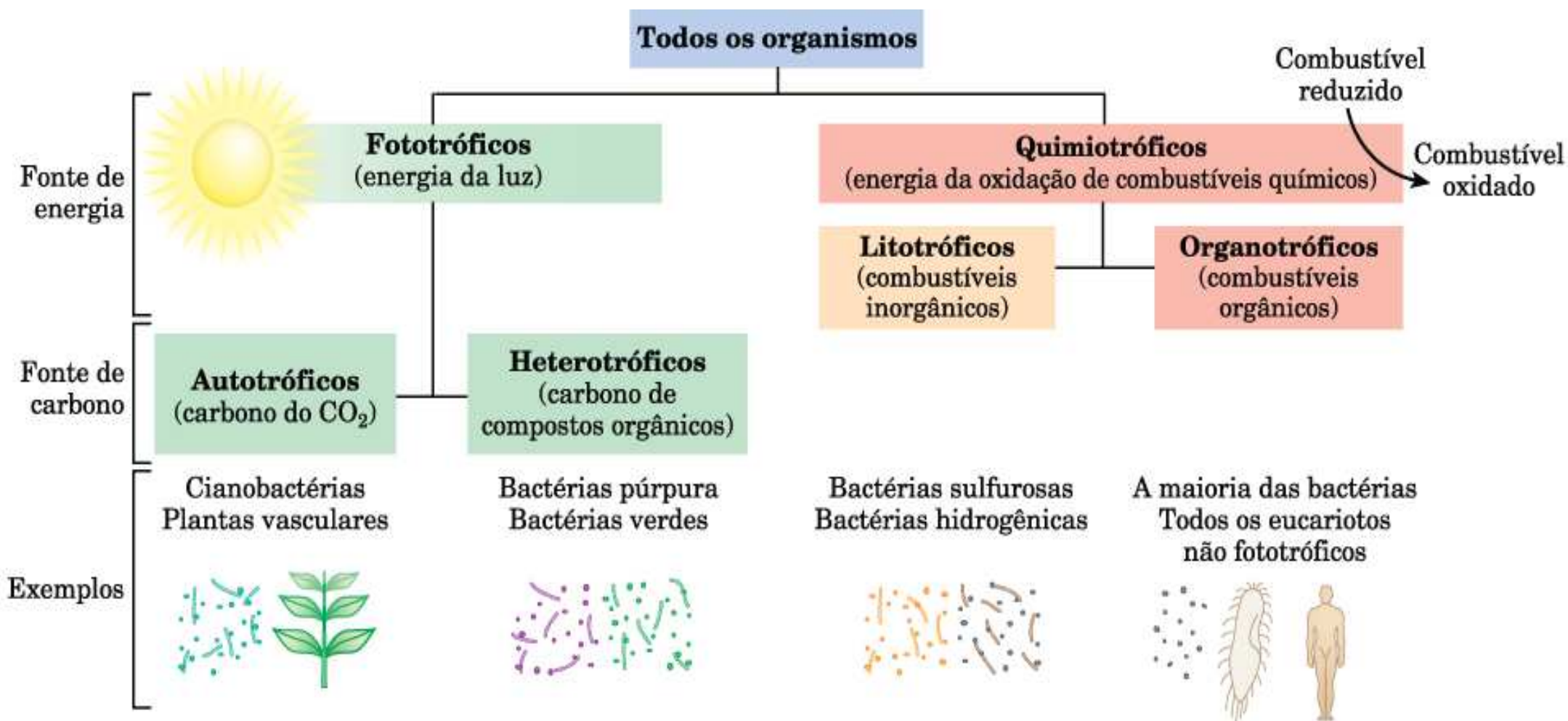
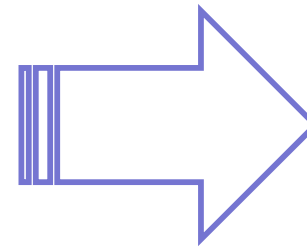


FIGURA 1-5 Os organismos podem ser classificados de acordo com a fonte de energia (luz solar ou compostos químicos oxidáveis) e a fonte de carbono usadas para a síntese do material celular.

Classificação dos organismos



Carboidratos
Lipídeos
Proteínas

Dependência dos organismos autotróficos para produção desses compostos orgânicos



Organismos

Classificados de acordo com o agente oxidante utilizado na degradação dos alimentos/nutrientes



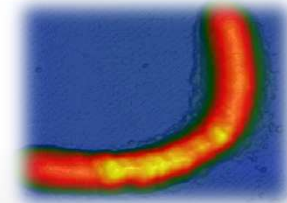
AERÓBICOS



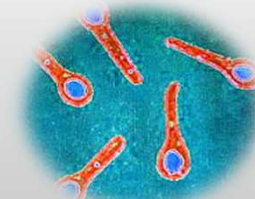
- **Obrigatórios:** Utilizam O_2 como agente oxidante para obter energia.
- **Facultativos:** Ausência ou presença de oxigênio *Ex. Escherichia coli*

• **Utilizam agentes oxidantes como sulfato e nitrato. *Ex.: Bactérias nitrificantes, sulfurosas como Acidithiobacillus ferrooxidans.***

***Obrigatórios*:** morrem na presença de O_2 *Ex. Bacilo causador do tétano (Clostridium tetani).*



ANAERÓBICOS

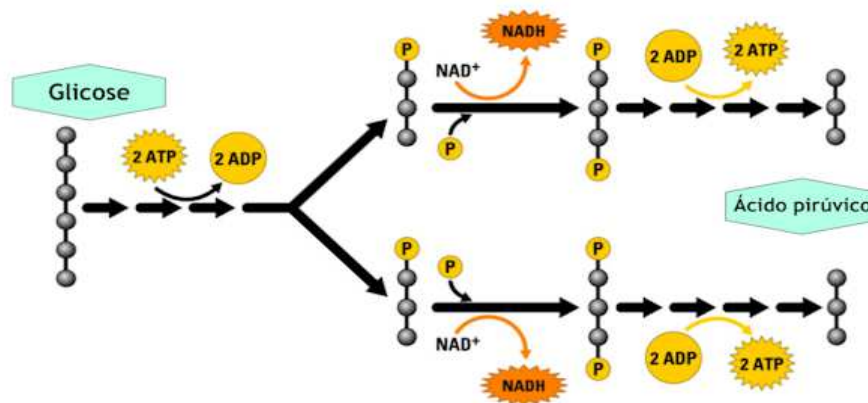


Metabolismo

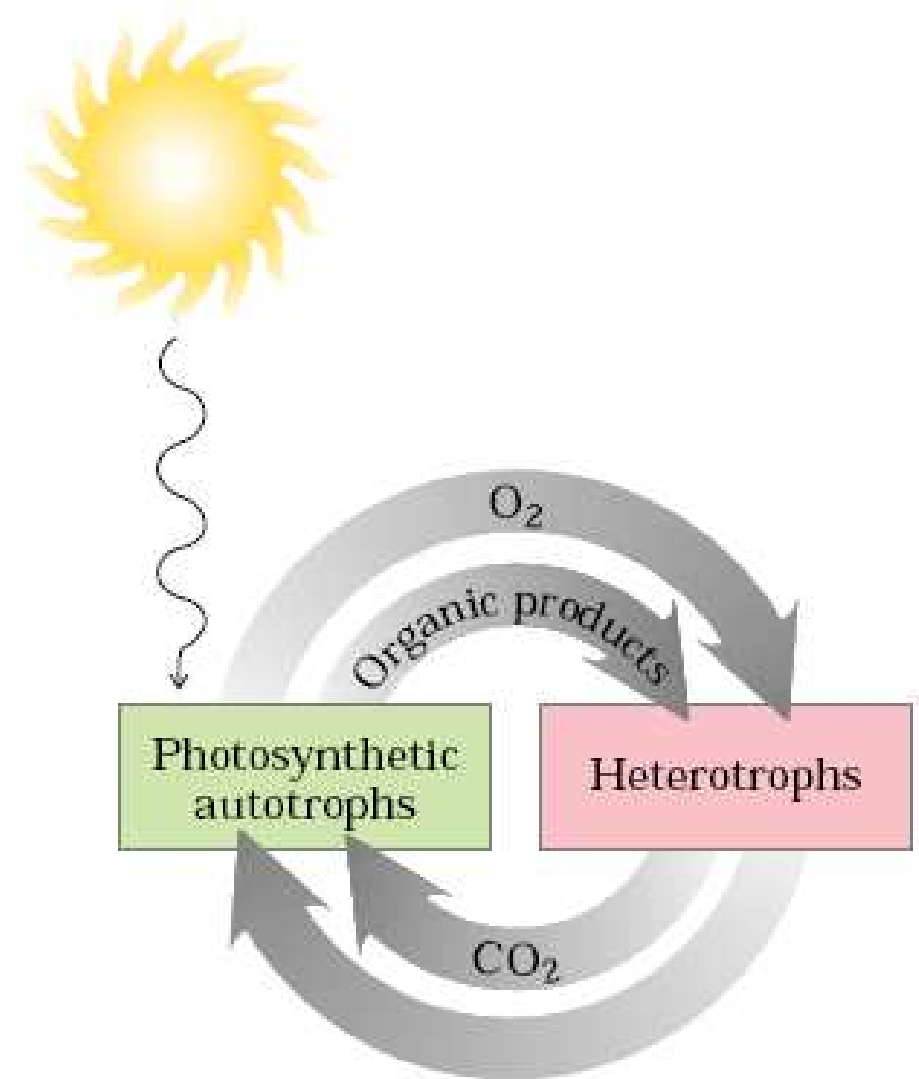
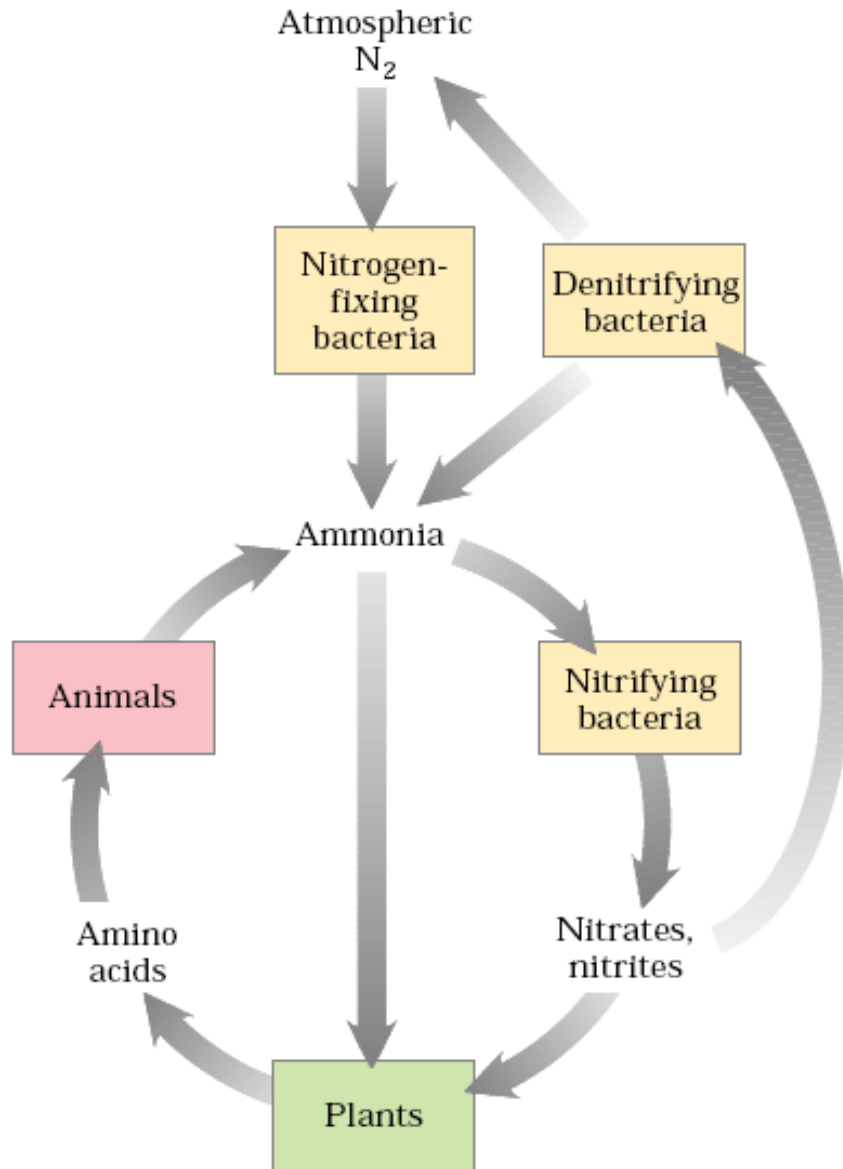
Uma série de reações químicas intrincadas que permitem obter, armazenar e utilizar energia para realização das funções celulares.

As reações cooperam para 4 funções:

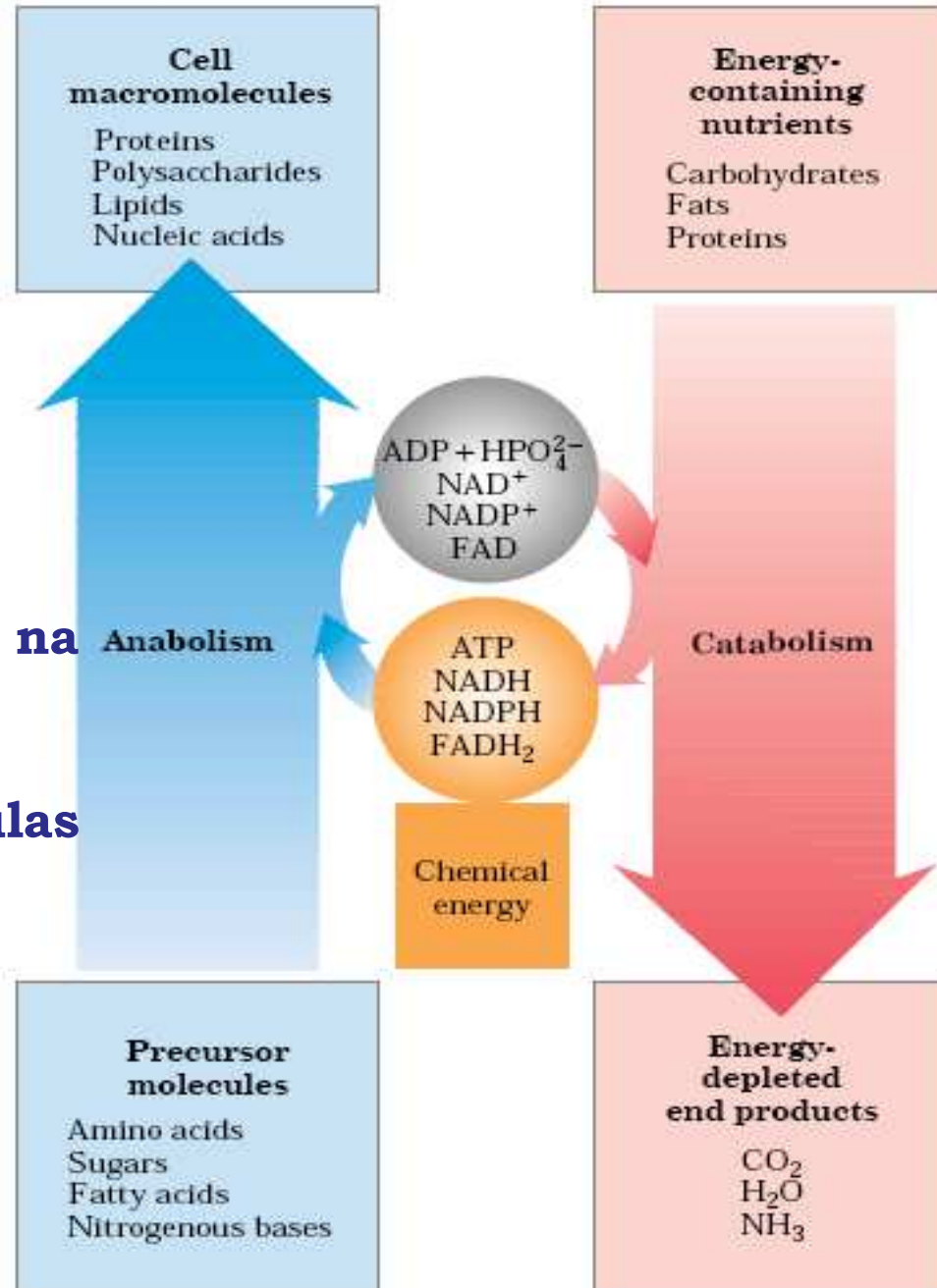
- ❖ Obter e energia química (luz solar ou nutrientes);
- ❖ Converter nutrientes → moléculas próprias da célula (precursores)
- ❖ Polimerizar macromoléculas;
- ❖ Sintetizar e degradar biomoléculas especializadas.



Fluxo energético e de compostos



Vias Metabólicas



→ **Anabolismo:**

Via Biossintética

- Utilização de energia na forma de Trabalho

- Síntese de biomoléculas

- Multiplicação

→ **Endergônica**

→ **Catabolismo:**

Via degradativa

- Extração de energia

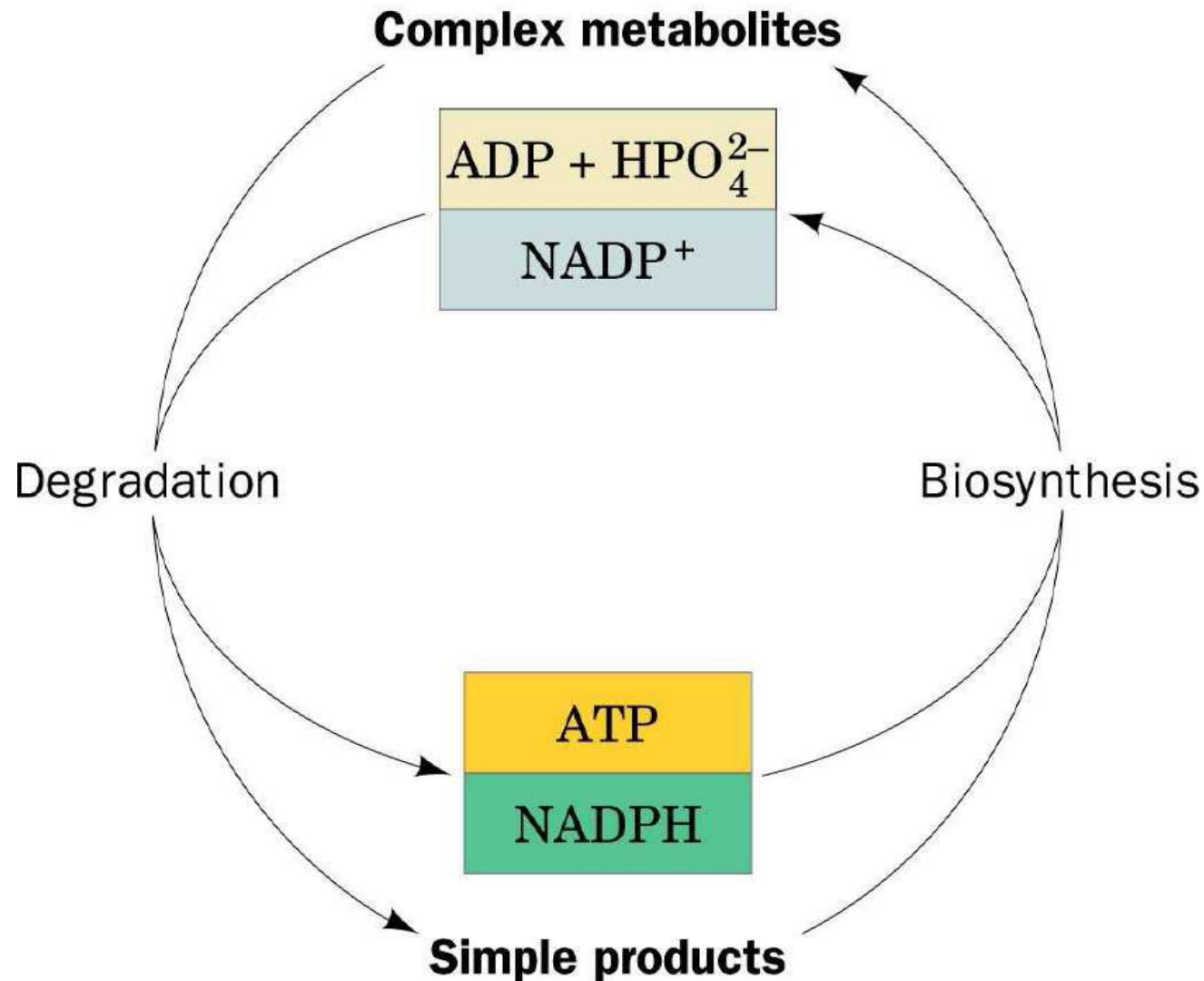
- Simplificação das moléculas a compostos comuns

→ **Exergônica**

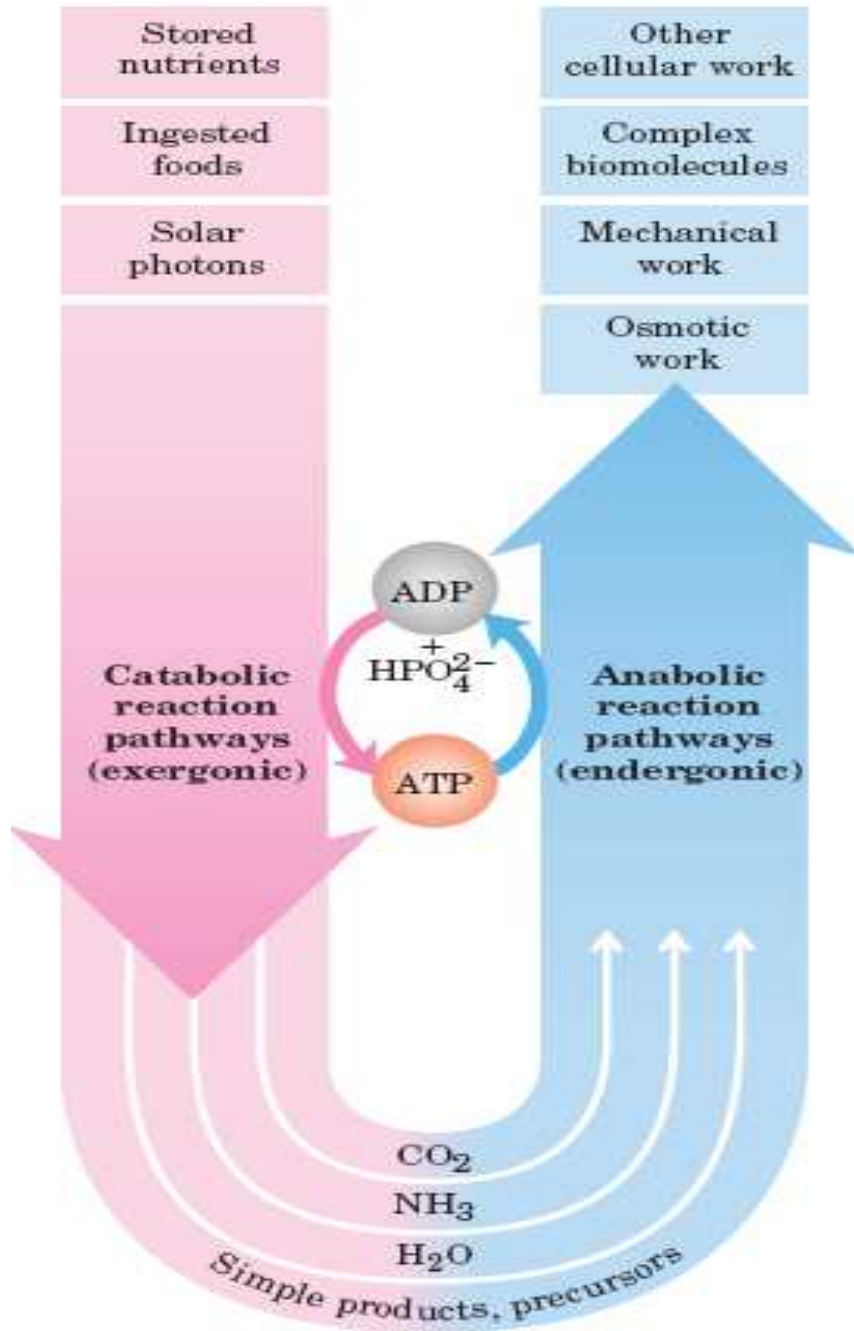
Vias Metabólicas

As vias catabólicas e anabólicas estão relacionadas

O ATP e o NADPH produzidos pela degradação de metabólitos complexos são fonte de energia para reações biossintéticas e outras reações



→ **Termodinâmica e metabolismo**



→ O fluxo de moléculas e energia ocorrem em vias

→ **Catabolismo:**

- Extração de energia
- Simplificação das moléculas a compostos comuns

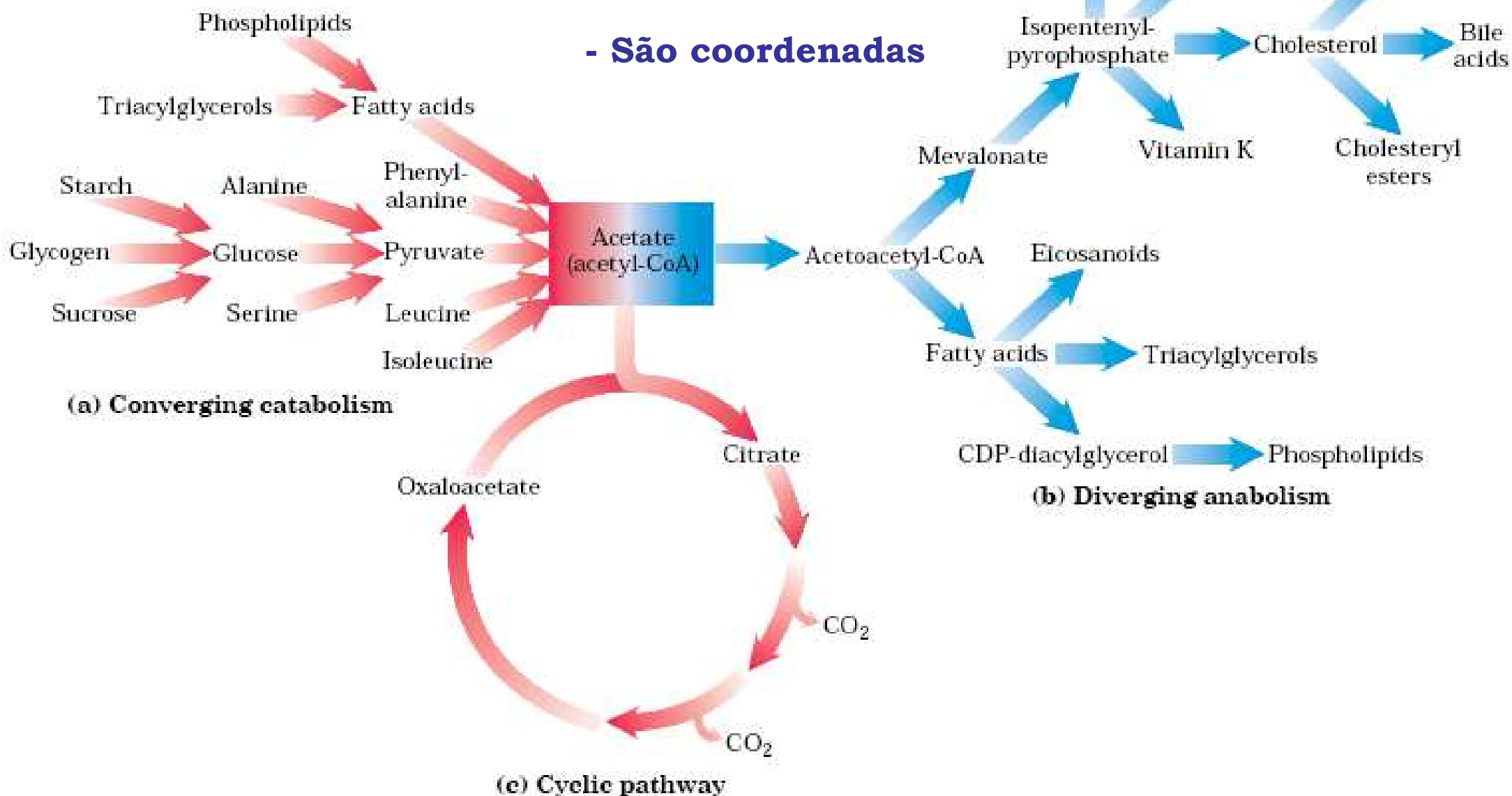
→ **Anabolismo:**

- Utilização de energia na forma de Trabalho
- Síntese de moléculas complexas
- Multiplicação

Vias Metabólicas

- São interdependentes

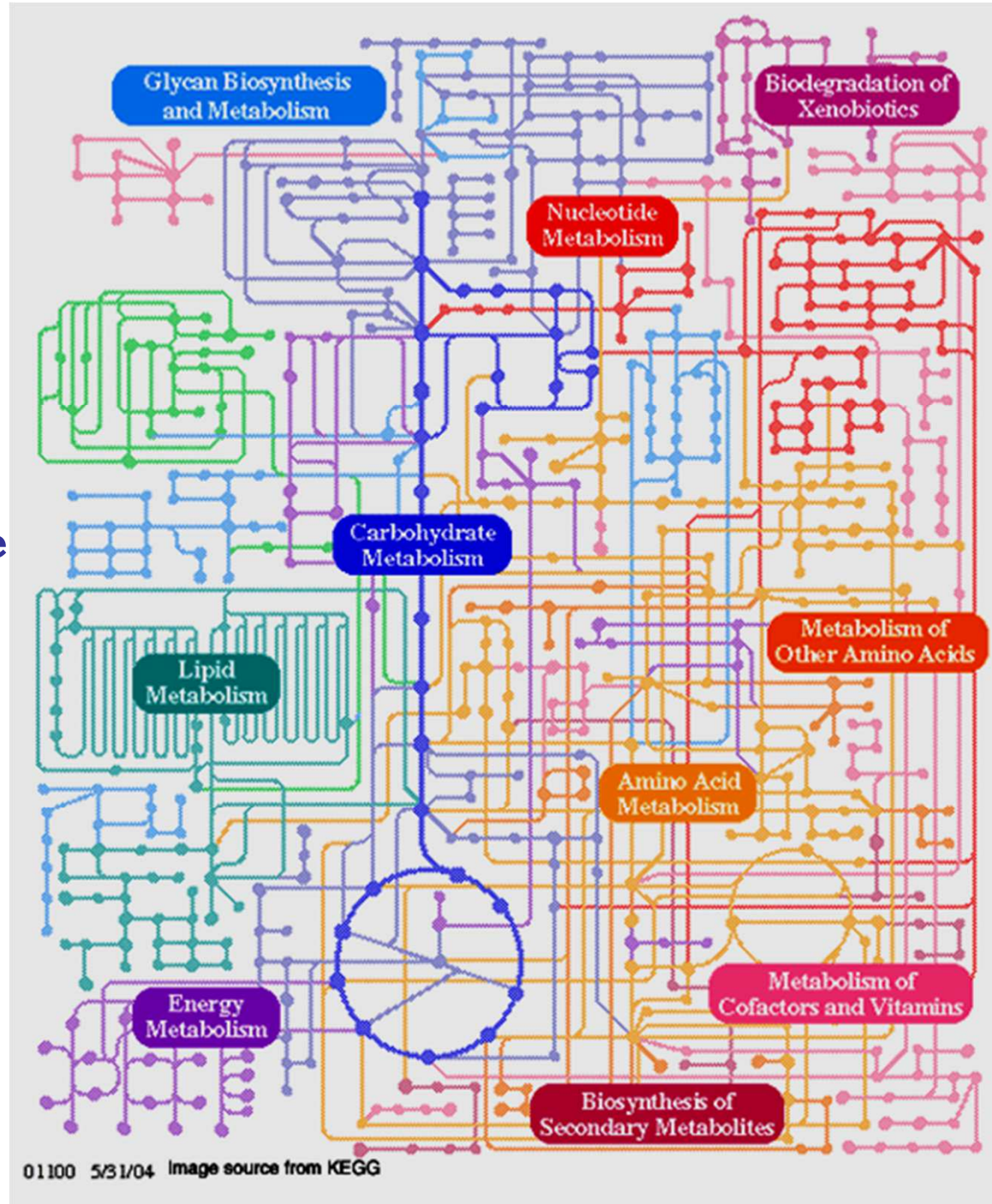
- São coordenadas



Mapa Metabólico

- Sumariza a interdependência e coordenação das reações anabólicas e catabólicas

- Mais de 1000 reações podem ocorrer ao mesmo tempo na *E. coli*



01100 5/31/04 Image source from KEGG

- Mais de 2000 reações conhecidas catalisadas por enzimas diferentes

- São simples e de tipos comuns

Vias Anfibólicas

Conjunto de reações que podem ser tanto Anabólicas como Catabólicas.

→ Dependem da condição energética da célula

→ Biossíntese e degradação são quase sempre distintas

1- Ocorrem por vias diferentes.

2- Envolvem enzimas diferentes numa mesma via.

3- Podem ser compartimentalizadas.

4 – Vias irreversíveis

5 – Possuem etapas limitantes

As vias metabólicas ocorrem em locais específicos das células

- **Mitocôndria:** ciclo do ácido cítrico, fosforilação oxidativa, oxidação de ácidos graxos, degradação de aminoácidos
- **Citosol:** glicólise, via das pentoses-fosfato, biossíntese de ácidos graxos, gliconeogênese
- **Lisossomo:** digestão enzimática
- **Núcleo:** replicação e transcrição de DNA, processamento do RNA
- **Aparelho de Golgi:** processamento pós-traducional de proteínas de membranas e proteínas secretoras, formação da membrana plasmática e vesículas
- **RER:** síntese de proteínas ligadas a membranas e proteínas secretoras
- **REL:** biossíntese de lipídeos de esteróides
- **Peroxisomos (glioxissomos):** reações de oxidação, catalisadas por aminoácido-oxidases e catalase, reações do ciclo do glioxilato nas plantas

O Acoplamento de reações

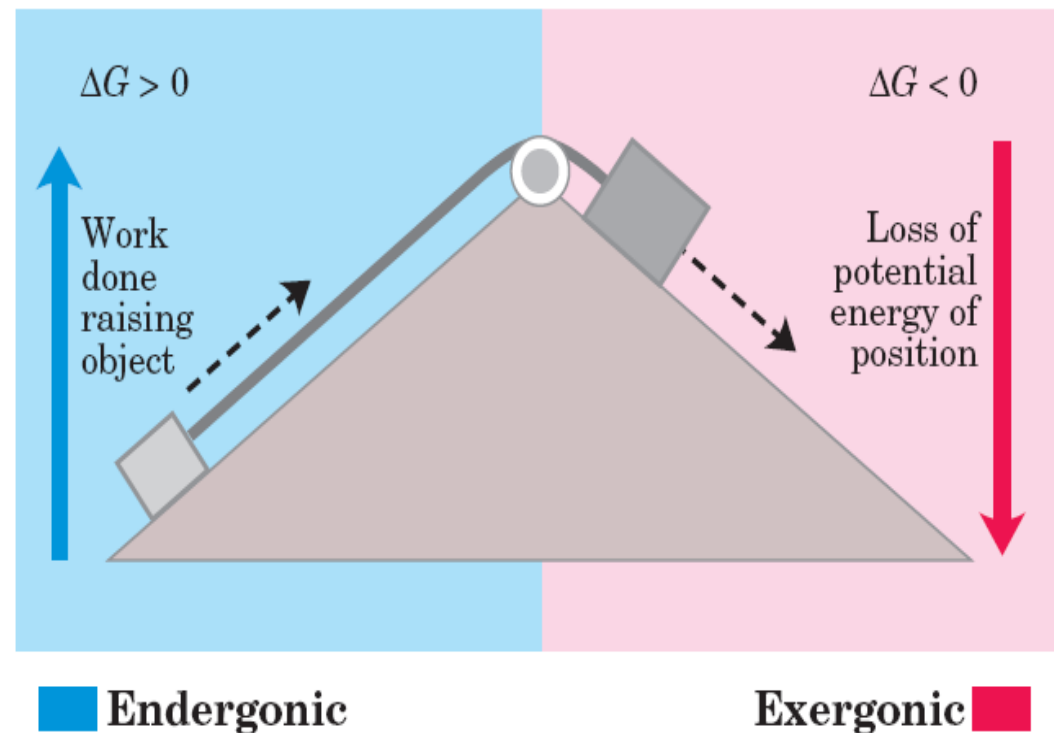
→ Uma reação termodinamicamente não-favorável pode ser transformada em uma favorável através do acoplamento de uma reação termodinamicamente favorável.

→ Ativação de reagentes

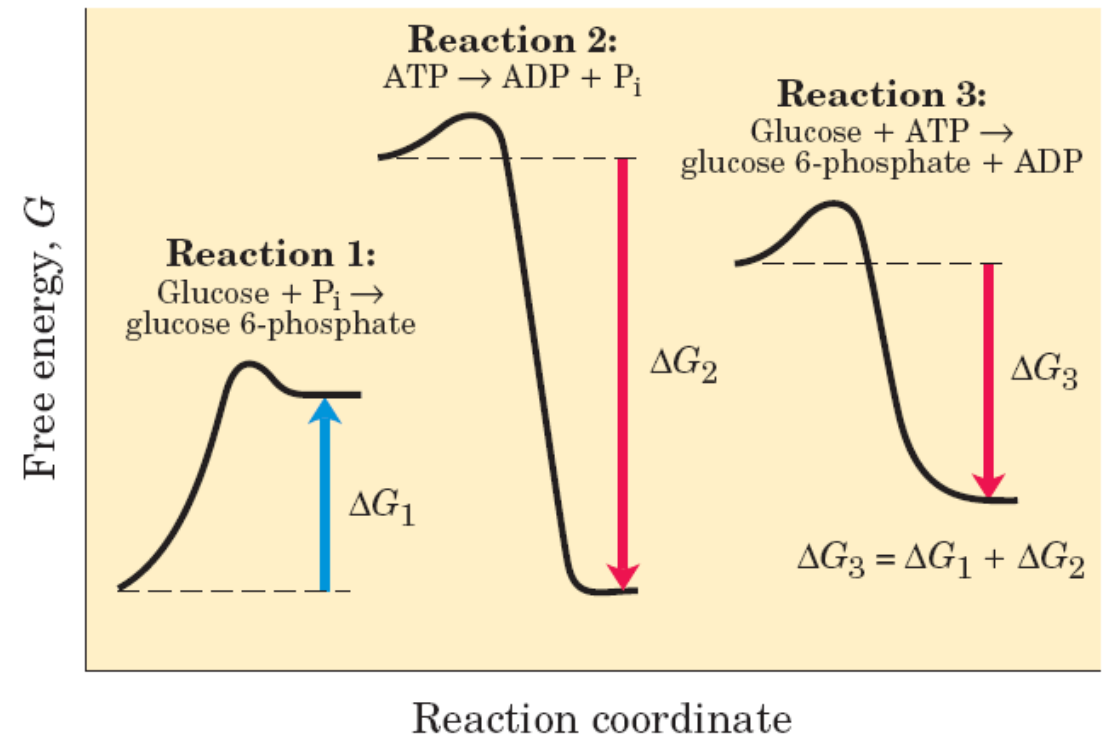
→ Conformação ativada da proteína

→ Gradiente de íons

(a) Mechanical example



(b) Chemical example



Termodinâmica de algumas reações bioquímicas

TABLE 13–3 Relationships among K'_{eq} , $\Delta G'^{\circ}$, and the Direction of Chemical Reactions under Standard Conditions

When K'_{eq} is . . .	$\Delta G'^{\circ}$ is . . .	Starting with all components at 1 M, the reaction . . .
>1.0	negative	proceeds forward
1.0	zero	is at equilibrium
<1.0	positive	proceeds in reverse

Reações com valores de ΔG próximos de ZERO podem ser facilmente revertidas pela mudança nas concentrações de produtos e de reagentes

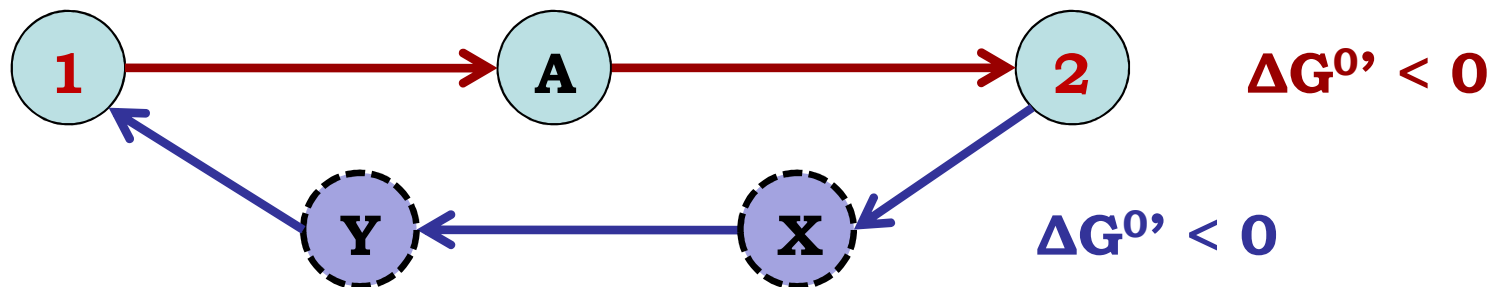
Reaction type	$\Delta G'^{\circ}$	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)
Hydrolysis reactions		
Acid anhydrides		
Acetic anhydride + H ₂ O \longrightarrow 2 acetate	-91.1	-21.8
ATP + H ₂ O \longrightarrow ADP + P _i	-30.5	-7.3
ATP + H ₂ O \longrightarrow AMP + PP _i	-45.6	-10.9
PP _i + H ₂ O \longrightarrow 2P _i	-19.2	-4.6
UDP-glucose + H ₂ O \longrightarrow UMP + glucose 1-phosphate	-43.0	-10.3
Esters		
Ethyl acetate + H ₂ O \longrightarrow ethanol + acetate	-19.6	-4.7
Glucose 6-phosphate + H ₂ O \longrightarrow glucose + P _i	-13.8	-3.3
Amides and peptides		
Glutamine + H ₂ O \longrightarrow glutamate + NH ₄ ⁺	-14.2	-3.4
Glycylglycine + H ₂ O \longrightarrow 2 glycine	-9.2	-2.2
Glycosides		
Maltose + H ₂ O \longrightarrow 2 glucose	-15.5	-3.7
Lactose + H ₂ O \longrightarrow glucose + galactose	-15.9	-3.8
Rearrangements		
Glucose 1-phosphate \longrightarrow glucose 6-phosphate	-7.3	-1.7
Fructose 6-phosphate \longrightarrow glucose 6-phosphate	-1.7	-0.4
Elimination of water		
Malate \longrightarrow fumarate + H ₂ O	3.1	0.8
Oxidations with molecular oxygen		
Glucose + 6O ₂ \longrightarrow 6CO ₂ + 6H ₂ O	-2,840	-686
Palmitate + 23O ₂ \longrightarrow 16CO ₂ + 16H ₂ O	-9,770	-2,338

Termodinâmica de algumas reações bioquímicas

→ Reações com valores de ΔG próximos de ZERO podem ser facilmente revertidas pela mudança nas concentrações de produtos e de reagentes

Entretanto, certas enzimas que operam longe do equilíbrio estão estrategicamente localizadas nas vias metabólicas:

- As vias metabólicas são “irreversíveis”
- Cada via metabólica possui uma etapa inicial limitante
- As vias catabólicas e anabólicas são distintas

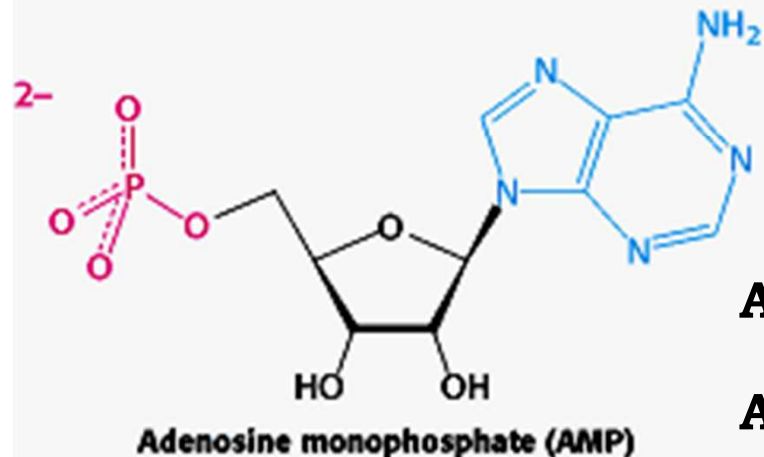
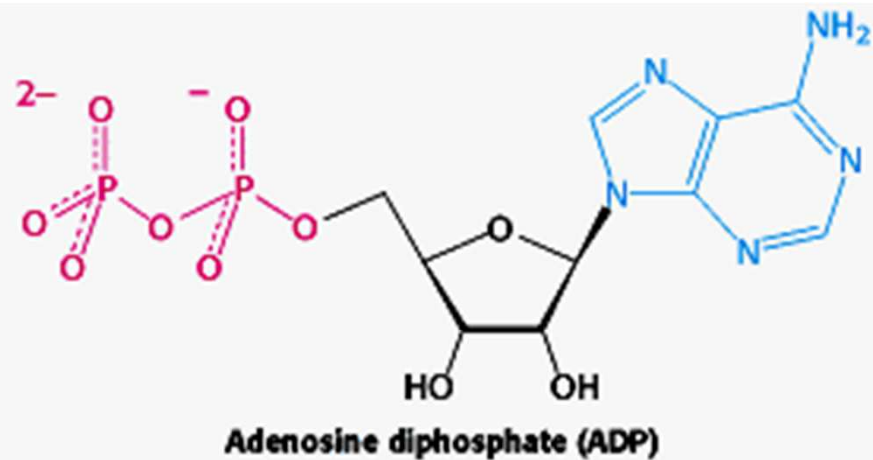
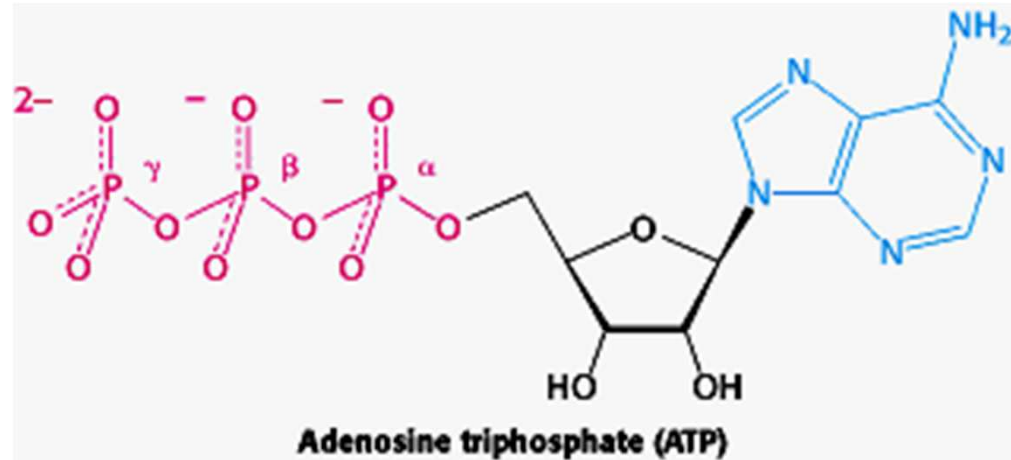


As rotas de inter-conversão independentes permitem a existência de sistemas de controle independentes.

Adenosina Trifosfato

→ 1 das 100 moléculas essenciais - Metabólitos primários - para a Vida

→ Moeda universal de Energia na Bioquímica



→ A hidrólise de ATP é Exergônica



Adenosina Trifosfato

A hidrólise de ATP impulsiona o Metabolismo ao deslocar o equilíbrio



À 25 °C a Keq será:

$$K'_{eq} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}} = 10^{-\Delta G^{0'}/298,15 \cdot 1,987 \cdot 2.303} = 0,00115$$



$$\Delta G^{0'}_{\text{Total}} = + 4,0 \text{ kcal/mol} + (- 7,3 \text{ kcal/mol}) = - 3,3 \text{ kcal/mol}$$

$$K'_{eq} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}} \times \frac{[\text{ADP}]_{eq} [\text{Pi}]_{eq}}{[\text{ATP}]_{eq}} = 10^{-\Delta G^{0'}/298,15 \cdot 1,987 \cdot 2.303} = 262$$

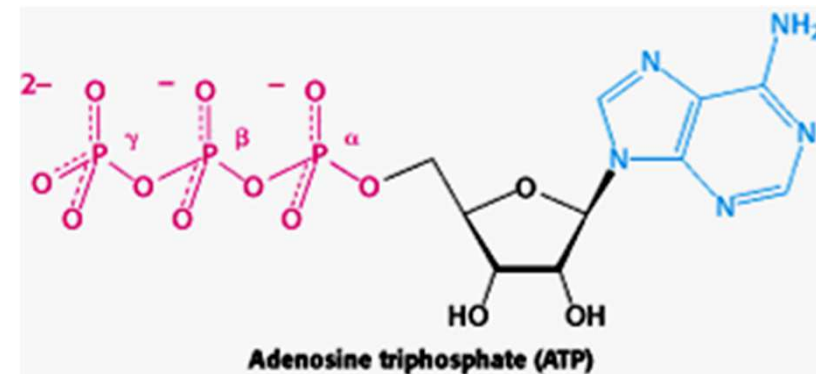
O Acoplamento da hidrólise de ATP permite reverter um processo não-favorável num favorável num fator de 10^5 vezes em condições padrão.

Adenosina Trifosfato

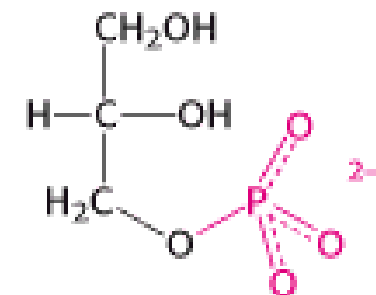
→ A ΔG de hidrólise de ATP dentro de uma célula é de 12000 cal/mol (12 kcal/mol)

TABLE 13-5 Adenine Nucleotide, Inorganic Phosphate, and Phosphocreatine Concentrations in Some Cells

	Concentration (mM)*				
	ATP	ADP [†]	AMP	P _i	PCr
Rat hepatocyte	3.38	1.32	0.29	4.8	0
Rat myocyte	8.05	0.93	0.04	8.05	28
Rat neuron	2.59	0.73	0.06	2.72	4.7
Human erythrocyte	2.25	0.25	0.02	1.65	0
<i>E. coli</i> cell	7.90	1.04	0.82	7.9	0

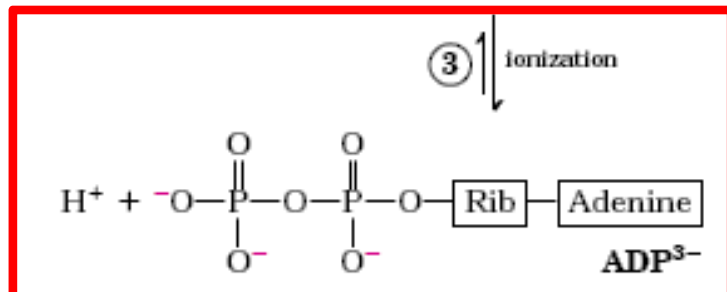
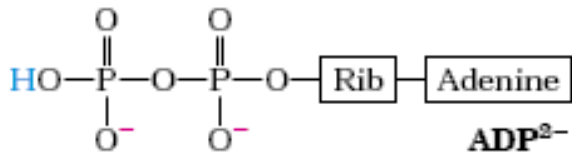
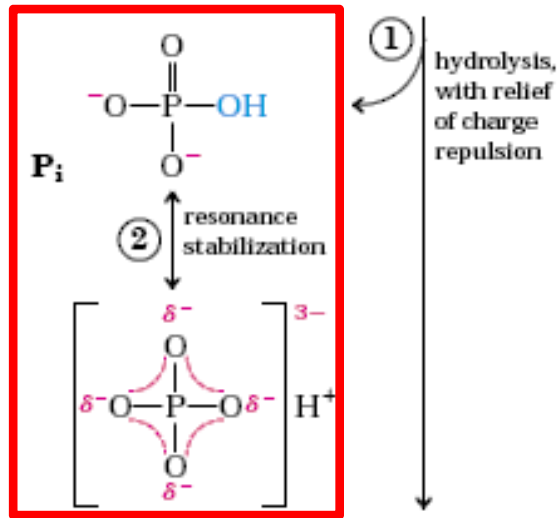
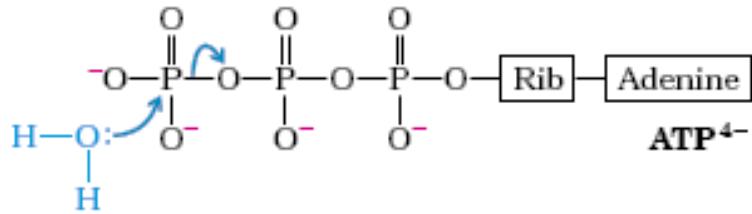


O que explica o alto potencial doador de fosforila do ATP???

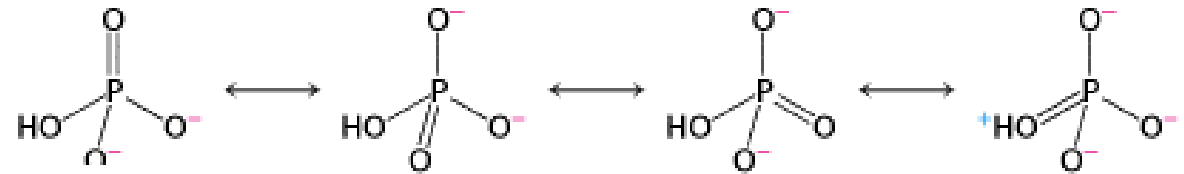


Adenosina Trifosfato

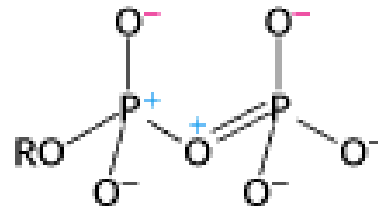
→ A ΔG de ativação da hidrólise de ATP é alta e somente a hidrólise enzimática é viável



1) Produto da hidrólise é estabilizado por ressonância



2) Repulsão eletrostática no ATP evita as estruturas de ressonância



3) Ionização dos produtos da hidrólise de ATP

4) Estabilização dos produtos de hidrólise por hidratação

A ligação fosfodiéster **NÃO É** rica em energia!!!

Potencial doador de Fosforila

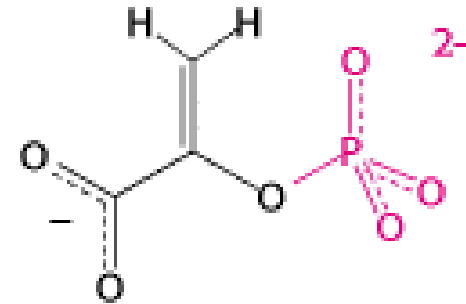
→ O ATP não é a única molécula na célula capaz de doar fosforilas

→ Existem moléculas com maior potencial doador de fosforila do que o ATP

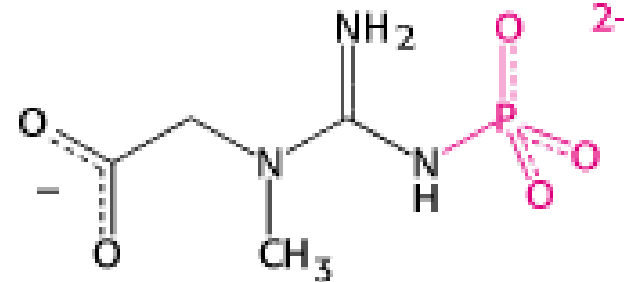
Compound	kcal mol ⁻¹	kJ mol ⁻¹
----------	------------------------	----------------------

Phosphoenolpyruvate	-14.8	-61.9
1,3-Bisphosphoglycerate	-11.8	-49.4
Creatine phosphate	-10.3	-43.1
ATP (to ADP)	-7.3	-30.5

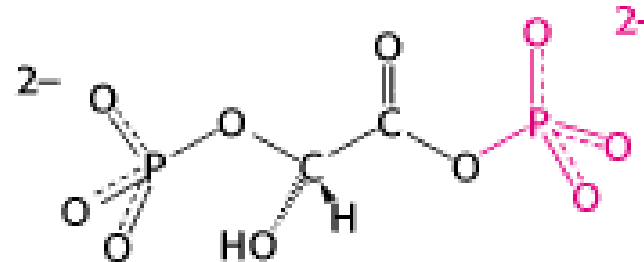
Glucose 1-phosphate	-5.0	-20.9
Pyrophosphate	-4.6	-19.3
Glucose 6-phosphate	-3.3	-13.8
Glycerol 3-phosphate	-2.2	-9.2



Phosphoenolpyruvate



Creatine phosphate



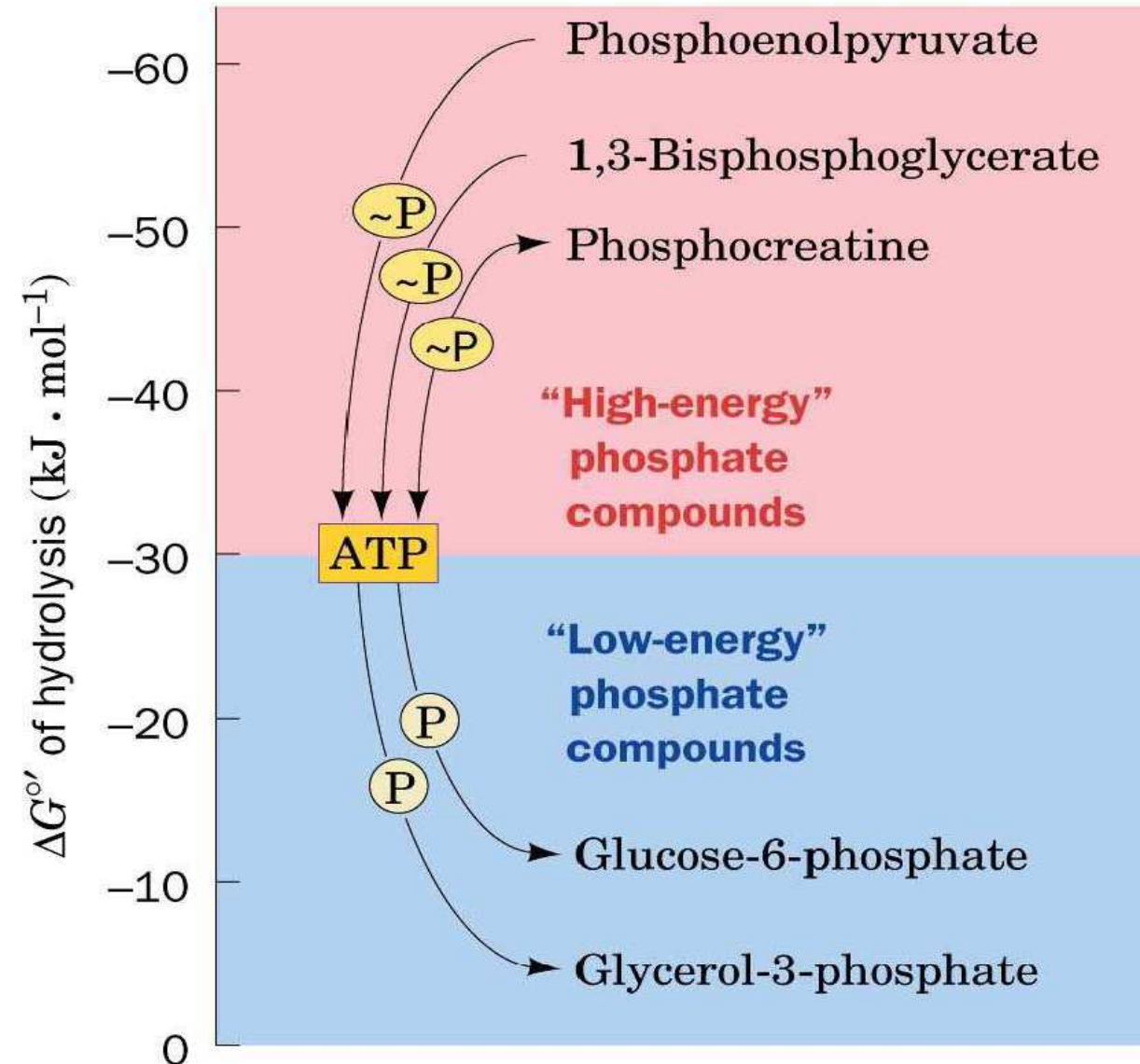
1,3-Bisphosphoglycerate

São moléculas
formadas a partir
da oxidação dos
combustíveis:
Compostos
carbonados

Potencial doador de Fosforila

→ O ATP não é a única molécula na célula capaz de doar fosforilas

→ Existem moléculas com maior potencial doador de fosforila do que ATP



São capazes de doar P_i para o ADP

→ Fosforilação “ao nível do substrato”

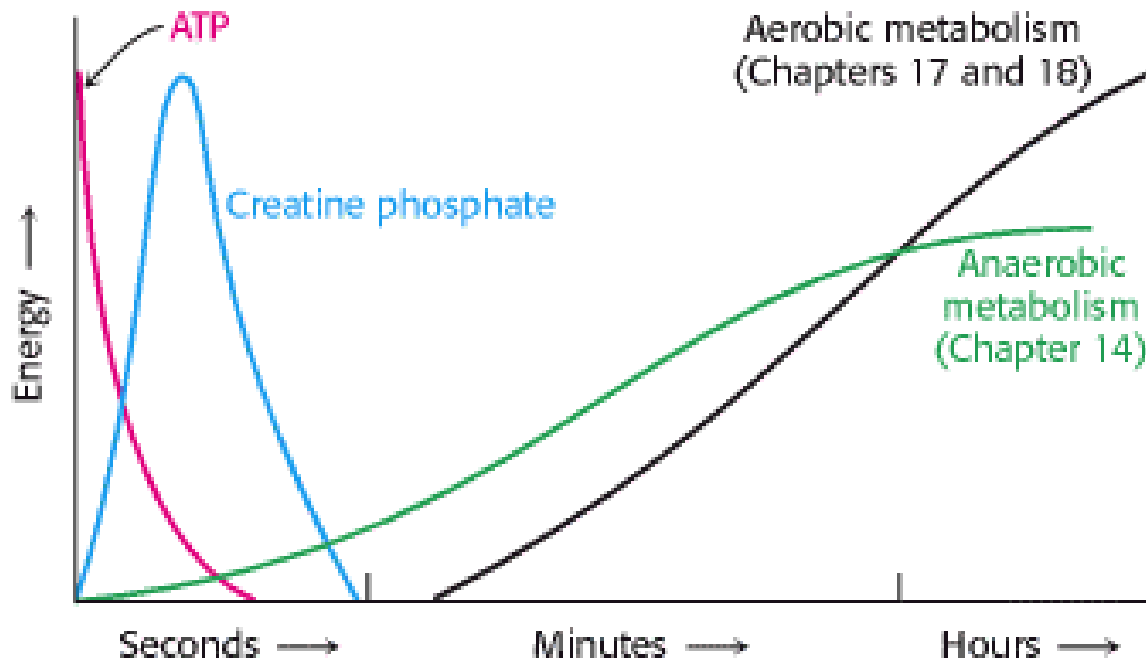
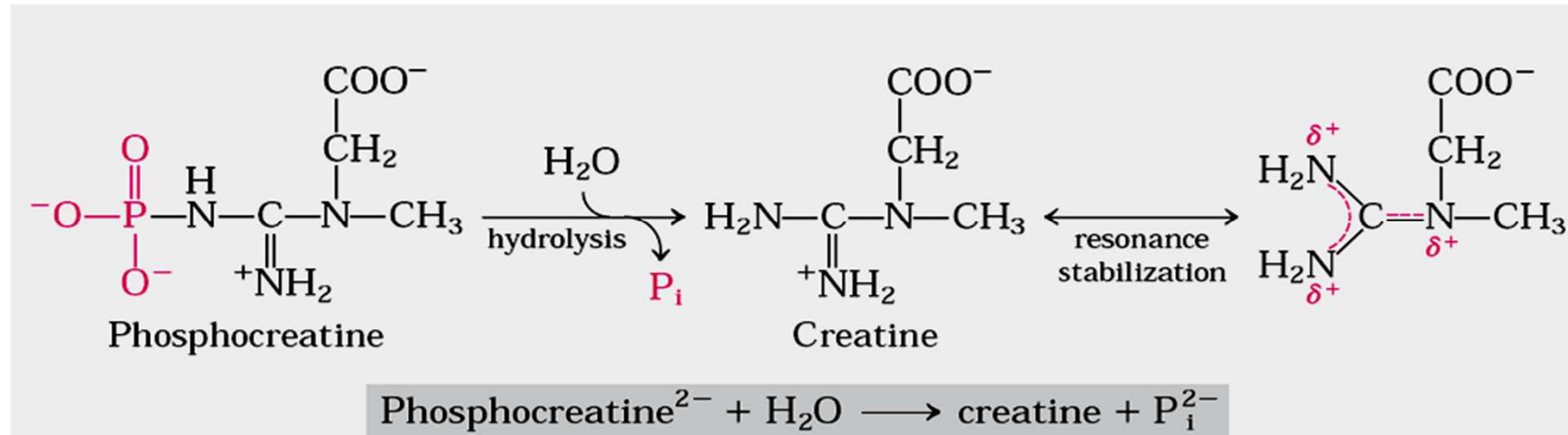
→ Posição intermediária permite que o ATP funcione como carreador de fosforilas.

→ Funcionam como Tampões de fosforilas para o ATP

Potencial doador de Fosforila

→ Creatina-Fosfato é um tampão de Pi na célula muscular

→ Seu alto potencial doador de Pi permite formar ATP a partir de ADP no exercício



A quantidade de ATP disponível na célula muscular é suficiente para apenas 1 segundo de exercício extenuante.

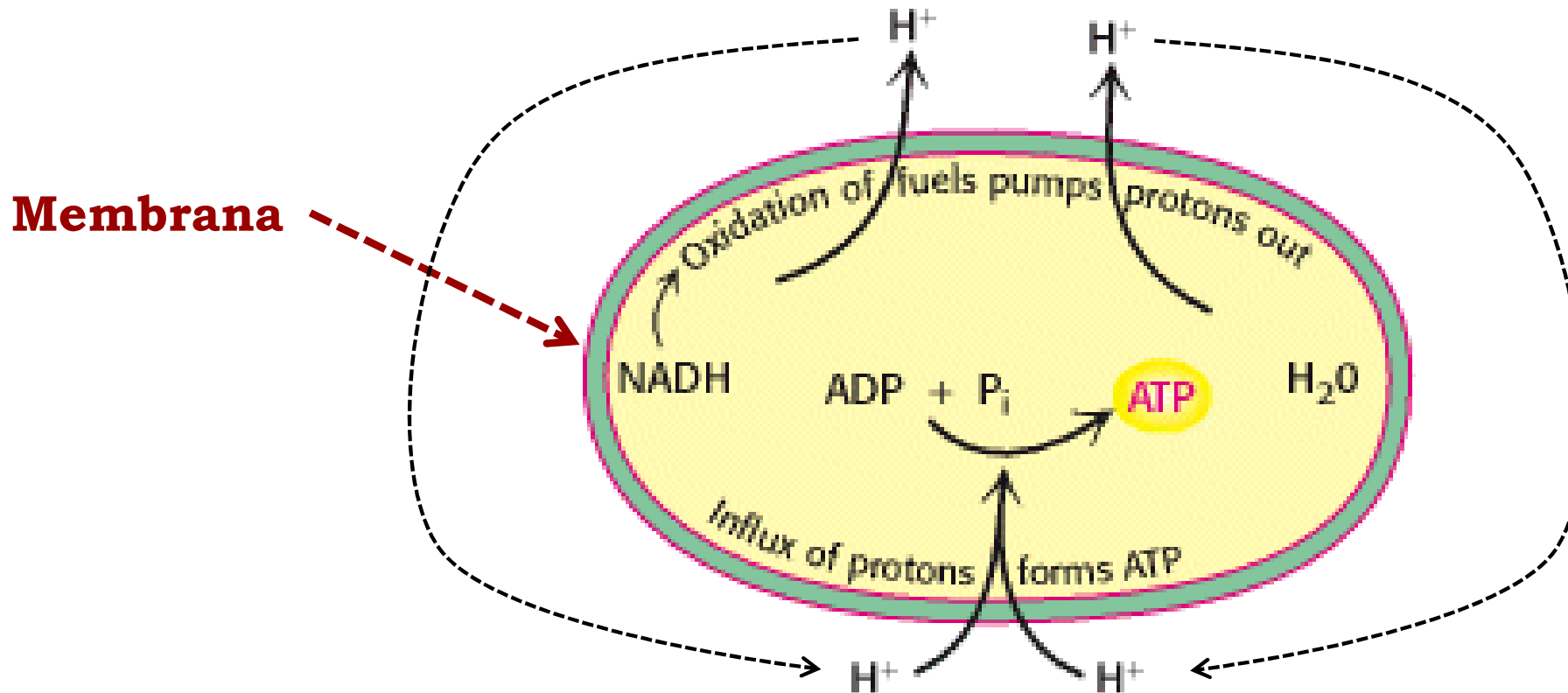
Síntese de ATP

→ Pequena parte do ATP é obtido a partir da “fosforilação ao nível do substrato”

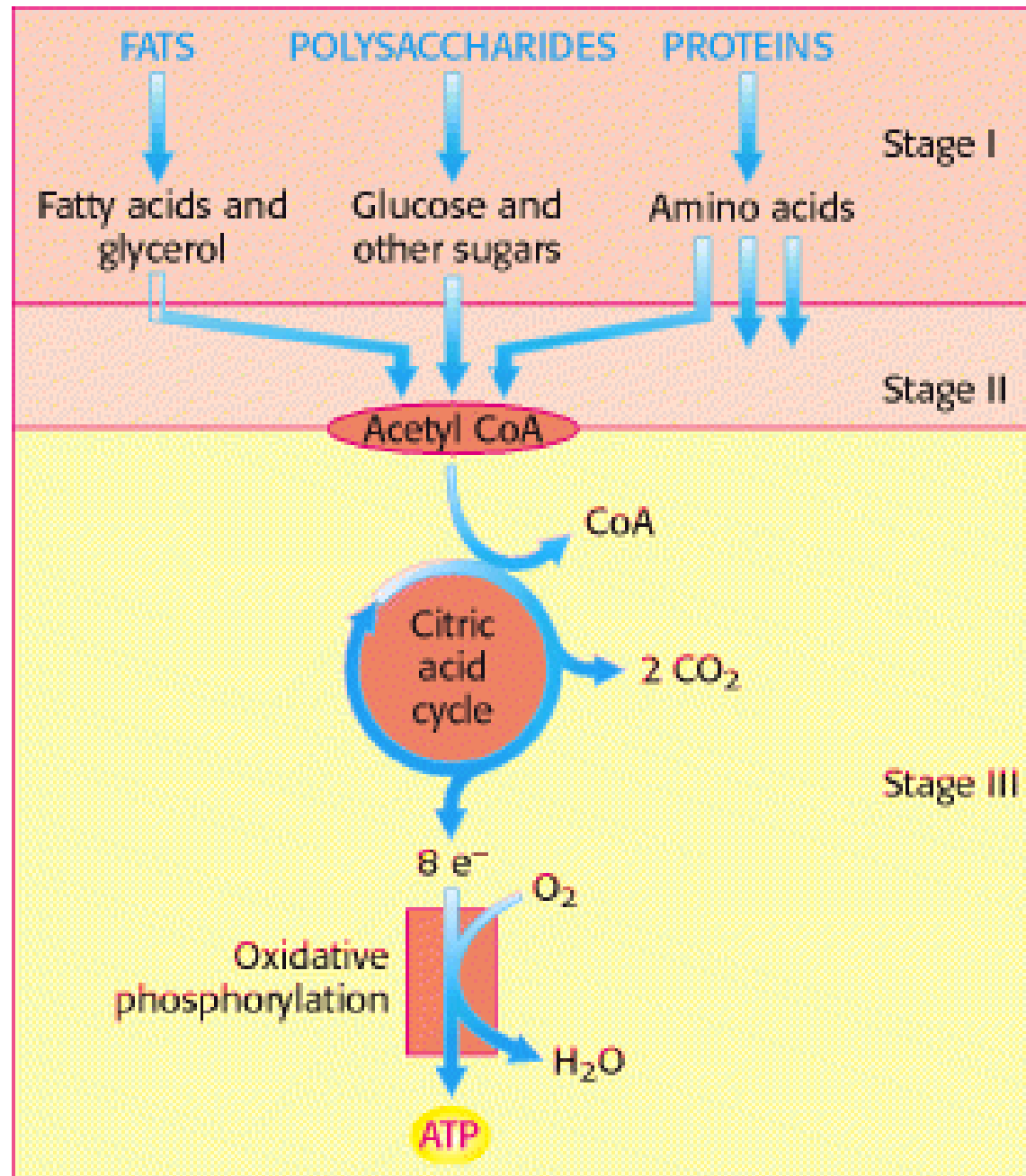
- Anaeróbica

→ Maior parte é formada por uma **BOMBA DE PRÓTONS** movida por um gradiente de concentração

- Aeróbica



Extração de Energia dos alimentos



→ Realizada em três estágios

Estágio I: Degradação de macromoléculas - digestão

Estágio II: Simplificação a compostos comuns - Acetil-CoA (maioria)

Estágio III: Oxidação final da Acetil-CoA nas vias finais e extração de Energia

Temas Recorrentes do Metabolismo

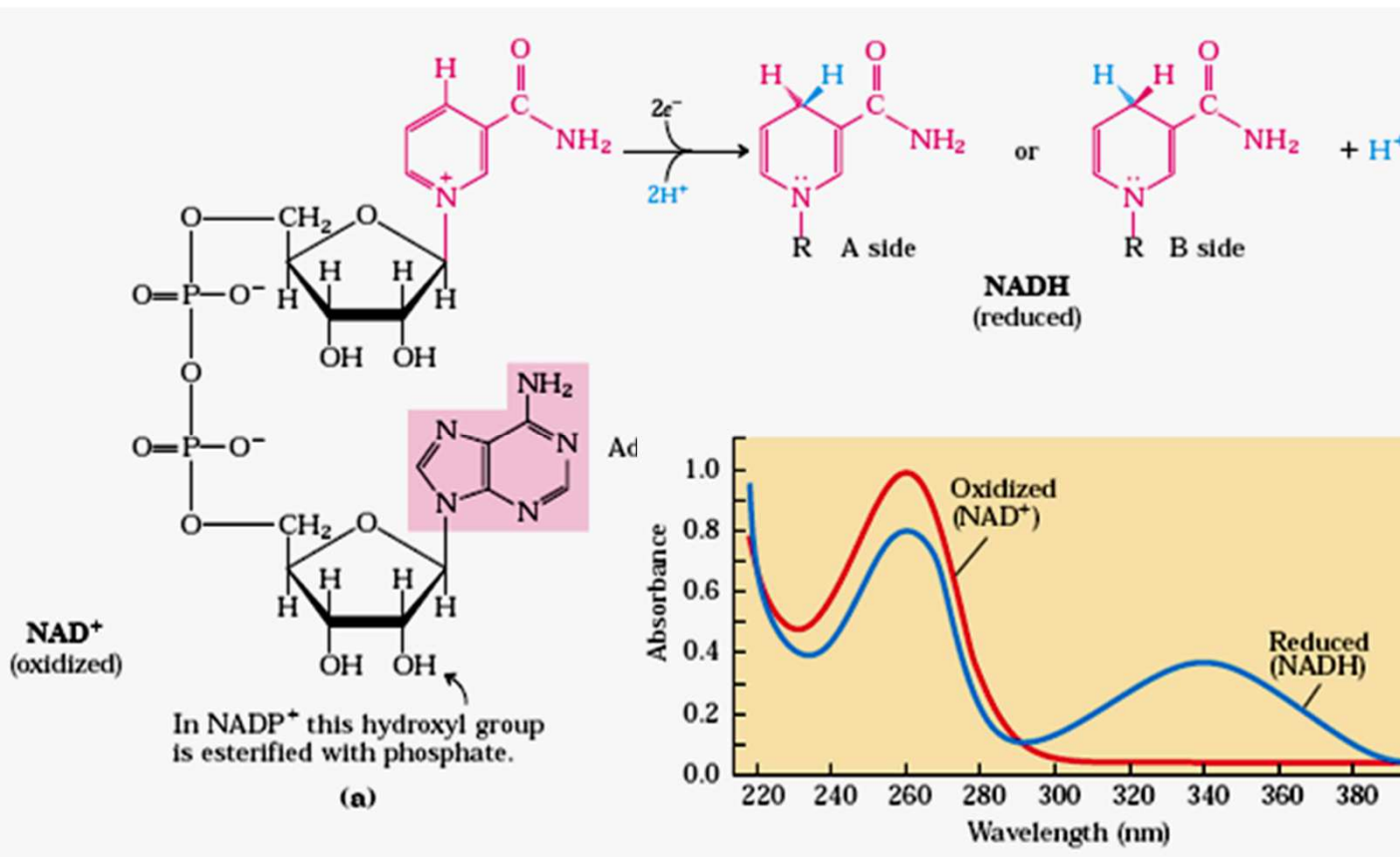
→ Apesar do alto número de reações e enzimas: O METABOLISMO É REPETITIVO

Os Carreadores Ativados: Coenzimas

→ Facilita a compreensão da complexidade, na execução das tarefas e em economia

1) Existem carreadores ativados de Elétrons para reações de Oxidantes

→ Nicotinamida adenina dinucleotídeo



- Derivada da Niacina

- Transporta íon Hidreto - H⁻

- Forma Oxidada = NAD⁺

- Forma reduzida = NADH

Os Carreadores: coenzimas

1) Existem carreadores ativados de Elétrons para reações Oxidantes

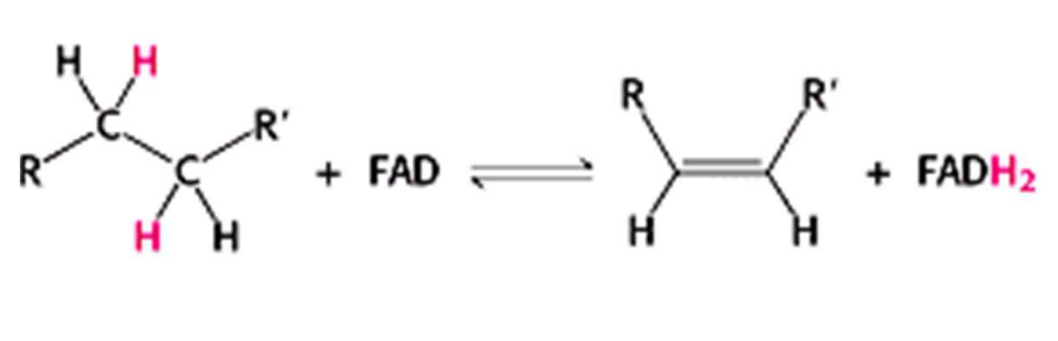
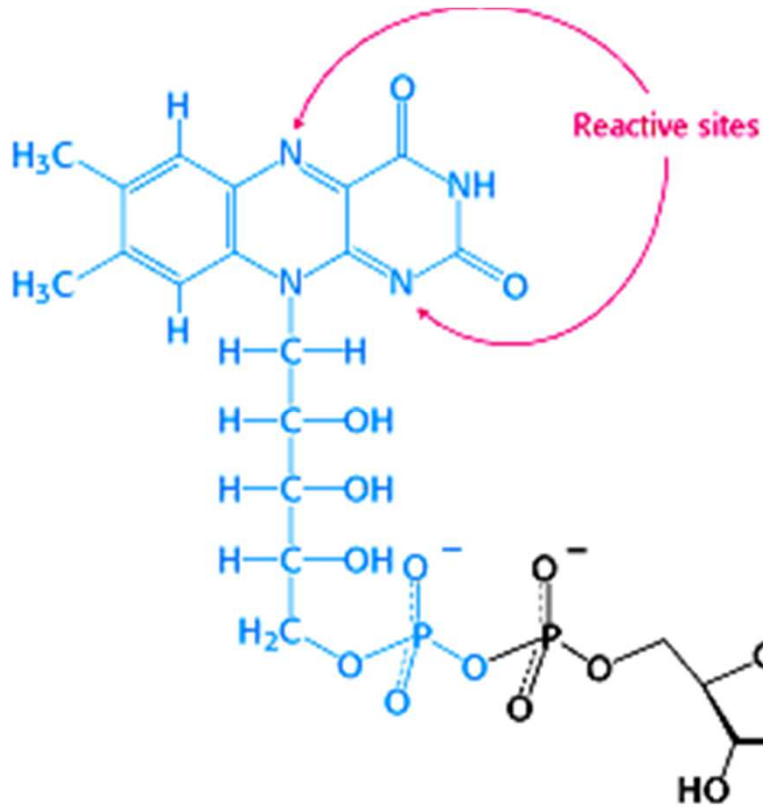
→ Flavina Adenina Nucleotídeo

→ Flavina Mononucleotídeo – FMN (em azul)

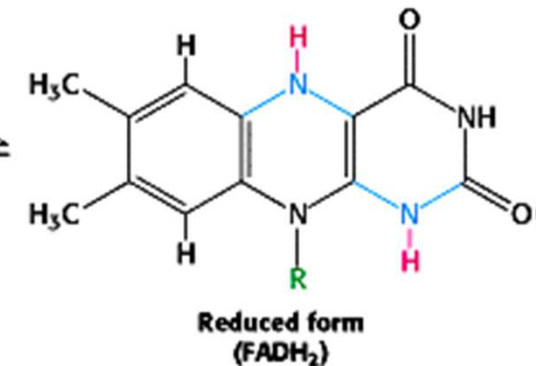
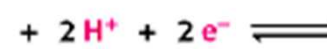
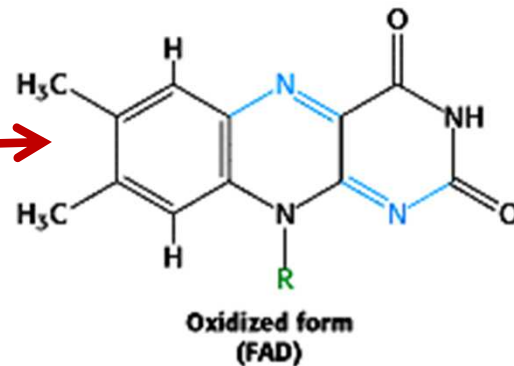
- Forma oxidada: FAD

- Forma reduzida: FADH₂

- O₂ é o receptor final de elétrons



Anel iso-aloxazina

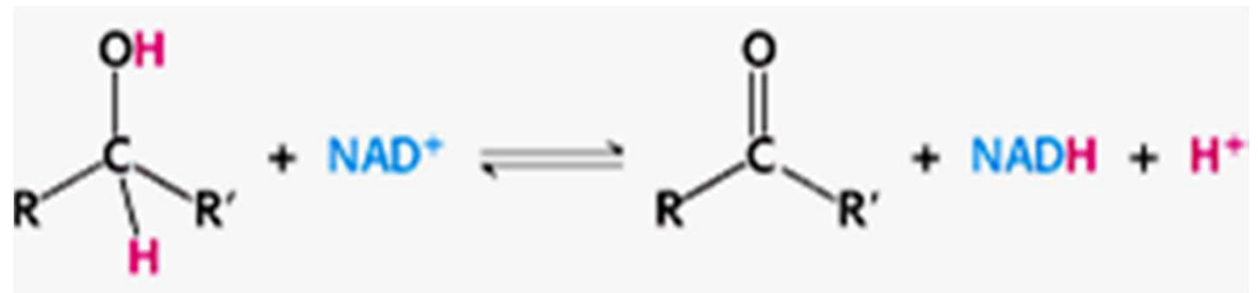
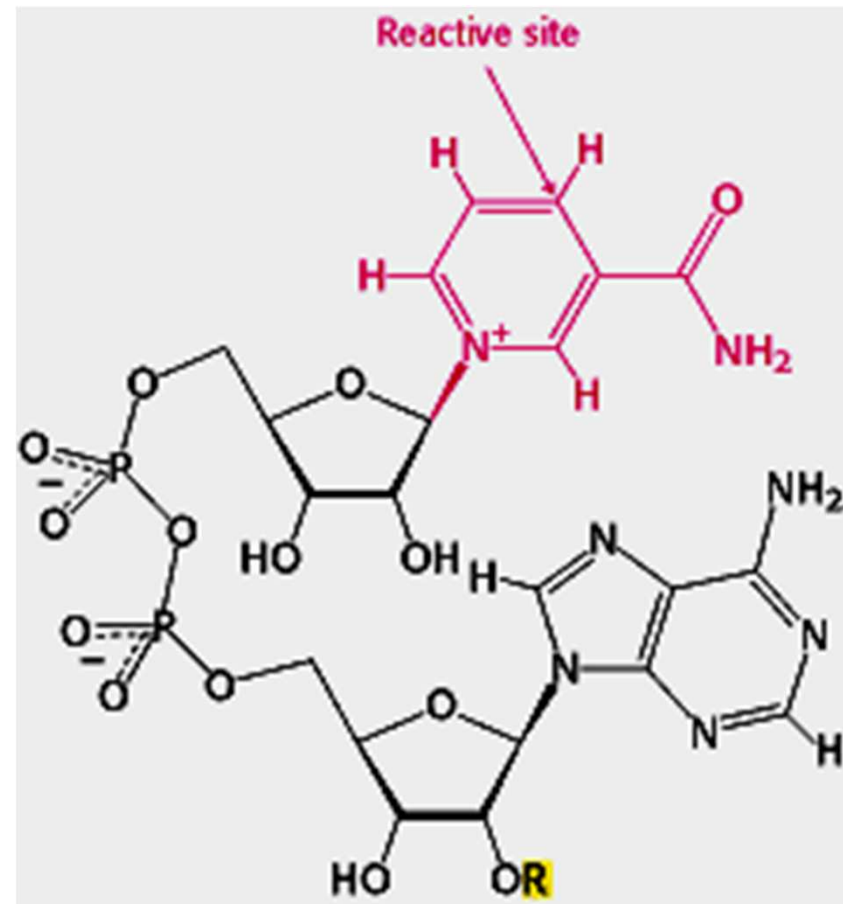


Os Carreadores: coenzimas

2) Existem carreadores ativados de Elétrons para reações Biosintética Redutoras

→ Nicotinamida adenina dinucleotídeo Fosfato: NADPH

- Derivada da Niacina
- Transporta íon Hidreto – H⁻
- Forma Oxidada = NADP⁺
- Forma reduzida = NADPH
- Localizado preferencialmente no citoplasma
- O Pi é uma etiqueta e marca para biossíntese
- NADPH é formado na via das pentoses



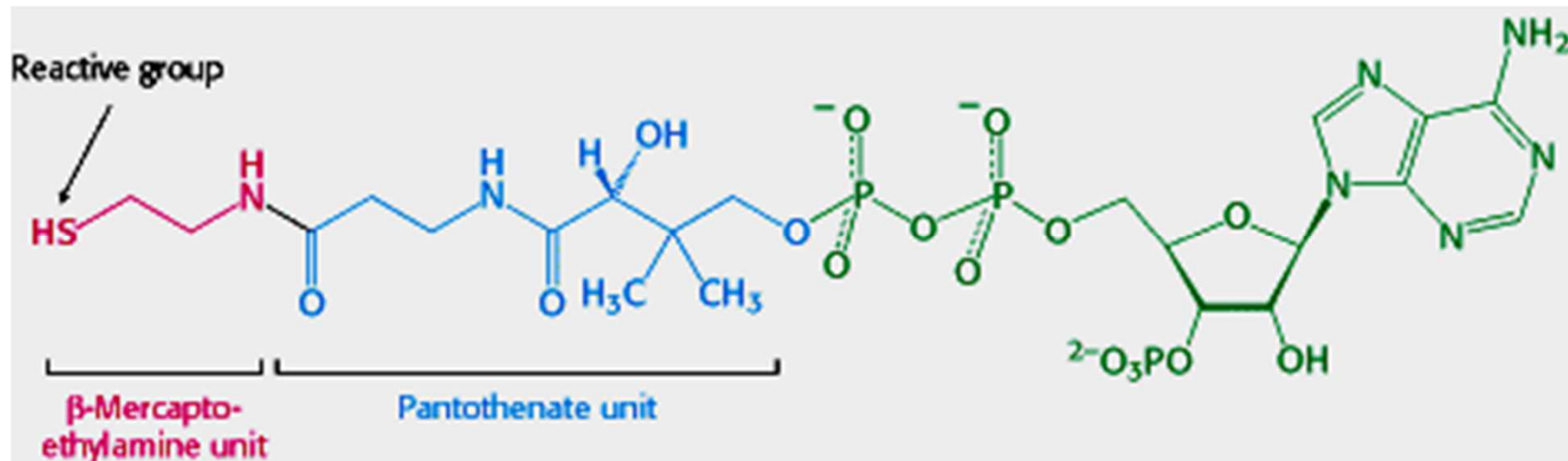
R = H ou Pi

Os Carreadores: coenzimas

3) Existe um carreador ativado de fragmentos de 2 Carbonos

→ Coenzima A - CoA

- Desempenha papel central no metabolismo
- Transporta unidades de acilas
- No catabolismo: oxidação de glicose, de ácidos graxos e de AA
- No Anabolismo: biossíntese de ácidos graxos
- Grupo funcional: Sulfidrila
- Ligação Tioéster → hidrólise mostra $\Delta G^{0'} = -7,5 \text{ kcal/mol}$
- Reação lenta na ausência de catalisador



Os Carreadores Ativados

Número reduzido de carreadores unifica o Metabolismo perante a temas comuns: Reações

Principais carreadores ativados universais

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

As Reações Recorrentes do Metabolismo

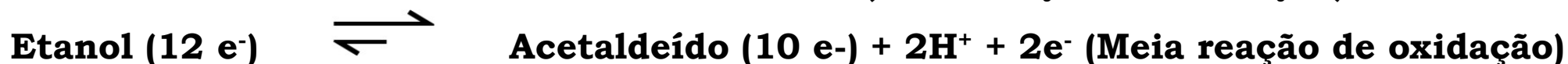
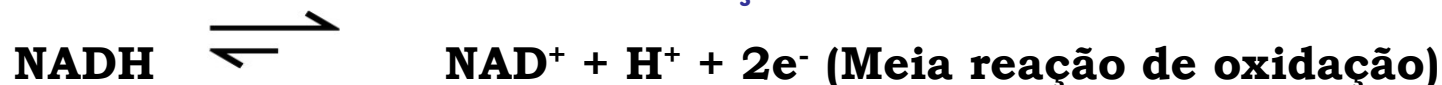
As reações químicas que ocorrem no metabolismo são repetitivas

1) Reações de Oxido redução (Óxido-redutases)

Oxidação: perda de e^- → doador de e^- → será oxidado (agente redutor)

Redução: ganho de e^- → acceptor de e^- → será reduzido (agente oxidante)

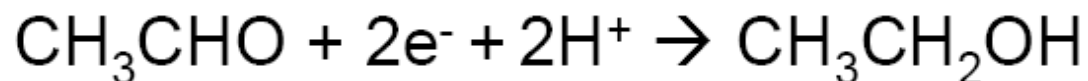
Reação



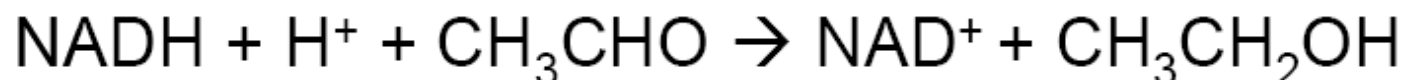
Na mistura destes reagentes, poderá ocorrer transferência de elétrons, produzindo etanol e NAD^+ devido à tendência termodinâmica do processo.



O NADH é oxidado



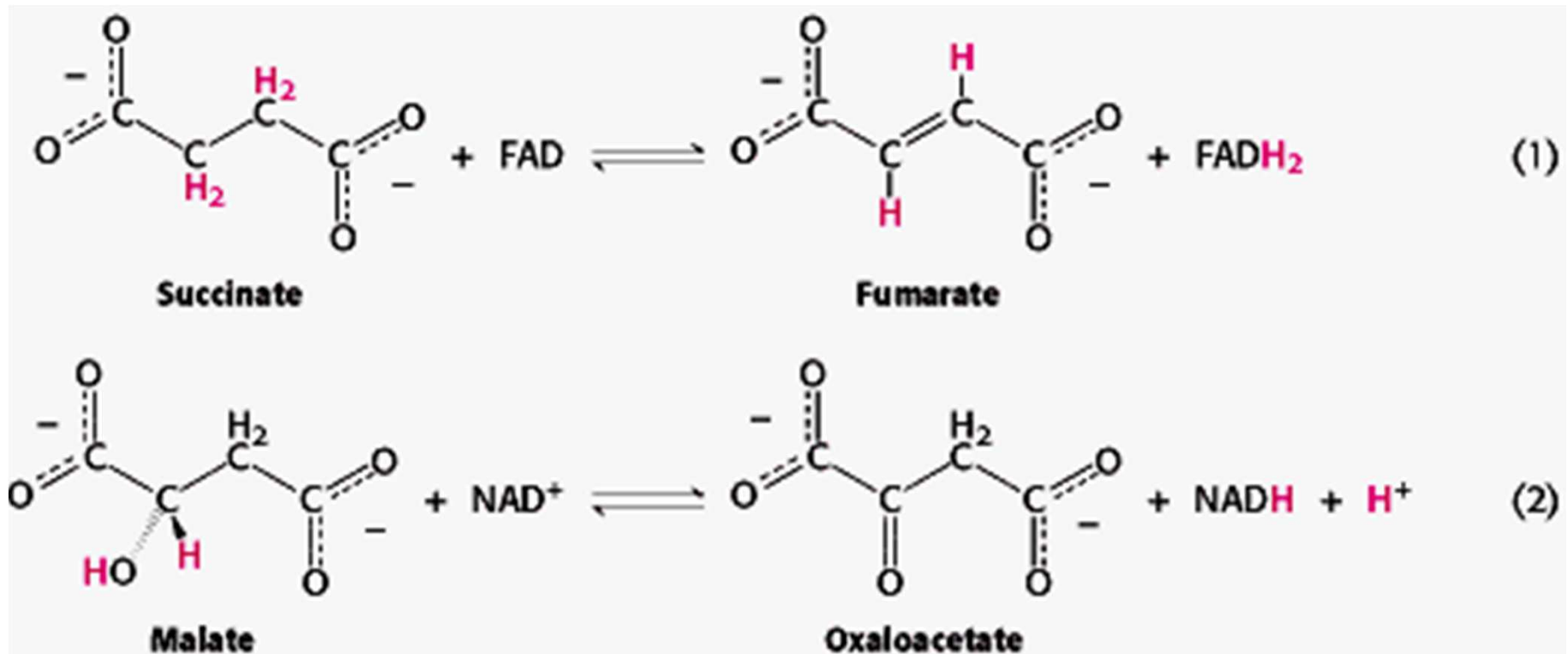
O acetaldeído é reduzido



As Reações Recorrentes do Metabolismo

1) Reações de Óxido redução (Óxido-redutases)

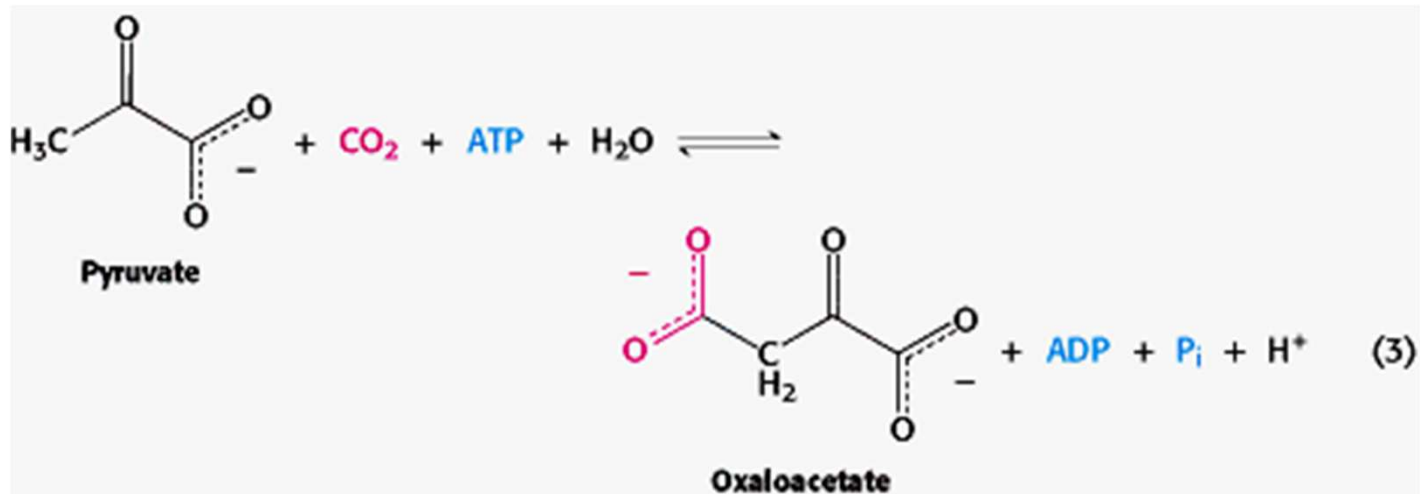
- Envolve retirada (ou doação) de elétrons dos metabólitos
- Participação direta dos carreadores de elétrons: NAD⁺, NADP⁺ e FAD



As Reações Recorrentes do Metabolismo

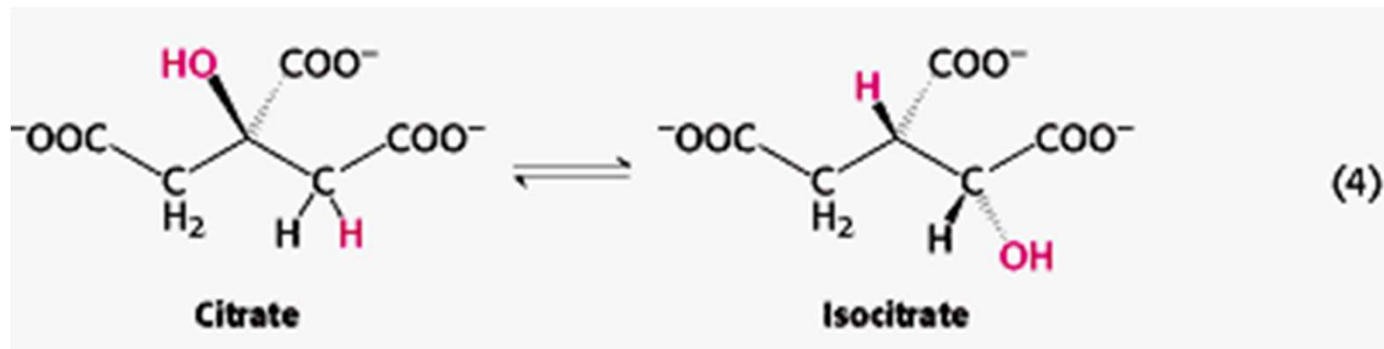
2) Reações de Ligação (Ligases)

- União de moléculas à custas da energia livre da clivagem de ATP



3) Reações de Isomerização (Isomerases)

- Reações de rearranjo molecular → Prepara a molécula para reações subsequentes



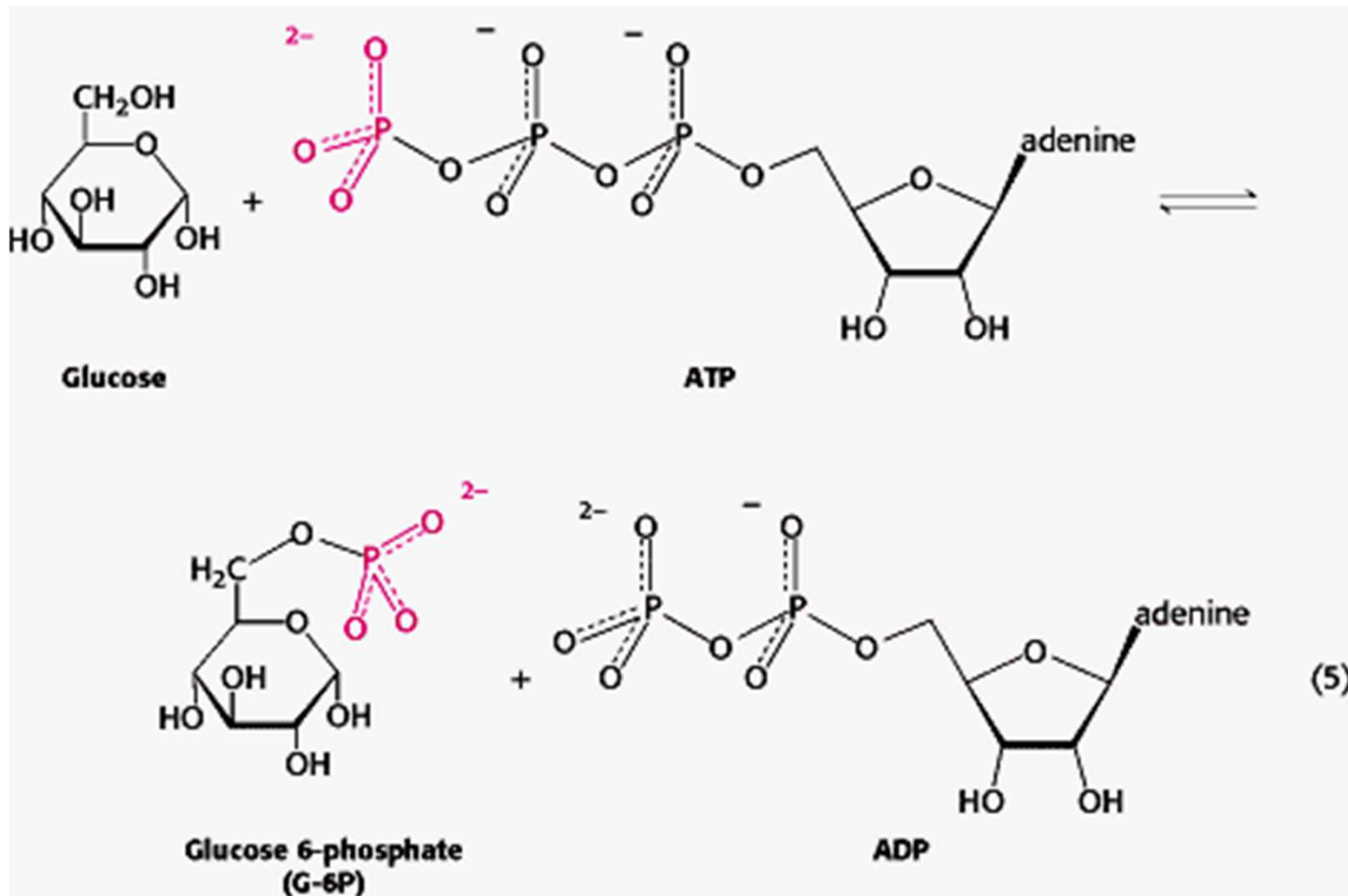
As Reações Recorrentes do Metabolismo

4) Reações de transferência (Transferases)

- Muito variáveis

- Grupo fosforila é transferido do ATP para outra molécula

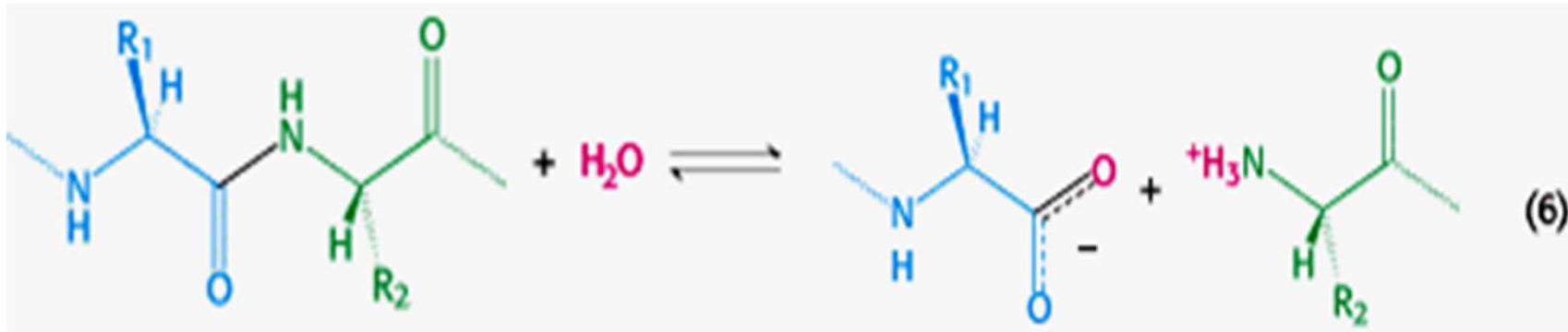
- Ativação de substrato



As Reações Recorrentes do Metabolismo

5) Reações de Hidrólise (Hidrolases)

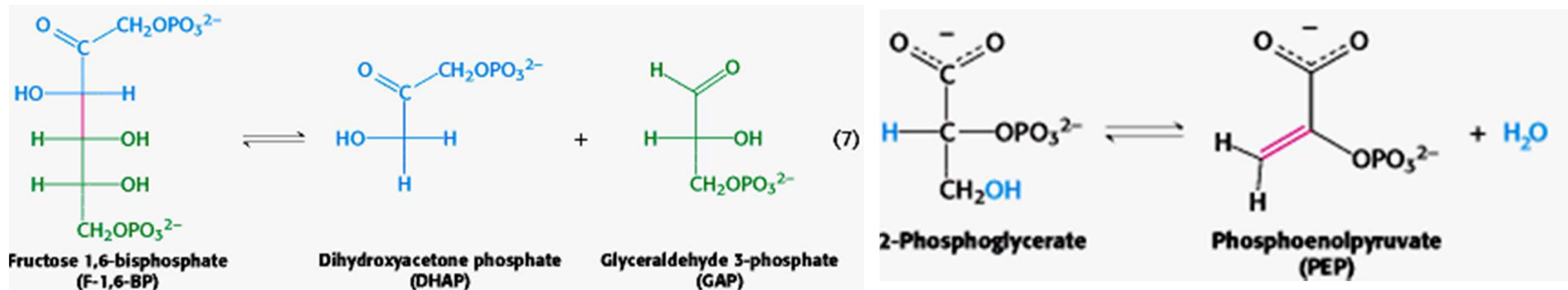
- A água quebra uma ligação → quebra de macromoléculas



6) Reações de formação ou quebra de Ligações duplas (Liasas)

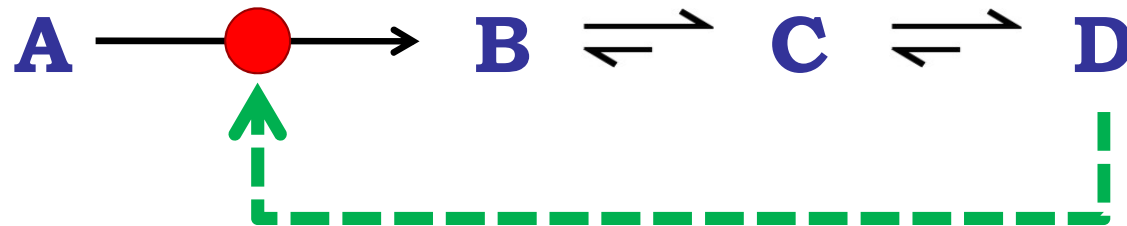
- Grupos funcionais podem ser adicionados a ligações duplas

- Grupos funcionais podem ser removidos formando ligações duplas

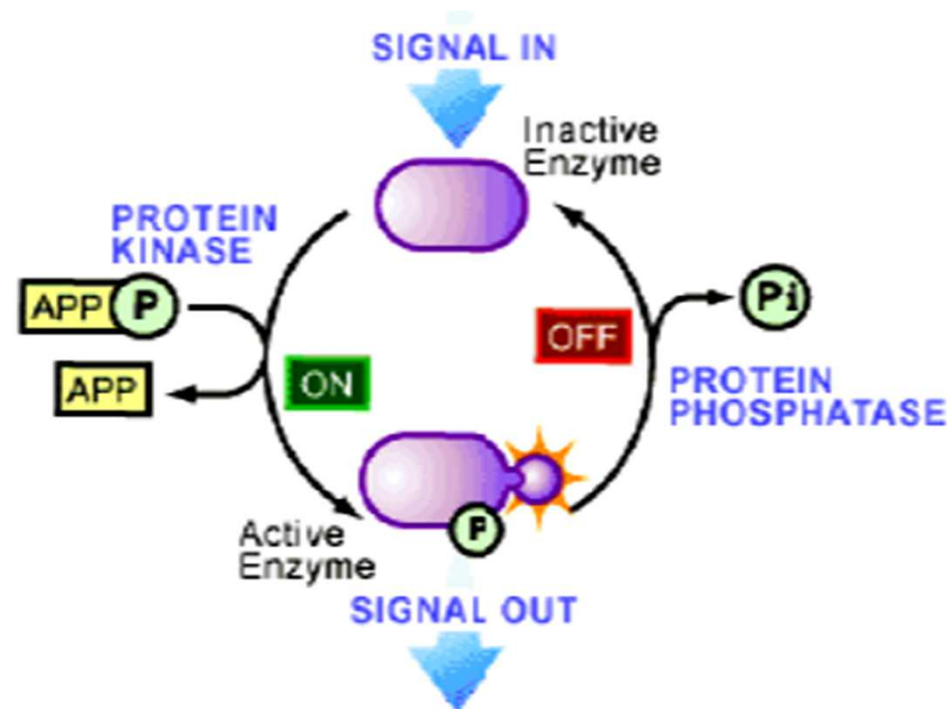


Controle do fluxo metabólico

1. Controle alostérico – regulação por retroalimentação

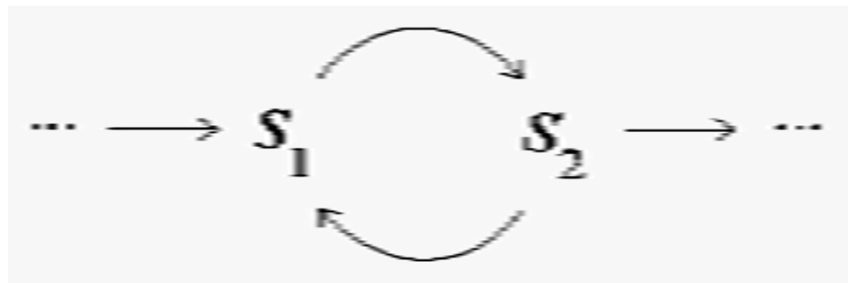


2. Modificações covalentes – inter-conversão enzimática



Controle do fluxo metabólico

3. Ciclos de substrato – duas reações opostas de não-equilíbrio e catalisadas por enzimas diferentes



4. Controle Genético – Síntese de proteínas em resposta às necessidades metabólicas → Efeito dos Hormônios

5. Status Energético – As vias metabólicas não controladas pela [ATP] e [ADP]

O Balanço energético é tamponado!!!

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

↑ Inibe vias Catabólicas

↓ Estimula vias Catabólicas