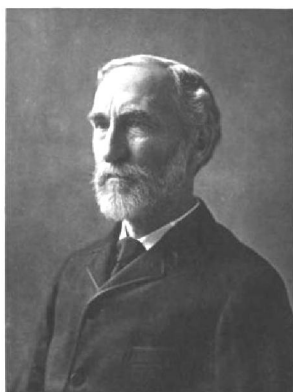


Bioenergética

Prof. Dr. Wagner de Jesus Pinto

Prof. Msc. Marcelo Castanheira da Silva



J. Willard Gibbs

Josiah Willard Gibbs (New Haven, 11 de fevereiro de 1839 — New Haven, 28 de abril de 1903) foi um físico e químico teórico e matemático norte americano, elaborou estudos sobre termodinâmica que são aplicados em bioquímica. O símbolo que expressa energia livre G , foi adotado em sua homenagem.

Introdução – A bioenergética é a instância da bioquímica que aborda a transferência, conversão e utilização da energia em sistemas biológicos. Para tanto, lança mão de subsídios da química e, sobretudo da física no sentido de melhor explicar esses eventos no meio biológico. Um conceito fundamental em bioenergética é o de energia livre (ΔG), um conceito pertinente à termodinâmica, (do Grego θερμη, *therme*, significa "calor" e δυναμις, *dunamis*, significa "potência"). É o segmento da Física que aborda os efeitos da mudança nos valores de temperatura, pressão e volume em sistemas físicos na escala macroscópica. De forma genérica, calor significa "energia" em trânsito, e dinâmica se relaciona com "movimento". Por essa razão, em essência, a

Termodinâmica estuda o movimento da energia e como a energia cria movimento. Historicamente, a Termodinâmica se desenvolveu dada a necessidade de aumentar a eficiência das primeiras máquinas a vapor. Posteriormente, a ciência percebeu que a termodinâmica era muito mais abrangente, de tal forma que abarca o próprio universo e também é capaz de explicar os mecanismos pelos quais os sistemas biológicos convertem e geram energia para seus processos fundamentais. As células utilizam a energia livre para suas funções, a energia livre pode ser definida como um potencial termodinâmico que mede o trabalho "útil" que se obtém num sistema isotérmico (com temperatura constante), isobárico (com pressão constante) e isocórico (com volume constante).

Em termodinâmica conceitua-se duas entidades importantes: sistema e vizinhança. Sistema é a matéria contida numa determinada região do espaço, enquanto que vizinhança é o que sobra do universo. A primeira lei da termodinâmica enuncia que a energia total de um sistema e de sua vizinhança é constante. A energia tanto do sistema quanto da vizinhança pode ser transformada, mas não destruída e nem criada.

As leis da termodinâmica descrevem a conversão, obtenção e o dispêndio energético em sistemas biológicos - O ponto inicial para a maioria das considerações termodinâmicas são as Leis da Termodinâmica, que postulam que a energia pode ser transferida de um sistema físico para outro como calor ou trabalho. A primeira lei da termodinâmica descreve a conservação da energia, postulando que as alterações em um sistema fechado. De forma mais elaborada, diz que na transformação de calor em trabalho e vice-versa, as quantidades inicial e final de calor e trabalho a variação de calor e o trabalho, ambos em valores absolutos, são equivalentes, e que a soma total do potencial energético de um Sistema Fechado é a mesma antes e depois de uma transformação. Sistema Fechado é definido como aquele que não sofre interferência externa, não perdendo nem ganhando energia para o exterior. Nessa lei observa a equivalência entre trabalho e calor. Este princípio pode ser enunciado a partir do conceito de energia interna (U). Esta pode ser entendida como a energia associada aos átomos e moléculas em seus movimentos e interações internas ao sistema. Para um sistema termodinâmico, a primeira lei é dada por:

$Q - W = \Delta U$, onde:

Q é o calor transferido entre o sistema e sua vizinhança devido a uma diferença de temperatura entre eles.

W é o trabalho realizado sobre, ou pelo, o sistema por forças que agem através da fronteira do sistema.

ΔU é a variação na energia interna do sistema que ocorre quando calor e/ou trabalho é transferida para dentro ou para fora do sistema.

Nessa discussão será adotada a seguinte convenção: $Q > 0$ quando calor é transferido para o sistema e $W > 0$ quando trabalho é feito pelo sistema. A primeira lei da termodinâmica gera uma constatação importante: toda conversão de energia é acompanhada da produção de energia térmica ou calor. Lavoisier sintetizou a primeira lei em sua célebre frase: "Na natureza nada se perde, nada se cria, tudo se transforma". Enquanto a primeira lei da termodinâmica estabelece a conservação de energia em qualquer transformação, a segunda lei estabelece condições para que as transformações termodinâmicas possam ocorrer. Num sentido geral, a segunda lei da termodinâmica afirma que as diferenças entre sistemas em contato tendem a igualar-se. Mais sensivelmente, quando uma parte de um sistema fechado interage com outra, a energia tende a dividir-se por igual, até que o sistema alcance um equilíbrio térmico. De forma sintética a segunda lei enuncia que a energia/matéria desloca-se espontaneamente de níveis mais elevados para níveis mais baixos. Assim, um copo de café quente tende a esfriar-se e a luz tende a ser mais intensa quando estamos próximos à fonte.

Contudo, por meio de trabalho é possível deslocar matéria/energia de níveis mais baixos para níveis mais elevados como é o caso da bomba Na^+/K^+ ATPase dependente que carrega 3 Na^+ do líquido intracelular (LIC) para o líquido extracelular (LEC) e 2 K^+ do LEC para o LIC. A atividade dessa bomba ocorre contra o gradiente eletroquímico do sódio que é deslocar-se do LEC para o LIC e contra o gradiente do potássio que é fluir de LIC para o LEC. No entanto isso é possível porque a bomba consome ATP, ou seja, gera trabalho, gasta energia.

A entropia – a conversão de uma forma de energia em outra ou a conversão de energia em trabalho não ocorre de maneira perfeita, ou seja, não há 100% de aproveitamento de modo que, nesse processo a energia que não pode ser convertida em trabalho é chamada de energia entrópica que pode ser definida para qualquer sistema. De fato, a conversão da glicose até ATP gera calor que, se dissipa pela superfície do corpo colaborando para o valor de temperatura de 36 graus presente no ser humano. A entropia (do grego $\epsilon\eta\tau\rho\omicron\pi\acute{\alpha}$, *entropía*) é uma grandeza termodinâmica geralmente associada ao grau de desordem de um dado sistema. É uma função de estado cujo valor cresce durante um processo natural em um sistema fechado.

Esse fato conduz a um importante corolário da segunda lei da Termodinâmica, cujo enunciado é o seguinte: a entropia no universo tende ao máximo. O entendimento de entropia nos sistemas biológicos pode ser facilitado ao se analisar o diagrama de energia-entropia para o enovelamento protéico (Figura 1). As proteínas iniciam seu enovelamento com grau máximo de entropia que vai reduzindo em seu trajeto até a aquisição da forma nativa. Na forma nativa a proteína apresenta grau de entropia mínimo e grau máximo de informação, já que a entropia é um parâmetro envolvido com o caos ou desordem de um sistema (Figura 2). A própria existência dos seres vivos ou de suas estruturas mais simples, as células, pode contradizer a segunda lei da termodinâmica uma vez que os seres vivos são entidades altamente organizadas e, de acordo com a segunda lei, o universo tende ao caos.

No entanto, a contradição é desfeita se entendermos que, para que uma célula, por exemplo, consiga manter seu alto nível de organização (e conseqüentemente baixo nível entrópico) a entropia da vizinhança deve aumentar. Assim, a entropia só pode ser reduzida em nível local, como no caso de uma célula ou de seres vivos. A redução da entropia nessas entidades implica no aumento da entropia na vizinhança (em alguma parte do universo). Não há possibilidade de redução de toda a entropia do universo.

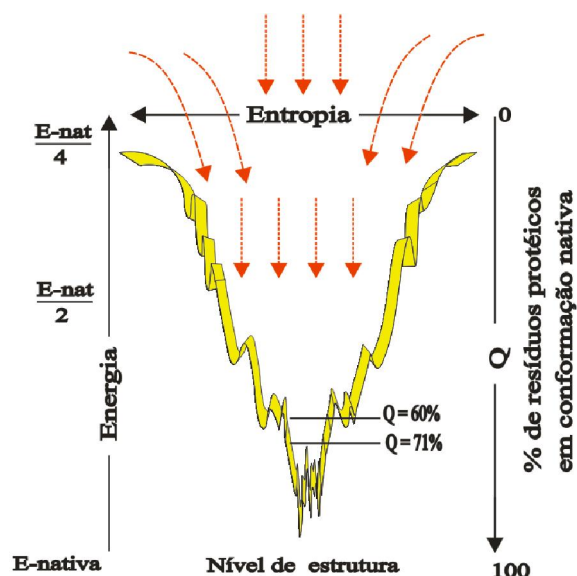


Figura 1 – Diagrama de energia-entropia para o enovelamento protéico. Em "A" a paisagem ilustra o percurso de enovelamento de uma pequena proteína até atingir seu estado nativo. A entropia e a energia tendem a diminuir à medida que o estado nativo vai sendo alcançado. O cone invertido formado pela figura não apresenta uma linha reta, mas sim reentrâncias demonstrando que as cadeias podem experimentar muitos estados conformacionais durante o processo de enovelamento.

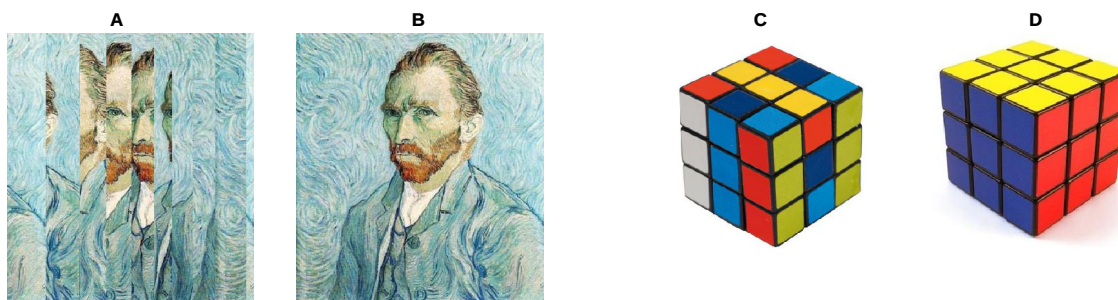


Figura 2 – A imagem “A” e “C” apresentam alto nível entrópico e por essa razão baixo nível informacional. Já a imagem B e “D” apresentam baixo nível entrópico, está organizada e por essa razão pode-se compreendê-la, apresenta, portanto, alto nível informacional.

A entalpia – A entalpia (H) define o conteúdo de energia de cada substância participante de uma dada reação. A variação da entalpia de um sistema é o calor liberado ou absorvido quando uma transformação ocorre sob pressão constante ($\Delta H = Q$). De fato, qualquer que se já a transformação, a entalpia está envolvida. A variação da Entalpia está na diferença entre a entalpia dos produtos e a dos reagentes, sendo assim, o calor de uma reação corresponde ao calor liberado ou absorvido em uma reação, e é simbolizado por ΔH . Não há como determinar a quantidade de energia em uma substância, mas podemos conhecer e medir sua variação. Para isso utiliza-se a fórmula: $\Delta H = H_{\text{final}} - H_{\text{inicial}}$. Em *reações exotérmicas ou exergônicas* a entalpia final é menor do que a entalpia inicial e o sinal de ΔH é negativo ($\Delta H < 0$). Nesse tipo de reação ocorre a liberação de energia como ocorre, por exemplo, na metabolização de glicose por parte das células. Em *reações endotérmicas ou endergônicas*, a entalpia final é maior que a entalpia inicial e o sinal de ΔH é positivo ($\Delta H > 0$), já que neste tipo de reação ocorre a absorção de energia como é o caso do processo de fotossíntese onde a luz solar captada pela molécula de clorofila das plantas. Nesse caso, ocorre uma reação endotérmica, já que a planta utiliza a energia luminosa na síntese de carboidratos. Parte dessa energia é direcionada para a formação de gás carbônico, água e oxigênio. A variação da entalpia pode ser conhecida dependendo da temperatura, pressão, estado físico, número de mol e da variedade alotrópica das substâncias. Foi criada uma forma padrão de realizar tais comparações, chamada *entalpia-padrão*, para que as entalpias sejam comparadas de acordo com uma da mesma condição, o que leva o nome de *estado-padrão*. Há algumas reações químicas que não podem ser sintetizadas, o que faz com que sua entalpia seja conhecida através da entalpia de outras reações, utilizando a *Lei de Hess* que diz que em uma reação a variação de entalpia é a mesma independente da etapa em que a reação ocorre.

Energia livre de Gibbs – Em Termodinâmica, a **energia livre de Gibbs** pode ser definida como um potencial termodinâmico que expressa a quantidade de energia capaz de realizar trabalho em um sistema isotérmico e isobárico. Como não é possível medir a energia em termos absolutos mas apenas as variações de energia que ocorrem em dado processo tem-se o conceito de variação de energia livre de Gibbs (ΔG). Quando um sistema se desenvolve de um estado bem definido para outro estado bem definido, a energia livre de Gibbs (ΔG) é igual ao trabalho trocado entre o sistema e a vizinhança menos o trabalho das forças de pressão durante uma transformação reversível do mesmo estado inicial para o mesmo estado final. A entalpia e a entropia são grandezas termodinâmicas que, por si só não são capazes de prever se uma dada reação química ocorrerá espontaneamente no sentido em que está escrita. Contudo, quando essas grandezas são matematicamente relacionadas podem ser úteis na definição de uma terceira grandeza, a **energia livre (G)**, essa sim é capaz de prever o sentido em que uma reação irá ocorrer de forma espontânea ou irá ocorrer no sentido energeticamente favorável (Figura 3). A energia livre pode ser expressa em termos de variação de energia livre (ΔG), ela é capaz de prever o sentido de uma reação química em qualquer concentração enquanto que ΔG° (variação de energia livre padrão) é a variação na energia livre quando reagentes e produtos encontram-se em seus **estados padrão** e numa concentração específica chamada de **unidades de atividade**.

O estado padrão definido para sólidos e líquidos puros é a substância pura em si, enquanto que o estado padrão para gases equivale à pressão de 1atm daquele gás. A condição padrão para solutos é sempre a concentração de 1 mol/L. A equação que descreve a energia livre de Gibbs é:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{onde:}$$

ΔG = variação de energia de Gibbs.
 ΔH = variação na entalpia (quantidade de calor liberado ou absorvido em uma dada reação).
 ΔS = variação na entropia (o grau de desordem do sistema).
 T = temperatura absoluta em Kelvin

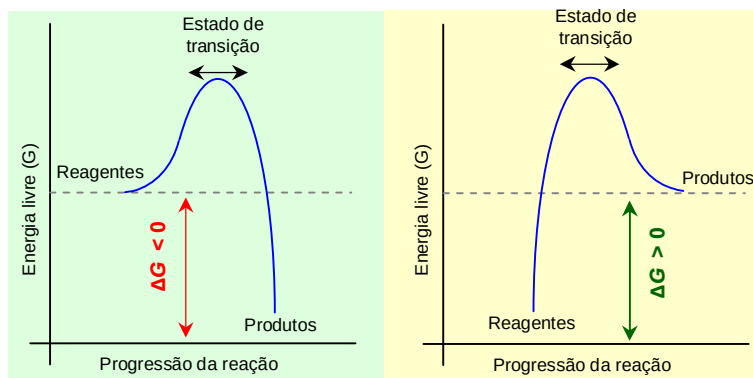


Figura 3 – Variação da energia livre. O gráfico "A" mostra que a variação de energia livre é negativa, a reação se processa de forma espontânea, exergônica (exotérmica), nesse caso a energia livre dos produtos é menor que a dos reagentes. Já a curva "B" mostra que a variação de energia livre é positiva, a reação é endergônica (endotérmica), nesse caso a energia livre dos produtos é maior que a dos reagentes.

Considere a seguinte reação química: $A + B \rightarrow C + D$ Assim, ΔG que é a variação de energia sob "quaisquer condições" e ΔG° que é a variação de energia em condição padrão relacionam-se entre si da seguinte maneira:

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

Nessa equação as concentrações molares de cada elemento estão representadas pelos colchetes, R indica a constante universal dos gases cujo valor é 8,31 J/mol.K e T representa a temperatura absoluta em Kelvins. A notação "ln" indica o logaritmo neperiano (na base "e"). Essa equação não requer que a mesma esteja em equilíbrio de modo que aplica-se a todas as circunstâncias. O valor de ΔG na equação é dependente do valor de ΔG° e da concentração dos reagentes e produtos indicados no segundo termo da equação. Em geral, opta-se por utilizar o valor de ΔG° em detrimento de ΔG , uma vez que independe das concentrações e em função de existir somente uma ΔG° para uma reação numa dada temperatura. Quando a reação está em equilíbrio temos $\Delta G = 0$ sendo assim:

$$0 = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad \Delta G = -RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Quando as concentrações dos quatro reagentes estão em equilíbrio define-se a **constante de equilíbrio**, ou seja, o momento de uma reação no qual mudanças químicas não mais acontecem de forma efetiva, isso quer dizer que atinge-se um momento em que C é convertido em A na mesma velocidade em que A é convertido em C sendo a mesma relação válida para os reagentes D e B. Nessa condição a razão entre os reagentes é constante e podemos reescrever a equação levando em consideração esse novo termo.

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Já quando o sistema não se encontra em equilíbrio, os reagentes buscam o equilíbrio através de uma força impulsora, essa força é a **variação padrão de energia livre ΔG°** . Levando em consideração a constante de equilíbrio dos reagentes a equação para ΔG° pode ser reescrita:

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

Por convenção, os cálculos para a energia livre padrão são válidas em condições padrões que compreendem a temperatura de 25° (298K) e à pressão de 1 atm (o símbolo ° na equação indica que essas condições devem estar presentes). Contudo, em bioquímica, a obtenção de condições padrões, sobretudo dos reagentes é impraticável uma vez que no ambiente celular, por exemplo, não existe concentração de 1 M para cada reagente. De fato, grande parte das reações bioquímicas ocorrem em ambientes com pH próximo de 7,0 onde $[H^+] = 10^{-7}M$, e não 1M e em solução aquosa com $[H_2O]=55,5M$. Em função disso, a notação $\Delta G^{\circ'}$ é adotada, indicando a variação padrão da energia livre para as concentrações de reagentes e produtos em um “ambiente bioquímico”. Assim, reescreveremos a equação da energia padrão livre para ser aplicada em bioquímica da seguinte forma:

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

A direção de uma reação química pode ser inferida pelo valor de ΔG - Os valores de ΔG indicam o sentido da reação, por exemplo, na reação $A \rightleftharpoons B$, o elemento A será espontaneamente convertido em B se ΔG for negativo ($\Delta G < 0$). Nesse caso, ocorre perda líquida de energia (reação exotérmica) possibilitando que a reação ocorra na direção de A para B. Contudo, se ΔG apresentar valor positivo ($\Delta G > 0$) indica que o sistema necessita de energia para que a reação ocorra, nesse caso a reação irá absorver calor (reação endotérmica). Nas condições onde ΔG é igual a zero ($\Delta G=0$) a reação encontra-se em equilíbrio, ou seja, não ocorre mudança em nenhuma direção, nessa condição há o mínimo de energia e o máximo de entropia (Figura 4). A tabela 1 expressa essas relações. Ao analisarmos os valores de ΔG para as reações da glicólise podemos prever quais reações são espontâneas e quais necessitam de energia para que ocorram (Figura 5).

Tabela 1 – Relações entre os valores de ΔG e as propriedades das reações bioquímicas.

Energia livre	Natureza da reação	ΔH	Sentido da reação
$\Delta G < 0$	Exergônica ou exotérmica	Libera energia (calor)	Espontânea
$\Delta G > 0$	Endergônica ou endotérmica	Consome energia	Não espontânea
$\Delta G = 0$	Equilíbrio	-----	-----

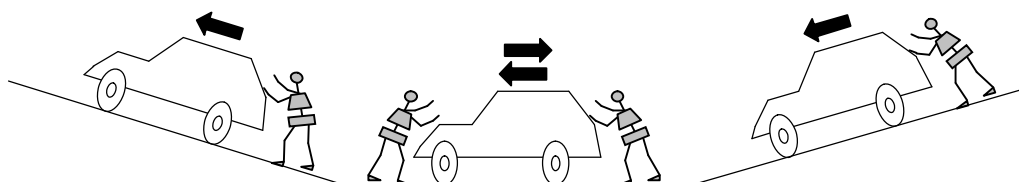


Figura 4 – A imagem acima auxilia no entendimento do conceito de energia variação de energia de Gibbs. Quando $\Delta G < 0$, a reação acontece de forma espontânea, o que equivale a empurrar um carro em um declive (A). Contudo, quando $\Delta G > 0$, energia deve ser adicionada ao sistema para que a reação ocorra, o que equivale a empurrar um carro em um alicive (B). Finalmente, se $\Delta G = 0$, a reação pode ocorrer em ambas as direções, o que equivale a empurrar um carro em um nível plano.

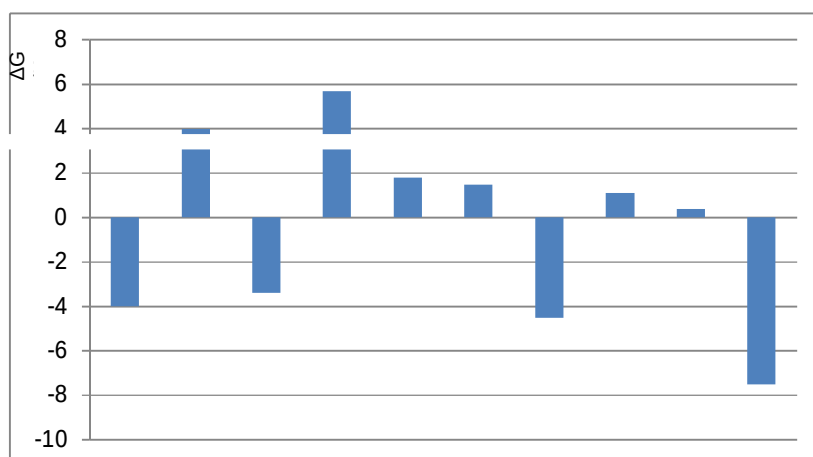
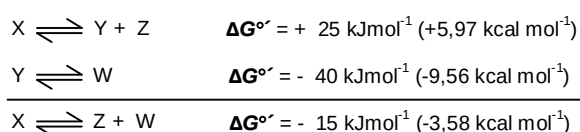


Figura 5 – Sinopse da variação de energia livre padrão presentes nas reações que ocorrem na via glicolítica. As colunas que se projetam para o lado negativo do gráfico descrevem reações que

Reações acopladas – Como vimos até então, reações onde a variação de energia livre seja maior que zero ($\Delta G > 0$) são energeticamente desfavoráveis. No entanto, tal reação pode perfeitamente ocorrer *in vivo* quando está acoplada a uma outra reação cujo valor de ΔG seja altamente negativo de tal forma que a soma das variações de energia livre de ambas as reações combinadas continue a ser menor que zero.

Assim, uma observação importante e bastante relevante em termodinâmica é o fato de que a *variação total da energia livre para uma série de reações acopladas é igual a soma das variações de energia livre de cada fase individual*. Para entender melhor considere as seguintes reações:



A análise das equações acima mostra que em condições padrão, X não pode ser convertido em Y e Z uma vez que ΔG° apresenta valor positivo e por essa razão energeticamente desfavorável. No entanto, a conversão de Y em W em condições padrão é energeticamente favorável, ou seja, termodinamicamente favorável. Como as variações de energia livre podem ser somadas (são, portanto aditivas) a conversão de X em Y e W apresenta ΔG° de - 15 kJmol⁻¹ (-3,58 kcal mol⁻¹) indicando que a reação pode ocorrer espontaneamente em condições padrão. Assim, se uma reação termodinamicamente desfavorável estiver acoplada a uma reação termodinamicamente favorável essa última atua de modo a impulsionar a primeira tornando a cadeia de reações possíveis de se realizar.

No exemplo acima o elemento acoplador das reações é o intermediário Y já que ele é comum a ambas as reações. No ambiente celular uma grande quantidade de reações são acopladas de forma que uma reação termodinamicamente favorável impulsiona outras termodinamicamente desfavoráveis tornando possível a harmonia que se observa no metabolismo como um todo.

Etapa	Reação
A	Glicose + ATP ↓ Glicose-6-Pi + ADP + H ⁺
B	Glicose-6-Pi ↓ Frutose-6-Pi
C	Frutose-6-Pi + ATP ↓ Frutose-1,6-bifosfato + ADP + H ⁺
D	Frutose-1,6-bifosfato ↓ Diidroxiacetona-Pi + gliceraldeído-3-Pi
E	Diidroxiacetona-Pi ↓ Gliceraldeído-3-Pi
F	Gliceraldeído-3-Pi + Pi + NAD ⁺ ↓ 1,3-bifosfato + NAD + H ⁺
G	1,3-bifosfato + ADP ↓ 3-Fosfoglicerato + ATP
H	3-Fosfoglicerato ↓ 2-Fosfoglicerato
I	2-Fosfoglicerato ↓ Fosfoenolpiruvato + H ₂ O
J	Fosfoenolpiruvato + ADP + H ⁺ ↓ Piruvato + ATP

O ATP impulsiona reações termodinamicamente desfavoráveis - O ATP (adenosina trifosfato) consiste de uma molécula formada de uma adenosina uma ribose e três grupos fosfato (Figura 5). O ATP não é o único nucleosídeo a atuar como impulsionador de reações energeticamente desfavoráveis, existem outros análogos ao ATP como é o caso do GTP (Guanosina trifosfato), UTP (Uridina trifosfato) e CTP (citidina trifosfato). As formas difosfato desses nucleosídeos são expressas pelas siglas ADP, GDP, UDP e CDP enquanto que as formas monofosfato recebem a designação de AMP, GMP, UMP e CMP, a tabela 2 apresenta uma lista de "compostos de alta energia" cuja hidrólise é capaz de deslocar o equilíbrio das reações energeticamente desfavoráveis. Embora todos esses nucleosídeos sejam energeticamente equivalentes, o ATP é o mais utilizado pelo metabolismo celular, provavelmente por ser o precursor de dois elementos metabolicamente importantes, dois carreadores de elétrons NAD⁺ (nicotinamina adenina dinucleotídeo) e FAD⁺ (flavina adenina dinucleotídeo). Em função disso, nossa discussão a respeito dos nucleosídeos centralizara-se no ATP embora possa ser estendida para os demais nucleosídeos. A função dos nucleosídeos, sobretudo o ATP é estabelecer uma conexão ou acoplar reações exergônicas a reações endergônicas. Comumente atribui-se a denominação de "ligações de alta energia" às ligações anidrido fosfórico do ATP e o símbolo ~ é por vezes utilizado enfatizar essa afirmação (Figura 6). No entanto, as ligações entre os anidridos fosfóricos não tem natureza distinta de qualquer outra ligação covalente.

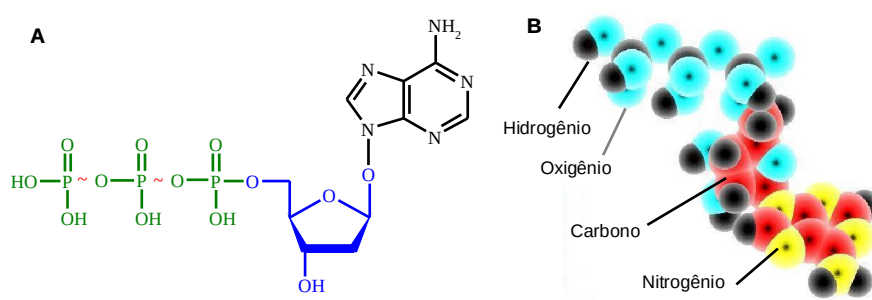
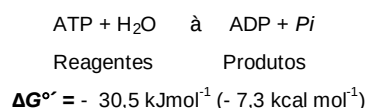
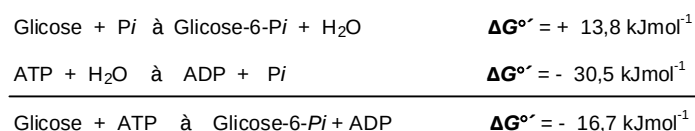


Figura 6 – Adenosina trifosfato (ATP), um adenilato constituído de uma ribose (em azul), uma molécula de adenina (em preto) e três grupos fosfato (em verde). O símbolo ~ indica as "ligações fosfato de alta energia" A energia é liberada durante a clivagem dos grupamentos fosfato da molécula. Em "B" Imagem do ATP obtida por meio de cristalografia.

Assim, afirmar que a energia está presente nas ligações químicas do ATP e que essa energia é liberada na clivagem de um grupo fosfato não é plenamente adequado do ponto de vista químico. Em verdade os produtos da reação apresentam menos energia livre que os reagentes, assim, a energia aparece como a diferença entre o conteúdo de energia dos produtos menos a energia dos reagentes. No caso do ATP a reação de hidrólise é :

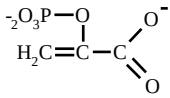
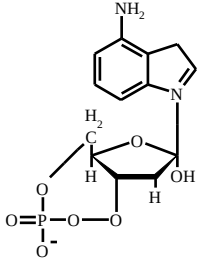
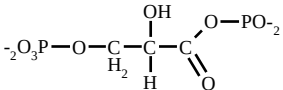


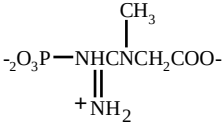
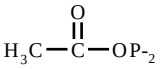
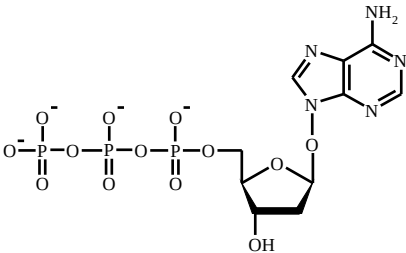
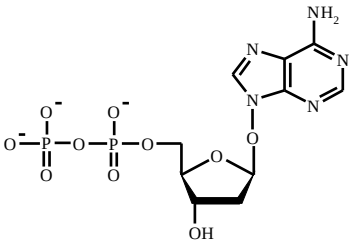
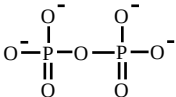
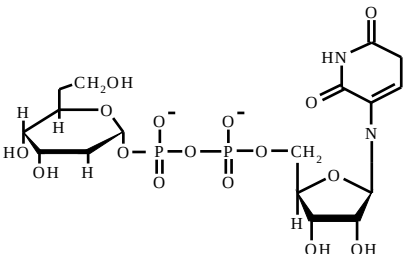
A notação *Pi* para fosfato inorgânico é própria do jargão bioquímico e largamente utilizada de modo que faremos opção pelo emprego dessa simbologia ao longo das discussões. A hidrólise do ATP é altamente exergônica e por essa razão capaz de impulsionar reações endergônicas com grande eficiência como, por exemplo, a fosforilação da glicose no carbono 6 pela hexocinase, essa é uma reação que ocorre durante a glicólise, um passo anaeróbico do catabolismo da glicose nas células. A fosforilação da glicose necessita de $\Delta G^\circ = +13,8 \text{ kJ mol}^{-1}$. Essa reação é, portanto termodinamicamente desfavorável, contudo, por meio da hidrólise do ATP a reação se processa já que a hidrólise do ATP libera $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. A análise dessa reação é demonstrada abaixo :

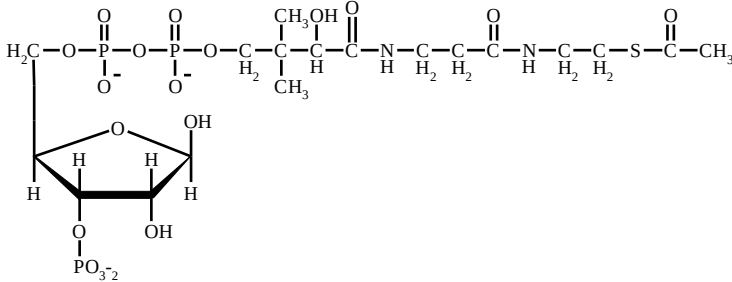
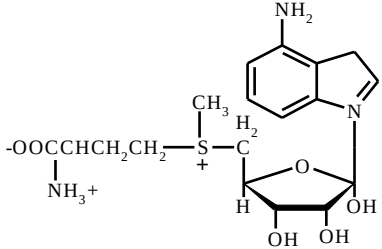
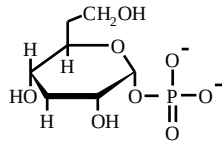
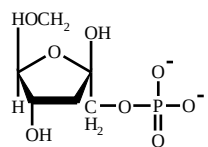
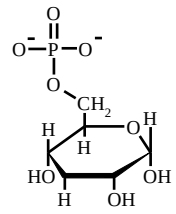
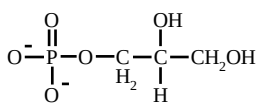


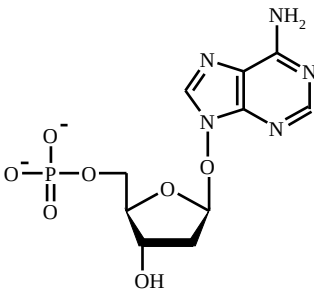
A análise mostra que a fosforilação da glicose pela hexocinase é termodinamicamente favorável na presença de ATP ($\Delta G^\circ = -16,7 \text{ kJ mol}^{-1} = -3,99 \text{ Kcal/mol}$). A análise da reação mostra que, em verdade o ATP não sofre clivagem, o ATP transfere uma fosforila para uma proteína e posteriormente o grupo fosforila é transferido para a água de forma que a resultante da reação tem a forma de hidrólise. A hidrólise do ATP é altamente exergônica quando comparada com a hidrólise de um éster fosfórico comum como, por exemplo, o glicerol-3-fosfato. De fato, enquanto que a hidrólise do ATP libera $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ou $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ como já demonstrado a hidrólise do glicerol-3-fosfato libera $-9,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ou $-2,2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esses valores mostram que o ATP tem um potencial de transferência de grupos fosforila 3,3 vezes maior que o glicerol-3-fosfato. O elevado potencial de transferência de grupos fosforila do ATP pode ser explicado em função de suas características estruturais que serão discutidas a seguir.

Tabela 2 – Energia livre e produtos formados decorrente da cisão de alguns "compostos de alta energia".

Composto	Produtos de hidrólise	ΔG° (KJ/mol)	ΔG° (kcal/mol)
 Fosfoenolpiruvato	Piruvato + <i>Pi</i>	-62,2	- 14,9
 3',5'Adenosina monofosfato cíclico	5' AMP	-50,4	
 Bifosfoglicerato	3-fosfoglicerato + <i>Pi</i>	-49,6	- 11,8

Composto	Produtos de hidrólise	ΔG° (KJ/mol)	ΔG° (kcal/mol)
 Creatina fosfato	Creatina + <i>Pi</i>	-43,3	- 10,3
 Acetil fosfato	Acetato + <i>Pi</i>	-43,3	- 10,3
 Adenosina-5'-trifosfato-Mg ⁺² (ATP)	ADP + <i>Pi</i>	-50 a -65	- 11,9 A - 15,5
 Adenosina-5'-difosfato	AMP + <i>Pi</i>	-35,7	- 8,53
 Pirofosfato (em 5 mM de Mg ⁺²)	-33,6	<i>Pi</i> + <i>Pi</i>	- 8,03
 Uridina difosfoglicose (UDP)	UDP + glicose	-31,9	- 7,62

Composto	Produtos de hidrólise	ΔG° (KJ/mol)	ΔG° (kcal/mol)
 Acetil coenzima A (Acetil CoA)	Acetato + CoA	-31,5	- 7,53
 S-adenosil metionina	Metionina + Adenosina	-25,6	- 6,12
 Glucose-1-Pi	Glicose + Pi	-21,0	- 5,02
 Frutose-1-Pi	Frutose + Pi	-16,0	- 3,82
 Glucose-6-Pi	Glicose + Pi	-13,9	- 3,32
 Glicerol-3-Pi	Glicerol + Pi	-9,2	- 2,20

Composto	Produtos de hidrólise	$\Delta G^{\circ'}$ (KJ/mol)	$\Delta G^{\circ'}$ (kcal/mol)
 Adenosina-5'-monofosfato	Adenosina + <i>Pi</i>	-9,2	- 2,20

A facilidade de transferência de grupos fosforila por parte do ATP – analisamos que a variação de energia livre padrão para a hidrólise do ATP apresenta valor negativo e extremamente grande ($-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ou $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$). A molécula do ATP (Figura 5) apresenta três anidridos fosfóricos (fosfoanidridos) terminais com 4 cargas negativas o que promove uma elevada repulsão elétrica na molécula. Essa repulsão eletrostática é em parte atenuada pela interação com o Mg^{+2} intracelular, contudo, a cisão enzimática da molécula do ATP para forma $\text{ADP} + \text{Pi}$ permite que a molécula experimente um estado de repulsão de cargas menor e o fosfoanidrido liberado estabiliza-se imediatamente assumindo várias formas de ressonância (a ressonância é o fenômeno pelo qual os elétrons das ligações π encontram-se em deslocamento dentro do próprio composto) no meio que não são possíveis quando o mesmo está unido à molécula do ATP (Figura 6). A hidrólise do ATP é ainda facilitada pela ação das massas já que a concentração dos produtos decorrentes da hidrólise do ATP são bastante inferiores à concentrações no equilíbrio.

De fato, a concentração de ATP no eritrócito humano é de 2,25 mM; ADP 0,25 mM, AMP 0,02 mM e *Pi* 1,65 mM. Já o ADP remanescente da hidrólise ioniza-se imediatamente, liberando um próton (H^+) em um meio onde a concentração desse elemento é bastante baixa. O último fator a ser considerado que envolve a facilitação da hidrólise do ATP é o maior grau de solvatação do ADP e do *Pi* quando comparados com o ATP. Todos esses fatores contribuem para a cisão da molécula de ATP de modo que o sistema composto por $\text{ADP} + \text{Pi}$ seja mais estável do que o sistema formado pelo ATP unicamente. Essa estabilidade se dá pelo fato de que durante a reação de decomposição do ATP ocorre redução da energia livre desse sistema, em outras palavras, há liberação de energia. No entanto, embora a hidrólise $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi}$ seja altamente exergônica ($-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ou $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$) sua energia de ativação é relativamente alta, esse fato indica que a hidrólise do ATP é possível apenas por meio de catálise enzimática.

A cisão do ATP no meio intracelular libera maior quantidade de energia quando comparada com condições padrão – Entendemos que, sob condições padrão a quantidade de energia liberada na cisão do ATP é ($-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ou $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Contudo, no meio intracelular existem três situações não encontradas nas condições padrão: a) Os níveis de ATP, ADP e *Pi* são distintos entre si; b) no ambiente intracelular as concentrações de substâncias incluindo ATP, ADP e *Pi* são muito inferiores a 1M e c) no meio intracelular os nucleosídeos ATP, ADP e AMP ligam-se ao Mg^{+2} formando um complexo nucleosídeo- Mg^{+2} (Figura 6). Assim, em verdade, nas reações onde ocorre doação de grupos *Pi* por parte do ATP o verdadeiro doador envolvido na reação é o complexo ATP-Mg^{+2} . Desse modo o valor de $\Delta G^{\circ'}$ para a reação de hidrólise do ATP no meio intracelular deixa de ser $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ e passa a ser o valor da hidrólise do complexo ATP-Mg^{+2} que oscila entre -50 a -65 kJ/mol . Assim, o valor de $\Delta G^{\circ'}$ para a cisão do ATP no ambiente intracelular é muito mais exergônico do que aquele previsto para as condições padrão, contudo, ao longo das discussões consideraremos sempre o valor de $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, obtido em condições padrão uma vez que esse valor permite comparação com outras reações. Fica claro, portanto que a energética do ATP no meio intracelular e de outras reações nesse mesmo ambiente é significativamente distinta daquela obtida em condições padrão.

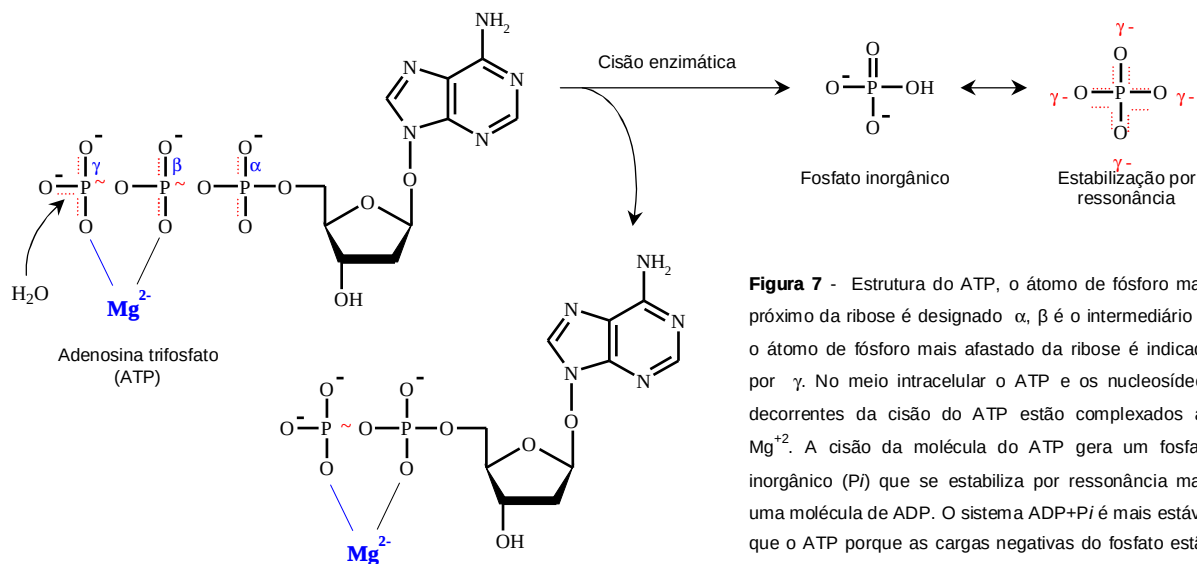


Figura 7 - Estrutura do ATP, o átomo de fósforo mais próximo da ribose é designado α , β é o intermediário e o átomo de fósforo mais afastado da ribose é indicado por γ . No meio intracelular o ATP e os nucleosídeos decorrentes da cisão do ATP estão complexados ao Mg^{+2} . A cisão da molécula do ATP gera um fosfato inorgânico (Pi) que se estabiliza por ressonância mais uma molécula de ADP. O sistema $ADP + Pi$ é mais estável que o ATP porque as cargas negativas do fosfato estão afastadas e também porque a energia livre de $ADP + Pi$ é menor que a do ATP.

A organização da membrana plasmática reflete as leis da termodinâmica - A membrana plasmática é uma entidade essencial para a sobrevivência da célula e do organismo como um todo, ela delimita a célula e exerce uma gama de funções que envolvem: a) controle da constância interna; b) manutenção da assimetria iônica entre o ambiente intracelular e o extracelular; c) reconhece alterações do meio extracelular por meio dos receptores e elabora respostas adaptativas à essas mudanças dentre outras funções. A estrutura da membrana plasmática baseia-se numa bicamada de fosfolípidos onde estão imersas proteínas integrais que exercem diversas funções como, por exemplo, atuam como canais iônicos, receptores para hormônios ou exercem função relacionada a reconhecimento de outras estruturas tais como neurotransmissores, lipoproteínas etc. a membrana plasmática é formada de fosfolípidos que se dispõem na forma de uma bicamada. Essa disposição tem relação direta com a termodinâmica. Os fosfolípidos são estruturas formadas por uma cabeça hidrofílica e uma ou duas caudas hidrocarbonadas com caráter altamente hidrofóbico. O fosfolípido mais comum na maioria das membranas plasmáticas é a fosfatidilcolina, formada por uma molécula de colina ligada a um grupo fosfato e duas caudas hidrocarbonadas (Figura 8).

Moléculas que apresentam uma porção hidrofílica e uma porção hidrofóbica são denominadas **anfipáticas**. Embora os fosfolípidos apresentem uma cabeça hidrofílica, no cômputo geral os fosfolípidos são hidrofóbicos uma vez que a cauda de ácidos graxos é grande e altamente apolar mascarando e tornando insignificante a cabeça hidrofílica. Contudo, é necessário esclarecer que a cabeça hidrofílica irá interagir com a água e outras substâncias polares, se comportando, portanto, de forma absolutamente distinta daquela observada para as caudas hidrofóbicas de ácidos graxos. A membrana plasmática se dispõe entre dois ambientes hidrofílicos, o meio intracelular e o meio extracelular. Enquanto moléculas hidrofílicas se misturam rapidamente à água em função da carga presente sem seus átomos que tendem a formar pontes de hidrogênio com a água, as moléculas hidrofóbicas como os fosfolípidos, por exemplo, são insolúveis em água porque seus átomos (ou a grande maioria deles) não apresentam cargas. Dessa forma, são incapazes de interagir com a água e em consequência forçam com que as moléculas de água adjacentes à substância hidrofóbica se reorganizem em um arcabouço ao redor da molécula ou substância hidrofóbica. Nesse arranjo em arcabouço das moléculas de água circundando a substância hidrofóbica, as moléculas de água apresentam um nível organizacional mais elevado que as moléculas do meio e seu ordenamento requerem energia para que ocorra. Assim, o custo energético é minimizado quando as moléculas hidrofóbicas se agrupam, no caso dos fosfolípidos as caudas hidrofóbicas interagindo entre si enquanto que as cabeças hidrofílicas interagem com a água.

Essa organização requer menor dispêndio energético e é a organização termodinamicamente mais estável possível. A organização da membrana plasmática, portanto é a forma termodinamicamente mais adequada para compostos hidrofóbicos em ambientes hidrofílicos, o arranjo em bicamada é energeticamente favorável e ocorre naturalmente (Figura 9).

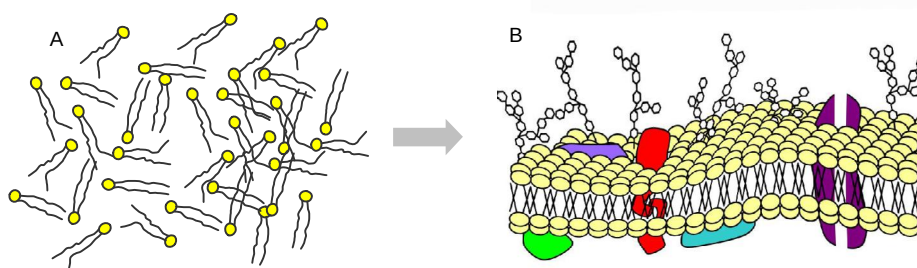


Figura 9 – Em “A” modelo espacial de um fosfolípido mostrando porções hidrofílicas e hidrofóbicas. Em “B” fosfolípeos quando em solução aquosa tendem a associar-se com suas caudas hidrofóbicas interagindo entre si. Isso permite a formação de membranas biológicas. As projeções são cadeias osídicas formando o glicocálice. A membrana é atravessada por proteínas integrais.

As proteínas de membrana apresentam organização em alfa hélice – a membrana plasmática apresenta proteínas embebidas em sua bicamada lipídica exercendo grande quantidade de funções. De fato em animais a proporção de proteínas que compõem a membrana chega a ser de 50% do total de sua massa, sendo o restante constituído por lipídeos e outras substâncias como, por exemplo, carboidratos. Algumas proteínas de membrana se dispõem na bicamada de modo a atravessá-la por completo, *proteínas transmembranares* ou proteínas integradas*, outras proteínas não atravessam a membrana plasmática, mas dispõem-se interagindo com a face interna ou externa da membrana (Figura 9).

As proteínas que atravessam a membrana plasmática devem resolver o problema de como atravessa um ambiente hidrofóbico. Essa dificuldade é superada pelas proteínas em função de sua organização em alfa hélice. A alfa hélice possibilita que os aminoácidos hidrofóbicos fiquem voltados para as caudas de ácidos graxos enquanto que os aminoácidos hidrofílicos situam-se no cerne da alfa hélice longe, portanto do ambiente hidrofóbico e atuam na formação de pontes de hidrogênio que colaboram para a manutenção da estrutura em alfa hélice. O motivo em alfa hélice parece ser termodinamicamente adequado para transpassar o ambiente hidrofóbico da membrana plasmática. De fato, esse motivo ocorre em uma grande parte das proteínas integradas como é o caso dos adrenoceptores e do receptor de rodopsina, por exemplo, (Figura 10).

Embora a conformação em alfa hélice seja mais comum em proteínas que transpassam a bicamada lipídica a forma beta pregueada também ocorre. Nesse caso, as folhas beta dobram-se formando um cilindro, e a forma adquirida é chamada de β -barril, porque as folhas beta pregueadas organizam-se em um arranjo antiparalelo formando pontes de hidrogênio com a folha beta adjacente. O motivo β -barril ocorre, por exemplo, na porina, que forma grandes canais de água na membrana de bactérias e de mitocôndrias (Figura 9). A conformação em β -barril também apresenta os aminoácidos hidrofóbicos fazendo contato com a cadeia de ácidos graxos dos fosfolípeos enquanto seu centro gera um ambiente hidrofílico que permite a passagem de água.

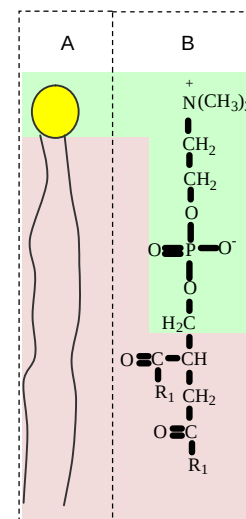


Figura 8 – Fosfatidilcolina, o fosfolípido mais abundante na membrana plasmática. Em “A” um modelo esquemático e em “B” a estrutura química da molécula. As porções assinaladas em verde representam a cabeça hidrofílica da molécula enquanto que as porções marcadas em rosa representam as caudas hidrofóbicas

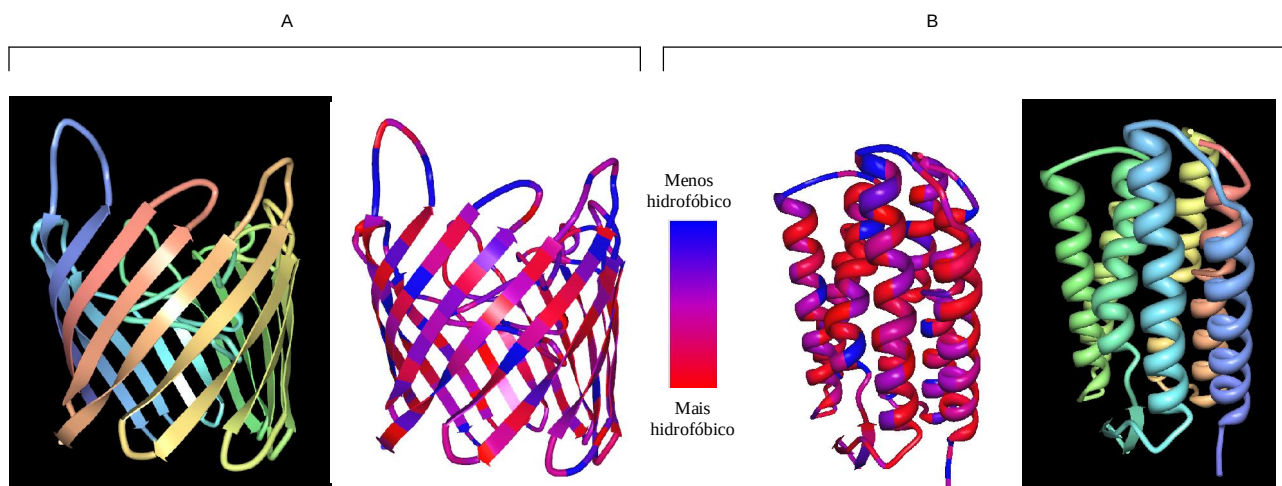


Figura 10 – Estrutura de duas proteínas integradas e seus respectivos motivos. Em “A” estrutura da porina bacteriana (*Rhodopseudomonas blastica*). As folhas beta são representadas por setas que se organizam para formar um poro com cerne hidrofílico. A figura “B” apresenta a estrutura da rodopsina, um fotoreceptor formado por sete alças transmembrânicas formadas por motivos em alfa hélice. As duas figuras apresentam um mapa dos aminoácidos hidrofóbicos que compõem as duas proteínas. Fonte: Pdb 1PEN e 1brx.

* Não utilizaremos aqui o termo *proteínas integrais* comumente utilizado por entender que uma proteína que faz parte da membrana a integra. O termo proteína integral tem origem na forma da língua inglesa *integral protein* e sua tradução literal expressa em português uma proteína íntegra e não uma estrutura que faz parte da membrana, que a integra.

Referências

- Lehninger, A.L., Cox, N. Princípios de Bioquímica. 4. ed. São Paulo. Sarvier, 2004.
- Voet, D., Voet, J. Bioquímica. Ed. Artmed, 2007.
- Dugdale, J.S. Entropy and its Physical Meaning. Taylor and Francis (1998).
- Stryer, L., Berg, J.M., Tymoczko, J.L. Bioquímica. 6º ed. Guanabara Koogan, 2008.
- Baldwin, R.L. Energetics of protein folding. J Mol Biol. 2007 Aug 10;371(2):283-301. Epub 2007 Jun 2.
- Haltia, T., Freire, E. Forces and factors that contribute to the structural stability of membrane proteins. Biochim Biophys Acta. 1995 Jul 17;1241(2):295-322.
- Aledo, J.C., Jiménez-Rivárez, S., Cuesta-Munoz, A., Romero, J.M. The role of metabolic memory in the ATP paradox and energy homeostasis. FEBS J. 2008 Nov;275(21):5332-42. Epub 2008 Sep 17.
- Somsen, O.J., Hoeben, M.A., Esgalhado, E., Snoep, J.L., Visser, D., van der Heijden, R.T., Heijnen, J.J., Westerhoff, H.V. Glucose and the ATP paradox in yeast. Biochem J. 2000 Dec 1;352 Pt 2:593-9.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, L.S., et al. Molecular Cell Biology. 4th ed. 2004.