



BIOQUÍMICA METABÓLICA

Membranas Celulares, Vias Metabólicas e Respiração Celular

Karen Camacho Haubrich
Marcela Santos Procópio
Marina Oliveira Daneluz

CENTRO
UNIVERSITÁRIO
UNI  **GRANDE**

Membranas Celulares, Vias Metabólicas e Respiração Celular

Introdução

Olá,

Você está no estudo Membranas Celulares, Vias Metabólicas e Respiração Celular. Conheça aqui a composição e a função das membranas celulares e como elas transportam moléculas pelo corpo, algo tão fundamental para o metabolismo celular. Compreenda também o passo a passo da respiração celular e como ocorre a produção de energia do organismo por meio das principais vias metabólicas do organismo humano e animal como a glicólise, a gliconeogênese, o ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa.

Bons estudos!

Objetivos da Aprendizagem

Ao final deste conteúdo, esperamos que você seja capaz de:

- Explicar a composição das membranas celulares e os mecanismos de transporte associados.
- Diferenciar as principais vias metabólicas envolvidas na produção de ATP, como glicólise, gliconeogênese e ciclo de Krebs.
- Avaliar o funcionamento da cadeia respiratória e da fosforilação oxidativa na respiração celular.

Lipídios, Membranas e Transporte de Membranas

A membrana plasmática é essencial para a vida celular. É uma estrutura que envolve e delimita a célula, mantendo as importantes diferenças entre o meio extracelular e intracelular. A característica principal e comum a todas as membranas biológicas é o fato delas terem uma estrutura básica constituída por uma fina bicamada de fosfolipídios.

Lipídios: Considerações Gerais

Os lipídios, também chamados de gorduras, constituem a maior parte da membrana plasmática. Eles também são encontrados distribuídos no organismo humano e animal nos adipócitos (que são as células de gordura do corpo). Por possuírem características hidrofílicas (afinidade pela água) e hidrofóbicas (insolubilidade em água), eles permitem que a membrana faça a interação necessária entre os meios intracelular e extracelular.

Os lipídios são compostos heterogêneos que têm o ácido graxo como seu componente estrutural básico. Os ácidos graxos são ácidos orgânicos que possuem de 4 a 24 carbonos em sua cadeia considerada longa e uma estrutura que se dá com uma "cabeça" de natureza polar (hidrofílica) e uma "cauda" hidrocarbonada apolar (hidrofóbica), que faz com que os lipídios sejam oleosos ou gordurosos. Eles não solúveis em água mas se dissolvem facilmente com solventes orgânicos apolares (como a acetona, o éter e o clorofórmio).



Atenção

Além de exercerem funções na estocagem de energia e serem os maiores componentes das membranas biológicas, os lipídios ou seus derivados também atuam como vitaminas e hormônios. As vitaminas lipossolúveis A, D, E e K são formadas a partir dos lipídeos que não contém ácidos graxos em sua constituição. O colesterol, apesar de ter fama de vilão, é fundamental para a síntese de todos os hormônios esteroidais.

Segundo Molinaro *et al.* (2013), é possível atribuir aos lipídios uma variedade de funções no organismo, na alimentação e na fabricação de produtos manufaturados. Em relação as funções biológicas, por exemplo, eles:

- são a mais importante forma de armazenamento de energia do corpo e a segunda fonte de consumo energético celular depois dos açúcares;
- possuem importante participação no metabolismo celular, atuando como cofatores, transportando elétrons para dentro da mitocôndria como e sendo mensageiros para os meios intracelular e extracelular;
- participam do isolamento térmico da pele (através da camada de gordura) mas auxiliando o equilíbrio e a manutenção da temperatura corporal;
- conferem proteção mecânica e elétrica para as células, nervos e órgãos.

Os fosfolipídios estão arranjados em duas camadas, tanto nas células eucariontes quanto nas células procariontes. Como já mencionado, sua estrutura é composta por 1 cabeça e 2 caudas. Por isso, a membrana se organiza da seguinte forma:

Cabeça
É hidrofílica e se volta para os meios que estão em contato com a água.
Caudas
São hidrofóbicas e se localizam no meio da estrutura (portanto, longe da água).

Além disso, também há moléculas de proteínas presentes em sua estrutura: elas são fluidas e ficam se deslocando na membrana. Algumas dessas proteínas se inserem ao atravessar a dupla camada de fosfolipídios - são as chamadas proteínas integrais. Outras estão localizadas apenas na superfície da membrana e são as chamadas proteínas periféricas. A membrana possui, então, proteínas que vão permitir livres passagens por elas, proteínas carreadoras, sinalizadoras, receptoras etc.

Nas proteínas periféricas existe uma estrutura chamada de glicocálix que é responsável pelo reconhecimento celular. Isso significa que qualquer defeito na sua síntese pode fazer com que as células não se reconheçam e, assim, não consigam formar tecidos. Então, é possível resumir da seguinte forma: as proteínas são responsáveis pela maior parte das funções da membrana, atuando como receptores específicos, enzimas, proteínas transportadoras, entre outras funções. Já a bicamada lipídica compõe a estrutura básica das membranas celulares (MURRAY, 2014).

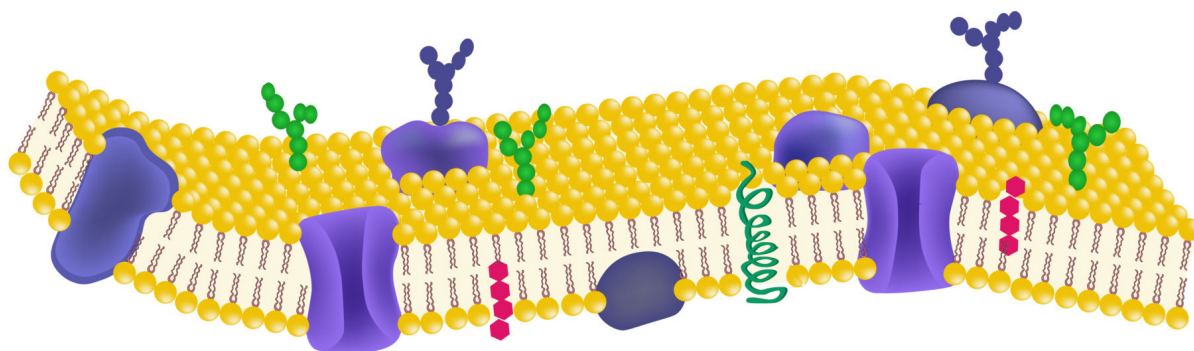


Figura 1 - Composição básica de uma membrana celular

Fonte: Kallayanee Naloka, Shutterstock (2025).

#pratodosverem: A imagem mostra a bicamada de fosfolípídios que compõem as membranas celulares, com as proteínas integrais e periféricas, além de vários receptores espalhados.

As membranas possuem duas funções primordiais para o metabolismo e funcionamento de todos os tecidos:

- isolar a célula do meio externo;
- controlar a entrada e saída de substâncias, função conhecida como permeabilidade seletiva.

Mecanismos de Transportes Através de Membranas

É a própria membrana celular que determina qual tipo de molécula será transportada para o meio externo ou para o seu interior. Além disso, ela também irá ditar a velocidade que esse transporte ocorre.

A permeabilidade seletiva é o resultado de sua composição lipídica, pois isso permite a penetração de substâncias apolares e dificulta ou impede a passagem de substâncias hidrossolúveis.

O transporte através de membranas vai permitir a passagem de moléculas essenciais para o metabolismo, como, por exemplo, o oxigênio e a glicose, e eliminar aquelas substâncias que não são mais úteis para o corpo, como o gás carbônico (CO₂).

Segundo Berg *et al.* (2014), a presença das proteínas na membrana e suas funções podem ser separadas em quatro diferentes grupos:

Canais ou poros

São passagens que tornam possível a interação entre os meios intracelular e extracelular.

Zonas de difusão facilitada

São locais com uma grande concentração de moléculas de uma determinada espécie. Nessas áreas a passagem será de substâncias ou moléculas semelhantes e por conta disso é considerada passagem facilitada.

Receptores

Estão localizados na parte interna e externa da célula. Sua estrutura permite que se ligue à certas moléculas dando continuidade a uma determinada reação ou mensagem. Quando os receptores se unem ao mensageiro podem gerar alterações baseadas em cargas ou em mudanças na estrutura proteica.

Bombas (ou operadores)

Realizam o transporte ativo, isto é, aquele contra o gradiente eletroquímico. O operador que permite a entrada da molécula na célula não será o mesmo que permite a saída, então podemos dizer que o sentido é unidirecional. A molécula a ser carregada se acopla ao operador, que altera a sua conformação e a segura. Para esta molécula ser liberada, esse operador é hidrolisado por um ATP, voltando ao seu estado inicial. O exemplo mais conhecido é a bomba de sódio e potássio.

É importante lembrar aqui que a concentração de uma solução nada mais é do que a relação entre a quantidade de soluto e a quantidade de solvente. O solvente sempre será a água, justamente porque se trata do corpo humano e animal. Então, há dois meios disso ocorrer:

Meio hipertônico

Quando há muito soluto no meio extracelular e pouco soluto no interior da célula.

Meio hipotônico

Quando há pouco soluto no meio extracelular e uma maior quantidade de soluto dentro da célula.

Assim, é possível resumir o transporte através de membranas da seguinte forma: quando gasta energia para executar o transporte de uma molécula, a célula está realizando o transporte ativo. Já quando ela consegue transportar uma molécula sem nenhum gasto de energia, está realizando o transporte passivo. O transporte passivo é dividido em algumas categorias.

O transporte passivo por difusão é a passagem de partículas de soluto do meio mais concentrado para o meio menos concentrado. Imagine, por exemplo, que uma sala esteja lotada de alunos enquanto o pátio possui pouca gente. Não é mais fácil que esses alunos que estão em grande número na sala saiam para o pátio e ganhem mais espaço do que os que estão lá fora entrarem e se apertarem ainda mais? O mesmo raciocínio vale para os meios intra e extracelular: quando existe maior quantidade de partículas de soluto no interior, o normal é que essas partículas saiam para o meio onde há menos partículas.

Entretanto, nem todas as moléculas possuem o mesmo tamanho e conformação. Então, a difusão se divide ainda em duas formas em relação ao tamanho das moléculas a serem transportadas:

Difusão simples

As moléculas que possuem menor tamanho atravessam a camada de fosfolípidios sem precisar de transportadores, seguem apenas a favor do gradiente de concentração.

Difusão facilitada

As moléculas maiores que não conseguem passar entre os fosfolipídios necessitam de transportadores que funcionam como canais por onde as moléculas maiores podem entrar ou sair da célula.

Assim, quando não há nenhum gasto energético, o transporte ocorre por osmose. Porém, diferentemente da difusão, o que será transportado não é mais o soluto e sim partículas de solvente (que, na célula animal, é a água).

Na osmose ocorre a passagem de partículas de água de um meio menos concentrado (hipotônico) para o meio mais concentrado (hipertônico). A água está indo a favor do gradiente de concentração, pois o meio hipertônico precisa mais da água para ser diluído. Portanto, ele “puxa” a água para si. É importante lembrar que no organismo animal as células estão mergulhadas em um meio isotônico, ou seja, que tem a mesma concentração que a célula.

Imagine, por exemplo, um peixe de água salgada sendo colocado na água doce. Se isso acontecer, suas células serão hipertônicas em relação ao meio que agora é hipotônico: a água irá começar a entrar no peixe, pois é atraída para onde existe maior quantidade de soluto. Como nesse exemplo, a diferença de concentração de solutos é muito grande, a água entrará em excesso e irá romper as células do peixe que ficará muito inchado e morrerá.

No transporte ativo, por sua vez, haverá a passagem de partículas do meio menos concentrado para o meio mais concentrado. Ou seja: contra o gradiente de concentração, o que faz com que haja gasto de energia. O exemplo mais conhecido é a bomba de sódio potássio. Na membrana das células existe um transportador chamado (Na,K) – ATPase (leia-se sódio potássio atpase) que é responsável por bombear sódio e potássio em sentidos contrários. Se a concentração de potássio é muito maior no interior da célula e a concentração de sódio é muito maior no exterior, então o transportador vai levar ions potássio do menos concentrado para a área mais concentrada e vai levar ions sódio para área menos concentrada para a área mais concentrada.

Introdução ao Metabolismo: Visão Geral e Integrada

O metabolismo celular é o conjunto de reações que ocorrem dentro e fora da célula a fim de sintetizar as biomoléculas ou degradá-las para produção de energia. As reações dele podem ser classificadas em duas:

Reações exergônicas

São as reações catabólicas que geram energia e degradam moléculas orgânicas e nutrientes, acontecendo em situações que o corpo necessita de energia como, por exemplo, no jejum.

Reações endergônicas

São aquelas que absorvem energia (como as reações de anabolismo) e sintetizam macromolécula quando a célula dispõe de substrato suficiente.

A esse conjunto de reações anabólicas e catabólicas conectadas e sincronizadas é dado o nome de metabolismo.

A alimentação provê ao organismo as biomoléculas que fornecem energia, como os lipídios, os carboidratos e as proteínas. Se essas biomoléculas não forem ingeridas em quantidades ideais ou caso haja uma demanda muito grande de energia, como durante um exercício físico intenso, elas precisarão ser mobilizadas das reservas corporais.

Metabolismo dos Carboidratos

A glicose é ingerida na dieta por meio da degradação de açúcares maiores, como o amido e da sacarose. Os organismos quimiotróficos são os que obtêm energia por meio de reações químicas, como os organismos humano e animal.

A energia é produzida por meio da oxidação de moléculas com o objetivo final de gerar ATP, a famosa moeda energética fundamental para o desenvolvimento celular.

O Papel do ATP

O ATP é um nucleotídeo trifosfato que contém uma base nitrogenada adenina, uma ribose e três grupos fosfatos. É conhecido como moeda energética pois sua função é participar das reações de transferência de energia celular.

Quando as reações catabólicas e anabólicas, embora opostas, acontecem de forma acoplada e complementar, a energia disponível é maximizada. Enquanto o catabolismo ocorre espontaneamente, por ser uma reação exergônica que produz ATP, o anabolismo é endergônico e para que possa ocorrer necessitará de energia. (MOLINARO *et al.*, 2013)

Essas duas reações são acopladas quando há produção de uma molécula de energia em uma reação espontânea que será utilizada como fonte de energia em uma reação não espontânea, essa molécula é o ATP que é comum a todos os organismos.

O ATP e o ADP (adenosina difosfato) são análogos e capazes de produzir entre si um ciclo de hidrólise (quando uma molécula é quebrada ou alterada por uma molécula de H₂O) e fosforilação (quando um grupo fosfato é incorporado em uma molécula) que é fundamental para a troca de energia entre sistemas biológicos.

Assim, quando o ATP é hidrolisado gera energia + ADP. Consequentemente, quando o ADP incorpora um fosfato consome energia e gera ATP. Essas reações estão ilustradas na imagem a seguir:

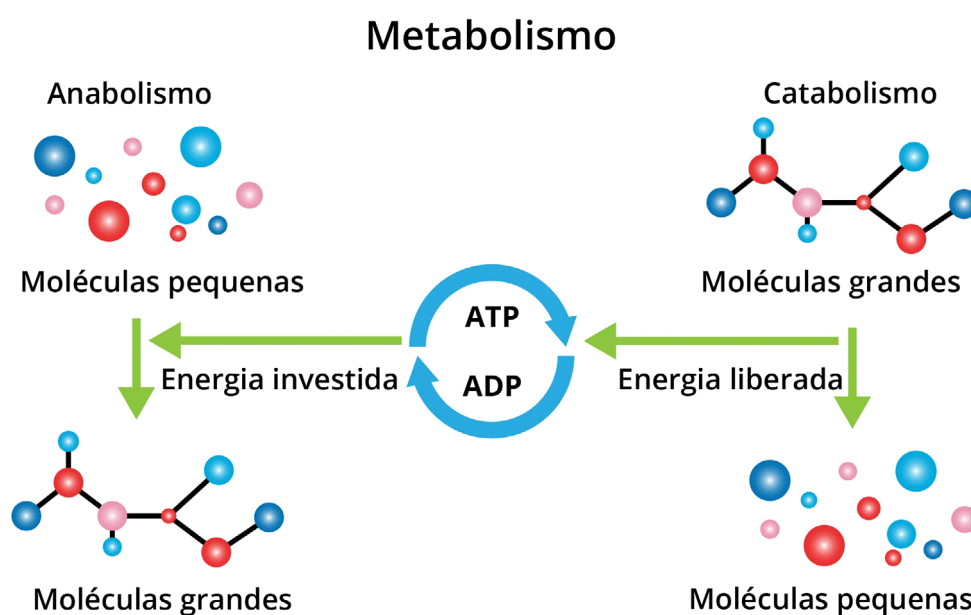


Figura 2 - Reações anabólicas e catabólicas do metabolismo celular

Fonte: Chutima Terapimonjun, Shutterstock (2025).

#pratodosverem: A imagem mostra a representação da energia liberada pelo catabolismo e consumida pelo anabolismo.

A molécula de ATP é produzida em três importantes vias metabólicas que, juntas, formam o processo de respiração celular:

- Glicólise;
- Ciclo de Krebs;
- Fosforilação oxidativa.

Gliconeogênese

No corpo humano e animal existem órgãos que não conseguem sobreviver sem a entrada de glicose em suas células. Antes de darmos início aos estudos das vias metabólicas que produzem ATP a partir de uma molécula de glicose, é importante entender qual mecanismo o corpo usa quando ela ainda não está disponível em concentrações ideais, como acontece, por exemplo, no jejum. O organismo, nesse caso, mobiliza glicose que fica estocada na forma de glicogênio armazenado no fígado.

Assim, a gliconeogênese nada mais é do que a síntese de glicose a partir de compostos não glicídios – o que é importante sempre que o organismo está em hipoglicemia, ou seja, com a taxa de glicose na corrente sanguínea baixa. Isso porque algumas células do corpo, como o cérebro e as hemácias, usam exclusivamente a glicose como fonte de energia e, por isso, sua concentração sanguínea não pode diminuir muito (KLEIN, 2014).

É importante não confundir gliconeogênese como o inverso da glicólise, ainda que a glicólise vá de glicose até piruvato e a gliconeogênese vá de piruvato até à glicose. Segundo Murray et al. (2014), embora as duas vias tenham sete reações em comum, há enzimas diferentes atuando nas reações de cada uma. Na verdade, quando uma via é estimulada, a outra será inibida, ainda que sua regulação seja feita por enzimas distintas. Outro ponto que separa as duas vias é que a gliconeogênese, além de consumir dois ATPs, necessita também de dois GTPs (uma molécula rica em energia, que, no lugar da adenosina tem uma guanina) para a formação de glicose. Ela também é uma via irreversível por demandar muito do organismo, diferente das reações da glicólise que são quase todas reversíveis.

Reações e Etapas da Gliconeogênese

A primeira reação para extrair glicose da molécula de glicerol é catalisada pela enzima glicerol quinase que, ao quebrar a molécula de ATP, transfere seu fosfato para o carbono 3 do glicerol, formando o glicerol-3-fosfato. Em seguida, pela ação da enzima glicerol 3-fosfato desidrogenase, ele é oxidado, perdendo hidrogênios transferidos para o NAD⁺. Ao final dessa reação há a diidroxicetona. Essa molécula, porém, é um composto intermediário da glicólise e, por isso, além de ser usada para produzir piruvato pela glicólise, pode ser usada também para produzir moléculas de glicose na gliconeogênese.

Como mencionado anteriormente, a glicose, na gliconeogênese, também pode ser obtida a partir do lactato e dos aminoácidos. Quando os músculos estão em alguma atividade física intensa fazem a fermentação láctica, a glicose é convertida em lactato, que chega ao fígado e se converte em piruvato, que será utilizado na gliconeogênese para formar glicose. O tecido muscular é rico em proteínas, que podem ser quebradas em aminoácidos e transportados sob a forma de alanina e glutamina. A alanina é transportada até o fígado, onde será convertida em piruvato (KLEIN, 2014).

Na gliconeogênese existem três desvios que contornam os passos irreversíveis da glicólise. O objetivo do primeiro desvio é converter o piruvato em glicose e, para que essa reação se inicie, a molécula de piruvato vai reagir com 1 molécula de gás carbônico, 1 de ATP e 1 de água que terá como produto 1 molécula de oxalacetato, 1 molécula de ADP e 1 fosfato inorgânico (que foi liberado do ATP).

Na segunda reação da gliconeogênese também haverá gasto de energia, mas, ao invés de utilizar uma molécula de ATP, será utilizada uma molécula de GTP. Então, o oxalacetato vai reagir com o GTP formando 1 molécula de fosfoenolpiruvato, 1 molécula de gás carbônico e 1 GDP. Quando uma molécula descarboxila (libera gás carbônico), ela também libera energia, que foi usada para produzir o fosfoenolpiruvato. Esse é o primeiro desvio que as reações da glicólise precisam sofrer para que o piruvato seja convertido em glicose. Pois, como já se sabe, a gliconeogênese não é o inverso da glicólise.

No segundo desvio ocorre a reversão da molécula de frutose-1,6-bifosfato, exigindo a incorporação de uma molécula de água. Com isso, é tirado um fosfato da molécula que vira frutose-6-fosfato + fosfato inorgânico. A gliconeogênese reverte essa reação sem que haja recuperação do ATP pois isso seria termodinamicamente impossível.

Como a gliconeogênese tem o objetivo de restaurar os níveis de glicose no sangue, é fundamental que a glicose formada na via seja liberada pela célula. E, para isso, é necessário retirar um fosfato da molécula de glicose-6-fosfato, pois era ele que fazia com que, lá no início da glicólise, a molécula de glicose ao entrar na célula não conseguisse retornar.

Assim, o terceiro desvio acontece de forma parecida com o segundo: ele irá reverter a glicose-6-fosfato também por uma hidrólise, ou seja, acrescentando uma molécula de água como no desvio anterior. Ao retirar um fosfato, gera uma molécula de glicose livre e um fosfato inorgânico para que possa, enfim, suprir as necessidades energéticas do corpo naquele momento.

Para recapitular o que foi estudado até aqui, lembre-se que, quando há demanda de mais energia, o músculo utiliza glicogênio e a quebra de glicogênio nele não depende do estado alimentar do indivíduo. Já o fígado é o órgão responsável pela liberação de glicose na corrente sanguínea, e a síntese e a degradação do glicogênio estão diretamente ligadas à taxa de glicemia.

A gliconeogênese é regulada de algumas formas. A enzima piruvato carboxilase é ativada quando há excesso de acetil-CoA, que sinaliza que a produção de energia já atingiu um determinado nível em que já não é necessária a conversão da glicose em ATP e, com isso, a glicose pode ser armazenada. Um outro ponto de regulação é a reação catalisada pela enzima frutose-1,6-bisfosfatase, que é ativada na presença de ATP e excesso de energia na célula. E, novamente, a síntese de glicose é preferida para que possa ser estocada posteriormente.

Quando a glicemia está reduzida, o hormônio glucagon sinaliza ao fígado para que ele sintetize e libere mais moléculas de glicose para o sangue. O fígado faz a quebra do glicogênio estocado ativando a via gliconeogênese. O inverso também será regulado pelo fígado: em situações de hiperglicemia, o hormônio insulina sinaliza a entrada da glicose nas células e ativa a via de glicólise para a produção de energia (MOLINARO *et al.*, 2013).



Curiosidade

A glicose-6-fosfato pode ainda se transformar em outro elemento no fígado, chamado de ácido glucorônico. Isso ocorre por meio da enzima glucoroniltransferase, um elemento que faz parte da via de detoxificação hepática e transforma elementos lipossolúveis em hidrossolúveis possibilitando sua excreção.

Glicólise

Segundo Klein (2014), a glicose é a fonte de energia utilizada pelo cérebro e pelas hemácias dos mamíferos. A molécula de piruvato obtida nessa via pode ser metabolizada de duas formas:

Sem oxigênio

A partir das fermentações láctica e alcoólica.

Com oxigênio

No caso da fosforilação oxidativa, que gera maior quantidade de ATPs.

Assim, a glicólise, por sua vez, é a via metabólica anaeróbica (que acontece na ausência do oxigênio), transformando a glicose em duas moléculas de piruvato e produzindo duas moléculas de ATP.

Etapas e Reações da Glicólise

A molécula de glicose possui receptores específicos conhecidos como GLUT que variam dependendo de sua localização. Os receptores GLUT 1 e 3 não dependem de insulina e são responsáveis pela captação basal de glicose na maioria das células. O GLUT 2 se localiza no fígado e no pâncreas e vai transportar a glicose somente quando esta estiver em grandes concentrações. Já o receptor GLUT 4, no tecido adiposo e muscular precisa da ação da insulina para seu funcionamento. O cérebro necessita da entrada da glicose a todo momento e não depende de insulina para isso.

Além de produzir 2 ATPs, a glicólise inicia a oxidação da molécula de glicose, o que significa dizer que a glicose começa a perder hidrogênios e elétrons. Estes serão passados para o NAD⁺ que se converte em NADH (coenzima Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina). O NADH tem como função levar elétrons ricos em energia para a cadeia respiratória.

Segundo Berg et al. (2014), a glicólise acontece em 10 reações. Em primeiro lugar há o chamado período pós prandial. Neste momento, ocorre quando a glicose entra na célula, e para que não saia é modificada incorporando um fosfato no carbono 6, com isso não consegue atravessar a bicamada lipídica da membrana celular por ser uma molécula com carga negativa. Formando o composto glicose-6-fosfato. Essa reação será catalisada pela enzima hexoquinase e isso envolve a quebra de 1 ATP. O primeiro ATP é gasto nesse momento.

Depois disso, há a conversão da glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato. Isso ocorre através da enzima fosfoglicose isomerase. É importante destacar que as moléculas de glicose e frutose são moléculas isômeras, o que muda de uma para outra é o formato da molécula. A frutose é uma molécula mais simétrica e isso vai facilitar quando a molécula for partida ao meio para gerar dois compostos com três carbonos cada.

Em seguida, ocorre a conversão da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-bisfosfato. Isso é possível a partir da incorporação de mais um fosfato (proveniente do ATP) agora no carbono 1. Essa incorporação torna a molécula ainda mais simétrica e a deixa pronta para ser dividida ao meio. A enzima que catalisa essa reação é fosfrutoquinase. Nesse momento ocorre, então, o gasto do segundo ATP da glicólise.

Em um quarto momento, a molécula de frutose é partida ao meio pela enzima aldolase, o que gera uma molécula de diidroxicetonaS fosfato e de uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato. Como a diidroxicetona não é utilizada na glicólise é necessário que seja convertida em gliceraldeído-3-fosfato (como são moléculas muito semelhantes, ou seja, isômeras, podem se converter uma na outra). A isomeração ocorre pela ação da enzima triose fosfato isomerase. Assim, são formadas duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato. Quando chegamos nessa etapa, todas as próximas reações estarão acontecendo em dobro, pois foram geradas duas moléculas de gliceraldeído.

Em seguida, há a conversão do gliceraldeído em 1,3-bisfosfoglicerato. Nessa reação está sendo produzido NADH e está sendo incorporado um fosfato inorgânico ao carbono 1. A enzima responsável é a gliceraldeído 3 -fosfato desidrogenase e essa enzima faz essa reação em duas etapas: Na primeira gera o NADH e, então, promove a entrada do fosfato. Quando o fosfato vem de um ATP, vem de uma molécula rica em energia, porém se é proveniente de um fosfato inorgânico não tem energia suficiente para se ligar ao gliceraldeído e por isso a enzima faz a reação em dois momentos. A oxidação do gliceraldeído, se faz importante pois gera energia para o fosfato, já que o fosfato inorgânico é pobre em energia e com isso ele não consegue se ligar diretamente ao ADP para gerar o ATP.

Na reação seguinte há a conversão do 1,3-bisfosfoglicerato em 3-fosfoglicerato. Isso ocorre pela ação da enzima fosfoglicerato quinase. Nesse momento, o fosfato foi transferido para o ADP. Ocorrendo então a formação do primeiro ATP produzido pela glicólise. Como todas as reações estão acontecendo em dobro, foram então produzidos dois ATPs. Temos até o momento o gasto de 2 ATPs iniciais e agora a produção de 2 ATPs, ou seja, o investimento inicial acaba de ser liquidado.

Depois, para continuar formando ATP, ainda ocorrerão outras reações na molécula de 3-fosfoglicerato. A enzima fosfoglicerato mutase vai transferir o fosfato que estava no carbono 3 para o carbono 2 produzindo a molécula de 2-fosfoglicerato. Esse rearranjo estrutural vai favorecendo a saída do fosfato. Nessa etapa, a célula retira uma molécula de H₂O e produz fosfoenolpiruvato. Essa redistribuição de elétrons dentro da molécula tornam a presença do fosfato altamente desfavorável, facilitando sua saída para que seja incorporado ao ADP novamente gerando ATP. Com a saída do fosfato chegamos à molécula de piruvato. Como sabemos que todas as reações estão acontecendo em dobro temos a formação de duas moléculas de piruvato e duas moléculas de ATP.

No total, foram formados 4 ATPs: dois consumidos no início das reações (com um saldo líquido final de 2 ATPs) e 2 moléculas de piruvato. O piruvato gerado será utilizado como substrato para as próximas vias respiratórias. Ele possui três destinos, segundo Klein (2014):

- Etanol;
- Lactato (na ausência de oxigênio);
- Gás carbônico (na presença de oxigênio).

Ciclo de Krebs

As vias para obtenção de ATP pelas fermentações na ausência de oxigênio geram uma baixa quantidade de energia. Quando o piruvato é degradado na presença de oxigênio (ou seja, em condições de aerobiose), a produção de energia é muito maior.

Isso ocorre ao longo do chamado ciclo de Krebs e também da fosforilação oxidativa. O ciclo de Krebs também é conhecido como ciclo do ácido cítrico ou ciclo dos ácidos tricarboxílicos e, além de ser o passo central do metabolismo da célula, também faz interface com outras vias como ao metabolismo de aminoácidos, como a beta oxidação e a síntese de ácidos graxos e de triglicerídeos.

Em resumo, o ciclo de Krebs gera apenas duas moléculas de ATP (a partir de dois piruvatos) e oxida (retira elétrons) compostos orgânicos como corpos cetônicos, carboidratos, aminoácidos, ácidos graxos entre outros. Essa oxidação desses elementos retira hidrogênios e elétrons que serão passados para o NAD e o FAD que irão se converter em NADH e FADH₂. Estes, por sua vez, irão para a cadeia respiratória e é com a energia desses elétrons que a cadeia vai produzir 28 moléculas de ATP, uma quantidade muito maior.

Assim, indiretamente, é o ciclo de Krebs que permite a geração de tanta energia. Para tanto, a glicólise gerou duas moléculas de piruvato que, quando adentram a mitocôndria, formam acetil-CoA e oxalacetato. Juntos, eles formam o citrato, que vem a sofrer uma sucessão de reações químicas para extrair hidrogênio e, assim, produzir elétrons à cadeia respiratória e formar energia.

No entanto, é importante fazer uma reflexão. Ao respirar, as pessoas expulsam o gás carbônico e o ciclo de Krebs oxida a matéria orgânica, retirando hidrogênios e elétrons e fazendo sobrar apenas o CO₂. Até o final do ciclo ocorre, então, uma oxidação completa da glicólise (ou seja, não sobra nenhum hidrogênio, apenas gás carbônico). Isso quer dizer que, quando as pessoas ingerem alimentos, as células irão oxidar os componentes da via glicolítica até que sobre o gás carbônico que cai na circulação sanguínea e expelido pelos pulmões na respiração.

Etapas

Segundo Berg *et al.* (2014), o ciclo se inicia a partir do piruvato. Neste momento, ocorre a sua conversão em acetil coenzima A (Acetil-CoA) por meio de uma descarboxilação, uma liberação de gás carbônico que libera energia e torna possível a entrada da coenzima A.

Na reação seguinte, o Acetil-CoA, perde sua partícula de coenzima A, fornecendo a energia necessária para se unir ao oxalacetato e formar o citrato, que é composto de seis carbonos. Essa reação é catalisada pela enzima citrato sintase.

O citrato formado é, então, isomerizado ao isocitrato, pois o radical carboxila precisa estar em uma posição que facilite a sua descarboxilação já que logo adiante mais uma molécula de gás carbônico irá sair. Essa reação, catalisada pela enzima aconitase, ocorre em duas etapas:

Desidratação

Quando ocorre a saída de uma molécula de água, gerando uma molécula de aconitato.

Incorporação de uma molécula de água

Que, em outra posição na cadeia, irá facilitar a saída de CO₂.

Quando o gás carbônico sai da molécula de isocitrato, ela é convertida em alfa-cetoglutarato. Nesse momento, o NAD⁺ absorve os hidrogênios do isocitrato e vira NADH e H⁺. No próximo passo, quando ocorre a conversão da molécula de alfa-cetoglutarato em succinil COA, a saída de mais um CO₂ da molécula de alfa-cetoglutarato é o que permite a entrada de coenzima A. A enzima responsável é a-cetoglutarato desidrogenase. Novamente o NAD⁺ surge receber hidrogênio se convertendo em NADH.

No passo seguinte, a Succinil COA será convertida em Succinato pela ação da enzima succinato sintetase. Ao perder sua coenzima A, libera energia para a célula e torna possível pegar um fosfato inorgânico que estava solto, assim o GTP pode transferir o seu fosfato inorgânico para um ADP, formando um ATP. Essa é a única etapa do ciclo de Krebs onde é formado de um composto pronto de alta energia.

Na próxima reação ocorre a transformação da molécula de succinato em fumarato. Neste momento, um FAD incorpora hidrogênios e elétrons e se torna FADH₂ (pois nesse ponto não tem energia suficiente para formar NADH). A enzima que catalisa a reação é succinato desidrogenase.

Em seguida ocorrerão duas reações para regenerar o oxalacetato. Para isso, o fumarato será convertido em malato por meio da entrada de uma molécula de água pela catalisada pela fumarase. E, na última reação, o malato se converte em oxalacetato. Neste momento, o NAD⁺, ao receber hidrogênio e elétrons, dá origem ao NADH e H⁺.



Figura 3 - As principais etapas do ciclo de Krebs

Fonte: Ashray Shah, Shutterstock (2025).

#pratodosverem: A imagem mostra as etapas e reações do ciclo de Krebs.

Assim, o saldo final do ciclo de Krebs é 4 NADH, 1 FADH₂ e 1 ATP. Embora não haja formação propriamente dita de ATP, o NADH e o FADH₂ acabam por gerá-lo quando se regeneraram.

O ciclo de Krebs está sujeito aos controles de concentração [ATP/ADP], [NADH.H/
NAD⁺] e [FADH₂/FAD⁺] e pode ser regulado também pelo nível de energia da célula. Assim, uma maior concentração de ATP inibe as enzimas isocitrato desidrogenase e α-cetoglutarato desidrogenase e, conseqüentemente, seus produtos de reação. O ciclo de Krebs nunca é interrompido e as substâncias que inibam as enzimas desse ciclo podem ser fatais para a vida da célula.

Embora não haja participação direta do oxigênio nessa via, esse é um ciclo que só ocorre em condições de aerobiose. Isso porque os NAD⁺ e os FAD necessários ao ciclo só podem ser regenerados na mitocôndria quando transferem seus hidrogênios para o oxigênio.

Cadeia Respiratória e Fosforilação Oxidativa

A fosforilação oxidativa acontece apenas em condições de aerobiose, nas quais o oxigênio faz a reoxidação das coenzimas através de uma cadeia de transporte de elétrons ou cadeia respiratória, como também é chamada.

Trata-se, portanto, de um processo, que corre no interior da mitocôndria, onde os compostos NADH e FADH₂, provenientes da glicólise e do ciclo de Krebs, são regenerados. Isso se faz necessário pois ambos possuem concentrações celulares muito reduzidas. O objetivo do NADH e do FADH₂ é entregar elétrons ao oxigênio, reação que produzirá água e energia para uma alta produção de ATP. Isso ocorre a partir da oxidação de glicose, gerando gás carbônico e água ao mesmo tempo.

Reações e Etapas da Cadeia Respiratória

Até então, o saldo deixado pelas vias metabólicas envolve a produção da glicólise e do ciclo de Krebs, que produziram poucas moléculas de ATP, mas também produziram NADH e FADH₂. Estas coenzimas têm a função de levar elétrons ricos em energia para a cadeia respiratória para que, nessa via, possa ser produzida uma quantidade maior de energia.

A cadeia respiratória precisa da participação de complexos protéicos e de carreadores, que farão a transferência dos elétrons até seu aceptor final, o oxigênio. Da molécula de piruvato até o fim do ciclo de Krebs são liberadas moléculas de CO₂, que são expelidas do organismo através da respiração. Enquanto isso, o oxigênio presente no ar é inspirado, chega aos pulmões e é levado à corrente sanguínea para entrar na célula e alcançar a mitocôndria. O oxigênio exerce a função de atrair elétrons pela chamada cadeia transportadora de elétrons.

Mas para o NADH participar da formação de ATP é preciso lembrar que na membrana interna da mitocôndria estão presentes o(a):

- Complexo I (NADHcoenzima Q oxidoredutase);
- Ubiquinona (que recebe os eletrons do Complexo I e o regenera, para que ele possa continuar a receber outros novos elétrons);
- Complexo III (Q-citocromo c oxidoredutase);
- Citocromo C (uma proteína que transporta os elétrons do complexo III para o complexo IV);

- Complexo IV (citocromo c oxidase);
- Um carreador fosfato;
- Enzima ATP sintase (ou ATPase ,que é um agregado enzimático também conhecida como complexo V).

Segundo Murray (2014), o NADH chega até a cadeia respiratória para entregar seu par de elétrons H^+ (com isso volta ao estado de NAD^+). O complexo I recebe esse par de elétrons ricos em energia e usa essa energia para transportar 4 íons H^+ do espaço interno da mitocôndria para o espaço entre a membrana interna e a externa. O par de elétrons vai passando pelas proteínas em direção ao O_2 . Quando passa pelo Complexo III doa novamente energia para bombear 4 H^+ . Ao chegar no complexo IV, já não detém tanta energia como antes e só consegue bombear 2 H^+ . No total, o NADH doou um par de elétrons que forneceu energia para bombear 10 H^+ . Nesse ponto, o par de elétrons finalmente chega ao oxigênio e forma água.

Os íons H^+ que possuem carga positiva serão atraídos para o lado de dentro da membrana interna da mitocôndria, onde a carga é negativa. Um H^+ retorna, então, para o espaço interno carregando consigo um fosfato inorgânico. Além desse H^+ , outros 3 H^+ adentram a membrana através da ATPsintase, fazendo literalmente a proteína girar. Com isso, ocorre a união do fosfato orgânico com a molécula de ADP que ali estava, formando então ATP.

Neste sentido, os mecanismos da cadeia respiratória podem ser resumidos da seguinte forma:

- Obtenção de elétrons ricos em energia;
- Acúmulo de íons H^+ através da energia desses elétrons;
- Utilização da energia do movimento do H^+ (ao retornarem ao interior da membrana interna mitocondrial) para produção de ATP.

Por isso, são necessários 4 H^+ para produção de uma molécula de ATP, já que o par de elétrons do NADH forneceu energia para bombear 10 H^+ . Assim, para cada NADH teremos a produção 2 moléculas e meia de ATP.

O $FADH_2$, por sua vez, inicia a reação entregando seus elétrons para o Complexo II (succinato-coenzima Q oxidoredutase). O par de elétrons segue as mesmas etapas percorridas na reação iniciada pelo NADH e, finalmente, se encontra com o oxigênio e forma água. Apenas 6 H^+ foram bombeados a partir da energia do $FADH_2$, ou seja, foi produzida uma molécula e meia de ATP.

Assim, depois de entender todos os processos e as vias para geração de energia, é preciso contabilizá-la. Se na glicólise foram produzidos 2 NADH e se no ciclo de Krebs foram gerados 8 NADH, então há um total de 10 NADH. Como na cadeia respiratória cada NADH produz 2,5 ATP, então foram produzidos 25 ATPs pelo NADH.

O ciclo de Krebs produz 2 FADH₂, então na cadeia estes dois geram energia para a produção de 3 ATPs. Quanto aos ATPs propriamente ditos, 2 são provenientes da glicose e 2 do ciclo de Krebs, totalizando 4 moléculas de ATP. A cadeia respiratória então contabiliza um total de 32 moléculas de ATP geradas a partir de uma molécula de glicose.

Conclusão

Neste material, você teve a oportunidade de:

- Entender a composição lipídica das membranas celulares e os principais tipos de transportes que ocorrem através das membranas;
- Relembrar conceitos de metabolismo celular, como catabolismo e anabolismo;
- Aprender sobre a moeda energética da célula, o ATP;
- Aprender a importância das principais vias metabólicas para a respiração celular;
- Entender todas as reações que acontecem na glicólise, na gliconeogênese, no ciclo de Krebs e na cadeia respiratória.

Referências

MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Vol. 3. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV), 2013.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. **Bioquímica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014.

MURRAY, R. K.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; RODWEL, V. W.; WEIL, P. A. **Harper bioquímica ilustrada**. 29 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

**CENTRO
UNIVERSITÁRIO
UNIGRANDE**

