

INTRODUÇÃO AO METABOLISMO: RESPIRAÇÃO E FERMENTAÇÃO

1
TÓPICO

Ana Lucia Brandimarte
Déborah Yara Alves Cursino dos Santos

1.1 Introdução

1.1.1 A molécula de ATP

1.1.2 O que são enzimas?

1.1.3 Como funcionam as enzimas?

1.1.4 Reações de oxidação-redução (reações redox)

1.2 Respiração aeróbia

1.2.1 Glicólise

1.2.2 Ciclo do ácido cítrico

1.2.3 Fosforilação oxidativa

1.3 Respiração anaeróbia

1.4 Fermentação

1.5 O catabolismo de outras moléculas orgânicas

1.1 Introdução

Todos os organismos vivos estão continuamente sujeitos a reações químicas nas suas células. Ao conjunto de todas essas reações chamamos **metabolismo** (do grego *metabole* = mudança). Essas reações metabólicas são essenciais para a transformação bioquímica de energia pelos seres vivos e pelo controle da disponibilidade de recursos para as células.

Existem muitas formas de energia, e elas podem ser definidas em dois tipos básicos: **energia potencial**, ou seja, aquela armazenada, por exemplo, em ligações químicas; e a **energia cinética**, ou a energia que realiza trabalho. O importante, entretanto, é entender que, seja qual for, **a energia não pode ser gerada por qualquer célula**. Todos os organismos obtêm energia do ambiente, e essa **energia também não pode ser destruída**. O que acontece então, em todos os organismos vivos, é a **transformação da energia** de um tipo em outro.

Dois tipos de reações metabólicas acontecem nos organismos vivos:

- a. Reações anabólicas (anabolismo):** são as reações de ligação entre moléculas simples na síntese de moléculas mais complexas. Essas reações necessitam de energia, obtida por meio das ligações formadas. As reações envolvidas no anabolismo podem ser consideradas biossíntese como, por exemplo, a síntese de uma proteína.
- b. Reações catabólicas (catabolismo):** ao contrário das anteriores, essas são as reações de quebra (decomposição) de moléculas complexas em moléculas simples, com a liberação de energia. Um bom exemplo de catabolismo é o processo de respiração celular no qual a glicose, por exemplo, é quebrada por meio de inúmeras reações químicas em produtos finais como o dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O) na presença de oxigênio (O_2).

Esses processos, anabolismo e catabolismo, estão intimamente ligados. Em outras palavras, nos processos biológicos presentes nos seres vivos muitas vezes a energia liberada em reações catabólicas (quebra) é usada de modo a propiciar reações anabólicas (síntese).

Como dissemos acima, existem diversos tipos de energia: luminosa, elétrica, química, mecânica e térmica. Vimos também que as reações metabólicas que ocorrem nas células dos organismos vivos são dependentes de energia. Mas de que forma essa energia fica disponível na célula?

1.1.1 A molécula de ATP

As células realizam três tipos principais de trabalho: **químico**, como a ativação de reações que não ocorreriam espontaneamente; **de transporte**, como o bombardeamento de substâncias através da membrana; e **mecânico**, como a vibração de cílios.

A molécula **adenosina trifosfato** (ATP) funciona com a unidade armazenadora/geradora de energia para as realizações de trabalho biológico nas células.

A molécula de ATP é formada por uma base nitrogenada (adenina), um açúcar (ribose) e uma cadeia de três grupos fosfato (**Figura 1.1**). A hidrólise do ATP ocorre com a quebra da ligação entre os grupos fosfato, gerando energia livre, ADP (adenosina difosfato) e um íon fosfato (HPO_4^{-2}) chamado comumente de P_i . Por gerar energia livre, essa reação é considerada **exergônica**. A síntese do ATP pode acontecer de diversas maneiras, porém, a formação dessa molécula a partir de ADP e P_i requer energia, ou seja, a reação é **endergônica**. Esse ciclo de produção e hidrólise do ATP é crucial no metabolismo celular: a energia capturada na conversão do ADP em ATP é a energia liberada de reações exergônicas, sendo que tal liberação se dá por meio da sua hidrólise, que libera energia em locais necessários na célula.

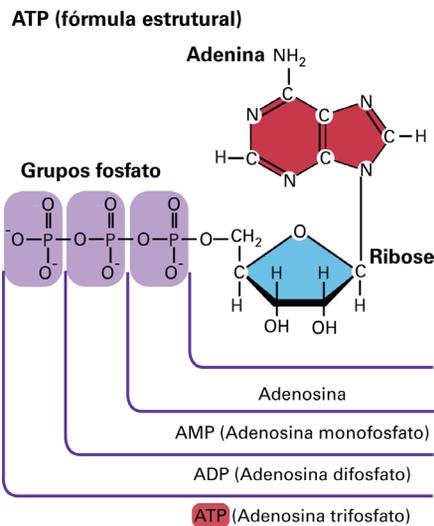


Figura 1.1: Representação da molécula de ATP (adenosina trifosfato). A molécula de ATP libera energia armazenada nas ligações P-O, sendo mais rica em energia que o ADP e AMP / Fonte: Cepa

A utilização da energia liberada pela hidrólise do ATP normalmente envolve a transferência de um grupo fosfato dessa molécula para alguma outra molécula (agora considerada **fosforilada**), formando esse intermediário fosforilado, menos estável (mais reativo) que a molécula original. A formação desse intermediário é um ponto chave para o **acoplamento de energia** necessário para a realização do trabalho celular, ou seja, o uso de um processo exergônico para possibilitar um endergônico.

1.1.2 O que são enzimas?

Milhões de moléculas de ATP são utilizadas por segundo numa célula ativa. No entanto, para que ocorram as reações celulares são necessárias outras substâncias que aceleram os processos, as chamadas **enzimas**.

Estas substâncias são proteínas que atuam como **catalisadores** das reações celulares, ou seja, são substâncias que não provocam as reações, mas auxiliam para que elas ocorram mais rapidamente. Os catalisadores não biológicos são inespecíficos, e os catalisadores biológicos são, em sua maioria, altamente específicos, por isso, muitas vezes uma enzima catalisa somente uma determinada reação. Os reagentes envolvidos numa reação química catalisada por uma enzima são chamados **substratos**. Essas moléculas se ligam a sítios específicos nas enzimas chamados **sítios ativos**. Essa especificidade das enzimas com seus substratos está diretamente ligada à estrutura terciária da molécula (ver Tópico 1 da disciplina **História da vida na Terra e distribuição atual da vida no planeta**). É importante ressaltar que, após a reação, a enzima participante é sempre liberada na sua forma original, ou seja, mesmo que haja alguma modificação durante o período de ligação entre enzima+substrato, ao final, a enzima volta a ter sua estrutura e composição originais (**Figura 1.2**).

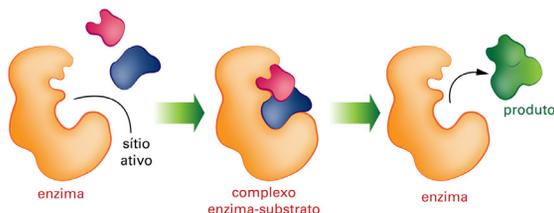


Figura 1.2: Ligação enzima+substrato. A formação desse complexo é altamente específica. Ao final, há liberação do produto da reação e da enzima na sua forma original, ou seja, sem alterações na molécula (clique na imagem para visualizar a animação) / Fonte: Cepa

Mesmo liberando grande quantidade de energia, uma reação exergônica em que os reagentes estão em seu estado estável necessita de uma pequena quantidade de energia inicial para que todo o processo seja iniciado. Essa energia é chamada **energia de ativação**. Com a formação do complexo enzima+substrato, a quantidade de energia de ativação necessária é menor, quando comparada a uma reação não catalisada.

1.1.3 Como funcionam as enzimas?

A estrutura molecular da enzima é determinante para sua função. As moléculas são, normalmente, muito maiores do que seu substrato. O sítio ativo de uma enzima é formado por cerca

de 6 a 12 aminoácidos, sendo a sequência desses monômeros e as interações nos seus grupos funcionais determinantes na especificidade enzima+substrato. A estrutura tridimensional de uma enzima pode sofrer alterações quando ela se liga ao seu substrato. Esses ajustes expõem o sítio ativo, facilitando sua ação. Em alguns casos, outras moléculas são requeridas para que as enzimas possam desempenhar sua função catalítica. Essas moléculas podem ser **cofatores** – íons inorgânicos que se ligam às enzimas; **grupos prostéticos** – átomos ou agrupamento de moléculas não aminoácidos que se ligam permanentemente às enzimas; ou **coenzimas** – moléculas carbonadas pequenas que se ligam às enzimas propiciando sua ação. Essas coenzimas se movem de uma enzima para outra, não estando permanentemente ligadas a uma enzima.

Uma reação química do tipo $A \rightarrow B$ depende diretamente da concentração de A para que mais reações ocorram por unidade de tempo. Com substrato (A) e enzima disponíveis, há inicialmente um aumento significativo na taxa de formação de (B). No entanto, à medida que as moléculas da enzima vão se tornando menos disponíveis, a taxa de formação tende a um platô. Quando todas as moléculas da enzima estão ligadas ao substrato (A) podemos dizer que a reação está acontecendo em **taxa máxima**. Em outras palavras, o acréscimo de A não levará a uma maior formação de B.

Já vimos que ao conjunto de todas as reações químicas que ocorrem nas células chamamos metabolismo. Essas reações metabólicas estão organizadas em **rotas metabólicas**, nas quais o produto final de uma pode ser o início de outra. Cada uma dessas reações, em cada rota, é catalisada por uma enzima. A regulação da atividade dessas enzimas dentro da célula é essencial ao processo de **homeostase** – manutenção da estabilidade das condições internas da célula.

As enzimas podem ser reguladas por substâncias inibidoras, podendo essa inibição ser **irreversível** ou **reversível**. Os inibidores irreversíveis ligam-se covalentemente na região do sítio ativo da enzima, impedindo sua ação, tornando a enzima indisponível para catalisar outras reações. Os inibidores reversíveis são similares a um substrato específico da enzima e podem se ligar a seu sítio ativo – esses são chamados **inibidores competitivos**. Quando os inibidores reversíveis se ligam à enzima em outras posições que não o sítio ativo, alterando sua conformação, são chamados de **inibidores não competitivos**. No entanto, ainda é possível a ligação da enzima com o substrato, porém, em uma taxa muito menor.

Enzimas cujo controle da atividade é feito por alteração na configuração são chamadas **enzimas alostéricas** (*allo* = diferente; *stery* = forma). Numa reação catalisada por uma enzima não alostérica, a taxa de reação cresce muito com o aumento da disponibilidade do substrato, até

alcançar a taxa máxima. No caso de uma enzima alostérica, um aumento muito pequeno na taxa de reação pode ser observado em baixas concentrações de substrato. Porém, após a concentração do substrato atingir um valor específico, essa enzima passa a ser extremamente sensível a variações mínimas nesse substrato, apresentando um aumento vigoroso na taxa de reação (**Figura 1.3**).

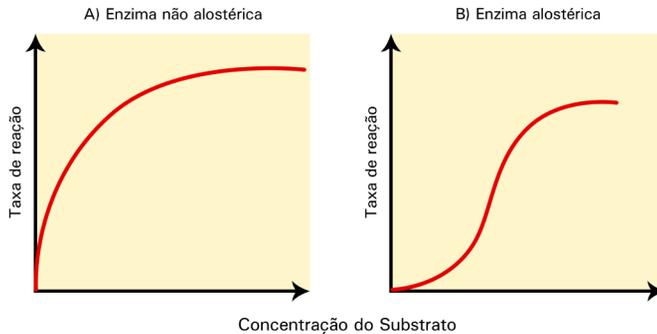


Figura 1.3: As taxas de uma reação catalisada por enzimas dependem do tipo de enzima envolvida / Fonte: Cepa

As reações envolvidas numa rota metabólica ocorrem em cascata, ou seja, a partir do momento em que uma reação inicial acontece, as outras subsequentes também acontecerão, levando à formação do produto final. Um processo conhecido como inibição por *feedback* (**inibição pelo produto final**) é muito importante na manutenção do funcionamento celular. Nesse processo, o produto final de uma rota metabólica, quando em excesso, pode se ligar ao sítio alostérico de uma enzima do início da rota, tornando-a provisoriamente inativa.

As enzimas são muito sensíveis a alterações no pH (ver **Quadro 1.1**) e na temperatura. A atividade de cada enzima é máxima dentro das condições ideais de pH, tornando-se menor quando a enzima é exposta a soluções mais ácidas ou mais básicas que as ideais. Lembre-se que a estrutura secundária da proteína depende das interações entre os grupos carboxila e amino dos aminoácidos que compõem essa molécula, e que dessa estrutura secundária depende a configuração terciária da molécula (ver Tópico 1 da disciplina **História da vida na Terra e distribuição atual da vida no planeta**). Em soluções com pH baixo, ou seja, com alta concentração de H^+ , por exemplo, não há formação de grupos carboxilados com cargas negativas ($-COO^-$) a partir da carboxila ($-COOH$). Com isso, o grupo não é mais carregado e não mais interage com outros grupos carregados da cadeia polipeptídica, alterando sua configuração. No caso de temperaturas muito altas, há rompimento de algumas ligações covalentes, alterando sua estrutura terciária, levando ao processo de **desnaturação**.

Quadro 1.1: O que significa pH?

Os **ácidos** são substâncias que liberam íons H^+ quando em solução aquosa. Se uma substância ácida é colocada em solução e é totalmente dissociada, então deve ser classificada como **ácido forte**. Exemplos de ácidos fortes são o ácido clorídrico (HCl) e o ácido sulfúrico (H_2SO_4). Da mesma forma, um ácido que não se ioniza completamente é considerado **ácido fraco** (ácido acético, por exemplo). As **bases**, por sua vez, são substâncias que aceitam (recebem) íons H^+ quando em solução. Uma **base forte** é aquela que em solução aquosa se dissocia completamente. Por exemplo, o hidróxido de sódio ($NaOH$) em solução libera os íons OH^- e Na^+ . Os íons OH^- reagem com os íons H^+ diminuindo-os na solução, deixando a solução básica (menor concentração de H^+ livre). Um exemplo de uma **base fraca** é a amônia. Podemos medir o quão ácida ou básica é uma solução de acordo com a concentração de íon H^+ . O **pH** (potencial hidrogeniônico) de uma solução é o logaritmo negativo da sua concentração de hidrogênio. Os valores variam de 0 a 14. Soluções com valor 7 são neutras; as com valores abaixo de 7 são ácidas, ou s

ão básicas.

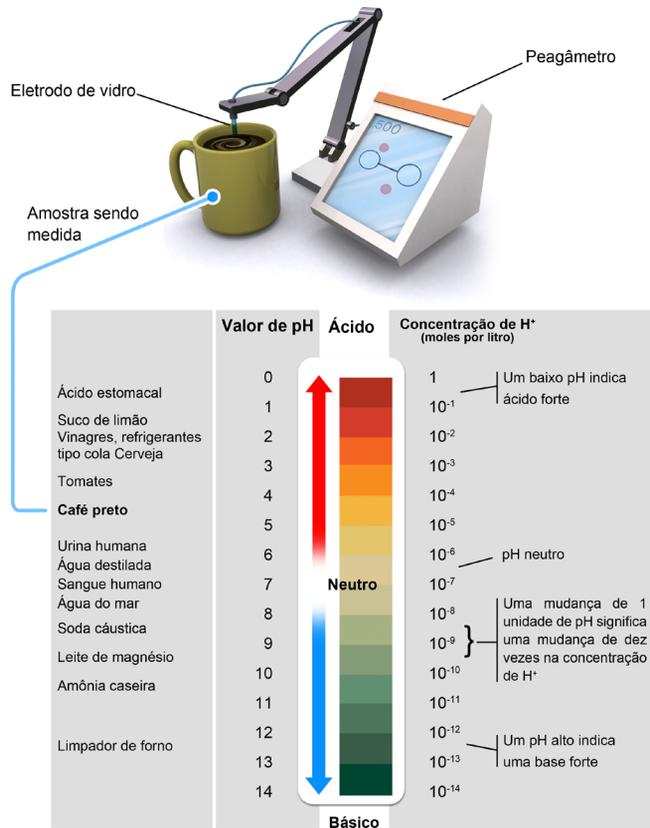


Figura Quadro 1.1: Escala de pH incluindo os valores de algumas substâncias conhecidas. Veja que é possível usar um equipamento eletrônico (pHmetro) para realizar essas medidas / Fonte: Cepa

Já vimos que os organismos vivos, caracterizados por apresentarem células, necessitam de energia para a realização de trabalho. Essa energia necessária não pode ser gerada espontaneamente, ela provém de moléculas combustíveis que as liberam quando quebradas. Organismos fotossintetizantes usam a energia solar para a síntese desses combustíveis, enquanto nos não fotossintetizantes esse combustível, principalmente a molécula de glicose, deve ser obtida pela alimentação (**Figura 1.4**).

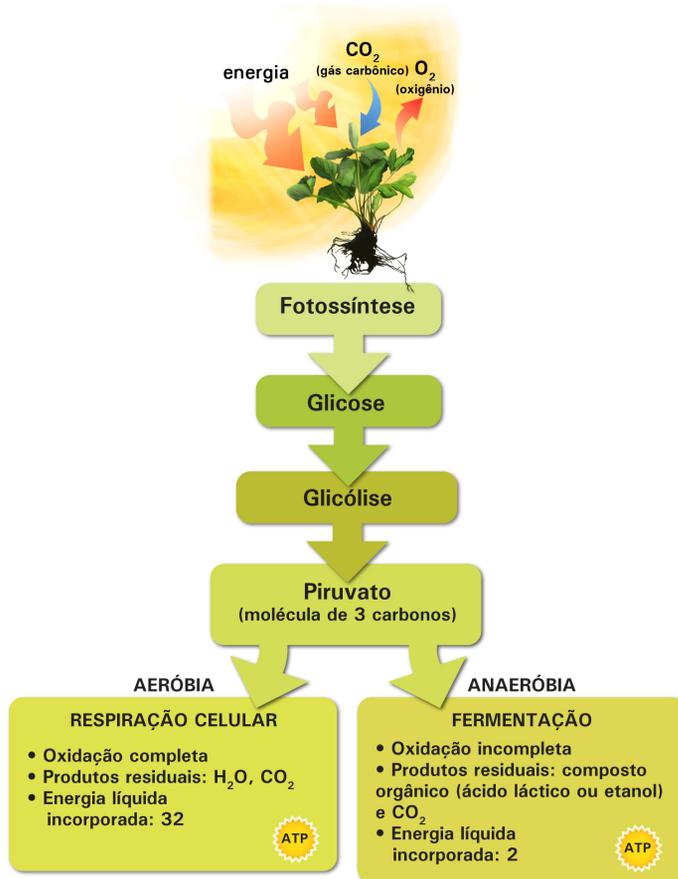


Figura 1.4: Os processos metabólicos necessitam de energia. Os organismos fotossintetizantes são capazes de utilizar a energia solar para a síntese de glicose. Essa molécula será metabolizada em processos dependentes da presença de oxigênio (respiração aeróbia) ou não (fermentação), levando à produção de moléculas armazenadoras de energia (ATP) numa forma disponível para ser usada pelas células / Fonte: Cepa

A seguir veremos os principais processos metabólicos para a utilização da glicose nos seres vivos: respiração aeróbia e fermentação. Na respiração aeróbia o O_2 está disponível como aceptor de elétrons (processo **aeróbio**), enquanto a fermentação ocorre na ausência do O_2 (processo **anaeróbio**).

Como vimos no início do tópico, as reações envolvidas no catabolismo liberam energia armazenada nas moléculas através da sua quebra. A transferência de elétrons tem um papel

importante nesses processos, sendo uma forma de transferência de energia. A transferência de um ou mais elétrons de uma substância para outra é considerada reação de oxidação-redução (ou **reação redox**). Antes, então, de entrarmos nos processos metabólicos, vamos entender o papel dessas reações redox.



Agora é sua vez

Antes de prosseguir, realize a **atividade on-line 1.1**.

1.1.4 Reações de oxidação-redução (reações redox)

Considere o seguinte exemplo entre os elementos sódio (Na) e cloro (Cl) que formam o sal de cozinha:



O sódio perde um elétron (indicado pela carga positiva), tornando-se **oxidado**. O cloro, por sua vez, recebe esse elétron (indicado pela carga negativa), tornando-se **reduzido**. Numa reação redox, a perda de elétrons é chamada de **oxidação**, enquanto a adição de elétrons é **redução** (**Atenção:** a adição de elétrons negativamente carregados a um átomo **reduz a sua quantidade de carga positiva** – daí a adição de elétrons receber o nome de redução).

No nosso exemplo, o Na é o **agente redutor**, ou seja, doador de elétrons para redução do Cl. Este último, por sua vez, é o **agente oxidante**, ou o aceptor de elétrons, ou seja, aquele que oxida o Na.

É importante notar que nesse processo de transferência de elétrons, sempre há um doador e um aceptor, logo as reações de oxidação-redução sempre ocorrem juntas. Além disso, em uma reação redox a energia é transferida – a maior parte da energia presente no agente redutor (doador de elétron) é transferida ao aceptor de elétron (ou seja, agente oxidante). É comum nas reações de oxidação que o elétron seja transferido junto com um próton, ou seja, como um átomo de hidrogênio.

Nos processos de utilização da glicose, mesmo o oxigênio (O₂) sendo altamente favorável à aceitação de elétrons, os átomos de hidrogênio não são transferidos diretamente, passando antes por um agente transportador de elétrons. A coenzima **NAD** (nicotinamida adenina

dinucleotídeo) tem um papel muito importante no transporte de elétrons em reações redox. Essa coenzima ocorre em duas formas quimicamente distintas, uma oxidada (NAD^+) e outra reduzida ($\text{NADH} + \text{H}^+$). Na reação de redução, a NAD^+ (agente oxidante) recebe dois átomos de hidrogênio ($2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$) de um substrato agora oxidado, sendo incorporados à molécula os dois elétrons e um próton. O outro próton (H^+) é liberado. Assim, temos agora a coenzima na sua forma reduzida (NADH). As moléculas de NADH representam estoques de energia para os processos celulares. Como sabemos, o O_2 aceita muito facilmente elétrons do NADH . A reação de oxidação do NADH pelo O_2 libera grande quantidade de energia (**altamente exergônica**). Essa energia liberada é utilizada para possibilitar reações endergônicas (por exemplo, síntese de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{P}_i$) na célula.

1.2 Respiração aeróbia

A respiração aeróbia é um processo metabólico que ocorre na presença de O_2 com a função principal de produzir energia acessível para a realização do metabolismo celular, ou seja, gerar ATP a partir de alimento. Nos eucariontes, o processo de respiração celular propriamente dito ocorre nas mitocôndrias. Naqueles organismos em que não existem compartimentos delimitados por membranas no interior das células (procariontes), todo o processo ocorre no citosol e na face da membrana plasmática em contato com ele.

Na respiração aeróbia, moléculas orgânicas simples, como glicose, ácidos graxos e aminoácidos, são oxidadas (fornecem elétrons) e o gás oxigênio (O_2) funciona como um ótimo aceptor de elétrons, sendo reduzido. No caminho da transferência, esses elétrons vão sempre passando de um nível maior para um nível menor de energia. Essa energia é, então, armazenada em forma de ATP.

Como a glicose é a principal fonte de energia para a maior parte dos organismos vivos, é a partir da quebra dessa molécula que analisaremos o processo de respiração. Depois de entendermos como é a participação da glicose nesse processo, analisaremos as demais moléculas orgânicas mencionadas.

A quebra inicial da molécula de glicose ocorre por meio de um processo chamado **glicólise**. A respiração prossegue com mais duas etapas: o **ciclo de ácido cítrico** e a **fosforilação oxidativa**. (Figura 1.5).

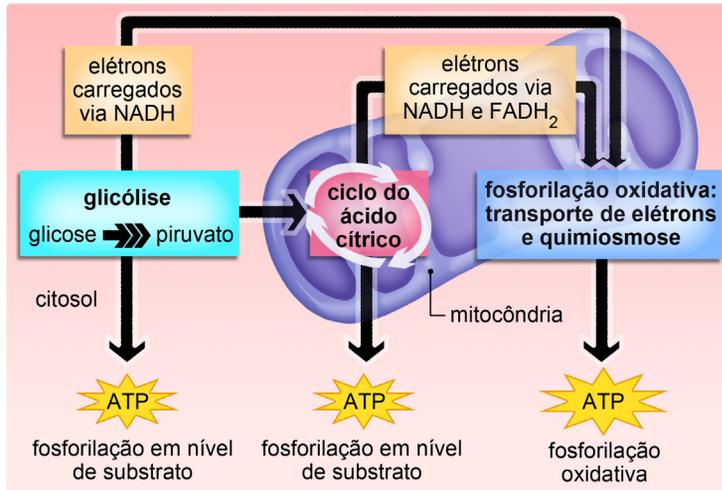


Figura 1.5: Ligação entre as três etapas que compõem a oxidação da glicose na respiração aeróbia. A glicólise ocorre no citosol, enquanto nos organismos eucariontes representados aqui, as fases da respiração aeróbia propriamente ditas ocorrem na mitocôndria. Nos procariontes a fosforilação oxidativa está associada à membrana plasmática / Fonte: Cepa

A glicólise e o ciclo do ácido cítrico são rotas catabólicas nas quais a glicose e outras substâncias são degradadas. No primeiro estágio a glicose é catabolizada, formando duas moléculas de piruvato, que ao final do segundo estágio (ciclo do ácido cítrico) geram CO₂. Algumas das etapas de cada um dos estágios iniciais são reações redox, nas quais há transferência de elétrons, formando NADH. No terceiro estágio – processo de fosforilação oxidativa –, os elétrons são transportados por meio de uma cadeia transportadora de elétrons, gerando moléculas armazenadoras de energia utilizável pela célula – o ATP.

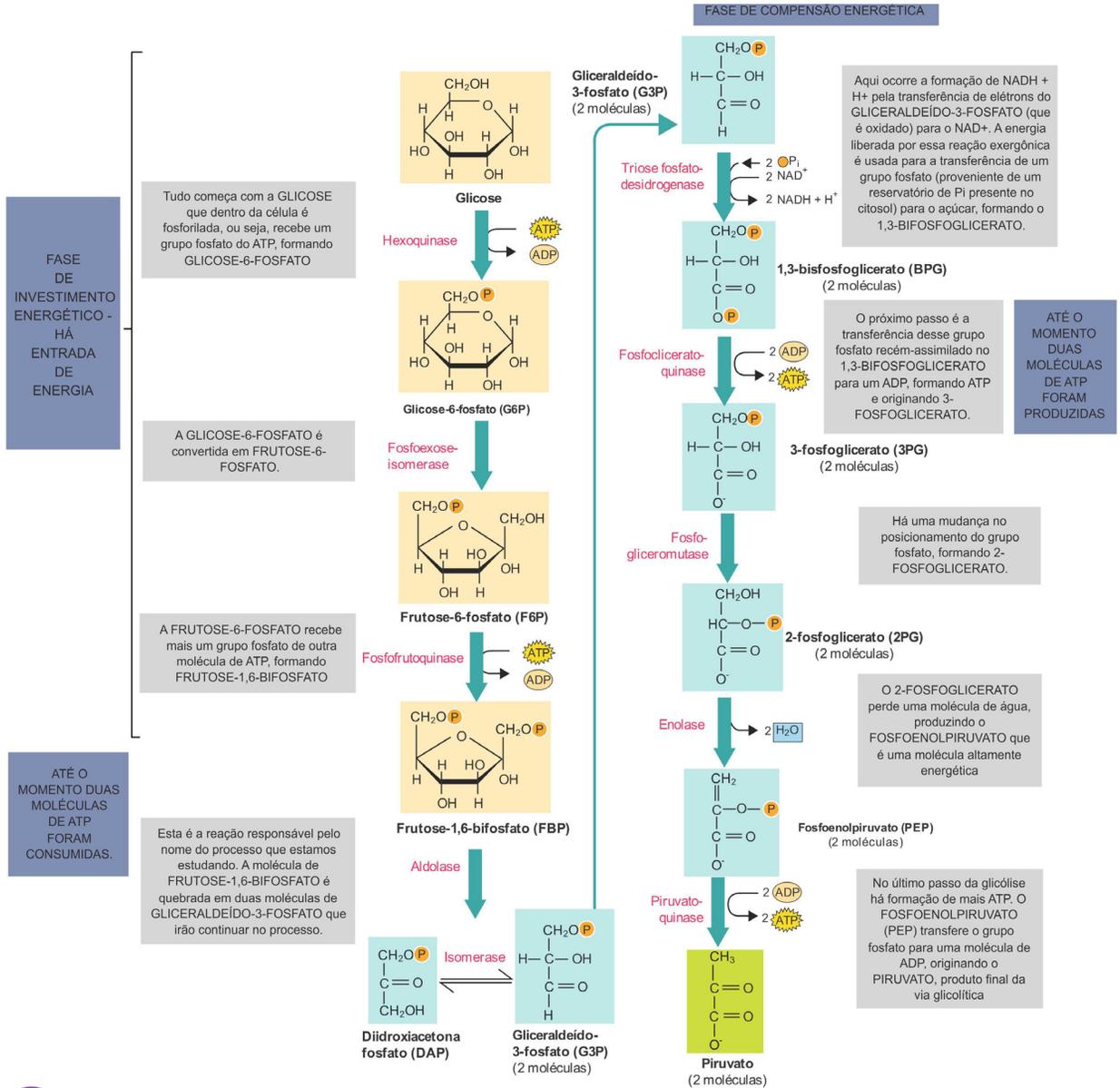
Veremos a seguir cada um desses estágios da respiração celular a partir da glicose.

1.2.1 Glicólise

Na glicólise, como o próprio nome aponta (*glicólise* = quebra ou divisão de açúcar), a glicose (açúcar composto de seis átomos de carbono) sofre quebra e dá origem a duas moléculas de piruvato (composto de três átomos de carbono).

Dez reações constituem todo o processo de quebra da glicose. As reações iniciais são endergônicas, ou seja, deve haver um investimento inicial de energia (**fase de investimento energético**). Nas reações posteriores, entretanto, há produção de energia (**fase de compensação energética**), com um saldo de 2 ATP e 2 NADH + 2 H⁺. Em todas as reações há participação de enzimas específicas.

Para entender todo esse processo, acompanhe a animação:



Animação 1.1: Estágios da respiração celular a partir da glicose (Clique na imagem para visualizar a animação)/ Fonte: Cepa

Resumindo, cada molécula de glicose que entra na glicólise origina duas moléculas de piruvato, **consome** 2 ATP e **produz** 4 ATP e 2 NADH + 2 H⁺. A transferência dos grupos fosfato na fase de compensação energética da glicólise, originando ATP, é denominada **fosforilação**

ao nível do substrato, que é diferente da fosforilação oxidativa que veremos adiante. Além da completa compensação entre ATP consumido/produzido, a glicólise disponibiliza energia para o metabolismo na forma de 2 ATP e 2 NADH.

Apesar do ganho energético com a produção de ATP pela glicólise, grande parte da energia química presente na glicose permanece armazenada nas moléculas de piruvato; este, por sua vez, é movido para dentro da mitocôndria, por transporte ativo, onde, após sua oxidação, terá início o ciclo do ácido cítrico.

Na mitocôndria, o piruvato é convertido em **acetil-CoA** (acetil coenzima A) em uma etapa conhecida como **oxidação do piruvato** que compreende três passos:

- a.** o grupo carboxila do piruvato ($-\text{COO}^-$) é removido e liberado na forma de CO_2 ;
- b.** a molécula de dois carbonos restante é oxidada, originando o acetato (íon do ácido acético), e sendo os elétrons usados da redução do NAD^+ a $\text{NADH} + \text{H}^+$. Parte da energia liberada na reação de oxidação é armazenada na molécula de NADH formada;
- c.** a coenzima A é adicionada ao acetato por uma ligação não estável, tornando o grupo acetila muito reativo, ou seja, o acetil-CoA é altamente energético.

O acetil-CoA, então, entra diretamente no ciclo do ácido cítrico.



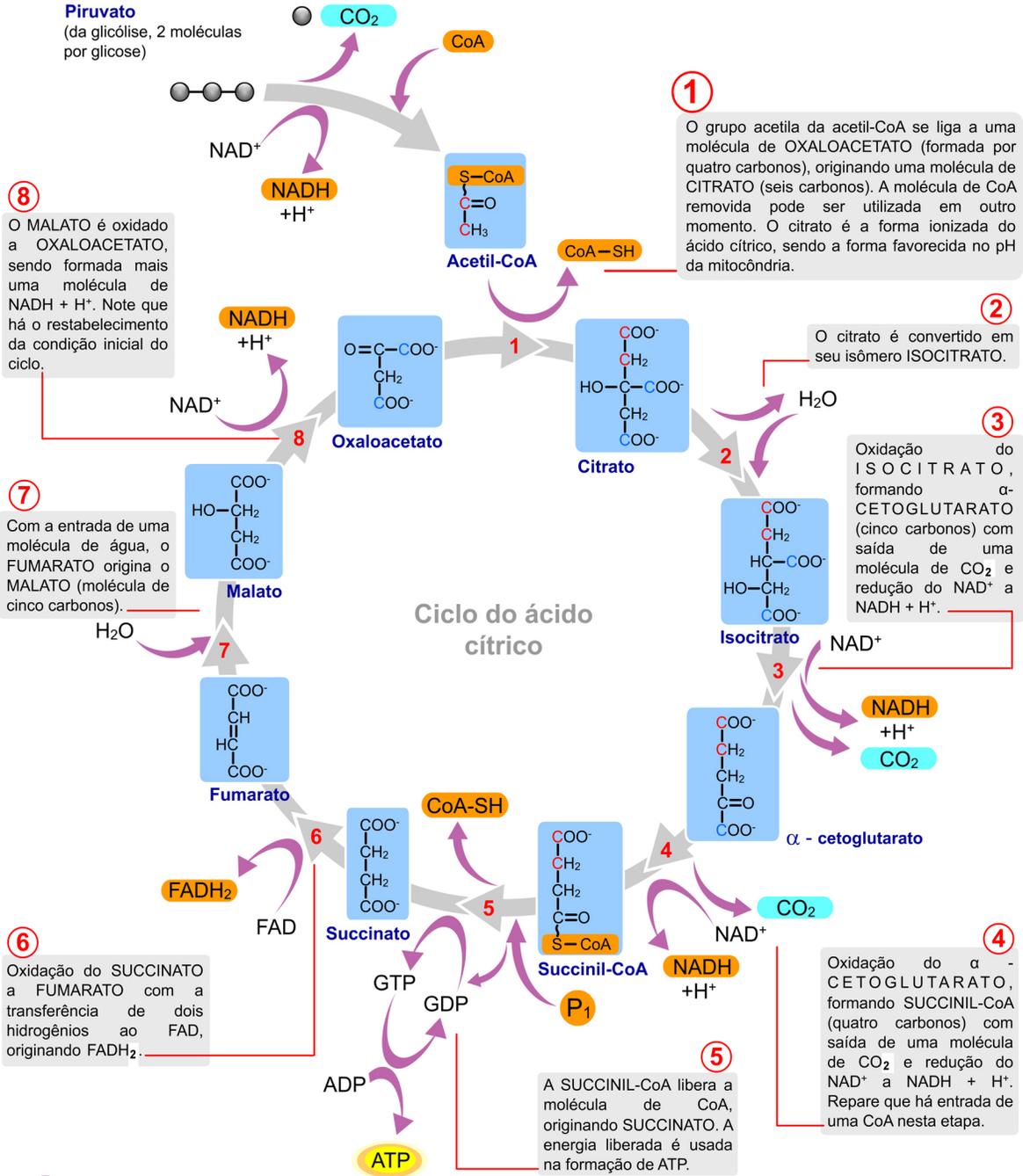
Agora é sua vez

Antes de prosseguir, realize a **atividade on-line 1.2**.

1.2.2 Ciclo do ácido cítrico

O ciclo do ácido cítrico, também chamado ciclo do ácido tricarboxílico ou ciclo de Krebs, em homenagem ao cientista Hans Krebs que muito contribuiu para seu conhecimento, é composto por oito reações catalisadas por enzimas específicas que, ao final, produzem moléculas armazenadoras de energia (ATP, NADH e FADH_2) e CO_2 . A FADH_2 é formada pela redução da **FAD** (flavina adenina dinucleotídeo) e funciona como transportadora de elétrons, de maneira semelhante à NADH.

Nos eucariontes, todas as enzimas envolvidas no ciclo estão localizadas na matriz mitocondrial, exceto uma, localizada na membrana interna da mitocôndria. Assim como fizemos na glicólise, acompanhe a animação para entender o ciclo:



Animação 1.2: O ciclo do ácido cítrico (clique na imagem para visualizar a animação) / Fonte: Cepa

Dissemos no início da descrição do processo de respiração aeróbia que sua principal função é formar ATP para as reações que ocorrem nas células. No entanto, até agora temos a formação líquida de somente quatro moléculas de ATP (2 na glicólise e 2 no ciclo do ácido cítrico). A maior parte da energia produzida até o momento está nas moléculas de NADH e FADH_2 , que são transportadores de elétrons. Na próxima etapa do processo de respiração celular, toda energia contida nos transportadores de elétrons será utilizada na síntese de ATP, esta etapa é chamada **fosforilação oxidativa**.



Agora é sua vez

Antes de prosseguir, realize a **atividade on-line 1.3**.

1.2.3 Fosforilação oxidativa

A fosforilação oxidativa se divide em duas etapas: **a cadeia transportadora de elétrons** e a **quimiosmose**.

A **cadeia transportadora de elétrons** é formada por diversas moléculas arranjadas em quatro complexos (I-IV) associados à membrana interna das mitocôndrias, no caso dos eucariontes, ou à membrana plasmática, no caso dos procariontes. Esses complexos proteicos atuam como etapas escalonadas de liberação de energia. Os elétrons são transferidos em cascata de complexo para complexo em uma série de reações redox, liberando pequenas quantidades de energia.

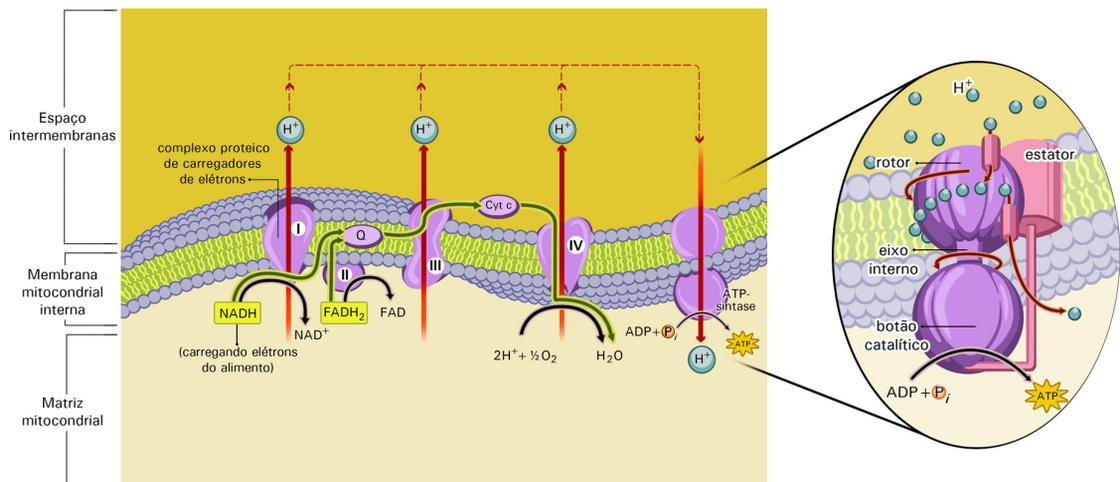
As fontes de elétrons para a cadeia transportadora são os transportadores de elétrons reduzidos NADH (formado na glicólise e no ciclo do ácido cítrico) e FADH_2 (formado no ciclo do ácido cítrico). Os elétrons são transportados de um carregador a outro ao longo da cadeia, sempre no sentido do transportador menos eletronegativo para o mais eletronegativo (com maior afinidade pelo elétron). O último complexo da cadeia passa os elétrons para o oxigênio, que é altamente eletronegativo. Cada oxigênio coleta também um par de íons hidrogênio da solução aquosa, formando água. No entanto, não há formação de ATP na cadeia transportadora de elétrons.

À medida que há o transporte de elétrons entre os complexos da cadeia transportadora, estes mesmos complexos bombeiam prótons H^+ através da membrana interna da mitocôndria, da matriz mitocondrial para o espaço entre membranas dessa organela. Em organismos procarióticos, os H^+ são bombeados para fora da membrana plasmática, dessa maneira, fica estabelecido um gradiente iônico, com grande diferença de concentração de íons H^+ nas faces opostas dessas membranas. E o que isso tem a ver com a formação de ATP?

Nessas membranas (a interna da mitocôndria nos eucariontes ou a plasmática nos procariontes) há, além dos complexos proteicos que formam a cadeia transportadora de elétrons, outro complexo proteico muito importante que forma a enzima ATP-sintase. Essa enzima está diretamente envolvida na síntese de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{P}_i$. A fonte de energia para esta enzima é, exatamente, a diferença na concentração de íons H^+ que acabamos de descrever.

Quimiosmose é a designação desse processo em que a energia armazenada na forma de gradiente de H^+ através da membrana é usada para gerar trabalho, no caso síntese de ATP pela ATP-sintase.

A ATP-sintase é uma enzima crucial nesse processo de produção de ATP. A elucidação completa da sua estrutura e de seu funcionamento se deu em 2004 por meio do uso de nanotecnologia e envolveu a atuação conjunta de diversos grupos de pesquisadores. Formada por vários complexos multienzimáticos, essa enzima funciona como um pequeno rotor em que os prótons H^+ localizados no espaço entre membranas se ligam, um a um, ao sítio ativo de uma das proteínas desse complexo e vão passando, numa direção determinada, a outra proteína, provocando assim um bombardeamento desses íons para o interior da matriz mitocondrial, no caso dos eucariontes, ou para o citosol, no caso dos procariontes. A energia liberada nesse processo é usada, então, para a síntese de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{P}_i$. Acompanhe a animação:



Animação 1.3: Fosforilação oxidativa (Clique na imagem para visualizar a animação) / Fonte: Cepa

Quantos ATP provêm dessa fase da respiração celular? Vimos que o NADH e o FADH₂ são as fontes de elétrons para a fosforilação oxidativa. Porém, vimos que o FADH₂ entra na cadeia transportadora de elétrons através do complexo II, ou seja, em um nível energético menor do

que o NADH. Apesar de não podermos contabilizar exatamente quantos ATP são formados, estima-se que cada NADH gere 3 ATP, e cada FADH_2 contribua para a síntese de 1,5 a 2 ATP. Dessa forma, esta etapa da respiração celular pode gerar de 32 a 34 ATP.

Todo esse processo de respiração celular é dependente da presença de oxigênio (processo aeróbio). Sem o O_2 altamente eletronegativo, o processo de fosforilação oxidativa não acontece.

Veremos a seguir formas de utilização da glicose na ausência de O_2 (processos anaeróbios).



Agora é sua vez

Antes de prosseguir, realize a **atividade on-line 1.4**.

1.3 Respiração anaeróbia

Alguns organismos procarióticos vivem em ambientes sem oxigênio. Nesse caso, no lugar do O_2 como acceptor final de elétrons, esses organismos fazem uso de outras substâncias menos eletronegativas. Algumas bactérias marinhas utilizam o íon sulfato (SO_4^{-2}) como acceptor de elétrons ao final da cadeia transportadora de elétrons, originando gás sulfídrico (ou sulfeto de hidrogênio - H_2S) no lugar da água. A cadeia transportadora de elétrons fornece aqui a força motriz utilizada na síntese de ATP como na respiração aeróbia.

1.4 Fermentação

Na fermentação, além da ausência do O_2 , não há também cadeia transportadora de elétrons e quimiosmose, ou seja, não há a etapa de fosforilação oxidativa. Então, como são formados os ATP?

Lembre-se que a glicólise oxida a glicose a duas moléculas de piruvato sem qualquer participação de O_2 , além de produzir ATP por fosforilação ao nível do substrato. O agente oxidante nesse processo é o NAD^+ .

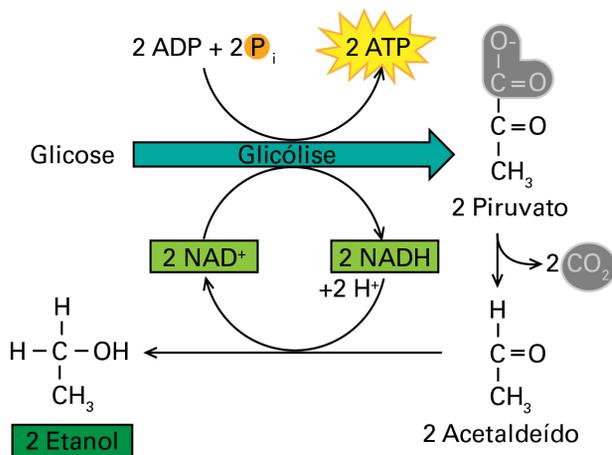
Por se tratar de um processo anaeróbio, é necessário garantir, de alguma forma, a reposição das moléculas de NAD^+ a partir do NADH, que serão os aceptores dos elétrons da oxidação da glicose. Dessa forma, o próprio piruvato, produto final da glicólise, deve ser reduzido na oxidação do NADH.

Dois tipos principais de fermentação são a **fermentação alcoólica** e a **fermentação ácido láctica**.

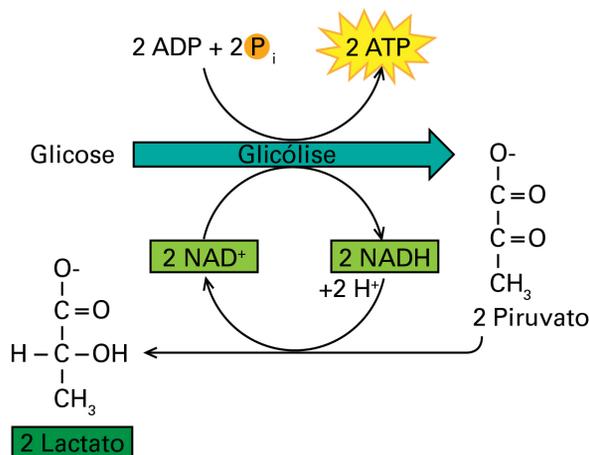
Na fermentação alcoólica há formação de etanol e CO_2 . Esse processo é utilizado há muito tempo na produção de cerveja, vinho e pão. Quando deixamos a massa de pão crescer, o CO_2 liberado na fermentação do açúcar pela levedura (um tipo de fungo unicelular) é acumulado em bolhas no meio da massa elástica, fazendo-a ficar com aparência maior.

Na fermentação láctica não há liberação de CO_2 , sendo formado lactato (forma ionizada do ácido láctico) pela redução direta do piruvato. Esse é um processo muito importante na produção de iogurte e queijos. Acompanhe algumas etapas na animação:

(a) Fermentação alcoólica.



(b) Fermentação ácido láctica.



Animação 1.4: Etapas da fermentação alcoólica e a fermentação ácido láctica (Clique na imagem para visualizar a animação) / Fonte: Cepa

Alguns organismos são adaptados a viver somente em ambientes desprovidos de oxigênio. Esses organismos são considerados **anaeróbios obrigatórios**, produzindo energia para realizações das suas reações metabólicas por meio de respiração anaeróbia ou fermentação. Outros organismos, incluindo as leveduras citadas acima, são capazes de produzir ATP tanto por respiração aeróbia (na presença de O_2) como por fermentação acética (na ausência de O_2), sendo então considerados **anaeróbios facultativos**.

É interessante notar que independentemente da forma de produção de ATP pelos organismos, ou seja, respiração aeróbia, respiração anaeróbia ou fermentação, a etapa da glicólise está sempre presente. Esse fato nos leva a sugerir que a glicólise tenha sido um dos primeiros processos relacionados ao metabolismo energético dos seres vivos. Vale lembrar que provavelmente o oxigênio só tenha ficado disponível na atmosfera da Terra há cerca de 2,5 bilhões de anos (ver Tópico 1 da disciplina **História da Vida na Terra e distribuição atual da vida no planeta**). Antes disso, os organismos procarióticos existentes provavelmente produziam ATP para suas funções metabólicas somente por via glicolítica. Outro ponto que pode evidenciar a antiguidade desse processo é sua total localização no citosol, evidenciando a não necessidade de organelas especializadas. A glicólise é uma herança metabólica das primeiras células existentes, que continua sendo a única forma de produção de energia nos organismos anaeróbios obrigatórios, além de constituir parte essencial do processo de respiração celular presente nos seres fotossintetizantes e nos heterótrofos aeróbios.



Agora é sua vez

Antes de prosseguir, realize a **atividade on-line 1.5**.

1.5 O catabolismo de outras moléculas orgânicas

No decorrer desse tópico tratamos a glicose como o combustível para todas as reações envolvidas na produção de energia. No entanto, há pouca glicose livre para ser obtida dos alimentos. Normalmente esse combustível é gerado por reações catabólicas que quebram moléculas mais complexas como carboidratos (p. ex., amido), lipídeos e proteínas obtidas na alimentação. Diversos carboidratos podem ser metabolizados para fornecer açúcares para a glicólise. No caso de gorduras (lipídeos), os produtos do seu catabolismo podem ingressar no processo de respiração celular

tanto na glicólise, pela formação de gliceraldeído-3-fosfato a partir do glicérol, ou no ciclo do ácido cítrico com a formação de acetil-CoA. As proteínas também podem ser usadas como fontes de energia, sendo necessária a desaminação dos aminoácidos. No entanto, grande parte desses aminoácidos é usada, prioritariamente, na síntese de novas proteínas nos organismos (**Figura 1.6**).

Além de energia, as células também necessitam de matéria prima (p. ex., esqueletos de carbono) para a síntese de novas moléculas. Dessa forma, moléculas intermediárias da glicólise e do ciclo do ácido cítrico podem ser desviadas para a produção de outras moléculas quando necessárias. Percebemos, assim, que os processos metabólicos celulares são todos interligados e controlados. Normalmente, não há síntese de uma substância em excesso pelas células, desperdiçando energia. Os mecanismos mais comuns para todo esse controle é a **inibição por retroalimentação**, ou seja, o produto final de uma via anabólica inibe a ação de uma enzima que catalisa uma reação anterior à sua produção, impedindo sua síntese.

No processo de respiração aeróbia, um ponto chave no seu controle parece ser a enzima fosfofrutocinase, envolvida numa das etapas iniciais da glicólise (**Animação 1.1**). Essa enzima parece ser inibida pelo ATP e estimulada pelo AMP (monofosfato de adenina) que é formado a partir de ADP. O acúmulo de ATP diminui a atividade dessa enzima, que volta a ser ativa quando a velocidade da conversão de ATP em ADP (e em AMP) é maior que a de produção de ATP. Essa enzima também parece ser sensível ao citrato, produto do ciclo do ácido cítrico (**Animação 1.2**). O acúmulo dessa substância pode inibir a atividade da fosfofrutocinase, auxiliando na sincronização das taxas de glicólise e ciclo do ácido cítrico.

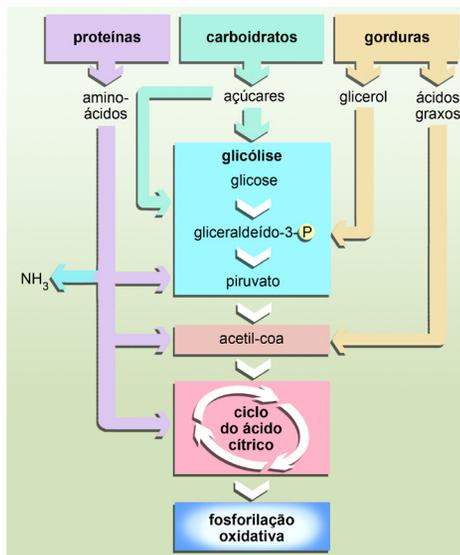


Figura 1.6: Outras substâncias como carboidratos, lipídeos e proteínas podem servir de combustíveis para a respiração celular. Os monômeros dessas moléculas podem entrar na glicólise ou no ciclo do ácido cítrico, que são etapas catabólicas do processo / Fonte: Cepa

Fechamento do Tópico

Nesse tópico vimos que em todas as células vivas ocorrem várias reações químicas, as quais podem ser denominadas, em conjunto, metabolismo. Vimos, também, como as células podem usar substâncias combustíveis para produção controlada de energia disponível, ou seja, na forma de ATP, para a realização das atividades metabólicas. Estudamos processos que ocorrem tanto na presença como na ausência de oxigênio. No entanto, não vimos como esse combustível proveniente dos alimentos é produzido. No tópico seguinte, veremos o processo de fotossíntese no qual a energia luminosa é convertida em energia química, esta, sim, armazenada nos combustíveis. Veremos também a quimiossíntese em que a energia química é empregada para formar moléculas orgânicas a partir de moléculas inorgânicas.

Referências Bibliográficas

- ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. (Tradução de Anne D.Villela e outros) 5^o ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 1396 p.
- CAMPBELL, N.A. et al. **Biologia**. (Tradução de Anne D.Villela e outros) 8^o ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1464 p.
- MARZZOCO, A. & TORRES, B. B. **Bioquímica básica**. 3^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007. 388 p.
- SADAVA, D. et al. **Vida: a ciência da biologia – evolução, diversidade e ecologia**. v.2, 8^o ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 448 p.