

VALTER T. MOTTA

BIOQUÍMICA BÁSICA

Introdução ao Metabolismo

4

Introdução ao Metabolismo

Objetivos

1. Aplicar as leis da termodinâmica às reações bioquímicas.
2. Conceituar entalpia, entropia e energia livre.
3. Identificar o sentido de uma reação enzimática em função do valor da energia livre padrão ou da constante de equilíbrio químico.
4. Descrever as reações acopladas.
5. Conceituar os compostos ricos em energia.
6. Descrever as propriedades do ATP e seu papel no metabolismo.
7. Interrelacionar o anabolismo e catabolismo.
8. Discutir as estratégias intracelulares de regulação do metabolismo.
9. Discutir o controle extracelular do metabolismo em relação a influência hormonal sobre o metabolismo celular.
10. Discutir a produção e o papel dos segundos mensageiros na transdução de sinal.
11. Discutir o mecanismo de ação dos hormônios hidrofóbicos.

Os processos físicos e químicos realizados pelas células vivas envolvem a extração, a canalização e o consumo de energia. Os mamíferos empregam energia química extraída das moléculas de nutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos não-esteróides) para realizar suas funções. Os processos químicos celulares são organizados em forma de uma rede de reações enzimáticas interligadas, nas quais, as biomoléculas são quebradas e sintetizadas com a geração e gasto de energia, respectivamente. Estão relacionadas com:

- A energia liberada nos processos de quebra de moléculas nutrientes orgânicos é conservada na forma de ATP (trifosfato de adenosina) e NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato).

Quadro 4.1 Fotossíntese

Os processos fotossintéticos utilizam a energia luminosa captada por moléculas de clorofila para sintetizar carboidratos a partir do dióxido de carbono e água. A clorofila e outros pigmentos das plantas absorvem *fótons* de limitados comprimentos de onda. Quando um fóton é absorvido pela clorofila, os elétrons passam por uma série de transportadores que promovem a sua excitação. A energia dos elétrons excitados é transformada em energia química armazenada nas moléculas de ATP e NADPH formados nas reações de luz da fotossíntese. O ATP e o NADH reduzem então o CO₂ e o convertem a *3-fosfoglicerato* por uma série de reações “no escuro” (ciclo de Calvin). Formam-se hexoses a partir do 3-fosfoglicerato. As hexoses são armazenadas nos vegetais em duas formas principais: *amido* e *sacarose* (açúcar de mesa).

A relação matemática entre o comprimento de onda (λ), frequência da radiação (ν) e energia dos fótons, E , é

$$E = hc/\lambda = h\nu$$

onde h é a constante de Planck ($6,63 \times 10^{-34}$ J·s) e c é a velocidade da luz no vácuo ($2,998 \times 10^8$ m·s⁻¹). As plantas utilizam a energia do sol para transformar o dióxido de carbono e água em glicose (C₆H₁₂O₆), oxigênio e calor. A energia química é armazenada na forma de ligações, por exemplo, as ligações glicosídicas $\beta(1 \rightarrow 4)$ entre os monômeros de glicose na celulose e nas ligações entre os átomos da própria glicose.

- Biossíntese de macromoléculas a partir de precursores mais simples (unidades monoméricas). Ácidos nucleicos, proteínas, lipídeos e polissacarídeos são sintetizados a partir de nucleotídeos, aminoácidos, ácidos graxos e monossacarídeos, respectivamente.
- Transporte ativo de moléculas e íons através das membranas em direção contrária a gradientes de concentrações.
- Movimento de células ou de suas partes componentes.

A demanda por energia e a formação de biomoléculas variam conforme a natureza do organismo, do tipo de célula, do interior da célula, de seu estado nutricional e de seu estágio de desenvolvimento. A atividade metabólica celular é regulada de tal modo que as concentrações dos compostos-chave são mantidas dentro de estreitos limites. Em células saudáveis, a biossíntese restaura, em velocidade apropriada, os compostos consumidos. O balanço é atingido pela síntese de enzimas necessárias para a via ou, de modo mais imediato, pela regulação da atividade das enzimas já existentes.

4.1 Ciclo do carbono

A fonte primária de energia empregada pelos seres vivos é a fusão termonuclear dos átomos de hidrogênio para formar hélio que ocorre na superfície solar de acordo com a equação: $4\text{H} \rightarrow 1\text{He} + 2$ positrons + energia. (Um positron é uma partícula com a mesma massa de um elétron, mas com carga positiva). A energia radiante da luz solar (radiação eletromagnética) é transportada para a Terra e convertida em energia química por organismos *fotoautotróficos* (plantas verdes e certos microorganismos) através da fotossíntese. A energia química é armazenada na forma de compostos ricos em energia como carboidratos que são sintetizados pela transferência de elétrons da molécula de água para o CO₂. Durante o processo, a maioria dos organismos fotossintéticos libera O₂ na atmosfera.

Os organismos *heterotróficos*, grupo que inclui os animais, diretamente ou indiretamente, obtém todo o material estrutural e a

energia a partir de compostos orgânicos produzidos pelos fotoautotróficos. Os produtos da fotossíntese são vitais para os organismos aeróbicos que não contêm o aparato molecular para a transformação de energia da luz solar. Esses organismos obtêm energia por meio da oxidação de compostos orgânicos (carboidratos, lipídeos e proteínas) e produzem, entre outros compostos, o CO_2 que retorna à atmosfera para ser, subseqüentemente, utilizado na fotossíntese. Esse ciclo de eventos é denominado *ciclo do carbono*.

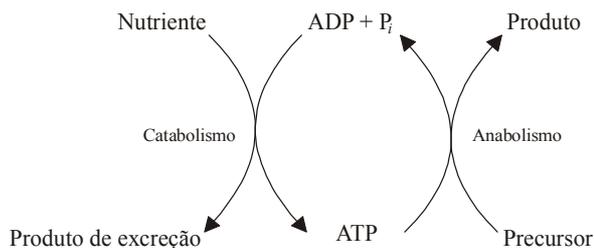
4.2 Vias metabólicas

As características dos organismos vivos – sua organização complexa e sua capacidade de crescimento e reprodução – são resultantes de processos bioquímicos coordenados. O *metabolismo* é a soma de todas as transformações químicas que ocorrem nos organismos vivos. São milhares de reações bioquímicas catalisadas por enzimas. As funções básicas do metabolismo celular são: (1) obtenção e utilização de energia, (2) síntese de moléculas estruturais e funcionais, (3) crescimento e desenvolvimento celular e (4) remoção de produtos de excreção.

Conforme os princípios termodinâmicos, o metabolismo é dividido em duas partes:

1. Anabolismo. São os processos biossintéticos a partir de moléculas precursoras simples e pequenas. As vias anabólicas são processos endergônicos e redutivos que necessitam de fornecimento de energia.

2. Catabolismo. São os processos de degradação das moléculas orgânicas nutrientes e dos constituintes celulares que são convertidos em produtos mais simples com a liberação de energia. As vias catabólicas são processos exergônicos e oxidativos.



O catabolismo ocorre em três estágios:

- *Primeiro estágio:* as moléculas nutrientes complexas (proteínas, carboidratos e lipídeos não-esteróides) são quebradas em unidades menores: aminoácidos, monossacarídeos e ácidos graxos mais glicerol, respectivamente.
- *Segundo estágio:* os produtos do primeiro estágio são transformados em unidades simples como a acetil-CoA (acetil coenzima A) que exerce papel central no metabolismo.
- *Terceiro estágio:* a acetil-CoA é oxidada no ciclo do ácido cítrico a CO_2 enquanto as coenzimas NAD^+ e FAD são reduzidas por

quatro pares de elétrons para formar três NADH e um FADH₂. As coenzimas reduzidas transferem seus elétrons para o O₂ através da cadeia mitocondrial transportadora de elétrons, produzindo H₂O e ATP em um processo denominado *fosforilação oxidativa*.

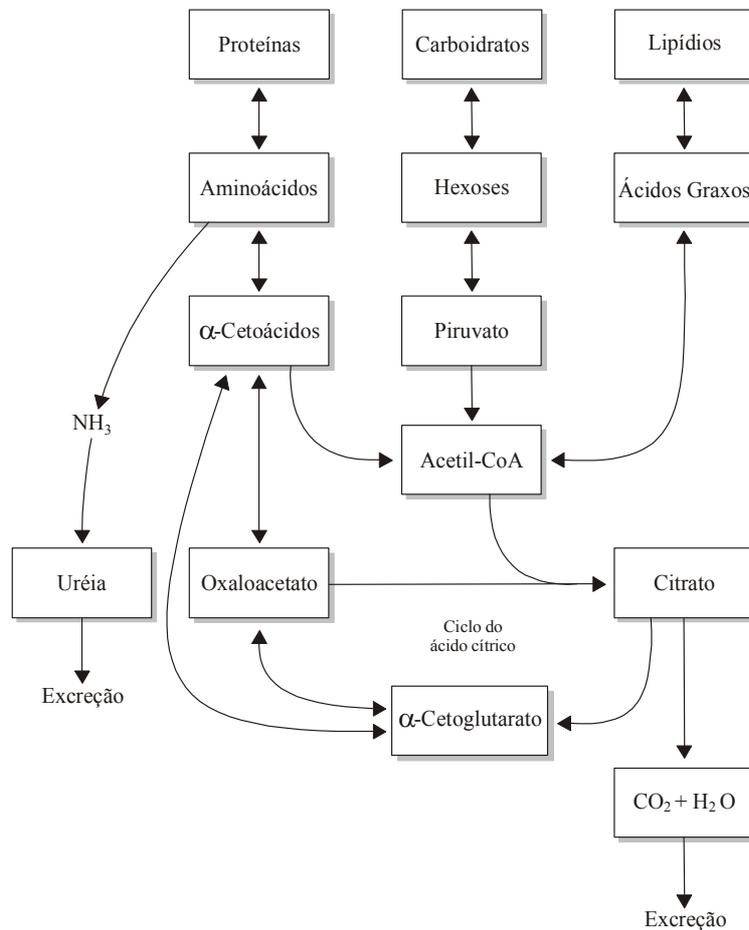


Figura 4.1

Visão geral do catabolismo. Aminoácidos, hexoses e ácidos graxos são formados pela hidrólise enzimática de seus respectivos polímeros (proteínas, carboidratos e lipídeos). Os monômeros são desdobrados em intermediários de dois e três carbonos, como o acetil-CoA e o piruvato que, por sua vez, também são precursores de outros compostos biológicos. A completa degradação dessas moléculas produzem NH₃, CO₂, e H₂O.

A energia livre liberada nas reações catabólicas (exergônicas) é utilizada para realizar processos anabólicos (endergônicos). O catabolismo e o anabolismo estão freqüentemente acoplados por meio do ATP (trifosfato de adenosina) e NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, forma reduzida). O ATP é o doador de energia livre para os processos endergônicos. O NADPH é o principal doador de elétrons nas biossínteses redutoras.

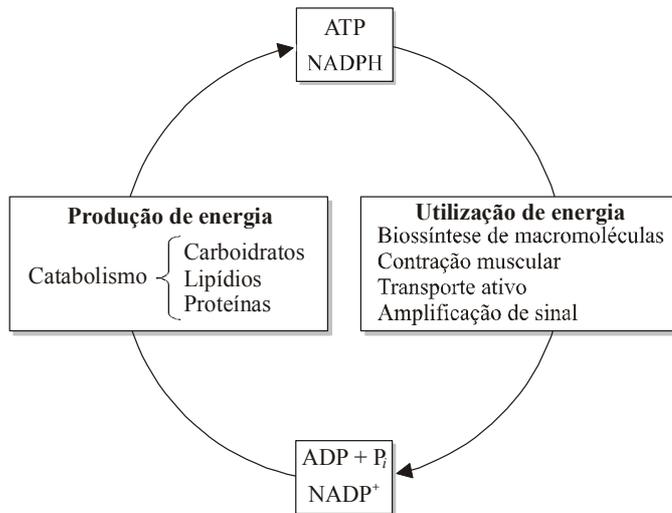


Figura 4.2

Relação entre a produção de energia e a utilização de energia. ATP (trifosfato de adenosina), NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, forma reduzida).

A capacidade dos organismos vivos em regular os processos metabólicos, apesar da variabilidade do meio interno e externo é chamada *homeostase*.

4.3 Termodinâmica e metabolismo

O estudo dos efeitos da energia que acompanham as mudanças físicas e químicas sobre a matéria é conhecido como *termodinâmica*. As leis da termodinâmica são usadas para avaliar o fluxo e o intercâmbio de matéria e energia. A *bioenergética*, um ramo da termodinâmica, é o estudo de como as reações metabólicas produzem e utilizam energia nos seres vivos e é especialmente útil na determinação da direção e da extensão de cada reação bioquímica. As reações são afetadas por três fatores. Dois deles, a *entalpia* (conteúdo em calor total) e a *entropia* (medida da desordem), estão relacionados com a primeira e segunda lei da termodinâmica, respectivamente. O terceiro fator, chamado *energia livre* (energia capaz de realizar trabalho útil), é derivada da relação matemática entre entalpia e entropia.

As células dos organismos vivos operam como sistemas *isotérmicos* (funcionam à temperatura constante) que trocam energia e matéria com o ambiente. Em termodinâmica, um *sistema* é tudo que está dentro de uma região definida no espaço (exemplo, um organismo). A matéria no restante do universo é chamada de *meio circundante*, *circunvizinhança* ou *ambiente*. Os organismos vivos são sistemas abertos que jamais estão em equilíbrio com o meio ambiente.

Quadro 4.2 Sistema e meio circundante

Os princípios de termodinâmica estão baseados no conceito de um sistema e seu meio circundante. O sistema pode ser uma reação química, uma célula ou um organismo para os quais os meios circundantes são o solvente da reação, o líquido extracelular (ou matriz) ou o meio ambiente no qual o organismo sobrevive, respectivamente. Trocas de energia e/ou matéria entre o sistema e o meio circundante depende se o sistema é *fechado*, *isolado* ou *aberto*. Em um sistema fechado, não há troca de matéria ou energia entre o sistema e o meio circundante.

No sistema isolado, somente energia pode ser trocada entre o sistema e o meio circundante. No sistema aberto, ocorre troca de matéria e energia com o meio circundante e mas nunca está em equilíbrio com o mesmo.

Os organismos vivos trocam matéria (ex.: dióxido de carbono e oxigênio) e energia (derivada do metabolismo na forma de calor) com seu meio circundante. As células vivas e os organismos são exemplos de sistemas abertos.

As leis da termodinâmica descrevem as transformações de energia. As duas primeiras são especialmente úteis na investigação das mudanças nos sistemas vivos.

1. Primeira lei da termodinâmica. *Em qualquer mudança física ou química, a quantidade de energia total do sistema e seu meio circundante permanece constante.* Esta lei estipula que a energia pode ser convertida de uma forma para outra, mas não pode ser criada nem destruída. As células são capazes de interconverter energia química, eletromagnética, mecânica e osmótica com grande eficiência. Por exemplo, no músculo esquelético, a energia química do ATP é convertida em energia mecânica durante o processo de contração muscular. É importante reconhecer que a *troca de energia de um sistema depende somente dos estado inicial e final e não do mecanismo da equação.*

2. Segunda lei da termodinâmica. Para formular a segunda lei é necessário definir o termo entropia (do grego, *en*, dentro de + *trope*, curva). A entropia (S) é a medida ou indicador do grau de desordem ou casualidade de um sistema, ou a energia de um sistema que não pode ser utilizada para realizar trabalho útil. A entropia é definida em termos de número de arranjos possíveis nas moléculas. A equação para a entropia é

$$S = k_B \ln W$$

Em que k_B é a constante de Boltzmann ($1,381 \times 10^{-23} \text{ mol}^{-1}$), \ln é o logaritmo natural e W o número de arranjos na molécula. A S (entropia) é dada em $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$.

De acordo com a segunda lei, *as reações espontâneas tendem a progredir em direção ao equilíbrio.* Ao atingir o equilíbrio, a desordem (entropia) é a máxima possível sob as condições existentes. A menos que o processo receba energia adicional de uma fonte externa ao sistema, não ocorrerá nenhuma outra mudança espontaneamente.

A. Energia livre

Os organismos vivos necessitam de contínuo aporte de energia livre para três processos principais: (1) realização de trabalho mecânico na contração muscular e outros movimentos celulares, (2) transporte ativo de moléculas e íons e (3) síntese de macromoléculas e outras biomoléculas a partir de precursores simples.

A energia livre de Gibbs (G) de um sistema é a parte da energia total do sistema que está disponível para realizar trabalho útil, sob temperatura e pressão constantes. A variação de energia livre de Gibbs (ΔG) nas condições existentes nos sistemas biológicos é descrita quantitativamente pela equação:

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

onde ΔG é a variação de energia livre de Gibbs que ocorre enquanto o sistema se desloca de seu estado inicial para o equilíbrio, sob temperatura e pressão constantes, ΔH é a variação de entalpia ou do conteúdo em calor do sistema reagente, T a temperatura absoluta e ΔS a variação de entropia do sistema reagente. As unidades de ΔG e ΔH são joules·mol⁻¹ ou calorias mol⁻¹ (uma caloria é igual a 4,184 J). As variações da energia livre são acompanhadas pelas concomitantes modificações da entalpia e entropia.

Para a maioria dos casos, o valor de ΔG é obtido medindo-se a variação de energia livre dos estados inicial e final do processo:

$$\Delta G = G_{(\text{produtos})} - G_{(\text{reagentes})}$$

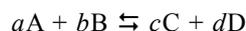
O mecanismo de reação não afeta a ΔG , ou seja, a variação de energia independe da via pela qual ocorre a transformação. *A velocidade de uma reação depende do mecanismo da reação e está relacionada com a energia livre de ativação (ΔG^\ddagger) e não com a variação de energia livre (ΔG).* Ou seja, a ΔG não fornece informações sobre a velocidade da reação.

A variação de energia livre (ΔG) de um processo pode ser positiva, negativa ou zero e indica a direção ou espontaneidade da reação:

- *Reações de equilíbrio.* Os processos que apresentam ΔG igual 0, ($\Delta G = 0$, $K_{\text{eq}} = 1,0$), não há fluxo em nenhuma direção de reação (as reações nos dois sentidos são iguais).
- *Reações exergônicas.* São os processos que apresentam ΔG negativo ($\Delta G < 0$, $K_{\text{eq}} > 1,0$) indicando que são energeticamente favoráveis e procederão *espontaneamente* até que o equilíbrio seja alcançado.
- *Reações endergônicas.* São os processos que apresentam ΔG positivo ($\Delta G > 0$, $K_{\text{eq}} < 1,0$) o que significa que há absorção de energia e são *não-espontâneos* (energeticamente não-favoráveis). O processo ocorrerá espontaneamente na direção inversa à escrita.

B. Relação da ΔG com a constante de equilíbrio

Para uma reação em equilíbrio químico, o processo atinge um ponto no qual, o sistema contém tanto produtos como reagentes. Assim, para a reação:



onde a , b , c e d são os números de moléculas de A, B, C e D que participam da reação. O composto A reage com B até que as quantidades específicas de C e D sejam formadas. Assim, as concentrações de A, B, C e D não mais se modificam, pois as

velocidades das reações em um ou outro sentido são exatamente iguais. As concentrações dos reagentes e produtos no equilíbrio nas reações reversíveis estão relacionadas pela *constante de equilíbrio*, K_{eq} :

$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

onde [A], [B], [C] e [D] são as concentrações molares dos componentes da reação no ponto de equilíbrio. A K_{eq} varia com a temperatura.

A variação na energia livre real, ΔG , de uma reação química em temperatura e pressão constantes está relacionada com a constante de equilíbrio dessa reação e, portanto, dependem das concentrações de reagentes e produtos:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

ΔG° é a *variação de energia livre padrão*, quando todos os reagentes e produtos da reação estão no estado-padrão: concentração inicial de 1,0 M, temperatura de 25°C e pressão de 1,0 atm. O R é a constante dos gases (8,315 J·mol⁻¹ K⁻¹), T é a temperatura absoluta em graus Kelvin (°C + 273) e \ln é o logaritmo natural. ΔG° é uma constante com valor característico e invariável para cada reação.

Como o valor de ΔG é zero, não existe variação líquida de energia e a expressão é reduzida

$$0 = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

A equação pode ser reescrita

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$$

O \ln pode ser convertido em \log na base 10, pela multiplicação por 2,3. Então

$$\Delta G^\circ = -2,3RT \log K_{eq}$$

Como a maioria das reações bioquímicas ocorre *in vivo* em pH ao redor de 7,0, a variação de energia livre padrão é designada $\Delta G^{\circ'}$ com a inclusão de apóstrofo e nomeada “linha”. A relação quantitativa entre $\Delta G^{\circ'}$ e a constante de equilíbrio a 25°C é apresentada na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Relação quantitativa entre os valores da constante de equilíbrio (K_{eq}) e as variações de energia livre padrão (ΔG°) em pH 7,0 e 25 °C'

K'_{eq}	ΔG° (kJ·mol ⁻¹)	Direção da reação
1000	-17,1	Ocorre de forma direta
100	-11,4	“
10	-5,7	“
1	0	Equilíbrio
0,1	+5,7	Ocorre de forma inversa
0,01	+11,4	“
0,001	+17,1	“

Quando os reagentes e produtos estão presentes em concentrações iniciais de 1,0 M cada um e temperatura de 37°C, o cálculo da energia livre padrão é dado por

$$\Delta G^{\circ} = -8,315 \times 310 \times 2,3 \log K'_{eq}$$

$$\Delta G^{\circ} = -5.925 \log K'_{eq}$$

A variação de energia livre real, ΔG , observada para uma dada reação química, é uma função das concentrações e da temperatura existentes durante a reação. A 37°C tem-se:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + 5.925 \log \frac{[\text{produtos}]}{[\text{reagentes}]}$$

Os [produtos] e [reagentes] referem-se às concentrações iniciais reais e não devem ser confundidas com as encontradas no equilíbrio ou em condições padrão.

Sob condições apropriadas, a reação pode ser espontânea ($\Delta G < 0$) mesmo quando a variação de energia livre padrão (ΔG°) é positiva. Por exemplo, se K' para a reação $S \rightleftharpoons P$ for 0,1, então ΔG° a 37 °C será +5.925 kJ mol⁻¹. Entretanto, a reação terá uma ΔG negativa se as concentrações iniciais de S e P forem 0,1 M e 0,001 M, respectivamente:

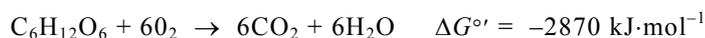
$$\Delta G = +5.925 + 2,3RT \log \frac{0,001}{0,1}$$

$$\Delta G = +5.925 + (5.925)(-2) = -5.925 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Portanto, o critério de espontaneidade para uma reação é ΔG , e não a ΔG° .

4.4 Compostos de “alta energia”

As células obtêm a energia necessária para a sua manutenção e crescimento pela degradação de vários nutrientes, tais como, glicose (carboidrato), aminoácidos (proteínas) e ácidos graxos (lipídeos não-esteróides). Por exemplo, a energia livre padrão liberada durante a oxidação da glicose até CO₂ e H₂O é:



Em condições aeróbicas, a energia liberada na reação acima é utilizada na síntese de, aproximadamente, 32 moléculas de ATP (trifosfato de adenosina) para cada molécula de glicose. O ATP é um carreador ou transportador de energia livre. Outros compostos fosforilados e tioésteres também têm grandes energias livre de hidrólise e, juntamente com o ATP, são denominados de *compostos de “alta energia”* (ou “ricos em energia”) (Tabela 4.1). Basicamente, a energia livre liberada pela degradação de nutrientes é convertida em compostos de “alta energia” cuja hidrólise liberam energia livre utilizadas pelas células para exercer suas funções.

Tabela 4.2 – Valores da energia livre padrão ($\Delta G^{\circ'}$) de hidrólise de alguns compostos de “alta energia”.

Composto	$\Delta G^{\circ'} (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$
Fosfoenolpiruvato	-61,9
Carbamoil–fosfato	-51,4
1,3–Difosfoglicerato	-49,3
Creatina–fosfato	-43,1
Acetil–fosfato	-42,2
Acetil–CoA	-31,4
ATP (\rightarrow ADP + P_i)	-30,5
ATP (\rightarrow AMP + PP_i)	-32,2
Glicose–1–fosfato	-20,9
Glicose–6–fosfato	-13,8

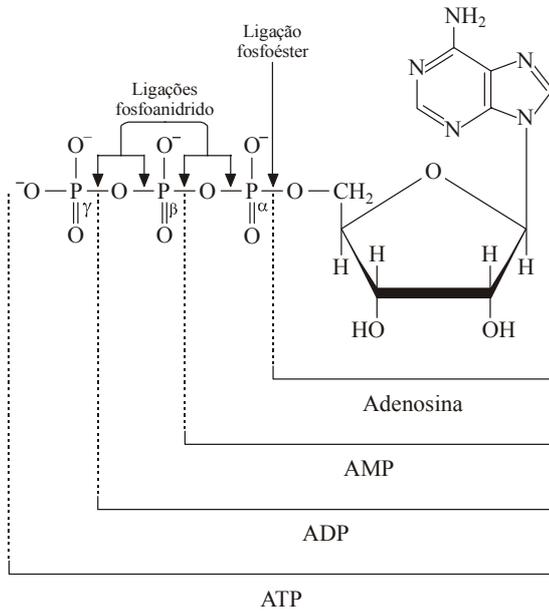
Os valores negativos de $\Delta G^{\circ'}$ da hidrólise dos compostos apresentados na Tabela 4.2 são denominados de *potencial de transferência de grupos fosfato* e são medidas da tendência dos grupos fosforilados em transferir seus grupos fosfato para a água. Por exemplo, o ATP tem um potencial de transferência de 30,5 comparados com 13,8 para a glicose–6–fosfato. Isso significa que a tendência do ATP em transferir um grupo fosfato é maior que o da glicose 6-fosfato.

Alguns autores representam as ligações de “alta energia” pelo til (~). Deve-se salientar, no entanto, que a energia não reside na ligação específica hidrolisada mas **resulta dos produtos de reação que têm menor conteúdo de energia livre que aquele dos reagentes.**

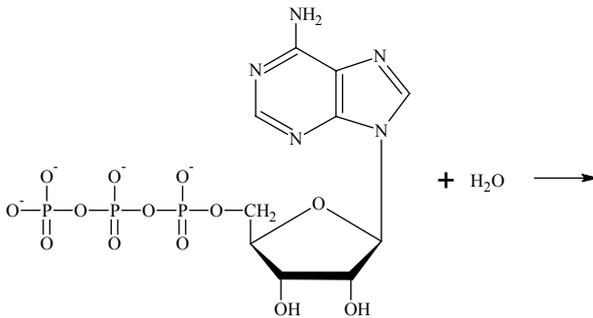
A. Trifosfato de adenosina (ATP)

A energia livre liberada pelas reações de degradação de moléculas combustíveis em processos exergônicos, é conservada na forma de intermediários de “alta energia”. O intermediário central de “alta energia” é a *trifosfato de adenosina* (ATP) cuja hidrólise exergônica impulsiona processos endergônicos.

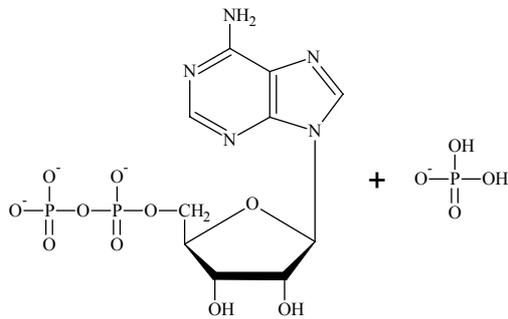
O ATP é um nucleotídeo formado por uma unidade de adenina, uma de ribose e três grupos fosfato seqüencialmente ligados por meio de uma ligação *fosfoéster* seguida de duas ligações *fosfoanidrido*. As formas ativas do ATP e ADP estão complexadas com o Mg^{2+} ou outros íons. Estrutura de ATP:



As ligações fosfoanidrido (fosfato–oxigênio) do ATP tem alta energia livre de hidrólise. Ocorrem dois tipos de clivagem do ATP: a ortofosfato ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$):

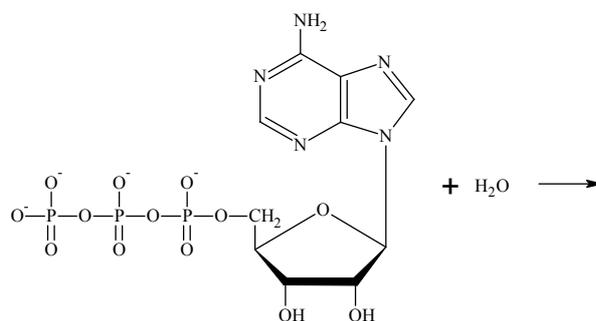


Trifosfato de adenosina (ATP)

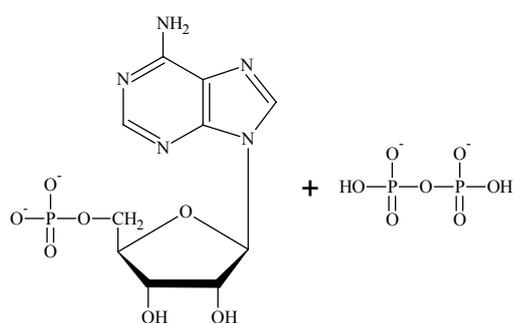


Difosfato de adenosina (ADP) Fosfato inorgânico (P_i)

e a pirofosfato ($\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i$):



Trifosfato de adenosina (ATP)

Adenosina monofosfato (AMP) Pirofosfato (PP_i)

O elevado potencial de transferência de grupos fosfato do ATP é explicada por várias razões:

- *Repulsões eletrostáticas mútuas.* Na faixa de pH fisiológico, o ATP tem 4 cargas negativas (o ADP tem 3) que se repelem vigorosamente. Por hidrólise, o ATP produz ADP e P_i que é mais estável pela redução da repulsão eletrostática em relação ao ATP. Os íons Mg²⁺ neutralizam parcialmente as cargas negativas do ATP tornando a sua hidrólise menos exergônica.
- *Estabilização por ressonância.* Os produtos de hidrólise do ATP – o ADP ou o AMP – são mais estáveis que o ATP pela capacidade de rapidamente oscilar entre diferentes estruturas. O ADP tem maior estabilidade por ressonância da ligação fosfoanidro que o ATP.
- *Energia de solvatação do anidrido fosfórico.* A menor energia de solvatação do anidrido fosfórico quando comparada aos seus produtos de hidrólise, fornece a força termodinâmica que impulsiona a sua hidrólise.

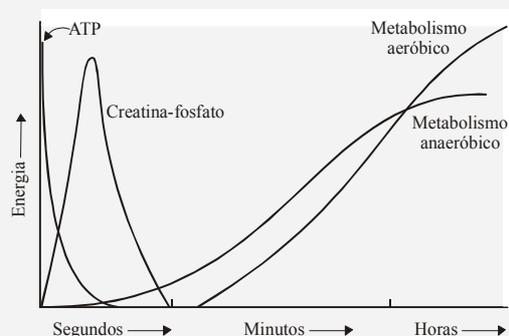
A variação de energia livre (ΔG°) de hidrólise do ATP a ADP e fosfato é $-30,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ em condições padrão (1,0 M para o ATP, ADP e P_i). Entretanto, intracelularmente, não são encontradas concentrações padrão e sim quantidades reais. Nessas condições, a variação de energia livre de hidrólise do ATP depende em parte da concentração dos reagentes e produtos na célula como também do pH e da força iônica. No entanto, para simplificar os cálculos, será empregado o valor $-30,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a hidrólise do ATP, mesmo reconhecendo, que este é um valor mínimo.

Quadro 4.3 Creatina-fosfato

A creatina-fosfato tem energia livre padrão de hidrólise $-43,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, portanto, mais negativa que o ATP. O músculo esquelético dos vertebrados emprega a creatina-fosfato como um veículo para o transporte de energia da mitocôndria para as miofibrilas. Quando a concentração mitocondrial de ATP está elevada (célula em repouso), a enzima *creatino-cinase* cataliza a fosforilação reversível da creatina pelo ATP. A creatina-fosfato resultante difunde da mitocôndria para as miofibrilas onde a enzima *creatino-cinase* opera na direção termodinamicamente favorável para gerar ATP. Durante o exercício muscular, quando o teor de ATP é baixo, ocorre a síntese de ATP a partir de creatina-fosfato e de ADP.



O músculo esquelético em repouso possui creatina-fosfato suficiente para suprir as necessidades de energia por alguns minutos. No entanto, sob condições de máximo esforço, esse período é reduzido para apenas alguns segundos.



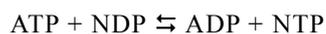
Fontes de ATP durante o exercício. Nos segundos iniciais, o exercício é mantido pelos compostos fosforilados de “alta” energia (ATP e creatina-fosfato). Subsequentemente, o ATP é regenerado pelas vias metabólicas.

O ATP pode ser regenerado por dois mecanismos:

- *Fosforilação ao nível do substrato.* É a transferência direta do grupo fosfato (P_i) para o ADP (ou outro nucleosídeo 5'-difosfato) para formar ATP, empregando a energia livre proveniente de processos exergônicos.
- *Fosforilação oxidativa.* O processo no qual os elétrons liberados durante a oxidação de substratos (reações de degradação) são transferidos para a *cadeia mitocondrial transportadora de elétrons* através de coenzimas reduzidas (NADH e FADH_2) para o oxigênio molecular. A energia livre liberada promove a síntese de ATP a partir de ADP e P_i . (Ver Capítulo 8).

B. Outros nucleotídeos 5'-trifosfatos

Outros nucleotídeos 5'-trifosfatos (NTPs) apresentam energia livre de hidrólise equivalente ao ATP. Suas concentrações intracelulares são baixas o que restringe a sua função. Vários processos biossintéticos, como a síntese de glicogênio, proteínas e ácidos nucleicos necessitam de outros trifosfatos de nucleosídeos. A enzima inespecífica *nucleosídeo-difosfato-cinase* catalisa a síntese (fosforilação) de NTPs (CTP, GTP, TTP, UTP) a partir do ATP e dos NDPs (nucleosídeos difosfatos) correspondentes:



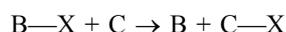
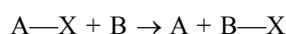
A energia livre padrão liberada é $-218 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ na transferência de um par de elétrons do NADH até o oxigênio molecular na cadeia respiratória mitocondrial. A energia liberada é suficiente para sintetizar três ATP a partir de 3ADP e 3 P_i ($3 \times 30,5 = 91,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

4.5 Reações acopladas

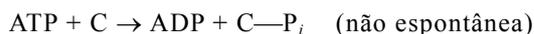
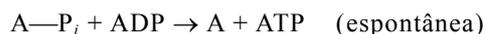
Reações termodinamicamente desfavoráveis são impulsionadas por reações exergônicas à qual estão acopladas. As reações exergônicas fornecem energia que dirigem as reações endergônicas. A interconexão entre reações endergônicas e exergônicas é chamada *acoplamento*.

Podem ocorrer duas formas de acoplamento:

1. Através de um intermediário comum. A energia gerada por uma reação biológica ou processo muitas vezes impulsiona uma segunda reação que não ocorre espontaneamente. O acoplamento pode ocorrer através de um intermediário comum (B—X):



A soma das variações de energia livre deve ser negativa para o desenvolvimento das reações. O fluxo de energia no metabolismo de muitas reações está acoplado com o ATP que atua como intermediário carreador de energia:



Assim, uma reação termodinamicamente desfavorável (endergônica) torna-se altamente favorável pelo acoplamento à hidrólise de moléculas de ATP.

2. Através da transferência de grupos químicos. Os carreadores mais importantes são: (a) o *ATP* (e outros nucleosídeos 5'-trifosfatos) na transferência de grupos fosfato; (b) tioésteres como a *coenzima A* (CoA—SH) que carregam o grupo acetil na forma de acetil-CoA – produto comum do catabolismo de carboidratos, de ácidos graxos e de aminoácidos – e de outros grupos acila; (c) o *NAD(P)H* que transporta íons hidrogênio e elétrons provenientes das reações de oxidação (catabólicas).

Resumo

1. Todos os organismos vivos necessitam de energia. Através da bioenergética – estudo das transformações de energia – a direção e a extensão pela qual as reações bioquímicas são realizadas podem ser determinadas. A entalpia (uma medida do conteúdo calórico) e a entropia (uma medida de desordem) estão relacionadas com a primeira e a segunda lei da termodinâmica, respectivamente. A energia livre (a fração da energia total disponível para a realização de trabalho) está relacionada matematicamente com a entalpia e a entropia.
2. As transformações de energia e calor ocorrem em um “universo” composto de um sistema e de seu meio circundante. Em um sistema aberto, matéria e energia são intercambiáveis entre o sistema e seu meio circundante. O sistema é denominado fechado quando a energia mas não a matéria é trocada com o meio circundante. Os organismos vivos são sistemas abertos.
3. A energia livre representa o máximo de trabalho útil obtido em um processo. Processos exergônicos, onde a energia livre diminui ($\Delta G < 0$) são espontâneos. Se a variação de energia livre é positiva ($\Delta G > 0$), o

processo é chamado endergônico. Um sistema está em equilíbrio quando a variação de energia livre é zero. A energia livre padrão (ΔG°) é definida para reações a 25°C, pressão de 1 atm e concentrações de 1 M. O pH padrão na bioenergética é 7. A variação de energia livre padrão $\Delta G^\circ'$ em pH 7 é normalmente empregada nos textos bioquímicos.

4. A hidrólise do ATP fornece a maioria da energia livre necessária para os processos da vida.

Referências

- BLACKSTOCK, J. C. **Biochemistry**. Oxford: Butterworth, 1998. p. 164-91.
- LEHNINGER, A. L. **Princípios de bioquímica**. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 1995. p. 269-96.
- STRYER, L. **Bioquímica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996. p. 419-36.
- VOET, D., VOET, J.G., PRATT, C.W. **Fundamentos de bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000. p. 353-81.