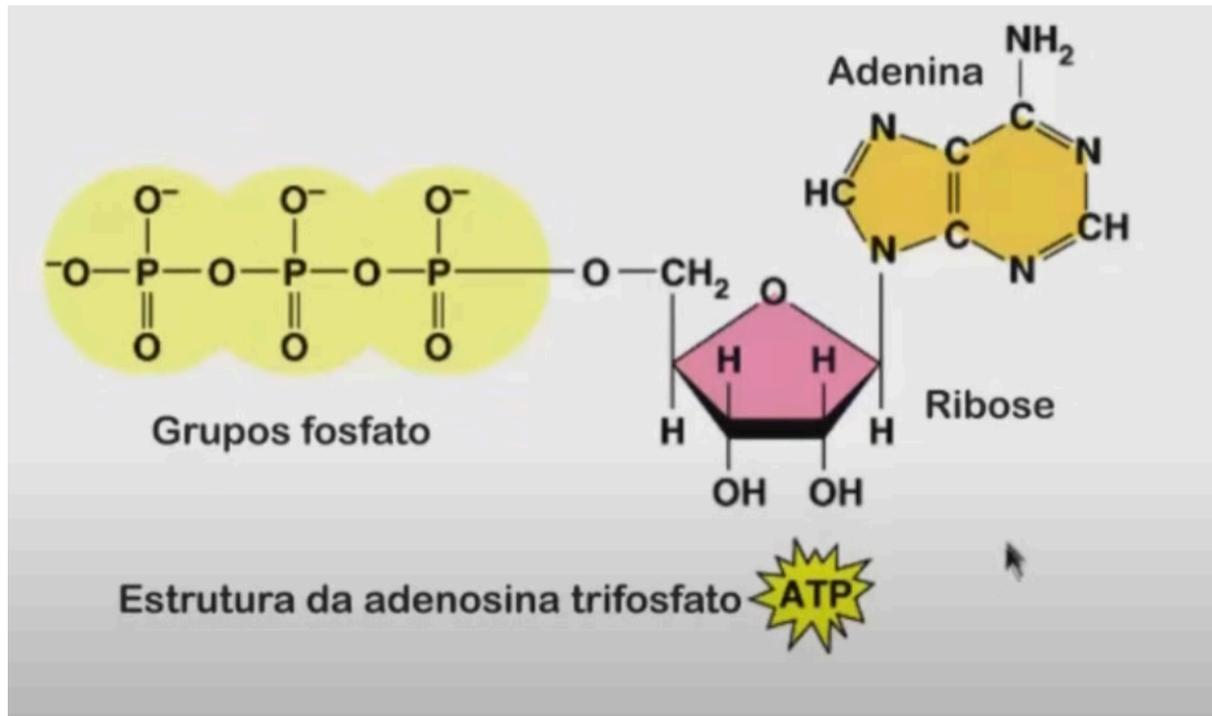


## Respiração Celular

A respiração celular é vital para nosso corpo. Se nossas células pararem de fazer respiração celular, não conseguirão produzir energia suficiente e acabarão morrendo. Então, a respiração celular é nada mais que o mecanismo mais eficiente que as nossas células têm de pegar compostos orgânicos e converter em energia que nós podemos utilizar.

Essa energia utilizável para nós está contida na molécula de ATP.



A molécula de ATP é formada por uma adenina, uma ribose e três fosfatos. Lembre-se que a energia que a gente retira dos alimentos é armazenada nas ligações entre os fosfatos. Portanto, para que nós façamos uso dessa energia, é necessário quebrar essas ligações, que irão liberar energia para as diversas reações da nossa célula.

Resumindo, na respiração celular iremos formar as moléculas de ATP. Ao serem quebradas as ligações entre os fosfatos, será liberada energia e o ATP se transformará em um ADP após a perda da ligação de um fosfato.

Esse ADP vai novamente se ligar a outro fosfato para novamente se transformar em ATP e ser quebrado para produção de energia e assim por diante.

Lembremos que nós não **armazenamos** energia em ATP, mas sim em lipídios por exemplo. Quando a gente fabrica ATP, ele está pronto a ser utilizado a qualquer momento pela célula.

Então, a gente já viu que a energia do ATP está presente na ligação entre os fosfatos.

Mas fica a pergunta: como a gente tira a energia de moléculas orgânicas e joga na molécula de ATP?

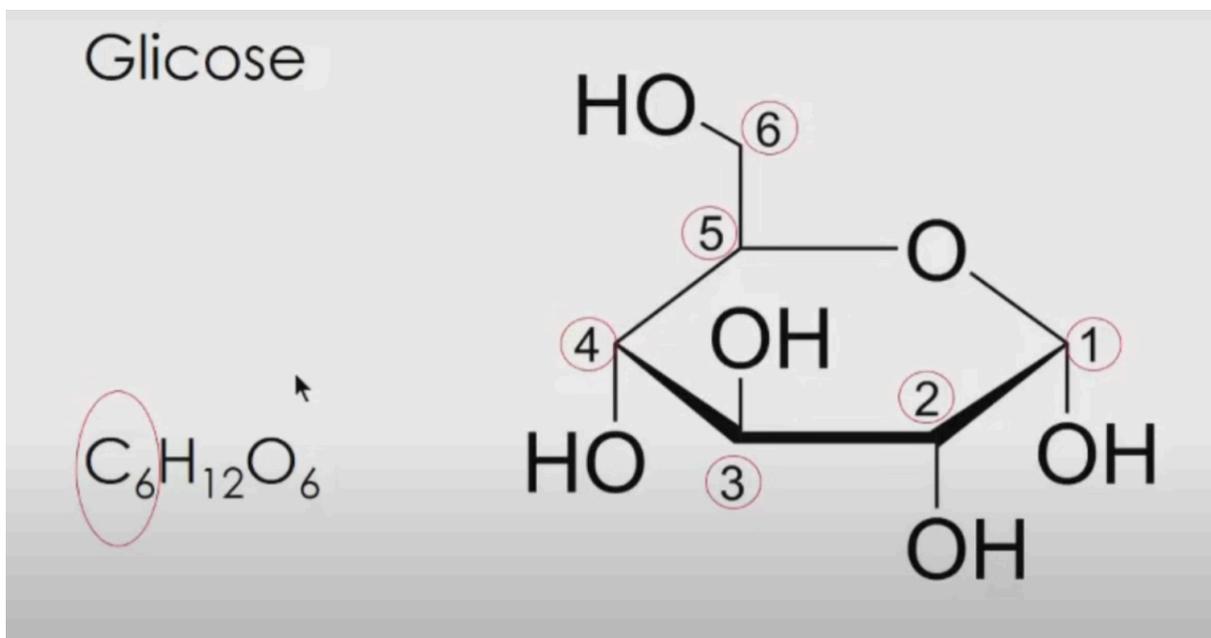
É aí que entra a respiração celular.

Vamos estudar a respiração celular com a glicose que é a que nós mais fazemos. Lembre-se que a glicose vem de alimentos ingeridos, principalmente os ricos em carboidratos. Esses açúcares que vem dos alimentos que a gente come como o pão, comemos moléculas muito grandes de açúcar como o amido.

Para extrair a energia desse açúcar, a gente quebra esses glicídios no nosso sistema digestório a partir de enzimas digestivas a fim de obter glicídios mais simples (monossacarídeos) que será a glicose. Essa glicose cai na nossa corrente sanguínea e é transportada a nossas células com o auxílio de um hormônio produzido no pâncreas: a insulina. Quando ela já está dentro da célula, aí sim começa o processo de respiração celular que para nós será dividida em três etapas : glicólise, ciclo de krebs e fosforilação oxidativa.

### **Glicólise**

É a quebra da glicose.



Perceba que a molécula de glicose possui 6 carbonos. Para começar a quebrar essa molécula, é preciso fazer o investimento de 2 ATPs. Perceba então que para começar a produzir ATP, primeiro você vai ter que gastar um pouquinho. Porém, ao longo dessa primeira etapa teremos ainda 2 ATPs de saldo positivo.

O principal objetivo da glicólise na verdade nem é produzir esses 2 atps de saldo, mas sim formar outras moléculas que continuarão na respiração celular.

Durante a quebra da glicose, são liberados elétrons ricos em energia. Estes elétrons nós temos que aproveitar. Para isso, entra uma molécula extremamente importante: os NAD<sup>+</sup>. Esses NAD<sup>+</sup> são moléculas com a capacidade de carregar elétrons ricos em energia e prótons de hidrogênio. Por isso, são apelidados de moléculas carreadoras de elétrons ou aceptores intermediários de elétrons.

Quando esses elétrons são liberados durante a quebra da glicose, esses NAD<sup>+</sup> capturam esses elétrons e se transformam em NADH. Então, tenha em mente que sempre que estiver escrito NAD<sup>+</sup> é porque essa molécula ainda não capturou os elétrons ricos em energia, ou seja, está na sua forma oxidada. Já quando estiver NADH, saiba que esses elétrons já foram capturados, ou seja, está na sua forma reduzida.

Durante a quebra da glicose, teremos duas moléculas de NADH. Além disso, a glicose é quebrada em duas moléculas iguais, cada uma com 3 carbonos (metade dos 6 que ela tinha). Essa molécula com 3 carbonos se chama piruvato, ou ainda ácido pirúvico.

### **Então, o processo da glicólise é o seguinte:**

Imagine a molécula de glicose. Há um investimento de 2 ATPs que logo se transformaram em ADP pois irão doar um fosfato para a glicose. Essa “doação” de fosfato tem como objetivo transformar a molécula de glicose em algo mais instável, e por isso, mais fácil de ser quebrada. Essa nova molécula formada pela adição dos fosfatos à molécula de glicose é a frutose 1,6 difosfato. Isso desencadeará diversas reações na molécula de frutose 1,6 difosfato instável que se partirá em duas (repara que isso ainda não é o piruvato). Essa ruptura da molécula libera elétrons ricos em energia e também prótons de hidrogênio. Ela está liberando energia! Os elétrons ricos em energia e os hidrogênios liberados serão capturados por 2 moléculas de NAD<sup>+</sup> que irão se transformar em NADH. Lembrando que são liberados 4 átomos de hidrogênio. 2 deles serão capturados pelo NAD<sup>+</sup>. Outros 2 vão ficar à deriva.

Também, nesse processo, dois íons fosfatos foram adicionados à nova molécula formada. Logo, teremos 2 fosfatos que foram doados pelos ATPs no início do processo, e mais dois fosfatos que foram adicionadas agora por enzimas. Logo, no total temos 4.

Em seguida, moléculas de ADP capturam os 4 fosfatos e se transformam em 4 ATPs. Depois disso, já teremos a formação dos dois piruvatos, cada um com 3 carbonos.

Nessas reações, teremos de lucro 2 piruvatos, 2 ATPs( 4 ATPs foram formados mas tivemos o gasto de 2 ATPs no início) e dois NADH. Esses ATPs já podem ser utilizados para as reações celulares agora. Porém, os piruvatos e os NADH vão para a mitocôndria para a sequência da respiração celular. Lembrando que esse processo todo de glicólise ocorre no líquido citoplasmático.



Então, na reação teremos que a glicose foi quebrada com o auxílio de 2 ATPs e a presença dos NAD<sup>+</sup> que carregaram elétrons ricos em energia e dois prótons de hidrogênio se transformando em NADH e o gasto de dois ATPs que cedem dois fosfatos para gerar instabilidade na molécula de glicose. No decorrer do processo, teremos a formação de quatro ATPs pois quatro ADPs ganham fosfatos ( dois ATPs de saldo) , dois NADH e dois hidrogênios ficam à deriva. Perceba então, que na glicólise não houve nem a formação de água, nem a formação de gás carbônico. Outra coisa importante a ser observada é que não houve o uso de gás oxigênio nenhum, logo podemos dizer que é fase anaeróbia.

Vale ressaltar que as reações citadas aqui e outras ainda que participam do processo da quebra da glicose em piruvato exigem obviamente de enzimas. Agora vamos fazer o link entre as matérias. Lembra que caso os lisossomos se rompam, os íons H<sup>+</sup> irão vazar para o citoplasma, tornando essa região mais ácida. As enzimas irão então desnaturar. Desnaturadas, elas não podem auxiliar nas reações, que deixam de ocorrer. Logo, não haverá glicólise e, conseqüentemente, não haverá as outras etapas nem a formação de ATP suficiente para as reações celulares, causando a morte da célula. Nada mais do que a gente estudou como autólise.

## Ciclo de Krebs

Lembrando que o objetivo da respiração celular é quebrar a molécula orgânica de glicose , liberando energia que será utilizada para a formação do ATP.

Agora, no ciclo de krebs, nós iremos pegar os ácidos pirúvicos e jogar eles para dentro da mitocôndria para continuar o processo de respiração celular. Quando o ácido pirúvico entra na matriz mitocondrial, ele logo reage com uma substância chamada de coenzima A. Nessa reação, é produzida uma molécula de acetilcoenzima A e uma molécula de gás carbônico(descarboxilação). Todas as vezes que tivermos uma reação de descarboxilação teremos aqui a liberação de CO<sub>2</sub>. Essa energia contida na ligação neste carbono que é perdido na forma de CO<sub>2</sub>

será capturada por um  $\text{NAD}^+$  que se transforma então em  $\text{NADH}$  ao capturar hidrogênio e elétrons.

Entretanto, não podemos esquecer que para cada molécula de glicose quebrada, teremos a formação de 2 moléculas de ácido pirúvico, logo duas moléculas de acetilcoenzima A formadas. Portanto, são dois ciclos, logo 2  $\text{NADH}$  nesse início (os valores serão multiplicados por 2).

Lembrando que o ciclo de krebs ocorrerá dentro da mitocôndria, no espaço chamado de matriz mitocondrial e precisará de gás oxigênio para acontecer, ao contrário da glicólise que era um processo anaeróbico.

Então vamos lá. Bom, como vimos, o ácido pirúvico entra lá na mitocôndria com seus 3 carbonos, reagem com a coenzima A formando a acetilcoenzima A. Nessa reação será liberada também uma molécula de  $\text{CO}_2$ . Logo, nessa reação de descarboxilação pode se dizer que haverá uma liberação de energia na forma de elétrons e hidrogênio que serão capturados por um  $\text{NAD}^+$ , transformando-se em  $\text{NADH}$ .

A acetil coenzima A possui apenas 2 carbonos.

No ciclo de Krebs há também uma substância chamada de ácido oxalacético que possui 4 carbonos. Esse ácido oxalacético vai se unir com o acetil. A coenzima se solta, uma vez que ela só servirá para acelerar essa reação do acetil com o oxalacetato. Logo, teremos uma combinação de um composto com apenas dois carbonos com outro portador de 4 carbonos, formando um composto de 6 carbonos denominado ácido cítrico.

Formado o ácido cítrico, temos o início, de fato, do ciclo de krebs em si. Lembrem-se que o objetivo básico é quebrar ligações dos compostos para ir liberando energia para formar moléculas altamente energéticas que podem ser na forma de um  $\text{ATP}$ , um  $\text{NADH}$  ou também um  $\text{FADH}_2$ .

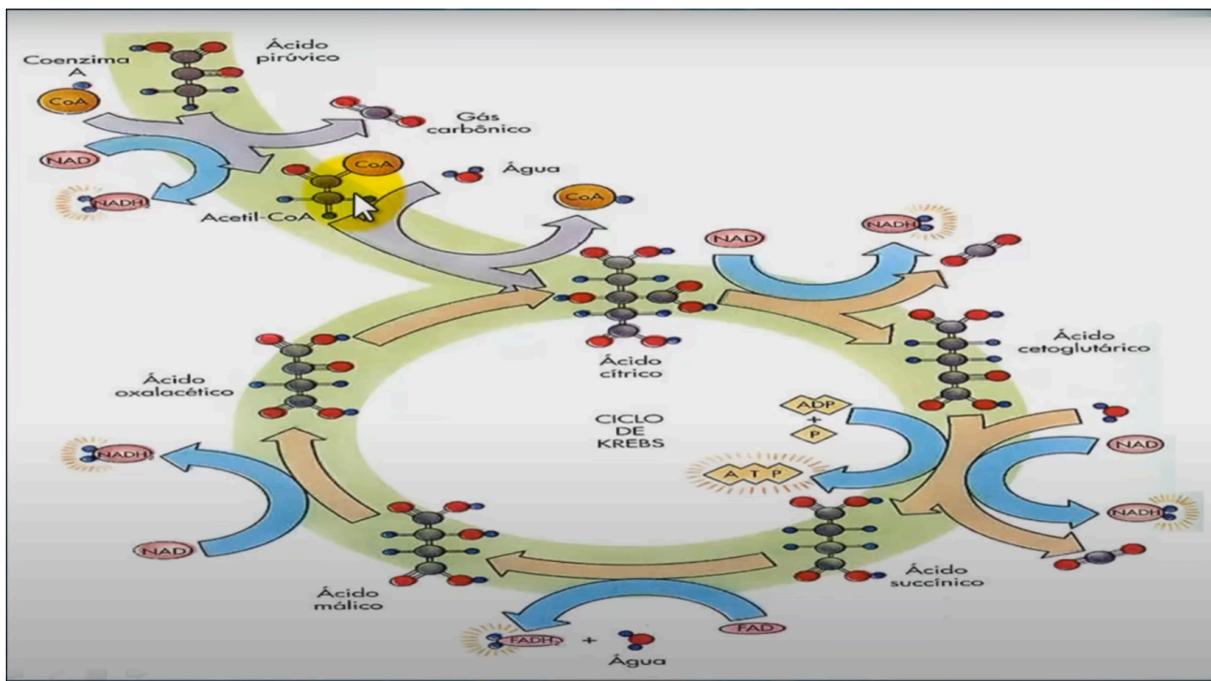
Esse ácido cítrico vai perder um carbono, se transformando no ácido denominado ácido cetoglutarato. Esse carbono perdido pelo ácido cítrico é liberado na forma de  $\text{CO}_2$ , e claro, se houve uma descarboxilação. uma quebra na ligação de carbonos, há uma liberação de energia na forma de elétrons e  $\text{H}^+$  que deverá ser captura pelo  $\text{NAD}^+$ , formando-se o  $\text{NADH}$ . Esse ácido cetoglutarato tem 5 carbonos. Ele perderá mais um, na forma de  $\text{CO}_2$ , tendo a formação de uma molécula de 4 carbonos chamada de ácido succínico. Detalhe, também haverá a formação de um  $\text{NADH}$ , mais, ainda, um  $\text{ATP}$  nesse passinho.

Agora é o seguinte. O que acontece é que os 2 carbonos que estavam na molécula de acetilcoenzima A no iniciozinho dessa etapa já foram perdidos nas reações de

descarboxilação na formação de  $\text{CO}_2$ . Então, perceba que o processo agora é transformar esse ácido succínico com 4 carbonos em a ácido oxalacético, ou oxalacetato, que também possui 4 carbonos. O que eu quero dizer é que as reações que virão agora não serão de descarboxilação (não haverá perda de carbono na forma de  $\text{CO}_2$ ). Apenas haverá a perda de hidrogênio (desidrogenação) e a perda de oxigênio.

O ácido succínico se transforma em ácido málico havendo a quebra de ligações não carbônicas mas que liberam energia que formam o  $\text{FADH}_2$ . Lembrando que o  $\text{FADH}_2$  também carrega elétrons, assim como o  $\text{NADH}$ . Porém ele consegue carregar menos energia quando comparado com o  $\text{NADH}$ .

Esse ácido málico se transforma, finalmente, em ácido oxalacético com reações de desidrogenação, conseqüentemente, com liberação de energia, formando mais um  $\text{NADH}$ . Repare que agora temos novamente o oxalacetato, que poderá se combinar novamente a outro acetil com ajuda da coenzima A, formando um verdadeiro ciclo.



Importante salientar que eu só consigo quebrar as ligações carbônicas na presença do gás oxigênio para formar o  $\text{CO}_2$ . Então, se não tiver gás oxigênio, não há quebra de carbonos e, conseqüentemente, não ocorre o ciclo de krebs nem a produção de energia na forma de  $\text{NADH}$ ,  $\text{FADH}_2$  e  $\text{ATP}$ . Por isso a importância de respirar.

Detalhe: em UM ciclo de krebs, se contarmos desde da reação do ácido pirúvico com a coenzima A, temos a formação de 4  $\text{NADH}$ , 1  $\text{FADH}_2$ , 3  $\text{CO}_2$  e 1  $\text{ATP}$ . Mas lembre-se sempre que para cada molécula de glicose, teremos a formação de 2 ácidos pirúvicos, ou seja, 2 acetil. Logo, são 2 ciclos de Krebs, então, ao todo, 6  $\text{CO}_2$ , 2  $\text{ATP}$ , 8  $\text{NADH}$  e 2  $\text{FADH}_2$  nos 2 ciclos de krebs.

É interessante lembrar que quando você faz o ciclo de krebs, você libera  $\text{CO}_2$ . A gente, obviamente, não percebe mas o  $\text{CO}_2$  que a gente expele na nossa respiração vem lá da nossa respiração celular que tá acontecendo dentro das nossas células.

Então, isso quer dizer que aquilo que você come e é utilizado para a formação de ATP sai do seu corpo na forma de GÁS CARBÔNICO. Então, aquilo que o seu sistema digestivo absorveu da comida vai sair pelo ar na forma de  $\text{CO}_2$  pois o seu corpo pega a glicose do alimento, joga para dentro da célula, começa a quebrar essa glicose, joga para dentro da mitocôndria. O que sobra dessa glicose entra no ciclo de krebs e começa a liberar  $\text{CO}_2$ . Esse  $\text{CO}_2$  nada mais é do que carbonos que estavam na glicose. Esse  $\text{CO}_2$  sai da célula e vai entrar no seu sangue por difusão, chegar até o pulmão e será expirado para fora.

Então o ciclo de krebs nada mais é do que ir quebrando ligações entre carbonos liberando energia que será capturada por NADs e um FADH e 1 ATP.

É importante lembrar que até agora a gente só produziu 4 ATPs ( 2 na glicólise e 2 no ciclo de krebs, contando os 2 ciclos). Porém, a gente produziu ao longo das etapas 10 NADH ( 2 na glicolise e 8 nos ciclos de krebs) e 2 FADH<sub>2</sub>( no ciclo de krebs). Agora, esses carinhas vão ser levados para a última fase da respiração celular: a fosforilação oxidativa.

## Fosforilação Oxidativa

Ela consiste em pegar todos os NADH e FADH<sub>2</sub> que foram produzidos ao longo da glicólise e do ciclo de krebs e pegar a energia contida dentro dessas moléculas e transferir essa energia para formar ATP. Essa última etapa ocorre nas chamadas cristas mitocondriais que são invaginações da membrana interna da mitocôndria. Nas cristas teremos as proteínas da cadeia transportadoras de elétrons, fundamentais para ocorrer essa etapa.

Bom, todo NADH e todo FADH<sub>2</sub> que foram produzidos chegam aqui para participar da cadeia respiratória . Cada NADH libera seus elétrons ricos em energia, se transformando em NAD + que voltam lá para desempenhar as outras etapas. Esses elétrons que foram liberados vão passar por proteínas da cadeia transportadoras de elétrons que têm alto potencial de redução. Para cada proteína que eles passam, eles liberam um pouco de energia que irá promover o bombeamento de prótons H<sup>+</sup> para o espaço entre as membranas da mitocôndria. Lembre-se que os elétrons do NADH passam por mais proteínas transportadoras do que os elétrons liberados pelo FADH<sub>2</sub>, portanto, o FADH<sub>2</sub> tem um pouco menos de participação no bombeamento dos prótons.

Aqui que vem a grande questão dessa etapa. Eu falei que haverá um bombeamento de  $H^+$  para o espaço entre as membranas. Eles então estarão acumulados ali de maneira não espontânea. Por isso, eles estão buscando se difundir novamente para dentro da membrana interna. Porém, ele só poderá fazer isso passando pela chamada ATP sintase, visto que esses prótons  $H^+$  não conseguem simplesmente passar pela bicamada fosfolipídica interna da mitocôndria.

Quando eles passam por dentro da ATP sintase, eles promovem o giro dessa proteína que libera energia necessária para unir grupos fosfato a moléculas de ADP, formando o ATP.

Curiosidade: cada NADH forma 3 ATP, pois seus elétrons passam por 3 proteínas, promovendo o bombeamento de 3 prótons. Já o FADH<sub>2</sub> produz 2 ATP pois seus elétrons passam por apenas 2 proteínas e assim bombeiam 2 prótons.

Com os 10 NADH dessa etapa, produzimos 30 ATP. Com os 2 FADH<sub>2</sub>, produzimos 4 ATP. Somados com os 2 ATP da glicólise e os 2 ATP dos ciclos de krebs, temos 38 ATP por molécula de glicose.

O último passo é saber que os  $H^+$  e os elétrons que já foram transportados vão ser capturados pelo gás oxigênio, o aceptor final de elétrons, formando a molécula de água.

Se não tiver oxigênio, não temos os aceptores finais de elétrons. Esses elétrons vão ficar presos às proteínas, gerando o engarrafamento de elétrons. Se todas essas proteínas estão ocupadas, elas não vão conseguir mais roubar os elétrons do NADH e do FADH<sub>2</sub>.

Se o NADH e o FADH<sub>2</sub> não perdem elétrons, não haverá nem o bombeamento de hidrogênio para a produção de ATP, nem NAD e FAD livres para as outras etapas.

Por isso, o ciclo de Krebs também vai ser interrompido pois ele depende dos NAD livres.

## **Casos Especiais**

### 1- Gases Tóxicos

Monóxido de Carbono (CO)

O monóxido de carbono é um gás que possui grande afinidade com átomos de ferro(lembrando os possíveis Nox do ferro, que são +2 e +3).

Como esses compostos possuem grande afinidade, o monóxido de carbono irá se prender ao ferro e dificilmente irá se soltar, o que, no nosso corpo, vai acabar prejudicando alguns processos como veremos agora.

Primeiramente, imagine uma hemácia. Bom, sabemos que as hemácias têm a capacidade de transportar gás oxigênio no nosso sangue e isso se dá devido a presença das hemoglobinas dentro da hemácias que conseguem carregar  $O_2$ . As hemoglobinas, por sua vez, são basicamente proteínas associadas ao ferro.

Se o CO possui grande afinidade com o ferro, deduz que ele se prenderá a essas hemoglobinas que estarão rodando carregando monóxido de carbono. Quando isso ocorre, chamamos essas hemoglobinas de carboxi-hemoglobina.

O problema é que a afinidade que o ferro possui com o CO é maior do que com o  $O_2$ . Portanto, percebe-se que quando o CO se une ao ferro, eles dificilmente se soltaram, o que acaba prejudicando o transporte do outro composto que deveria estar associado a hemoglobina: o  $O_2$ .

Além disso, depois de um bom tempo, pesquisadores observaram que o CO tem também outro efeito, agora, direto na mitocôndria.

O que acontece é que uma das proteínas da cadeia transportadora de elétrons lá da etapa da fosforilação oxidativa, o Citocromo C, possui, em sua constituição, átomo de ferro  $3+$ .

Desse modo, levando, obviamente, em consideração o fator da afinidade, o CO se prenderá a essa proteína que, por sua vez, estará ocupada, indisponível para o transporte dos elétrons.

Por isso, podemos dizer que haverá um engarrafamento de elétrons, logo, essas proteínas não vão mais trabalhar como agentes oxidantes do NADH e do FADH<sub>2</sub>. Logo, esses compostos não estarão na forma livre (NAD<sup>+</sup> e FAD) para atuar no ciclo de Krebs, que irá parar também. Então, dá para perceber que dá um problema generalizado.

## Cianetos

O cianeto pode aparecer na forma de gás cianídrico (HCN) cianeto de potássio (KCN) entre outras. Entretanto, sempre que nos referirmos a cianetos, queremos dizer que haverá um carbono ligado por ligação tripla com um nitrogênio e, obviamente, para completar seu octeto, estará também ligado a outro elemento. O que é importante entender é que esses cianetos se ligam no ferro dos citocromos C da cadeia transportadora de elétrons, impedindo o transporte dos elétrons. Se não

acontece essa cadeia respiratória, a produção de ATP despenca, o que pode levar à falência dos órgãos.

## 2 - Desacopladores

Desacopladores são substâncias que permitem a volta do  $H^+$  do espaço intermembranoso para dentro da membrana interna da mitocôndria por fora da ATP sintase.

Lembrando o processo: na cadeia respiratória (fosforilação oxidativa) os elétrons são transportados pelas proteínas da cadeia, liberando energia que será utilizada para o bombeamento dos íons  $H^+$  para o espaço entre as membranas. Esse  $H^+$  acumulado de forma não espontânea, tem a tendência a voltar para dentro da membrana interna. Ele, então, irá passar pela ATP sintase, o que por sua vez, libera energia que será utilizada para a formação do ATP.

Entretanto, existem substâncias chamadas de desacopladores que permitem a volta do  $H^+$  por fora da ATP sintase. Lembrando que, quando esse  $H^+$  voltar por meio do desacoplador, ele estará realizando um transporte passivo (a favor do gradiente de concentração, logo espontâneo), realizando um processo exotérmico, liberando energia. Quando esse transporte era feito por dentro da ATP sintase, a proteína iria converter a energia liberada na formação do ATP. Agora, quando esses  $H^+$  passam por dentro do desacoplador, a energia é liberada de forma bruta, ou seja, produz calor.

Em outras palavras, os desacopladores produzem calor ao invés de ATP.

Bom, o que acontece é que, segundo a 2ª Lei da Termodinâmica, toda vez que transformamos um tipo de energia em outra, parte da energia é dissipada como calor. Então, perceba que, normalmente, já acabamos, talvez não intencionalmente, produzindo calor. Agora, quando temos o desacoplador, produzimos muito mais calor do que na ausência dele.

Ou seja, sem o desacoplador - muito ATP e pouco calor.  
Com o desacoplador - pouco ATP e muito calor.

Algumas substâncias naturais podem atuar como desacopladores, como o caso do hormônio tiroxina da tireoide. Quem tem muita tiroxina (hipertireoidismo) vai acabar gerando muito calor e pouco ATP. Algumas consequências são a hipertermia (temperaturas mais altas do que o normal) o que acaba aumentando a sudorese (seu corpo suava mais, para compensar a alta na temperatura).

A pessoa com hipertireoidismo irá produzir menos ATP do que o normal (por conta do desacoplador). Agora, vamos pensar um pouco: se a pessoa produz menos ATP

por glicose, ela, logicamente, precisará consumir mais glicose para poder produzir a quantidade normal de ATP. Se ela consome muita glicose para produzir taxas normais de ATP, ela acaba queimando rapidamente a glicose disponível. Portanto, em seguida consumirá o glicogênio. Não suficiente, ela acaba consumindo gordura como fonte de energia e, dessa forma, emagrece mais facilmente.

Outro exemplo de desacoplador é a termogenina. Ela é uma proteína encontrada nas mitocôndrias de um tipo de tecido adiposo chamado de tecido adiposo marrom. Esse tecido basicamente serve para queimar gordura para liberar calor. Esse tipo de desacoplador vai ser encontrado, por exemplo, nos mamíferos recém-nascidos. Pensa no exemplo do bebê. O bebê nasce e ele está sempre coberto, cheio de roupinha de frio. Isso serve pois o corpo do bebê é pequeno. Lembrando daquela tal lei de Spencer (a gente só viu numa aula de laboratório ano passado se eu não me engano) que diz que quanto menor uma estrutura, maior a relação superfície-volume. E quanto maior essa relação, o corpo perde calor com maior facilidade. Logo, pelo corpo do bebê ser muito pequeno, a relação superfície-volume dele é muito grande, logo ele perde calor com muita facilidade. Por isso que parece que ele está sempre com frio.

Para compensar essa fácil perda de calor, eles vão ter tecido adiposo marrom que, por sua vez, contém proteínas termogeninas que serão um tipo de desacoplador para tentar liberar mais calor e aquecer o bebê.

Isso também é encontrado em animais polares, que vivem em clima frio.